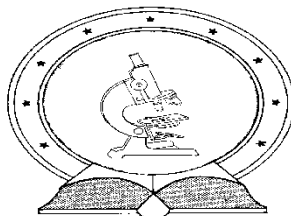


DE TTK



1949

ÚJ TÍPUSÚ GLÜKOPIRANOZILIDÉN-SPIRO- HETEROCIKLUSOK ÉS C-GLÜKOPIRANOZIL-1,2,4- TRIAZOLOK ELŐÁLLÍTÁSA

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés

Szabó Erzsébet Katalin

Témavezető: Dr. Somsák László

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018.

*Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács **Kémiai Tudományok Doktori Iskola K/5 „Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája”** programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.*

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2018. június 20.

a jelölt aláírása

*Tanúsítom, hogy **Szabó Erzsébet Katalin** doktorjelölt **2013-2016** között a fent megnevezett Doktori Iskola **K/5** programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult.*

Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2018. június 20.

a témavezető aláírása

Új típusú glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok és C-glükopiranozil-1,2,4-triazolok előállítása

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

Írta: **Szabó Erzsébet Katalin** okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok doktori iskolája
K/5 program (Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája)
keretében

Témavezető: Dr. Somsák László

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Kövér Katalin	
tagok:	Dr. Herczegh Pál	
	Dr. Jekő József	

A doktori szigorlat időpontja: 2018. június 18.

Az értekezés bírálói:

Dr.		
Dr.		

A bírálóbizottság:

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

Az értekezés védésének időpontja: 2018

Köszönetnyilvánítás

Elsősorban köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és értékes szakmai tanácsaival segítette.

Köszönetet mondok *Prof. Dr. Patonay Tamás* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén lehetővé tette.

Szeretném megköszönni a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport minden tagjának a munkám során nyújtott szakmai segítségüket és baráti támogatásukat. Külön köszönetemet szeretném kifejezni *Dr. Kun Sándor* tudományos munkatársnak, hogy munkámat figyelemmel követte és szívesen segített bármilyen felmerülő kérdésben. Köszönöm közvetlen labor- és munkatársaimnak – *Kaszás Tímeának, Szennyes Eszternek, Kiss Mariannak, József Jánosnak, Kánya Nándornak* – a mindennapi segítségüket és a derűs légkört, amelyben a szürke hétköznapiak is könnyebben teltek.

Köszönettel tartozom *Dr. Kiss Attila* egyetemi adjunktusnak, *Dr. Nagy Lajos* egyetemi docensnek és *Dr. Nagy Tibor* egyetemi adjunktusnak a tömegspektrometriai mérésekért valamint *Prof. Dr. Szilágyi László* professzor emeritusnak és *Dr. Batta Gyula* egyetemi tanárnak az NMR mérések és kiértékelések kapcsán nyújtott segítségükért.

Köszönöm *Nagy Károlyné* vegyésztechnikusnak a mindennapi munkában nyújtott segítségét.

Köszönöm *szüleimnek, húgomnak, kedvesemnek és barátaimnak* a végtelen türelmüket, állandó biztatásukat és támogatásukat.

A kutatás az NKFIH K109450 és a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 számú projektek keretében, az utóbbi esetében az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
2. Irodalmi áttekintés	3
2.1. Szénhidrát-anyagcsere	3
2.2. A szénhidrát-anyagcsere rendellenességei	5
2.3. A cukorbetegség típusai	6
2.3.1. Etiológiai csoportosítás	6
2.3.2. Alzheimer-kór = 3-as típusú cukorbetegség?	8
2.4. Terápiás lehetőségek a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére	8
2.5. A glikogén foszforiláz enzim	10
2.6. A GP katalitikus helyéhez kötődő glükózanalóg inhibitorok és az ismert szerkezet – hatás összefüggések	13
2.7. Biológiai vizsgálatok eredményei	23
3. Saját vizsgálatok	24
3.1. Célkitűzés	24
3.2. O-acil védett (1'R)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-tiazolin-4-onok előállítása	26
3.2.1. 2-Aril-5,5-diszubsztituált tiazolin-4-onok előállításának általános lehetőségei	26
3.2.2. Szintetikus előzmények glükopiranozilidén-spiro-tiazolin típusú vegyületek előállítására	27
3.2.3. Kísérletek 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-ariltiazolin-4-onok előállítására	28
3.2.4. Az előállított glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok és -tiazolidinonok szerkezetének bizonyítása	35
3.3. (1'S)- illetve (1'R)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-imidazolin-4-onok előállítása	39
3.3.1. 2-Aril-5,5-diszubsztituált-imidazolin-4-onok előállításának általános lehetőségei	39
3.3.2. Kísérletek C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid gyűrűzárására	40
3.3.3. C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil)formamidok előállítása	41
3.3.4. C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil)formamidok gyűrűzárási reakciói	48
3.3.5. A gyűrűzáras mechanizmusának vizsgálata és a megfigyelt melléktermékek keletkezésének magyarázata	52
3.4. Újabb C-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása	56
3.4.1. A 3-β-D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására vizsgálni kívánt szintézisutak	56
3.4.2. N-Acil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamidok szintézise és kísérletek 1,2,4-triazollá alakításukra	56

3.4.3. Kísérletek 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására perbenzoilezett C- β -D-glükopiranozil-tioformamidból kiindulva	58
3.4.4. Diszubsztituált C-glükopiranozil-1,2,4-triazolok előállítása N-glükopiranozilkarbonil-tiokarboxamidokból	62
4. Szerkezet – hatás összefüggések	64
5. Kísérleti rész	67
5.1. Glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok előállítása	68
5.1.1. Általános eljárás (1' <i>R</i>)-1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-ariltiazolin-4-onok (98, 101, 102, 107) előállítására	68
5.1.2. Általános eljárás (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>)-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-alkoxi-2-feniltiazolidin-4-onok előállítására (117-120)	72
5.2. Glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok előállítása	75
5.2.1. Általános eljárás C-(1-amido-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (123, 124) előállítására	75
5.2.2. Általános eljárás C-(1-arilidénamino-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (129-132) előállítására	77
5.2.3. Általános eljárás a C-(1-arilidénamino-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- α -D-glükopiranozil)formamid (133, 140-142) előállítására	79
5.2.4. Általános eljárás a benzoil védett glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok (144-151) előállítására	82
5.2.5. Általános eljárás az <i>O</i> -benzoil védőcsoportok eltávolítására a glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok esetében	86
5.3. C-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása	90
5.3.1. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (109) acilezési reakcióihoz	90
5.3.2. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (171) acilezési reakcióihoz	93
5.3.3. Általános eljárás 1,5-diszubsztituált-3-(2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézisére	95
5.3.4. Általános eljárás az <i>O</i> -benzoil védőcsoportok eltávolítására az 1,2,4-triazol származékok esetében	100
5.3.5. Általános eljárás <i>N</i> -szubsztituált aril-tiokarboxamidok előállítására	103
5.3.6. Általános eljárás 5-aril-3-(2'-amino-2'-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok (211, 212) előállítására	105
6. Összefoglalás	107
7. Summary	109
8. Irodalomjegyzék	113
9. Függelék	121
9.1. Konfiguráció meghatározás ECD mérések és számítások alapján a 114 és a 119 vegyületek esetében	121
9.2. Kísérletek glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok előállítására	123
9.3. Gyűrűzárási reakció követése ¹ H NMR méréssel	125

Rövidítések

absz.	vízmentes	IGF	inzulinszerű növekedési faktorok
Ac	acetylcsoport	IGT	csökkent glükóztolerancia
Ar atm.	argon atmoszféra	kat.	katalitikus mennyiség
AD	Alzheimer-kór	K _i	enzim-inhibitor
AMP	adenozin monofoszfát		disszociációs állandó
ATP	adenozin-5'-trifoszfát	MW	mikrohullámú besugárzás
Bz	benzoylcsoport	NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undek-7-én	NOE	mag Overhauser hatás
DM	diabetes mellitus (cukorbetegség)	NPht	<i>N</i> -ftálimido-csoport
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid	OGTT	orális glükóztolerancia teszt
DMSO	dimetil-szulfoxid	PPAR- γ	peroxisóma proliferáció aktiválta receptor- γ
DPP-4	dipeptidil-peptidáz 4	PDB	fehérje adatbázis (Protein Data Bank)
ECD	elektronikus cirkuláris dikroizmus	py	piridin
ekv.	ekvivalens	RMGP	nyúl vázizom glikogén foszforiláz
ESI	elektroporlasztásos ionizáció	rt	szobahőmérséklet
GDM	terhességi diabetes mellitus	Ser14	14-es szerin oldallánc
GLP-1	glükagonszerű peptid 1	SGLT-2	nátriumfüggő-glükóz kotranszporter 2
GP	glikogén foszforiláz	UDP	uridin-difoszfát
His377	377-es hisztidin oldallánc	TDDFT	időfüggő sűrűség- funkcionál elmélet
HLGP	emberi máj glikogén foszforiláz	TFA	trifluorecetsav
HSQMBC	többkötéses heteronukleáris egykvantum korreláció	T1DM	1-es típusú diabetes mellitus
IC ₅₀	50 %-os gátló hatáshoz szükséges inhibitor koncentráció	T2DM	2-es típusú diabetes mellitus
IDF	Nemzetközi Diabétesz Szövetség	VRK	vékonyréteg kromatográfia
IFG	emelkedett éhomi vércukorszint	WHO	Egészségügyi Világszervezet
		4Å MS	4 angström méretű molekulaszita

1. Bevezetés

A cukorbetegség a 21. század egyik legjelentősebb globális egészségügyi problémája, mely évről-évre járványszerűen terjed. 2017-es statisztikai adatok alapján (International Diabetes Federation, IDF) a diabétesz 425 millió embert érint világszerte, melyből az esetek körülbelül felében (193 millió embernél) még diagnosztizálatlan a betegség. Ez azt jelenti, hogy a felnőtt népesség ~9 %-a cukorbeteg, tehát átlagosan 11 emberből 1 szenved ebben a megbetegedésben. A legtöbb országban a vezető halálokok közé tartozik, 2017-ben megközelítőleg 4 millió ember halála köthető ehhez a kóros állapothoz.¹

A huszadik század végétől a cukorbetegség száma drámai módon növekszik, és ha ez a továbbiakban is folytatódik, a becslések szerint 2045-re a 693 millió főt is elérheti a betegek száma (a népesség 10 %-a). A legjelentősebb növekedés az alacsony és közepes jövedelmű országokban várható (Ázsia, Afrika és a dél-amerikai térségben) a következő néhány évben. Magyarországi adatokat tekintve mintegy 1 millió ember esetében ismert a cukorbetegség, de a fel nem ismert betegek száma hazánkban is jelentős lehet, így a becslések szerint másfél-kétmillió ember szenved ismert vagy ismeretlen módon diabetesben, ill. kórmegelőző állapotaiban.² Amellett, hogy a cukorbetegség világméretű egészségügyi krízis, komoly gazdasági probléma is. Nemcsak ez egyes betegek és családjaik számára jelent nagy pénzügyi terhet (különösen akkor, ha a hosszú távú következmények miatt csökkent munkaképességgel is társul), hanem az országok egészségügyi szervezeteit is lényegesen megterheli. Becslések szerint 2015-ben a világ teljes egészségügyi kiadásának 12 %-át fordították diabéteszes megbetegedések kezelésére, amely költségek tovább emelkedtek: 2017-ben 727 milliárd amerikai dollárt jelentett világszinten.³

A cukorbetegség (*diabetes mellitus*) egy anyagcsere-rendellenesség, amelyet a megnövekedett vércukorszint jellemez (hiperglikémiás állapot). A sejtek számára a legfontosabb energiaforrás a glükóz, aminek a véráramból a sejtekbe történő transzportjához szükséges egy hormon, az inzulin. Ha a szervezet nem képes

elegendő inzulin termelésére vagy nem képes megfelelően felhasználni az inzulint, akkor a glükóz továbbra is kering a véráramban, és ezáltal megemelkedik a vér glükóz koncentrációja. Hosszú távon ez a hiperglikémiás állapot okoz súlyos szövődeményeket (szív- és érrendszeri megbetegedések, veseelégtelenség, szem- és idegkárosodás) az ún. glikációs folyamatok által, és emiatt korai halálozáshoz vezethet.⁴ A betegség felismerése sokszor későn történik meg, gyakran a kialakult szövődemények kezelése során derül fény a kiváltó okként jelenlevő diabéteszre.⁵

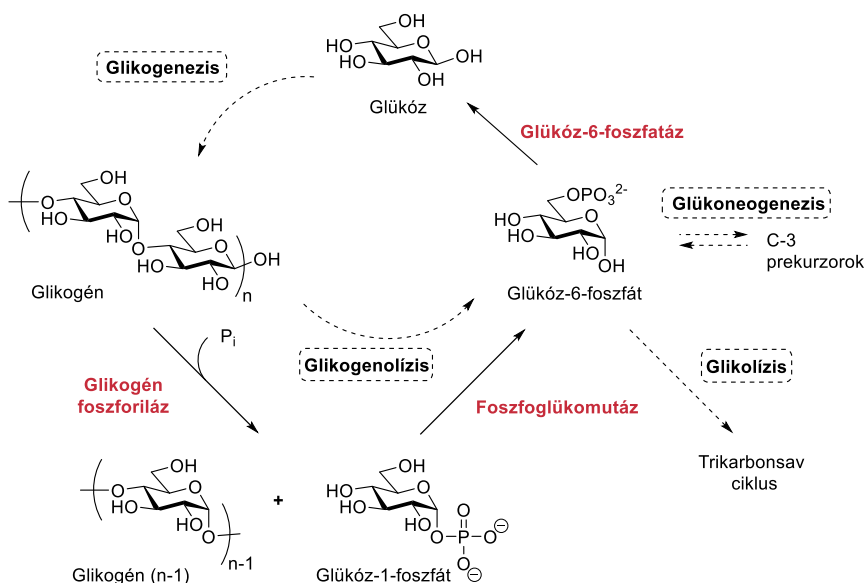
A betegek döntő többsége (több, mint 90 %) a 2-es típusú betegségben (T2DM, type 2 diabetes mellitus) szenved, amikor a szervezet vagy nem elegendő mennyiségben termel inzulint, vagy pedig a sejtek nem képesek azt megfelelően hasznosítani. A T2DM gyógyítása jelenlegi ismeretek szerint nem lehetséges, a kezelése során fontos, hogy a normál vércukorszinthez közeli állapotot tartsunk fenn. Ekkor általában nem szükséges a külső inzulinbevitel, hanem orálisan szedhető antidiabetikumokkal szabályozható a vércukorszint, amit egészséges diétával és mozgással, sporttal kell kiegészíteni. A gyógyszeres kezeléseknek ugyanakkor számos hátrányuk is van, egyrészt nem minden betegnél hatásosak, másrészt fennáll a hipoglikémia veszélye. További gondot okoz, hogy egyéb káros mellékhatások léphetnek fel a használatuk során, és emiatt sok beteg fel is hagyja a gyógyszerei szedésével, amivel elősegíti a szövődemények kialakulását.⁶⁻⁸

A szervezetben a májnak központi szerepe van a vércukorszint kialakításában. Ismert, hogy a 2-es típusú diabéteszes betegek esetében megnő a máj glikogén lebontásból származó glükóztermelése, ezért új terápiás lehetőségként felmerült a folyamatot katalizáló enzimnek, a glikogén foszforiláznak a szelektív gátlása. Dr. Somsák László kutatócsoportjában az enzim katalitikus helyéhez kötődő glükózanalog inhibitorok előállítására területén több mint 20 éve folynak kutatások. Többféle vegyületcsalád tagjai is hatásosnak bizonyultak: *N*-acil-*N'*-glikozil-karbamidok, *C*-β-*D*-glükopiranozil-heterociklusok, glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok. Doktori kutatásaimat az utóbbi két területen végeztem, amelyek új, öttagú spiro-heterociklust tartalmazó glükopiranozilidén származékok és *C*-glükozil-1,2,4-triazolok szintézisét célozták meg.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Szénhidrát-anyagcsere^{9,10}

A növényi fotoszintézis fő terméke a glükóz, amely fontos tápanyag az élő szervezetek számára. Az emberi sejtek esetében is a fő energiaforrás, sőt egyes sejtípusok csakis a glükózt képesek hasznosítani (vörösvértestek, agyszövet). Fontosságát jelzi, hogy az emberi szervezetben a szénhidrát-anyagcsere egyben a glükóz metabolizmusát jelenti. A szénhidrát-anyagcserében négy fő útvonalról beszélhetünk (1. ábra), amelyek mindegyike glükózt termel, vagy azt hasznosítja.



1. ábra: Az emberi szervezetben lejátszódó glükózanyagcsere vázlata¹¹

A glikolízis a szervezet minden sejtjében aktív, a glükóz lebontását jelenti ATP termelése mellett. Ezzel ellentétes folyamatban a glükoneogenezis energia felhasználásával nem szénhidrát prekurzorokból végzi a glükóz szintézisét. A glikogenolízis a glikogén lebontásával glükóz-1-foszfátot termel, amit a foszfoglükomutáz enzim glükóz-6-foszfáttá alakít. A glikogén a májban és az izmokban található glikopolimer, amelyben α -1,4-es glikozidos kötésekkel

kapcsolódnak glükóz molekulák, valamint α -1,6-os kötésekkel elágazásokat is tartalmaz. Az izom glikogén energiaforrásként szolgál, itt a glükóz-6-foszfát a glikolízisbe lép be, ám rendkívüli fizikai munka szükséges a glikogén mobilizálásához. A májbeli glikogénből a glükóz-6-foszfát glükózt állít elő, ami a végkeringésbe tud belépni, így a glikogén bármikor hozzáférhető glükózzraktárt jelent a szervezet számára. A negyedik fő anyagcsere folyamat a glikogenezis az izomban és a májsejtekben aktív, ahol a bőséges tápanyagot glikogénné alakítva raktározza el a szervezet. Komplex szabályzás alatt álló folyamatokról van szó, amelyek összehangolt működését számos hormon és a metabolitok koncentrációja által befolyásolt enzimműködés biztosítja. A szervek közül a máj központi szereppel bír a szervezet glükóz homeosztázisának fenntartásában, ugyanis a glikogén lebontásával képes a véráramba glükózt juttatni és így a vércukor szintentartásában vesz részt. Az inzulin az egyedüli vércukorszint-csökkentő hatással rendelkező hormon, a sejtek glükóz felvételéhez elengedhetetlen, így kiemelt fontosságú.

Ha a szervezetben inzulinhiány vagy csökkent inzulin hatékonyság (inzulinrezisztencia) alakul ki, a vérbeli glükóz koncentráció megemelkedik, és ekkor beszélhetünk diabéteszes állapotról. A betegség kezelésekor a glikémiás kontroll létfontosságú, ami a 2-es típus esetében legtöbbször vércukorszint-csökkentő gyógyszerekkel megvalósítható. Mivel a glükózanyagcsere összetett módon szabályzott a szervezetben, a gyógyszeres terápiák számára számos beavatkozási pont lehetséges a vércukorszint befolyásolása érdekében.¹² Jelenleg is többféle hatásmechanizmus alapján működő antidiabetikumok vannak forgalomban, és intenzív kutatások folynak újabb gyógymódok kifejlesztésére.^{13,14} Megfigyelték, hogy a diabéteszes betegeknél különös módon megnő a máj glükóztermelése, így új terápiás módszert jelenthet, ha ezt a folyamatot visszaszorítjuk.¹⁵ A glikogenolízis kulcsenzime, a glikogén foszforiláz alkalmas terápiás célpontja lehet az ezen irányú kutatásoknak, ugyanis gátlása révén a máj glikogén lebontásából származó glükóztermelése korlátozható lenne.^{11,16,17}

2.2. A szénhidrát-anyagcsere rendellenességei

A cukorbetegség diagnózisa a megfelelően magas (küszöbérték feletti) vércukorszint észlelésén alapszik, de a szénhidrát-anyagcserezavar többféle stádiumban jelentkezhet. Magyarországon a WHO ajánlásának megfelelő kritériumok alapján állapítják meg a glükózanyagcsere stádiumait (1. táblázat), melyhez az éhomi vércukorszint és az orális glükóztolerancia teszt (OGTT) eredményét használják fel.^{18,19} A szénhidrát-anyagcsere enyhébb zavarát jelzi az az állapot, amikor a vércukorszint már emelkedett, de még nem éri el a cukorbetegség diagnózisához szükséges küszöbértéket. Ilyen, az egészséges glükóztolerancia és a diabéteszes állapot közti átmeneti stádiumok az emelkedett éhomi vércukorszint (impaired fasting glycaemia, IFG) és a csökkent glükóztolerancia (impaired glucose tolerance, IGT), melyeket együttesen prediabétesznek neveznek. Az IDF becslése szerint 352 millió ember él IGT-vel a felnőtt népességből (7,3 %), akiknek kb. a fele még 50 év alatti. Ekkor magas a kockázat a 2-es típusú diabétesz kialakulására, bár nem minden esetben fejlődik tovább. Egyre több tanulmány áll rendelkezésre, amely alátámasztja, hogy az életmódbeli változtatásokkal hatékonyan kezelhető ez az állapot, sőt már orális antidiabetikumokat is alkalmaznak a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásának megelőzése érdekében.²⁰

1. táblázat: Szénhidrát-anyagcsere állapotok diagnosztikai kritériumai

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glükóz koncentráció (mmol/L)	
	Éhomi	OGTT 2 órás érték
Normális glükóztolerancia	≤ 6,0	< 7,8
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	6,1 – 6,9	< 7,8
Csökkent glükóztolerancia (IGT)	≤ 7,0	7,8 – 11,0
Diabetes mellitus	≥ 7,0	≥ 11,1

2.3. A cukorbetegség típusai

2.3.1. Etiológiai csoportosítás^{1,5,19}

Etiológiai (kóroktani) szempontú csoportosítás alapján négy alapvető típusa különíthető el a cukorbetegségnek (WHO, 2006):

- *1-es típusú diabetes mellitus (T1DM):*

A betegség általában egy autoimmun folyamat révén alakul ki, amikor a szervezet védekező rendszere megtámadja a β -sejteket a hasnyálmirigyben, amely ezáltal további inzulin termelésre már nem képes. Kialakulásának pontos oka nem ismert és jelenlegi tudásunk alapján nem megelőzhető. Leginkább fiatalokban (gyermekek, serdülők) jelentkezik, bár már azonosítottak felnőttkorban kialakuló formákat is (felnőttkori látens autoimmun diabétesz: latent autoimmune diabetes in adults, LADA). Néhány esetben nem mutatható ki autoimmun folyamat és a betegség kóreredete ismeretlen, ekkor idiopátiás 1-es típusú diabéteszként jelölik, és az ázsiai, afrikai területeken gyakoribb ez a fajta megbetegedés. Az állapot kezelése mindennapos külső inzulinbevitelt igényel, e nélkül halálhoz vezet, de ma már rendelkezésre állnak rövid és hosszú hatású inzulinkészítmények is. Rendszeres vércukorszint ellenőrzés mellett, valamint diétával és egészséges életmóddal elkerülhetők a diabéteszrel kapcsolatos szövődmények, ezáltal hosszú egészséges életre van lehetőség.

- *2-es típusú diabetes mellitus (T2DM):*

A betegek túlnyomó többsége (több mint 90 %) 2-es típusú betegséggel rendelkezik. Ekkor a szervezet képes inzulin termelésre, de a sejtek rezisztenciája miatt egyre nagyobb mennyiségben van szükség az inzulinra, amire kezdetben a hasnyálmirigy fokozott inzulintermeléssel reagál, ám idővel kimerül és ezeknél a betegeknél is inzulinhiány jön létre. Ez a folyamat lassan, évek során alakul ki és eleinte nem jár jellegzetes tünetekkel. A későbbi időszakban előforduló panaszok (fáradtság, szájszárazság, szomjúság érzés, zsibbadó vagy bizsergő érzés a kézfejen vagy a lábfejen, gyakori vizeletürítés, homályos látás, lassan gyógyuló sebek, jó étvágy melletti súlycsökkenés) sem egyértelműek, emiatt a kór felismerése nehézkes, gyakran csak előrehaladott állapotban történik meg. Ennek tulajdonítható, hogy

átlagosan minden felismert cukorbetegre jut egy diagnosztizálatlan beteg is. Kialakulásának okai nem teljesen ismertek, a genetikai tényezők mellett szoros kapcsolatban áll az elhízással és a mozgásszegény életmóddal. Leggyakrabban 35 éves kor felett jelentkezik, de napjainkban egyre fiatalabb korban alakul ki, így gyermek- és ifjúkorban is előfordulhat.²¹ A betegség jelenleg nem gyógyítható, tüneti kezeléssel próbálják kontrollálni a vércukorszintet. A kezelés összetett terápiát jelent: orális hipoglikémiás szerek szedése mellett szükség van életmódváltásra, diétát és mozgást is beépítve a mindennapokba.

- *Terhességi (gesztációs) diabetes mellitus (GDM):*

Olyan, hiperglikémiát okozó szénhidrátanyagcsere-zavar, amely a terhesség során alakul ki vagy akkor kerül felismerésre. Előfordulhat, hogy a diabétesz már a terhesség előtt is fennállt, de akkor még nem diagnosztizálták (pregesztációs diabétesz, az esetek ~10 %-a). Mivel veszélyes állapot, és komplikációkat eredményezhet a terhesség során, a kismamáknál diabétesz-szűrést végeznek a terhesség 24-28. hetében (OGTT-vel). Kezelése diétával történik, vagy ha ez nem elegendő, akkor inzulinterápiát alkalmaznak. Legtöbbször átmeneti zavart jelent a szervezetben és a szülés után elmúlik, habár a későbbiekben fokozott kockázatot jelent a T2DM kifejlődésére.²² A GDM-mel diagnosztizált nők kb. felénél 5-10 éven belül kialakul a T2DM, valamint a GDM mellett született gyermekek esetében nő a fiatakkori elhízás, az IGT és a diabétesz rizikója is. Az IDF becslése szerint 21,3 millió nőt (a születések 16 %-át vagyis 6-ból 1-et) érintett a terhességi hiperglikémia valamilyen formája 2017-ben.

- *Egyéb speciális diabétesz-formák:*

Ebben a csoportban a diabétesz szokatlan formái találhatók, amelyek lehetnek genetikai zavar vagy a hasnyálmirigy megbetegedései folytán kialakuló állapotok, gyógyszerek és más anyagok által indukált megbetegedések, infekciókhoz társuló diabétesz-formák, endokrinopátiák (pl. Cushing-szindróma). A monogén diabétesz jelentősége folytán külön említést érdemel, hiszen a megbetegedések mintegy 5 %-áért felelős, de nagymértékben alul- illetve félrediaosztizálják.^{23,24} Egyetlen gén mutációja következtében alakul ki a cukorbetegség ekkor, tehát pontosan ismert a

kiváltó ok, és lehetőség van személyre szabott eredményes kezelésre. Ma már genetikai vizsgálatokkal kimutatható ez a diabétesz forma, de így is sok esetben felderítetlen vagy helytelenül kezelt állapot.

2.3.2. Alzheimer-kór = 3-as típusú cukorbetegség?

A legújabb kutatási eredmények szerint szoros kapcsolat lehet a cukorbetegség és a kognitív károsodással járó állapotok között. Az Alzheimer-kór (Alzheimer's disease, AD) esetében az agyban az idegsejtek pusztulása történik, ami komplex folyamat eredménye, de feltehetően az inzulin, ill. az inzulinszerű növekedési faktorok (IGF) jelátviteli zavaraira vezethető vissza. Újabban egyre több tanulmányban utalnak az Alzheimer-kórra 3-as típusú diabéteszként, mivel patomechanizmusában fontos szerepe lehet az agyszövet inzulinrezisztenciájának. Az inzulinrezisztencia ugyanis az agyban is hasonló biokémiai következményekkel jár, mint más szervek és szövetek esetében, és mivel a glükóz az agy elsődleges energiaforrása, a felvételében és a felhasználásában jelentkező zavar a neuronok „éhezését” eredményezi. A kóros állapot súlyos következményekkel jár, oxidatív stresszt okoz, felborul a sejtek homeosztázisa, majd fokozott sejthalálhoz vezet. A legújabb kutatási eredmények szerint a cukorbetegség és az AD neuropatológiai mechanizmusában számos közös pont lehet, így az antidiabetikus szerek alkalmazása ígéretes terápiás stratégiát jelenthet az AD-betegek számára. Ugyanakkor még további kutatások szükségesek a hiperglikémiás állapot és az AD közti kapcsolat alaposabb megismerésére, valamint annak érdekében, hogy az inzulin-érzékenyítő terápia valóban megvalósítható legyen az AD kezelésekor.²⁵⁻³¹

2.4. Terápiás lehetőségek a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére

Mivel heterogén csoportokat foglal magába a megbetegedés, így nagy az igény a minimális mellékhatásokkal járó gyógyszerek kínálatának bővítésére.³² A kórélettani ismeretek gyarapodása és a gyógyszeripari fejlesztések folytán az antidiabetikumok köre jelentősen szaporodott az elmúlt 10-15 évben.^{13,33} Új hatástani

csoportok (az inkretintengelyen ható dipeptidil-peptidáz 4 (DPP-4) gátlók, a glükagonszerű peptid 1 (GLP-1) mimetikumok és a nátriumfüggő-glükóz kotranszporter 2 (SGLT-2) gátlók) jelentek meg, valamint bővült a rendelkezésre álló készítmények száma, és a különböző hatásmechanizmusú szerek kombinációi is elérhetőek.³⁴⁻³⁶ A diabétesz felismerését követően a kezelése általában életmódterápiával (diéta, naponta fizikai aktivitás) kezdődik, amelynél nagyon fontos a beteg együttműködése, önmenedzselése. Emellett orálisan szedhető antidiabetikumokra is szükség van a legtöbb esetben, majd ha a hiperglikémiás állapot továbbra is fennáll, inzulin injekciók következnek. Jelenleg az orvosok számára 9-féle (8-féle + inzulin) vércukorszint-csökkentő készítménycsoport érhető el, viszont számos mellékhatással is rendelkeznek ezek a gyógyszerek (2. táblázat).

2. táblázat: A gyógyszeres terápia lehetőségei a kettes típusú cukorbetegségben szenvedők számára

Sor	Antidiabetikum típusa	Hatás mechanizmusa	Hátrányok
1.	Biguanidok (Metformin)	AMP kináz aktiválása (vagy még kérdéses)	emésztőrendszeri panaszok, B ₁₂ vitamin hiány, tejsavacidózis
2.	DPP-4-gátlók	gátolják a DPP-4 aktivitást	bőrgyógyászati panaszok, szívelégtelenség
3.	SGLT-2-gátlók	gátolják az SGLT-2 fehérjét	genitális fertőzések, ketoacidózis, vesekárosodás veszélye
4.	GLP-1 receptor agonisták	GLP-1 receptorok aktiválása	injekció, emésztőrendszeri panaszok, vesekárosodás veszélye, fejfájás
5.	Tiazolidindionok (Pioglitazon)	PPAR- γ aktiválása	súlygyarapodás, gyakori csonttörés, ödéma, szívelégtelenség
6.	Szulfonil-karbamidok	szulfonil-karbamid receptorhoz kötődve zárják a K ⁺ _{ATP} -csatornát	súlygyarapodás, hipoglikémia veszélye
7.	Glinidek		
8.	α -Glükózidáz inhibitorok	α -glükózidáz enzim gátlása	emésztőrendszeri panaszok
9.	Inzulin	inzulin receptorhoz kötődés	injekció, súlygyarapodás, hipoglikémia veszélye

Monoterápiaként az elsőként választandó vércukorszint-csökkentő gyógyszer a metformin, majd három hónapos kezelést követően, ha nem megfelelő a hiperglikémiás állapot javulása, kettős vagy hármas kombinációban is szedhetők az antidiabetikus gyógyszerek. Egyre gyakrabban használt szerek az inkretintengelyen ható készítmények, mivel alkalmazásuk során jó tapasztalatok adódtak (kellően hatékonyak, jól tolerálhatóak és könnyen kombinálhatóak). Ezzel párhuzamosan már csak minimális arányú az akarbóz (alfa-glükózidáz gátló) és a pioglitazon (tiazolidindion) használata, valamint a glinidek adása ma már korszerűtlennek tekinthető az előnyösebb tulajdonságú DPP-4-gátlók megjelenése révén. A legújabb hatástani csoportot az SGLT-2 szelektív gátlói jelentik, melyek legelső képviselője, a Dapagliflozin 2012-ben Forxiga® néven került forgalomba.³⁷ Ezek a gyógyszerek a vesében található SGLT-2 fehérjék reverzibilis gátlásával csökkentik a glükóz visszaszívását a véráramba, és fokozzák a glükóz vizelettel történő távozását (naponta 70 gramm glükóz is ürülhet). A szervezet inzulin-függő rendszereit nem befolyásolják, valamint számos előnyös hatásuk is lehet (testsúly-, vérnyomáscsökkenés), de bizonyos esetekben komoly mellékhatásokat (csontsűrűség csökkenés, ketoacidózis, súlyos húgyúti gyulladás) is tapasztaltak az alkalmazásuk során. Mivel csak néhány éve alkalmazzák az antidiabetikumok ezen csoportját, a hosszútávú alkalmazás biztonságosságával kapcsolatos tanulmányok még nem állnak rendelkezésre.

2.5. A glikogén foszforiláz enzim^{38,39}

A glikogenolízis útvonalának első, sebességmeghatározó lépését katalizáló enzim a glikogén foszforiláz (GP, EC 2.4.1.1), ami a glikogén nem redukáló vége felől glükóz-1-foszfátként hasít le glükóz egységeket. Két azonos, ~97 500 Da molekulatömegű alegység alkotja, és háromféle szöveti izoformája létezik: az izom, az agy és a máj GP, melyek 80 %-os szekvencia homológiát mutatnak.

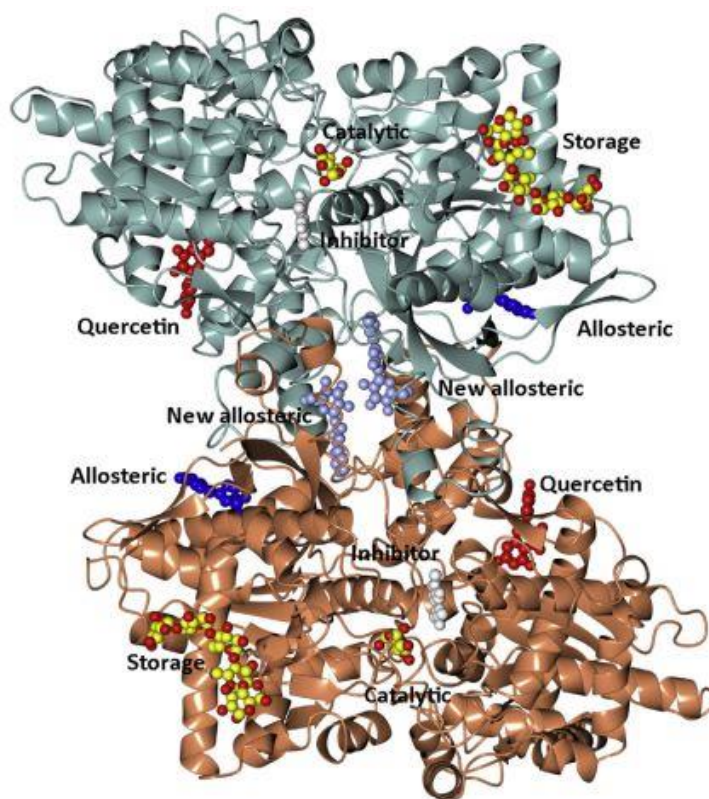
A GP allosztérikus effektorok és reverzibilis foszforiláció által szabályzott enzim. Az aktív formája a Ser14-es oldalláncon a foszforiláz kináz által foszforilált GP_a, míg a foszforilálatlan forma, a GP_b inaktív. Az enzim kvaterner szerkezetét

tekintve két egymásba alakítható formája létezik: a kis szubsztrát affinitású T (tense) állapot, és a nagy szubsztrát affinitású R (relaxed) állapot. A T forma esetében a katalitikus hely részben blokkolt a rendezetlen 280-as hurok (282-286 aminosavegységek) által, míg az R állapotban a katalitikus hely szabadon hozzáférhető a glikogén, mint szubsztrát számára. A foszforiláció illetve különböző allosztérikus aktivátorok kötődése (pl. AMP) az egyensúlyt az R állapot felé tolja el. Ezzel ellentétes irányban a glikogén foszforiláz foszfátáz enzim defoszforilációja valamint inhibitorok kötődése (pl. glükóz) segíti az R állapotból a T állapotba történő alakulást.^{40,41}

A GP rendkívül alaposan tanulmányozott enzim, a PDB adatbázisban több, mint 200 szerkezetet találhatunk, melyek többsége az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiás vizsgálatainak eredménye. Változatos szerkezetű, nagyszámú vegyületet vizsgáltak az enzim inhibitoraként, és az így nyert strukturális ismeretek birtokában már szerkezet alapú inhibitor tervezésre is lehetőség nyílik.⁴² Jelenleg 7 kötőhelyét ismerjük az enzimnek (2. ábra), melyek közül leginkább tanulmányozott a katalitikus hely, az allosztérikus és az új allosztérikus hely.^{43,44}

Katalitikus hely (Catalytic site): A monomer egységek középső részén, az enzim felületétől ~15 Å mélyen elhelyezkedő csatorna, mellette található az esszenciális piridoxál foszfát kofaktor. Az inhibitorok ide kötődve elősegítik az enzim kevésbé aktív T formájának kialakulását azáltal, hogy stabilizálják a 280-as hurok zárt pozícióját, és így a katalitikus hely már nem hozzáférhető a glikogén szubsztrát számára. A 280-as hurok rendkívüli rugalmassága miatt az inhibitor molekulák szerkezetének optimalizálása kihívást jelentő feladat.

Allosztérikus hely (Allosteric site): A katalitikus helytől ~30 Å-re találjuk ezt a kötőhelyet, a két monomer egység érintkezésénél. Különféle foszforilált vegyületeket ismer fel, mint pl. AMP, IMP, ATP, glükóz-6-foszfát, NADH, UDP-glükóz. A ligandumok ide kötődve a gátlóhatást azáltal fejtik ki, hogy a kötődésükkel versengenek a fiziológiás aktivátor AMP-vel vagy stabilizálják az enzim inaktív T konformációját.



2. ábra: A GP dimer szerkezete és a legfontosabb kötőhelyei⁴⁴

Új allosztérikus hely (New allosteric site): A dimer szerkezet középső üregében, az alegységek kapcsolódásánál helyezkedik el. Indol kötőhelynek is nevezik, ugyanis elsőként a Pfizer kutatói által előállított indol-2-karboxamid származékok kötődését figyelték meg itt.

Inhibitor hely (Inhibitor site): Koffein vagy nukleozid kötőhelyként is ismert. Az enzim felületén helyezkedik el, a katalitikus hely bejáratának közelében. Változatos szerkezetű heterociklusos molekulák kötődése lehetséges itt: purin származékok (adenin, koffein), nukleozidok (adenozin, inozin), nukleotidok (AMP, IMP, ATP), flavonoidok (krizin, flavopiridol). A kötődő vegyületek π - π kölcsönhatást hoznak létre az itt található hidrofób aminosavak (Phe285 és Tyr613) aromás gyűrűivel.

Glikogén kötőhely (Storage site): Az enzim a glikogén szemcsékhez képes kötődni ezen a kötőhelyen keresztül. Emellett más szénhidrátszármazékok kötődése is lehetséges, pl. a ciklodextrinek vagy az antidiabetikus szerként alkalmazott akarbóz.

Kvercetin kötőhely (Quercetin site): 2014-ben felfedezett kötőhely, egy keskeny árok a katalitikus helytől 15 Å-re. A kvercetin kötődésével az enzim kevésbé aktív T konformációját stabilizálja.⁴⁵

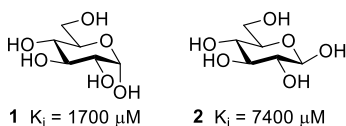
Benzimidazol kötőhely (nincs feltüntetve az ábrán): A fehérjefelületen a dimer szerkezet középső területén, a katalitikus, az allosztérikus és az új allosztérikus helytől is távol (~30 Å távolságra) elhelyezkedő kötőhely. A 2-(β-D-glükopiranozil)-benzimidazol kötődésének vizsgálatakor fedezték fel.⁴⁶

A lehetséges inhibitor molekulák gátlási tulajdonságainak jellemzésére K_i -t határoznak meg, vagy azon vegyületek esetében, amelyek még nagy koncentrációban sem mutatnak jó gátlást, IC_{50} értéket mérnek. A K_i érték az enzim-inhibitor komplex disszociációs állandója, az IC_{50} érték pedig az az inhibitor koncentráció, amely az 50 %-os gátló hatáshoz szükséges. A GP enzimmel végzett vizsgálatok során jellemzően a nyúl vázizomból származó glikogén foszforiláz (RMGP) enzimet alkalmazzák a könnyebb hozzáférhetősége miatt. Az emberi máj GP és a RMGP aminosav szekvenciája nagyfokú hasonlósággal rendelkezik, katalitikus helyük szerkezete teljesen azonos. Az utóbbi időben a rekombináns humán máj enzim (HLGP) előállítását is megoldották, ami kulcsfontosságú az inhibitorok kötődési vizsgálataihoz.⁴⁷

2.6. A GP katalitikus helyéhez kötődő glükózanalóg inhibitorok és az ismert szerkezet – hatás összefüggések

Az enzim fiziológiás inhibitoraként a D-glükóz anomerek (1, 2) gyengén kötődnek a katalitikus helyhez (3. ábra). Ezáltal felmerült annak a lehetősége, hogy az aktív centrumhoz erősebben kötődő glükóz származékokat tervezzenek, amelyek így hatásosabb inhibitorai lehetnek a GP enzimnek. Röntgenkrisztallográfiai vizsgálatok alapján a D-glükóz kötődésekor a gyűrűs oxigén és a hidroxil-csoportok

(közvetlen vagy vízmolekulák által közvetített) H-hidakat alakítanak ki a katalitikus helyet övező aminosav egységekkel.⁴⁸ Ezért a cukorgyűrű konfigurációjának megváltoztatása, vagy a hidroxil-csoportok módosítása többnyire kedvezőtlen hatású az aktív centrumhoz való kötődés szempontjából, és az inhibíciós hatás csökkenését eredményezi.

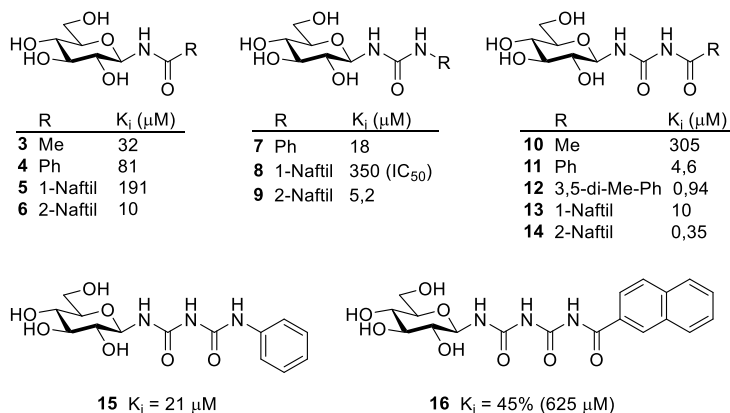


3. ábra: Az α - (1) és a β -D-glükóz (2) gátlási állandói (RMGPb)

Az anomer centrum szubsztituenseivel kialakuló másodlagos kölcsönhatások nagyon fontos szerepet töltenek be az erős kötődés létrejöttében. A katalitikus hely közvetlen közelében, a D-glükopiranoz β -anomer szubsztituensének irányában egy üres zseb helyezkedik el (az úgynevezett β -csatorna), amelyet poláros és apoláros csoportok egyaránt szegélyeznek.⁴⁹ Az anomer szénatom α -helyzetű csoportja egy kisebb, vízmolekulákat tartalmazó üreg felé mutat (α -csatorna), ahol a vízmolekulákon keresztül hidrogénhíd kialakítására van lehetőség az enzimmal. A glükóz anomereket tekintve a β -D-glükózhoz képest (2) az α -D-glükóz (1) esetében megfigyelt jobb gátló hatást az α -OH-csoporttal létrejövő hidrogénkötés eredményezi. Ezen ismeretek birtokában az elmúlt években olyan, potenciális GP inhibitor molekulák tervezése és szintézise történt, amelyek a D-glükóz egység kölcsönhatásai mellett képesek az α - és/vagy a β -csatorna irányában elhelyezkedő szubsztituensek révén további előnyös kapcsolatokat kialakítani az aktív centrum környezetével.

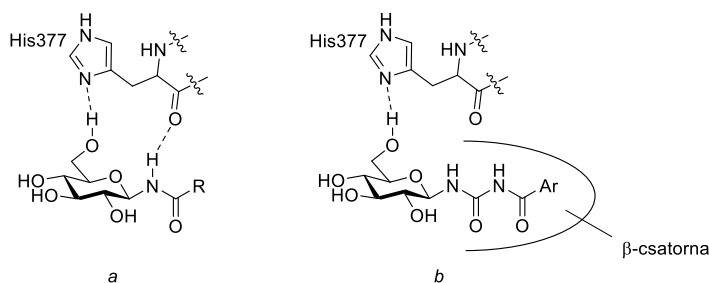
Az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilamin (4. ábra, 3) volt az első hatásos, alacsony mikromólos gátlási állandóval rendelkező vegyület.⁵⁰ A metilcsoportot aromás szubsztituensekre cserélve (4-6) a 2-naftil származék hatásosabb inhibítornak bizonyult, ami az aromás csoport kedvező orientációjának köszönhető.^{51,52} Az enzim-inhibitor komplexek röntgenkristallográfiai elemzése szerint kiemelkedő fontosságú az *N*-acetyl- β -D-glükopiranozilaminok kötődésekor a β -helyzetű NH-csoport és az

enzim 377-es hisztidin oldallánca között kialakuló hidrogénhíd (5a. ábra). A szerkezet–hatás összefüggések tanulmányozásakor további változtatásokat hajtottak végre az acil-csoporton, így aril-karbamidok (**7-9**), acil-karbamidok (**10-14**), aril-biuret (**15**) és acil-biuret származékok (**16**) szintézise is megtörtént, ezáltal vizsgálták a glükóz egységet és az aglikon részt összekötő csoport szerepét.^{38,53-57}



4. ábra: *N*-Acil- β -D-glükopiranozilaminok és származékaik gátlási állandói (RMGPb)

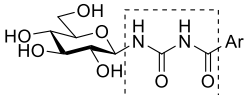
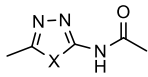
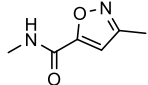
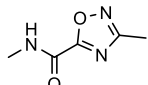
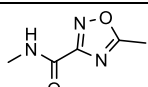
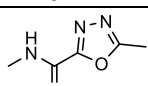
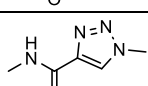
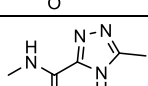
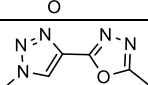
Kifejezetten hatásos gátlószerek bizonyultak az *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil-karbamidok, melyek között találjuk az első nanomólos glükózanalóg GP inhibitorokat (**12**, **14**). A röntgenkristallográfiai vizsgálatok szerint az erős kötődés magyarázata, hogy az aglikon rész mélyen benyúlva az enzim β -csatornájába, ott számos van der Waals kapcsolatot alakít ki (5b. ábra).⁵³ Ennél a vegyületsaládnál nem jön létre hidrogénkötés a β -helyzetű NH és a His377 karbonil oxigénje között, mégis kiemelkedő a vegyületek gátlási tulajdonsága. Ebből arra következtethetünk, hogy a His377-hez kapcsolódó H-híd hiányában is lehetséges hatásos inhibitorok tervezése, ha az aglikon rész és a β -csatorna között megfelelően szoros illeszkedés valósul meg.



5. ábra: A GP aktív centrumához kötődő glükózanalog inhibitorok legfontosabb kölcsönhatásainak vázlatos ábrázolása³⁹

Az elmúlt években végzett szisztematikus vizsgálatok során a **3-6**, **7-9**, és **10-14** vegyületek amid egységeit nem klasszikus bioizosztér heterociklusokkal helyettesítették. A 3. táblázatban látható néhány példa a **10-14** acil-karbamid típusú szerkezet módosítására, ám ezek a kísérletek összességében nem vezettek hatásosabb inhibitorokhoz. Az anomer centrum melletti első amid csoportot 1,3,4-oxa- valamint -tiadiazol gyűrűre cserélve a kapott **17-20** vegyületek enzimgátló hatása megszűnt.⁵⁸ Az izoxazol- (**21**, **22**),⁵⁹ a különböző konstitúciójú oxadiazol- (**23-31**),⁶⁰ illetve az 1,2,3-triazol-karboxamidok (**32**, **33**)⁵⁹ inaktívnak vagy csak közepes gátlószerek bizonyultak. Ezzel szemben az *N*-(β -D-glükopiranozil)-3-aryl-1,2,4-triazol-5-karboxamidok (**34-35**) már alacsony mikromólos K_i értékkel rendelkeznek.⁶¹ Az enzimgátlásbeli különbségeket feltételezhetően a triazol-gyűrűben található NH-csoport okozza, amellyel további H-hidas kölcsönhatás alakulhat ki a katalitikus hellyel. A karbamid származékok mindkét NHCO egységét heterociklussal helyettesítve (**36-38**) lényegesen gyengült a gátlóhatás.⁶² A jelenség magyarázata lehet az aglikon rész nagyobb térigénye, ami miatt nem valósul meg az aromás gyűrű megfelelő illeszkedése a β -csatornába.

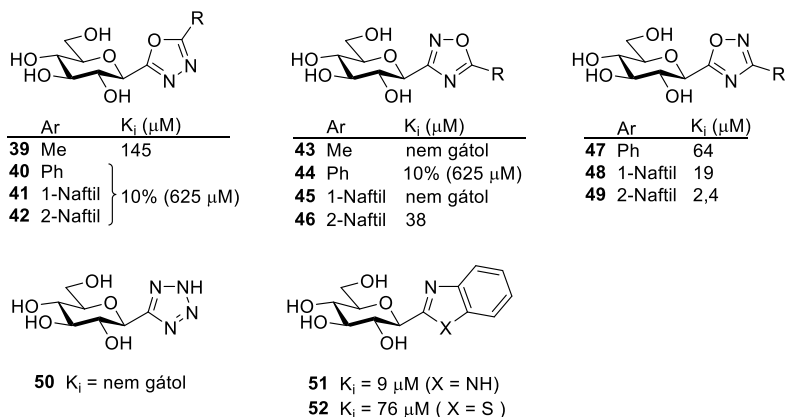
3. táblázat: Az *N*-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil-karbamidok amid egységeinek helyettesítésével előállított vegyületek gátlási állandói (RMGPb)

	K _i [μM]			
	Ar			
Összekötő egység	Fenil		1-Naftil	2-Naftil
	17 (X=O)	Nem gátol*	-	19 (X=O)
	18 (X=S)	Nem gátol*		20 (X=S)
	21	172	-	22
	23	104	24 145	25
	26	136	27 33	28
	29	545	30 172	31 30
	32	75	-	33
	34	1	-	35 9,2
	36	854	37 Nem gátol*	38 Nem gátol*

*A gátló hatás 625 μM koncentrációig mérve.

Az *N*-acil-β-D-glükopiranozilaminok (**3-6**) bioizoszter helyettesítéseként tekinthető C-β-D-glükopiranozil-heterociklusok első, GP inhibítorként vizsgált képviselői a különböző konstitúciójú oxadiazolok (**39-49**),^{63,64} az **50** tetrazol,⁶⁵ az **51** benzimidazol és az **52** benztiazol származékok^{46,65} voltak (6. ábra). A 2-(β-D-glükopiranozil)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**39-42**) gyenge enzimgátló hatása feltehetően a heterogyűrű nem megfelelő orientációjának köszönhető, ami miatt az aromás szubsztituensek nem képesek a β-csatornával kölcsönhatásba lépni. Az 1,2,4-oxadiazolok közül jó inhibítornak bizonyultak a 3-(β-D-glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-oxadiazol (**46**) valamint az 5-(β-D-glükopiranozil)-3-szubsztituált-1,2,4-

oxadiazolok (**47-49**). Ekkor az oxadiazol gyűrű N atomjai vízmolekulákon keresztül hidrogénkötést alakítanak ki az enzimmel, a nagyméretű hidrofób szubsztituensek pedig a β -csatornával van der Waals kölcsönhatásokat hoznak létre. Az **50** tetrazol nem mutatott gátlóhatást, míg az **51** benzimidazol és **52** benzotiazol származékok jól kötődtek az enzimhez, amely ismételten kiemeli a cukorvázhoz kapcsolódó nagy térkitöltésű aromás gyűrűrendszer jelentőségét. Az utóbbi két vegyület kötéserősségében egy nagyságrendnyi különbséget láthatunk, amely annak köszönhető, hogy az imidazol NH-csoportja az amidokhoz hasonlóan közvetlen hidrogénhidat alakít ki az enzimmel (His377).



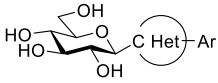
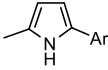
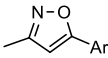
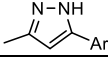
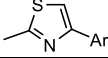
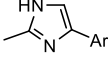
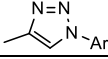
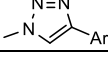
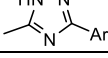
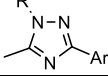
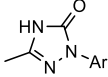
6. ábra: GP inhibítorként elsőként vizsgált C- β -D-glükopiranozil-heterociklusok szerkezete és gátlási állandói (RMGPb)

Kiterjedt kutatás részeként számos további C- β -D-glükopiranozil-heterociklus szintézise és enzimkinetikai vizsgálata történt a közelmúltban (4. táblázat). Az **53-56** pirrol származékok lényegében inaktívnak bizonyultak a GP enzimmel szemben, amely jelenség oka, hogy a heterogyűrűben lévő egyetlen nitrogénatom csak limitált számú hidrogénkötést képes kialakítani az aktív centrummal.⁶⁶ Emellett a 3-aril-2-(β -D-glükopiranozil)-pirrolok (**55, 56**) kötődésekor a szubsztituensek helyzete révén nem valósulhat meg a kedvező pozíció, vagyis amikor a glükóz egység a katalitikus helyhez kötődik és az aromás csoport a β -csatornába illeszkedik. Az **57** izoxazol nem mutatott gátlóhatást,⁶⁷ az **58** pirazol

gyenge,⁶⁷ míg a **59-60** C- β -D-glükopiranozil-tiazolok⁶⁸ közepes inhibítornak tekinthetők. Az imidazol gyűrű kialakításával nagyon hatásos vegyületeket (**61**, **62**) sikerült előállítani, a nanomólos gátlási állandójú **62** 2-naftil-származék a jelenleg ismert legjobb glükózanalog inhibítora a GP enzimnek.⁶⁸ Az erős kötődéshez hozzájárul a már említett His377 karbonil és a heterociklus NH csoportja között kialakuló hidrogénkötés, valamint a második gyűrűs nitrogén atom vízmolekulákon keresztül további kölcsönhatásokat is kialakít az enzim oldalláncaival. Ezen felül a jelentős gátlásbeli különbséget az aromás csoportok β -csatornába kötődése jelenti, ami által számos van der Waals kapcsolat segíti a szoros illeszkedést (a fenil szubsztituens esetén 18, míg a 2-naftilcsoport révén 29 van der Waals kötés jön létre).⁶⁶

A többféle β -D-glükopiranozil-triazol sorozatot tekintve az 1-aril-4-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok (**63**, **64**) nem gátolták a GP-t,⁶⁷ míg az izomer **65**, **66** 4-aril-1-(β -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazolok közepes, illetve jó K_i értékkel rendelkeznek.⁵² A hidrogénkötésre képes NH-csoportot tartalmazó **67**, **68** diszubsztituált 1,2,4-triazolok nagyon jó gátlószerei az enzimnek.⁶⁹ Ebben az esetben is megfigyelhető a 2-naftil szubsztituens kedvező hatása az inhibícióra, hiszen a **68** 5-(β -D-glükopiranozil)-3-(2-naftil)-1,2,4-triazol egy nagyságrenddel jobban gátol, mint a **67** fenil-triazol származék.^{70,47} A további szubsztituens bevitelével kapott triszubsztituált 1,2,4-triazol szerkezet (**69**) hatástalannak bizonyult, feltehetően egyrészt az R csoport kedvezőtlen térhelyzete miatt, másrészt a heterociklus már nem NH-donor sajátsága.⁷¹ A diszubsztituált 1,2,4-triazolok esetében 3 tautomer forma is lehetséges, amely az enzimgátlás szempontjából fontos sajátság lehet. A tautomerek számának csökkentése céljából, az NHCO egység stabilitását kihasználva, 3-C-glükopiranozil-1-aril-1,2,4-triazol-5-on származékok (**70**, **71**) tervezése és szintézise történt.⁷² A várakozással ellentétben a karbonil csoport beépítése a heterociklusba a gátló hatás csökkenését okozta, így valószínűleg nem jön létre elegendő kölcsönhatás a katalitikus hely aminosav oldalláncaival.

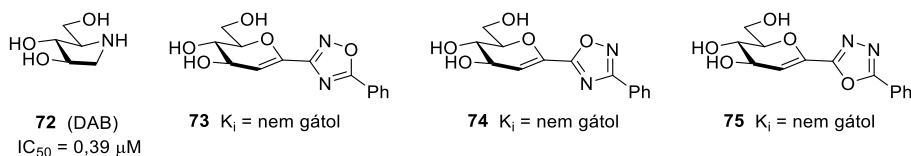
4. táblázat: C-β-D-Glükopiranozil-heterociklusok gátlási állandói (RMGPb)

	K _i [μM]			
Heterociklus	Ar			
	Fenil		2-Naftil	
	53	700 (IC ₅₀)	54	Nem gátol*
	55	Nem gátol*	56	Nem gátol*
	57	Nem gátol*	-	
	58	850 (IC ₅₀)	-	
	59	310	60	158
	61	0,28	62	0,031
	63	Nem gátol*	64	Nem gátol*
	65	151	66	16
	67	7	68	0,41
	69	Nem gátol* (R = Ph)	-	
	70	350 (IC ₅₀)	71	80

*A gátló hatás 625 μM koncentrációig mérve.

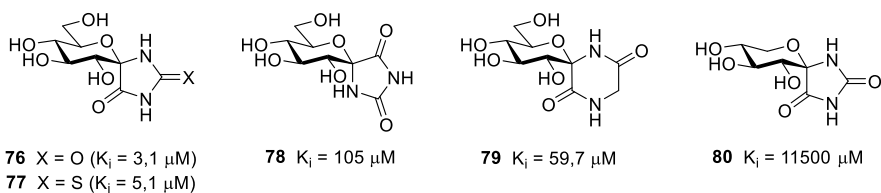
A glikogén GP által katalizált foszforolitikus hasítása feltehetően glikozíliumion-szerű átmeneti állapoton keresztül valósul meg. Így a köztitermék szerkezetére hasonlító vegyületek potenciális gátlószerei lehetnek az enzimnek, amint azt néhány iminocukor származék (DAB, **72**)⁷³ esetében már bizonyították is (7. ábra). A glikálok a félszék konformáció révén szintén tekinthetők oxokarbéniumion analógnak, bár a D-glükál csak gyenge inhibítornak (K_i = 80 mM) mutatkozott.⁴⁸ Az enzimmel kialakítandó szorosabb kölcsönhatás érdekében, olyan 1,2-telítetlen cukorszármazékok előállítására történt, ahol a C-1 centrumhoz

szubsztituált oxadiazol gyűrűk kapcsolódnak. A várt előnyös hatás azonban elmaradt, a kapott **73-75** vegyületek inaktívnak bizonyultak.⁷⁴



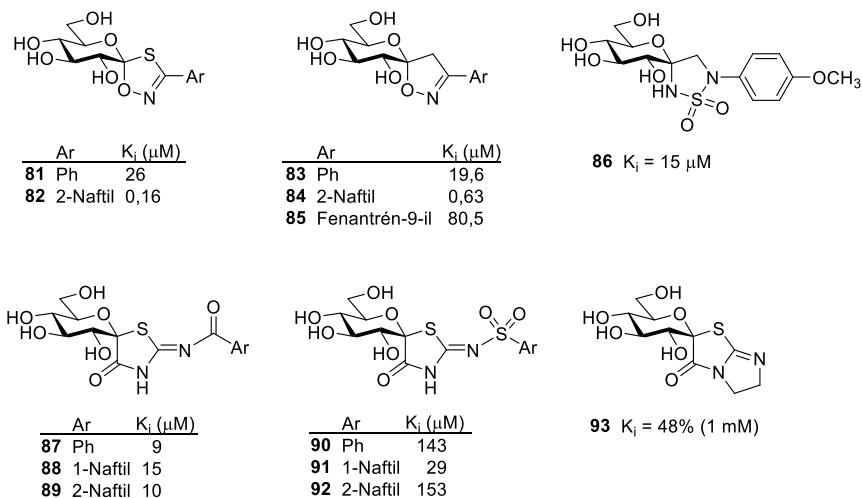
7. ábra: Az 1,4-didezoxi-D-arabinitol (DAB) és a C-(2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enopiranozil)-oxadiazolok gátló hatása (RMGPb)

A korai inhibítorok egy fontos képviselője a glükopiranozilidén-spirohidantoin (**76**, 8. ábra).⁷⁵ Ekkor is fontos szerepe van a kötődésben a β-helyzetű NH-csoportnak, ahogy azt az *N*-acetyl-β-D-glükopiranozilaminnál (**3**) is megfigyelték (5a ábra).⁷⁶ A hidantoin gyűrű heteroatomjai emellett további hidrogénkötéseket alakítanak ki vízmolekulákon keresztül az enzimmal. A vegyület előnyös tulajdonsága még a spirobiciklusos szerkezet merevsége, ami így a kötődéskor csak kis konformációs energiaváltozást okoz. A **77** thiohidantoin hasonlóan jó inhibítornak bizonyult, amely vegyület biológiai vizsgálata is lehetővé vált, miután a sztereoszelektív szintézisét több grammos méretben is megoldották.⁷⁷⁻⁷⁹ A spiroepimer (**78**) esetében gyengébb gátló hatás mutatkozott, hiszen a spirogyűrű nem megfelelő orientációja miatt a vegyület nem képes H-hidas kapcsolat kialakítására a His377-es oldallánccal. A **79** glükopiranozilidén-spiro-diketopiperazin ~10-szer gyengébb gátlási állandóval rendelkezik a hidantoinokhoz képest,⁸⁰ amit az N1 és a His377 közti megnyúlt hidrogénkötés okoz, valamint az, hogy a flexibilisebb hattagú spirociklus nem planáris konformációt vesz fel. A szénhidrát váz módosítakor a hidroximetil-oldallánc elhagyásával kapott xilóz-analóg hidantoin (**80**) 4 nagyságrenddel rosszabb inhibítor, ami egyértelműen jelzi a glükopiranozil-gyűrű kötődésbeli jelentőségét.⁸¹



8. ábra: Glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok gátlási állandói (RMGPb)

A gátló hatás növelése érdekében többféle glükopiranozilidén-spiro-heterociklus szintézisét megvalósították, ahol a β -csatornába jól illeszkedő hidrofób csoportok kapcsolódnak a spirogyűrűhöz (9. ábra). A spiro-oxatiazol-származékok (**81**, **82**) nem tartalmaznak hidrogénkötés-donor csoportot, mégis az enzimhez erősen kötődő vegyületek.^{82,83} A megfelelő méretű és orientációjú aromás csoport (**82** 2-naftil-csoport esetében kifejezetten) kedvező kölcsönhatásai a β -csatornával felülmúlják a H-híd hiányát. A fenil-és 2-naftil-szubsztituált izoxazolinok (**83-85**) hasonlóan jól gátlótták a GP enzim működését.⁸⁴ A nagyobb méretű fenantrenil csoport hatására (**85**) jelentősen csökken a gátlóhatás, ami szintén hangsúlyozza a szubsztituens irányultságának alapvető szerepét.⁸⁵ Az *N*-aril-spiro-szulfamid (**86**)⁸⁶ és a **87-89** iminotiazolidinon szerkezetek alacsony mikromólos tartományban mutattak gátlóhatást.⁸⁷



9. ábra: Módosított glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok gátló hatása (RMGPb)

A **90-92** szulfonil származékok ennél gyengébb inhibitorok, feltehetően a tetraédes szulfonil linker a kötődés szempontjából kedvezőtlen helyzetbe irányítja az aromás gyűrűt.⁸⁷ A gyűrűanellált **93** tiazolidinon esetében az enzimgátló hatás megszűnt, valószínűleg a molekula ezen része nem a β -csatorna irányába mutat.⁸⁷

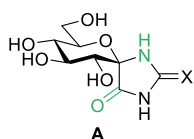
2.7. Biológiai vizsgálatok eredményei

Az elmúlt években a vegyületek antihyperglykémias szerként való alkalmazhatóságának megismerésére *in vitro* kísérleteket és *in vivo* állatkísérleteket is végeztek a jelentős mennyiségben előállítható és jó gátló hatással bíró glükózanalóg inhibitorokkal. *In vivo* vizsgálatokat a **77** tiohidantoin⁸⁸ és a **12** *N*-(3,5-dimetilbenzoil)-*N'*-(β -D-glükopiranozil)-karbamid származékokkal⁸⁹⁻⁹¹ folytattak. Ezen kutatások szerint a vegyületek vércukorszint-csökkentő hatásának bizonyultak diabéteszes egerek esetében. Emellett számos további biokémiai változást is megfigyeltek a kísérletek során: fokozódott a mitokondriális oxidáció, javult a glükóz tolerancia és nőtt a glükóz-indukált inzulin felszabadulás. Korábbi tanulmányokban egyéb GP inhibitorok hosszú távú alkalmazásakor zsír és glikogén felhalmozódást tapasztaltak a májban és a hasnyálmirigy β -sejtjeiben, ami glikogén tárolási rendellenességet jelez.^{92,93} A **12** vegyület hatására kismértékű növekedés következett be a β -sejtek glikogén szemcséinek mennyiségében és méretében, de ez jóval kisebb mértékű volt a korábban említettekhez képest. Ezáltal arra lehet következtetni, hogy ezen típusú inhibitorok ritka vagy alacsony dózisu adagolásával az anyagcserében fontos jelátviteli útvonalakat lehet célozni, anélkül hogy a kezelés előidézné a régebben tapasztalt káros hatásokat (hipoglikémia, glikogén tárolási betegség). Összességében az eredmények alapján feltételezhető, hogy a GP inhibitorok a glikogén lebontás gátlása mellett sokkal többféle hatással rendelkeznek.

3. Saját vizsgálatok

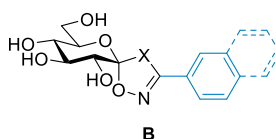
3.1. Célkitűzés

Az irodalmi áttekintés 2.6. fejezetében bemutatott glükózanalóg glikogén foszforiláz inhibitorok közül az egyik leghatásosabb osztályt a glükopiranozilidén-spiro-heterociklusok képviselik. A **76** spiro-hidantoin (10. ábra, **A**, X = O) illetve **77** thiohidantoin (**A**, X = S) esetében az erős kötődés az α -helyzetű karbonil csoportnak illetve a β -NH csoport H-donor tulajdonságának köszönhető. A **81**, **82** glükopiranozilidén-spiro-oxatiazolinok (**B**, X = S) és a **83**, **84** izoxazolinok (**B**, X = CH₂) 2-naftil szubsztituált származékai egy nagyságrenddel jobb inhibitorok: szubmikromólos gátlási állandóval rendelkeznek. Ekkor a merev spirobiciklusos szerkezet és a nagyméretű aromás csoport által jön létre a szoros kapcsolat az enzim β -csatornájával. Láthatóan kiemelten fontos szereppel bír a spiro-heterociklushoz kapcsolódó, megfelelően orientált apoláris csoport, ugyanis az enzim aminosav oldalláncaival kialakuló kölcsönhatásai felülírhatják az aglikon rész egyéb kölcsönhatásainak a hiányát (pl. H-híd).



76 X = O (K_i = 3,1 μ M)

77 X = S (K_i = 5,1 μ M)



X = S

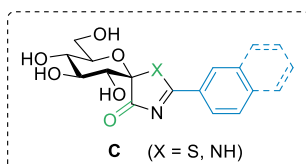
81 Ar = Ph (K_i = 26 μ M)

82 Ar = 2-Naftil (K_i = 0,16 μ M)

X = CH₂

83 Ar = Ph (K_i = 19.6 μ M)

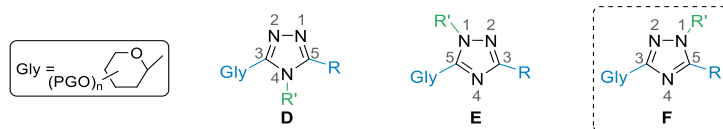
84 Ar = 2-Naftil (K_i = 0.63 μ M)



10. ábra: Ismert spirociklusos GP inhibitorok (**A**, **B**) és gátlási állandók, valamint a célmolekulák (**C**) szerkezete

Ezen szerkezet–hatás összefüggések alapján a fenti inhibitorok előnyös tulajdonságait egyesítve terveztük a vegyületek továbbfejlesztését. Következésképp a célmolekulák (C) tartalmazzanak α -helyzetben karbonil csoportot és közvetlenül a spirociklushoz kapcsolódóan nagy térkitöltésű aromás szubsztituenst. Vizsgálni kívántuk továbbá az X csoport szerepét, abban az esetben, ha a heterociklus H-donor NH-t illetve H-kötésre nem képes S atomot tartalmaz ebben a pozícióban.

Kapcsolódva a kutatócsoportunk korábbi vizsgálataihoz, amikor is diszubsztituált C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítására dolgoztak ki módszereket,^{69,94-97} újabb di- és triszubsztitált 1,2,4-triazolok szintézis lehetőségeit is kívántuk vizsgálni. Ezen típusú cukorszármazékokra az irodalomban nagyon kevés példa ismert,⁹⁸⁻¹⁰⁰ előállításukat az elmúlt néhány évben tanulmányozta a csoportunk. A háromféle triszubsztitált izomer szerkezet közül (11. ábra) a 3-glikozil-4,5-diszubsztituált triazol (D)⁹⁴ és az 5-glikozil-1,3-diszubsztituált triazol (E)⁷¹ esetében sikerült ezidáig szintézis módszert kidolgozni. Ennélfogva célul tűztük ki a harmadik regioizomer, a 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazol (F) vegyületek előállítását.



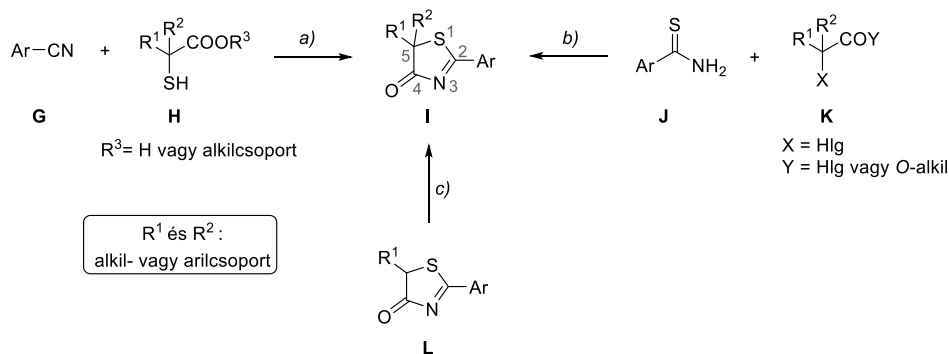
11. ábra: Triszubsztituált C-glikozil 1,2,4-triazolok lehetséges izomer szerkezetei

Az egyes vegyülettípusok előállításához kapcsolódó irodalmi áttekintést a szintéziseket megelőzően mutatom be.

3.2. O-acil védett (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-tiazolin-4-onok előállítása

3.2.1. 2-Aril-5,5-diszubsztituált tiazolin-4-onok előállításának általános lehetőségei

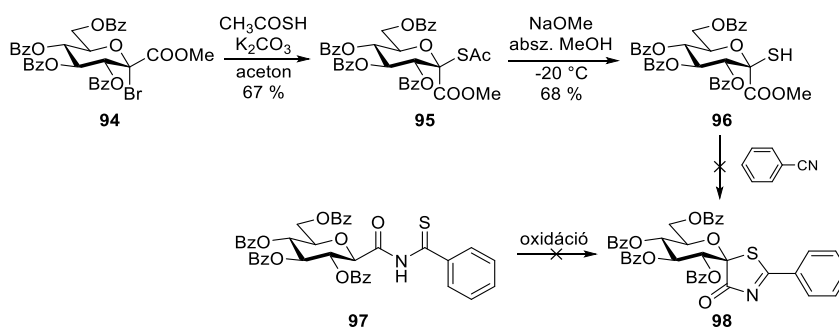
Tiazolin-4-on gyűrű (I) kialakítására az irodalomban két általánosan alkalmazott módszert találhatunk (12. ábra): *a*) nitril (G) és α -merkaptó-észter vagy -karbonsav (H) reakciójával *b*) tioamid (J) és α -halogénezett-észter vagy -savhalogenid (K) kondenzációja révén.¹⁰¹⁻¹⁰⁵ Az átalakítások vízmentes körülményeket igényelnek és több órás, inert oldószerbeli melegítést. Az elmúlt években az aszimmetrikus szintézismódszerek fejlődésével egy új lehetőség is megjelent az 5,5-diszubsztituált tiazolinon kialakítására. A *c*) útvonal alapján ekkor a monoszubsztituált tiazolinont (L) nukleofil partnerként alkalmazva hoznak létre új C-C kötést pl. konjugált 1,4-addíció vagy Mannich-reakció során.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Ez utóbbi módszer viszont nem alkalmas spirovegyület előállítására, hiszen a C-5-ös szénatommal alakul ki az új kötés, amely egyben a spiro-szénatom is lenne.



12. ábra: Ismert átalakítások 2-aril-5,5-diszubsztituált tiazolin-4-onok előállítására

3.2.2. Szintetikus előzmények glükopiranozilidén-spiro-tiazolin típusú vegyületek előállítására

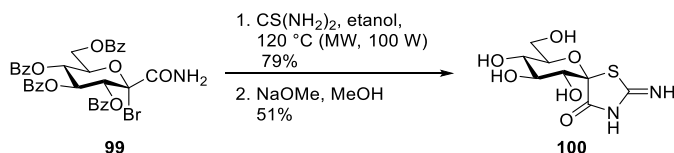
Kutatócsoportunkban a 12. ábrán bemutatott *a)* szintézisút alapján már végeztek kísérleteket a **98** glükopiranozilidén-spiro-tiazolin-4-on előállítására (13. ábra). Ebben az esetben az anomer centrumon bifunkciós vegyület szükséges a szintézishez, amely kialakítására a **94** brómozott észterből kiindulva sikerült módszert kidolgozni: a tioacetil származék (**95**) dezacetilezésével állították elő a **96** tiolt. A benzonitrillel végzett gyűrűzárási kísérletek azonban nem vezettek a várt spirociklushoz. Emellett *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozilkarbonil)-tiobenzamid (**97**) oxidatív gyűrűzárási lehetőségeit is vizsgálták korábban a csoportunkban, de a tervezett **98** spiro-heterociklust ezek a kísérletek sem szolgáltatták.⁷¹



13. ábra: Kísérletek glükopiranozilidén-spiro-tiazolin-4-on előállítására

Az általános szintézis lehetőségek közül a *b)* útvonalat tekintve kiindulási anyagként jellemzően α -halogénezett-savhalogenidet alkalmaznak. Ezen származék előállítására a korábbiakban már voltak kísérletek, ám glükóz váz esetében ezek sikertelennek bizonyultak.¹¹⁰ Feltételezhetően a vegyület instabil szerkezettel rendelkezik, így ebben az irányban nem terveztünk további vizsgálatokat végezni. Ugyanakkor szintén a kutatócsoportunkban sikerrel állítottak elő glükopiranozilidén-spiro-iminotiazolidinont (**100**) C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (**99**) és tiokarbamid reakciójában (14. ábra), amit

változatos módokon alakítottak tovább glikogén foszforiláz inhibitorok készítésére.^{87,71}



14. ábra: (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-imino-1,3-tiazolidin-4-on előállítása

3.2.3. Kísérletek 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-ariltiazolin-4-onok előállítására¹¹¹

Az előzőekben bemutatott **100** spiro-iminotiazolidinon sikeres szintézise jelentette a kiindulási pontot aromás tioamidok és a **99** brómamid reakcióját illetően (5. táblázat). Csoportunkban Kun Sándornak sikerült ezen az úton először izolálnia a kívánt tiazolinont. Több órás xilolos melegítést követően alacsony hozammal képződött a **98** 1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-feniltiazolin-4-on (1. sor). További szubsztituensek esetén is elvégeztük az átalakítást, ám még gyengébb hozammal kaptuk a **101** és **102** spirovegyületeket (2-3. sor). A hozamok javítása érdekében megpróbálkoztunk a reakciókörülmények optimalizálásával, melyhez a modellreakció tiobenzamid és **99** brómamid reakciója volt. Korábban a spiro-iminotiazolidinon szintézise során előnyös volt oldószerként az etanol alkalmazása, ám esetünkben a várt spirociklus nem képződött, csak a **103** etoxi származékot¹¹² kaptuk (4. sor). Mivel az acetone is megfelelő oldószernek bizonyult az előző példa esetén, így a magasabb forráspontú dietil-ketonban is végrehajottuk a reakciót (5. sor), de csupán a **104** oxazolont¹¹³ tudtuk izolálni. Piridin vagy DMF alkalmazásakor (6-7. sor) rövidebb reakcióidő alatt elfogyott a kiindulási brómamid, de ezekben az esetekben sem keletkezett a tiazolon spirociklus, hanem a **105** glikál származékot¹¹⁴ és a **106** hidroxiamidot¹¹⁵ kaptuk. Toluolban (8. sor) jelentősen hosszabb reakcióidő mellett, de a xilolban végzett reakcióval azonos hozammal képződött a **98** célvegyület.

5. táblázat: Spiro-tiazolinonok szintézise

$\text{99} \xrightarrow[\text{absz. oldószer (reflux)}]{2 \text{ ekv. Ar-NH}_2} \text{98, 101, 102, 107}$					
Sor	Ar	Oldószer	Reakcióidő	Termék	Hozam (%)
1.	Ph	<i>m</i> -xilol	4 h	98	33
2.	4-Me-Ph	<i>m</i> -xilol	5 h	101	29
3.	1-Naftil	<i>m</i> -xilol	1 nap	102	16
4.	Ph	EtOH	18 h	103	65
5.	Ph	pentán-3-on	3 nap	104	33
6.	Ph	piridin	0,5 h	105	22
7.	Ph	DMF	2 h	106	75
8.	Ph	toluol	1,5 nap	98	34
9.	Ph	dibutil-éter	1 nap	98	26
10.	Ph	anizol ^a	1 nap	98	27
11.	Ph	dioxán	1,5 nap	98	28
12.	Ph	nitrometán	1,5 nap	98	33
13.	Ph	<i>m</i> -xilol / Ar atm.	4 h	98	27
14.	Ph	<i>m</i> -xilol ^b	2,5 h	98	30
15.	Ph	<i>m</i> -xilol (MW: 120 °C) ^c	1 h	98	40
16.	Ph	<i>m</i> -xilol (MW: 140 °C) ^c	1,5 h	98	53
17.	Ph	<i>m</i> -xilol (MW: 140 °C) ^{c, d}	1,5 h	98	13
18.	4-Me-Ph	<i>m</i> -xilol (MW: 140 °C) ^c	1,5 h	101	53
19.	1-Naftil	<i>m</i> -xilol (MW: 140 °C) ^c	1,5 h	102	32
20.	2-Naftil	<i>m</i> -xilol (MW: 140 °C) ^c	1,5 h	107	40
Megfigyelt melléktermékek: 103 104 105 106					

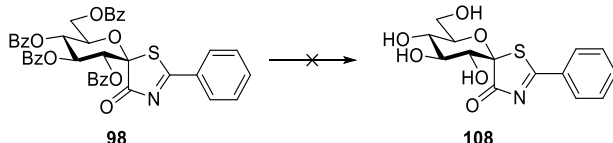
^a Az olajfürdő hőmérséklete 130 °C. ^b 1,1 ekv. AgOTf hozzáadásával.

^c 200 W teljesítmény MW melegítés esetében. ^d 1,1 ekv. tiobenzamiddal.

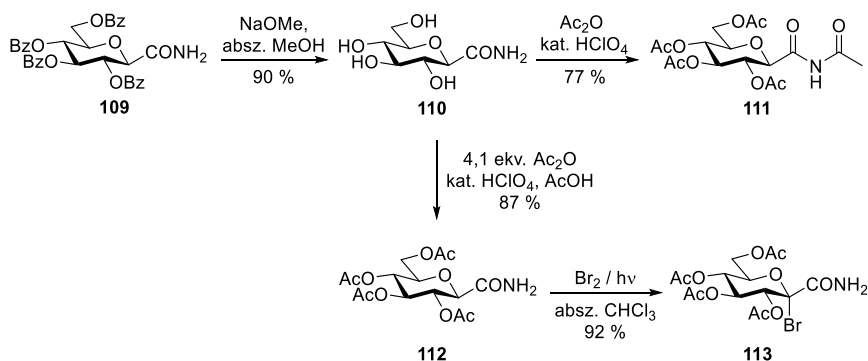
További, kevésbé reaktív oldószer típusok (éterek és nitrometán, 9-12. sor) esetén is hasonló eredményre vezetett az átalakulás, így az egyéb körülmények változtatását a xilolban végzett reakciók esetében vizsgáltuk meg. Argon atmoszféra alkalmazása valamint ezüst-triflát hozzáadása (13-14. sor) nem befolyásolta a hozamokat. Ezzel szemben jelentős hozamnövekedést figyeltünk meg mikrohullámú fűtési technikát alkalmazva 120 °C-on már 1 órás reakcióidő esetén, amely még tovább növekedett 140 °C-on, másfél órás reakcióidő alatt (15-16. sor). Az eddigi kísérletek során feleslegben alkalmaztuk a tiobenzamidot (2 ekvivalens), amely mennyiségét lecsökkentve a hozam is drasztikusan lecsökkent (17. sor). A továbbiakban a leghatásosabbnak bizonyult körülmények mellett (mikrohullámú melegítés 140°C, vízmentes xilol, 2 ekv. tioamid, 1,5 óra) elvégeztük az átalakítást egyéb aromás tioamidokkal, és így közepes hozamokkal izolálni tudtuk a várt glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonokat (**101**, **102**, **107**).

Következő lépésben a benzoil védőcsoportok eltávolítását kíséreltük meg. A várt **108** védetlen terméket azonban nem sikerült előállítanunk a 6. táblázatban látható módszerekkel, ugyanis próbálkozásaink vagy bomláshoz vezettek vagy nem tapasztaltunk átalakulást. Mivel a debenzoilezésre alkalmas körülmények száma csekély,¹¹⁶ így a könnyebben eltávolítható acetil védőcsoportok felé fordultunk, és a peracetilezett spiro-tiazolinon szintézisét, majd ennek a származéknak a dezacetilezését terveztük.

6. táblázat: Kísérletek a védőcsoportok eltávolítására a benzoil-védett spiro-tiazolinon esetében

		
Sor	Reakciókörülmények	Tapasztalat
1.	NaOMe, absz. MeOH, rt, 4 h	Bomlás
2.	kat. AcCl, absz. MeOH, rt, 4 hét	Nincs átalakulás
3.	1 ekv. KCN, absz. MeOH, rt, 3 hét	Bomlás
4.	4 ekv. LiOH, absz. MeOH, 0 °C, 1 nap	Bomlás
5.	1 ekv. KHSO ₄ , MeOH, rt, 2 hét	Nincs átalakulás

A C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-brom-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (**113**) előállításakor a benzoil-védett analógnál alkalmazott reakciósor nem hasznosítható preparatív szempontból. Az acetobrómglikózt cianiddal reagáltatva a kívánt acetil-védett β-D-glükopiranozil-cianid csak mint melléktermék képződik és a reakció főtermékeként a 2-es helyzetű védőcsoport részvételével keletkező biciklusos dioxolán szerkezet alakul ki.¹¹⁷ Ezt elkerülendő a szintézist a **109** amidból kiindulva valósítottuk meg (15. ábra), ahol első lépésben Zemplén körülmények közt eltávolítottuk a benzoilcsoportokat. Ha a védetlen C-(β-D-glükopiranozil)formamidot (**110**) ecetsavanhidriddel reagáltattuk perklórsav katalizátor jelenlétében, a hidroxilcsoportok acetilezése mellett N-acilezés is lejátszódott (**111**). Csökkentve az acilezőszer mennyiségét ~4 ekvivalensre, már csupán O-acilezés történt, és kiváló hozammal lehetett izolálni a kívánt **112** formamid származékot. Az anomer centrum szelektív brómozását gyökös brómozási körülmények között végeztük el, s a kapott nyertermék elegendően tisztának bizonyult a további gyűrűzárási reakciókhoz. A **109** vegyületből induló szintézisút jól hasznosítható módszer az acetil-védett brómamid nagyobb léptékű előállítására, hiszen kristályosítással kinyerhetők a termékek, és a három lépésre számolva 72 %-os összhozammal elérhető a **113** célvegyület.

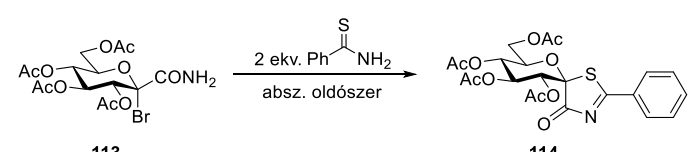


15. ábra: Per-O-acetilezett C-(1-brom-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid előállítása

Elvégeztük a spirociklizációs reakciót a **113** peracetilezett brómamid és tiobenzamid között, amely során a benzoilezett származéknál már korábban

bemutatott legjobb körülményeket alkalmaztuk, ám ekkor csupán 18 %-os hozammal tudtuk izolálni a **114** spirotiazolinont (7. táblázat, 1. sor). Megpróbálkoztunk alacsonyabb hőmérsékleten elvégezni az átalakítást klasszikus melegítési körülmények közt, és vékonyréteg kromatográfia (VRK) segítségével követtük a reakciót (2. sor). Az átalakulás nagyon lassan játszódott le 80 °C-on, ezért fokozatosan emeltünk a reakcióelegy hőmérsékletén, de a kiindulási vegyület teljes átalakulásáig 5 napra volt szükség. Jelentős mennyiségű startponti bomlástermékeket is megfigyeltünk a kromatogramokon és a hozam továbbra is gyengének adódott. Feltételeztük, hogy az acetil-védett brómamid hőstabilitása alacsonyabb lehet, mint a benzoilezett analóg vegyületé, viszont a gyűrűzárás lejátszódásához relatíve magas hőmérsékletre van szükség. A rövidebb reakcióidők érdekében visszatértünk a mikrohullámú hőközléshez, és végrehajtottuk a reakciót 130 °C-on, ill. 120 °C-on is (3-4. sor). Próbálkozásaink közül a 120 °C-on végzett kísérlet vezetett a legjobb eredményre (46 %), amely már elegendő mennyiségű anyagot szolgáltatott a további dezacetilezési lépés kivitelezéséhez.

7. táblázat: Acetil-védett glükopiranozilidén-spiro-tiazolinon előállítási körülményeinek optimalizálása

		
Sor	Reakciókörülmények	Hozam (%)
1.	<i>m</i> -xilol MW: 140 °C, 200 W; 1,5 h	18
2.	<i>m</i> -xilol, olajfürdő: 80 → 120 °C; 5 nap	18
3.	toluol, MW: 130 °C, 200 W; 1 h	14
4.	toluol, MW: 120 °C, 200 W; 2,5 h	46

Az acetil védőcsoportok eltávolítására számos, irodalomban ajánlott módszerrel próbálkoztunk,¹¹⁶ amely kísérletek összefoglalása a 8. táblázatban látható. A klasszikus Zemplén körülmények, valamint K₂CO₃ vagy KCN katalizált átészterelési reakciók sok komponensű reakcióelegyhez vezettek (1-3. sor).

8. táblázat: Megfigyelések a **114** spiro-tiazolinon dezacetilezési reakciói során

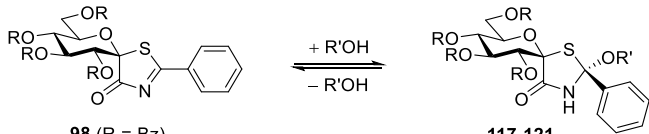
Sor	Reakciókörülmények	Tapasztalat
1.	kat. NaOMe, absz. MeOH, rt, 1 nap	Komplex reakcióelegy
2.	K ₂ CO ₃ , CHCl ₃ : MeOH = 6:1, 1 nap	Bomlás
3.	1 ekv. KCN, absz. MeOH, rt, 4 hét	Komplex reakcióelegy
4.	50 % NH ₃ , MeOH, 2 h	Komplex reakcióelegy
5.	NaOH, Bu ₄ NHSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 nap	Bomlás
6.	4 ekv. DBU, absz. toluol, 60 °C, Ar atm.	Komplex reakcióelegy
7.	4 ekv. LiOH, MeOH, 0 °C, 1 h	108 + 116 (17 % – 17 %)
8.	0,5 ekv. LiOH, MeOH, 0 °C, 7 h	108 + 116 (32 % – 32 %)
9.	kat. AcCl, MeOH, rt, 1 hét	Komplex reakcióelegy
10.	4Å molekulaszita, MeOH, rt, 4 hét	Nincs átalakulás
11.	1 ekv. KHSO ₄ , MeOH, rt, 2 hét	115 (25 %)
12.	1 ekv KHSO ₄ , MeOH, rt, 2 hónap	Bomlás

Hasonlóan sikertelen volt az átalakítás, ha nukleofil tulajdonságú észter hasító reagenst vagy a nem-nukleofil DBU bázist alkalmaztuk (4-6. sor). Ugyanakkor lítium-hidroxidos kezelést követően tapasztaltunk termékképződést, bár a védetlen **108** vegyületet és a **116** származékot 1:1 arányú keverékként tudtuk csak izolálni (7. sor). A két vegyület elválasztását nem sikerült megvalósítanunk, csakis az NMR mérések során derült fény a két komponens jelenlétére (mind a vékonyréteg kromatogramon, mind az oszlopkromatográfiás tisztításkor egyetlen foltként észleltük). Szubsztöchiometrikus mennyiségű LiOH esetében a reakcióidő hosszabbodott ugyan, de az izolált hozamok jelentősen javultak (8. sor). A savkatalizált módszerek közül (9-11. sor) KHSO₄ alkalmazásakor kaptunk egységes terméket, amely vegyület a **115** monoacetilezett tiazolidinon szerkezetnek bizonyult.

A C-2' *O*-acetilcsoport hasítása érdekében ez utóbbi kísérletet megismételtük még hosszabb reakcióidő mellett (12. sor), de csupán bomlástermékek keletkezését tapasztaltuk.

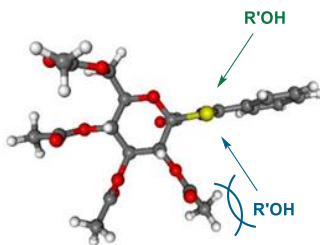
A **108** és **116** termékkeverék képződése magyarázható azáltal, ha a tiazolinon gyűrű C=N kötésére metanol addíció történik a védőcsoport eltávolítási körülmények között. A jelenség megértése céljából a továbbiakban megvizsgáltuk a védett spiro-tiazolinonok (**98**, **114**) alkohol addícióját (9. táblázat). A kísérletek során a **98** vagy a **114** vegyületet feloldottuk metanolban vagy etanolban (tehát bármilyen egyéb adalékanyag hozzáadása nélkül), és kevertettük szobahőmérsékleten. Mintegy 1 napot követően mind a négy esetben (1-4. sor) lejátszódott az addíció a kettős kötésre, és az oldószerként alkalmazott alkoholt 30 °C-on eltávolítva izolálható és karakterizálható spiro-tiazolidinonokat kaptunk (**117-120**). Ezen származékoknál a megfelelő eluens (EtOAc/toluol 1:3) alkalmazásával elkülönült a vékonyréteg kromatogramokon a kiindulási és a termék foltja, ezáltal VRK segítségével követhető volt az átalakulás. Ugyanakkor az addíció reverzibilisnek bizonyult, mivel a **117** vagy a **119** adduktokat toluolban melegítve (**117**: 80 °C, **119**: 60 °C) visszakaptuk a kiindulási tiazolinonokat (**98** vagy **114**). Hasonló alkohol addíciós jelenséget az irodalomban csupán erősen elektronszívó szubsztituens jelenlétékor, a 2-perfluoralkil-5-metoxikarbonilmetilén-tiazolin-4-on típusú vegyületeknél figyeltek meg ez idáig.^{118,119} A kettőskötésre történő addíciót az alkoholok mellett a víz esetében is elképzelhetőnek tartottuk, így kísérletet tettünk erre az átalakításra is (5. sor). Az addíció ekkor nem bizonyult teljesnek, 6 nap után a **114** és a **121** vegyületek keverékét szolgáltatta a kísérlet.

9. táblázat: Alkohol- és vízáddíciók a **98** és **114** spiro-tiazolinonokra

 98 (R = Bz) 114 (R = Ac) 117-121			
Sor	Kiindulási vegyület	R' csoport	Termék
1.	98	Me	117
2.		Et	118
3.	114	Me	119
4.		Et	120
5.		H	121^a

^aRészleges addíció játszódott le (**114**:**121** ~ 1:0,4 toluol-víz rendszer esetén; **114**:**121** ~ 1:0,7 dioxán-víz rendszerben), ¹H NMR alapján meghatározva az arány.

Az addíciók során minden esetben egyetlen főtermék sztereoizomer addukt képződését figyeltük meg, annak ellenére, hogy a planáris tiazolinon gyűrű mindkét oldaláról megtörténhet a nukleofil R'OH (R' = Me, Et, H) támadása. A jelenség magyarázata lehet a 2'-OAc, ill. 2'-OBz csoportok szterikus gátlása, hiszen emiatt az addíció az ellentétes oldal irányából kedvezőbb lehet (16. ábra, zölddel jelölt irány).



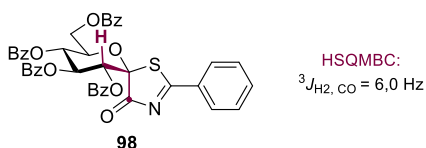
16. ábra: R'OH addíciója a **114** spiro-tiazolinonra (a lehetséges támadási irányok közül a kedvező lehetőség zölddel, a kedvezőtlen irány kékkel jelölve)

3.2.4. Az előállított glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok és -tiazolidinonok szerkezetének bizonyítása

A spiro-tiazolinon származékok (**98**, **101**, **102**, **107**, **114**) és az addíciók révén képződött adduktok (**117-121**) pontos szerkezetének azonosításához NMR

módszereket, MS méréseket és ECD (elektronikus cirkuláris dikroizmus) spektroszkópiát alkalmaztunk.

A glükóz egység 4C_1 konformációjára a vázprotonok vicinális csatolási állandó értékeiből (~9-10 Hz) következtettünk. A spiro-tiazolinonok ^{13}C NMR spektrumaiban megjelentek a tiazolinon gyűrű C-2 (194-195 ppm) és C-4 (187-188 ppm) szénatomjaihoz tartozó karakterisztikus eltolódás értékek. Az 1',5-spiro szénatom konfigurációját a H-2' és a C-4 karbonil szénatom közötti háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó értéke bizonyítja. A **98** vegyületnél mért* 6,0 Hz-es $^3J_{H_2,CO}$ transz-diaxiális elrendeződésre utal, így a spiroszénatom konfigurációja *R* (17. ábra).



17. ábra: A **98** spiro-tiazolinon anomer konfigurációjának a meghatározása

A további szubsztituensekkel rendelkező **101**, **102**, **107** molekuláknál is 1'*R* konfigurációt feltételezünk a vázprotonok nagyon hasonló kémiai eltolódás értékei alapján (10. táblázat). A gyűrűzárás során valószínűsíthetően a kénatom nagyobb nukleofilicitása következtében támadó ágensként viselkedik, és bimolekuláris nukleofil szubsztitúció játszódik le, amely inverzióval szolgáltatja a spirociklust.

10. táblázat: A benzoil-védett glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok kiválasztott 1H NMR adatainak összehasonlítása

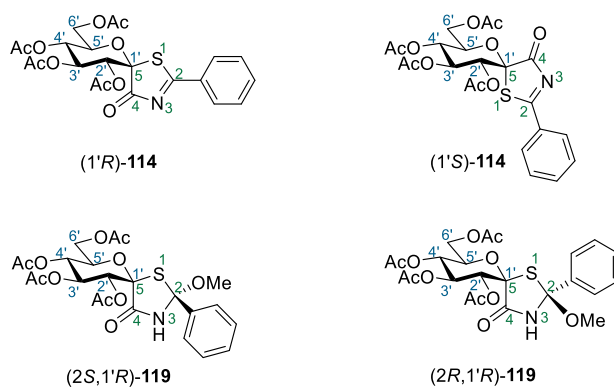
1H jelek	Kémiai eltolódás értékek (ppm) ^a			
	98	101	102	107
H-2	6,33	6,29	6,35	6,36
H-3	6,86	6,83	6,86	6,89
H-4	5,95	5,92	5,96	5,97
H-5	5,39	5,37	5,45	5,42

^a $CDCl_3$ oldószerben mért spektrumok alapján

* A mérést Dr. Batta Gyula végezte.

A **117-121** addíciós termékek vizsgálatakor mind az ^1H , mind a ^{13}C NMR spektrumokban megjelentek a metoxi- illetve etoxi-csoportok karakterisztikus rezonanciajelei. Emellett további jellegzetességként az ^1H spektrumban felbukkant egy cserélhető NH protonra utaló szinglett a 6,6-7,2 ppm-es tartományban. A ^{13}C spektrumban a tiazolidinon szerkezetek és a tiazolinon gyűrű jeleit összevetve jelentős kémiai eltolódásbeli különbség mutatkozott: a C-2 szénatom 90-100 ppm között, míg a C-4 karbonilcsoporthoz tartozó jel ~ 170 ppm értéknél jelent meg.

Ezen vegyületek esetében egy új aszimmetriacentrum alakult ki (C-2), ámbar az abszolút konfiguráció meghatározására nem találtunk alkalmas NMR módszert. Ezért a védetlen cukorszármazékok mellett az acetyl-védett vegyületek esetében is alkalmazható, az ECD számításon alapuló abszolút konfiguráció meghatározáshoz fordultunk.¹²⁰ Az ECD méréseket és a hozzá kapcsolódó TDDFT (Time-Dependent Density Functional Theory = időfüggő sűrűség-funkcionál elmélet) számításokat Király Sándor Balázs, Dr. Mándi Attila és Dr. Kurtán Tibor végezték el. A **119** tiazolidinon esetében történtek meg ezek a vizsgálatok, valamint a **114** tiazolinonnál az anomer konfigurációt is meghatározták ezzel a módszerrel. A tanulmányozott sztereoizomer szerkezetek és a molekulák számozása a 18. ábrán látható.



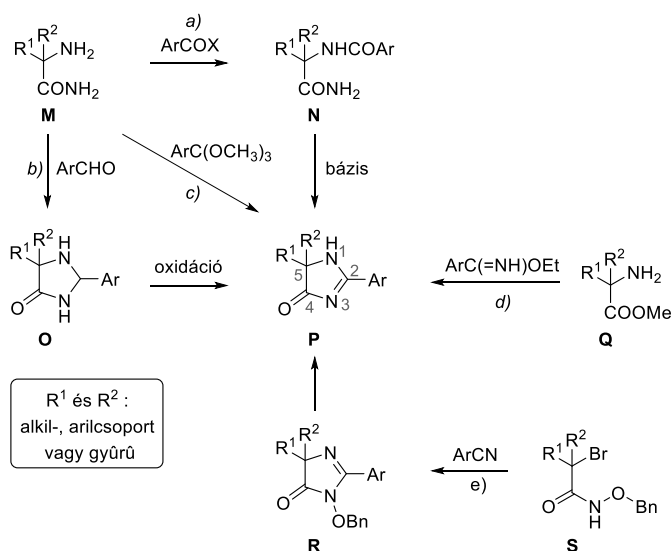
18. ábra: A **114** és **119** spiroheterociklusok lehetséges sztereoizomerei

A mérést és a számolásokat követően megállapították **114** spiro szénatomjának abszolút konfigurációját, amely azonosnak adódott a korábban HSQMBC mérés alapján is kapott *R* konfigurációval. A tiazolidinon szerkezetet tekintve a C-1' és a C-2 kiralitáscentrumok egyaránt hozzájárulnak az ECD spektrum átmeneteihez, ami így lehetőséget ad a vegyület C-2 konfigurációjának meghatározására. A kapott eredményekből a 2*S*,1'*R* abszolút konfigurációra következtek a **119**-es származéknál. A mért és a számított ECD spektrumok összevetését a függelék tartalmazza (Függelék 9.1. fejezete).

3.3. (1'S)- illetve (1'R)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aryl-imidazolin-4-onok előállítása

3.3.1. 2-Aril-5,5-diszubsztituált-imidazolin-4-onok előállításának általános lehetőségei

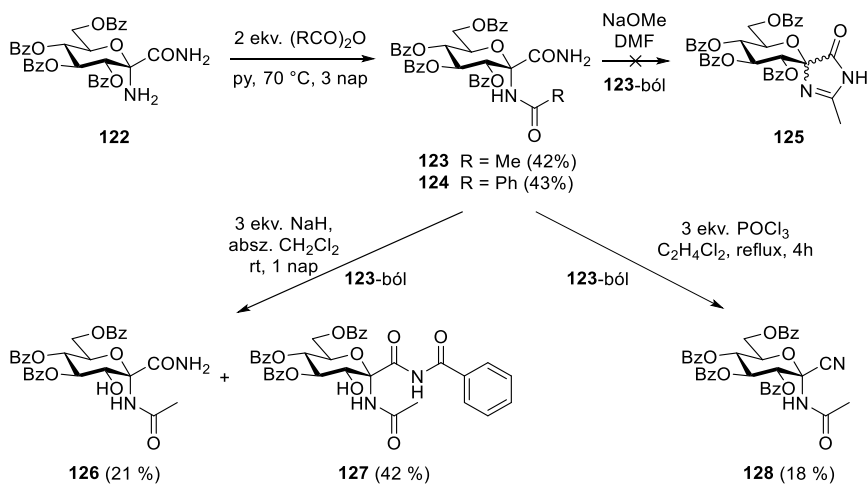
Az irodalomban megtalálható módszerek alapján az imidazolin-4-on heterociklus (**P**) szintézis lehetőségeit a 19. ábra foglalja össze. Az *a*) út a leginkább alkalmazott módszer, α -amino-amidot (**M**) első lépésben acileznek, majd bázikus közegben az **N** szerkezet intramolekuláris gyűrűzárását követően képződik a várt heterociklus.¹²¹⁻¹²⁴ A *c*) és *d*) módszereknél kondenzációs reakciók vezetnek az imidazolinon szerkezethez, α -amino-amid (**M**) és ortoészter vagy α -amino-észter (**Q**) és imidát közti reakciókban.^{121,125} Alternatív szintézis lehetőséget jelent a *b*) útvonal, ahol elsőként imidazolidinon vázat (**O**) építenek ki, amit oxidációval alakítanak tovább imidazolinonná.¹²⁶⁻¹²⁸ Egy újonnan kidolgozott eljárást mutat be az *e*) út, ahol az **R** imidazolinont egy *O*-benzil védett α -bróm-hidroxámsav származék (**S**) és nitril reakciójával állítják elő.¹²⁹



19. ábra: Irodalomban ismert átalakítások 2-aryl-5,5-diszubsztituált imidazolin-4-onok előállítására

3.3.2. Kísérletek C-(1-acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid gyűrűzárására

Az *a*) útvonal mentén elkezdve a vizsgálatainkat (20. ábra), a szükséges diamid szerkezetet (**123**) a **122** aminoamid irodalmi eljárás szerinti acetilezésével kaptuk meg közepes kitermeléssel.¹³⁰ A módszert kiterjesztettük aromás savanhidrid esetére is, így az *N*-benzoil (**124**) származékot nyertük hasonló hozammal. A bázis indukált gyűrűzárási kísérleteket a **123** vegyület esetében próbáltuk ki, mivel ez a származék állt nagyobb mennyiségben a rendelkezésünkre. Nátrium-metanolátos kezeléskor az észter védőcsoportok megtartása érdekében aprotikus oldószerként dimetil-formamidot alkalmaztunk, de nem tapasztaltunk átalakulást egy hetes reakcióidő mellett sem. Nátrium-hidrid hatására két terméket tudtunk izolálni a reakcióelegyből, de egyik sem a várt spiro-imidazolinon szerkezet (**125**) volt. Az átalakítás során a **126** részlegesen debenzoilezett aminoamid mellett a **127** származék képződött, amely vegyület feltételezhetően az amidcsoport deprotonálódását követően egy másik molekula észter csoportjával reagálva jött létre. Az irodalomban Wu és munkatársai a bázikus közeg helyett a savas karakterű POCl₃ alkalmazását javasolják az intramolekuláris gyűrűzárásra.¹³¹ Kísérletet tettünk ezen körülményekkel is, de csupán az amidcsoport dehidratációjával keletkező **128** cianidot¹³⁰ kaptuk alacsony hozammal.

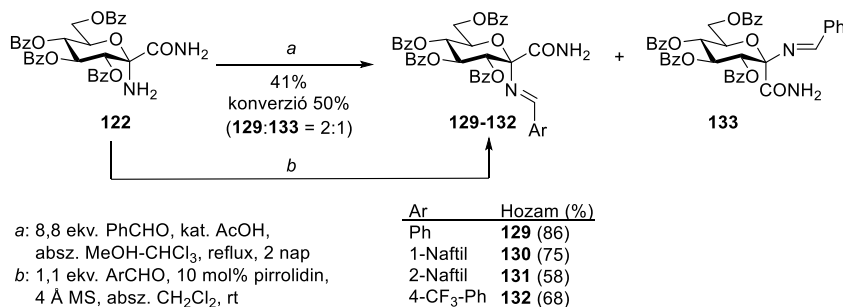


20. ábra: Perbenzoilezett C-(1-amino-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid acilezése és kísérletek az intramolekuláris gyűrűzárására

A *c*) és *d*) útvonalak alapján is végeztünk kísérleteket, ám ezek a vizsgálatok sem vezettek a spiro-imidazolinon gyűrű kialakulásához (a Függelék 9.2. fejezetében foglaltuk össze a próbálkozásokat), így ezt követően a *b*) módszert tanulmányoztuk a gyűrűzárás kiváltása érdekében.

3.3.3. C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil) formamidok előállítása

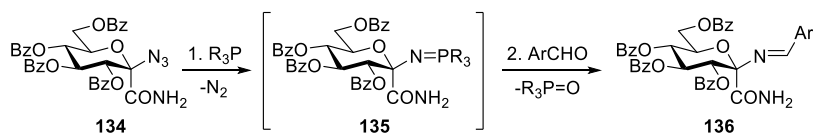
Glükopiranozil aminoamidból (**122**) és benzaldehydből kiindulva savas katalízis mellett imidazolidinon heterociklus kiépítését terveztük, ám a reakciót végrehajtva a megfelelő Schiff-bázisok (**129**, **133**) 2:1 arányú anomer keverékét izoláltuk 41 %-os hozammal (50 %-os konverzió mellett, 21. ábra *a* módszer). A vegyületek kromatográfiás szempontból azonos mozgékonyssággal rendelkeztek, így az anomerizációt csak az NMR mérés során észleltük. Mivel egymástól elválasztani nem tudtuk a termékeket, szerettük volna a könnyebb azonosítás és jellemzés érdekében anomertiszta formában is előállítani az imineket. Aminokatalitikus körülmények¹³² között aromás aldehidekkel elvégezve az átalakítást (21. ábra *b* módszer) anomerizáció nélkül, jó hozamokkal képződtek a várt arilidénamino-amid szerkezetek (**129-132**).



21. ábra: C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil) formamidok előállítása

A Schiff-bázis másik anomerjének (**133**) szintézisét azidoamidból (**134**) kiindulva aza-Wittig reakcióval kívántuk megvalósítani (22. ábra).^{133,134} Ekkor az

azid származékból a szükséges foszfinimin köztiterméket (**135**) Staudinger körülmények között trialkil- vagy triaril-foszfinnal alakítják ki, majd ezt oxovegyületekkel reagáltatva kapják az iminocsoportot tartalmazó terméket (**136**).



22. ábra: Tervezett szintézisút a C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-arilidénamino-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formamidok előállítására

Kezdeti kísérleteink során elsőként a laboratóriumunkban rendelkezésre álló foszfin reagensekkel kíséreltük meg a foszfinimin képzést, majd 10 perc elteltével a második lépésben benzaldehidet adtunk a reakcióelegyekhez (11. táblázat). Trimetil- és tri-*n*-butilfoszfin esetében (1-2. sor) tudtuk izolálni a várt imin származékot, bár anomer elegyként és meglehetősen alacsony hozammal. A reakciók vékonyréteg kromatográfiás követésekor az aldehid hozzáadását követően pár perc elteltével egy élénk sárga színű termék kialakulását figyeltük meg, amelyből néhány nap alatt képződött a várt imin-típusú molekula (a **133** referenciavegyület nem állt még a rendelkezésünkre, de a kromatográfiás mobilitását és NMR spektrumát már ismertük). A reakcióelegyek továbbá jelentős mennyiségű **122** aminoamidot is tartalmaztak, ami feltehetően a köztitermék hidrolízisével értelmezhető. Az átalakításkor vízmentes diklórmetánt használtunk oldószerként, így a nagymértékű hidrolízist a foszfin reagensek nem megfelelő minőségének tulajdonítottuk. Tri-*terc*-butilfoszfin esetében az első lépés lejátszódásához sokkal több időre volt szükség, majd benzaldehid hatására nem történt további átalakulás 1 hét alatt sem (3. sor). Trifenilfoszfint alkalmazva szintén nem tapasztaltunk változást a második lépés során szobahőmérsékleten, így a reakcióelegyet melegítettük, ám ekkor sok komponensű elegyet kaptunk (4. sor). Az eredmények alapján a további kísérletekhez újonnan vásárolt tri-*n*-butilfoszfin reagenst alkalmaztunk, mivel a trimetilfoszfin kereskedelmi árával összevetve az előbbi jelentősen alacsonyabb áron elérhető.

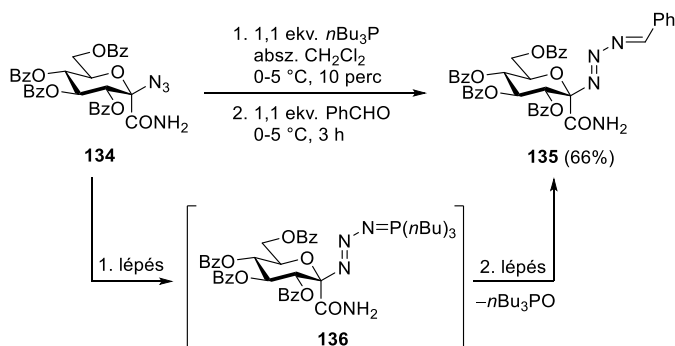
11. táblázat: C-(1-Azido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil) formamid reakciói különböző foszfin reagensekkel

Sor	R	Reakciókörülmények	Tapasztalat (anomer arány = 133 : 129)
1.	Me	CH ₂ Cl ₂ , rt, 4 nap ^a	24 % (1 : 0,7) ^c
2.	<i>n</i> Bu	CH ₂ Cl ₂ , rt, 1 nap ^b	22 % (1 : 0,2) ^c
3.	<i>t</i> Bu	CH ₂ Cl ₂ , rt, 1. lépés: 1 nap 2. lépés: 7 nap	nincs átalakulás
4.	Ph	toluol, rt → 80 °C, 1 nap	komplex reakcióelegy

Jelentős mennyiségű **122** aminoamid is keletkezett: ^a 52 %; ^b 36 %.

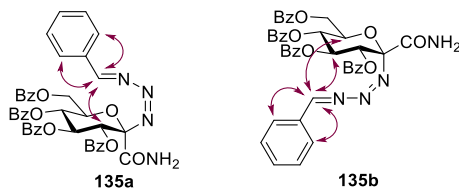
^c Izolált hozam, a termékarány ¹H NMR mérés alapján meghatározva.

A reakció megértése érdekében azonosítani kívántuk az aldehid hozzáadását követően elsőként kialakuló terméket, ezért 3 órás reakcióidő mellett végeztük el a átalakítást (23. ábra). A kapott vegyület ¹H NMR spektrumát összevetve a **133** imin spektrumával, azonos szerkezeti elemekhez tartozó jeleket fedezhetünk fel (a cukorváz, az amidcsoport NH jelei és a CH=N szinglett, aromások), azonban ezek eltérő kémiai eltolódás értékeknél jelennek meg (pl. **133** H-2 $\delta \sim 5,47$ ppm; **135** H-2 $\delta \sim 6,10$ ppm). A ¹³C NMR spektrumok összehasonlításakor is ugyanezt láthatjuk: a cukor egység szenei, az aromások, a karbonilcsoportok jelei és egy CH=N csúcs is megtalálható mindkét spektrumban (pl. **133** CH=N $\delta \sim 160,6$ ppm; **136** CH=N $\delta \sim 172,2$ ppm). Az ESI MS mérés adott magyarázatot a jelenségre, ugyanis 777,215 m/z értéknél jelent meg az [M+Na]⁺ csúcs, amely a **133**-hoz képest 28,004 tömegegységgel nagyobb érték. Ebből arra következtettünk, hogy az első lépésben nem történik meg a nitrogén kihaladása a **134** azidból, s egy foszfazid (**136**) származék alakul ki, ami az aldehiddel reagálva a **135** triazén szerkezetet eredményezi. Ezt alátámasztja az a megfigyelésünk is, miszerint az azidból foszfin hatására nem tapasztaltunk gázfejlődést.



23. ábra: C-(1-Azido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formamid aza-Wittig-reakciója rövid (3 órás) reakcióidő esetén

A szerkezet alátámasztására további HMBC méréssel is megpróbálkoztunk, de a több órás mérés során az NMR minta több komponensűvé vált, s a jelek értelmezését nem tudtuk kellő biztonsággal elvégezni. A vegyület bomlékonysága folytán NOE spektrum (nuclear Overhauser effect = mag Overhauser hatás) felvétele mellett döntöttünk és a $\text{CH}=\text{N}$ jelet szelektíven besugároztuk (24. ábra). Térben közeli protonokként a fenilcsoport orto-helyzetű hidrogénjeinek, illetve az axiális állású H-2 jeleiben észleltünk változást.* A mért NOE hatás az α -helyzetű karbonilcsoport és a $\text{N}=\text{N}$ kötés cisz konfigurációja esetén lehetséges, így arra következtettünk, hogy a triazén vegyület a **135a** térszerkezettel rendelkezik. A **135b** elrendeződés esetében a cukorváz H-3, esetleg H-5 hidrogénjeinek a jeleiben várhatnánk intenzitásnövekedést, de a mérés során ezt nem tapasztaltuk, így elvetettük ezt a lehetőséget.



24. ábra: Lehetséges térközeli hidrogének ábrázolása ^1H - ^1H NOE mérés alapján

* A mérést Dr. Batta Gyula végezte.

Megvizsgáltuk a triazén bomlását kloroformos oldatban, ekkor az NMR mintából időnként felvett spektrumok alapján követtük az átalakulást (12. táblázat). A vegyületek arányát a protonspektrumokból az egymástól jól elkülönülő jelek integráljainak az összevetésével határoztuk meg. Az idő előrehaladtával elsőként a nitrogén kilépésével, konfiguráció-változás nélkül képződő **133** imin alakult ki, majd az anomer **129** is megjelent. Több nap után már negyedik cukor komponensként aminoamidot (**122**) is tartalmazott a minta.

12. táblázat: A **135** vegyület átalakulásának követése ^1H NMR méréssel

Sor	Idő (nap)	135 %	133 %	129 %	122 %
1.	2 óra	95	5	0	0
2.	1	87	13	0	0
3.	3	61	36	3	0
4.	5	23	57	14	6
5.	8	4	65	19	12
6.	14	0	49	19	32

A Staudinger reakciók irodalmában több esetben is leírják a N_2 spontán kilépésének elmaradását a foszfinos kezeléskor.^{135,136} Ekkor az irodalmi példák szerint melegítéssel elősegíthető a nitrogén vesztés, így mi is kísérletet tettünk erre (13. táblázat, 1-2. sor). A diklórmétánt magasabb forráspontú oldószerekre cseréltük (acetonitril, dioxán), ám a próbálkozásaink nem vezettek eredményre, fűtés hatására ugyanis komplex reakcióelegyet kaptunk. Visszatérve a szobahőmérsékletű reakcióhoz, VRK segítségével követtük a **135** triazén bomlását, melyre ~5 napig kellett várnunk. Ezután 37 %-os hozammal tudtuk izolálni anomer keverékként a célzott Schiff-bázisokat. Az anomerizáció elkerülése érdekében a második lépést követően 0-5 °C között tartottuk a reakcióelegyet, s ekkor anomertiszta formában kaptuk a **133** imint, bár az 3 nap alatt csak csekély mennyiségben keletkezett (14 %, 4. sor). A triazén iminné alakulására ezen az alacsonyabb hőmérsékleten hosszabb

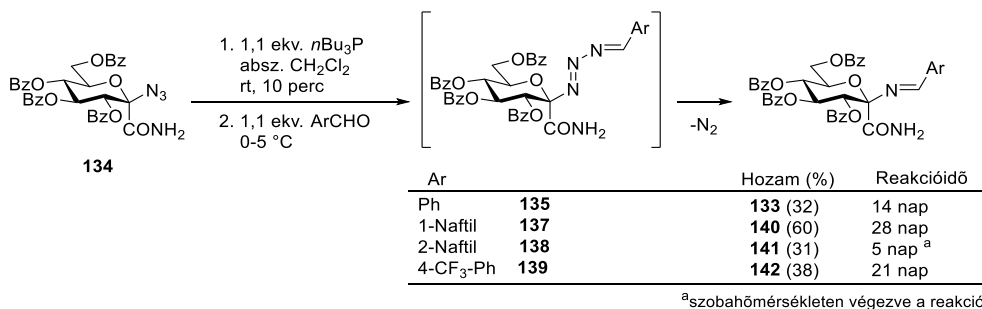
ideig kellett várnunk, 7 nap után már közel 30 %-os hozammal izolálható volt a célmolekula (5. sor). Még hosszabb reakcióidővel azonban nem tudtuk tovább növelni az izolált hozamot (6. sor). Ezen ismeretek birtokában úgy határoztunk, hogy a kívánt anomer-konfiguráció megőrzése érdekében alacsonyabb hőmérsékleten és hosszabb reakcióidő mellett végezzük el ezeket a típusú átalakításokat.

13. táblázat: Kísérletek C-(1-benzilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formamid előállítására

Sor	Reakciókörülmények (2. lépés)	Tapasztalat (anomer arány = 133 : 129)
1.	CH ₃ CN, 85 °C, 1 h ^a	Komplex reakcióelegy
2.	dioxán, 60 °C, 5 h ^a	Komplex reakcióelegy
3.	CH ₂ Cl ₂ , rt, 5 nap	37 % (0,4 : 1)
4.	CH ₂ Cl ₂ , 3 napig 0-5°C	14 % (anomertiszta 133)
5.	CH ₂ Cl ₂ , 7 napig 0-5°C	27 % (anomertiszta 133)
6.	CH ₂ Cl ₂ , 28 napig 0-5°C	32 % (1 : 0,2)

^a Foszfín hozzáadását követően melegítve.

A továbbiakban a benzaldehid mellett egyéb aromás aldehidekkel is végrehajtottuk az aza-Wittig reakciókat (25. ábra), mely során a reakcióelegyeket a második lépést követően hűtőbe helyeztük. A megfelelő triazén szerkezetek (**135**, **137-139**) képződését megfigyeltük a vékonyréteg kromatogramokon, de az instabilitásuk miatt nem izoláltuk ezeket a vegyületeket. A nitrogénvesztés lejátszódását (vagyis a triazén szerkezet bomlásával párhuzamosan a várt imin megjelenését) szintén VRK segítségével követtük. Az átalakítások során a várt anomertiszta imineket (**133**, **140-142**) közepes és jó hozamokkal kaptuk meg. A 2-naftil szubsztituált (**138**) esetben hűtés hatására 4 hét után is csak 22 %-os hozammal képződött a várt **141** vegyület, ezért szobahőmérsékleten megismételtük a reakciót, s ekkor már 5 nap alatt 31 %-kal izoláltuk a **141** származékot.



25. ábra: C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoyl-1-dezoxi-α-D-glükopiranozil)formamidok előállítása aza-Wittig reakciók révén

Az előállított Schiff-bázisok anomer konfigurációjára a háromkötéses proton-szén csatolási állandó értékeiből következtettünk. A **133** vegyület esetében a $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 5,4$ Hz, míg a **129** molekulánál a $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 2,3$ Hz volt.* A glükopiranoz származékok $^4\text{C}_1$ konformációjában a csatolási állandó nagysága alapján valószínűsíthetően a **133** karbonil szénatomja és a H-2 transz állású, míg a **129**-nél gauche állású a két csatoló mag. Ezt NOE mérés is alátámasztotta, a **133** CH=N jelét besugározva a H-2 proton, a **129** mérésekor pedig a H-3 proton adott jelet.

14. táblázat: A benzoil-védett C-(1-arilidénamino-1-dezoxi-D-glükopiranozil)formamidok NMR adatainak összehasonlítása

$^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ jelek	Kémiai eltolódás értékek (ppm) ^a							
	129	130	131	132	133	140	141	142
H-2	5,99	6,06	6,04	6,09	5,47	5,59	5,55	5,49
H-3	5,93	6,00	5,98	5,99	6,64	6,71	6,70	6,66
H-4	5,86	5,89	5,90	5,96	5,85	5,90	5,91	5,88
H-5	5,25	5,28	5,32	5,23	5,53	5,58	5,56	5,53
C-1	88,5	88,8	88,7	88,4	89,6	89,9	89,7	89,9
CH=N	164,3	163,6	164,2	163,0	160,6	160,2	160,7	159,4
CONH ₂	169,3	169,5	169,4	169,1	171,4	171,3	171,4	171,1

^a CDCl₃ oldószerben mért spektrumok alapján.

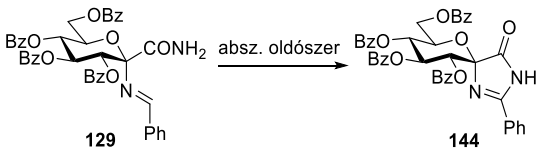
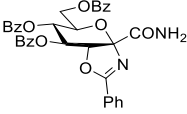
* A mérést Dr. Batta Gyula végezte.

Összehasonlítva a **129-132** illetve a **133, 140-142** származékok cukorváz protonjainak és szénatomjainak NMR eltolódás értékeit (14. táblázat), az adatok jó egyezést mutattak, ezáltal a vegyületek anomer-konfigurációit is hasonlóanak tekinthetjük.

3.3.4. C-(1-Arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-D-glükopiranozil) formamidok gyűrűzárási reakciói

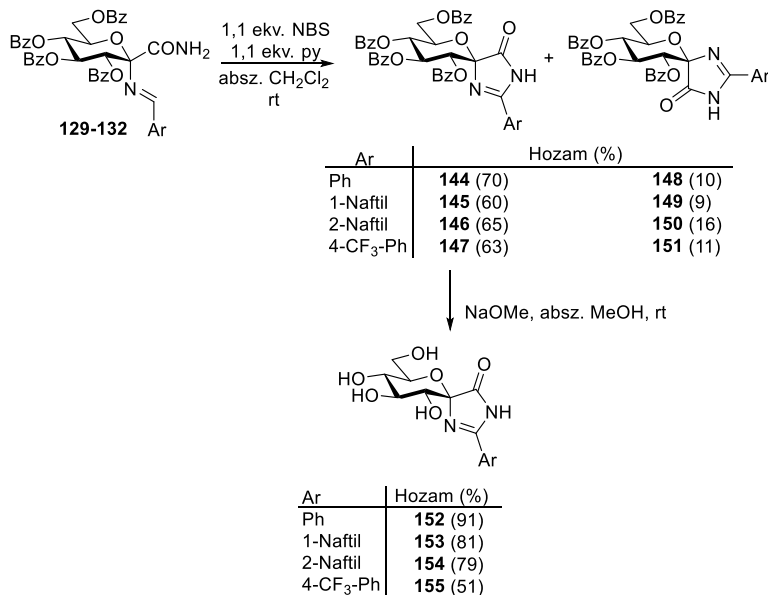
Az intramolekuláris gyűrűzárássá kiváltására a **129** Schiff-bázisból kiindulva vizsgáltuk meg a lehetőségeket (15. táblázat). Az irodalomban egyetlen példát találtunk iminből történő imidazolinon szintézisre, ahol mikrohullámú körülmények között magas hőmérsékleten idézték elő a gyűrűzárást.¹³⁷ Esetünkben ez a kísérlet nem szolgáltatta a célmolekulát, helyette egy biciklusos oxazolit (143) kaptunk alacsony hozammal (1. sor). E vegyület ¹H NMR spektrumában a piranóz gyűrű torzult konformációjára utaló kicsi csatolási állandókat láthatunk (3,7-1,5 Hz értékek), ahol szokatlan módon még a ⁴J_{H2,H4} is megjelenik.

15. táblázat: C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-benzilidénamino-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid gyűrűzárási kísérletei

		
Sor	Reakciókörülmények	Tapasztalat
1.	DMF, 160 °C, MW, 30 min	143 (24 %)
2.	xilol, reflux, 3 nap	143 (17 %)
3.	20 mol% BF ₃ ·OEt ₂ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 3 nap	143 (25 %)
4.	piridin, reflux, 2 nap	Bomlás
5.	NBS (1,1 ekv.), CH ₂ Cl ₂ , rt, 2 nap	144 (41 %)
6.	NBS (1,1 ekv.), K ₂ CO ₃ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 2 nap	144 (60 %)
7.	NBS, absz. py (1,1 – 1,1 ekv.), CH ₂ Cl ₂ , rt, 2 nap	144 (71 %)
Megfigyelt melléktermék: 		

A ^{13}C spektrumban az anomer szénatom 99,5 ppm-nél, az oxazolin gyűrű karakterisztikus $\text{C}=\text{N}$ jele 168,5 ppm-nél található. Xilolban történő melegítés (2. sor) valamint Lewis-savas kezelés (3. sor) szintén ehhez a szerkezethez vezetett, míg piridinben forráshőmérsékleten a kiindulási anyag bomlását tapasztaltuk (4. sor). A kívánt **144** spiro-imidazolinont NBS-sel történő aktiválás útján tudtuk előállítani közepes hozammal (5. sor). A reakcióban felszabaduló HBr megkötésére bázisként K_2CO_3 -ot, ill. piridint adtunk a reakcióelegyekhez, ami révén a hozam is jelentősen javult (6-7. sor).

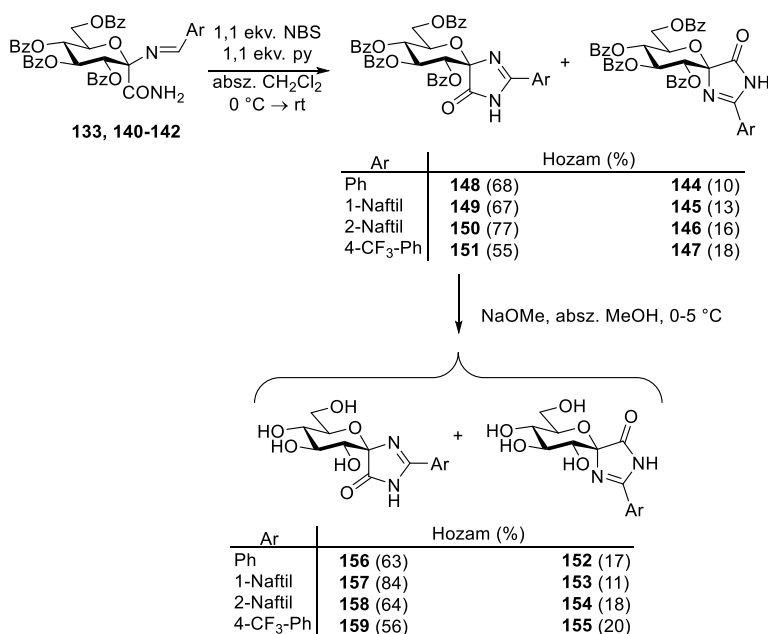
Az imidazolinon szintéziseket elvégeztük a korábban előállított anomertiszta iminekből (**129-133**) kiindulva NBS és piridin alkalmazásával (26. ábra). A várt spirovegyületek jó hozammal képződtek (**144-147**), ugyanakkor kis mennyiségben a spiro-epimer imidazolinonok is (**148-151**) keletkeztek. Ekkor a gyűrűzárási próbakísérletekhez képest nagyobb méretben hajtottuk végre az átalakításokat, így valószínűleg ennek köszönhető, hogy a $\sim 10\%$ -ban jelenlévő epimer vegyületeket is izolálni tudtuk.



26. ábra: (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-imidazolin-4-onok előállítása

Az anomer keverékek elválasztását oszlopkromatográfiás tisztítással lehetett elvégezni. A benzoil védőcsoportokat Zemplén-féle módszerrel távolítottuk el, így kiváló és jó hozamokkal kaptuk a védetlen glükopiranozilidén-spiro-imidazonokat (**152-155**).

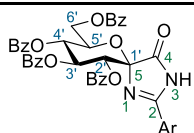
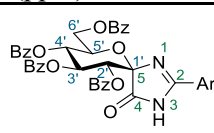
A **133**, **140-142** iminek esetében gyűrűzáráskor nagyobb mértékű anomerizációt figyeltünk meg. Az anomertiszta **133** benzilidénamino-formamidból kiindulva szobahőmérsékleten a várt **148** imidazolinon 43 %-kal, míg a **144** epimer 32 %-kal képződött. A reakciót megismételve jeges hűtés mellett az anomerizáció nagymértékben lecsökkent (**148** 68 % és **144** 10 %), így a további szubsztituensek esetében már ezen a hőmérsékleten végeztük a gyűrűzárást, s ezáltal jó hozamokkal keletkeztek a kívánt spirovegyületek (**148-151**, 27. ábra). A védőcsoportok levételekor szintén jó hozamokkal kaptuk a várt védetlen glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonokat (**156-159**). Ekkor is tapasztaltunk anomerizációt, ezért ebben a lépésben is alacsony hőmérsékleten tartottuk a reakcióelegyeket.



27. ábra: (1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-imidazolin-4-onok előállítása

A védett gyűrűzárt vegyületek (**144-151**) szerkezetét az NMR spektrumokban az imidazolinon heterociklus karakterisztikus jelei bizonyítják: az ^1H NMR spektrumban az NH szinglett 10-12 ppm, a ^{13}C NMR spektrumban a C-2 szénatom ~ 163 -164 ppm, a C-4 karbonilcsoport ~ 178 -180 ppm, a C-5 (C-1') spiro szénatom ~ 92 -94 ppm értéknél jelent meg. Az anomer konfigurációt illetően a mért háromkötéses proton-szén csatolási állandók nagysága nyújtott információt. A **144** vegyületnél $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 2,8$ Hz értéket határoztak meg, a **148** esetében a $^3J_{\text{H}_2,\text{CO}} = 5,5$ Hz-nek adódott. Ekkor is összevetettük a **144-147** illetve a **148-151** származékok cukorváz protonjainak és szénatomjainak az NMR eltolódás értékeit, amelyek hasonlósága alapján megállapítható az anomer konfiguráció hasonlósága is (16. táblázat).

16. táblázat: A benzoil-védett 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-aril-imidazolin-4-onok NMR adatainak összehasonlítása

$^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ jelek	Kémiai eltolódás értékek (ppm)							
								
	144 ^a	145 ^a	146 ^a	147 ^a	148 ^b	149 ^b	150 ^b	151 ^a
H-2'	6,02	6,05	6,09	6,03	5,96	6,16	6,01	6,00
H-3'	6,40	6,45	6,46	6,40	6,48	6,60	6,53	6,66
H-4'	5,95	5,95	5,99	5,98	5,93	6,03	5,97	6,08
H-5'	5,04	5,07	5,10	5,02	5,34	5,46	5,39	5,54
C-1'	94,1	94,2	94,2	94,3	92,6	92,8	92,6	93,4
C-2	163,3	164,1	163,4	162,5	163,9	164,2	163,9	163,5
C-4	179,3	178,0	179,3	179,9	180,7	180,2	180,6	180,1

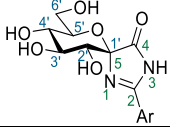
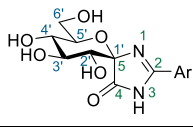
^a CDCl_3 oldószerben mért spektrumok alapján.

^b $\text{DMSO}-d_6$ oldószerben mért spektrumok alapján.

A védetlen spirovegyületek (**152-159**) szerkezetazonosításakor gondot jelentett az imidazolinon heterociklus karakterisztikus jeleinek a hiánya a ^{13}C NMR spektrumokban, ami feltehetően azzal magyarázható, hogy a heterociklus lehetséges tautomer formái miatt túlságosan kiszélesednek a jelek. A nem szénhidrát imidazolinon származékok kapcsán más kutatócsoportok is megfigyeltek hasonló jelenséget.¹³⁸ A probléma megoldása érdekében többféle oldószerben felvettük a

spektrumokat (D₂O, CD₃OD, DMSO-*d*₆), és végül dimetil-szulfoxidban ekvivalens mennyiségű trifluoecetsav hozzáadásával kaptunk azonosítható jeleket. A védetlen imidazolinonok anomer konfigurációjára az ¹H NMR spektrumok alapján következtettünk (az ECD mérésen alapuló konfiguráció-meghatározás folyamatban van). Az eltérő anomer konfigurációjú vegyületeket tekintve a karbonilcsoport helyzetétől függően jelentős eltolódásbeli különbség mutatkozik a H-3' és H-5' protonok jeleiben. A 17. táblázatban látható a vázprotonok kémiai eltolódás értékeinek összehasonlítása.

17. táblázat: Az 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok ¹H NMR adatainak az összehasonlítása

Kémiai eltolódás értékek (ppm) ^a								
¹ H jelek								
	152	153	154	155	156	157	158	159
H-2'	3,97-3,80	3,95-3,79	3,80	3,95-3,77	3,81	3,94-3,76	3,85	3,80
H-3'	3,97-3,80	3,95-3,79	3,95-3,77	3,95-3,77	4,21	4,25	4,27	4,19
H-4'	3,68	3,67	3,69	3,64	3,57	3,60	3,64	3,56
H-5'	4,01	4,02	4,00	4,02	4,43	4,47	4,50	4,41

^a D₂O oldószerben mért spektrumok alapján.

3.3.5. A gyűrűzárás mechanizmusának vizsgálata és a megfigyelt melléktermékek keletkezésének magyarázata

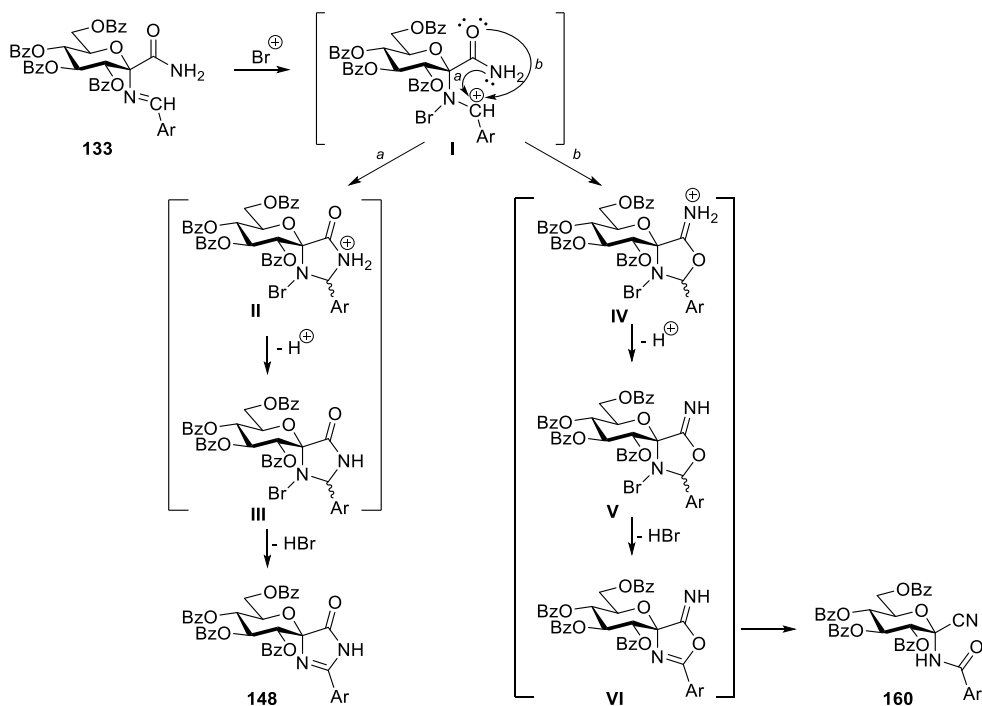
Izolált formában és oldatban sem tapasztaltuk egyik anomer konfigurációban sem az imidazolinonok (benzoil-védett, ill. védetlen) anomerizációját, így a gyűrűzárás során képződő anomer keverékre a kiindulási imin-származékok oldalán kerestük a magyarázatot. Megvizsgáltuk a **133** vegyület változását kloroformos oldatban szobahőmérsékleten (5 nap), valamint 1 órán át 60 °C-on melegítettük és ezután végeztünk NMR méréseket, de egyik esetben sem tapasztaltuk az epimer **129** molekula megjelenését. Mivel a reakció során piridint adtunk az elegyekhez, ennek a hatását is vizsgáltuk, azonban 2 nap után ekkor sem történt változás a kiindulási

anyag szerkezetében. Ugyanakkor savas körülmények között (ekvivalens trifluorecetsavat adtunk az NMR mintához) több komponensű rendszert kaptunk a 2 órás mérésakor, majd 24 óra elteltével egyszerűsödött a spektrum és egy anyag jeleit láttuk, amit a **143** oxazolinaként tudtunk azonosítani.

Ezt követően a gyűrűzárás mechanizmusának megismerése érdekében NMR csőben hajtottuk végre a reakciót (**133** imin CDCl_3 oldatához 1,1-1,1 ekv. NBS-t és piridint adtunk), majd időnként protonspektrumok felvételével követtük a változást (30 perc, 1 h, 1 h 20 perc, 1 h 40 perc, 2 h, 3 h, 7 h, 24 h). Az első spektrumokon a kiindulási imin mellett egy ismeretlen szerkezetű köztitermék megjelenését figyeltük meg, és a minta ~ 2 órás reakcióidőnél ezt az egy komponenst tartalmazta. A spektrumok összevetésekor a legszembetűnőbb változás a kiindulási **133** $\text{CH}=\text{N}$ jel eltűnése és a kialakuló köztitermék spektrumában egy szinglett megjelenése 5,48 ppm értéknél (Függelék 9.3. fejezetének ábrái). A 3 óra után kapott spektrumon már a gyűrűzárt **148** imidazolinon látható, amely mellett kis mennyiségben ($\sim 15\%$) felfedezhető az anomer **144** imidazolinon is. A gyűrűzárások VRK-s követésekor szintén azt tapasztaltuk, hogy ~ 2 óra elteltével egy brómtartalmú termék jön létre (Br-származékok kimutatását ld. a kísérleti részben), majd ez a szerkezet továbbalakul a célzott spirociklussá. A reakcióelegyről felvett spektrum 7 óra és 24 óra elteltével már nem mutatott változást a 3 óra után felvetthez képest.

Ezen ismereteket megfontolva, a gyűrűzárás lehetséges mechanizmusát az 28. ábrán tüntettük fel. A feltételezéseink szerint első lépésként NBS hatására az imin nitrogénen történik brómozás, amely egy karbokationt (**I**) eredményez. Erre az elektrofil centrumra támad az amid nitrogén nemkötő elektronpárja révén (28. ábra *a* irány), és ezáltal alakul ki a **II** gyűrűs szerkezet, amiből protonvesztést (**III**) és HBr kilépést követően kapjuk a megfigyelt **148** imidazolinon heterociklust. Egy eltérő lehetőség a gyűrűzárásra, ha a kialakult **I** köztitermék pozitívan polározott szénatomjára az amidcsoport oxigénje támad (28. ábra *b* irány), és a **IV**, **V** szerkezeteken át H^+ ill. HBr vesztes után egy imino-oxazolin (**VI**) képződése várható. Ez a gyűrűs **VI** vegyület a korábbi vizsgálatok alapján felnyílik, és a **160** nitrilt

eredményezi.¹³⁹ Mivel a reakciók során nem tapasztaltuk ezen termék képződését, így valószínűsítjük, hogy az elsőként leírt úton játszódik le az átalakulás.

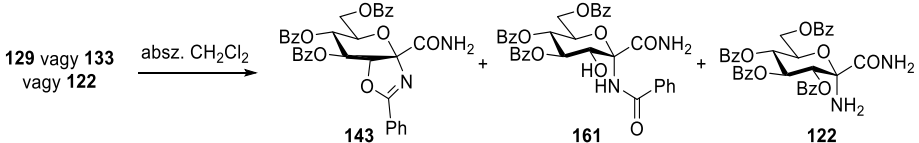
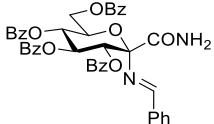
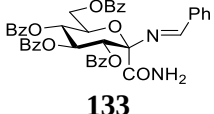
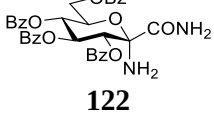


28. ábra: Az imidazolinon gyűrű kialakulásának feltételezett mechanizmusa

Érdekesnek találtuk a melléktermékként képződő **143** biciklusos oxazolin szerkezetet, ezért megvizsgáltuk a képződési körülményeit (18. táblázat). A **129** iminből különböző Lewis-savak hatására alacsony hozammal keletkezett a **143** biciklus (1-3. sor), és melléktermékként még a **122** aminoamidot, valamint az itterbium-triflátos kezeléskor a 2-es helyzetben szabad OH-t tartalmazó *N*-benzoilezett glükopiranozil-formamidot (**161**) izoláltuk. A **133** anomerizációjának korábban említett vizsgálatakor sav hatására szintén az oxazolin kialakulását tapasztaltuk (4. sor). Az irodalomban ismert olyan eljárás, miszerint β -aminoészterekből savas körülmények között oxazolin gyűrűt építenek ki,¹⁴⁰⁻¹⁴⁴ így kísérletet tettünk a **122** aminoamidból létrehozni a **143** vegyületet. Savas közegben, melegítés hatására jó hozammal keletkezett az oxazolin (5. sor), míg a Lewis-savas

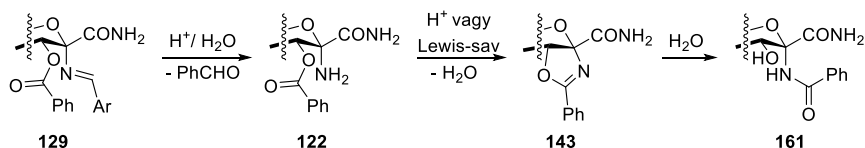
kezelésekkor kis mennyiségben képződött, és ekkor a reakciók fő termékeként a **161** vegyületet izoláltuk (6-7. sor).

18. táblázat: A **143** oxazolin képződése különböző körülmények között

					
Sor	Kiindulási vegyület	Körülmények	Hozam (%)		
			143	161	122
1.		20 mol% BF ₃ ·OEt ₂ ,	25	-	24
2.		20 mol% Sc(OTf) ₃	25	-	8
3.		20 mol% Yb(OTf) ₃	24	25	-
4.		CF ₃ COOH, CDCl ₃	90 ^a		10 ^a
5.		CF ₃ COOH, toluol, reflux, 2h	60	-	-
6.		20 mol% Sc(OTf) ₃	16	37	
7.		20 mol% Yb(OTf) ₃	15	60	-

^a ¹H NMR mérés alapján meghatározva az arány.

A megfigyelések alapján a 29. ábrán foglaltam össze a lehetséges folyamatokat. Feltételezzük, hogy a Schiff-bázis (**129**) aminoamiddá (**122**) alakul az alkalmazott körülmények között, amelyből létrejön Brønsted- vagy Lewis-sav hatására a **143** oxazolin szerkezet. Az *N*-benzoilezett vegyület (**161**) keletkezése ennek az oxazolin gyűrűnek a felnyílásával értelmezhető.

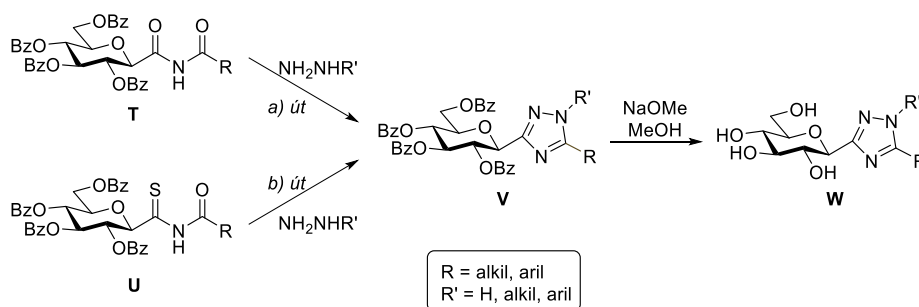


29. ábra: A gyűrűzárási kísérletek során megfigyelt melléktermékek képződésének feltételezett magyarázata

3.4. Újabb C-(β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

3.4.1. A 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására vizsgálni kívánt szintézisutak

Kutatócsoportunkban C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítása érdekében kiterjedt vizsgálatokat végeztek, melyhez kapcsolódva az én feladatom a 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok szintézise volt. A célvegyületek előállításához a 30. ábrán látható útvonalak vizsgálatát terveztük. Az *a*) úton acilezett C-glikozil-formamidot (**T**) hidrazinnal vagy hidrazin-származékkal reagáltatva képződhet a várt **V** triazol szerkezet, ahol a diacil komponens két elektrofil centrumának hasonló reaktivitása révén a reakció regioszelektivitása kérdéses lehet.¹⁴⁵ Ennek a problémának a kiküszöbölésére a *b*) útvonal nyújthat megoldást, amikor acil-tioamidból (**U**) kiindulva végezzük el a gyűrűzárási reakciót. Utolsó lépésben a **W** védetlen származékot a benzoil védőcsoportok Zemplén körülmények melletti eltávolításával terveztük elérni.



30. ábra: 3- β -D-Glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok tervezett szintézis lehetőségei

3.4.2. N-Acil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamidok szintézise és kísérletek 1,2,4-triazollá alakításukra¹⁴⁶

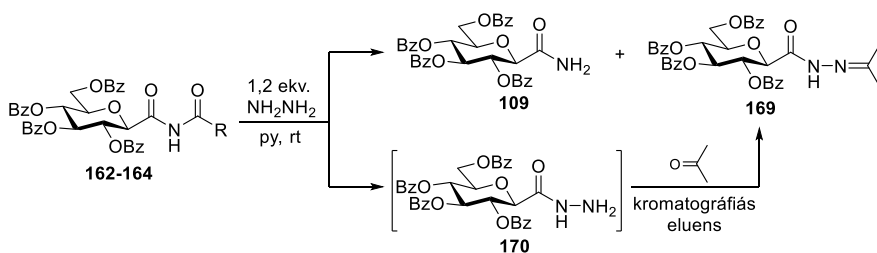
A 30. ábrán feltüntetett C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítását célzó útvonalak közül az *a*) módszer alapján kezdtük el kísérleteinket. Az imid típusú vegyületek

előállítását a perbenzoilezett C- β -D-glükopiranozil-formamid (**109**) acilezésével valósítottuk meg (19. táblázat). A kiindulási amid teljes elreagálásához öt ekvivalens acilezőszerre és piridinre volt szükség. Ugyanakkor a reakcióelegyből nem csupán a várt termékeket izoláltuk (**162-164**), hanem a diacilezett amidokat is (**165-167**), illetve az aromás savkloridok esetében jelentős mennyiségű glikozil-cianid (**168**)¹¹⁵ is keletkezett. Amidok acilezésekor irodalomban ismert jelenség, miszerint a savklorid szerkezetétől függően változó arányban keletkezik a monoacilezett illetve a diacil-amid, és dehidratáció révén a cianid melléktermék is megjelenhet.^{147,148}

19. táblázat: A C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid acilezési reakciói

i) 5 ekv. RCOCl, 5 ekv. piridin, absz. CHCl ₃ , rt				
Sor	R	Termék (hozam %)		
1.	Me	162 (51)	165 (34)	-
2.	Ph	163 (26)	166 (8)	168 (67)
3.	1-Naftil	164 (16)	167 (15)	168 (39)

Megkíséreltük a monoacilezett amidok hidrazinos kezelése révén előállítani a tervezett 1,2,4-triazolokat, azonban az átalakítás nem a várt heterociklusokat, hanem a **109** amidot és a **169** acilhidrazont eredményezte (31. ábra). Ez utóbbi vegyület képződése magyarázható az oszlopkromatográfiás tisztítás során alkalmazott acetón komponens és a **170** savhidrazid kondenzációs reakciójával. Az acetilezett **162** amid két N-karbonil-csoportja feltehetően nagyon hasonló reaktivitással rendelkezik, ezáltal képződhet a kétféle termék (**109**, **169**) összemérhető mennyiségben. Aromás acilcsoportokkal szubsztituált amidokból (**163**, **164**) csak a **169** acilhidrazon keletkezését figyeltük meg, ami arra utal, hogy az aromás gyűrű melletti karbonilcsoport elektrofil jellege a várakozásoknak megfelelően csekélyebb.



Kiindulási anyag (R csoport)	Hozam (%)	
	109	169
162 (Me)	51	39
163 (Ph)	-	74
164 (1-Naftil)	-	72

31. ábra: *N*-acil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl- β -D-glükopiranozil)formamidok gyűrűzárási kísérletei hidrazinnal

3.4.3. Kísérletek 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására perbenzoilezett *C*- β -D-glükopiranozil-tioformamidból kiindulva¹⁴⁶

Diacil-amidokból nem sikerült előállítanunk a célul kitűzött triazolokat, így az acil-tioamidon át vezető útvonalon (30. ábra, *b*) út) folytattuk vizsgálatainkat. A benzoyl-védett *C*- β -D-glükopiranozil-tioformamidot (**171**) benzoyl-kloriddal reagáltatva a reakció főtermékeként glikozil-cianid (**168**) képződött a várt **172** szerkezet helyett (20. táblázat, 1-5. sor). Ugyanakkor a reakcióelegyek VRK-s követésekor megfigyeltük egy további termék képződését, amely a kiindulási, kéntartalmú vegyülethez hasonlóan erősen sülő foltként jelent meg a rétegen, valamint jellemző narancsos-piros színe volt. Ezen származék izolálására több kísérletet is tettünk, azonban egyik esetben sem kaptunk egységes terméket a tisztítási lépést követően. Megpróbálkoztunk további acilezési körülményekkel is (20. táblázat, 6-8. sor), ám ezek a módszerek eredménytelennek bizonyultak.

20. táblázat: Kísérletek *N*-benzoil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-β-*D*-glükopiranozil)tioformamid előállítására

Sor	Körülmények	Tapasztalat
1.	BzCl, piridin (3-3 ekv.), CHCl ₃ , rt	168 (85 %) ^a
2.	BzCl, piridin (4-4 ekv.), CHCl ₃ , -10 °C	168 (80 %) ^a
3.	BzCl (3 ekv.), Bu ₄ NHSO ₄ (20 mol%), Na ₂ CO ₃ (15 m/m%), CH ₂ Cl ₂	168 ^b
4.	BzCl, K ₂ CO ₃ (2-2 ekv.), aceton, rt	168 ^b
5.	BzCl (6 ekv.), CHCl ₃ , rt	168 ^b
6.	BzCl (2 ekv.), AcOH, reflux ¹⁴⁹	bomlás
7.	Bz ₂ O (3 ekv.), toluol, reflux	bomlás a kromatográfiás tisztítás során ^a
8.	BzOH, EDCI ^c (1-1 ekv.), rt → reflux	nincs átalakulás

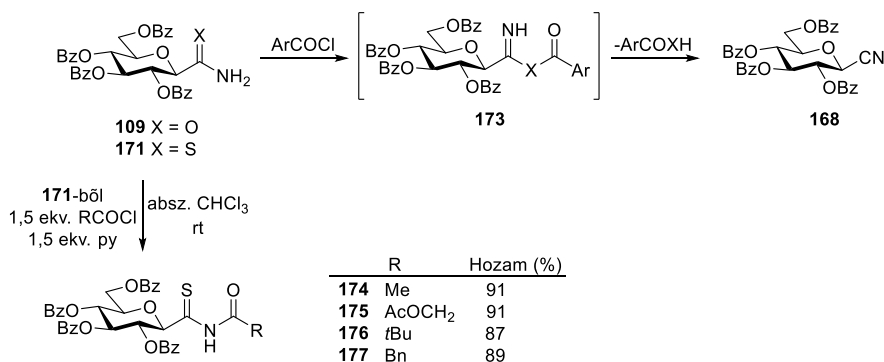
^a VRK-s követéskor megjelent egy további termék folt.

^b VRK réteg alapján összehasonlítva a **168** referenciavegyülettel, nem izolálva.

^c *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilkarbodiimid

A nitrilképződés magyarázatául szolgálhat, ha a reakció során *S*-acilezés játszódik le, amely a **173** szerkezetet (X = S) eredményezi és spontán tiosav-elimináció vezet a megfigyelt **168** cianidhoz (32. ábra). Ezt alátámaszthatja a reakciók követésekor a vékonyréteg kromatogramon észlelt színes termékfolt megjelenése, amely anyagot instabilitása folytán nem tudtuk izolálni. Az irodalomban elmélyülve találhatunk példát hasonló jelenségre: már 1960-ban német kutatók is megfigyelték, hogy tioamidok acilezési reakciója aromás savkloridokkal a várt *N*-acil-tioamid helyett jellemzően nitril képződéséhez vezet.¹⁵⁰ A **109** glükopiranozil-formamid előzőleg bemutatott acilezésekor (19. táblázat) szintén tapasztaltuk a **168** megjelenését aromás savkloridok esetén, amely a **171** glükopiranozil-tioformamidhoz hasonló módon magyarázható, vagyis a **173** imino-anhidriden (X = O) keresztül karbonsav-vesztéssel. Ugyanakkor alifás

savkloridokkal (acetil-klorid, acetoxiacetil-klorid, pivaloil-klorid, 2-fenilacetil-klorid) elvégezve a **171** tioamid acilezési reakcióit kiváló hozamokkal lehetett előállítani a kívánt *N*-acil-tioamid prekursorokat (32. ábra, **174-177**).



32. ábra: C-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil-β-D-glükopiranozil)tioformamid reakciói alifás és aromás savkloridokkal

Ezt követően vizsgáltuk a gyűrűzárási reakciót hidrazin és szubsztituált hidrazin (fenil-hidrazin, hidroxietil-hidrazin, tozil-hidrazin) reagensekkel, mely átalakítások során jó és közepes hozamokkal kaptuk a várt perbenzoilezett glükopiranozil-1,2,4-triazolokat (21. táblázat **178-190**). A **178**, **182**, **185** diszubsztituált származékokat és a **181** triazolt előzőleg már előállították a laboratóriumunkban kidolgozott módszerekkel.⁹⁵ Az új vegyületek benzoil védőcsoportjait Zemplén körülmények között távolítottuk el, s így izoláltuk a 3-β-D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolokat (**191-199**). A karbonil- és tiokarbonil-csoportok eltérő reaktivitása folytán a szubsztituált hidrazinokkal végzett gyűrűzárások regioszelektíven szolgáltatták a triazol gyűrűs vegyületeket. A reakció során a hidrazin reagens terminális nitrogénje erősebb nukleofil sajátsága révén támad az elektrofilebb C=S csoportra, és ezáltal csak egyféle regioizomer termék keletkezik. A szerkezet bizonyítására szelektív NOE mérést végeztünk a **191** származék esetében, amikor is a metilcsoport hidrogénjeit szelektíven besugározva a fenilcsoport orto-helyzetű hidrogénje mutatott NOE hatást (33. ábra).

21. táblázat: 3-β-D-Glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítása

$\text{174-177} \xrightarrow[\text{py, rt}]{1,2 \text{ ekv. } \text{NH}_2\text{NHR}'}$ $\xrightarrow[\text{NaOMe, MeOH, rt}]{}$ $\text{178-190 } \text{R}'' = \text{Bz}$ $\text{191-199 } \text{R}'' = \text{H}$					
Sor	Kiindulási vegyület	R	R'	Hozam (%)	
				R'' = Bz	R'' = H
1.	174	CH ₃	H	178^a (55)	-
2.			Ph	179 (67)	191 (70)
3.			C ₂ H ₄ OH	180 (70)	192 (72)
4.			Ts	181^a (63)	-
5.	175	AcOCH ₂	H	182^a (92)	-
6.			Ph	183 (70)	193 (84) R = CH ₂ OH
7.			C ₂ H ₄ OH	184 (65) R = CH ₂ OH	194 (62) R = CH ₂ OH
8.	176	<i>t</i> Bu	H	185^a (79)	-
9.			Ph	186 (66)	195 (50)
10.			C ₂ H ₄ OH	187 (65)	196 (65)
11.	177	Bn	H	188 (75)	197 (45)
12.			Ph	189 (71)	198 (70)
13.			C ₂ H ₄ OH	190 (90)	199 (51)

^a Kutatócsoportunkban (*N*¹-tozil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glükopiranozil) formamidrazon és a megfelelő savklorid reakciójával korábban már előállított vegyület.⁹⁵

Ebből arra következtethetünk, hogy a lehetséges regioizomer szerkezetek közül (33. ábra, **191a** vagy **191b**) a **191a** elrendeződés jött létre, hiszen ekkor valósul meg az említett hidrogének térbeli közelsége.



33. ábra: A **191** 1,2,4-triazol lehetséges regioizomer szerkezetei *

* A mérést Fizil Ádám végezte.

3.4.4. Diszubsztituált C-glükopiranozil-1,2,4-triazolok előállítása *N*-glükopiranozilkarbonil-tiokarboxamidokból^{70,151}

A kutatócsoportunkban alaposan vizsgálták a diszubsztituált C-glikozil-1,2,4-triazolok előállítási lehetőségeit és sikerrel dolgoztak ki többféle szintézisutat ennek érdekében.^{69,94-97} Ugyanakkor a 3-(β -D-glükopiranozil)-5-(1-naftil)-1,2,4-triazol (**210**) előállítása egyik módszer szerint sem volt megvalósítható. Mivel ez a vegyület a glikogén foszforiláz enzim inhibíciós vizsgálataihoz szükséges volt, így továbbra is szeretnénk volna szintetizálni. Emellett a szerkezet–hatás összefüggések új irányaként vizsgálni kívántuk azt a lehetőséget is, hogy a glükóz egység 2'-hidroxilcsoportjának az izoszter 2'-aminocsoportra történő cseréje milyen aktivitásbeli különbséget eredményez. Ez utóbbi vizsgálatot a fenil- illetve 2-naftil-szubsztituált C-glikozil 1,2,4-triazolok esetében kívántuk elvégezni.

Az említett vegyületek szintézisére megfelelő módszernek bizonyult a korábban laboratóriumunkban Páhi András által kidolgozott eljárás (22. táblázat). A megfelelő anhidro-aldonsav származékokat (**200**, **202**) a **201** és **202** savkloridokká alakítottuk, majd a következő lépésben aromás tioamidokkal reagáltatva jó hozamokkal képződtek a **204-206** *N*-glükopiranozilkarbonil-tiokarboxamidok. A kívánt 1,2,4-triazol gyűrű kialakítása hidrazin-hidrát segítségével történt. A **207** benzoil-védett vegyületet izoláltuk, míg a **208**, **209** molekulák védőcsoportjait feleslegben alkalmazott hidrazinnal 'one-pot' eljárásban távolítottuk el, s így jutottunk a védetlen 5-aril-3-(2'-amino-2'-deoxi- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolokhoz (**211**, **212**). A **207** származék debenzoilezését NaOMe alkalmazásával végeztük el vízmentes metanolban és kiváló hozammal izoláltuk a **210** triazolt.

22. táblázat: 5-Aril-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

$R' = \text{Bz} \quad \mathbf{200} \quad X = \text{OH}$ $R'' = \text{OBz} \quad \mathbf{201} \quad X = \text{Cl}$ $R' = \text{Ac} \quad \mathbf{202} \quad X = \text{OH}$ $R'' = \text{NPht} \quad \mathbf{203} \quad X = \text{Cl}$ $\mathbf{204-206}$ $\mathbf{207-209}$ $\mathbf{210-212}$ a) SOCl_2, reflux; b) 1,5 ekv. ArCSNH_2, 1,5 ekv. py, absz. CH_3CN; c) 1,2 ekv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; d) kat. NaOMe, MeOH; e) 20 ekv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, reflux					
Sor	Termék	Ar	R'	R''	Hozam (%)
1.	204	1-Naftil	Bz	OBz	71
2.	205	Ph	Ac	NPht	82
3.	206	2-Naftil	Ac	NPht	74
4.	207	1-Naftil	Bz	OBz	70
5.	208	Ph	Ac	NPht	-
6.	209	2-Naftil	Ac	NPht	-
7.	210*	1-Naftil	-	OH	90
8.	211*	Ph	-	NH_2	40
9.	212*	2-Naftil	-	NH_2	68

*A **210** vegyület a d) módszerrel előállítva; a **211**, **212** vegyületek védőcsoportjai az e) módszer szerint eltávolítva.

4. Szerkezet – hatás összefüggések

Az előállított védetlen vegyületek glikogén foszforiláz gátló tulajdonságait a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében és a Thessaly Egyetem Biokémiai és Biotechnológiai Tanszékén (Larissa, Görögország) vizsgálták. Az enzimkinetikai mérések során a nyúl vázizomból izolált glikogén foszforiláz (RMGP) *a* és *b* formáját valamint a rekombináns emberi máj glikogén foszforiláz *a* (HLGPa) enzimet alkalmazták.

A glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok esetében nem tudtuk elvégezni a glikogén foszforiláz enzimmel szembeni gátló hatás célul kitűzött vizsgálatát. A védetlen spiro-tiazolinon származékot (**108**) csupán keverék formájában tudtuk izolálni a metanol addíció révén keletkező **116** molekulával együtt. Emellett ezek a vegyületek bomlékonynak bizonyultak (fagyasztóban néhány nap alatt több komponensűvé vált a minta), és emiatt nehezen kezelhetők voltak. Továbbá az enzimkinetikai mérések vizes közege kapcsán vízáddíció is történhet a tiazolinon gyűrű C=N kötésére (amint azt bemutattuk 3.2.3. fejezetben), így az említett hátrányok miatt nem kíséreltük meg a keverék tesztelését az enzimmel szemben.

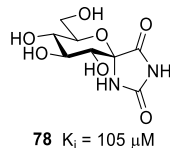
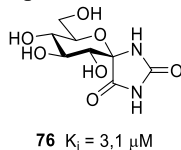
A spiro-imidazolinonok gátlási állandóit a 23. táblázatban foglaltam össze. Az (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok (**152-155**) gyenge inhibítoroknak bizonyultak, vagy nem gátolták az enzimet. Feltehetően a karbonil-csoport β -állása kedvezőtlen az enzim aktív centrumához való kötődés szempontjából, és az aromás szubsztituens β -csatornába történő illeszkedése sem valósul meg ebben a konfigurációban. Hasonló jelenséget tapasztaltak a spirohidantoinok analóg anomerjeinek (**76, 78**) vizsgálatakor is.⁷⁷ Az (1'*S*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok (**156-159**) hatásos inhibítoroknak tekinthetők, bár a várakozásainkkal ellentétben nem értek el kiemelkedő gátló hatást. A várttól elmaradó gátlási tulajdonság egy lehetséges oka, hogy az imidazolinon gyűrű nem a megfelelő tautomer formában van jelen ahhoz, hogy a heterociklusbeli NH és az aktív centrum His377 oldallánca között hidrogénkötés alakulhasson ki. A

korábban előállított glükózalapú inhibitoroknál tapasztaltakkal összhangban ezen származékok közül is a 2-naftil szubsztituenssel rendelkező vegyület (**158**) bizonyult a leghatásosabb gátlószernek. A fenilcsoport 4-CF₃-szubsztituált származékai (**155**, **159**) teljesen inaktív vegyületek, ami feltételezhetően azzal magyarázható, hogy a bevezetett szubsztituens elektronos tulajdonságai révén meggátolja az enzim β-csatornájával való szoros illeszkedést. A kötődés pontosabb megismeréséhez szükséges röntgenkristallográfiai vizsgálatok még nem állnak rendelkezésre.

23. táblázat: Az 1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok gátló hatásai

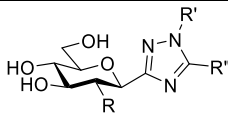
Szerkezet		K _i (μM)		
	Ar	RMGP _b	RMGP _a	HLGP _a
	Ph 152	135,5	34,17 ± 0,63	119,11 ± 6,15
	1-Naftil 153	nem gátol (625 μM)	653,78 ± 18,08	1173,67 ± 36,92
	2-Naftil 154	25 % (625 μM)	212,39 ± 15,94	370,79 ± 14,47
	4-CF ₃ -Ph 155	nem gátol (625 μM)	-	-
	Ph 156	8,97	4,45 ± 0,27	8,43 ± 0,41
	1-Naftil 157	12,98	6,64 ± 0,17	22,24 ± 0,90
	2-Naftil 158	2,14	1,13 ± 0,06	1,72 ± 0,07
	4-CF ₃ -Ph 159	nem gátol (625 μM)	-	-

Korábban előállított spiro-hidantoinok⁷⁷ gátlási állandói RMGP_b-vel szemben:



A 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok (**191-199**) nem mutattak gátlást 625 μ M koncentrációig (24. táblázat). A korábban tesztelt jó gátló tulajdonságú diszubsztituált 1,2,4-triazolokkal⁹⁴ (**67**, **68**) összevetve a további szubsztituens jelenléte hátrányosan befolyásolta a kötődést. Ekkor a heterociklus már nem H-kötés donor, így nem alakulhat ki H-híd az enzimmel, valamint az új szubsztituens kedvezőtlen térhelyezete is gátolhatja a szoros illeszkedést. A **210** diszubsztituált 1,2,4-triazol gyengébb gátló hatást mutatott a **68** vegyülethez képest, amely jelenség magyarázata a naftilcsoport eltérő orientációja.⁷⁰ A 2'-aminocsoportot tartalmazó analógok (**211**, **212**) egy nagyságrenddel nagyobb gátlási állandóval rendelkeznek a glükopiranozil vegyületekhez (**67**, **68**) képest, köszönhetően az enzim aminosav oldalláncaival kialakuló gyengébb hidrogénkötésnek (az N-H $\cdots$ X hidrogénkötés gyengébb az O-H $\cdots$ X kötésekhez képest).¹⁵¹

24. táblázat: C-glükopiranozil-1,2,4-triazolok gátlási állandói

Szerkezet				K _i (μM)		
						
Sorszám	R	R'	R''	RMGP _b	RMGP _a	HLGP _a
191	OH	CH ₃	Ph	nem gátol (625 μM)		
192	OH		C ₂ H ₄ OH			
193	OH	AcOCH ₂	Ph			
194	OH		C ₂ H ₄ OH			
195	OH	tBu	Ph			
196	OH		C ₂ H ₄ OH			
197	OH	Bn	H			
198	OH		Ph			
199	OH		C ₂ H ₄ OH			
210	OH	H	1-Naftil	11,50 ± 0,23	3,38 ± 0,28	8,91 ± 0,44
211	NH ₂	H	Ph	35,2 ± 2,6	30,2 ± 2,2	30,8 ± 1,2
212	NH ₂	H	2-Naftil	4,8 ± 0,35	5,3 ± 0,4	7,6 ± 0,1
67*	OH	H	Ph	7	-	1,35
68*	OH	H	2-Naftil	0.41	-	0.172

*Korábban előállított vegyületek.

5. Kísérleti rész

Az olvadáspontok korrigálatlanok, meghatározásuk Kofler típusú fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal történt. Az optikai forgatóképesség értékeit szobahőmérsékleten, Perkin-Elmer 241 polariméterrel állapítottuk meg. Az NMR-méréseket Bruker DRX 360 (^1H : 360 MHz; ^{13}C : 90 MHz) vagy Bruker DRX 400 (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz) vagy Bruker Avance II 500 (^1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz) készülékeken végeztük. A kémiai eltolódások (δ [ppm]) értékeit Me_4Si -ra, illetve a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva adtuk meg. A háromkötéses proton-szén csatolási állandók ($^3J_{\text{H-2,COR}}$) értékeit egy dimenziós csatolt ^1H - ^{13}C és több dimenziós proton-szén korrelációs HSQMBC technikák alkalmazásával határoztuk meg. Az ESI-MS méréseket Bruker micrOTOF-Q és Thermo Accela LTQ XL készülékekkel végeztük. A mikrohullámú kísérleteket CEM Explorer mikrohullámú készülékkel hajtottuk végre. Az elemanalíziseket Elementar Vario MicroCube (CHNS-szén, hidrogén, nitrogén, kén) műszer segítségével végeztük el.

A vékonyréteg kromatográfiához DC-Alurolle, Kieselgel F₂₅₄ (Merck) típusú lemezeket használtunk, a kromatogramokat UV-fény segítségével ($\lambda_1 = 254 \text{ nm}$), illetve hevítéssel vagy kénsavas előhívó alkalmazásával tettük láthatóvá. A brómtartalmú vegyületek detektálásakor a kromatogramokat fluoreszcein etanolos oldatával majd hidrogén-peroxid jégecetes oldatával permeteztük le és óvatosan melegítettük. Az oszlopkromatográfiás elválasztások során Kieselgel 60 (Merck, szemcseméret: 0.063-0.200 mm) típusú szilikagél állófázist alkalmaztunk. A szerves oldatokat vízmentes magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson, 30-60 °C-os vízfürdön pároltuk be. A felhasznált vegyszerek a.t. vagy a.l.t. minőségűek voltak, az oldószereket a szokásos eljárásokkal tisztítottuk.

A kiindulási anyagokat irodalmi módszerek szerint állítottuk elő:

- C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (**109**)¹¹⁵
- C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (**99**)¹¹⁵
- C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (**122**)¹³⁰
- C-(1-azido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (**134**)¹³⁰
- C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)hangyasav (**200**)¹⁵²
- C-(3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil)hangyasav (**202**)¹⁵³
- metil-C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formiát (**213**)¹¹⁰

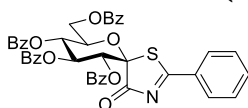
Az NMR adatok könnyebb követhetősége és összehasonlítása érdekében a vegyületek elnevezésekor a C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamidból (**109**) levezethető neveket alkalmaztuk. A szénhidrátkémiai nomenklatura szerint a 3,4,5,7-tetra-O-benzoil-β-D-glüko-hept-2-ulopiranozonamid használata lenne a szabályos.

5.1. Glükopiranozilidén-spiro-tiazolinonok előállítása

5.1.1. Általános eljárás (1'R)-1',5'-anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-ariltiazolin-4-onok (**98**, **101**, **102**, **107**) előállítására

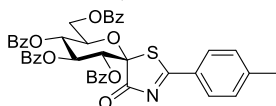
C-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**99**, 100 mg, 0.14 mmol) és a megfelelő tioamidot (0.28 mmol) szuszpendáltuk vízmentes xilolban (10 ml/mmol) zárt reakcióedényben. A reakcióelegyet kevertetés közben mikrohullámú hőközléssel 1,5 órán át 140 °C-on tartottuk (200 W, dinamikus módban), majd az elegy bepárlását követően oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-feniltiazolin-4-on (**98**)



Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **99** brómamidból (500 mg, 0.71 mmol) és tiobenzamidból (190 mg, 1.42 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:5 EtOAc/hexán) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 280 mg (53 %). $R_f = 0.42$ (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +87$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09–7.93 (6H, m, aromás), 7.86–7.78 (4H, m, aromás), 7.60 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.55–7.31 (10H, m, aromás), 7.26–7.20 (4H, m, aromás), 6.86 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.33 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.95 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-4'), 5.39 (1H, ddd, $J = 10.1, 4.1, 2.3$ Hz, H-5'), 4.67 (1H, dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, H-6'a), 4.51 (1H, dd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, H-6'b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.3 (C=N), 187.7 (CON, ³J_{H-2',CON} = 6.0 Hz, HSQMBC, 125 MHz), 166.1, 166.3, 165.2, 164.8 (C=O), 136.3–127.9 (aromás), 94.5 (C-1'), 71.8 (C-5'), 70.7, 70.7 (C-2', C-3'), 68.6 (C-4'), 62.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 764.155 [M+Na]⁺ (C₄₂H₃₁NNaO₁₀S-re számított: 764.156).

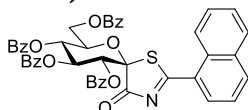
(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(4-metilfenil)thiazolin-4-on (**101**)



Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **99** brómamidból (400 mg, 0.57 mmol) és 4-metilbenzol-tiokarboxamidból (170 mg, 1.14 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc/hexán) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 230 mg (53 %). $R_f = 0.31$ (1:2 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +87$ (c 0.61, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08–8.03 (2H, m, aromás), 8.00–7.89 (4H, m, aromás), 7.85–7.77 (4H, m, aromás), 7.60–7.30 (9H, m, aromás), 7.27–7.20 (5H, m, aromás), 6.83 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.29 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-

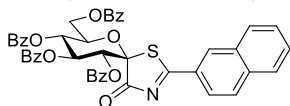
2'), 5.92 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 5.37 (1H, ddd, $J = 10.0, 4.0, 2.3$ Hz, H-5'), 4.65 (1H, dd, $J = 12.6, 2.3$ Hz, H-6'a), 4.48 (1H, dd, $J = 12.6, 4.0$ Hz, H-6'b), 2.38 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.9 (C=N), 187.8 (CON), 166.1, 166.4, 165.3, 164.9 (C=O), 148.3–128.0 (aromás), 94.4 (C-1'), 71.8 (C-5'), 70.8 (C-2'), 70.7 C-3'), 68.7 (C-4'), 62.7 (C-6'), 22.1 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 778.171 [M+Na]⁺ (C₄₃H₃₃NNaO₁₀S-re számított: 778.172).

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(1-naftil)thiazolin-4-on (102)



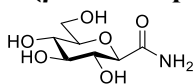
Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **99** brómamidból (400 mg, 0.57 mmol) és naftalin-1-tiokarboxamidból (210 mg, 1.14 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:5 EtOAc/hexán) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 150 mg (32 %). $R_f = 0.40$ (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +107$ (c 0.47, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, aromás), 8.09–7.97 (6H, m, aromás), 7.88–7.81 (4H, m, aromás), 7.62–7.33 (12H, m, aromás), 7.28–7.20 (4H, m, aromás), 6.86 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.35 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.96 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-4'), 5.45 (1H, ddd, $J = 10.1, 4.2, 2.6$ Hz, H-5'), 4.69 (1H, dd, $J = 12.6, 2.6$ Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, $J = 12.6, 4.2$ Hz, H-6'b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.6 (C=N), 188.1 (CON), 166.2, 165.4, 165.3, 164.9 (C=O), 136.6–124.6 (aromás), 93.8 (C-1'), 71.9 (C-5'), 70.9 (C-2'), 70.7 C-3'), 68.7 (C-4'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 814.171 [M+Na]⁺ (C₄₆H₃₃NNaO₁₀S-re számított: 814.172).

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(2-naftil)thiazolin-4-on (107)



Az 5.1.1. általános eljárás szerint a **99** brómamidból (500 mg, 0.71 mmol) és naftalin-2-tiokarboxamidból (270 mg, 1.42 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc/hexán) narancssárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 230 mg (40 %). $R_f = 0.40$ (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +62$ (c 0.63, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (1H, s, aromás), 8.08–7.97 (5H, m, aromás), 7.89–7.78 (6H, m, aromás), 7.62–7.30 (11H, m, aromás), 7.27–7.19 (4H, m, aromás), 6.89 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.36 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.97 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-4'), 5.42 (1H, ddd, $J = 10.1, 4.1, 2.5$ Hz, H-5'), 4.69 (1H, dd, $J = 12.6, 2.5$ Hz, H-6'a), 4.51 (1H, dd, $J = 12.6, 4.1$ Hz, H-6'b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.9 (C=N), 187.6 (CON), 166.1, 165.4, 165.3, 165.0 (C=O), 137.1–123.9 (aromás), 94.6 (C-1'), 71.9 (C-5'), 70.8 (C-2'), 70.7 C-3'), 68.7 (C-4'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 814.169 [M+Na]⁺ (C₄₆H₃₃NNaO₁₀S-re számított: 814.172).

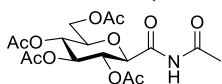
C-(β -D-Glükopiranozil)formamid (110)



A **109** benzoil védett amidot (5.0 g, 8.03 mmol) feloldottuk vízmentes MeOH-ban (100 ml) és 10 csepp ~1 M-os NaOMe/MeOH oldatot adtunk hozzá. A reakcióelegyet

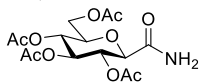
szobahőmérsékleten kevertettük és vékonyréteg kromatográfiával követtük (3:7 MeOH/CHCl₃). A kiindulási vegyület teljes átalakulását követően az elegyet ecetsavval semlegesítettük. Ekkor a kiváló fehér, kristályos terméket kiszűrtük (1.20 g), majd a szűrletből bepárlást követően metanol hatására további, kisebb mennyiségű termék még kinyerhető volt (300 mg). Hozam: 1.50 g (90 %). Op: 204–206 °C; R_f = 0.15 (1:2 MeOH/CHCl₃); [α]_D = +30 (c 0.53, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm): 3.95–3.85 (2H, m, H-1 és/vagy H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4 és/vagy H-5 és/vagy H-6a), 3.76 (1H, dd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, H-6b), 3.60–3.41 (4H, m, H-1 és/vagy H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4 és/vagy H-5 és/vagy H-6a); ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ (ppm): 174.7 (C=O), 80.0, 78.6, 77.5, 72.3, 69.8 (C-1–C-5), 61.4 (C-6). ESI-MS pozitív mód (*m/z*): 230.063 [M+Na]⁺ (C₇H₁₃NNaO₆-ra számított: 230.064).

***N*-Acetil-C-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil)formamid (111)**



A **110** védetlen amidot (300 mg, 1.45 mmol) oldottunk ecetsavanhidridben (5 ml, 52.89 mmol) és HClO₄-at cseppentettünk hozzá, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán át. A reakció lejártszódását követően a reakcióelegyhez jeges vizet adtunk (50 ml), majd CHCl₃-mal extraháltuk (3 × 20 ml). Az egyesített szerves fázisokat mostuk telített NaHCO₃-oldattal (2 × 20 ml) majd vízzel (1 × 20 ml) és a szerves fázist szárítottuk MgSO₄-on, szűrtük, bepároltuk. A kapott szirupot dietil-éterből kristályosítottuk, így 460 mg (77%) fehér kristályos anyagot kaptunk. Op: 135–137 °C; R_f = 0.34 (1:1 aceton/hexán); [α]_D = +8 (c 0.59, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (1H, s, NH), 5.30 (1H, pseudo t, *J* = 9.3 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.19–5.07 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.29 (1H, dd, *J* = 12.5, 4.7 Hz, H-6a), 4.17 (1H, dd, *J* = 12.5, 1.1 Hz, H-6b), 4.00 (1H, d, *J* = 9.8 Hz, H-1), 3.82 (1H, ddd, *J* = 9.8, 4.7, 1.1 Hz, H-5), 2.42 (3H, s, NHCOCH₃), 2.12, 2.07, 2.05, 2.03 (4 × 3H, 4 s, CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 170.6, 170.0, 169.7, 169.4, 166.0 (C=O), 76.4, 76.0, 73.0, 68.9, 67.8 (C-1–C-5), 61.8 (C-6), 25.4 (NHCOCH₃), 20.8, 20.6 × 3 (4 × CH₃). ESI-MS pozitív mód (*m/z*): 440.116 [M+Na]⁺ (C₁₇H₂₃NNaO₁₁-re számított: 440.116).

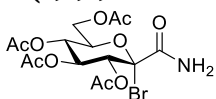
***C*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-β-D-glükopiranozil)formamid (112)**



A **110** védetlen amidot (1.50 g, 7.24 mmol) szuszpendáltunk jégecetben (20 ml) és 4,1 ekv. ecetsavanhidridet (2.8 ml, 29.68 mmol) adtunk hozzá, valamint HClO₄-at cseppentettünk a reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet majd a reakció lejártszódását követően (VRK, 2:1 aceton/hexán, 2h) a reakcióelegyhez jeges vizet adtunk (100 ml), majd CHCl₃-mal extraháltuk (3 × 50 ml). Az egyesített szerves fázisokat mostuk telített NaHCO₃-oldattal (2 × 50 ml) majd vízzel (1 × 50 ml) és a szerves fázist szárítottuk MgSO₄-on, szűrtük, bepároltuk. A kapott szirupot dietil-éter-hexánból kristályosítottuk, így 2.35 g (87%) fehér kristályos anyagot kaptunk. Mért op: 144–148 °C (irodalmi op: 146–147 °C).

Az ¹H NMR és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹⁵⁴

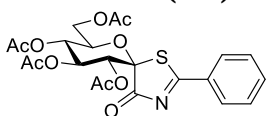
C-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (113)



A **112** amidot (2.30 g, 6.10 mmol) feloldottuk vízmentes CHCl_3 -ban (130 ml) és brómot (1 ml, 19.5 mmol) valamint savmegkötőként 1 kanálnyi K_2CO_3 -ot adtunk hozzá. Az elegyet egy Erlenmeyer lombikban infralámpa felett (375 W, a lámpától ~2-3 cm távolságra) forraltuk és követtük vékonyréteg kromatográfiával (1:1 aceton/hexán). A kiindulási vegyület teljes átalakulását követően (reakcióidő ~2h) az elegyet mostuk Na_2SO_3 5% -os vizes oldatával (3×30 ml) és telített NaHCO_3 -oldattal (2×30 ml). Szárítottuk a szerves fázist (MgSO_4) és bepároltuk vákuumban, ezáltal a kapott halványsárga hab további tisztítás nélkül felhasználható volt. Hozam: 2.56 g (92 %). Éter-hexán elegy hatására kristályosodott. Mért op: 116-120 °C (irodalmi op: 119-121 °C).

Az ^1H NMR és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.⁸¹

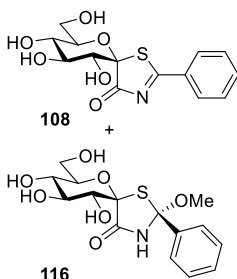
(1'R)-2',3',4',6'-Tetra-O-acetil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-feniltiazolin-4-on (114)



A **113** brómamidot (350 mg, 0.77 mmol) és tiobenzamidot (210 mg, 1.54 mmol) szuszpendáltuk vízmentes toluolban (3ml) egy zárt reakcióedényben, majd a reakcióelegyet kevertetés közben mikrohullámú hőközléssel 120 °C-on tartottuk 2 órán át (200 W, dinamikus módban). A reakció lejártszódása után az oldószert vákuumban bepároltuk, és a szirupos nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:3 EtOAc/hexán). Narancssárga amorf anyagot kaptunk, hozam: 175 mg (46 %). $R_f = 0.45$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +63$ (c 0.52, CHCl_3); ECD (MeCN) λ_{max} ($\Delta\epsilon$) 360 (+1.16), 327 (−0.08), 299 (+5.14), 268 (−2.93), 242sh (−0.61), 220 (+2.21), 201 (−7.41) nm; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.76 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.57 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.12 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-3'), 5.75 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.26 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 4.88 (1H, ddd, $J = 10.3, 4.0, 2.0$ Hz, H-5'), 4.29 (1H, dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, H-6'a), 4.09 (1H, dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz, H-6'b), 2.08×2 , 2.01, 1.94 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, CH_3); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.7 (C=N), 187.0 (CON), 170.5, 169.6, 169.5, 169.1 (C=O), 136.4, 131.3, 129.3, 129.2 (aromás), 94.0 (C-1'), 71.2, 70.3, 69.8, 67.4 (C-2'–C-5'), 61.6 (C-6'), 20.7, 20.5×2 , 20.4 ($4 \times \text{CH}_3$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 516.095 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaO}_{10}\text{S}$ -re számított: 516.093).

(1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-feniltiazolin-4-on (108) és (2S,1'R)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-2-metoxitiazolidin-4-on (116)

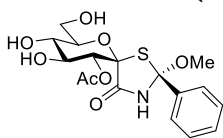
A **114** tiazolinont (100 mg, 0.20 mmol) feloldottuk vízmentes MeOH-ban (10 ml), jeges fürdővel hűtöttük és 0,5 ekv. LiOH-ot (2.5 mg, 0.10 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet kevertettük amíg az összes kiindulási anyag elfogyott (reakcióidő 7 h, VRK 3:7 MeOH/ CHCl_3) majd semlegesítettük az elegyet Amberlyst 15 H^+ kationcserélő gyantával, szűrtük és bepároltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:10 MeOH/ CHCl_3).



Sárga szirupként kaptuk a **108** és **116** anyagok keverékét, amiben az ^1H NMR spektrum alapján a tiazolidinon és tiazolidinon aránya 1:1 volt. Hozam: 46 mg (32% – 32 %). R_f = 0.50 (3:7 MeOH/ CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.11 (d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.77 (t, J = 7.4 Hz, aromás), 7.72–7.65 (m, aromás), 7.60 (t, J = 7.7 Hz, aromás), 7.36–7.24 (m, aromás), 4.44–4.27 (m, $2 \times \text{H-3}'$, $2 \times \text{H-5}'$), 3.95 (d, J = 9.3 Hz, $\text{H-2}'$), 3.88–3.80 (m, $2 \times \text{H-6'a}$), 3.74–3.67 (m, $2 \times \text{H-6'b}$), 3.62 (s, OCH_3), 3.49–3.35 (m, $\text{H-2}'$, $2 \times \text{H-4}'$); ^{13}C

NMR (90 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 197.0, 191.0 (tiazolidinon C-2, C-4), 173.8 (HNC=O), 144.1–126.6 (aromás), 99.3, 98.6, 94.0 (tiazolidinon C-1', C-2, tiazolidinon C-1'), 78.7, 77.9, 75.4, 74.9, 74.7, 73.9, 71.2, 70.7 ($2 \times \text{C-2}'$ – $\text{C-5}'$), 62.9, 62.6 ($2 \times \text{C-6}'$), 51.3 (OCH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): a **108** vegyület 348.052 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NNaO}_6\text{S}$ -re számított: 348.051); a **116** vegyület 380.079 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_7\text{S}$ -re számított: 380.077).

(2*S*,1'*R*)-2'-*O*-Acetil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-2-metoxi-tiazolidin-4-on (115)



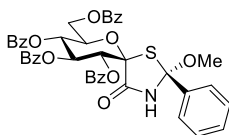
A **114** (75 mg, 0.15 mmol) tiazolidinont feloldottuk vízmentes MeOH-ban (5 ml) és KHSO_4 -ot (20 mg, 0.15 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartottuk a kiindulási anyag teljes átalakulásáig (VRK 1:5 MeOH/ CHCl_3 , 14 nap), majd vákuumban bepároltuk és a szirupos

nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:10 MeOH/ CHCl_3). Sárga szirupos terméket kaptunk, hozam: 15 mg (25 %). R_f = 0.30 (1:5 MeOH/ CHCl_3); $[\alpha]_D^{20}$ = +50 (c 0.75, MeOH); ^1H NMR (360 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.57–7.51 (2H, m, aromás), 7.39–7.32 (3H, m, aromás), 5.01 (1H, d, J = 9.6 Hz, $\text{H-2}'$), 4.54 (1H, pszeudo t, J = 9.3 Hz, $\text{H-3}'$), 4.28 (1H, ddd, J = 9.9, 5.0, 2.0 Hz, $\text{H-5}'$), 3.86 (1H, dd, J = 12.1, 2.0 Hz, H-6'a), 3.72 (1H, dd, J = 12.0, 5.0 Hz, H-6'b), 3.61 (3H, s, OCH_3), 3.46 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, $\text{H-4}'$), 2.00 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (90 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 172.8, 171.3 (C=O), 144.1, 129.8, 129.4, 126.2 (aromás), 98.6, 92.1 (C-1' és C-2), 79.1, 74.5, 73.2, 71.1 (C-2'–C-5'), 62.8 (C-6'), 51.6 (OCH_3), 21.1 (CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 422.088 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_8\text{S}$ -re számított: 422.088).

5.1.2. Általános eljárás (2*S*,1'*R*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-acil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-alkoxi-2-feniltiazolidin-4-onok előállítására (117-120)

A peracetilezett vagy perbenzoilezett spiro tiazolidinon (**98**, 100 mg, 0.13 mmol vagy **114**, 100 mg, 0.20 mmol) feloldottunk a megfelelő alkoholban (30 ml/mmol) és szobahőmérsékleten kevertettük. Miután az összes kiindulási anyag elfogyott (VRK, 1:3 EtOAc/toluol, kb. 1 nap) az oldószert lepároltuk csökkentett nyomáson 30°C-os vízfürdő hőmérsékleten.

(2S,1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-2-metoxitiazolidin-4-on (117)

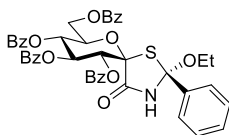


Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **98** tiazolinonból (30 mg, 0.04 mmol) MeOH-ban feloldva. Bepárlás után narancssárga szirupot kaptunk. $R_f = 0.38$ (1:1:3 EtOAc/hexán/toluol); $[\alpha]_D = +30$ (c 0.61, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06–7.95 (6H, m, aromás), 7.81 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, aromás), 7.63–7.23 (14H, m, aromás), 7.03 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 6.87 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.72 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.65 (1H, s, NH), 5.89 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.73 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-4'), 5.19 (1H, ddd, $J = 10.2, 5.8, 2.9$ Hz, H-5'), 4.60 (1H, dd, $J = 12.2, 2.9$ Hz, H-6'a), 4.53 (1H, dd, $J = 12.2, 5.8$ Hz, H-6'b), 3.53 (3H, s, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.4 (tiazolidinon C-4), 166.1, 165.6, 165.5, 164.7 (C=O), 140.6 (q, Ph), 133.6–125.5 (aromás), 97.2, 90.5 (C-1', tiazolidinon C-2), 73.3, 71.4, 71.1, 69.4 (C-2'–C-5'), 63.5 (C-6'), 51.3 (OCH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 796.180 [M+Na]⁺ (C₄₃H₃₅NNaO₁₁S-re számított: 796.182).

A metanol addíció reverzibilitását jelzi a következő kísérlet:

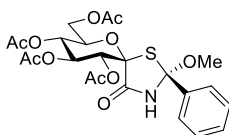
A **117** vegyületet vízmentes toluolban feloldottuk (10 ml/mmol) és 80 °C-on melegítettük. A vékonyréteg kromatográfiás követés (1:2 EtOAc/toluol) 3 óra elteltével teljes átalakulást mutatott. Csökkentett nyomáson lepároltuk az oldószert, így a **98** vegyületet kaptuk kvantitatív hozammal.

(2S,1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-etoxi-2-feniltiazolidin-4-on (118)



Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **98** tiazolinonból (65 mg, 0.09 mmol) EtOH-ban feloldva. Bepárlás után narancssárga szirupot kaptunk. $R_f = 0.40$ (1:1:3 EtOAc/hexán/toluol); $[\alpha]_D = +37$ (c 0.46, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08–7.95 (6H, m, aromás), 7.80 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, aromás), 7.64–7.22 (14H, m, aromás), 7.01 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, aromás), 6.95 (1H, br s, NH), 6.88 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.71 (2H, t, $J = 7.9$ Hz, aromás), 5.89 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.72 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 5.23 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.4, 2.9$ Hz, H-5'), 4.55 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 4.18–4.07 (1H, m, OCH₂CH₃), 3.67–3.62 (1H, m, OCH₂CH₃), 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH₂CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (tiazolidinon C-4), 166.1, 165.5, 165.5, 164.7 (C=O), 140.9 (q, Ph), 133.6–125.4 (aromás), 96.3, 90.5 (C-1', tiazolidinon C-2), 73.3, 71.4, 71.1, 69.4 (C-2'–C-5'), 63.7 (C-6'), 59.7 (OCH₂CH₃), 14.5 (OCH₂CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 810.195 [M+Na]⁺ (C₄₄H₃₇NNaO₁₁S-re számított: 810.198).

(2S,1'R)-2',3',4',6'-Tetra-O-acetil-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-2-metoxitiazolidin-4-on (119)



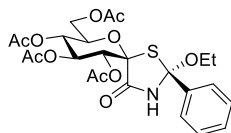
Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **114** tiazolinonból (85 mg, 0.17 mmol) MeOH-ban feloldva. Bepárlás után narancssárga szirupot kaptunk. $R_f = 0.28$ (1:2 EtOAc/toluol); $[\alpha]_D = +11$ (c 0.49, CHCl₃); ECD (MeCN) $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon$) 302 (+0.29), 267sh

(−0.84), 248 (−2.57), 219 (−2.52), 209sh (−1.29), 203sh (+0.45) nm; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51 (2H, dd, $J = 6.7, 2.9$ Hz, aromás), 7.35–7.29 (3H, m, aromás), 7.12 (1H, br s, NH), 6.09 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-3'), 5.75 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.27 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-2'), 5.13 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 4.68 (1H, ddd, $J = 10.2, 4.8, 2.2$ Hz, H-5'), 4.19 (1H, dd, $J = 12.4, 5.0$ Hz, H-6'a), 4.09 (1H, dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, H-6'b), 3.56 (3H, s, OCH_3), 2.04, 2.02, 1.97, 1.95 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.3, 170.0, 169.7, 169.2 (C=O, tiazolidinon C-4), 141.5, 129.2, 125.5, 124.9 (aromás), 97.3, 90.1 (C-1', tiazolidinon C-2), 72.5, 71.2, 70.3, 68.0 (C-2'–C-5'), 62.3 (C-6'), 51.1 (OCH_3), 20.6×3 , $20.5 (4 \times \text{CH}_3)$. ESI-MS pozitív mód (m/z): 548.120 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NNaO}_{11}\text{S}$ -re számított: 548.120).

A metanol addíció reverzibilitását jelzi a következő kísérlet:

A **119** vegyületet vízmentes toluolban feloldottuk (10 ml/mmol) és 60 °C-on melegítettük. A vékonyréteg kromatográfiás követés (1:2 EtOAc/toluol) 2 óra elteltével teljes átalakulást mutatott. Csökkentett nyomáson lepároltuk az oldószert, így a **114** vegyületet kaptuk kvantitatív hozammal.

(2*S*,1'*R*)-2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-1',5'-anhidro-*D*-glucitol-spiro-[1',5]-2-etoxi-2-feniltiazolidin-4-on (120)

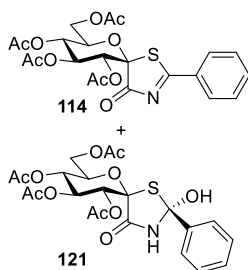


Az 5.1.2. általános eljárás szerint a **114** tiazolinonból (30 mg, 0.06 mmol) EtOH-ban feloldva. Bepárlás után narancssárga szirupot kaptunk. $R_f = 0.26$ (1:3 EtOAc/toluol); $[\alpha]_D = +8$ (c 0.49, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54 (2H, dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, aromás), 7.36–7.31 (3H, m, aromás), 6.79

(1H, br s, NH), 6.10 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-3'), 5.28 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2'), 5.13 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 4.70 (1H, ddd, $J = 10.3, 5.0, 2.2$ Hz, H-5'), 4.19 (1H, dd, $J = 12.4, 5.1$ Hz, H-6'a), 4.11 (1H, dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, H-6'b), 4.10–4.08 (1H, m, OCH_2CH_3), 3.69–3.64 (1H, m, OCH_2CH_3), 2.07, 2.04, 1.99, 1.96 ($4 \times 3\text{H}$, 4 s, CH_3), 1.31 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, OCH_2CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 170.0, 169.9, 169.7, 169.2 (C=O, tiazolidinon C-4), 141.7, 129.4, 128.7, 125.1 (aromás), 96.2, 90.0 (C-1', tiazolidinon C-2), 72.8, 71.3, 70.4, 68.1 (C-2'–C-5'), 62.5 (C-6'), 59.9 (OCH_2CH_3), $20.8, 20.7 \times 3 (4 \times \text{CH}_3)$, 14.9 (OCH_2CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 562.134 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NNaO}_{11}\text{S}$ -re számított: 562.135).

(1'*R*)-2',3',4',6'-Tetra-*O*-acetyl-1',5'-anhidro-*D*-glucitol-spiro-[1',5]-2-feniltiazolidin-4-on (114) és (2*S*,1'*R*)-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1',5'-anhidro-*D*-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-2-hidroxitiazolidin-4-on (121)

A módszer: A **114** tiazolinont (50 mg, 0.10 mmol) feloldottuk toluolban (3 ml) és desztillált vizet (0.1 ml) adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten tartottuk és erősen kevertettük 6 napig, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Sárga szirupot kaptunk, amiben az ^1H NMR spektrum alapján a tiazolinon és tiazolidinon aránya 1:0,4 volt.



B módszer: A **114** tiazolinont (50 mg, 0.10 mmol) feloldottuk dioxánban (3 ml) és desztillált vizet (0.1 ml) adtunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten kevertettük 6 napig, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. Sárga szirupot kaptunk, amiben az ^1H NMR spektrum alapján a tiazolinon és tiazolidinon aránya 1:0,7 volt.

$R_f = 0.45$ (1:1 EtOAc/hexán); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.76 (t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.58–7.53 (m, aromás), 7.36–7.32 (m, aromás), 6.82

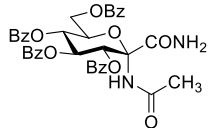
(s, NH), 6.12 ($2 \times$ pseudo t, $J = 9.6$ Hz, $2 \times \text{H-3'}$), 5.74 (d, $J = 9.7$ Hz, tiazolinon H-2'), 5.30 (d, $J = 9.7$ Hz, tiazolidinon H-2'), 5.25 (t, $J = 9.9$ Hz, tiazolinon H-4'), 5.15 (t, $J = 9.9$ Hz, tiazolidinon H-4'), 4.87 (ddd, $J = 10.3, 4.1, 2.1$ Hz, tiazolinon H-5'), 4.73 (ddd, $J = 10.3, 5.1, 2.2$ Hz, tiazolidinon H-5'), 4.27 (dd, $J = 12.8, 4.2$ Hz, tiazolinon H-6'a), 4.21 (dd, $J = 12.4, 5.1$ Hz, tiazolidinon H-6'a), 4.13 (dd, $J = 12.4, 2.2$ Hz, tiazolidinon H-6'b), 4.08 (dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz, tiazolinon H-6'b), 2.08, 2.08, 2.07, 2.05, 2.00, 2.00, 1.97, 1.93 (s, $8 \times \text{CH}_3$). ESI-MS pozitív mód (m/z): a **114** vegyület 516.091 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NNaO}_{10}\text{S}$ -re számított: 516.093); és a **121** vegyület 534.103 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_{11}\text{S}$ -re 534.104).

5.2. Glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok előállítása

5.2.1. Általános eljárás C-(1-amido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (123, 124) előállítására

A **122** aminoamidot (250 mg, 0.39 mmol) feloldottuk vízmentes piridinben (5 ml) és a megfelelő savanhidridet (0.78 mmol) adtuk a reakcióelegyhez, majd kevertetés közben melegítettük 70°C -on 3 napig. A reakció lejátszódását követően csökkentett nyomáson bepároltuk az elegyet és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

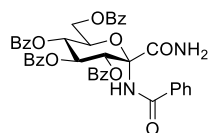
C-(1-Acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (123)



Az 5.2.1. általános eljárás szerint a **122** aminből (250 mg, 0.39 mmol) ecetsavanhidriddel (74 μl , 0.78 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) fehér kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 111 mg (42 %). Mért op: $235\text{--}238^\circ\text{C}$ (irodalmi op: $238\text{--}240^\circ\text{C}$).

Az ^1H NMR és ^{13}C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³⁰

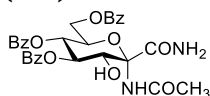
C-(1-Benzamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (124)



Az 5.2.1. általános eljárás szerint a **122** aminből (250 mg, 0.39 mmol) benzoesavanhidriddel (176 mg, 0.78 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) színtelen amorf anyagot kaptunk. Hozam: 124 mg (43 %). $R_f = 0.30$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +26$ (c 0.43, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz,

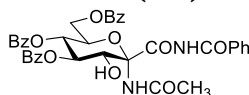
CDCl₃) δ (ppm): δ 8.07 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.95–7.90 (6H, m, aromás), 7.92 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.58–7.27 (16H, m, aromás és NHCO), 7.00 (1H, s, CONH₂), 6.19 (1H, t, J = 9.7 Hz, H-3 vagy H-4), 5.93 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2), 5.86–5.79 (2H, m, H-4 vagy H-3 és CONH₂), 4.71 (1H, dd, J = 12.1, 2.2 Hz, H-6a), 4.61–4.51 (2H, m, H-5 és H-6b); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 168.0, 166.4, 166.1, 165.2, 164.7 (C=O), 133.7–127.5 (aromás), 84.1 (C-1), 71.6, 71.1, 70.7, 68.9 (C-2–C-5), 62.5 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 765.67 [M+Na]⁺ (C₄₂H₃₄N₂NaO₁₁-re számított: 765.206).

C-(1-Acetamido-3,4,6-tri-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)formamid (126)



A **123** amidot (105 mg, 0.15 mmol) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban (2 ml) majd nátrium-hidridet (12 mg, 0.45 mmol, 90 %-os por forma) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük a kiindulási anyag teljes átalakulásáig (1 nap) majd az elegyet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 aceton/hexán) két frakciót kaptunk, melyek közül a második a **126** vegyület. Hozam: 19 mg (21 %) fehér kristályos anyag. Op: 126–128 °C; R_f = 0.28 (2:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D$ = +11 (c 0.45, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.95–7.88 (4H, m, aromás), 7.56–7.26 (9H, m, aromás), 7.08 (1H, s, NH), 6.20 (1H, s, NH), 5.89 (1H, t, J = 9.7 Hz, H-3 vagy H-4), 5.62 (1H, t, J = 9.9 Hz, H-3 vagy H-4), 4.78 (1H, s, NH), 4.67 (1H, dd, J = 12.2, 2.3 Hz, H-6a), 4.43 (1H, dd, J = 12.2, 4.6 Hz, H-6b), 4.37 (1H, ddd, J = 9.9, 4.6, 2.3 Hz, H-5), 4.10 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-2), 2.01 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.6, 171.6, 166.5, 166.4, 165.4 (C=O), 133.6, 133.5, 133.3, 129.9, 129.8, 129.2, 128.8, 128.6 (aromás), 83.6 (C-1), 72.7, 72.5, 70.0, 68.7 (C-2–C-5), 62.7 (C-6), 23.5 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 599.160 [M+Na]⁺ (C₃₀H₂₈N₂NaO₁₀-re számított: 599.164).

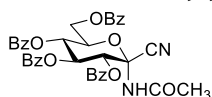
C-(1-Acetamido-3,4,6-tri-O-benzoil-1-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-N-benzoil-formamid (127)



A **123** amidot (105 mg, 0.15 mmol) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban (2 ml) majd nátrium-hidridet (12 mg, 0.45 mmol, 90 %-os por forma) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük a kiindulási anyag teljes átalakulásáig (1 nap) majd az elegyet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 aceton/hexán) két frakciót kaptunk, melyek közül az első a **127** vegyület. Hozam: 43 mg (42 %) fehér kristályos anyag. Op: 138–141 °C; R_f = 0.49 (2:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D$ = +18 (c 0.48, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.52 (1H, s, NH), 8.15–8.06 (2H, m, aromás), 7.98–7.91 (2H, m, aromás), 7.62 (2H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.53–7.41 (4H, m, aromás), 7.35 (1H, t, J = 7.4 Hz, aromás), 7.30–7.19 (5H, m, aromás), 6.99 (4H, t, J = 7.6 Hz, aromás), 6.04 (1H, t, J = 9.8 Hz, H-3 vagy H-4), 5.64 (1H, t, J = 9.9 Hz, H-4 vagy H-3), 4.84–4.73 (2H, m, H-5 és H-6a), 4.56 (1H, dd, J = 12.5, 4.2 Hz, H-6b), 4.38 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2), 4.13 (1H, br s, NH), 2.20 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5, 169.0, 166.6, 166.4, 165.3, 164.9 (C=O), 133.3–128.2 (aromás), 84.5 (C-1), 72.2, 71.5, 69.7, 69.0 (C-2–

C-5), 62.6 (C-6), 23.5 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 703.187 [M+Na]⁺ (C₃₇H₃₂N₂NaO₁₁-re számított: 703.190).

1-Acetamido-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-cianid (128)



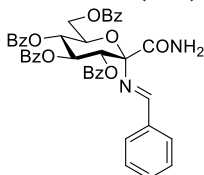
A **123** amidot (90 mg, 0.13 mmol) feloldottuk vízmentes diklór-
etánban és foszforoxikloridot (37 μl, 0.40 mmol) adtunk hozzá,
majd reflux hőmérsékleten melegítettük a kiindulási anyag teljes
átalakulásáig (4 óra). Ezt követően az elegyet bepároltuk és a kapott szirupot
oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:2 EtOAc/hexán). Hozam: 21 mg (18 %) fehér
kristályos anyag. Mért op: 230-232 °C (irodalmi op: 231-232 °C).

Az ¹H NMR és ¹³C NMR adatok megegyeznek az irodalmi értékekkel.¹³⁰

5.2.2. Általános eljárás C-(1-arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (129-132) előállítására

A **122** amint feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban (15 ml/mmol) majd hozzáadtuk az
előzőleg kihevített 4Å molekulaszitát (1 g/mmol), a megfelelő aldehidet (1,1 ekv.) és
10 mol% pirrolidint. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és az
átalakulást vékonyréteg kromatográfiával követtük (1:1 EtOAc/hexán). A kiindulási
anyag teljes átalakulását követően az elegyet szűrtük Celite ágyon majd csökkentett
nyomáson bepároltuk. A kapott nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

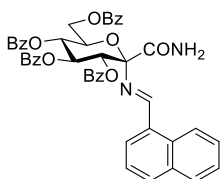
C-(1-Benzilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (129)



Az 5.2.2. általános eljárás szerint a **122** aminből (550 mg, 0.86
mmol) és benzaldehidből (96 μl, 0.95 mmol) előállítva.
Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2
EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 540 mg
(86 %). R_f = 0.40 (1:1 EtOAc/hexán); [α]_D = +162 (c 0.50,
CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (1H, s,
CH=N), 8.13 (2H, d, J = 7.1 Hz, aromás), 7.98 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.90–
7.87 (4H, m, aromás), 7.77 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.61–7.20 (15H, m, aromás),
6.84 (1H, d, J = 3.0 Hz, NH), 5.99 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-2), 5.93 (1H, pszeudo t, J =
9.4 Hz, H-3), 5.86 (1H, pszeudo t, J = 9.6 Hz, H-4), 5.71 (1H, d, J = 3.0 Hz, NH),
5.25 (1H, ddd, J = 9.9, 4.1, 2.7 Hz, H-5), 4.93 (1H, dd, J = 12.3, 2.7 Hz, H-6a), 4.57
(1H, dd, J = 12.3, 4.1 Hz, H-6b); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3
(CONH₂, ³J_{H-2,CO} = 2.3 Hz, HSQMBC, 125 MHz), 166.8, 165.8, 165.4, 164.9 (C=O),
164.3 (CH=N), 135.7 (q, Ph), 133.5–128.3 (aromás), 88.5 (C-1), 71.9 (C-3), 71.3 (C-
2), 69.7, 69.6 (C-4, C-5), 62.7 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 749.209 [M+Na]⁺
(C₄₂H₃₄N₂NaO₁₀-re számított: 749.211).

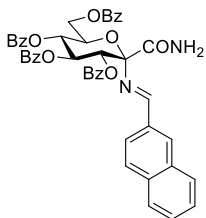
C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-1-(1-naftilmetilidén)amino]formamid (130)

Az 5.2.2. általános eljárás szerint a **122** aminből (350 mg, 0.55 mmol) és 1-
naftaldehidből (82 μl, 0.61 mmol) előállítva. Reakcióidő: 6 óra.



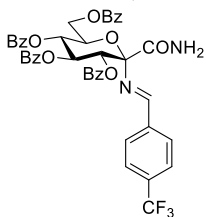
Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 322 mg (75 %). $R_f = 0.44$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +114$ (c 0.65, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.67 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.70 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, aromás), 8.19–8.13 (2H, m, aromás), 8.04 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, aromás), 8.00–7.89 (5H, m, aromás), 7.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.65–7.19 (16H, m, aromás), 6.91 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, NH), 6.06 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-2), 6.00 (1H, pszeudo t, $J = 9.4$ Hz, H-3), 5.89 (1H, pszeudo t, $J = 9.4$ Hz, H-4), 5.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, NH), 5.28 (1H, ddd, $J = 10.1, 4.4, 2.7$ Hz, H-5), 4.95 (1H, dd, $J = 12.3, 2.7$ Hz, H-6a), 4.61 (1H, dd, $J = 12.3, 4.4$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.5 (CONH_2) 166.8, 165.8, 165.4, 165.0 ($\text{C}=\text{O}$), 163.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 134.0–124.0 (aromás), 88.8 (C-1), 71.8 (C-3), 71.6 (C-2), 70.0, 69.7 (C-4, C-5), 62.9 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 799.224 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 799.226).

C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-1-(2-naftilmetilidén)amino]formamid (131)



Az 5.2.2. általános eljárás szerint a **122** aminből (250 mg, 0.39 mmol) és 2-naftaldehidből (67 mg, 0.43 mmol) előállítva. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) halványsárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 175 mg (58 %). $R_f = 0.42$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +173$ (c 0.65, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.06 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, aromás), 8.14 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 8.09 (1H s, aromás), 8.01–7.84 (6H, m, aromás), 7.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.59–7.18 (15H, m, aromás), 6.86 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, NH), 6.04 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-2), 5.98 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-3), 5.90 (1H, pszeudo t, $J = 9.4$ Hz, H-4), 5.77 (1H, s, NH), 5.32 (1H, ddd, $J = 10.0, 4.2, 2.7$ Hz, H-5), 4.97 (1H, dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, H-6a), 4.60 (1H, dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4 (CONH_2) 166.7, 165.7, 165.4, 164.8 ($\text{C}=\text{O}$), 164.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 135.4–123.5 (aromás), 88.7 (C-1), 71.9 (C-3), 71.3 (C-2), 69.7, 69.7 (C-4, C-5), 62.8 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 799.224 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 799.226).

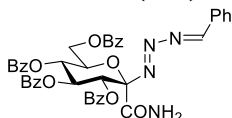
C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil-1-(4-trifluorometilbenzilidén)amino]formamid (132)



Az 5.2.2. általános eljárás szerint a **122** aminből (300 mg, 0.47 mmol) és 4-(trifluorometil)benzaldehydből (71 μl , 0.52 mmol) előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 255 mg (68 %). $R_f = 0.45$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +127$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.01 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.13 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 8.00–7.96 (4H, m, aromás), 7.87 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.81–7.74 (4H, m, aromás), 7.58 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.52–7.43 (4H, m, aromás), 7.38–7.29 (4H, m, aromás), 7.22 (2H,

t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 6.93 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, NH), 6.03 – 5.98 (2H, m, H-2 és NH), 5.94–5.86 (2H, m, H-3 és H-4), 5.23 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.1, 2.4$ Hz, H-5), 4.95 (1H, dd, $J = 12.3, 2.4$ Hz, H-6a), 4.60 (1H, dd, $J = 12.3, 4.1$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1 (CONH₂) 166.8, 165.8, 165.4, 164.8 (C=O), 163.0 (CH=N), 138.6–122.4 (aromás, CF₃), 88.4 (C-1), 71.7 (C-3), 71.3 (C-2), 69.9, 69.5 (C-4, C-5), 62.7 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 817.196 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ ($\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 817.198).

C-(1-Benzilidéntriazenil-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formamid (135)



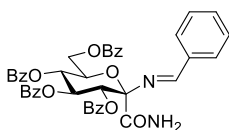
A **134** azidot (260 mg, 0.39 mmol) vízmentes CH_2Cl_2 -ban oldottuk és jeges hűtés mellett 1,1 ekv. $n\text{Bu}_3\text{P}$ -t (108 μl , 0.43 mmol) adtunk hozzá és 10 percig kevertettük. Ezt követően 1,1 ekv. benzaldehidet (41 μl , 0.43 mmol) adtunk az elegyhez és további 3 órán át kevertettük hűtés mellett. A reakcióelegyet bepároltuk és a megmaradt szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:2 EtOAc/hexán). A termék sárga amorf anyag. Hozam: 194 mg (66 %). $R_f = 0.28$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = -56$ (c 0.58, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.72 (1H, s, CH=N), 8.06 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, aromás), 7.98 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.93 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.86 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.58–7.30 (13H, m, aromás), 7.24 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, aromás), 6.96 (1H, s, NH), 6.48 (1H, pszeudo t, $J = 8.1$ Hz, H-3), 6.20 (1H, s, NH), 6.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-2), 5.83 (1H, dd, $J = 9.7, 8.1$ Hz, H-4), 5.18 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.6, 3.2$ Hz, H-5), 4.81 (1H, dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, H-6a), 4.51 (dd, $J = 12.3, 4.6$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2 (CH=N), 168.2, 166.2, 165.3, 164.6 (C=O), 133.8–128.4 (aromás), 94.2 (C-1), 73.4, 71.9, 71.6, 69.1 (C-2–C-5), 63.1 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 777.215 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ ($\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_{10}$ -re számított: 777.217).

5.2.3. Általános eljárás a C-(1-arilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glükopiranozil)formamid (133, 140–142) előállítására

A **134** azid vízmentes CH_2Cl_2 -os oldatához (15 ml/mmol) $n\text{Bu}_3\text{P}$ -t (1,1 ekv) adtunk és 10 percig kevertettük. Ezt követően jeges hűtés mellett hozzáadtuk a megfelelő aldehidet (1,1 ekv), melynek hatására élénk sárga színűre változott a reakcióelegy. Alacsony hőmérsékleten (hűtőben kb. 3 °C-on) tartottuk az elegyet az intermedier triazén származék (**135–139**) bomlásáig, amit vékonyréteg kromatográfiásan követtünk (1:1 EtOAc/hexán). Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

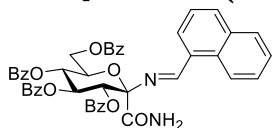
C-(1-Benzilidénamino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil)formamid (133)

Az 5.2.3. általános eljárás szerint a **134** azidból (500 mg, 0.75 mmol) és $n\text{Bu}_3\text{P}$ -nal (207 μl , 0.83 mmol) és benzaldehidből (84 μl , 0.83 mmol) előállítva. Reakcióidő: 14 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 aceton/hexán) fehér amorf anyagot



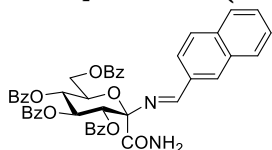
kaptunk. Hozam: 172 mg (32 %). $R_f = 0.40$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = -29$ (c 0.53, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.14 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 8.04 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.97 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.80 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.62 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.56 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.51–7.32 (12H, m, aromás), 7.22 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.78 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, NH), 6.64 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-3), 6.40 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, NH), 5.85 (1H, pszeudo t, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.53 (1H, ddd, $J = 9.8, 3.6, 2.7$ Hz, H-5), 5.47 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-2), 4.88 (1H, dd, $J = 12.3, 2.7$ Hz, H-6a), 4.48 (dd, $J = 12.3, 3.6$ Hz, H-6b); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.4 (CONH_2 , $^3J_{\text{H-2,CO}} = 5.4$ Hz, HSQMBBC, 125 MHz), 166.4, 165.6, 165.5, 164.9 ($\text{C}=\text{O}$), 160.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 135.2–128.3 (aromás), 89.6 (C-1), 75.1 (C-2), 73.5 (C-5), 71.7 (C-3), 69.3 (C-4), 62.8 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 749.208 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 749.211).

C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil-1-(1-naftilmetilidén)amino]formamid (140)



Az 5.2.3. általános eljárás szerint a **134** azidból (500 mg, 0.75 mmol) és $n\text{Bu}_3\text{P}$ -nal (207 μl , 0.83 mmol) és 1-naftaldehidből (113 μl , 0.83 mmol) előállítva. Reakcióidő: 28 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 aceton/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 353 mg (60 %). $R_f = 0.44$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = -48$ (c 0.46, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.36 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, aromás), 8.18 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, aromás), 8.09 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 8.00 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.91 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, aromás), 7.84 (4H, m, aromás), 7.56–7.26 (13H, m, aromás), 7.21 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, aromás), 6.78 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, NH), 6.71 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-3), 6.34 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, NH), 5.90 (1H, pszeudo t, $J = 9.8$ Hz, H-4), 5.63–5.54 (2H, m, H-2 és H-5), 4.99 (1H, dd, $J = 12.4, 2.5$ Hz, H-6a), 4.52 (1H, dd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, H-6b); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3 (CONH_2), 166.5, 165.6, 165.5, 165.1 ($\text{C}=\text{O}$), 160.2 ($\text{CH}=\text{N}$), 133.8–123.9 (aromás), 89.9 (C-1), 75.3 (C-2), 73.7 (C-5), 71.8 (C-3), 69.3 (C-4), 62.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 799.225 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 799.226).

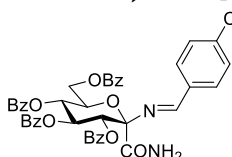
C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil-1-(2-naftilmetilidén)amino]formamid (141)



Az 5.2.3. általános eljárás szerint a **134** azidból (500 mg, 0.75 mmol) és $n\text{Bu}_3\text{P}$ -nal (207 μl , 0.83 mmol) és 2-naftaldehidből (129 mg, 0.83 mmol) előállítva. Reakcióidő: 5 nap, szobahőmérsékleten. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (2:5 aceton/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 182 mg (31 %). $R_f = 0.42$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = -61$ (c 0.48, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.84 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 8.19 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 8.07 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.98 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.91 (1H, s, 1H, aromás), 7.80 (5H, m, aromás), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, aromás), 7.57 (1H, t,

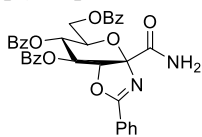
$J = 7.4$ Hz, aromás), 7.54–7.43 (6H, m, aromás), 7.39–7.29 (5H, m, aromás), 7.19 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.91 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, NH), 6.77–6.65 (2H, m, H-3 és NH), 5.91 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-4), 5.60–5.52 (2H, m, H-2 és H-5), 4.95 (1H, dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, H-6a), 4.50 (1H, dd, $J = 12.4, 3.5$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.4 (CONH₂), 166.4, 165.6, 165.4, 164.9 (C=O), 160.7 (CH=N), 135.2–123.4 (aromás), 89.7 (C-1), 75.2 (C-2), 73.5 (C-5), 71.7 (C-3), 69.2 (C-4), 62.7 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 799.223 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 799.226).

C-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoil-1-dezoxi- α -D-glükopiranozil-1-(4-trifluormetilbenzilidén)amino]formamid (142)



Az 5.2.3. általános eljárás szerint a **134** azidból (500 mg, 0.75 mmol) és $n\text{Bu}_3\text{P}$ -nal (207 μl , 0.83 mmol) és 2-naftaldehidből (113 μl , 0.83 mmol) előállítva. Reakcióidő: 21 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 aceton/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 227 mg (38 %). $R_f = 0.45$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = -11$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.72 (1H, s, CH=N), 8.15 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 8.05 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.98 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.80 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, aromás), 7.64–7.54 (3H, m, aromás), 7.52–7.42 (4H, m, aromás), 7.41–7.30 (5H, m, aromás), 7.22 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 6.84–6.71 (2H, m, $2 \times \text{NH}$), 6.66 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-3), 5.88 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-4), 5.53 (1H, ddd, $J = 9.8, 3.4, 2.4$ Hz, H-5), 5.49 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-2), 4.94 (1H, dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, H-6a), 4.48 (1H, dd, $J = 12.4, 3.4$ Hz, H-6b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1 (CONH₂), 166.4, 165.6, 165.4, 164.9 (C=O), 159.4 (CH=N), 138.1–125.8 (aromás), 123.8 (q, CF_3 , $^1J_{\text{CF}} = 272.0$ Hz), 89.9 (C-1), 74.9 (C-2), 73.7 (C-5), 71.5 (C-3), 69.1 (C-4), 62.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 817.197 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{43}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 817.198).

(3aR)-(1',5'-anhidro-3',4',6'-tri-O-benzoil-2'-dezoxi-D-arabino-hexitol)-2-fenil-[1,2-d]oxazolin-3a-karboxamid (143)



A módszer: A **129** imint (100 mg, 0.14 mmol) feloldottuk vízmentes CH_2Cl_2 -ban (5 ml) és 20 mol% Lewis-savat ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ vagy $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ vagy $\text{Yb}(\text{OTf})_3$) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (kb. 3 nap) bepároltuk az elegyet és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan (1:3 EtOAc/hexán) tisztítottuk. A termék fehér amorf anyag. Hozam: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ és $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ esetében 22 mg (25%); $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ esetében 20 mg (24%).

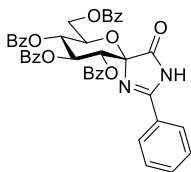
B módszer: A **122** aminoamidot (250 mg, 0.39 mmol) feloldottuk vízmentes toluolban (10 ml) és 20 mol% trifluorecetsavat adtunk hozzá. Reflux hőmérsékleten melegítettük 2 órán át majd az oldószert vákuumban bepároltuk és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan (1:3 EtOAc/hexán) tisztítottuk. Fehér amorf anyagot kaptunk, hozam: 145 mg (60 %).

$R_f = 0.34$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +37$ (c 0.50, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (2H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, aromás), 7.97–7.89 (4H, m, aromás), 7.83 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, aromás), 7.59 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.53–7.43 (4H, m, aromás), 7.40 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.33–7.22 (4H, m, aromás), 7.15 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 7.10 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, NH), 6.62 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, NH), 5.87 (1H, dd, $J = 3.1, 2.1$ Hz, H-3'), 5.61 (1H, ddd, $J = 6.7, 2.1, 1.5$ Hz, H-4'), 5.27 (1H, dd, $J = 3.1, 1.5$ Hz, H-2'), 4.82 (1H, dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, H-6'a), 4.59 (1H, dd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, H-6'b), 4.15 (1H, ddd, $J = 6.7, 4.6, 3.0$ Hz, H-5'); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2 (CONH_2), 168.5 ($\text{OC}=\text{N}$), 166.3, 165.0, 164.5 ($\text{C}=\text{O}$), 133.6–125.7 (aromás), 99.5 ($\text{C}-1'$), 75.4 ($\text{C}-2'$), 70.9 ($\text{C}-5'$), 68.0 ($\text{C}-3'$), 66.7 ($\text{C}-4'$), 64.4 ($\text{C}-6'$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 643.171 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NaO}_9$ -re számított: 643.169).

5.2.4. Általános eljárás a benzoil védett glükopiranozilidén-spiroimidazolinonok (144-151) előállítására

A megfelelő imin (129-133, 140-142) vízmentes CH_2Cl_2 -ban készült oldatához (15 ml/mmol) NBS-t (1,1 ekv.) adtunk, a 129-132 vegyületek esetében szobahőmérsékleten, a 133, 140-142 származékoknál pedig jeges hűtés mellett. A reakciót vékonyréteg kromatográfiásan követtük (2:3 EtOAc/hexán) és amikor észlelhető volt a brómozott köztitermék kialakulása (kb. 2 óra, brómos előhívóval detektálva), vízmentes piridint (1,1 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez és további 2 napon át szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódását követően az oldószert lepároltuk és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenilimidazolin-4-on (144)

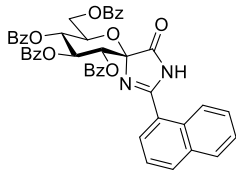


Az 5.2.4. általános eljárás szerint a 129 iminből (250 mg, 0.34 mmol) NBS-sel (67 mg, 0.37 mmol) és piridinnel (30 μl , 0.37 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 175 mg (70 %) 144 fehér amorf anyag. $R_f = 0.32$ (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +87$ (c 0.58, CHCl_3); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.16 (1H, s, NH), 8.09 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 8.00 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.67 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 2H, aromás), 7.63 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.56 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.49 (2H, m, aromás), 7.40–7.31 (6H, m, aromás), 7.26–7.21 (2H, m, aromás), 7.12 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.40 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-3'), 6.02 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-2'), 5.95 (1H, pszeudo t, $J = 9.9$ Hz, H-4'), 5.04 (1H, ddd, $J = 9.9, 4.5, 2.8$ Hz, H-5'), 4.61 (1H, dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, $J = 12.4, 4.5$ Hz, H-6'b); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 179.3 (CONH , $^3J_{\text{H}-2',\text{CO}} = 2.8$ Hz, HSQMBC, 125 MHz), 166.4, 165.9, 165.3, 164.8 ($\text{C}=\text{O}$), 163.3 ($\text{C}=\text{N}$), 133.5–127.4 (aromás), 94.1 ($\text{C}-1'$), 72.7 ($\text{C}-3'$), 72.3 ($\text{C}-5'$), 71.4 ($\text{C}-2'$), 69.9 ($\text{C}-4'$), 63.3 ($\text{C}-6'$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 747.191 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 747.195).

Második frakció: 25 mg (10 %) **148** fehér amorf anyag.

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(1-naftil)-imidazolin-4-on (145)



Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **130** iminből (320 mg, 0.41 mmol) NBS-sel (81 mg, 0.45 mmol) és piridinnel (36 μ l, 0.45 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

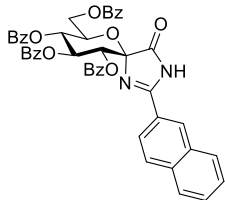
Első frakció: 190 mg (60 %) **145** halványsárga amorf anyag.

R_f = 0.46 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D$ = +63 (c 0.40, CHCl₃); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.28 (1H, s, NH), 8.86 (1H, d, J = 8.2 Hz, aromás), 8.05 (1H, d, J = 8.3 Hz, aromás), 8.01 (2H, d, J = 7.5 Hz, aromás), 7.94 (3H, t, J = 8.3 Hz, aromás), 7.83–7.78 (5H, m, aromás), 7.64–7.58 (2H, m, aromás), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 7.51–7.44 (2H, m, aromás), 7.41–7.30 (6H, m, aromás), 7.24 (2H, t, J = 7.6 Hz, aromás), 7.14 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 6.45 (1H, pszeudo t, J = 9.8 Hz, H-3'), 6.05 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 5.95 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-4'), 5.07 (1H, ddd, J = 10.0, 4.8, 3.0 Hz, H-5'), 4.63 (1H, dd, J = 12.4, 3.0 Hz, H-6'a), 4.52 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, H-6'b); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.0 (CONH), 166.3, 165.8, 165.4, 164.8, 164.1 (C=O, C=N), 134.0–124.9 (aromás), 94.2 (C-1'), 72.7, 72.7, 71.6, 69.8 (C-2'–C-5'), 63.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 797.212 [M+Na]⁺ (C₄₆H₃₄N₂NaO₁₀-re számított: 797.211).

Második frakció: 28 mg (9 %) **149** halványsárga amorf anyag.

(1'R)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(2-naftil)-imidazolin-4-on (146)



Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **131** iminből (155 mg, 0.20 mmol) NBS-sel (39 mg, 0.22 mmol) és piridinnel (18 μ l, 0.22 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

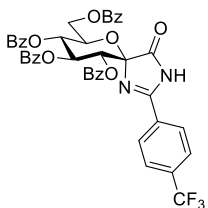
Első frakció: 100 mg (65 %) **146** halványsárga amorf anyag. R_f

= 0.36 (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D$ = +122 (c 0.63, CHCl₃); ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.08 (1H, s, NH), 8.47 (1H, s, aromás), 8.25 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz, aromás), 8.07–7.89 (7H, m, aromás), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.72–7.55 (4H, m, aromás), 7.53–7.20 (10H, m, aromás), 7.09 (2H, t, J = 7.8 Hz, aromás), 6.46 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-3'), 6.09 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 5.99 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-4'), 5.10 (1H, ddd, J = 9.9, 4.5, 2.9 Hz, H-5'), 4.62 (1H, dd, J = 12.4, 2.9 Hz, H-6'a), 4.54 (1H, dd, J = 12.4, 4.5 Hz, H-6'b); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.3 (CONH), 166.4, 166.0, 165.4, 164.9 (C=O), 163.4 (C=N), 135.8–123.7 (aromás), 94.2 (C-1'), 72.9 (C-3'), 72.4 (C-5'), 71.5 (C-2'), 70.1 (C-4'), 63.4 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 797.208 [M+Na]⁺ (C₄₆H₃₄N₂NaO₁₀-re számított: 797.211).

Második frakció: 25 mg (16 %) **150** halványsárga amorf anyag.

(1'*R*)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(4-trifluormetilfenil)-imidazolin-4-on (147)

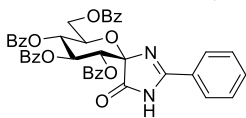


Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **132** iminből (240 mg, 0.30 mmol) NBS-sel (59 mg, 0.33 mmol) és piridinnel (27 μ l, 0.33 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 151 mg (63 %) **147** fehér amorf anyag. R_f = 0.42 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D$ = +91 (c 0.48, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.58 (1H, s, NH), 8.23 (2H, d, J = 8.1 Hz, aromás), 8.02–7.93 (4H, m, aromás), 7.86–7.76 (4H, m, aromás), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz, aromás), 7.55–7.46 (2H, m, aromás), 7.41–7.30 (6H, m, aromás), 7.23 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 7.14 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 6.40 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-3'), 6.03 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 5.98 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-4'), 5.02 (1H, ddd, J = 9.9, 4.3, 2.6 Hz, H-5'), 4.65 (1H, dd, J = 12.4, 2.6 Hz, H-6'a), 4.52 (1H, dd, J = 12.5, 4.3 Hz, H-6'b); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 179.9 (CONH), 166.3, 165.9, 165.3, 164.9 (C=O), 162.5 (C=N), 135.1–126.3 (aromás), 123.6 (q, CF₃, ¹ J_{CF} = 272.5 Hz), 94.3 (C-1'), 72.6 (C-3'), 72.6 (C-5'), 71.4 (C-2'), 69.7 (C-4'), 63.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 815.181 [M+Na]⁺ (C₄₃H₃₁F₃N₂NaO₁₀-re számított: 815.183).

Második frakció: 26 mg (11 %) **151** fehér amorf anyag.

(1'*S*)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenilimidazolin-4-on (148)

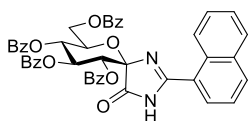


Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **133** iminből (240 mg, 0.33 mmol) NBS-sel (65 mg, 0.36 mmol) és piridinnel (30 μ l, 0.36 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 26 mg (10 %) **144** fehér amorf anyag.

Második frakció: 163 mg (68 %) **148** fehér amorf anyag. R_f = 0.26 (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D$ = +44 (c 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.30 (1H, s, NH), 8.00 (2H, d, J = 7.3 Hz, aromás), 7.92–7.86 (4H, m, aromás), 7.74 (2H, d, J = 7.3 Hz, aromás), 7.69–7.60 (4H, m, aromás), 7.58–7.44 (9H, m, aromás), 7.43–7.36 (4H, m, aromás), 6.48 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-3'), 5.96 (1H, d, J = 10.0 Hz, H-2'), 5.93 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-4'), 5.34 (1H, dt, J = 10.0, 3.3 Hz, H-5'), 4.55 (2H, d, J = 3.3 Hz, H-6'a és H-6'b); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 180.7 (CONH, ³ $J_{H-2',CO}$ = 5.5 Hz, HSQMBC, 125 MHz), 165.4, 165.3, 165.1, 164.7 (C=O), 163.9 (C=N), 134.0–126.9 (aromás), 92.6 (C-1'), 71.7 (C-2'), 70.5 (C-3'), 69.6 (C-5'), 68.6 (C-4'), 62.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 747.191 [M+Na]⁺ (C₄₂H₃₂N₂NaO₁₀-re számított: 747.195).

(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(1-naftil)-imidazolin-4-on (149)

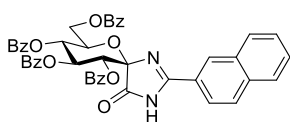


Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **140** iminből (265 mg, 0.34 mmol) NBS-sel (68 mg, 0.38 mmol) és piridinnel (31 μ l, 0.38 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 34 mg (13 %) **145** halványsárga amorf anyag.

Második frakció: 177 mg (67 %) **149** halványsárga amorf anyag. R_f = 0.42 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +43$ (c 0.61, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.24 (1H, s, NH), 8.52 (1H, d, J = 8.5 Hz, aromás), 8.09 (1H, d, J = 7.8 Hz, aromás), 8.02 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromás), 7.98–7.88 (3H, m, aromás), 7.83–7.72 (5H, m, aromás), 7.65–7.33 (15H, m, aromás), 6.60 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-3'), 6.16 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 6.03 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-4'), 5.46 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-5'), 4.64 (2H, s, H-6'a és H-6'b); ^{13}C NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 180.2 (CONH), 166.2, 165.5, 165.1, 164.7 164.2 (C=O, C=N), 134.1–124.4 (aromás), 92.8 (C-1'), 71.7 (C-2'), 70.5 (C-3'), 69.7 (C-5'), 68.7 (C-4'), 62.7 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 797.210 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 797.211).

(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(2-naftil)-imidazolin-4-on (150)

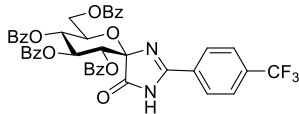


Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **141** iminből (170 mg, 0.22 mmol) NBS-sel (42 mg, 0.24 mmol) és piridinnel (20 μ l, 0.24 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 28 mg (16 %) **146** halványsárga amorf anyag.

Második frakció: 131 mg (77 %) **150** halványsárga amorf anyag. R_f = 0.30 (2:3 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +16$ (c 0.8, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.45 (1H, s, NH), 8.53 (1H, s, aromás), 8.04–7.88 (8H, m, aromás), 7.75 (2H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.70–7.32 (16H, m, aromás), 6.53 (1H, pszeudo t, J = 9.9 Hz, H-3'), 6.01 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 5.97 (1H, pszeudo t, J = 9.8 Hz, H-4'), 5.39 (1H, dt, J = 9.9, 3.3 Hz, H-5'), 4.59 (2H, d, J = 3.3 Hz, H-6'a és H-6'b); ^{13}C NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 180.6 (CONH), 165.4, 165.3, 165.1, 164.7, 163.9 (C=O, C=N), 134.9–123.1 (aromás), 92.6 (C-1'), 71.8 (C-2'), 70.5 (C-3'), 69.7 (C-5'), 68.6 (C-4'), 62.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 797.210 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 797.211).

(1'S)-1',5'-Anhidro-2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(4-trifluorometilfenil)-imidazolin-4-on (151)



Az 5.2.4. általános eljárás szerint a **142** iminből (200 mg, 0.25 mmol) NBS-sel (50 mg, 0.28 mmol) és piridinnel (23 μ l, 0.28 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 36 mg (18 %) **147** fehér amorf anyag.

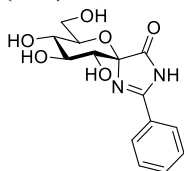
Második frakció: 109 mg (55 %) **151** fehér amorf anyag. R_f = 0.36 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +40$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

10.58 (1H, s, NH), 8.24 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 8.11 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, aromás), 7.82 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.74 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.69 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.62 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, aromás), 7.59–7.53 (3H, m, aromás), 7.46–7.35 (3H, m, aromás), 7.33–7.21 (5H, m, aromás), 7.16 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, aromás), 6.66 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-3'), 6.08 (1H, pszeudo t, $J = 10.0$ Hz, H-4'), 6.00 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, H-2'), 5.79 (1H, dd, $J = 13.2, 2.7$ Hz, H-6'a), 5.54 (1H, ddd, $J = 10.0, 2.7, 1.8$ Hz, H-5'), 4.36 (1H, dd, $J = 13.1, 1.8$ Hz, H-6'b); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 180.1 (CONH), 168.1, 165.7, 165.5, 164.6, 163.5 (C=O, C=N), 134.1–125.2 (aromás), 123.5 (q, CF_3 , $^1J_{\text{CF}} = 272.7$ Hz), 93.4 (C-1'), 72.1, 71.3, 70.5, 68.6 (C-2'–C-5'), 61.6 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 815.179 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{43}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 815.183).

5.2.5. Általános eljárás az O-benzoil védőcsoportok eltávolítására a glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok esetében

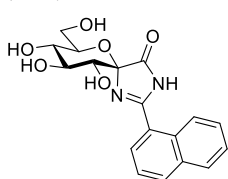
A védett vegyületet vízmentes metanolban (5 ml/ 100 mg) oldottuk, majd katalitikus mennyiségű nátrium-metanolátot adtunk hozzá ~1 M koncentrációjú vízmentes metanolos oldatként. A **152-155** vegyületek esetében az elegyeket szobahőmérsékleten tartottuk, a **156-159** vegyületek előállításakor hűtőbe helyeztük a reakcióelegyeket. A reakciót vékonyréteg kromatográfiával követtük (5:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH), és a teljes átalakulást követően (1-3 nap) a reakcióelegyet ecetsavval semlegesítettük, bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Tisztítás után szirupos terméket kaptunk, amely dietil-éter hatására kristályosodott.

(1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-imidazolin-4-on (152)



Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **144** vegyületből (130 mg, 0.18 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (15:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) törtfehér kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 50 mg (91 %). Op: 146–148 °C; $R_f = 0.39$ (5:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D = +80$ (c 0.62, MeOH); ^1H NMR (360 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.94 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ph), 7.73 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ph), 7.60 (2H, t, $J = 7.7$ Hz, Ph), 4.06–3.98 (1H, m, H-5'), 3.97–3.80 (4H, m, H-2', H-3', H-6'a, H-6'b), 3.68 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-4'); ^{13}C NMR (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ +TFA) δ (ppm): 179.5 (CON), 167.3 (C=N), 134.5, 129.6, 129.3, 128.8 (Ph), 93.4 (C'-1), 78.2, 74.2, 73.0, 70.3 (C-2'–C-5'), 61.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 331.089 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_6$ -ra számított: 331.090). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$; számolt: C, 54.54; H, 5.23; N, 9.09; talált: C, 54.80; H, 5.02; N, 9.00.

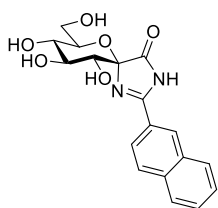
(1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(1-naftil)-imidazolin-4-on (153)



Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **145** vegyületből (125 mg, 0.16 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (15:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) sárga kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 46 mg (81 %). Op: 152–154 °C; $R_f = 0.36$ (5:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D = +49$ (c 0.40, MeOH); ^1H

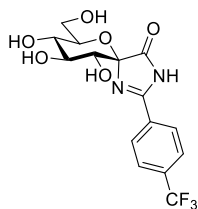
NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 8.27 (1H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 8.04 (1H, d, J = 8.1 Hz, aromás), 7.92 (1H, d, J = 7.2 Hz, aromás), 7.75 (1H, d, J = 6.8 Hz, aromás), 7.63–7.48 (3H, m, aromás), 4.02 (1H, ddd, J = 10.0, 5.4, 1.7 Hz, H-5'), 3.95–3.79 (4H, m, H-2', H-3', H-6'a, H-6'b), 3.67 (1H, pszeudo t, J = 8.7 Hz, H-4'); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-*d*₆+TFA) δ (ppm): 180.6 (CON), 164.8 (C=N), 133.4, 132.4, 130.1, 128.5, 128.2, 127.5, 126.7, 126.0, 125.5, 124.9 (aromás), 94.8 (C'-1), 77.8, 74.7, 73.1, 70.5 (C-2'–C-5'), 61.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 381.107 [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈N₂NaO₆-ra számított: 381.106). Elemanalízis: C₁₈H₁₈N₂O₆; számolt: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; talált: C, 60.49; H, 4.93; N, 7.99.

(1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(2-naftil)-imidazolin-4-on (154)



Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **146** vegyületből (145 mg, 0.19 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (16:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH) sárga kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 53 mg (79 %). Op: 172–174 °C; R_f = 0.42 (4:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D$ = +95 (c 0.44, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 7.60 (1H, s, aromás), 7.44 (2H, t, J = 6.9 Hz, aromás), 7.39–7.24 (4H, m, aromás), 4.02–3.99 (1H, m, H-5'), 3.95–3.77 (3H, m, H-3', H-6'a, H-6'b), 3.80 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-2'), 3.69 (1H, pszeudo t, J = 9.3 Hz, H-4'); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-*d*₆+TFA) δ (ppm): 181.6 (CON), 165.4 (C=N), 134.9, 132.1, 129.1, 128.6, 128.6, 127.9, 127.3, 125.2, 123.9 (aromás), 94.0 (C'-1), 77.6, 74.4, 73.1, 70.5 (C-2'–C-5'), 61.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 381.106 [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈N₂NaO₆-ra számított: 381.106). Elemanalízis: C₁₈H₁₈N₂O₆; számolt: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; talált: C, 60.52; H, 5.10; N, 7.67.

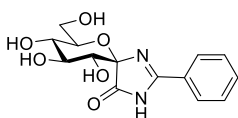
(1'R)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(4-trifluormetilfenil)-imidazolin-4-on (155)



Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **147** vegyületből (130 mg, 0.19 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (15:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH) halványsárga kristályos anyagot kaptunk. Hozam: 36 mg (51 %). Op: 159–161 °C; R_f = 0.40 (8:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D$ = +41 (c 0.70, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 8.05 (2H, d, J = 7.0 Hz, aromás), 7.87 (2H, d, J = 7.0 Hz, aromás), 4.02 (1H, ddd, J = 9.9, 4.9, 2.0 Hz, H-5'), 3.95–3.77 (4H, m, H-2', H-3', H-6'a, H-6'b), 3.64 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-4'); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-*d*₆+TFA) δ (ppm): 181.8 (CON), 165.8 (C=N), 138.1, 132.2, 128.5, 125.9 (aromás) 123.9 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.3 Hz), 94.7 (C'-1), 77.5, 74.5, 73.3, 70.6 (C-2'–C-5'), 61.3 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 399.075 [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₅F₃N₂NaO₆-ra számított: 399.077). Elemanalízis: C₁₅H₁₅F₃N₂O₆; számolt: C, 47.88; H, 4.02; N, 7.44; talált: C, 48.12; H, 4.16; N, 7.31.

(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-fenil-imidazolin-4-on (156)

Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **133** vegyületből (180 mg, 0.25 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (20:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) 2 frakciót



kaptunk.

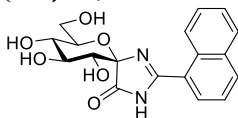
Első frakció: 13 mg (17 %) **152** törtfehér kristályos anyag.

Második frakció: 48 mg (63 %) **156** törtfehér kristályos anyag.

Op: 165-167 °C; R_f = 0.32 (5:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH);

$[\alpha]_D = +36$ (c 0.56, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.87 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ph), 7.70 (1H, t, J = 7.5 Hz, Ph), 7.56 (2H, t, J = 7.8 Hz, Ph), 4.43 (1H, ddd, J = 9.9, 5.0, 2.0 Hz, H-5'), 4.21 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-3'), 3.87 (1H, dd, J = 12.6, 2.0 Hz, H-6'a), 3.81 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-2'), 3.77 (1H, dd, J = 12.6, 5.0 Hz, H-6'b), 3.57 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-4'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ +TFA) δ (ppm): 180.9 (CON), 167.5 (C=N), 134.4, 129.2, 128.5, 125.6 (Ph), 92.2 (C'-1), 75.4, 73.0, 72.1, 69.5 (C-2'-C-5'), 61.1 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 331.090 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_6$ -ra számított: 331.090). Elemanalízis: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$; számolt: C, 54.54; H, 5.23; N, 9.09; talált: C, 54.45; H, 5.31; N, 9.15.

(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(1-naftil)-imidazolin-4-on (157)

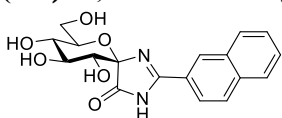


Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **140** vegyületből (135 mg, 0.17 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (20:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 7 mg (11 %) **153** halványsárga kristályos anyag.

Második frakció: 52 mg (84 %) **157** halványsárga kristályos anyag. Op: 167-169 °C; R_f = 0.30 (5:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D = +39$ (c 0.35, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, D_2O) δ (ppm): 8.28 (1H, d, J = 6.4 Hz, aromás), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.85 (1H, d, J = 6.0 Hz, aromás), 7.70 (1H, d, J = 6.2 Hz, aromás), 7.58–7.43 (3H, m, aromás), 4.52–4.45 (1H, m, H-5'), 4.25 (1H, t, J = 9.5 Hz, H-3'), 3.94–3.76 (3H, m, H-2', H-6'a, H-6'b), 3.60 (1H, t, J = 9.6 Hz, H-4'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ +TFA) δ (ppm): 181.3 (CON), 166.8 (C=N), 133.3, 133.1, 129.9, 128.7, 128.6, 127.8, 126.9, 125.9, 125.0, 124.3 (aromás), 93.4 (C'-1), 75.3, 73.2, 72.3, 69.7 (C-2'-C-5'), 61.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 381.106 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_6$ -ra számított: 381.106). Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$; számolt: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; talált: C, 60.49; H, 5.18; N, 7.60.

(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(2-naftil)-imidazolin-4-on (158)



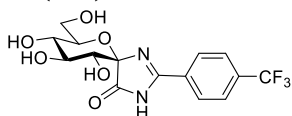
Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **141** vegyületből (170 mg, 0.22 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (20:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 14 mg (18 %) **154** halványsárga kristályos anyag.

Második frakció: 50 mg (64 %) **158** halványsárga kristályos anyag. Op: 167-169 °C; R_f = 0.34 (4:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); $[\alpha]_D = +23$ (c 0.32, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, D_2O) δ (ppm): 7.76 (1H, s, aromás), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz, aromás), 7.67–7.59 (2H, m, aromás), 7.55–7.43 (3H, m, aromás), 4.50 (1H, ddd, J = 9.7, 4.6, 1.8 Hz, H-5'), 4.27 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-3'), 3.98 (1H, dd, J = 12.4, 1.8 Hz, H-6'a), 3.88 (1H, dd, J = 12.4, 4.6 Hz, H-6'b), 3.85 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-2'), 3.64 (1H, pszeudo t, J = 9.6 Hz, H-4'); $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ +TFA) δ (ppm): 181.8 (CON), 166.9 (C=N), 135.2, 132.0, 130.0, 129.2, 129.1, 128.7, 127.9, 127.4, 123.8,

123.6 (aromás), 92.7 (C'-1), 75.2, 73.1, 72.2, 69.7 (C-2'-C-5'), 61.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 381.106 [M+Na]⁺ (C₁₈H₁₈N₂NaO₆-ra számított: 381.106). Elemanalízis: C₁₈H₁₈N₂O₆; számolt: C, 60.33; H, 5.06; N, 7.82; talált: C, 60.29; H, 5.21; N, 7.73.

(1'S)-1',5'-Anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-(4-trifluorometilfenil)-imidazolin-4-on (159)

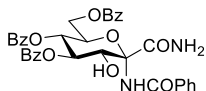


Az 5.2.5. általános eljárás szerint a **142** vegyületből (180 mg, 0.23 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (20:1:0.01 EtOAc/MeOH/AcOH) 2 frakciót kaptunk.

Első frakció: 17 mg (20 %) **155** halványsárga kristályos anyag.

Második frakció: 48 mg (56 %) **159** halványsárga kristályos anyag. Op: 166-168 °C; R_f = 0.33 (8:1:0.1 EtOAc/MeOH/AcOH); [α]_D = +41 (c 0.70, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, D₂O) δ (ppm): 7.93 (2H, d, J = 8.1 Hz, aromás), 7.80 (2H, d, J = 8.4 Hz, aromás), 4.41 (1H, ddd, J = 9.7, 5.1, 1.9 Hz, H-5'), 4.19 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-3'), 3.87 (1H, dd, J = 12.6, 1.9 Hz, H-6'a), 3.80 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-2'), 3.67 (1H, dd, J = 12.6, 5.1 Hz, H-6'b), 3.56 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-4'); ¹³C NMR (90 MHz, DMSO-d₆+TFA) δ (ppm): 183.0 (CON), 164.3 (C=N), 132.5, 131.6, 128.5, 125.9 (aromás) 123.7 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.6 Hz), 93.8 (C'-1), 75.0, 73.3, 72.2, 69.7 (C-2'-C-5'), 61.2 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 399.078 [M+Na]⁺ (C₁₅H₁₅F₃N₂NaO₆-ra számított: 399.077). Elemanalízis: C₁₅H₁₅F₃N₂O₆; számolt: C, 47.88; H, 4.02; N, 7.44; talált: C, 48.09; H, 4.10; N, 7.26.

C-(1-Benzamido-3,4,6-tri-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamid (161)



A módszer: A **129** imint (100 mg, 0.14 mmol) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban (5 ml) és 20 mol% Yb(OTf)₃-ot adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (kb. 3 nap) bepároltuk az elegyet és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan (1:3 EtOAc/hexán) tisztítottuk. A termék fehér amorf anyag. Hozam: 22 mg (25 %).

B módszer: A **122** aminoamidot (100 mg, 0.15 mmol) feloldottuk vízmentes CH₂Cl₂-ban (5 ml) és 20 mol% Lewis-savat (Sc(OTf)₃ vagy Yb(OTf)₃) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (kb. 3 nap) bepároltuk az elegyet és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan (1:3 EtOAc/hexán) tisztítottuk. A termék fehér amorf anyag. Hozam: Sc(OTf)₃ esetében 37 mg (37 %); Yb(OTf)₃ esetében 60 mg (60 %).

R_f = 0.21 (1:1 EtOAc/hexán); [α]_D = +20 (c 0.45, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8.06 (2H, d, J = 7.7 Hz, aromás), 7.99–7.85 (6H, m, aromás), 7.57–7.31 (13H, m, aromás és NHCO), 7.25 (1H, s, CONH₂), 6.12 (1H, s, CONH₂), 5.86 (1H, t, J = 9.6 Hz, H-3), 5.66 (1H, t, J = 9.8 Hz, H-4), 4.69 (1H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz, H-6a), 4.48 (1H, dd, J = 12.1, 4.7 Hz, H-6b), 4.41 (1H, ddd, J = 9.8, 4.7, 2.4 Hz, H-5), 4.24 (1H, d, J = 9.6 Hz, H-2); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7, 167.8, 166.5, 166.2, 165.4 (C=O), 133.7–127.6 (aromás), 83.7 (C-1), 72.6, 72.6, 70.4,

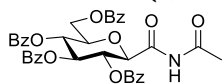
68.6 (C-2–C-5), 62.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 661.181 [M+Na]⁺ (C₃₅H₃₀N₂NaO₁₀-re számított: 661.180).

5.3. C-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok előállítása

5.3.1. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (109) acilezési reakcióihoz

A **109** amidot vízmentes CHCl₃-ban (10 ml/mmol) oldottuk és a megfelelő savkloridot (5,0 ekv.) és vízmentes piridint (5,0 ekv.) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és vékonyréteg kromatográfia (1:8 EtOAc/toluol) segítségével követtük az átalakulást. A kiindulási amid teljes átalakulását követően a reakcióelegyet hígítottuk CHCl₃-mal (30 ml) és extraháltuk telített NaHCO₃ oldattal (2 × 10 ml) majd vízzel (1 × 10 ml). A szerves fázist szárítottuk MgSO₄-on és bepároltuk, a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

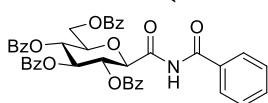
N-Acetil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (162)



Az 5.3.1. általános eljárás szerint az **109** amidból (250 mg, 0.40 mmol) és acetyl-kloridból (140 μl, 2.00 mmol) piridin jelenlétében (161 μl, 2.00 mmol) előállítva. Reakcióidő: 12 óra.

Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 135 mg (51 %). R_f = 0.27 (1:2 EtOAc/hexán); [α]_D = −2 (c 0.58, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.99 (1H, s, NH), 8.06 (2H, dd, J = 8.2, 1.1 Hz, aromás), 7.97–7.91 (4H, m, aromás), 7.83 (2H, dd, J = 8.2, 1.1 Hz, aromás), 7.58–7.25 (12H, m, aromás), 5.99 (1H, pszeudo t, J = 9.2 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.75–5.66 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.72 (1H, dd, J = 12.5, 2.6 Hz, H-6a), 4.55 (1H, dd, J = 12.5, 5.3 Hz, H-6b), 4.37 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1), 4.27 (1H, ddd, J = 9.6, 5.2, 2.7 Hz, H-5), 2.37 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 166.4, 166.0, 165.7, 165.4, 165.2 (C=O), 133.7–128.5 (aromás), 76.8, 76.5, 73.2, 69.8, 68.9 (C-1–C-5), 62.8 (C-6), 25.4 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 688.18 [M+Na]⁺ (C₃₇H₃₁NNaO₁₁-re számított: 688.179). Elemanalízis: C₃₇H₃₁NO₁₁; számolt: C, 66.76; H, 4.69; N, 2.10; talált: C, 66.88; H, 4.75; N, 2.08.

N-Benzoil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (163)

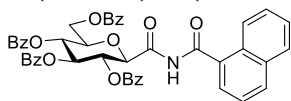


Az 5.3.1. általános eljárás szerint a **109** amidból (250 mg, 0.40 mmol) és benzoil-kloridból (230 μl, 2.00 mmol) piridin jelenlétében (161 μl, 2.00 mmol) előállítva. Reakcióidő: 3 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán)

fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 75 mg (26 %). R_f = 0.38 (1:1 EtOAc/hexán); [α]_D = −1 (c 0.51, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.47 (1H, s, NH), 8.01 (2H, dd, J = 8.2, 1.1 Hz, aromás), 7.96–7.93 (3H, m, aromás), 7.83 (3H, d, J = 8.1 Hz, aromás), 7.56–7.26 (17H, m, aromás), 6.00 (1H, pszeudo t, J = 9.2 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.84 (1H, pszeudo t, J = 9.4 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.76 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.78 (1H, dd, J = 12.5, 2.5 Hz, H-6a), 4.69 (1H, d, J = 9.5 Hz, H-1), 4.58 (1H, dd, J = 12.5, 5.3 Hz, H-6b), 4.32 (1H,

ddd, $J = 10.0, 5.3, 2.5$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4, 165.8, 165.5, 165.3, 165.3, 164.7 (C=O), 133.8–128.0 (aromás), 76.9, 76.7, 73.6, 69.5, 68.9 (C-1–C-5), 62.5 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 750.19 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{NNaO}_{11}$ -re számított: 750.195). Elemanalízis: $\text{C}_{42}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$; számolt: C, 69.32; H, 4.57; N, 1.92; talált: C, 69.46; H, 4.47; N, 1.90.

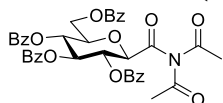
***N*-(1-Naftil)-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (164)**



Az 5.3.1. általános eljárás szerint a **109** amidból (200 mg, 0.32 mmol) és 1-naftoil-kloridból (240 μl , 1.60 mmol) piridin jelenlétében (129 μl , 1.60 mmol) előállítva. Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva

(1:1:3 EtOAc/toluol/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 40 mg (16 %). $R_f = 0.42$ (1:3:1 EtOAc/toluol/hexán); $[\alpha]_D = -4$ (c 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (1H, s, NH), 8.33 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.98–7.79 (9H, m, aromás), 7.72 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, aromás), 7.57–7.20 (16H, m, aromás), 5.98 (1H, pszeudo t, $J = 9.2$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.84 (1H, pszeudo t, $J = 9.4$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.71 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.67 (2H, m, H-6 és H-1), 4.52 (1H, dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz, H-6b), 4.28 (1H, ddd, $J = 10.1, 5.5, 2.6$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.8, 166.3, 165.8, 165.5, 165.3, 165.3 (C=O), 133.8–124.6 (aromás), 76.9, 76.6, 73.6, 69.5, 68.9 (C-1–C-5), 62.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 800.21 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{NNaO}_{11}$ -re számított: 800.211). Elemanalízis: $\text{C}_{46}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}$; számolt: C, 71.04; H, 4.54; N, 1.80; talált: C, 71.28; H, 4.60; N, 1.82.

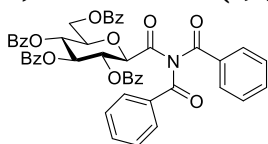
***N,N*-Diacetil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)formamid (165)**



Az 5.3.1. általános eljárás szerint a **109** amidból (250 mg, 0.40 mmol) és acetyl-kloridból (140 μl , 2.00 mmol) piridin jelenlétében (161 μl , 2.00 mmol) előállítva. Reakcióidő: 12 óra.

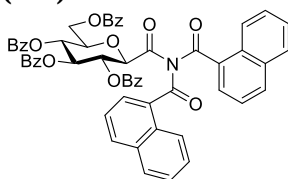
Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 96 mg (34 %). $R_f = 0.33$ (1:2 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +80$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, aromás), 7.96–7.90 (4H, m, aromás), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, aromás), 7.60–7.25 (12H, m, aromás), 6.00 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.92 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.69 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.84 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1), 4.67 (1H, dd, $J = 12.6, 2.4$ Hz, H-6a), 4.42 (1H, dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, H-6b), 4.16 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.1, 2.4$ Hz, H-5), 2.33 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.2, 174.2, 170.5, 166.1, 165.9, 165.2, 165.1 (C=O), 133.7–128.4 (aromás), 77.1, 76.4, 74.2, 69.2, 68.7 (C-1–C-5), 62.7 (C-6), 26.3 ($2 \times \text{CH}_3$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 730.19 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{NNaO}_{12}$ -re számított: 730.190). Elemanalízis: $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}$; számolt: C, 66.19; H, 4.70; N, 1.98; talált: C, 66.32; H, 4.76; N, 1.93.

***N,N*-Dibenzoil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (166)**



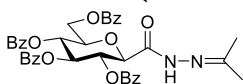
Az 5.3.1. általános eljárás szerint a **109** amidból (250 mg, 0.40 mmol) és benzoil-kloridból (230 μl, 2.00 mmol) piridin jelenlétében (161 μl, 2.00 mmol) előállítva. Reakcióidő: 3 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 27 mg (8 %). R_f = 0.48 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +88$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (1H, d, J = 7.4 Hz, aromás), 7.92–7.84 (7H, m, aromás), 7.75 (3H, d, J = 7.5 Hz, aromás), 7.48–7.24 (19H, m, aromás), 6.13 (1H, pszeudo t, J = 9.6 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.94 (1H, pszeudo t, J = 9.4 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.76 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.11 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-1), 4.35 (1H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz, H-6b), 4.26–4.19 (2H, m, H-6a és H-5); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1, 172.1, 171.6, 166.0, 165.9, 165.2, 164.9 (C=O), 133.9–128.4 (aromás), 77.1, 76.3, 74.5, 69.4, 68.6 (C-1–C-5), 62.6 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 854.22 [$M+Na$]⁺ (C₄₉H₃₇NNaO₁₂-re számított: 854.221). Elemanalízis: C₄₉H₃₇NO₁₂; számolt: C, 70.75; H, 4.48; N, 1.68; talált: C, 70.99; H, 4.53; N, 1.61.

***N,N*-Bisz-(1-Naftoil)-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formamid (167)**



Az 5.3.1. általános eljárás szerint a **109** amidból (200 mg, 0.32 mmol) és 1-naftoil-kloridból (240 μl, 1.60 mmol) piridin jelenlétében (129 μl, 1.60 mmol) előállítva. Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1:3 EtOAc/toluol/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 45 mg (15 %). R_f = 0.28 (3:1:1 toluol/EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +44$ (c 0.61, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (2H, d, J = 8.2 Hz, aromás), 7.98–7.85 (8H, m, aromás), 7.65 (2H, d, J = 7.7 Hz, aromás), 7.56–7.22 (18H, m, aromás), 7.13 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 6.97 (2H, t, J = 7.7 Hz, aromás), 6.28 (1H, pszeudo t, J = 9.6 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.99 (1H, pszeudo t, J = 9.5 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.76 (1H, pszeudo t, J = 9.7 Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.19 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1), 4.50 (1H, dd, J = 12.5, 2.0 Hz, H-6a), 4.35 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz, H-6b), 4.25 (1H, ddd, J = 10.0, 5.3, 2.0 Hz, H-5); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 171.7, 171.7, 166.0, 166.0, 165.2, 165.0, (C=O), 133.7–124.2 (aromás), 77.1, 77.0, 74.5, 69.7, 68.5 (C-1–C-5), 62.8 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 954.25 [$M+Na$]⁺ (C₅₇H₄₁NNaO₁₂-re számított: 954.253). Elemanalízis: C₅₇H₄₁NO₁₂; számolt: C, 73.46; H, 4.43; N, 1.50; talált: C, 73.60; H, 4.59; N, 1.45.

Aceton *N*²-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozilkarbonil)hidrazon (169)



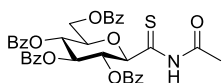
A **2** imid származék (100 mg, 0.15 mmol) piridines oldatához (15 ml/mmol) hidrazin-hidrátot (9 μl, 0.18 mmol) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keveretettük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (3 óra, VRK, 1:1 aceton/hexán) az elegyet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:3 aceton/hexán).

Hozam: 40 mg (39 %). A termék sárga szirup. $R_f = 0.26$ (1:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = -24$ (c 0.29, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.07 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.97–7.94 (4H, m, aromás), 7.83 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.62–7.26 (12H, m, aromás), 5.96 (1H, pszeudo t, $J = 9.2$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.74 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.71 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.83 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, H-6a), 4.53 (1H, dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, H-6b), 4.44 (1H, d, $J = 9.5$ Hz, H-1), 4.21 (1H, ddd, $J = 9.9, 4.9, 2.4$ Hz, H-5), 2.05 (3H, s, CH_3), 1.85 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 165.8, 165.5, 165.3, 162.4 (C=O), 157.3 (C=N), 133.8–128.3 (aromás), 76.7, 76.3, 73.5, 70.2, 68.8 (C-1–C-5), 62.1 (C-6), 25.6, 16.6 ($2 \times \text{CH}_3$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 701.21 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{10}$ -re számított: 701.211). Elemanalízis: $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{10}$; számolt: C, 67.25; H, 5.05; N, 4.13; talált: C, 67.54; H, 5.18; N, 4.05.

5.3.2. Általános eljárás C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (171) acilezési reakcióihoz

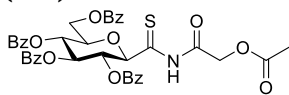
A **171** tioamidot vízmentes CHCl_3 -ban (10 ml/mmol) oldottuk és a megfelelő savkloridot (1,5 ekv.) és vízmentes piridint (1,5 ekv.) adtunk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és vékonyréteg kromatográfia (1:8 EtOAc/toluol) segítségével követtük az átalakulást. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően a reakcióelegyet hígítottuk CHCl_3 -mal (30 ml) és extraháltuk telített NaHCO_3 oldattal (2×10 ml) majd vízzel (1×10 ml). A szerves fázist szárítottuk MgSO_4 -on és bepároltuk, a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

N-Acetil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (174)



Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **171** tioamidból (1.00 g, 1.56 mmol) és acetyl-kloridból (168 μl , 2.35 mmol) piridin jelenlétében (189 μl , 2.35 mmol) előállítva. Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) piros habot kaptunk. Hozam: 0.96 g (91 %). $R_f = 0.50$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +20$ (c 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.97 (1H, s, NH), 8.07 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.94–7.90 (4H, m, aromás), 7.81 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.59–7.24 (12H, m, aromás), 5.99 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.76 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.68 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 4.88 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-1), 4.72 (1H, dd, $J = 12.4, 2.6$ Hz, H-6a), 4.57 (1H, dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, H-6b), 4.30 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.2, 2.7$ Hz, H-5), 2.42 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.3 (C=S), 170.5, 166.4, 165.7, 165.3, 165.2 (C=O), 133.6–128.2 (aromás), 84.9, 76.2, 73.4, 71.2, 69.0 (C-1–C-5), 62.9 (C-6), 26.3 (CH_3). ESI-MS negatív mód (m/z): 680.08 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{NO}_{10}\text{S}$ -re számított: 680.159). Elemanalízis: $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{NO}_{10}\text{S}$; számolt: C, 65.19; H, 4.58; N, 2.05; S, 4.70; talált: C, 65.33; H, 4.77; N, 2.09; S, 4.81.

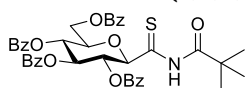
***N*-Acetoxiacetil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (175)**



Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **171** tioamidból (1.20 g, 1.87 mmol) és acetoxiacetil-kloridból (303 μ l, 2.81 mmol) piridin jelenlétében (226 μ l, 2.81 mmol) előállítva.

Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) piros habot kaptunk. Hozam: 1.25 g (91 %). $R_f = 0.25$ (1:2 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +60$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.22 (1H, s, NH), 8.06 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.93–7.90 (4H, m, aromás), 7.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.60–7.25 (12H, m, aromás), 5.99 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.74 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.69 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.04 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, CH_2), 4.89 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1), 4.84 (1H, d, $J = 16.8$ Hz, CH_2), 4.67 (1H, dd, $J = 12.6, 2.6$ Hz, H-6a), 4.58 (1H, dd, $J = 12.5, 5.6$ Hz, H-6b), 4.30 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.5, 2.5$ Hz, H-5), 2.15 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.0 (C=S), 169.9, 167.3, 166.4, 165.7, 165.3, 165.2 (C=O), 133.8–128.5 (aromás), 84.6, 76.4, 73.4, 71.2, 69.0 (C-1–C-5), 64.4 (CH_2), 63.0 (C-6) 20.6 (CH_3). ESI-MS negatív mód (m/z): 738.18 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{NO}_{12}\text{S}$ -re számított: 738.165). Elemanalízis: $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}\text{S}$; számolt: C, 63.32; H, 4.50; N, 1.89; S, 4.33; talált: C, 63.67; H, 4.74; N, 1.87; S, 4.41.

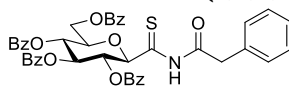
***N*-Pivaloil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (176)**



Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **171** tioamidból (1.10 g, 1.72 mmol) és pivaloil-kloridból (317 μ l, 2.58 mmol) piridin jelenlétében (208 μ l, 2.58 mmol) előállítva. Reakcióidő: 1 óra.

Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 aceton/hexán) piros habot kaptunk. Hozam: 1.08 g (87 %). $R_f = 0.50$ (1:2 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +42$ (c 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.10 (1H, s, NH), 8.06 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, aromás), 7.95–7.88 (4H, m, aromás), 7.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, aromás), 7.62–7.24 (12H, m, aromás), 5.99 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.80 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.71 (1H, pszeudo t, $J = 9.4$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-1), 4.75 (1H, dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, H-6a), 4.54 (1H, dd, $J = 12.5, 4.7$ Hz, H-6b), 4.31 (1H, ddd, $J = 9.8, 4.5, 2.5$ Hz, H-5), 1.20 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.8 (C=S), 175.1, 166.1, 165.7, 165.2, 165.1 (C=O), 133.8–128.4 (aromás), 84.2, 76.2, 73.7, 71.3, 68.9 (C-1–C-5), 62.4 (C-6), 40.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ESI-MS pozitív mód (m/z): 724.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{NO}_{10}\text{S}$ -re számított: 724.222). Elemanalízis: $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{NO}_{10}\text{S}$; számolt: C, 66.38; H, 5.15; N, 1.94; S, 4.43; talált: C, 66.52; H, 5.20; N, 1.90; S, 4.53.

***N*-Fenilacetil-*C*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)tioformamid (177)**



Az 5.3.2. általános eljárás szerint a **171** tioamidból (1.10 g, 1.72 mmol) és 2-fenilacetil-kloridból (341 μ l, 2.58 mmol) piridin jelenlétében (208 μ l, 2.58 mmol) előállítva.

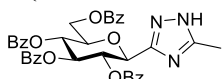
Reakcióidő: 1 nap. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:5 EtOAc/hexán) piros habot kaptunk. Hozam: 1.11 g (89 %). $R_f = 0.52$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +15$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.88 (1H, s, NH), 8.04 (2H, d, $J = 7.9$

Hz, aromás), 7.92–7.89 (4H, m, aromás), 7.80 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, aromás), 7.59–7.26 (17H, m, aromás), 5.92 (1H, pszeudo t, $J = 9.3$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.57 (2H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.85 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-1), 4.55 (1H, dd, $J = 12.3, 2.5$ Hz, H-6a), 4.37 (1H, dd, $J = 12.4, 5.8$ Hz, H-6b), 4.22 (1H, ddd, $J = 9.1, 5.6, 2.5$ Hz, H-5), 3.90 (2H, s, PhCH₂); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.6 (C=S), 169.3, 166.4, 165.7, 165.3, 165.2 (C=O), 133.8–128.2 (aromás), 84.4, 76.2, 73.5, 71.2, 69.2 (C-1–C-5), 63.3 (C-6) 45.3 (PhCH₂). ESI-MS pozitív mód (m/z): 758.25 [M+H]⁺ (C₄₃H₃₆NO₁₀S-re számított: 758.206). Elemanalízis: C₄₃H₃₅NO₁₀S; számolt: C, 68.15; H, 4.66; N, 1.85; S, 4.23; talált: C, 68.33; H, 4.80; N, 1.90; S, 4.39.

5.3.3. Általános eljárás 1,5-diszubsztituált-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok szintézisére

A 174-177 *N*-acil-tioamid vízmentes piridinben készült oldatához (10 ml/mmol) a megfelelő hidrazin reagenst (1,2 ekv.) adtuk majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük 2 órán át. A reakció lejátszódását követően (VRK, 2:1 EtOAc/hexán) az elegyet csökkentett nyomáson bepároltuk (a piridin maradékát toluállal megismételt bepárlással távolítottuk el) majd a nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-metil-1,2,4-triazol (178)

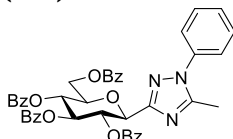


Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **174** vegyületből (100 mg, 0.15 mmol) hidrazinium-acetáttal (16 mg, 0.18 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:5 EtOAc/hexán)

halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 60 mg (55 %).

A vegyület ¹H és ¹³C NMR adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel.⁹⁵

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1-fenil-5-metil-1,2,4-triazol (179)

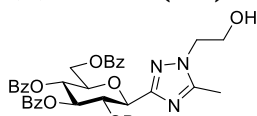


Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **174** vegyületből (350 mg, 0.51 mmol) fenilhidrazinnal (61 μ l, 0.62 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 acetón/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 253 mg (67 %). $R_f = 0.42$ (1:1 acetón/hexán); $[\alpha]_D = +12$ (c 0.50, CHCl₃); ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (2H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, aromás), 7.92 (2H, dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, aromás), 7.88–7.85 (4H, m, aromás), 7.51–7.21 (17H, m, aromás), 6.17 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.07 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.88 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.08 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1'), 4.66 (1H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, H-6'a), 4.59 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.38 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.9, 3.2$ Hz, H-5'), 2.46 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.3, 165.9, 165.2, 164.7 (C=O), 158.5, 153.4 (triazol C-3, C-5), 137.1 (q, Ph), 133.4–124.5 (aromás), 76.8, 74.7, 74.6, 71.5, 69.8 (C-1'–C-5'), 63.7 (C-6'), 13.3 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 738.25

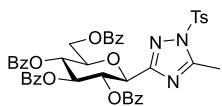
$[M+H]^+$ ($C_{43}H_{36}N_3O_9$ -re számított: 738.245). Elemanalízis: $C_{43}H_{35}N_3O_9$; számolt: C, 70.01; H, 4.78; N, 5.70; talált: C, 70.27; H, 4.90; N, 5.65.

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-5-metil-1,2,4-triazol (180)



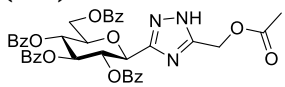
Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **174** vegyületből (330 mg, 0.49 mmol) 2-hidroxietyl-hidrazin (40 μl, 0.58 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 aceton/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 240 mg (70 %). $R_f = 0.15$ (4:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +21$ (c 0.55, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.00 (2H, dd, $J = 8.2, 1.0$ Hz, aromás), 7.92 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.82–7.85 (4H, m, aromás), 7.51–7.23 (12H, m, aromás), 6.09–5.99 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.85 (1H, pseudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1'), 4.65 (1H, dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, H-6'a), 4.57 (1H, dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.0, 3.2$ Hz, H-5'), 4.00 (2H, t, $J = 4.7$ Hz, CH_2), 3.95–3.90 (1H, m, CH_2), 3.75–3.71 (1H, m, CH_2), 3.13 (1H, br s, OH), 2.34 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.2, 165.9, 165.3, 165.2 (C=O), 158.0, 154.1 (triazol C-3, C-5), 133.4–128.3 (aromás), 76.7, 74.7, 74.3, 72.1, 69.7 (C-1'–C-5'), 63.6 (C-6'), 60.6, 50.5 ($2 \times CH_2$), 11.9 (CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 706.28 $[M+H]^+$ ($C_{39}H_{36}N_3O_{10}$ -re számított: 706.240). Elemanalízis: $C_{39}H_{35}N_3O_{10}$; számolt: C, 66.38; H, 5.00; N, 5.95; talált: C, 66.40; H, 5.09; N, 6.03.

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-metil-1-tozil-1,2,4-triazol (181)



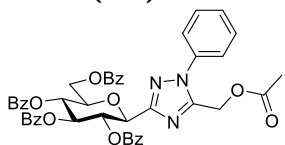
Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **174** vegyületből (100 mg, 0.15 mmol) tozil-hidrazinnal (34 mg, 0.18 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 80 mg (63 %). A vegyület 1H és ^{13}C NMR adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel.⁹⁵

5-(Acetoximetil)-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (182)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **175** vegyületből (100 mg, 0.14 mmol) hidrazínium-acetáttal (15 mg, 0.16 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 90 mg (92 %). A vegyület 1H és ^{13}C NMR adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel.⁹⁵

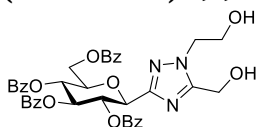
5-(Acetoximetil)-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1-fenil-1,2,4-triazol (183)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **175** vegyületből (300 mg, 0.41 mmol) fenil-hidrazinnal (48 μl, 0.49 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk.

Hozam: 225 mg (70 %). $R_f = 0.28$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +4$ (c 0.48, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.01 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.92 (2H, dd, $J = 8.2, 1.0$, aromás), 7.88–7.84 (4H, m, aromás), 7.51–7.23 (17H, m, aromás), 6.20 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.09 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.90 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.15 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1'), 5.12 (2H, s, CH_2), 4.68 (1H, dd, $J = 12.3, 3.0$ Hz, H-6'a), 4.59 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.40 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.8, 3.1$ Hz, H-5'), 1.96 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 166.2, 165.9, 165.2, 164.6 (C=O), 159.2, 151.2 (triazol C-3, C-5), 136.5 (q, Ph), 133.4–124.6 (aromás), 76.8, 74.5, 74.5, 71.5, 69.7 (C-1'–C-5'), 63.5 (C-6'), 56.3 (CH_2), 20.3 (CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 796.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_{11}$ -re számított: 796.251). Elemanalízis: $\text{C}_{45}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{11}$; számolt: C, 67.92; H, 4.69; N, 5.28; talált: C, 68.11; H, 4.82; N, 5.22.

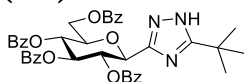
3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-5-(hidroximetil)-1,2,4-triazol (184)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **175** vegyületből (300 mg, 0.41 mmol) 2-hidroxietyl-hidrazinnal (33 μl , 0.49 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk.

Hozam: 190 mg (65 %). $R_f = 0.45$ (2:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +6$ (c 0.47, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.98 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, aromás), 7.91 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$, aromás), 7.84–7.79 (4H, m, aromás), 7.51–7.23 (12H, m, aromás), 6.05 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.96 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.85 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 4.98 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 4.67–4.62 (1H, m, H-6'a), 4.62 (2H, s, CH_2), 4.53 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.34 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.8, 3.1$ Hz, H-5'), 4.13 (2H, t, $J = 4.6$ Hz, CH_2), 3.82–3.77 (1H, m, CH_2), 3.71–3.65 (1H, m, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 165.9, 165.3, 165.3 (C=O), 158.0, 156.5 (triazol C-3, C-5), 133.5–128.3 (aromás), 76.7, 74.4, 74.3, 71.9, 69.7 (C-1'–C-5'), 63.5 (C-6'), 60.6, 55.0, 51.1 ($3 \times \text{CH}_2$). ESI-MS negatív mód (m/z): 780.27 $[\text{M}+\text{OAc}]^-$ ($\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_{13}$ -re számított: 780.240). Elemanalízis: $\text{C}_{39}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_{11}$; számolt: C, 64.90; H, 4.89; N, 5.82; talált: C, 65.22; H, 4.99; N, 5.93.

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-(*tert*-butil)-1,2,4-triazol (185)

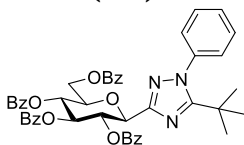


Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **176** vegyületből (100 mg, 0.14 mmol) hidrazinium-acetáttal (15 mg, 0.17 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2

EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 80 mg (79 %).

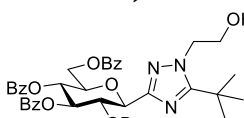
A vegyület ^1H és ^{13}C NMR adatai megegyeznek az irodalomban közöltekkel.⁹⁵

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-(*terc*-butil)-1-fenil-1,2,4-triazol (186)



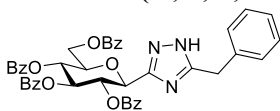
Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **176** vegyületből (300 mg, 0.41 mmol) fenil-hidrazinnal (48 μl, 0.49 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:4 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 210 mg (66 %). $R_f = 0.55$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +9$ (c 0.49, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (2H, dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, aromás), 7.94–7.85 (6H, m, aromás), 7.51–7.25 (15H, m, aromás), 7.15–7.13 (2H, m, aromás), 6.13 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.05 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.89 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.05 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 4.66 (1H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, H-6'a), 4.59 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.36 (1H, ddd, $J = 9.6, 4.7, 3.3$ Hz, H-5'), 1.09 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.3, 165.9, 165.3, 164.7 (C=O), 164.1, 157.1 (triazol C-3, C-5), 139.5 (q, Ph), 133.4–127.9 (aromás), 77.0, 74.9, 74.5, 72.1, 69.9 (C-1'–C-5'), 63.7 (C-6'), 33.5 (C(CH₃)₃), 29.7 (C(CH₃)₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 780.30 [M+H]⁺ (C₄₆H₄₂N₃O₉-re számított: 780.292). Elemanalízis: C₄₆H₄₁N₃O₉; számolt: C, 70.85; H, 5.30; N, 5.39; talált: C, 70.91; H, 5.42; N, 5.34.

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-(*terc*-butil)-1-(2-hidroxietyl)-1,2,4-triazol (187)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **176** vegyületből (300 mg, 0.41 mmol) 2-hidroxietyl-hidrazinnal (33 μl, 0.49 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:1 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 202 mg (65 %). $R_f = 0.20$ (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +29$ (c 0.56, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (2H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, aromás), 7.93 (2H, dd, $J = 8.2, 1.0$, aromás), 7.88–7.80 (4H, m, aromás), 7.52–7.22 (12H, m, aromás), 6.11 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.06 (1H, pszeudo t, $J = 9.6$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.87 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.00 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, H-1'), 4.66 (1H, dd, $J = 12.3, 2.9$ Hz, H-6'a), 4.57 (1H, dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, H-6'b), 4.35 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.0, 3.2$ Hz, H-5'), 4.32–4.27 (1H, m, CH₂), 4.22–4.14 (2H, m, CH₂), 3.91–3.85 (1H, m, CH₂), 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.2, 165.8, 165.4, 165.2 (C=O), 163.3, 156.7 (triazol C-3, C-5), 133.4–128.3 (aromás), 76.8, 74.8, 74.2, 72.2, 69.8 (C-1'–C-5'), 63.6 (C-6'), 60.8, 52.6 (2 × CH₂), 32.4 (C(CH₃)₃), 29.1 (C(CH₃)₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 748.35 [M+H]⁺ (C₄₂H₄₂N₃O₁₀-re számított: 748.287). Elemanalízis: C₄₂H₄₁N₃O₁₀; számolt: C, 67.46; H, 5.53; N, 5.62; talált: C, 67.78; H, 5.80; N, 5.79.

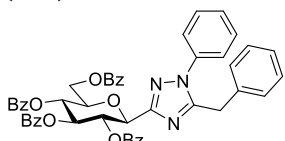
5-Benzil-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (188)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **177** vegyületből (300 mg, 0.39 mmol) hidrazínium-acetáttal (44 mg, 0.48 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc/hexán) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 220

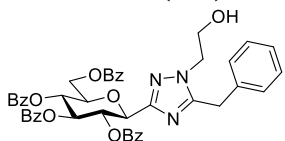
mg (75 %). $R_f = 0.45$ (2:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +15$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.94–7.90 (4H, m, aromás), 7.79–7.77 (4H, m, aromás), 7.50–7.07 (17H, m, aromás), 6.19 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.05 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.91 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.12 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-1'), 4.56–4.54 (2H, m, H-6'a, H-6'b), 4.59 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.38–4.33 (1H, m, H-5'), 4.02 (2H, s, PhCH_2); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4, 166.1, 165.3, 165.1 (C=O), 158.4, 157.8 (triazol C-3, C-5), 135.7 (q, Ph), 133.5–127.2 (aromás), 76.9, 74.6, 74.4, 71.5, 69.8 (C-1'–C-5'), 63.6 (C-6'), 33.2 (PhCH_2). ESI-MS negatív mód (m/z): 736.23 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_9$ -re számított: 736.229). Elemanalízis: $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_9$; számolt: C, 70.01; H, 4.78; N, 5.70; talált: C, 70.22; H, 4.87; N, 5.75.

5-Benzil-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1-fenil-1,2,4-triazol (189)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **177** vegyületből (280 mg, 0.37 mmol) fenil-hidrazinnal (44 μl , 0.45 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) halvány narancssárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 213 mg (71 %). $R_f = 0.38$ (1:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +4$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.03–8.00 (2H, m, aromás), 7.94–7.92 (2H, m, aromás), 7.89–7.83 (4H, m, aromás), 7.51–7.24 (16H, m, aromás), 7.10–7.04 (5H, m, aromás), 6.95 (2H, dd, $J = 7.4, 1.9$ Hz, aromás), 6.25 (1H, pszeudo t, $J = 9.8$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.08 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.91 (1H, pszeudo t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.12 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, H-1'), 4.68 (1H, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, H-6'a), 4.60 (1H, dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, H-6'b), 4.39 (1H, ddd, $J = 9.7, 4.9, 3.2$ Hz, H-5'), 4.10 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, PhCH_2), 4.19 (1H, d, $J = 15.8$ Hz, PhCH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 166.0, 165.3, 164.7 (C=O), 158.8, 155.4 (triazol C-3, C-5), 136.9, 135.5 (q, Ph), 133.4–125.1 (aromás), 76.9, 74.7, 74.5, 71.7, 69.9 (C-1'–C-5'), 63.7 (C-6'), 32.5 (PhCH_2). ESI-MS pozitív mód (m/z): 814.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{49}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_9$ -re számított: 814.276). Elemanalízis: $\text{C}_{49}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9$; számolt: C, 72.31; H, 4.83; N, 5.16; talált: C, 70.57; H, 4.98; N, 5.10.

5-Benzil-3-(2',3',4',6'-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-1,2,4-triazol (190)



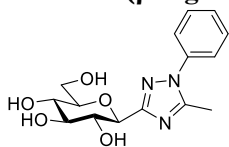
Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **177** vegyületből (310 mg, 0.41 mmol) 2-hidroxietyl-hidrazinnal (33 μl , 0.49 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc/hexán) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 287 mg (90 %). $R_f = 0.42$ (1:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +16$ (c 0.53, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.00 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, aromás), 7.93 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, aromás), 7.86–7.81 (4H, m, aromás), 7.50–7.23 (12H, m, aromás), 7.14–7.13 (3H, m, aromás), 7.02–6.99 (2H, m, aromás), 6.10–6.06 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 5.87 (1H, pszeudo t, $J = 9.5$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.04 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 4.65 (1H, dd, $J = 12.2, 2.8$ Hz, H-

6'a), 4.57 (1H, dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, H-6'b), 4.36 (1H, ddd, $J = 9.6, 5.0, 3.1$ Hz, H-5'), 4.11 (2H, q, $J = 16.1$ Hz, PhCH₂), 3.94–3.89 (2H, m, CH₂), 3.84–3.80 (1H, m, CH₂), 3.66–3.62 (1H, m, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.3, 165.9, 165.3, 165.3 (C=O), 158.2, 155.8 (triazol C-3, C-5), 135.0 (q, Ph), 133.4–127.1 (aromás), 76.8, 74.6, 74.2, 72.3, 69.8 (C-1'–C-5'), 63.7 (C-6'), 60.5, 50.7 (2 $\times$ CH₂), 32.0 (PhCH₂). ESI-MS pozitív mód (m/z): 782.27 [M+H]⁺ (C₄₅H₄₀N₃O₁₀-re számított: 782.271). Elemanalízis: C₄₅H₃₉N₃O₁₀; számolt: C, 69.13; H, 5.03; N, 5.37; talált: C, 69.46; H, 5.17; N, 5.28.

5.3.4. Általános eljárás az *O*-benzoil védőcsoportok eltávolítására az 1,2,4-triazol származékok esetében

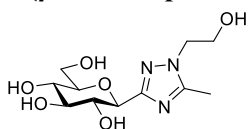
A benzoilezett triazolt vízmentes metanolban (5 ml/ 100 mg) oldottuk, ha az oldódás nem volt teljes pár csepp vízmentes CHCl₃-ot adtunk az elegyhez, majd katalitikus mennyiségű nátrium-metanolátot adtunk hozzá ~1 M koncentrációjú vízmentes metanolos oldatként. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten tartottuk és az átalakulást vékonyréteg kromatográfiával követtük (7:3 CHCl₃/MeOH). Az átalakulást követően a reakcióelegyet Amberlyst 15 kationcserélő gyantával semlegesítettük, szűrtük, bepároltuk és a nyerterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

1-Fenil-3-(β -D-glükopiranozil)-5-metil-1,2,4-triazol (191)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **179** triazolból (270 mg, 0.36 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl₃/MeOH) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 80 mg (70 %). $R_f = 0.54$ (7:3 CHCl₃/MeOH); $[\alpha]_D = +16$ (c 0.51, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.60–7.52 (5H, m, aromás), 4.37 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 3.88 (1H, dd, $J = 12.1, 1.9$ Hz, H-6'a), 3.78 (1H, pszeudo t, $J = 9.2$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.71 (1H, dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, H-6'b), 3.53 (1H, pszeudo t, $J = 8.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.49 (1H, pszeudo t, $J = 8.9$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.46–3.42 (1H, m, H-5'), 2.50 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.8, 154.7 (triazol C-3, C-5), 138.4 (q, Ph), 130.7, 130.4, 126.0 (aromás), 82.3, 79.3, 76.8, 74.3, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 12.9 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 322.33 [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₅-re számított: 322.140). Elemanalízis: C₁₅H₁₉N₃O₅; számolt: C, 56.07; H, 5.96; N, 13.08; talált: C, 56.20; H, 6.09; N, 13.13.

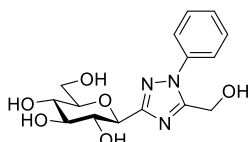
3-(β -D-Glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-5-metil-1,2,4-triazol (192)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **180** triazolból (240 mg, 0.34 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (7:3 CHCl₃/MeOH) színtelen szirupot kaptunk. Hozam: 70 mg (72 %). $R_f = 0.21$ (7:3 CHCl₃/MeOH); $[\alpha]_D = +16$ (c 0.73, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.28 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 4.19 (2H, t, $J = 5.1$ Hz, CH₂), 3.90 (2H, t, $J = 5.1$ Hz, CH₂), 3.86 (1H, dd, $J = 12.1, 1.9$ Hz, H-6'a), 3.74–3.65 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4' és H-6'b), 3.53–3.45 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.44–3.40 (1H, m, H-5'), 2.48 (3H, s, CH₃); ¹³C

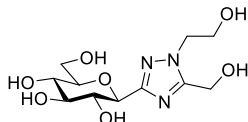
NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.0, 155.5 (triazol C-3, C-5), 82.2, 79.2, 76.8, 74.3, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 61.3, 51.9 (2 $\times$ CH₂), 11.8 (CH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 290.33 [M+H]⁺ (C₁₁H₂₀N₃O₆-ra számított: 290.135). Elemanalízis: C₁₁H₁₉N₃O₆; számolt: C, 45.67; H, 6.62; N, 14.53; talált: C, 45.78; H, 6.70; N, 14.65.

1-Fenil-3-(β -D-glükopiranozil)-5-hidroximetil-1,2,4-triazol (193)



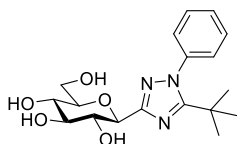
Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **183** triazolból (210 mg, 0.27 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃/MeOH) halvány sárga szirupot kaptunk. Hozam: 80 mg (84 %). R_f = 0.35 (3:1 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +18 (c 0.54, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.66–7.63 (2H, m, aromás), 7.60–7.50 (3H, m, aromás), 4.67 (2H, s, CH₂), 4.44 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1'), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, H-6'a), 3.82 (1H, pszeudo t, *J* = 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.71 (1H, dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, H-6'b), 3.63–3.45 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 162.0, 156.6 (triazol C-3, C-5), 138.2 (q, Ph), 130.5, 130.4, 125.7 (aromás), 81.2, 79.3, 76.8, 74.2, 71.2 (C-1'–C-5'), 62.8 (C-6'), 55.6 (CH₂). ESI-MS pozitív mód (m/z): 338.42 [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₆-ra számított: 338.135). Elemanalízis: C₁₅H₁₉N₃O₆; számolt: C, 53.41; H, 5.68; N, 12.46; talált: C, 53.49; H, 5.77; N, 12.52.

3-(β -D-Glükopiranozil)-1-(2-hidroxietil)-5-hidroximetil-1,2,4-triazol (194)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **184** triazolból (170 mg, 0.24 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (4:1 CHCl₃/MeOH) színtelen szirupot kaptunk. Hozam: 40 mg (62 %). R_f = 0.29 (7:3 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +13 (c 0.53, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.76 (2H, s, CH₂), 4.36 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, CH₂), 4.31 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1'), 3.91 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, CH₂), 3.84 (1H, dd, *J* = 12.1, 1.9 Hz, H-6'a), 3.74–3.64 (2H, m, H-2' vagy H-3' vagy H-4', H-6'b), 3.52–3.38 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ¹³C NMR (90 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 161.3, 157.5 (triazol C-3, C-5), 82.2, 79.3, 76.9, 74.3, 71.4 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 61.3, 55.9, 52.3 (3 $\times$ CH₂). ESI-MS pozitív mód (m/z): 306.33 ([M+H]⁺ (C₁₁H₂₀N₃O₇-re számított: 306.130). Elemanalízis: C₁₁H₁₉N₃O₇; számolt: C, 43.28, H, 6.27; N, 13.76; talált: C, 43.41; H, 6.39; N, 13.71.

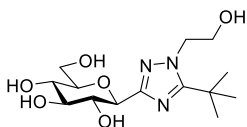
5-(*terc*-Butil)-3-(β -D-glükopiranozil)-1-fenil-1,2,4-triazol (195)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **186** triazolból (130 mg, 0.17 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (6:1 CHCl₃/MeOH) színtelen szirupot kaptunk. Hozam: 30 mg (50 %). R_f = 0.32 (5:1 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +8 (c 0.52, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.61–7.54 (3H, m, aromás), 7.49–7.44 (2H, m, aromás), 4.34 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H-1'), 4.20 (2H, s, PhCH₂), 3.86 (1H, dd, *J* = 12.1, 1.8 Hz, H-6'a), 3.78 (1H, pszeudo t, *J* = 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.69 (1H, dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, H-6'b), 3.54–3.40 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'), 1.27 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (90 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 165.4, 160.8 (triazol C-3, C-5), 140.7 (q, Ph), 131.4, 130.3,

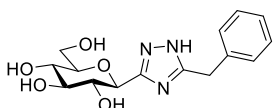
129.3 (aromás), 82.3, 79.4, 76.9, 74.2, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 34.7 (C(CH₃)₃), 30.3 (C(CH₃)₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 364.42 [M+H]⁺ (C₁₈H₂₆N₃O₅-re számított: 364.187). Elemanalízis: C₁₈H₂₅N₃O₅; számolt: C, 59.49; H, 6.93; N, 11.56; talált: C, 59.57; H, 6.90; N, 11.70.

5-(*terc*-Butil)-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (196)



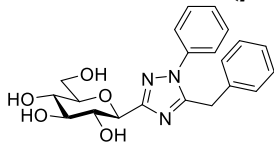
Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **187** triazolból (220 mg, 0.29 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 CHCl₃/MeOH) fehér amorf anyagot kaptunk. Hozam: 70 mg (65 %). R_f = 0.25 (5:1 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +10 (c 0.59, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4.36 (2H, t, J = 5.6 Hz, CH₂), 4.28 (1H, d, J = 9.8 Hz, H-1'), 4.00 (2H, t, J = 5.6 Hz, CH₂), 3.84 (1H, dd, J = 12.0, 1.9 Hz, H-6'a), 3.75 (1H, pszeudo t, J = 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.67 (1H, dd, J = 12.0, 5.0 Hz, H-6'b), 3.50–3.36 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 164.9, 160.3 (triazol C-3, C-5), 82.1, 79.2, 76.9, 74.1, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.8 (C-6'), 61.3, 53.5 (2 × CH₂), 33.8 (C(CH₃)₃), 29.8 (C(CH₃)₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 332.42 [M+H]⁺ (C₁₄H₂₆N₃O₆-ra számított: 332.182). Elemanalízis: C₁₄H₂₅N₃O₆; számolt: C, 50.75; H, 7.60; N, 12.68; talált: C, 50.70; H, 7.53; N, 12.72.

5-Benzil-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (197)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **188** triazolból (180 mg, 0.24 mmol) előállítva (a reakcióelegy semlegesítése ecetsavval történt). Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 CHCl₃/MeOH) színtelen szirupot kaptunk. Hozam: 30 mg (45%). R_f = 0.34 (7:3 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +10 (c 0.53, MeOH); ¹H NMR (360 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.31–7.22 (5H, m, aromás), 4.37 (1H, d, J = 9.2 Hz, H-1'), 4.10 (2H, s, PhCH₂), 3.85 (1H, dd, J = 12.0, 1.4 Hz, H-6'a), 3.68 (2H, H-2' vagy H-3' vagy H-4' vagy H-5', H-6'b), 3.51–3.38 (3H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4' és/vagy H-5'); ¹³C NMR (90 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 162.9, 157.7 (triazol C-3, C-5), 137.6 (q, Ph), 129.7, 128.0 (aromás), 82.2, 79.3, 76.8, 74.3, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.8 (C-6'), 33.5 (PhCH₂). ESI-MS pozitív mód (m/z): 322.33 [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀N₃O₅-re számított: 322.140). Elemanalízis: C₁₅H₁₉N₃O₅; számolt: C, 56.07; H, 5.96; N, 13.08; talált: C, 56.14; H, 5.99; N, 13.25.

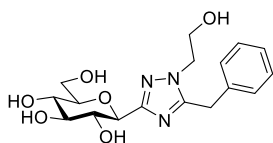
5-Benzil-1-fenil-3-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazol (198)



Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **189** triazolból (170 mg, 0.21 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 CHCl₃/MeOH) halvány sárga szirupot kaptunk. Hozam: 60 mg (70 %). R_f = 0.55 (7:3 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +11 (c 0.53, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7.52–7.49 (3H, m, aromás), 7.52–7.49 (3H, m, aromás), 7.25–7.18 (3H, m, aromás), 7.07–7.03 (2H, m, aromás), 4.42 (1H, d, J = 9.7 Hz, H-1'), 4.19 (2H, s, PhCH₂), 3.89 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz, H-6'a), 3.83 (1H, pszeudo t, J = 9.2 Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.72 (1H, dd, J = 12.1, 5.0 Hz, H-6'b), 3.58–3.45 (3H, m,

H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4', H-5'); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 162.1, 156.8 (triazol C-3, C-5), 138.2, 136.9 (q, Ph), 130.7, 130.6, 129.7, 129.5, 128.1, 126.7 (aromás), 82.3, 79.4, 76.9, 74.3, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 33.1 (PhCH_2). ESI-MS pozitív mód (m/z): 398.42 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ -re számított: 398.172). Elemanalízis: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$; számolt: C, 63.47; H, 5.83; N, 10.57; talált: C, 63.69; H, 5.90; N, 10.56.

5-Benzil-3-(β -D-glükopiranozil)-1-(2-hidroxietyl)-1,2,4-triazol (199)

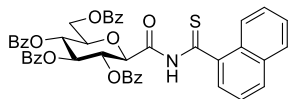


Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **190** triazolból (230 mg, 0.29 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) szintelen szirupot kaptunk. Hozam: 60 mg (51 %). $R_f = 0.34$ (7:3 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$); $[\alpha]_D = +6$ (c 0.53, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 7.35–7.23 (5H, m, aromás), 4.32 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-1'), 4.26 (2H, s, PhCH_2), 4.16 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, CH_2), 3.87 (1H, dd, $J = 12.3, 2.0$ Hz, H-6'a), 3.83 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, CH_2), 3.75 (1H, pszeudo t, $J = 9.2$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 3.69 (1H, dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, H-6'b), 3.54–3.44 (2H, m, H-2' és/vagy H-3' és/vagy H-4'), 3.44–3.40 (1H, m, H-5'); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 161.5, 157.4 (triazol C-3, C-5), 137.0 (q, Ph), 129.9, 129.7, 128.1 (aromás), 82.3, 79.3, 76.9, 74.3, 71.3 (C-1'–C-5'), 62.9 (C-6'), 61.1, 52.0 ($2 \times \text{CH}_2$), 32.6 (PhCH_2). ESI-MS pozitív mód (m/z): 366.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ -ra számított: 366.167). Elemanalízis: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$; számolt: C, 55.88, H, 6.35; N, 11.50; talált: C, 56.00; H, 6.42; N, 11.44.

5.3.5. Általános eljárás *N*-szubsztituált aril-tiokarboxamidok előállítására

A megfelelő karbonsav származékot (**200** vagy **202**) reflux hőmérsékleten 2 órán át melegítettük tionil-kloridban (10 ml/mmol), majd az elegyet bepároltuk, és a maradék tionil-kloridot absz. toluol ismételt lepárlásával (3 x 5 ml) távolítottuk el. A kapott savklorid nyersterméket (**201** vagy **203**) feloldottuk vízmentes CH_3CN -ben (15 ml/mmol) és ehhez az oldathoz csepegtettük hozzá kb. 20 perc alatt a megfelelő tioamid (1,5 ekv) és absz. piridin (1,5 ekv) előzőleg elkészített vízmentes CH_3CN -es oldatát (30 ml/mmol). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és az átalakulást vékonyréteg kromatográfia segítségével követtük (1:1 EtOAc -hexán). Teljes koverziót követően az oldószert bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

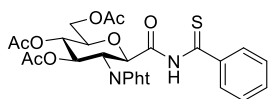
N-(2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoi- β -D-glükopiranozilkarbonil)-naftalin-1-tiokarboxamid (204)



Az 5.3.5. általános eljárás szerint a **200** karbonsavból (200 mg, 0.2 mmol) és naftalin-1-tiokarboxamidból (90 mg, 0.48 mmol) piridin jelenlétében (39 μl , 0.48 mmol) előállítva. Reakcióidő: 16 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:3 EtOAc -hexán) narancssárga szirupot kaptunk. Hozam: 180 mg (71 %). $R_f = 0.29$ (3:1 hexán-aceton); $[\alpha]_D = -112$ (c 0.52, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.56 (NH), 8.00 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz,

Ar), 7.91 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.85–7.72 (6H, m, Ar), 7.56 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.49 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.46–7.23 (14H, m, Ar), 5.93 (1H, pszeudo t, $J = 9.0$ Hz, H-2 vagy H-3 vagy H-4), 5.74 (2H, m, H-2 és/vagy H-3 és/vagy H-4), 4.71 (1H, dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, H-6a), 4.55 (1H, dd, $J = 12.5, 5.0$ Hz, H-6b), 4.36 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1), 4.23 (1H, ddd, $J = 9.7, 5.0, 2.6$ Hz, H-5); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 205.6 (CS), 166.3, 165.6, 165.2, 165.2, 162.0 (CO), 141.1, 133.8–124.3 (Ar), 76.8, 76.6, 73.1, 69.5, 68.8 (C-1–C-5), 62.5 (C-6). ESI-MS pozitív mód (m/z): 794.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{NO}_{10}\text{S}$ -re számított: 794.21).

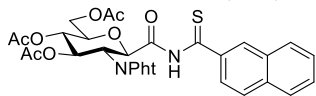
***N*-(3,4,6-tri-*O*-Acetil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozilkarbonil)tiobenzamid (205)**



Az 5.3.5. általános eljárás szerint a **202** karbonsavból (200 mg, 0.43 mmol) és tiobenzamidból (90 mg, 0.65 mmol) piridin jelenlétében (52 μl , 0.65 mmol) előállítva.

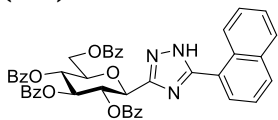
Reakcióidő: 1 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc-hexán) piros amorf anyagot kaptunk. Hozam: 205 mg (82 %). R_f : 0.33 (1:1 EtOAc/hexán); $[\alpha]_D = +2$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 10.41 (1H, s, NH), 7.82–7.80 (2H, m, Ar), 7.70–7.65 (4H, m, Ar), 7.50–7.45 (1H, m, Ar), 7.36–7.31 (2H, m, Ar), 5.95 (1H, pszeudo t, $J = 10.3, 9.3$ Hz, H-3 vagy H-4), 5.25 (1H, pszeudo t, $J = 10.3, 9.2$ Hz, H-3 vagy H-4), 5.14 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-1), 4.62 (1H, pszeudo t, $J = 10.5, 10.5$ Hz, H-2), 4.38–4.35 (2H, m, H-6a, H-6b), 4.09–4.02 (1H, m, H-5), 2.11, 2.06, 1.89 (3 $\times$ 3H, 3 s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 201.7 (C=S), 170.5, 169.9, 169.4 (C=O), 167.5 (NPhCO), 163.9 (NHCO), 141.7–123.7 (Ar), 76.1, 72.7, 70.9, 68.4 (C-1, C-3–C-5), 61.6 (C-6), 51.5 (C-2), 20.7, 20.5, 20.4 (CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 605.114 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_{10}\text{S}$ -re számított: 605.121).

***N*-(3,4,6-tri-*O*-Acetil-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozilkarbonil)naftalin-2-tiokarboxamid (206)**



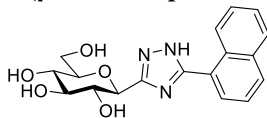
Az 5.3.5. általános eljárás szerint a **202** karbonsavból (200 mg, 0.43 mmol) és naftalin-2-tiokarboxamidból (120 mg, 0.65 mmol) piridin jelenlétében (52 μl , 0.65 mmol) előállítva. Reakcióidő: 2 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (1:2 EtOAc-hexán) piros amorf anyagot kaptunk. Hozam: 201 mg (74 %). R_f : 0.33 (1:1 EtOAc-hexane); $[\alpha]_D = +4$ (c 0.52, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm): 10.46 (1H, s, NH), 8.14 (1H, s, Ar), 7.97–7.49 (10H, m, Ar), 5.98 (1H, pszeudo t, $J = 9.8, 9.8$ Hz, H-3 vagy H-4), 5.27 (1H, pszeudo t, $J = 9.7, 9.7$ Hz, H-3 vagy H-4), 5.13 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, H-1), 4.68 (1H, pszeudo t, $J = 10.6, 9.8$ Hz, H-2), 4.41 (1H, dd, $J = 12.6, 4.7$ Hz, H-6a), 4.34 (1H, dd, $J = 12.4, 1.7$ Hz, H-6b), 4.09–4.02 (1H, m, H-5), 2.09, 2.06, 1.90 (3 $\times$ 3H, 3 s, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ (ppm): 202.2 (C=S), 170.5, 169.9, 169.4 (C=O), 167.6 (NPhCO), 163.8 (NHCO), 138.7–123.7 (Ar), 76.2, 72.8, 71.0, 68.5 (C-1, C-3–C-5), 61.7 (C-6), 51.6 (C-2), 20.7, 20.5, 20.4 (CH_3). ESI-MS pozitív mód (m/z): 633.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ -re számított: 633.2).

3-(2',3',4',6'-Tetra-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)-5-(1-naftil)-1,2,4-triazol (207)



Az 5.3.3. általános eljárás szerint a **204** vegyületből (220 mg, 0.28 mmol) hidrazin monohidráttal (17 μ L, 0.33 mmol) előállítva, oldószerként metanolt (10 ml) alkalmazva. Egy órás kevertetést követően a termék fehér, amorf csapadékként kivált a reakcióelegyből, amit kiszűrtünk és mostunk hideg metanollal. Hozam: 150 mg (70 %). $R_f = 0.54$ (2:1 EtOAc-hexán); $[\alpha]_D = +6$ (c 0.20, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.97–7.81 (8H, m, Ar), 7.65 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, Ar), 7.54–7.27 (16H, m, Ar), 6.18 (1H, t, $J = 9.3$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 6.10 (1H, t, $J = 9.4$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.91 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H-2' vagy H-3' vagy H-4'), 5.25 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 4.72 (1H, dd, $J = 12.3, 2.8$ Hz, H-6'a), 4.58 (1H, dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, H-6'b), 4.41 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.0, 2.8$ Hz, H-5'); ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.4, 165.3, 164.8, 164.3 (CO), 159.3, 154.6 (triazol C-3, C-5), 133.8–124.2 (Ar), 74.7, 72.8, 71.4, 71.3, 69.4 (C-1'–C-5'), 62.8 (C-6'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 774.50 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9$ -re számított: 774.25).

3-(β-D-Glükopiranozil)-5-(1-naftil)-1,2,4-triazol (210)

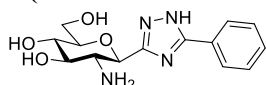


Az 5.3.4. általános eljárás szerint a **207** triazolból (180 mg, 0.23 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (5:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) halvány sárga szirupos anyagot kaptunk. Hozam: 72 mg (90 %). $R_f = 0.37$ (7:3 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$); $[\alpha]_D = +11$ (c 0.41, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.50 (1H, br s, Ar), 8.03–7.96 (2H, m, Ar), 7.86 (1H, br s, Ar), 7.61–7.56 (3H, m, Ar), 4.56 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, H-1'), 3.92 (1H, dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, H-6'a), 3.76 (1H, dd, $J = 12.1, 4.5$ Hz, H-6'b), 3.56–3.46 (4H, m, H-2', H-3', H-4', H-5'); ^{13}C NMR (90 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 161.8, 157.7 (triazol C-3, C-5), 135.2, 132.1, 131.5, 129.4, 128.9, 128.9, 128.0, 127.8, 126.6, 126.1 (Ar), 82.2, 79.3, 76.4, 74.5, 71.2 (C-1'–C-5'), 62.7 (C-6'). ESI-MS negatív mód (m/z): 356.67 $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ -re számított: 356.13). Elemanalízis: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$; számolt: C, 60.50; H, 5.36; N, 11.76; talált: C, 60.68; H, 5.51; N, 11.82.

5.3.6. Általános eljárás 5-aril-3-(2'-amino-2'-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok (211, 212) előállítására

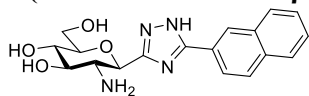
A **205** vagy **206** N-acil-tiokarboxamidot oldottuk MeOH-ban (15 ml/mmol) és 1,2 ekv. hidrazin monohidráttal adtuk hozzá. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük és vékonyréteg kromatográfia segítségével követtük az átalakulást (2:1 EtOAc-hexán). A kiindulási anyag védett 1,2,4-triazol származékká (**208**, **209**) történő teljes átalakulását követően 20 ekv. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -ot adtunk a reakcióelegyhez és reflux hőmérsékleten melegítettük 3 órán át. A reakció lejárásodása után az oldószeret vákuumban eltávolítottuk és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

3-(2'-Amino-2'-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-5-fenil-1,2,4-triazol (211)



Az 5.3.6. általános eljárás szerint a **205** vegyületből (200 mg, 0.35 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl₃/MeOH) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 42 mg (40 %). R_f: 0.21 (3:1 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +11 (c 0.48, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.01–7.98 (2H, m, Ar), 7.48–7.46 (3H, m, Ar), 4.47 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-1'), 3.93 (1H, dd, J = 12.0, 1.9 Hz, H-6'a), 3.73 (1H, dd, J = 12.0, 5.4 Hz, H-6'b), 3.51–3.43 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 3.09 (1H, m, H-2'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 159.2, 158.7 (triazol C-3, C-5), 129.9, 128.8, 126.3 (Ar), 81.2, 77.6, 75.3, 70.4 (C-1', C-3'–C-5'), 61.7 (C-6'), 56.3 (C-2'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 307.17 [M+H]⁺ (C₁₄H₁₉N₄O₄-re számított: 307.14). Elemanalízis: C₁₄H₁₈N₄O₄; számolt: C, 54.89; H, 5.92; N, 18.29; talált: C, 55.12; H, 6.09; N, 18.37.

3-(2'-Amino-2'-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-5-(2-naftil)-1,2,4-triazol (212)



Az 5.3.6. általános eljárás szerint a **206** vegyületből (200 mg, 0.31 mmol) előállítva. Oszlopkromatográfiásan tisztítva (3:1 CHCl₃/MeOH) halvány sárga amorf anyagot kaptunk. Hozam: 75 mg (68 %). R_f: 0.20 (3:1 CHCl₃/MeOH); [α]_D = +10 (c 0.48, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ (ppm): 8.47 (1H, s, Ar) 8.05–7.49 (6H, m, Ar), 4.53 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-1'), 3.95 (1H, dd, J = 12.0, 1.9 Hz, H-6'a), 3.76 (1H, dd, J = 12.0, 5.3 Hz, H-6'b), 3.56–3.48 (3H, m, H-3', H-4', H-5'), 3.14 (1H, m, H-2'); ¹³C NMR (CD₃OD) δ (ppm): 160.3, 160.0 (triazol C-3, C-5), 135.4, 134.6, 129.7, 129.5, 128.8, 128.2, 127.8, 127.2, 127.1, 124.6 (Ar), 82.4, 78.6, 76.4, 71.6 (C-1', C-3'–C-5'), 62.9 (C-6'), 57.5 (C-2'). ESI-MS pozitív mód (m/z): 357.3 [M+H]⁺ (C₁₈H₂₁N₄O₄-re számított: 357.2). Elemanalízis: C₁₈H₂₀N₄O₄; számolt: C, 60.66; H, 5.66; N, 15.72; talált: C, 60.91; H, 5.70; N, 15.83.

6. Összefoglalás

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők számára egy új kezelési módot jelenthet a máj glükóztermelésének csökkentése, amely megvalósítható lehet a glikogenolízis kulcsenzimének, a glikogén foszforiláznak a gátlása révén. Doktori munkám során célul tűztük ki új, potenciális glükózanalóg glikogén foszforiláz inhibitorok előállítását.

Módszert dolgoztunk ki *O*-acil védett (1'*R*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-ariltiazolin-4-onok (**98**, **101**, **102**, **107**) előállítására. Ehhez a C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-bróm-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**99**) magas hőmérsékleten, inert oldószerben melegítve reagáltattuk aromás tioamidokkal. A védőcsoportok eltávolítására irányuló kísérletek során új alkohol-, illetve vízaddíciós termékeket (**115-121**) fedeztünk fel. A tiazolinon gyűrű alkoholokkal és vízzel szemben mutatott nem kívánt reaktivitása nem tette lehetővé ezen vegyületek enzimkinetikai vizsgálatát.

Új gyűrűzárási eljárást dolgoztunk ki (1'*R*)- illetve (1'*S*)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok (**152-159**) előállítására. Az (1-amino-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formamidot (**122**) aminokatalizált kondenzációs reakcióban aromás aldehidekkel reagáltattuk s így jó hozamokkal képződtek a **129-132** Schiff-bázisok. Az epimer vegyületek szintézisét C-(1-azido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil-1-dezoxi-α-D-glükopiranozil)formamidból (**134**) valósítottuk meg. Ekkor az azidcsoportból aza-Wittig reakcióval alakítottuk ki az arilidénamino funkciót. Az átalakítás során a foszfazid típusú (**136**) közttermékből nem történt meg a N₂ spontán kihasadása, ezáltal az aldehiddel reagálva triazén szerkezet (**135**, **137-139**) jött létre. Ezen származékokból szobahőmérsékleten a nitrogénvesztést anomerizáció kísérte, ám alacsonyabb hőmérsékleten anomertiszta formában képződtek a várt **133**, **140-142** iminek. A spirociklizációs reakciót NBS-sel történő aktiválással váltottuk ki a Schiff-bázisokból, és jó hozamokkal izoláltuk a benzoil-védett imidazolinonokat (**144-151**). A **148-151** spiro-imidazolinonok

esetében jelentős anomerizációt tapasztaltunk a gyűrűzárások során, de a jelenség jeges hűtés hatására visszaszorítható volt. Utolsó lépésben a benzoil védőcsoportokat Zemplén-féle módszerrel eltávolítva jutottunk a **152-159** vegyületekhez.

Csoportunkban vizsgálták C-glikozil 1,2,4-triazolok szintézis lehetőségeit, amelyhez kapcsolódva 3- β -D-glükopiranozil-1,5-diszubsztituált-1,2,4-triazolok előállítására dolgoztam ki módszert. C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-glükopiranozil) tioformamid (**171**) N-acilezését kiváló hozammal sikerült megvalósítani alifás savkloridokkal. Az ily módon előállított **174-177** N-acil-tioamidokból hidrazin reagens hatására jó hozamokkal képződött az 1,2,4-triazol szerkezet (**178-190**). Az észter védőcsoportok Zemplén körülmények szerinti eltávolításával nyertük a **191-199** védetlen triazolokat. Aromás savkloridokkal reagáltatva a **171** tioamidot feltehetően S-acilezés történt és spontán tiosav elimináció révén csak a **168** glükozil-cianidot tudtuk izolálni. Ebből következően a triazol gyűrű 5-ös pozíciójába aromás szubsztituenszt ezzel a módszerrel nem lehet bevinni. Már ismert eljárás szerint sikerült előállítanunk új diszubsztituált 1,2,4-triazol származékokat is (**210-212**), amelyek a szerkezet-hatás összefüggések tanulmányozása szempontjából érdekes molekulák.

Az előállított új vegyületek gátló hatásának megismerésére kinetikai vizsgálatokat végeztek a glikogén foszforiláz enzimmel (RMGPb, RMGPa, hLGPa). Az (1'S)-1',5'-anhidro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arilimidazolin-4-onok között hatásos inhibitorokat találunk, a **156-158** vegyületek alacsony mikromólos tartományban gátolták az enzimet. Ekkor a karbonilcsoport α -állása kedvező lehet az enzim aktív centrumához való kötődés szempontjából, valamint az aromás szubsztituens illeszkedhet a β -csatornába. Ezzel szemben az ellentétes konfigurációjú spiro epimer **152-155** imidazolinonok gyenge inhibítornak bizonyultak vagy nem gátolták az enzimet. A **191-199** 1,2,4-triazolok nem mutattak gátlóhatást 625 μ M koncentrációig. A **210-212** diszubsztituált 1,2,4-triazol szerkezetek gátolták a GP enzimet, bár nem kiemelkedő mértékben.

7. Summary

According to reports of the WHO and IDF, the number of adults living with diabetes has more than doubled in the past two decades. Nearly half a billion people suffer from diabetes in the world at the moment and the rise of the prevalence of the disease is still expected in the upcoming years. In addition to the rapid spread, another worrisome feature is that diabetes is affecting the younger generation, not only young adults but also adolescents and children. The most common type of diabetes is type 2 diabetes mellitus (T2DM), which accounts for more than 90% of all cases of diabetes. It results from the ineffective use of insulin in the body, which is an essential hormone for regulating the glucose level of the blood. This hormone transports glucose from the bloodstream into the body's cells and due to the ineffectiveness of insulin, the blood glucose levels will be raised. Over time, uncontrolled diabetes may lead to life-threatening health complications (cardiovascular disease, nerve damage, kidney failure, eye disease). To the best of our knowledge, it is not possible to cure T2DM; the doctors try to keep the blood glucose concentration within the normal range during the medicinal treatment with oral antihyperglycemic agents. However, the available medicines are often ineffective and possess many side effects, therefore, intensive research has been carried out to develop new therapeutic options. A new possible treatment may be to reduce the elevated hepatic glucose production, which can be achieved by the inhibition of glycogen phosphorylase (the key enzyme of glycogenolysis). In our research group the preparation of new glucose analogue glycogen phosphorylase inhibitors has been investigated and I joined this research field during my PhD work. The structure-activity relationships of known compounds were taken into consideration for designing new compounds, Therefore, my goal was the synthesis of five membered spiro-glucopyranosilidene-heterocycles and C-glucopyranosyl-1,2,4-triazoles.

A new method was developed for the preparation of *O*-acyl protected (1'*R*)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arylthiazolin-4-ones (**98**, **101**, **102**, **107**). The

reaction of C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-bromo-1-deoxy- β -D-glucopyranosyl) formamide (**99**) with aromatic thioamides with heating in inert solvents provided the desired spiro compounds in moderate yields. Attempts to remove the benzoyl protecting groups under a series of transesterification conditions or under basic hydrolysis conditions proved unsuccessful. After this experience, the use of the more readily removable *O*-acetyl protecting groups was envisaged. During the experiments towards to deprotection of acetylated spiro derivative **114** an unexpected addition reaction of the alcohol molecule occurred to the C=N bond of the thiazolinone ring. Removal of the acetyl protecting groups with LiOH in methanolic solution resulted in the expected unprotected sugar as a mixture with the methanol addition product (**108**, **116**). This phenomenon was examined in case of the protected compounds with alcohols (MeOH, EtOH) or water and the addition provided derivatives **115-121** as the major stereoisomers. A new asymmetric centre was formed in the addition products whose absolute configuration was determined by ECD measurements and TDDFT-ECD calculations. The undesired reactivity of the thiazolinone ring towards alcohols and water prevented the enzyme kinetics measurements since these experiments must be performed in aqueous solution.

A novel ring-closure method was developed for the synthesis of (1'*R*)- and (1'*S*)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arylimidazoline-4-ones (**152-159**). The C-(1-amino-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-deoxy- β -D-glucopyranosyl)formamide (**122**) was reacted with aromatic aldehydes under aminocatalytic conditions to give Schiff-bases **129-132**. The epimeric compounds were prepared from C-(1-azido-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-1-deoxy- α -D-glucopyranosyl)formamide (**134**). In this case, the arylideneamino function was formed by an aza-Wittig reaction. In the first step of the transformation, a phosphazide intermediate (**136**) was generated, since the loss of N₂ molecule did not occur spontaneously. Then, **136** was further reacted with aldehydes to result in the formation of triazene derivatives **135**, **137-139**. The release of nitrogen from these compounds afforded the Schiff bases as anomeric mixtures at room temperature. When the reaction mixtures were kept at low temperatures (0-5°C), the desired **133**, **140-142** compounds were isolated in pure anomeric state. The

preparation of spiro-imidazoline rings was then carried out by intramolecular cyclization. The imine-type molecules were reacted with NBS and pyridine (1.1 equiv. – 1.1 equiv.) and spiro-cycles **144-151** were obtained in good yields. Imines **133**, **140-142** showed significant anomerization during the ring closure reactions at room temperature, but this phenomenon was minimized at lower temperature (0°C → rt). The configuration of the anomeric carbon atoms in both epimers were proved by NMR measurements (by the determination of $^3J_{\text{H2,CO}}$) in case of Schiff bases (**129**, **133**) and imidazolinones (**144**, **148**), too. Deprotection was performed by the Zemplén protocol to give glucopyranosilidene-spiro-imidazolones **152-159**.

The possible synthetic pathways for the preparation of C-glycopyranosyl 1,2,4-triazoles were investigated earlier in our research group. As a continuation of our efforts in the above mentioned syntheses, the preparation of 3-β-D-glucopyranosyl-1,5-disubstituted-1,2,4-triazoles was accomplished. The *N*-acylation of C-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzoyl-β-D-glucopyranosyl)thioformamide (**171**) was smoothly carried out with aliphatic acid chlorides to give compounds **174-177** in excellent yields. To facilitate the formation of 1,2,4-triazoles, the *N*-acyl-thioformamides were reacted with substituted hydrazines (phenylhydrazine, 2-hydroxyethyl-hydrazine and tosylhydrazine) in pyridine. The corresponding C-glycopyranosyl-1,2,4-triazoles (**178-190**) were isolated in good yields and the removal of ester protecting groups by NaOMe in methanol gave unprotected triazoles **191-199**. The ring closure reactions proceeded in regioselective manner because of the different reactivity of the C=O and C=S moieties in the *N*-acyl-thioamides. The structure of triazole **191** was confirmed by measurements of nuclear Overhauser effects (NOE). Attempts to acylate thioformamide **171** with aromatic acid chlorides gave glucosyl cyanide **168** as the major product. The formation of the cyanide could be explained by an *S*-arylation of the CSNH₂ moiety which then underwent a spontaneous loss of ArCOSH. As a consequence, the limitation of this method is that no aromatic substituent can be introduced in the 5-position of triazole ring.

Based on a known synthetic method, novel disubstituted 1,2,4-triazoles were also synthesized. The prepared molecules **210-212** were designed to get insight into their structure-activity relationships on inhibition of glycogen phosphorylase.

The new unprotected compounds were tested against glycogen phosphorylase enzyme (RMGP*b* and RMGP*a*, = rabbit muscle GP*a* and *b* forms; hGP*a* = human liver GP*a*). According to the kinetic results, we can find some efficient inhibitors among the (1'S)-1',5'-anhydro-D-glucitol-spiro-[1',5]-2-arylimidazolin-4-ones. Compounds **156-158** inhibited the enzyme in the low micromolar range. In these compounds, the carbonyl group is oriented at the α -position which is favourable for the binding with the catalytic site of the enzyme. The epimeric imidazolinones **152-155** proved to be weak inhibitors or did not show inhibition. The 1,2,4-triazoles **191-199** did not inhibit the enzyme in 625 μ M concentration. In the context of the structure-activity relationships of the GP inhibitors, the trisubstituted 1,2,4-triazole structures were probably inactive against GP due to the absent H-bridge capacity of the heterocycle.

In the course of my research, potential glycogen phosphorylase inhibitors were prepared. After further biological studies, the most efficient inhibitors may be applicable for the treatment of T2DM. In addition, they may also be useful for other diseases associated with glycogen metabolism (cardioprotective, antitumor activity). Recent research has shown that blood glucose levels can also be reduced by inhibition of type 2 sodium glucose transporter (SGLT2) in the kidney. Previously approved drugs are diarylmethane C-glycoside derivatives and the modification of these compounds may result in more potent SGLT2 inhibitors. The developed novel method for the preparation of 3- β -D-glucopyranosyl-1,5-disubstituted-1,2,4-triazoles could be a useful synthetic pathway to obtain new C-glycosides.

8. Irodalomjegyzék

1. *IDF Diabetes Atlas - 8th Edition*, 2017.
2. Jermendy, G.; Kiss, Z.; Rokszin, G.; Abonyi-Tóth, Z.; Wittmann, I.; Kempler, P. *Orv. Hetil.* **2017**, *158*, 770-778. doi: 10.1556/650.2017.30769
3. Gregg, E. W.; Sattar, N.; Ali, M. K. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, *4*, 537-547. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30010-9
4. Taghavi, F.; Habibi-Rezaei, M.; Amani, M.; Saboury, A. A.; Moosavi-Movahedi, A. A. *Int. J. Biol. Macromol.* **2017**, *100*, 67-74. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.12.085
5. WHO *Global report on diabetes*, 2016.
6. Jaacks, L. M.; Siegel, K. R.; Gujral, U. P.; Narayan, K. M. V. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *30*, 331-343. doi: 10.1016/j.beem.2016.05.003
7. Chatterjee, S.; Khunti, K.; Davies, M. J. *Lancet* **2017**, *389*, 2239-2251. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2
8. Zimmet, P. Z.; Magliano, D. J.; Herman, W. H.; Shaw, J. E. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2014**, *2*, 56-64. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8
9. Ádám, V. *Orvosi Biokémia*; Medicina Könyvkiadó Zrt., 2006.
10. Adeva-Andany, M. M.; González-Lucán, M.; Donapetry-García, C.; Fernández-Fernández, C.; Ameneiros-Rodríguez, E. *BBA Clin.* **2016**, *5*, 85-100. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.02.001
11. Donnier-Maréchal, M.; Vidal, S. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2016**, *26*, 199-212. doi: 10.1517/13543776.2016.1131268
12. Agius, L. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2007**, *21*, 587-605. doi: 10.1016/j.beem.2007.09.001
13. Thrasher, J. *Am. J. Cardiol.* **2017**, *120*, S4-S16. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.009
14. Bailey, C. J.; Tahrani, A. A.; Barnett, A. H. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, *4*, 350-359. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00462-3
15. Staehr, P.; Hother-Nielsen, O.; Beck-Nielsen, H. *Diabetes. Obes. Metab.* **2002**, *4*, 215-223. doi: 10.1046/j.1463-1326.2002.00177.x
16. Moller, D. E. *Nature* **2001**, *414*, 821. doi: 10.1038/414821a
17. Oikonomakos, N. G. *Curr. Protein. Pept. Sci.* **2002**, *3*, 561-586. doi: 10.2174/1389203023380422
18. WHO *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia*, 2006.
19. Jermendy, G.; Gaál, Z.; Gerő, L.; Hidvégi, T.; Kempler, P.; Winkler, G.; Wittmann, I. *Diabetol. Hung.* **2017**, *25*, 3-77.
20. Samson, S. L.; Garber, A. J. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *30*, 357-371. doi: 10.1016/j.beem.2016.06.005
21. Fazeli Farsani, S.; van der Aa, M. P.; van der Vorst, M. M. J.; Knibbe, C. A. J.; de Boer, A. *Diabetologia* **2013**, *56*, 1471-1488. doi: 10.1007/s00125-013-2915-z
22. Bellamy, L.; Casas, J.-P.; Hingorani, A. D.; Williams, D. *Lancet* **2009**, *373*, 1773-1779. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5
23. Kropff, J.; Selwood, M. P.; McCarthy, M. I.; Farmer, A. J.; Owen, K. R. *Diabetologia* **2011**, *54*, 1261-1263. doi: 10.1007/s00125-011-2090-z

24. Thomas Ellen, R. A.; Brackenridge, A.; Kidd, J.; Kariyawasam, D.; Carroll, P.; Colclough, K.; Ellard, S. *J. Diabetes Investig.* **2015**, *7*, 332-337. doi: 10.1111/jdi.12432
25. Baglietto-Vargas, D.; Shi, J.; Yaeger, D. M.; Ager, R.; LaFerla, F. M. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2016**, *64*, 272-287. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.005
26. Kroner, Z. *Altern. Med. Rev.* **2009**, *14*, 374-379.
27. Kandimalla, R.; Thirumala, V.; Reddy, P. H. *Biochim. Biophys. Acta* **2017**, *1863*, 1078-1089. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018
28. Mittal, K.; Katare, D. P. *Diabetes Metab. Syndr.* **2016**, *10*, S144-S149. doi: 10.1016/j.dsx.2016.01.021
29. Pugazhenth, S.; Qin, L.; Reddy, P. H. *Biochim. Biophys. Acta* **2017**, *1863*, 1037-1045. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017
30. de la Monte, S. M. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2014**, *24*, 1954-1960. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008
31. Correia, S. C.; Santos, R. X.; Carvalho, C.; Cardoso, S.; Candeias, E.; Santos, M. S.; Oliveira, C. R.; Moreira, P. I. *Brain Res.* **2012**, *1441*, 64-78. doi: 10.1016/j.brainres.2011.12.063
32. Tuomi, T.; Santoro, N.; Caprio, S.; Cai, M.; Weng, J.; Groop, L. *Lancet* **2014**, *383*, 1084-1094. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62219-9
33. Somsák, L. s.; Bokor, E. v.; Czifrák, K.; Juhász, L. s.; Tóth, M. In *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*; Zimering, M. B. Ed.; InTech: Rijeka, 2011; pp. 103-126.
34. Kumar, A.; Bharti, S. K.; Kumar, A. *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69*, 959-970. doi: 10.1016/j.pharep.2017.04.003
35. Upadhyay, J.; Polyzos, S. A.; Perakakis, N.; Thakkar, B.; Paschou, S. A.; Katsiki, N.; Underwood, P.; Park, K.-H.; Seufert, J.; Kang, E. S.; Sternthal, E.; Karagiannis, A.; Mantzoros, C. S. *Metabolism* **2018**, *78*, 13-42. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.010
36. Fonseca, V. A. *Clin. Ther.* **2014**, *36*, 477-484. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.01.018
37. Tahrani, A. A.; Barnett, A. H.; Bailey, C. J. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2013**, *1*, 140-151. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70050-0
38. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983. doi: 10.2174/092986708786848659
39. Somsák, L. *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 211-223. doi: 10.1016/j.crci.2010.09.004
40. Barford, D.; Johnson, L. N. *Nature* **1989**, *340*, 609. doi: 10.1038/340609a0
41. Johnson, L. N.; Barford, D. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 2409-2412.
42. Chrysina, E. D.; Chajistamatiou, A.; Chegkazi, M. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 2620-2629. doi: 10.2174/092986711795933632
43. Hayes, J. M.; Kantsadi, A. L.; Leonidas, D. D. *Phytochem. Rev.* **2014**, *13*, 471-498. doi: 10.1007/s11101-014-9360-6
44. Hayes, J. M. In *Discovery and Development of Antidiabetic Agents from Natural Products*; Elsevier, 2017; pp. 29-62.
45. Kantsadi, A. L.; Apostolou, A.; Theofanous, S.; Stravodimos, G. A.; Kyriakis, E.; Gorgogietas, V. A.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Pegiou, K.; Skamnaki, V. T.; Stagos, D.; Kouretas, D.; Psarra, A.-M. G.; Haroutounian, S. A.; Leonidas, D. D. *Food Chem. Toxicol.* **2014**, *67*, 35-43. doi: 10.1016/j.fct.2014.01.055

46. Chrysina, E. D.; Kosmopoulou, M. N.; Tiraidis, C.; Kardakaris, R.; Bischler, N.; Leonidas, D. D.; Hadady, Z.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Oikonomakos, N. G. *Protein Sci.* **2005**, *14*, 873-888. doi: 10.1110/ps.041216105
47. Kyriakis, E.; Solovou, T. G. A.; Kun, S.; Czifrák, K.; Szőcs, B.; Juhász, L.; Bokor, É.; Stravodimos, G. A.; Kantsadi, A. L.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Skamnaki, V. T.; Somsák, L.; Leonidas, D. D. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 485-493. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.02.008
48. Sprang, S. R.; Goldsmith, E. J.; Fletterick, R. J.; Withers, S. G.; Madsen, N. B. *Biochemistry* **1982**, *21*, 5364-5371. doi: 10.1021/bi00264a038
49. Barford, D.; Schwabe, J. W. R.; Oikonomakos, N. G.; Acharya, K. R.; Hajdu, J.; Papageorgiou, A. C.; Martin, J. L.; Knott, J. C. A.; Vasella, A.; Johnson, L. N. *Biochemistry* **1988**, *27*, 6733-6741. doi: 10.1021/bi00418a014
50. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. *Acta Cryst.* **1995**, *51*, 458-472. doi: 10.1107/S090744499401348X
51. Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861-4870. doi: 10.1016/j.bmc.2004.07.013
52. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 733-740. doi: 10.1016/j.tetasy.2009.03.021
53. Oikonomakos Nikos, G.; Kosmopoulou, M.; Zographos Spyros, E.; Leonidas Demetres, D.; Chrysina Evangelia, D.; Somsák, L.; Nagy, V.; Praly, J. P.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 1684-1696. doi: 10.1046/j.1432-1327.2002.02813.x
54. Felföldi, N. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem, 2009.
55. Felföldi, N.; Tóth, M.; Chrysina, E. D.; Charavgi, M.-D.; Alexacou, K.-M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 208-213. doi: 10.1016/j.carres.2009.10.016
56. Nagy, V. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem-University of Lyon, 2003.
57. Nagy, V.; Felföldi, N.; Kónya, B.; Praly, J.-P.; Docsa, T.; Gergely, P.; Chrysina, E. D.; Tiraidis, C.; Kosmopoulou, M. N.; Alexacou, K.-M.; Konstantakaki, M.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Kozmon, S.; Tvaroška, I.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1801-1816. doi: 10.1016/j.bmc.2011.12.059
58. Szőcs, B.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2013**, *381*, 187-195. doi: 10.1016/j.carres.2013.03.009
59. Kónya, B.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2012**, *351*, 56-63. doi: 10.1016/j.carres.2012.01.020
60. Polyák, M.; Varga, G.; Szilágyi, B.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Begum, J.; Hayes, J. M.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5738-5747. doi: 10.1016/j.bmc.2013.07.024
61. Begum, J.; Varga, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Hayes, J. M.; Juhász, L.; Somsák, L. *MedChemComm* **2015**, *6*, 80-89. doi: 10.1039/C4MD00335G
62. Kun, S.; Nagy, G. Z.; Tóth, M.; Czece, L.; Van Nhien, A. N.; Docsa, T.; Gergely, P.; Charavgi, M.-D.; Skourti, P. V.; Chrysina, E. D.; Patonay, T.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1427-1438. doi: 10.1016/j.carres.2011.03.004
63. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benltifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785. doi: 10.1016/j.bmc.2009.04.036

64. Benlifa, M.; Vidal, S.; Fenet, B.; Msaddek, M.; Goekjian Peter, G.; Praly, J. P.; Brunyánszki, A.; Docsa, T.; Gergely, P. *European J. Org. Chem.* **2006**, 2006, 4242-4256. doi: 10.1002/ejoc.200600073
65. Hadady, Z.; Tóth, M.; Somsák, L. *Arkivoc* **2004**, 140-149.
66. Kantsadi, A. L.; Bokor, É.; Kun, S.; Stravodimos, G. A.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Leonidas, D. D.; Juhász-Tóth, É.; Szakács, A.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 737-745. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.06.049
67. Kun, S. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem 2013.
68. Bokor, É.; Kun, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 1215-1219. doi: 10.1021/acsmmedchemlett.5b00361
69. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 612-615. doi: 10.1021/ml4001529
70. Kun, S.; Begum, J.; Kyriakis, E.; Stamati, E. C. V.; Barkas, T. A.; Szennyes, E.; Bokor, É.; Szabó, K. E.; Stravodimos, G. A.; Sipos, Á.; Docsa, T.; Gergely, P.; Moffatt, C.; Patraskaki, M. S.; Kokolaki, M. C.; Gkerdi, A.; Skamnaki, V. T.; Leonidas, D. D.; Somsák, L.; Hayes, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 147, 266-278. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.095
71. Páhi, A. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem 2014.
72. Bokor, É.; Széles, Z.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2016**, 429, 128-134. doi: 10.1016/j.carres.2015.12.005
73. Oikonomakos, N. G.; Tiraidis, C.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Kristiansen, M.; Jessen, C. U.; Nørskov-Lauritsen, L.; Agius, L. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5687-5701. doi: 10.1021/jm060496g
74. Bokor, É.; Szennyes, E.; Csupász, T.; Tóth, N.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2015**, 412, 71-79. doi: 10.1016/j.carres.2015.04.016
75. Bichard, C. J. F.; Mitchell, E. P.; Wormald, M. R.; Watson, K. A.; Johnson, L. N.; Zographos, S. E.; Koutra, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2145-2148. doi: 10.1016/0040-4039(95)00197-K
76. Gregoriou, M.; Noble Martin, E. M.; Watson Kimberly, A.; Garman Elspeth, F.; Johnson Louise, N.; Krulle Thomas, M.; Fuetene Carmen De, L.; Fleet George, W. J.; Oikonomakos Nikos, G. *Protein Sci.* **1998**, 7, 915-927. doi: 10.1002/pro.5560070409
77. Ösz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1385-1390. doi: 10.1016/S0960-894X(99)00192-4
78. Oikonomakos, N. G.; Skamnaki, V. T.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Somsák, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 261-268. doi: 10.1016/S0968-0896(01)00277-2
79. Somsák, L.; Nagy, V.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, 11, 405-408. doi: 10.1016/S0957-4166(99)00486-3
80. Krülle, T. M.; Watson, K. A.; Gregoriou, M.; Johnson, L. N.; Crook, S.; Watkin, D. J.; Griffiths, R. C.; Nash, R. J.; Tsitsanou, K. E.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8291-8294. doi: 10.1016/0040-4039(95)01733-X
81. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ösz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2843-2848. doi: 10.1021/jm010892t
82. Somsák, L.; Nagy, V.; Vidal, S.; Czifrák, K.; Berzsényi, E.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 5680-5683. doi: 10.1016/j.bmcl.2008.08.052

83. Nagy, V.; Bentlifa, M.; Vidal, S.; Berzsényi, E.; Teilhet, C.; Czifrák, K.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5696-5707. doi: 10.1016/j.bmc.2009.05.080
84. Bentlifa, M.; Hayes, J. M.; Vidal, S.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G.; Praly, J.-P.; Kizilis, G.; Tiraidis, C.; Alexacou, K.-M.; Chrysina, E. D.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Archontis, G.; Oikonomakos, N. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7368-7380. doi: 10.1016/j.bmc.2009.08.060
85. Goyard, D.; Kónya, B.; Chajistamatiou, A. S.; Chrysina, E. D.; Leroy, J.; Balzarín, S.; Tournier, M.; Tusch, D.; Petit, P.; Duret, C.; Maurel, P.; Somsák, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Praly, J.-P.; Azay-Milhau, J.; Vidal, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 444-454. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.12.004
86. Tite, T.; Tomas, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Kovensky, J.; Gueyrard, D.; Wadouachi, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 959-961. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.12.049
87. Czifrák, K.; Páhi, A.; Deák, S.; Kiss-Szikszai, A.; Kövér, K. E.; Docsa, T.; Gergely, P.; Alexacou, K.-M.; Papakonstantinou, M.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Chrysina, E. D.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4028-4041. doi: 10.1016/j.bmc.2014.05.076
88. Docsa, T.; Czifrák, K.; Hüse, C.; Somsák, L.; Gergely, P. *Mol. Med. Rep.* **2011**, *4*, 477-481. doi: 10.3892/mmr.2011.464
89. Nagy, L.; Docsa, T.; Szántó, M.; Brunyánszki, A.; Hegedűs, C.; Márton, J.; Kónya, B.; Virág, L.; Somsák, L.; Gergely, P.; Bai, P. *PLoS One* **2013**, *8*, e69420. doi: 10.1371/journal.pone.0069420
90. Nagy, L.; Márton, J.; Vida, A.; Kis, G.; Bokor, É.; Kun, S.; Gönczi, M.; Docsa, T.; Tóth, A.; Antal, M.; Gergely, P.; Csóka, B.; Pacher, P.; Somsák, L.; Bai, P. *Br. J. Pharmacol.* **2018**, *175*, 301-319. doi: 10.1111/bph.13819
91. Nagy, L. N. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem, 2017.
92. Gu, Y.; Lindner, J.; Kumar, A.; Yuan, W.; Magnuson, M. A. *Diabetes* **2011**, *60*, 827-837. doi: 10.2337/db10-1194
93. Burgess, S. C. *International Textbook of Diabetes Mellitus 4th Edition*; Wiley-Blackwell, 2015.
94. Kun, S.; Bokor, É.; Varga, G.; Szócs, B.; Páhi, A.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Juhász, L.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 567-579. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.02.041
95. Bokor, É.; Fekete, A.; Varga, G.; Szócs, B.; Czifrák, K.; Komáromi, I.; Somsák, L. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10391-10404. doi: 10.1016/j.tet.2013.09.099
96. Somsák, L.; Bokor, É.; Czibere, B.; Czifrák, K.; Koppány, C.; Kulcsár, L.; Kun, S.; Szilágyi, E.; Tóth, M.; Docsa, T.; Gergely, P. *Carbohydr. Res.* **2014**, *399*, 38-48. doi: 10.1016/j.carres.2014.05.020
97. Szócs, B.; Bokor, É.; Szabó, K. E.; Kiss-Szikszai, A.; Tóth, M.; Somsák, L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 43620-43629. doi: 10.1039/C5RA05702G
98. Shen, G.-Y.; Robins, R. K.; Revankar, G. R. *Nucl. Nucl.* **1991**, *10*, 1707-1717. doi: 10.1080/15257779108043056
99. Al-Masoudi, N.; A. Hassan, N.; A. Al-Soud, Y.; Schmidt, P.; El-Din M. Gaafar, A.; Weng, M.; Marino, S.; Schoch, A.; Amer, A.; C. Jochims, J. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1998**, 947-954. doi: 10.1039/A707079I
100. Al-Masoudi, N. A.; Al-Soud, Y. A.; Ali, I. A. I. *Nucl. Nucl. Nucl. Acids* **2007**, *26*, 37-43. doi: 10.1080/15257770601052265
101. Okawara, T.; Kashihara, H.; Furukawa, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3479-3483. doi: 10.1248/cpb.33.3479

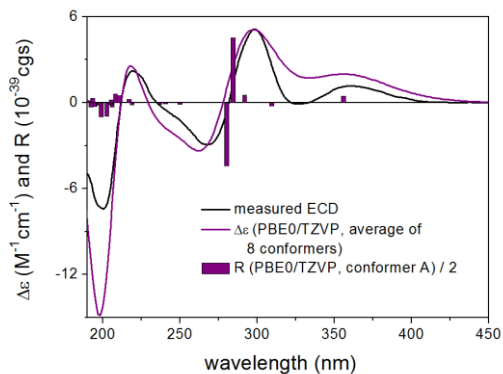
102. Kerdesky, F. A. J.; Holms, J. H.; Moore, J. L.; Bell, R. L.; Dyer, R. D.; Carter, G. W.; Brooks, D. W. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2158-2165. doi: 10.1021/jm00111a035
103. Hirano, T.; Hasumi, Y.; Ohtsuka, K.; Maki, S.; Niwa, H.; Yamaji, M.; Hashizume, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2385-2396. doi: 10.1021/ja808836b
104. Täuscher, E.; Weiß, D.; Beckert, R.; Fabian, J.; Assumpção, A.; Görls, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2292-2294. doi: 10.1016/j.tetlet.2011.02.048
105. Wang, T.; Yu, Z.; Hoon, D. L.; Huang, K.-W.; Lan, Y.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4912-4922. doi: 10.1039/C5SC01614B
106. Chen, W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 377-382. doi: 10.1021/ja410650e
107. Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Urruzuno, I.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869-17881. doi: 10.1021/ja510603w
108. Diosdado, S.; López, R.; Palomo, C. *Chem-Eur. J.* **2014**, *20*, 6526-6531. doi: 10.1002/chem.201304877
109. Li, J.; Qiu, S.; Ye, X.; Zhu, B.; Liu, H.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11916-11923. doi: 10.1021/acs.joc.6b02384
110. Czifrák, K. PhD Értekezés, Debreceni Egyetem, 2004.
111. Szabó, K. E.; Kun, S.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Somsák, L. *Molecules* **2017**, *22*. doi: 10.3390/molecules22101760
112. Nagy, V.; Czifrák, K.; Bényei, A.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 921-927. doi: 10.1016/j.carres.2009.02.011
113. Páhi, A.; Czifrák, K.; Kövér, K. E.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 192-201. doi: 10.1016/j.carres.2014.04.003
114. Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Somsák, L.; Apelt, O. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*; Vogel, C.; Murphy, P. V. Eds.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2017; pp. 79-90.
115. Somsák, L.; Nagy, V. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1719-1727. doi: 10.1016/S0957-4166(00)00107-5
116. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, NJ, USA, 2007.
117. Myers, R. W.; Chuan Lee, Y. *Carbohydr. Res.* **1986**, *154*, 145-163. doi: 10.1016/S0008-6215(00)90029-6
118. Rudnichenko, A. V.; Timoshenko, V. M.; Shermolovich, Y. G. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 439-444. doi: 10.1016/j.jfluchem.2003.11.009
119. Rudnichenko, A. V.; Timoshenko, V. M.; Chernega, A. N.; Nesterenko, A. M.; Shermolovich, Y. G. *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 1351-1356. doi: 10.1016/j.jfluchem.2004.04.003
120. Nicu, V. P.; Mándi, A.; Kurtán, T.; Polavarapu, P. L. *Chirality* **2014**, *26*, 525-531. doi: 10.1002/chir.22330
121. Bernhart, C. A.; Perreaut, P. M.; Ferrari, B. P.; Muneaux, Y. A.; Assens, J. L. A.; Clement, J.; Haudricourt, F.; Muneaux, C. F.; Taillades, J. E.; Vignal, M.-A.; Gougat, J.; Guiraudou, P. R.; Lacour, C. A.; Roccon, A.; Cazaubon, C. F.; Breliere, J.-C.; Le Fur, G.; Nisato, D. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3371-3380. doi: 10.1021/jm00074a018
122. Sedlák, M.; Halama, A.; Mitaš, P.; Kaválek, J.; Macháček, V. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1227-1232. doi: 10.1002/jhet.5570340421
123. Vasiliev, N. A.; Lopez, F. A.; Fernandez, D. J.; Mocchi, J. A. *Molecules* **2004**, *9*. doi: 10.3390/90700535

124. Gillman, K. W.; Higgins, M. A.; Poindexter, G. S.; Browning, M.; Clarke, W. J.; Flowers, S.; Grace, J. E.; Hogan, J. B.; McGovern, R. T.; Iben, L. G.; Mattson, G. K.; Ortiz, A.; Rassnick, S.; Russell, J. W.; Antal-Zimanyi, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5517-5526. doi: 10.1016/j.bmc.2006.04.042
125. Oumouch, S.; Bourotte, M.; Schmitt, M.; Bourguignon, J.-J. *Synthesis* **2005**, 2005, 25-27. doi: 10.1055/s-2004-834935
126. Panov, I.; Drabina, P.; Padělková, Z.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1356-1360. doi: 10.1002/jhet.454
127. Panov, I.; Drabina, P.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2011**, *22*, 215-221. doi: 10.1016/j.tetasy.2011.01.018
128. Blackmore, T. R.; Thompson, P. E. *Heterocycles* **2011**, *83*, 1953-1975. doi: 10.3987/REV-11-707
129. DiPoto, M. C.; Wu, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 499-501. doi: 10.1021/acs.orglett.7b03719
130. Czifrák, K.; Kovács, L.; Kövér, K. E.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2328-2334. doi: 10.1016/j.carres.2005.06.033
131. Wu, C.-H.; Hung, M.-S.; Song, J.-S.; Yeh, T.-K.; Chou, M.-C.; Chu, C.-M.; Jan, J.-J.; Hsieh, M.-T.; Tseng, S.-L.; Chang, C.-P.; Hsieh, W.-P.; Lin, Y.; Yeh, Y.-N.; Chung, W.-L.; Kuo, C.-W.; Lin, C.-Y.; Shy, H.-S.; Chao, Y.-S.; Shia, K.-S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4496-4510. doi: 10.1021/jm900471u
132. Morales, S.; Guijarro, F. G.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1082-1089. doi: 10.1021/ja4111418
133. Kovács, J.; Pintér, I.; Kajtár-Peredy, M.; Somsák, L. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15041-15050. doi: 10.1016/S0040-4020(97)01055-7
134. Kovács, L.; Ősz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Györgydeák, Z. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4609-4621. doi: 10.1016/S0040-4020(01)00380-5
135. Lowe-Ma, C. K.; Nissan, R. A.; Wilson, W. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3755-3761. doi: 10.1021/jo00299a014
136. Cobb, J. E.; Cribbs, C. M.; Henke, B. R.; Uehling, D. E.; Hernan, A. G.; Martin, C.; Rayner, C. M. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, (Ed.). , 2005. doi: 10.1002/047084289X.rt366.pub2
137. Qin, L.-Y.; Cole, A. G.; Metzger, A.; O'Brien, L.; Sun, X.; Wu, J.; Xu, Y.; Xu, K.; Zhang, Y.; Henderson, I. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 419-422. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.11.030
138. Šimůnek, P.; Panov, I.; Růžicková, Z.; Sedlák, M. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1127*, 568-574. doi: 10.1016/j.molstruc.2016.08.006
139. Gyóllai, V.; Somsák, L.; Szilágyi, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3969-3972. doi: 10.1016/S0040-4039(99)00623-1
140. Feuer, H.; Bevinakatti Hanamanthsa, S.; Luo, X. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 9-13. doi: 10.1002/jhet.5570240102
141. Meyers, A. I.; Schmidt, W.; McKennon, M. J. *Synthesis* **1993**, 250-262. doi: 10.1055/s-1993-25842
142. Robinson Richard, I.; Stephens John, C.; Worden Steve, M.; Blake Alexander, J.; Wilson, C.; Woodward, S. *European J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 4596-4605. doi: 10.1002/ejoc.200400562
143. García-Tellado, F.; Loupy, A.; Petit, A.; Marrero-Terrero, Alma L. *European J. Org. Chem.* **2003**, 2003, 4387-4391. doi: 10.1002/ejoc.200200469
144. Kolmakov, K.; Belov Vladimir, N.; Wurm Christian, A.; Harke, B.; Leutenegger, M.; Eggeling, C.; Hell Stefan, W. *European J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 3593-3610. doi: 10.1002/ejoc.201000343

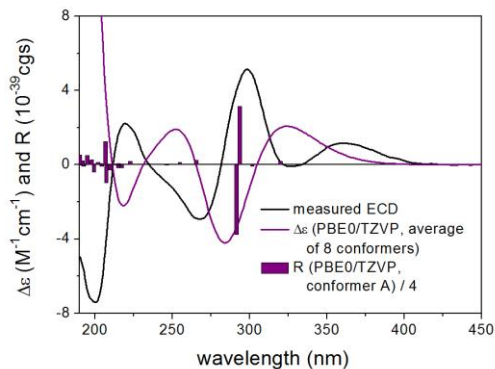
145. Lin Yang-, I.; Hlavka Joseph, J.; Bitha, P.; Lang, S. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, 20, 1693-1695. doi: 10.1002/jhet.5570200650
146. Szabó, K. E.; Páhi, A.; Somsák, L. *Tetrahedron* **2017**, 73, 3810-3822. doi: 10.1016/j.tet.2017.05.014
147. Thompson, Q. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 5841-5846. doi: 10.1021/ja01156a115
148. Weinstock, L. M.; Karady, S.; Roberts, F. E.; Hoinowski, A. M.; Brenner, G. S.; Lee, T. B. K.; Lumma, W. C.; Sletzing, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 3979-3982. doi: 10.1016/S0040-4039(00)91214-0
149. El-Sakka, S. S.; Soliman, A. H.; Imam, A. M. *Afinidad* **2009**, 66, 167-172.
150. Goerdeler, J.; Horstmann, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 663-670. doi: 10.1002/cber.19600930320
151. Bokor, É.; Kyriakis, E.; Solovou, T. G. A.; Koppány, C.; Kantsadi, A. L.; Szabó, K. E.; Szakács, A.; Stravodimos, G. A.; Docsa, T.; Skamnaki, V. T.; Zographos, S. E.; Gergely, P.; Leonidas, D. D.; Somsák, L. *J. Med. Chem.* **2017**, 60, 9251-9262. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01056
152. Czifrák, K.; Szilágyi, P.; Somsák, L. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, 16, 127-141. doi: 10.1016/j.tetasy.2004.11.064
153. Áts, S. C.; Lausberg, E.; Lehmann, J.; Sandhoff, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1990, 1261-1264. doi: 10.1002/jlac.1990199001226
154. Myers, R. W.; Lee, Y. C. *Carbohydr. Res.* **1986**, 152, 143-158. doi: 10.1016/S0008-6215(00)90295-7

9. Függelék

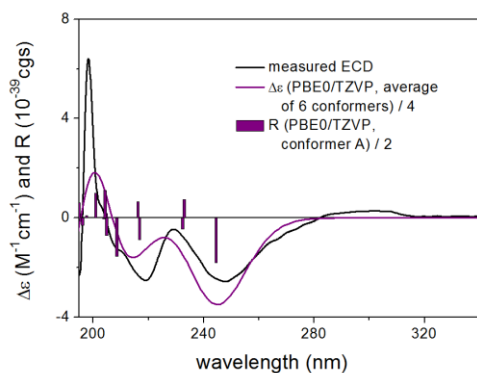
9.1. Konfiguráció meghatározás ECD mérések és számítások alapján a 114 és a 119 vegyületek esetében



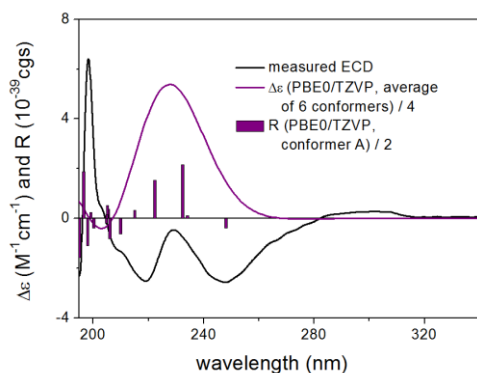
1. ábra: A **114** tiazolinon mért oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) összehasonlítva az (1'R)-**114**-re számolt, Boltzmann-súlyozott PBE0/TZVP ECD spektrummal (lila). A oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.



2. ábra: A **114** tiazolinon mért oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) összehasonlítva az (1'S)-**114**-re számolt, Boltzmann-súlyozott PBE0/TZVP ECD spektrummal (lila). A oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.



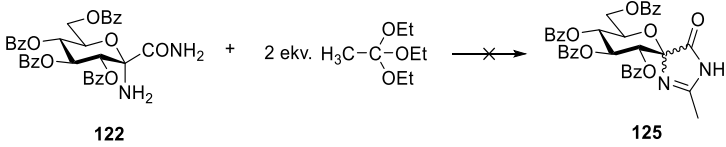
3 ábra: A **119** tiazolidinon mért oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) összehasonlítva az (2*S*,1'*R*)-**119**-re számolt, Boltzmann-súlyozott PBE0/TZVP ECD spektrummal (lila). A oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.



4 ábra: A **119** tiazolidinon mért oldat ECD spektruma (MeCN, fekete) összehasonlítva az (2*R*,1'*R*)-**119**-re számolt, Boltzmann-súlyozott PBE0/TZVP ECD spektrummal (lila). A oszlopok a legalacsonyabb energiájú konformerre számolt rotátorerősség értékeket mutatják.

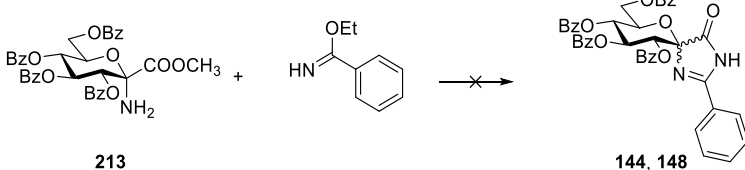
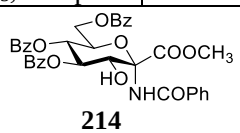
9.2. Kísérletek glükopiranozilidén-spiro-imidazolinonok előállítására

1. táblázat: C-(1-Amino-2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil) formamid (**122**) reakciója trietil-ortoacetáttal

 <chem>N[C@@H]1[C@H](OC(=O)c2ccccc2)[C@H](OC(=O)c3ccccc3)[C@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](OC(=O)c5ccccc5)O1</chem> 122 $+ \quad 2 \text{ ekv. } \text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{OEt})_2$ $\nrightarrow$ <chem>N[C@@H]1[C@H](OC(=O)c2ccccc2)[C@H](OC(=O)c3ccccc3)[C@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](OC(=O)c5ccccc5)O1</chem> 125		
Sor	Reakciókörülmények	Tapasztalat
1.	absz. xilol, 130°C, 1 nap	Komplex reakcióelegy ^a
2.	kat. AcOH, xilol, 130°C, 2 h	Komplex reakcióelegy ^a
3.	DMF, 130 °C, 1 nap	161 (46 %)
4.	1. xilol, kat. AcOH, 130°C 2. NaH (1,5 ekv.), xilol, rt	Bomlás ^a
5.	1. kat. AcOH, xilol, 130°C, 2 h 2. DBU (2 ekv.), xilol, rt → 100 °C	Komplex reakcióelegy ^a
6.	1. kat. AcOH, xilol, 130°C, 2 h 2. NEt(iPr) ₂ , (1 ekv.), xilol, 60 → 120 °C	Komplex reakcióelegy ^a
7.	1. kat. AcOH, xilol, 130°C, 2 h 2. xilol, reflux	143 (30 %) ^a
Megfigyelt melléktermékek: <chem>N[C@@H]1[C@H](OC(=O)c2ccccc2)[C@H](OC(=O)c3ccccc3)[C@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](OC(=O)c5ccccc5)O1</chem> 161 <chem>N[C@@H]1[C@H](OC(=O)c2ccccc2)[C@H](OC(=O)c3ccccc3)[C@H](OC(=O)c4ccccc4)[C@H](OC(=O)c5ccccc5)O1</chem> 143		

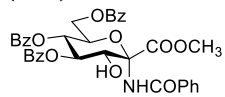
^a Az átalakítások során VRK-n megfigyeltük egy bomlékony termék képződését, ám a szerkezet azonosításához nem tudtuk izolálni.

2. táblázat: Metil-C-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil-1-amino-1-dezoxi-β-D-glükopiranozil)formiát reakciója etil-benzol-karboximidáttal

			
Sor	Imidát mennyiség (ekv.)	Reakciókörülmények	Tapasztalat
1.	1,2	absz. Xilol, 130 °C, 4 nap	Komplex reakcióelegy
2.	4	absz. Xilol, kat. AcOH, 130 °C, 5 nap	Komplex reakcióelegy
3.	1,2	1,2 ekv. Et ₃ N, absz. DMF, 100 °C, 1 nap ^a	214 (40 %)
4.	1,2	absz. DMF, K ₂ CO ₃ , 1 nap ^a	Bomlás
Megfigyelt melléktermék: 			

^a Az imidát HCl sóként alkalmazva.

Metil-C-(1-benzamido-3,4,6-tri-O-benzoil-β-D-glükopiranozil)formiát (214)

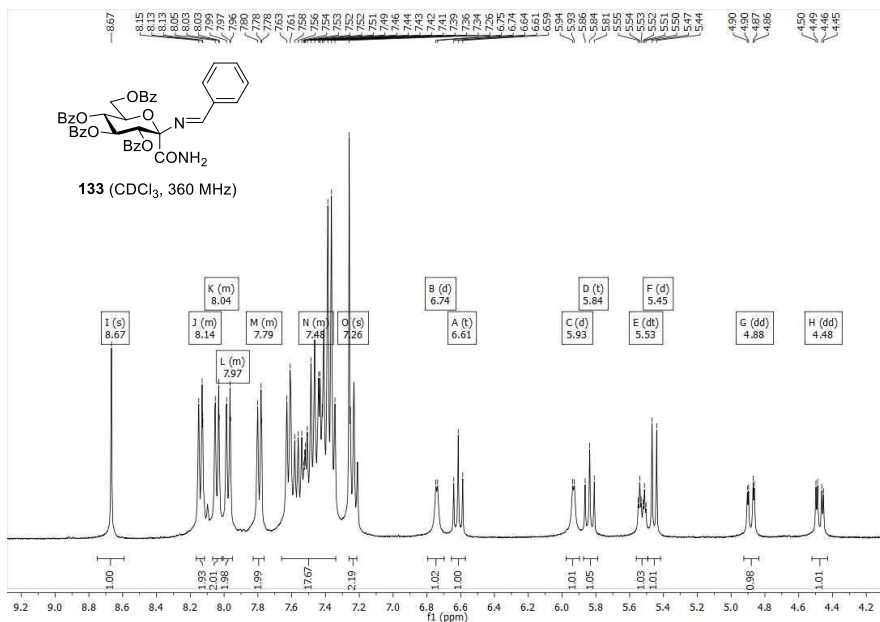


A **213** észterszármazékot (100 mg, 0.15 mmol) feloldottuk vízmentes DMF-ben (5 ml) és 1.2 ekv. etil-benzol-karboximidát hidrokloridot valamint 1,2 ekv. Et₃N-t adtunk hozzá. A reakcióelegyet 100 °C-on melegítettük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (1 nap) bepároltuk az elegyet és a kapott szirupot oszlopkromatográfiásan (1:2 aceton/hexán) tisztítottuk. A termék fehér amorf anyag. Hozam: 40 mg (40 %). $R_f = 0.26$ (1:1 aceton/hexán); $[\alpha]_D = +22$ (c 0.45, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm): δ 8.04–7.85 (8H, m, aromás), 7.58 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.53–7.44 (6H, m, aromás és NHCO), 7.40–7.29 (6H, m, aromás és NHCO), 5.83 (1H, t, $J = 9.4$ Hz, H-3 vagy H-4), 5.70 (1H, t, $J = 9.8$ Hz, H-4 vagy H-3), 4.59 (1H., dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, H-6a), 4.52 (1H, dd, $J = 12.1, 5.0$ Hz, H-6b), 4.41 (1H, ddd, $J = 9.8, 5.0, 3.2$ Hz, H-5), 4.35 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, H-2), 3.98 (1H, br s, OH), 3.90 (3H, s, COOCH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 168.1, 166.8, 166.3, 165.4 (C=O), 133.7–127.7 (aromás), 85.5 (C-1), 74.1, 72.3, 70.1, 68.9 (C-2–C-5), 63.15 (C-6), 53.9 (COOCH₃). ESI-MS pozitív mód (m/z): 676.180 [M+Na]⁺ (C₃₆H₃₁NNaO₁₁-re számított: 676.179).

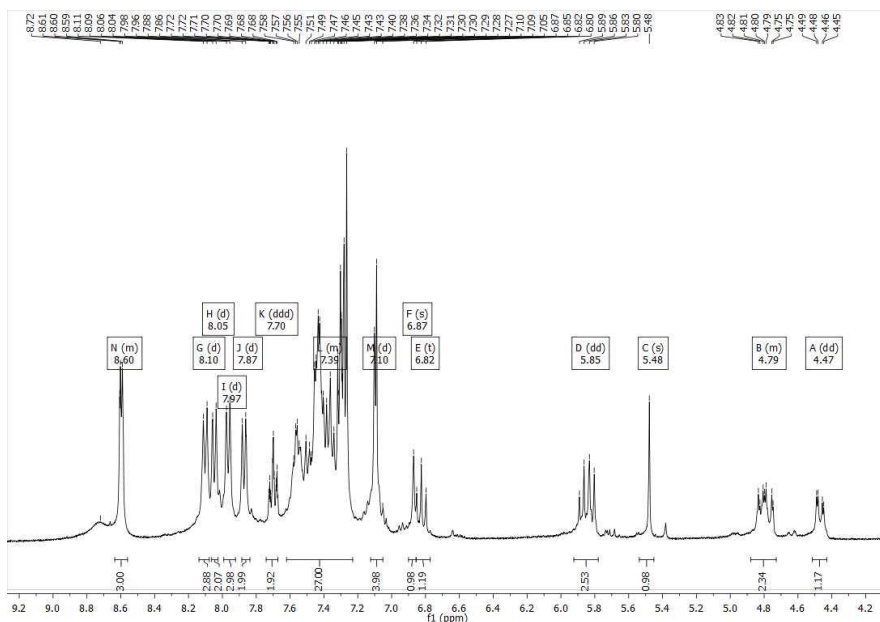
9.3. Gyűrűzárási reakció követése ^1H NMR méréssel

Reakció: **133** imin CDCl_3 -os oldatához 1,1 ekv. NBS és 1,1 ekv. piridin hozzáadva.

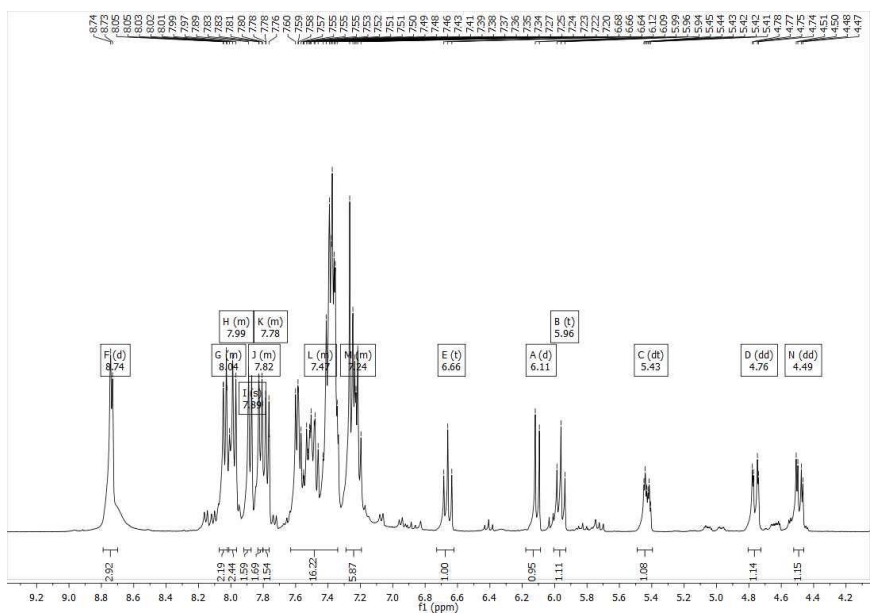
A spektrumokon a piridin jelei 8,60-8,80 ppm-nél és a szukcinimid NH jele $\sim 8,70$ ppm-nél jelenik meg.



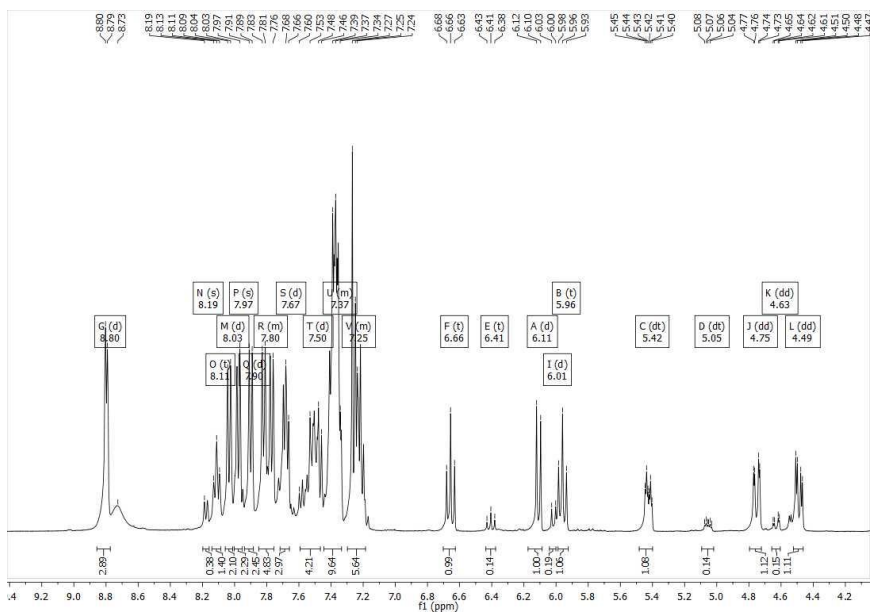
5. ábra: Kiindulási **133** imin ^1H NMR spektruma



6. ábra: Reakcióelegy ^1H NMR spektruma 2 h reakcióidőnél



7. ábra: Reakcióelegy ^1H NMR spektruma 3 h reakcióidőnél



8. ábra: Reakcióelegy ^1H NMR spektruma 24 h reakcióidőnél