

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Új típusú peptid nukleinsavak és furanózcycűrűn módosított nukleozidok szintézise

Bege Miklós

Témavezető: Dr. Borbás Anikó



Debreceni Egyetem

Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

„Nézd, nézd, hogyan forr, nézd, miként ragyog, Itt-ott tünékeny alakok mozognak, Ezen meleg, e jól elzárt üvegben. A vegyrokonság és ellenhatás. Mind összevág, és kényszerülve lesz engedni az anyag kíváнатomnak.”

Madách Imre: Az ember tragédiája

Tartalomjegyzék

Rövidítésjegyzék	5
1. Bevezetés.....	7
2. Irodalmi áttekintés	7
2.1. Természetes nukleozidok és nukleozidszármazékok	8
2.2. Természetes nukleinsavak	9
2.3 Szintetikus nukleinsavanalógok	10
2.4. Peptid-nukleinsavak.....	17
2.5. Nukleozidanalóg gyógyszerek.....	27
2.5.1. Tumorellenes nukleozidok.....	28
2.5.2. Vírusellenes nukleozidok.....	33
2.5.3. Egyéb nukleozidszármazékok	37
2.6. Tioladdíció.....	37
3. Metodikák.....	41
3.1. Általános módszerek és anyagok.....	41
3.2. Előiratok	42
4. Eredmények.....	97
4.1. Nukleozidok cukorrészenek módosítása fotoiniciált gyökös tioladdícióval	98
4.1.1. Uridin és ribotimidinszármazékok tioladdíciós reakciói	98
4.1.2. Adenozinszármazékok tioladdíciós reakciói.....	112
4.2. Cisztein-nukleinsavak szintézise	113
4.2.1. Uridin-monomerek előállítása tioladdícióval	114
4.2.3. Adenozin és uridin monomerek előállítása nukleofil szubsztitúcióval.....	116
4.2.4. Homonukleozid monomerek előállítása uridinból, adenozinból, citidinből.....	119
4.2.5. Dimerizálás	122
4.2.6. Oligopeptid szintézise.....	124
5. Megbeszélés	125
6. Összefoglalás.....	127
7. Summary	128

8. Irodalomjegyzék.....	128
8.1. Az értekezéshez felhasznált irodalmak listája	128
8.2. Az értekezés alapjául szolgáló irodalmak	139
9. Tárgyszavak	140
10. Köszönetnyilvánítás	140
11. Függelék	142

Rövidítésjegyzék

Absz. = abszolút (oldószer)
AON = antiszensz oligonukleotid
ApoB100 = apolipoproteinB100
ARMD = időskori makula degeneráció
cAMP = ciklikus adenzin-monofoszfát
Cbz = benziloxi-karbonil
cGMP = ciklikus guanozin-monofoszfát
DCC = diciklohexil-karbodiimid
Deszt. = desztillált
DKM = diklórmétán
DMF = dimetil-formamid
DNS = dezoxiribonukleinsav
DPAP = 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon
Ekv. = ekvivalens
Et₃N = trietilamin
EtOAc = etil-acetát
Et₃SiH = trietilszilán
FDA = Amerikai Élelmiszer és Gyógyszerügynökség
Fmoc = 9-fluorenilmetoxikarbonil
HBTU = 2-(1*H*-benzotriazolil)-1,1,3,3-tetrametilurónium-hexafluorofoszfát
HFIP = 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
IBX = jodoxibenzoészav
LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein
MAP = 4-metoxiacetofenon
MeOH = metanol
Mmt = monometoxitritil
Moz = metoxibenzilkarbonil
mRNS = messenger RNS (hírvivő RNS)
miRNS = mikroRNS
NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid
NADP = nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát
ODN = oligodezoxinukleotid
PG = védőcsoport
PNS = peptid-nukleinsav
PyBOP = benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofoszfónium hexafluorofoszfát
RNS = ribonukleinsav
TBDMS = *terc*-butil-dimetilszilil
TEA = trietilamin
TEC = tiol-én kapcsolat

TFA = trifluorecetsav

THF = tetrahidrofurán

tRNS = transzferRNS

Trt = trifenilmetil (tritol)

TsCl = tozil-klorid (*p*-toluolszulfonil-klorid)

UPA = uridil-peptid-antibiotikum

VEGF = vaszkuláris endoteliális növekedési faktor

1. Bevezetés

A természetes nukleozidok és nukleinsavak nélkülözhetetlenek az élőlények számára, és rendkívül változatos biológiai feladatokat látnak el. A nukleozidszármazékoknak szerepük van a sejtek energiaellátásában (ATP), a metabolizmusban (NAD, NADP), a jelátvitelben (cGMP), stb. A nukleinsavaknak pedig a genetikai információ tárolásában (DNS), kifejezésében (mRNS), a transzlációban (tRNS és rRNS) és a génműködés szabályozásában (miRNS) van szerepe.

A nukleozid- és nukleinsavanalógok jelentős terápiás potenciállal rendelkeznek. Nukleozidanalógokat ma is elterjedten használnak a vírus- és tumorelles kemoterápiában, a kutatásban pedig számos más területen is értek el érdekes eredményeket velük. Oligonukleotidanalóg gyógyszerhatóanyagok szintén vannak forgalomban különböző betegségek kezelésére. A klinikumban használt vegyületeken kívül természetesen előállítottak számos más analógot is, melyeket a biotechnológiában, a diagnosztikában vagy a kutatásban hasznosítanak. Az előállított nukleinsavanalógok egyik különösen érdekes fajtáját képviselik a peptid-nukleinsavak, melyek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. Mindezek alapján érthető, hogy új nukleozid- és nukleinsavanalógok előállítása egy napjainkban is intenzíven kutatott, jelentős terület a preparatív szerves kémián belül.

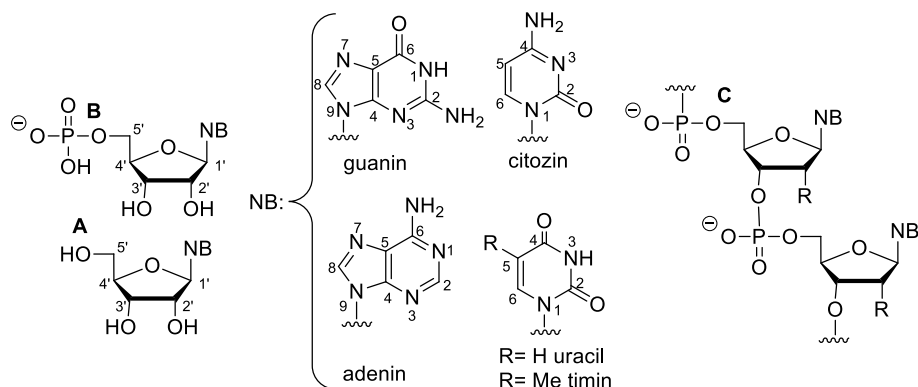
Munkánk során a cisztein nukleozidokhoz kapcsolásával olyan vegyületeket terveztünk előállítani, amelyek nem csak monomer formában rendelkezhetnek érdekes biológiai tulajdonságokkal, de ezen kívül, oligomerizálva őket új típusú nukleinsavanalógokat nyerhetünk.

Különböző stratégiákat dolgoztunk ki a peptidszintézis alapanyagául szolgáló monomerek előállítására, és ezeket végigvittük 2 komplementer nukleozidon: adenozinon és uridinen, valamint oligopeptideket is előállítottunk.

A fotokatalitikus tioladdíció egy előnyös tulajdonságokkal rendelkező reakció, amit széles körben használnak a „klikk” kémiában, a kémiai biológiában és a szénhidrátkémiában, viszont mindeddig nem kíséreltek vele a nukleozidkémiaiban. Számtalan reakciókörülményt vizsgálva különböző telítetlen nukleozidszármazékokon nagyon érdekes felfedezéseket tettünk a reakció hozamának és szelektivitásának befolyásolására, valamint nagyszámú új, figyelemreméltó biológiai aktivitással rendelkező vegyületet állítottunk elő.

2. Irodalmi áttekintés

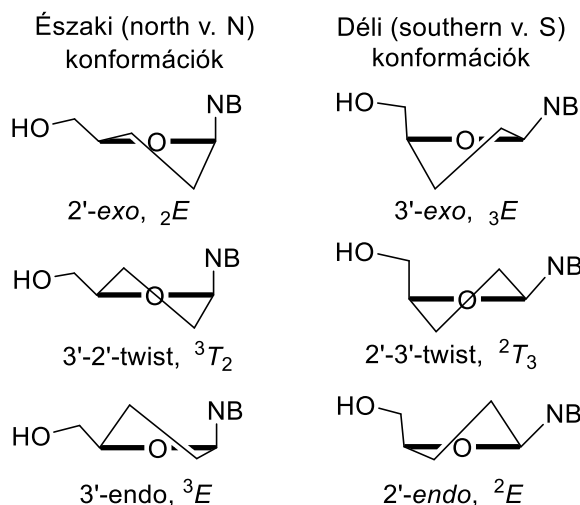
2.1. Természetes nukleozidok és nukleozidszármazékok



1. ábra: A nukleozidok (A), nukleotidok (B), nukleobázisok (NB) és nukleinsavak (C) szerkezete és számozása (RNS-ben R=OH, DNS-ben R=H).

A nukleozidok és származékaik (**1. ábra**) változatos biológiai feladatokat látnak el: részt vesznek a jelátviteli folyamatokban (cAMP, cGMP), a sejtek energiaháztartásában (ATP, NADH), növények esetében a fotoszintézisben (NADP), ill. bizonyos gombákban szekunder metabolitokként antimikróbás hatású nukleozidvegyületek is előfordulnak, ez utóbbiak az uridil-peptid antibiotikumok, melyekben egy nukleozidszármazékhoz kapcsolódik egy peptid [1].

A nukleozidok cukorgyűrűje többféle konformációban is előfordulhat, ezt nevezik „puckeringnek”. Ezek nevezéktanában a különböző vázszeneknek a C1'-O-C4' kötések által meghatározott síkhoz viszonyított helyzete alapján nevezik el őket (**2. ábra**). Az ezen sík fölött elhelyezkedő szénatom *endo*, míg az az alatti *exo* helyzetű. A konformációk rövid jelölésénél mindkettő rövidítésére *E* betűt használnak, és a megfelelő C atom számát felső (*endo*) vagy alsó (*exo*) indexbe teszik. Így pl. a 2'-*exo* rövidítése 2E , míg a 3'-*endo* 3E . Ha két vázszen közül egyik az oxigén síkja felett, a másik pedig alatta található, azt csavart (*twist*) konformációnak nevezzük és *T*-vel rövidítjük. A 2T_3 pl. olyan konformációt jelöl, melyben a 2'C az oxigén síkja felett, míg a 3'C alatta található. A 2'-*exo* ill. 3'-*endo* konformációkat (2E , 3E és 3T_2) összefoglalóan északi, míg a 2'-*endo* és 3'-*exo* konformációkat (2E , 3E , 2T_3) déli konformációknak nevezzük. A puckeringnek nagy jelentősége van a nukleinsavak biológiájában [2] de a nukleozidok kémiai tulajdonságait is befolyásolhatja az egyes reakciók során.

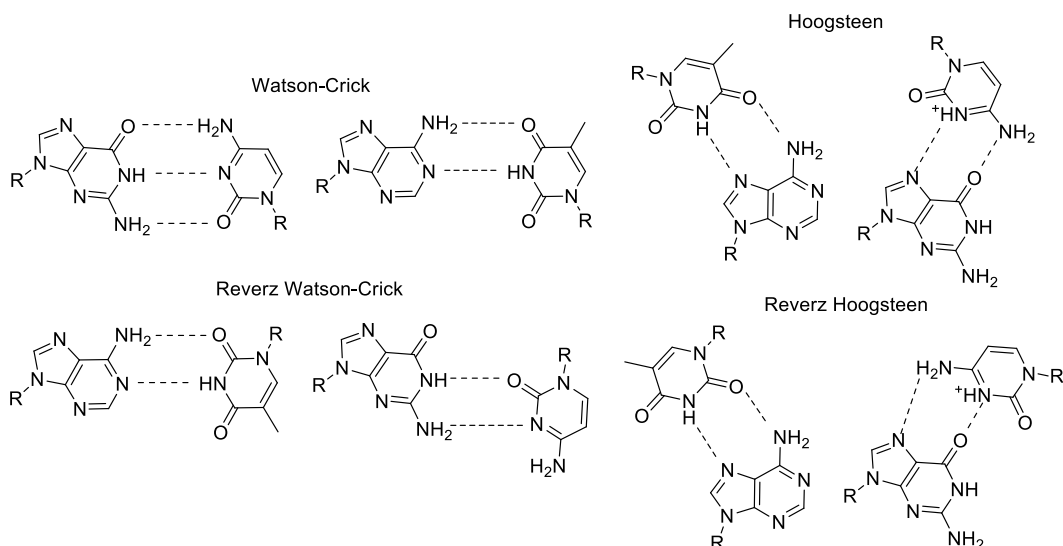


2. ábra: Cukorpuckering nukleozidokban.

2.2. Természetes nukleinsavak

A természetes nukleinsavakban egy cukor-foszfát lánchoz kapcsolódnak a nukleobázisok. A nukleinsav két legfontosabb tulajdonsága a gerinc milyensége, ami természetes nukleinsavak esetén egy sokszorosán negatív töltésű, polianionos váz, valamint a bázisok sorrendje (szekvenciája). A bázisok megfelelő helyzetben donor (NH_2 vagy NH) ill. akceptor (nitrogén és oxigén atomok nemkötő elektronpárjai) csoportokat tartalmaznak, amelyek lehetővé teszik, hogy egy másik bázissal több hidrogénkötést is kialakítsanak. Mivel a hidrogénkötés a legerősebb másodrendű kölcsönhatás, és a nukleinsavak minden nukleobázispárja között több hidrogénkötés is kialakul, a megfelelő bázissorrendű (komplementer) nukleinsavak, amelyekben egymással szemben olyan bázisok találhatóak, amelyek donor és akceptor csoportjai megfelelő pozícióban vannak hidrogénkötések kialakításához, rendkívül erősen képesek egymáshoz kötődni (hibridizálni), kétszálú struktúrákat képezve. A bázisok sorrendje tehát meghatározza, hogy egy adott nukleinsav milyen szekvenciájú másik nukleinsavhoz tud hibridizálni. Létrejöhét kapcsolat két olyan nukleinsav között is, amelyekben az egyik szál nem tökéletes komplementere a másiknak, hanem néhány nukleotidban eltérés (mismatch) van, de ekkor a kötődés akár nagyságrendekkel gyengébb, mint tökéletes illeszkedésnél. A nukleobázisok szerkezetükből fakadóan többféle módon is képesek hidrogénkötést kialakítani egymással, azonban ezek közül a Watson-Crick féle bázispárosodásnak van a legnagyobb szerepe, mert az élőlények DNS-e többnyire ezt a mintát követi. Ennek megfelelően a DNS két szálában timinnel szemben mindig adenin, guaninnal

szemben mindig citozin áll (3. ábra). Más, pl. Hoogsteen szerinti módon is kapcsolódhatnak a DNS-hez, ez által akár triplexeket is képezve.



3. ábra: Néhány bázispárosodási séma

A nukleinsavakat szerkezetük és funkcióik alapján két fő csoportra oszthatjuk. A DNS felel a genetikai információ hosszú távú tárolásáért a sejtmagban. Erre az teszi alkalmassá az RNS-sel szemben, hogy a 2'-hidroxilcsoport hiánya jelentősen megnöveli a molekula féléletidejét.

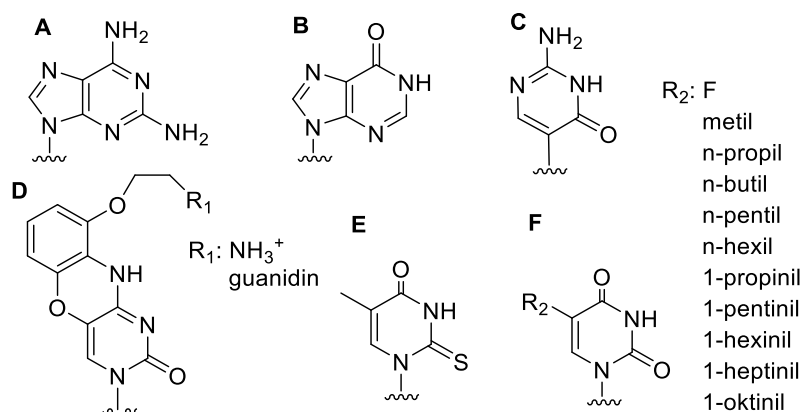
Az RNS-ek jóval sokrétűbb feladatokat töltenek be: a genetikai információnak a génkifejeződés során először ki kell jutnia a sejtmagból, ezért átíródik DNS-ről RNS-re (transzkripció), az így keletkezett messenger RNS különböző érési folyamatok (capping, splicing, poliadenilálás) után kijut a sejtmagból a citoplazmába, ahol a riboszomális RNS-t tartalmazó riboszómákban játszódik le a fehérjeszintézis (transzláció), amihez transzfer RNS-ek szállítják az aktivált aminosavakat. Léteznek katalitikus aktivitású RNS-ek (ribozimek). Mindezeket túl a sejtek kis interferáló RNS-eket és mikro-RNS-eket is termelnek [1]. Előbbiek feladata a kórokozók elleni védelem, utóbbiaké pedig a sejt saját génműködéseinek szabályozása.

2.3 Szintetikus nukleinsavanalógok

A természetes nukleinsavak a nukleázokkal szembeni érzékenységükből következő alacsony féléletidejük miatt kevésbé alkalmasak gyakorlati felhasználásra, pl. géncsendesítésre, ami egy gén működésének a szelektív gátlását jelenti az adott gént, vagy az erről átíródó mRNS-t megcélzó oligonukleotidokkal [3]. Ezért a gyakorlatban mind kísérleti, mind terápiás céllal olyan szintetikus nukleinsavanalógokat használnak, amik a természetes nukleinsavakhoz képest valamilyen

módosítást tartalmaznak. A változtatás érintheti a bázist, a cukor-komponenst vagy az internukleotid kötést. A módosítás fő célja a stabilitás növelése, de fontos szempont a kötődés megfelelő erőssége, ami kvantitatíve az ún. Tm értékkel jellemezhető, vagyis azzal a hőmérséklettel, amin a kétszálú nukleinsav denaturálódik. További cél a vegyület sejtbe való bejutási képességének növelése, valamint az, hogy a származék alkalmas legyen tripla hélix képzésre, továbbá képes legyen aktiválni az RNáz-okat. Természetesen ugyanazon a molekulán belül többféle módosítás is előfordulhat. Az alábbiakban vázlatosan áttekintünk néhány nukleinsavanalógot, a teljesség igénye nélkül.

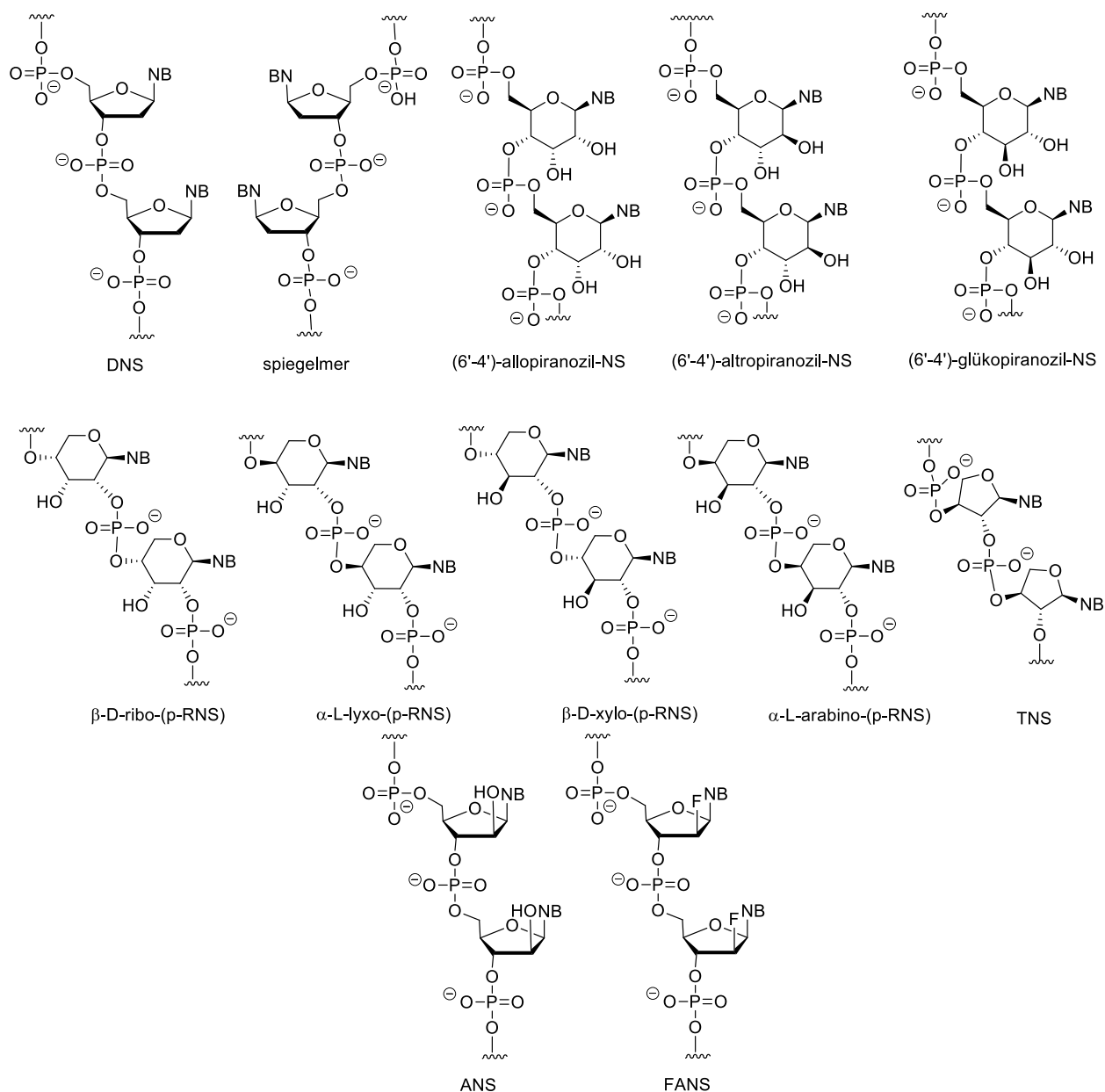
A bázis módosítása jelentheti a szokásos nukleobázisok cseréjét más vegyületre, pl. hipoxantinra, ami mind a négy bázishoz tud kapcsolódni [4], vagy pszeudoizocitozinra [5], ami alkalmas Hoogsteen szerinti párosodásra, ezáltal triplexképzésre, vagy G-clampra (aminoetoxi-szubsztituált triciklikus citozinanalóg, amit arra terveztek, hogy több ponton is tudjon kötődni a guaninhoz, neve az angolul G-clampnak nevezett G alakú vaskapocsra utal), ill. G-clamp analógokra [6], amik növelik a duplex stabilitását, és a nukleázokkal szembeni rezisztenciát. Kisebb módosítások is végrehajthatóak a bázisokon, pl. különböző alkil, alkenil, alkinilcsoportok vagy halogének építhetők be a pirimidinbázisok 5-helyzetébe [7], aminocsoport az adenzin 2-helyzetébe, ill. a timin 2-oxigénje kénre cserélhető [8] (**4. ábra**).



4. ábra: Módosított nukleobázisok: A: 2-aminoadenin, B: hipoxantin, C: pszeudoizocitozin, D: G-clamp származékok, E: 2-tiotimin, F: 5-szubsztituált uracilszármazékok.

A természetes nukleozidokban előforduló β -D-ribofuranóz lecserélhető az α vagy L változatra, ill. más cukorra, pl. különböző hexopiranozokra (**5. ábra**). Az L-nukleotidok tükörképi párjai a természetes D-ribóz tartalmú nukleotidoknak, ezért oligomerjeiket spieglereknek is nevezik [9]. A spieglerek ellenállnak a nukleázoknak, és immunológiailag semlegesek. Géncsendesítésre a spieglereket nem használják, aptamerként azonban nagy terápiás potenciál lehet bennük [10]. α -Nukleozidokból is felépíthetők nukleinsavak, ezek antiszenz aktivitása

meghaladhatja a megfelelő β -analógokét [11-12]. Az α - és L-nukleozidokat gyakran más módosításokkal (pl. lakatolással) együtt alkalmazzák [13].

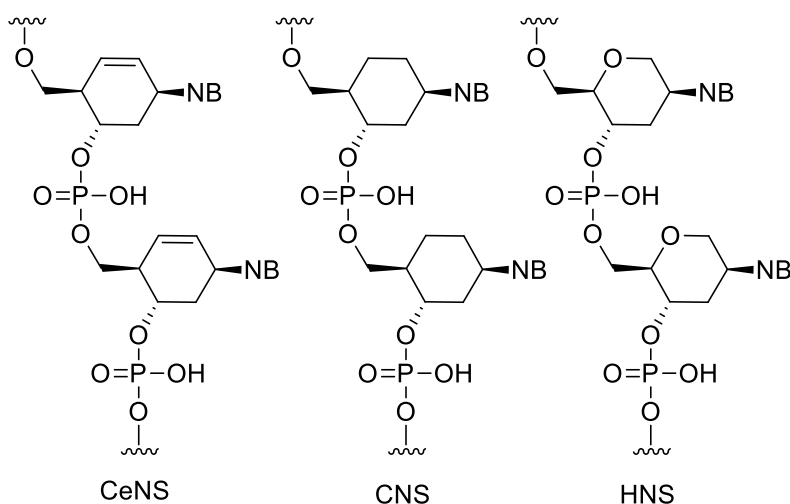


5. **ábra:** β -D-Ribofuranóz helyett más cukorkomponenst tartalmazó nukleinsavanalógok.

A furánózgyűrű lecserélése hexo- ill. pentopiranozokra (piranozilRNS v. pRNS), szintén lehetséges módosítás, de ezeket a származékokat nem terápiás, hanem kísérleti célból állították elő, hogy a nukleinsavak szerkezete és a kötődési sajátságai közötti összefüggéseket tárjanak fel. A hexózokat (β -D-allo-, -altro-, és -glükopiranoz) tartalmazó származékok (homoDNS-ek) [14-16] nem hibridizálnak DNS-sel vagy RNS-sel, ami szterikus okokra vezethető vissza. A kisebb

térkitöltésű pentopiranozil származékok (β -ribo, β -xylo-, α -lyxo, és α -arabinopiranozil [17-20]) viszont az RNS-nél erősebben képesek kötődni. Az α -treofuranozil tartalmú nukleinsavak (TNS-ek) a természetes nukleinsavakhoz hasonló stabilitású duplexeket képeznek [21]. A ribóz helyett D-arabinózt tartalmazó arabinozil-nukleinsavak (ANS), ill. ezek 2'-dezoxi-2'-fluoro származékai (FANS) alkalmasak lehetnek xeno-nukleinsav alapú enzimek (XNzimek) előállítására [22] (5. ábra).

A ciklohexenil-nukleinsavak a TNS-ekhez hasonló hibridizációs tulajdonságokkal rendelkeznek (CeNS-ek) [23]. Ugyanakkor a ciklohexenil-nukleozid egységek beépítése egy oligonukleotidba jelentősen javítja a molekula kötődési erősségét. A ciklohexánt tartalmazó nukleotidokból felépülő oligomerek (CNS) tulajdonságai kedvezőtlenebbek a telítetlen analógokénál [24]. A hexitol nukleinsavak (HNS) DNS-sel és RNS-el a normál DNS-DNS és RNS-RNS duplexeknél erősebb komplexeket képeznek [25] (6. ábra).

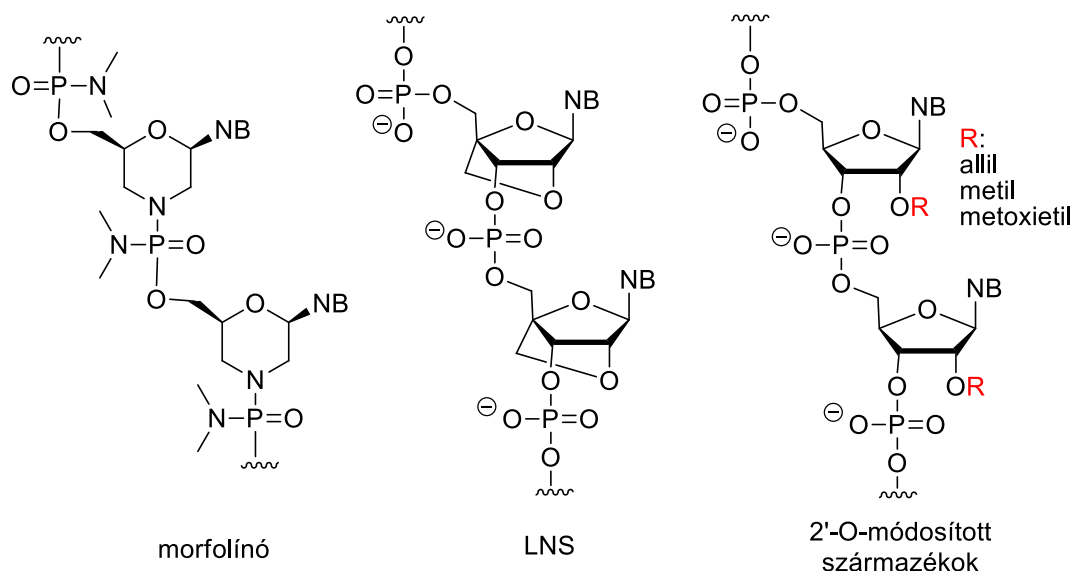


6. Ábra: A ciklohexenil-nukleinsavak (CeNS), a ciklohexil-nukleinsavak (CNS) és a hexitol-nukleinsavak (HNS) szerkezete

Az ún. morfolínokban (7. ábra) a furanozt egy morfolingyűrűre cserélték, melynek a nitrogénatomjához kapcsolódik a foszfor, a természetes foszfodiészter helyett foszfordiamidát kötéssel [26]. A morfolínó oligomereket előszeretettel használják arra, hogy állati embriókba juttatva őket bizonyos gének elcsendesítésével az adott géntermék hiányának hatását vizsgálva információkat szerezzenek a gén funkciójáról. Ilyen kísérleteket végeztek pl. csirkében [27], békában [28], tengeri sünben [29] és zebradánióban [30]. A morfolínók ellenállnak a nukleázoknak és nem váltanak ki immunválaszt.

A természetes β -D-ribofuranóz gyűrűn kisebb módosítások is végrehajthatóak, ilyen pl. a „lakatolás”. A lakatolt (locked) nukleinsavakban (LNS-ek) egy metilénecsoport köti össze a 2'

oxigént a 4'szénnel, így a furanózgyűrűt egy, a bázispárosodás szempontjából kedvezőbb konformációban (3'endo) rögzíti, ezáltal nő a duplexek stabilitása [31-32]. Az LNS-ek erősen és nagy szelektivitással kötődnek a célponthoz, élő rendszerekben hosszú féléletidejűek, és nem toxikusak. Az LNS-eknek több fajtája is van, némelyikben a cukorgyűrű valamelyik szénatomjának konfigurációját megváltoztatták, vagy a 2'-oxigént kén-, ill. nitrogénatomra cserélték. Ezek a származékok általában csak a farmakokinetikájukban különböznek jelentősen a „közönséges” LNS-ektől [33]. A 2'-hidroxil szubsztituálható különböző alkil csoportokkal (pl. metil, etil, propil, aminopropil, trifluormetil, izopropil, allil, metoxietil stb.) vagy lecserélhető fluorra [34-35]. A 2'-O-alkil szubsztituáltak közül a 2'-O-metoxietil tulajdonságai a legkedvezőbbek. Az ilyen származékok erősebben hibridizálnak a komplementereikhez, jobb a nukleázrezisztenciájuk, és könnyebben bejutnak a sejtekbe, mint a természetes nukleinsavak [36-37]. Jelentőségüket növeli, hogy a forgalomban lévő második generációs antiszenz elven működő gyógyszerekben már megtalálható ez a módosítás (7. ábra).

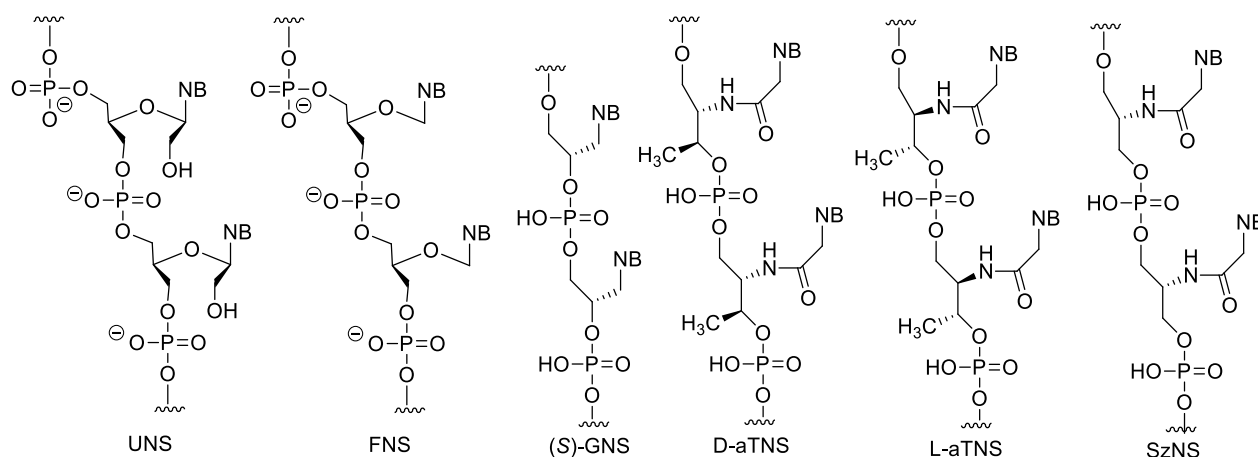


7. ábra: A morfolinók, a lakatolt nukleinsavak (LNS) és a 2'-O-módosított nukleinsavak szerkezete.

A „felnyitott” szekonukleinsavak vagy unlocked nukleinsavak (UNS-ek) abban különböznek az RNS-ektől, hogy a 2' és a 3' szénatom nincs összekötve (8. ábra). Unlocked nukleotidok beépítése a nukleinsavakba destabilizálja a duplexeket, viszont a mismatch diszkrimináció mértéke (T_m csökkenés) az unlocked-nukleotidok helyének megfelelő megválasztásával csökkenthető (mismatch helyéhez közel, tehát proximálisan) vagy növelhető (mismatch helyéhez képest disztálisan beépített unlocked nukleotidoknál) [38]. Mindez valószínűleg az ilyen nukleotidoknak a ribóz-tartalmú természetes származékhoz képest nagyobb flexibilitásával magyarázható, és egy értékes eszköz lehet, mellyel a tervezett oligonukleotid szelektivitása szabályozható.

A flexibilis nukleinsavak (FNS-ek) a normál nukleinsavakból a 2'CH elhagyásával vezethetőek le [39-40]. Nem képesek természetes nukleinsavakhoz hibridizálni, viszont monomer trifoszfátjaik szubsztátumai lehetnek DNS polimerázoknak. Más aciklikus nukleinsavanalógokat is kifejlesztettek, pl. a glicerinnukleinsavakat (GNS-ek), amelyekben a ribózt glicerinnel helyettesítik. Ezek oligomerjei meglepően stabil duplexeket képeznek mind egymással, mind DNS-sel ill. RNS-sel, habár ez utóbbi erősen szekvenciafüggő, [41-42] a nagy G/C tartalom ugyanis destabilizálja a természetes nukleinsavaknak a GNS-ekkel alkotott duplexeit.

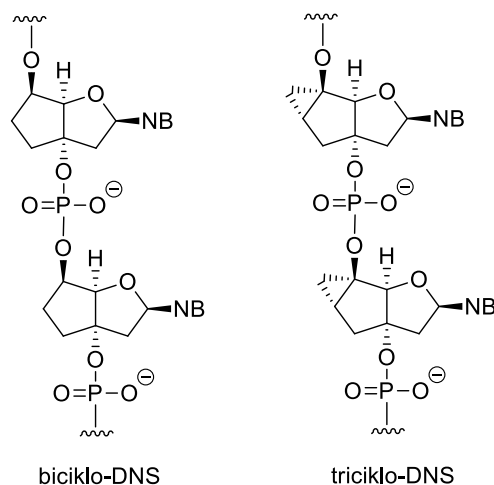
Aminosav alapú aciklikus nukleinsavanalógokat is előállítottak. Ilyenek az aciklikus D- ill. L-treoninnukleinsavak (D-aTNS és L-aTNS) és a szerinnukleinsavak (SzNS). A D-aTNS-ek az aciklikus származékok között a legmagasabb T_m értékű homoduplexeket képezik [43]. Mindazonáltal a D-aTNS oktamerek csak mérhetetlenül kis mértékben képesek természetes DNS-hez kötődni. Az L-aTNS-ek [44] a D-változathoz hasonló homoduplexeket képeznek, viszont erősen kötődnek DNS-hez és RNS-hez, még hozzá párhuzamos duplexeket képezve [45]. Ez a példa is jól mutatja, hogy királis alapváz esetén milyen fontos a konfiguráció. Az SzNS-ek az L/D-aTNS-eknél kevésbé kötődnek egymáshoz, viszont jól hibridizálnak DNS-sel és RNS-sel is [46]. Az aciklikus származékok előnye általában, hogy könnyebb az előállításuk, mint a gyűrűs csoportot tartalmazó analógoké, és szerkezetükből fakadóan ellenállnak a nukleázoknak (8. ábra).



8. ábra: Aciklikus nukleinsavanalógok

Az aciklikus származékokon kívül léteznek bi- és triciklusos analógok is. Előbbiekhez sorolhatóak pl. a korábban említett LNS-ek is, valamint az ún. biciklo- és triciklo-DNS-ek. A homopurin biciklo-DNS-ek stabil Hoogsteen és reverz Hoogsteen duplexeket képeznek DNS-sel [47]. Egy triciklo-nukleozid beépítése az oligonukleotid szálba adenin esetében csökkenti a T_m értéket, a másik három bázis esetében viszont növeli, és ez a hatás a pirimidin bázisoknál erősebb.

A triciklo-DNS oligomerek DNS-sel és RNS-sel stabil Watson-Crick duplexeket képeznek [48].
(9. ábra)

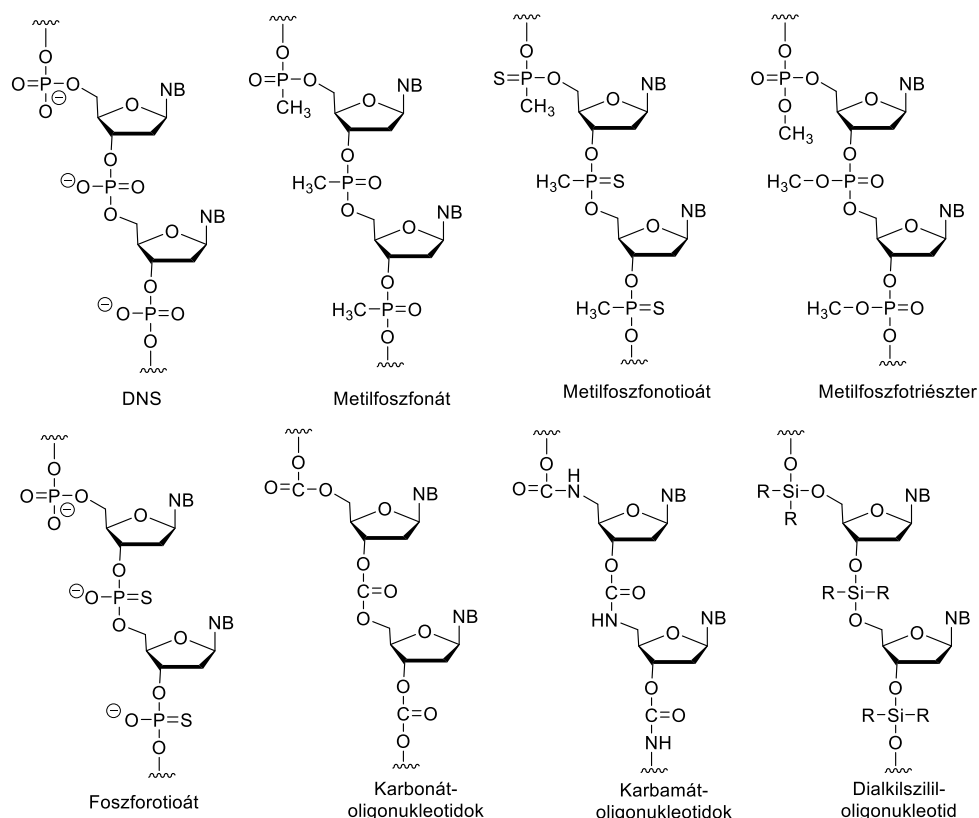


9. ábra: Bi- és triciklusos nukleinsavszármazékok.

A bázison és a szénhidrát komponensen kívül az internukleotid kötés is módosítható (10. ábra). Különösen előnyösek azok a változtatások, melyekben nem ionos csoport köti össze egymással a monomereket, mert így megszűnik a természetes nukleinsavakra jellemző, a polianionos szál negativitása miatti elektromos taszítás, ami gyengíti a hibridizációt. Valamint a sejtbe való bejutás is könnyebbé válik, mivel negatív töltésű sejtmembránnal szembeni taszítás is megszűnik. Ilyen pl. a fentebb már említett morfolinókban megtalálható foszfordiamidát kötés, vagy a peptidkötés a PNS-ekben. Ide tartoznak továbbá a metilfoszfonátok, a metilfoszfonotioátok, az alkilfoszfortriészterek, a karbonát és karbamát oligonukleotidok (előbbieket savakkal szemben, utóbbiak savakkal és bázisokkal szemben is ellenállóak), valamint a savra érzékeny dialkilszilil kötést tartalmazó származékok [49]. Ezek közül a metilfoszfonátoknak van a legnagyobb jelentősége, melyek viszonylag ellenállóak az exo- és endonukleázokkal szemben, és jelentősen javult a sejtbe való felvételük.

Érdemes kiemelni a foszforotioát nukleinsavakat, mert a jelenleg forgalomban lévő géncsökkentő gyógyszerek (ld. alább) nagy része ebbe a csoportba tartozik. A foszforotioát oligonukleotidok sokkal stabilabbak a természetes változatoknál, ellenállnak a nukleázoknak, ugyanakkor képesek aktiválni az RNáz H-t [50]. Komoly előnyük, hogy a protokoll némi módosítása után közönséges automata oligonukleotid szintetizátorral is előállíthatóak. Hátrányuk viszont, hogy kissé alacsonyabb T_m értékű duplexeket képeznek, mint a természetes nukleinsavak. Mivel királisak, a hagyományos szintézis során *R,S* izomerkeverék keletkezik, de természetesen alternatív (enzimatis) módszerekkel előállíthatóak enantiomertiszta vegyületek is. Érdekes, hogy az *R*-izomer mutat jobb kötődési tulajdonságokat, és aktiválja az RNáz H-t, míg az *S*-izomer ellenállóbb a nukleázokkal szemben [51]. Fontos jellemzőjük, hogy egy sor fehérjével (köztük

humán fehérjékkel) aspecifikus, szekvencia- és hosszfüggő interakcióba lépnek, a legtöbb mellékhatásuk (vérlemezke aktiválódás, immunstimuláns hatás) ebből következik [52-56]. Ugyanakkor ezek az interakciók hasznosak is lehetnek, mivel valószínűleg fehérjékkel való kölcsönhatásukkal magyarázható a sejtekbe való felvételük is. Intravitreálisan (fomivirsén) adva, nem jutnak ki detektálható mértékben a szisztémás keringésbe. Intravénásan, és szubkután adva gyorsan megoszlának a keringésben és a szervek között, és nagymértékben kötődnek plazmaproteinekhez. Metabolizmusuk elsősorban nem a megszokott CYP-450 útvonalon, hanem főleg nukleázok által történik [57].

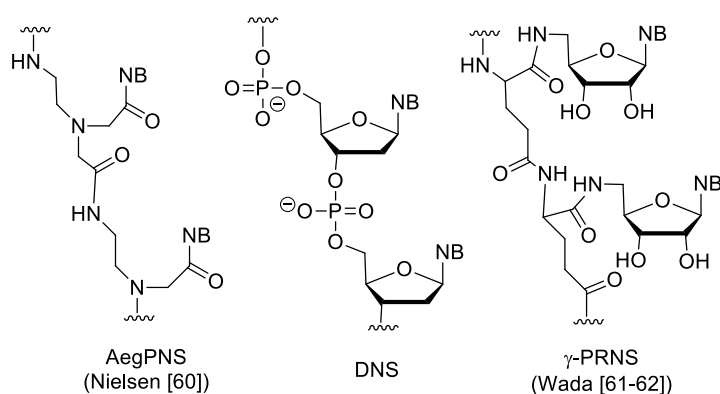


10. ábra: Módosított internukleotid kötést hordozó nukleinsavak.

A xeno-nukleinsavak elsődleges potenciális felhasználási területe a géncsendesítés, azonban más fontos feladatok ellátására is alkalmasak lehetnek. Ribozimokkal analóg, katalitikus hatású XNzimek állíthatók elő belőlük. Transzkripció faktorokhoz való kötődés révén képesek a DNS átírást gátolni („csali” oligonukleotidok). Felhasználhatók a génszerkesztésben való részvételre, [58] valamint bioszenzorok alkotórészei is lehetnek [59].

2.4. Peptid-nukleinsavak

Érdekes tulajdonságaik, és ezen értekezés témájához való közelségük miatt érdemes külön tárgyalni a peptid-nukleinsavakat (PNS-ek). A peptid-nukleinsavakat 1991-ben fejlesztették ki Nielsen és mtsai [60]. Az eredeti PNS-ekben a nukleinsavak polianionos cukor-foszfát gerincét semleges oligo-*N*-(2-aminoetil)-glicin vázra (AegPNS) cserélték, amelyben az aminoetil rész aminocsoportja és a következő monomer karboxilcsoportja között alakítanak ki amidkötést, míg a glicin nitrogénjéhez egy metilénkarbonil hídon keresztül kapcsolódnak a nukleobázisok. Első ránézésre ezek a vegyületek olyan drasztikusan eltérnek a természetes nukleinsavaktól, hogy nehéz elképzelni, hogy tudnának-e egyáltalán hibridizálni azokkal, azonban az analógia tisztán kivehető (**11. ábra**). Az alap AegPNS-en kívül kifejlesztettek számtalan variáns, többek között olyanokat is, melyek tartalmazzák az egész nukleozidot (PRNS), nem csak a bázist [61-62].



11. ábra: A peptid-nukleinsavak szerkezete, összehasonlítva a nukleinsavakkal.

A PNS alapváz tehát akirális, aciklikus, elektromosan semleges és nem tartalmaz szénhidrát komponenst. Ezek a változtatások kézzelfogható előnyökkel járnak. A semleges oligo-aminoetilglicin szál és a komplementer nukleinsav váza között nincs a kötődést csökkentő elektrosztatikus taszítás, mint a sokszorosan negatív töltésű foszfátészter gerincek között. Ennek megfelelően a peptid-nukleinsavak DNS-ekhez is kiválóan, az RNS-ekhez pedig még jobban kötődnek, rendkívül stabil duplexeket képezve; ugyanakkor egy nukleotidnyi hiba a komplementer szálban sokkal nagyobb mértékben destabilizálja a duplexet, mint DNS-DNS vagy DNS-RNS hibridnél, tehát a szelektivitás is magasabb fokú. Minthogy nem foszfátészterkötések kapcsolják össze a monomereket, a PNS-ek abszolút rezisztensek a nukleázokkal szemben, ráadásul a bennük lévő amidkötés nem a szervezetben leginkább előforduló α -peptidkötés, ezért a peptidázoknak is nagymértékben ellenállnak, így a biológiai rendszerekben rendkívül stabilak. Savakra és gyenge bázisokra sem érzékenyek, ami különösen előnyös a szintézis során (nukleinsavak savas körülmények között depurinálódhatnak) [63]. Erős bázis hatására viszont szabad *N*-terminálist

tartalmazó peptid-nukleinsavban egy nem kívánt *N*-aciltranszfer mellékreakció játszódhat le, mert a szabad aminocsoport nuklofilként megtámadja az azonos monomer nukleobázisát a nitrogénnel összekötő csoport karbonil szénét, aminek az eredménye a nukleobázis-ecetsav vándorlása. Mindazonáltal a megfigyelések alapján ez a reakció lassú és kivédhető az aminocsoport védelmével (pl. acetyl-csoporttal) [64]. A szintézis monomerekből egyszerű szilárd fázisú peptidszintézissel végrehajtható. Hátrányaik az önaggregációs hajlam és a korlátozott vízzoldékonyság, ez utóbbi a molekula hosszának és a purin/pirimidin arányának a növelésével csökken, viszont lizin *N*-terminális végre való beépítésével növelhető [65-66]).

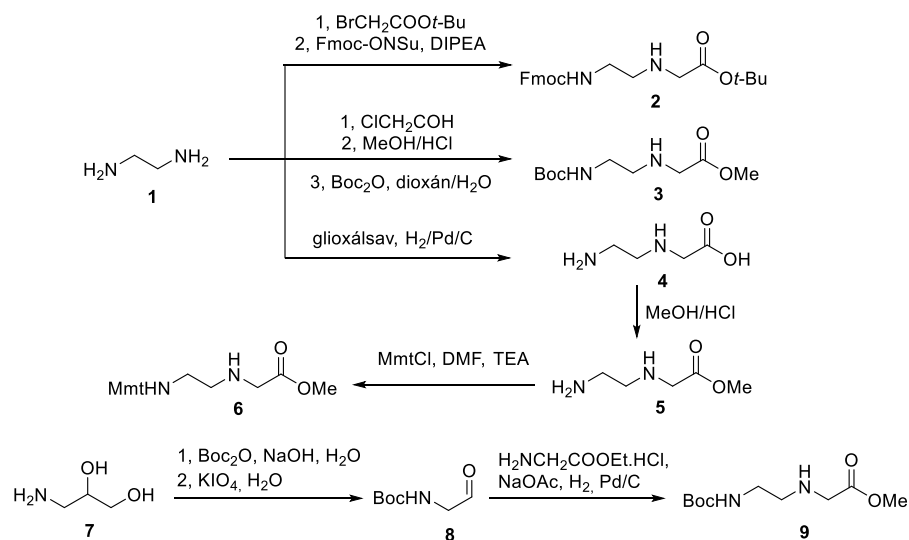
A PNS-DNS és PNS-RNS duplexek stabilitása jóval kevésbé függ a sókoncentrációtól, mint a DNS-DNS duplexeké (a töltött váz miatt a természetes nukleinsavak hibridizációja nagy mértékben függ az ionmiliótól, mert pl. a Na^+ ionok képesek valamennyire „leárnyékolni” a foszfát csoportok negatív töltését, és így csökkenteni a két szál közötti tasztást), ráadásul a változás pont ellentétes irányú, mint a nukleinsavaknál: a sókoncentráció növelése destabilizálja a duplexet. A PNS-PNS duplexek stabilitását pedig alig befolyásolja a sókoncentráció [67]. További érdekesség, hogy a PNS-ek parallel és antiparallel duplexeket is tudnak képezni a nukleinsavakkal, habár az antiparallel orientáció a kedvezményezett (a szokásos nomenklatúra szerint a peptid-nukleinsavakban a C-terminális felel meg a 3'-, az *N*-terminális pedig az 5'-végnek). A duplexképzés a normál Watson-Crick párosodási szabályokat követi. Polipirimidin PNS-ek alacsony sókoncentráció mellett, ahol a DNS 2 szála közötti kötés fellazul, képesek az ún. „szálinváziora” (strand invasion). Ez azt jelenti, hogy a PNS a vele komplementer DNS szakasról leszorítja a másik DNS szálát („szál leszorítás”, strand displacement), és a helyére lép, majd egy másik PNS, vagy ugyanannak a PNS-nek egy másik szakasza (mint pl. bis-PNS-ekben) is kötődik, kialakítva így egy $(\text{PNS})_2\text{-DNS}$ összetételű, hármas spirál szerkezetű komplexet. A helyéről leszorított DNS szakasz ún. „p-hurkot” (p-loop) alkot, ennek a peptid-nukleinsavak némely felhasználási területén van jelentősége. A két DNS-hez hibridizált szál közül az egyik Watson-Crick, míg a másik Hoogsteen szabályok szerint alakít ki bázispárokat a nukleinsav purinbázisaival. Előbbi antiparallel, míg az utóbbi parallel lefutású. A tripla hélixképzés és a hélixek stabilitása pH függő, mert a citozin csak protonált formában képes részt venni Hoogsteen bázispárosodásban. Ez kiküszöbölhető, ha a citozint pszeudoizocitozinra cserélik. A fentiek miatt a triplexek 5-ös pH-n a legstabilabbak, de még pH 9-en is van lehetőség C*GC triplexképzésre, ahol a citozin már elvileg nem protonálódhatna. Ezt vagy a citozin pK_a értékének triplexen belüli lokális megemelkedésével, vagy pedig egy-hidrogénkötéses Hoogsteen párok kialakulásával magyarázzák. $(\text{PNS})_2\text{-DNS}$ triplexek képzése szál leszorítás által főleg az A-T-gazdag régiókban lehetséges, hiszen az adenin és a timin között mindössze két hidrogénkötés van. Citozinban gazdag területen lehetőség van $(\text{DNS})_2\text{-PNS}$ triplex képzésre. A $(\text{PNS})_2\text{-RNS}$ komplexek tulajdonságai hasonlóak a $(\text{PNS})_2\text{-DNS}$ triplexekéhez, de kevésbé tanulmányozottak [63, 66].

A natív PNS-ek kevésbé jutnak be a sejtekbe. Ennek leküzdésére több módszert is kidolgoztak, mint a membránpermeabilitás növelése tenzidekkel, pl. Tween-20-szal, a PNS kovalens hozzákötése olyan peptidekhez, amiket aktívan felvesznek a sejtek [68], vagy DNS-PNS kimérák létrehozása [69].

A fentebb ismertetett fizikai és kémiai tulajdonságaik miatt a PNS-ek igen sokrétű biológiai hatások kiváltására alkalmasak. Először is képesek gátolni a transzlációt, az RN-áz H-t azonban nem aktiválják, ezért az azt aktiválni képes oligonukleotidokhoz képest ez a gátló hatás gyengébb, mivel csak sztérikus gátláson alapul [70]. Ezt a hatást sejtekben és sejtmentes körülmények között is kimutatták, sőt *in vivo* is. DNS-sel való triplexképzés révén képesek a transzkripció sztérikus gátlására is. Ilyenkor az átíródnak szál egy megfelelő szakaszát kell megcélozni a PNS-sel, így az RNS polimeráz a triplexnél „elakad”. Fiziológiás sókoncentrációnál nem, vagy csak nagyon lassan alakulnak ki (PNS)₂-DNS komplexek, a módszer mégis működik. Ennek oka, hogy a komplex kialakulása jelentősen felgyorsul, ha éppen átíródnak gént céloznak meg vele, hiszen transzkripció közben a két DNS szál letekeredik, és elválíik egymástól. Analóg módon gátolható a replikáció is [71]. Ha viszont a promóter nem átíródnak szálát célozzuk meg megfelelő hosszúságú PNS-ekkel, akkor az átíródnak szál szorul le, és az így kialakuló p-hurkot képes felismerni az RNS polimeráz, mivel a természetes transzkripció is egy ilyen egyszálú szakasz letekeredésével kezdődik. A PNS-ek tehát megfelelő tervezéssel a transzkripció gátlására és aktiválására is alkalmasak [63].

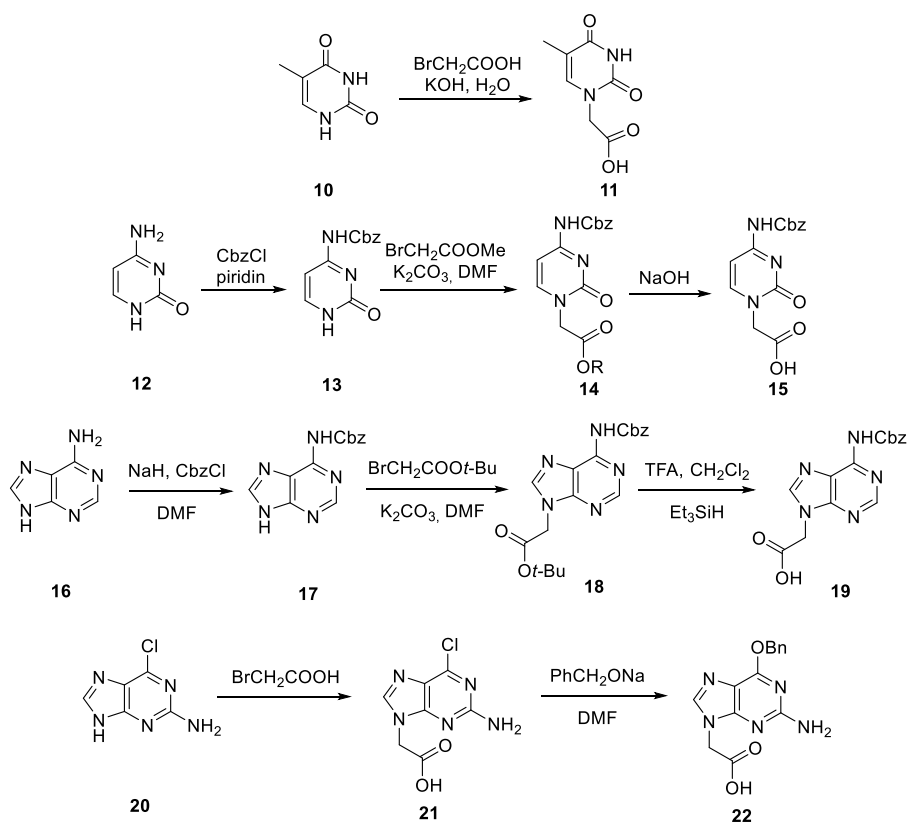
A telomerek a kromoszómák végén található, ismétlődő szekvenciákat tartalmazó DNS szakaszok. Mivel a replikációnál nem a teljes DNS molekula másolódik le, minden osztódásnál rövidül kicsit a kromoszóma. A telomer funkciója, hogy ez a rövidülés ne a fontos géneket érintse, hanem csak ezeket a nem kódoló régiókat. A telomeráz ribonukleoprotein komplex képes a rövidülő telomer szakaszokat újraszintetizálni. A daganatos sejtek korlátlan osztódóképességének egyik biztosítója a sejtek telomeráz aktivitása. Ahhoz, hogy az enzim elláthassa a feladatát, tartalmaz egy RNS szakaszt, ami komplementer a telomerek ismétlődő szekvenciáival. Megfelelő bázissorrendű PNS-ek hozzá tudnak kötődni ehhez az RNS-hez, így gátolva a telomeráz feladata ellátásában [72].

A közönséges peptid-nukleinsav monomerek szintézise során először létre kell hozni a megfelelő védőcsoportokkal ellátott aminoetilglicin származékot, valamint a szintén védett nukleobázis ecetsavszármazékot. Előbbi történhet 1,2-diaminoetánból (1) alkilezéssel [73] vagy glioxálsav redukív aminálásával [74], vagy 1-amino-2,3-dihidroxipropánból (7) aminoacetaldehid származékká oxidálással, majd redukív aminálással [75]. Az aminocsoport védelmére Boc, Fmoc vagy Mmt használatos, míg a karboxil funkciót észter (metil-, etil-, vagy *t*-butil) formájában védik (12. ábra).



12. ábra: Néhány példa a védett aminoetilglicin származék szintézisére

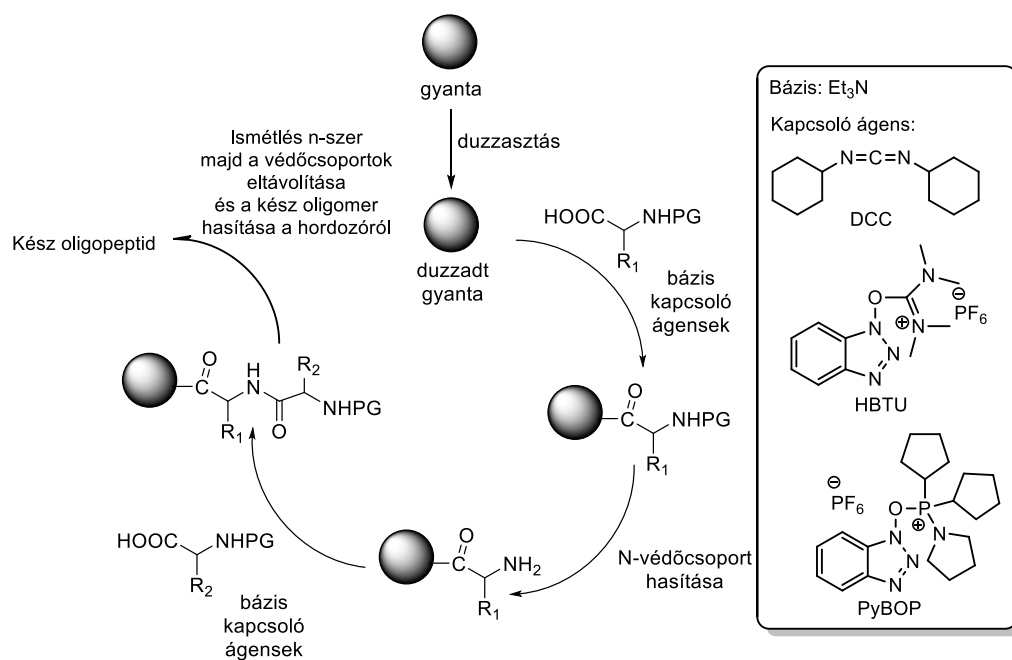
A nukleobázisszármazék előállítása bázisonként eltérő, a különböző védőcsoportstratégiák miatt. A timinil-ecetsav (**11**) előállítása a legegyszerűbb [76], hiszen a bázison nincs védelmet igénylő funkciós csoport, timin (**10**) 2-brómecetsavval végbemenő reakciójával könnyen előállítható. A többi bázis esetében az exociklikus aminocsoportok reakcióból való kizárása védőcsoportot igényel. Adenin (**16**) és citozin (**12**) esetében Cbz [76], Mmt [77] vagy anizoil [74] csoportokat használnak erre a célra. A citozin előállításánál előbb az aminocsoportot védik, majd az így kapott vegyületet reagáltatják a brómecetsavszármazékkal. Az adenil-ecetsav (**19**) szintézise történhet ugyanígy, de az *N*-védőcsoport bevitele lehetséges a brómecetsavval való reakció után is. Mindkét esetben a megfelelő brómecetsav észtert (Me, Et, *t*-Bu) kötik a nukleobázisra (**14**, **18**) és ebből utólag szabadítják fel a szabad karbonsavat. A guanil-ecetsav [78] előállítása során, 2-amino-6-klórpurinból (**20**) kiindulva, 2-brómecetsavval való reakcióval, majd Na-benziloxiddal az *O*-benzil származékot (**22**) kapjuk meg (**13. ábra**).



13. ábra: Néhány példa nukleobázis-ecetsavszármazékok szintézisére.

A PNS monomerek szintézise után ezek oligomerizálásáról is érdemes beszélni, előtte azonban tekintsük át általánosságban a peptidszintézis módszereit (14. ábra). A peptidszintézis során amidkötést alakítunk ki 2 aminosav amino-, ill. karboxilcsoportja között. Kivitelezés szempontjából a módszerek két nagy csoportra oszthatóak: oldatfázisú és szilárd fázisú szintézisekre. Az oldatfázisú szintézis esetén egy amino- és egy karboxilcsoportjánál védett monomert kapcsolunk össze homogén fázisban, míg szilárdfázisú peptidszintézisnél (SPPS) valamilyen szilárd hordozóhoz kötik az egyik aminosavat a karboxilcsoportjánál fogva, így a karboxilcsoport nem igényel külön védelmet. Az oldatfázisú szintézis nehezebben kivitelezhető és kevésbé hatékony, főleg magasabb tagszámú vegyületek előállításánál, ezért ma már szinte mindig szilárdfázisú szintézist használnak. Szilárd hordozóként többnyire apró, gömb alakú partikulumokként formulált műanyag polimereket (pl. polisztirol-divinilbenzol) használnak, melyek felszínükön olyan csoportokat tartalmaznak, amelyek reakcióba tudnak lépni egy karbonsavval. Gyakran használt fajtáik a Wang gyanta és a Rink-amid gyanták [79]. Az előbbi *p*-benziloxibenzil-alkohollal funkcionáliszt, míg az utóbbiak 4-(2',4'-dimetoximetil-aminometil)-fenoxi csoportokkal. Rink-amid típusú gyanta esetében az aminocsoport, amihez a monomer karboxilcsoportja köthető, Fmoc csoporttal védett, ezért a szintézis megkezdése előtt a fluorenilmtoxikarbonil csoportot le kell hasítani. Az SPPS során először duzzasztani kell a gyantát

az alkalmazott oldószerben (DMF), ezt követi az első (a majdani C-terminális) aminosav felkapcsolása, amiről aztán le kell hasítani az *N*-védőcsoportot (Boc, vagy Fmoc). Ezután lehet kapcsolni a következő aminosavat, majd ismét eltávolítani a védőcsoportot, ismét kapcsolni, és így tovább. A végén az utolsó aminosav *N*-védőcsoportját is eltávolítják, majd a kész peptidet lehasítják a gyantáról, mossák, szárítják, tisztítják. A monomereket és a reagenseket DMF-ben oldva adják a gyantához, és a reakcióidő alatt (ami kapcsolásnál általában egy éjszaka, az Fmoc hasításnál pedig általában néhányszor 10 perc) rázatják. Kapcsolóágensként olyan vegyületeket használnak, melyek aktiválják az aminosav karboxilcsoportját valamilyen reaktív észter formájában. Az erre a célra leggyakrabban alkalmazott reagens a DCC (diciklohexil-karbodiimid, többnyire hidroxibenztriazollal kombinálva a racemizáció megelőzésére), de használnak 2-(1*H*-benztriazolil)-1,1,3,3-tetrametilurónium-hexafluorofoszfátot (HBTU), ill. benztriazol-1-il-oxi-trisz-pirrolidinofoszfóniumhexafluorofoszfátot (PyBOP) is [80-81]. Az aktivátoron kívül valamilyen bázisra (pl. trietilamin) is szükség van. Az SPPS hátránya, hogy ha az egyes lépések konverziója nem kellően magas, akkor a keletkező melléktermékek és maradék monomerek a következő lépésekben továbbalakulhatnak, komplex reakcióelegyet eredményezve, ami rendkívül megnehezíti a termék tisztítását és izolálását.



14. ábra: Az SPPS sematikus rajza.

A PNS oligomerszintézisben három fő védőcsoportstratégiát használnak. A Boc/Cbz stratégia során az aminoetilglicin nitrogénjét *tert*-butoxikarbonil (Boc), a bázisok aminocsoportját pedig

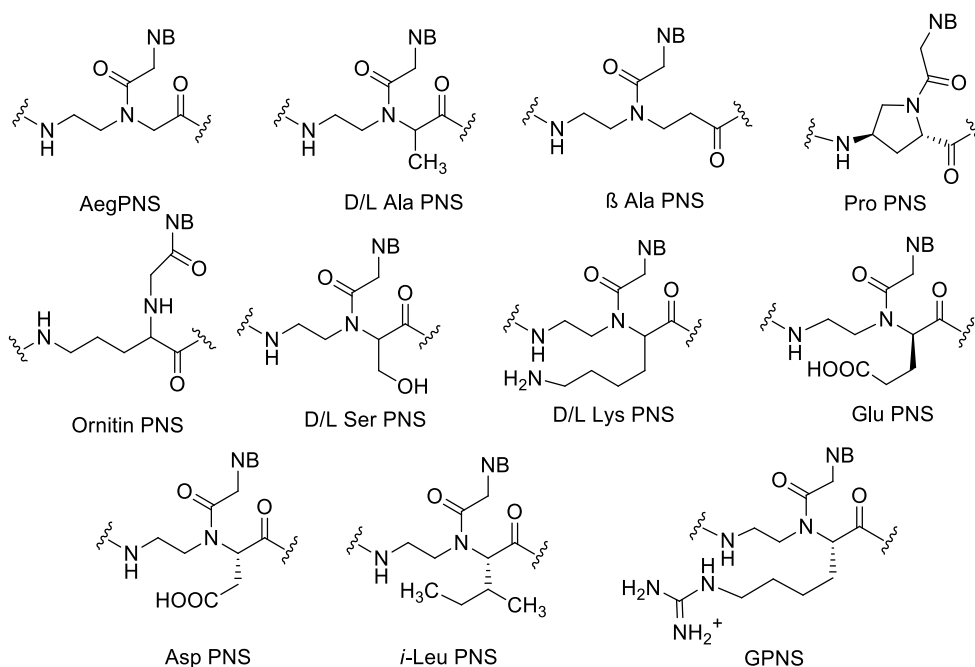
benziloxikarbonil (Cbz) csoporttal védik [65]. Ez a legrégebbi és legkevésbé használt stratégia (Nielsen és mtsai még ezt használták [60]).

Az Fmoc stratégia [82] során az aminoetilglicin aminocsoportját 9-fluorenilmetoxikarbonillal, a bázisok exociklikus aminocsoportjait pedig Cbz-vel, benzoillal vagy monometoxitritillel (Mmt) védik. Az Fmoc enyhe bázikus körülmények között hasítható szekunder aminokkal egy eliminációs reakcióban, erre általában piperidint használnak. A bázisok védőcsoportjainak eltávolítása, és a peptid gyantáról való hasítása egy lépésben történik, az alkalmazott gyantától és védőcsoporttól függően TFA-val vagy ammóniával.

Az Mmt/acil stratégia során az aminoetilglicin aminocsoportját monometoxitritil csoportokkal, míg a bázisok aminocsoportját valamilyen acilcsoporttal (benzoil, anizoil, vagy *tert*-butilbenzoil) védik. A módszert Uhlmann és mtsai fejlesztették ki [74] abból a célból, hogy a korábbiaknál enyhébb körülményeket igénylő védőcsoportstratégiát dolgozzanak ki, ami kompatibilis az oligonukleotid-szintézissel is, így PNS-DNS kimérák szintézisére is alkalmas. További előnye a módszernek, hogy a rendkívül lipofil Mmt csoportok növelik a monomerek oldékonyságát szerves oldószerekben. Az Mmt enyhe savas körülmények között (3%-os triklórecetsav alkalmazásával) távolítható el. A színes Mmt kationok felszabadulása jelzi a hasítás hatékonyságát. Amino-hexilszukcinil linkerrel funkcionális gyantát használnak, ezért az acilcsoportok és a kész peptid hasítása egy lépésben történik, vizes ammónia használatával. Az egyes kapcsolások után mindhárom stratégiában használnak kupakolást (cappinget), akárcsak az oligonukleotid szintézisnél, ami általában Ac_2O -val történik. Léteznek kisebb jelentőségű PNS szintézisútvonalak is, az aminoetilglicin aminocsoportja pl. védhető tiollal, és hasítható ditioszukcináttal is [83]. Sajátos megközelítése a problémának, amikor gyakorlatilag már a monomereket is a hordozón építik fel. Ennek során először a brómecetsavat kötik a gyantához, ezzel megalkilezik a védett etiléndiamint, majd ehhez kapcsolják a bázis-ecetsavat. A Moz (metoxibenzilkarbonil) védőcsoport eltávolítása után ezeket a lépéseket ismétlik, míg el nem érik a kívánt lánchosszúságot: [84].

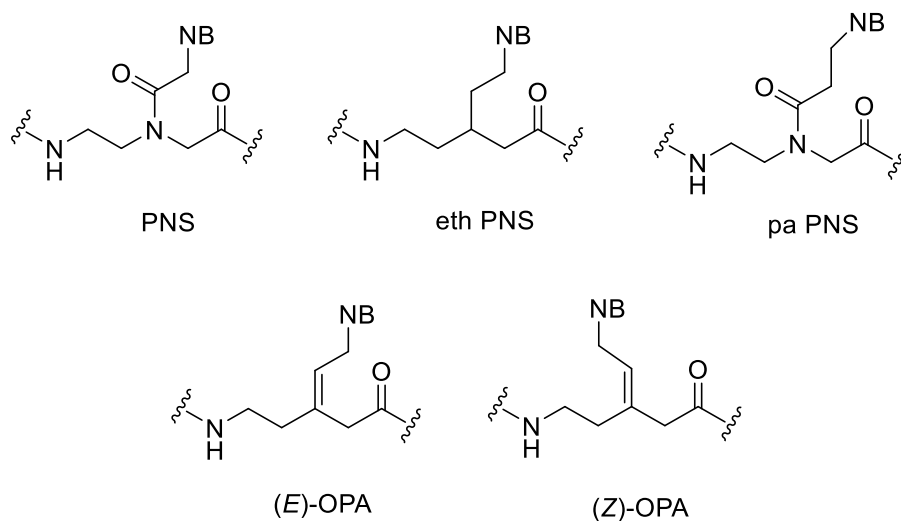
A klasszikus aminoetilglicin alapú peptid-nukleinsavakon (AegPNS) kívül kifejlesztettek egyéb szerkezetű PNS-eket is (**15. ábra**). A glicin helyettesíthető más aminosavakkal, pl. alaninnal [85], β -alaninnal [86-87], prolinnal [88-90], L-ornitinnel [91], argininnel [92], szerinnel, lizinnel, glutaminsavval (D), aszparaginsavval (L) és izoleucinnal (L) [93]. Olyan aminosav beépítése a gerincbe, amely negatívan töltött oldalláncot tartalmaz (pl. glutaminsav) csökkenti a duplex stabilitását, míg pozitívan töltött oldalláncot tartalmazó aminosav (pl. lizin) növeli a T_m értéket [66], ennek oka valószínűleg a polianionos oligonukleotid gerinccel való elektrosztatikus kölcsönhatás. Elektromosan semleges, ill. kis térkitöltésű oldalláncok (pl. szerin, alanin) érdemben nem befolyásolják a hibridizációt. A guanidin alapú peptid nukleinsavak (GPNS-ek) vázát *N*-aminoetil-arginin alkotja. Nagy előnyük, hogy sokkal jobb a sejtekbe való bejutásuk, mint az

AegPNS-eké. Ennek oka, hogy a guanidínium csoport alapvetően sejtmembránokon át penetráló peptidek és fehérjék fontos alkotóeleme [94-95]. Feltehetően a sejt ilyen peptidként érzékeli a GPNS-eket, és ez jelentőse javítja a felvételüket a sejtekbe.



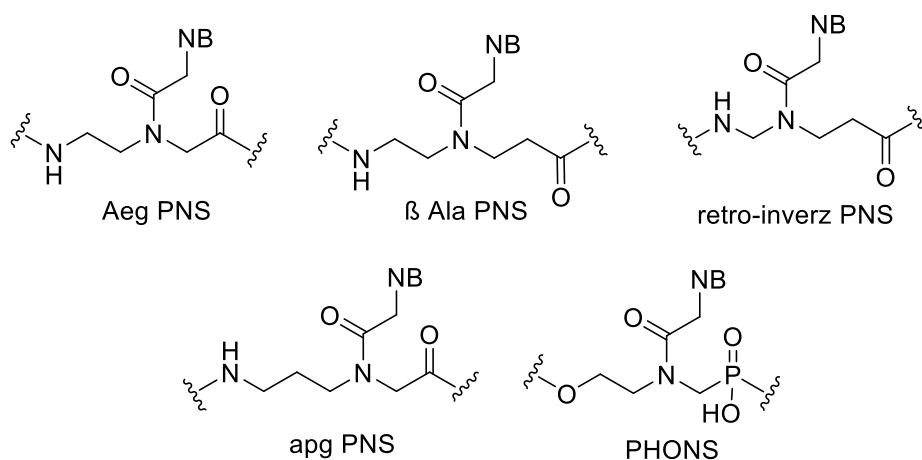
15. ábra: Alternatív aminosavakból felépülő PNS származékok.

A peptidvázat alkotó aminosav cseréjén kívül természetesen másfajta módosításokat is kipróbáltak, pl. a nukleobázist a peptidvázal összekötő linker átalakítását (**16. ábra**). A metilénkarbonil linker cseréje etilén csoportra (eth PNS) csökkentette mind a DNS-PNS, mind a PNS₂-DNS komplexek stabilitását [96]. Érdekes módon szintén rontotta a hibridizációt a linker megnyújtása egy C-atommal (pa PNS, utalva arra, hogy ecetsav helyett propionsavból származtatható benne a linker) [87]. Míg a linker karbonilcsoportja a natív PNS-ben szabadon rotál, addig a komplexekben jellemzően a C-terminális felé fordul a karbonil oxigénje. Hogy ennek a fontosságát vizsgálják, előállították az olefin-peptid-nukleinsavak (OPA) Z- és E-izomerjeit is, melyekben a linker a kettős kötés miatt képtelen a rotációra. A hibridizációs vizsgálatok során azt tapasztalták, hogy a közösleges PNS-ekkel ellentétben az OPA-k kizárólag antiparallel duplexet képeznek DNS-sel, amik stabilitása gyengébb, mint a parallel PNS-DNS komplexé. A kettő közül az eredetitől szerkezetileg távolabb álló Z-izomer duplexe a stabilabb, ez pedig cáfolja a linker konformációjának a kötődés erősségében játszott jelentős szerepét [97-98].



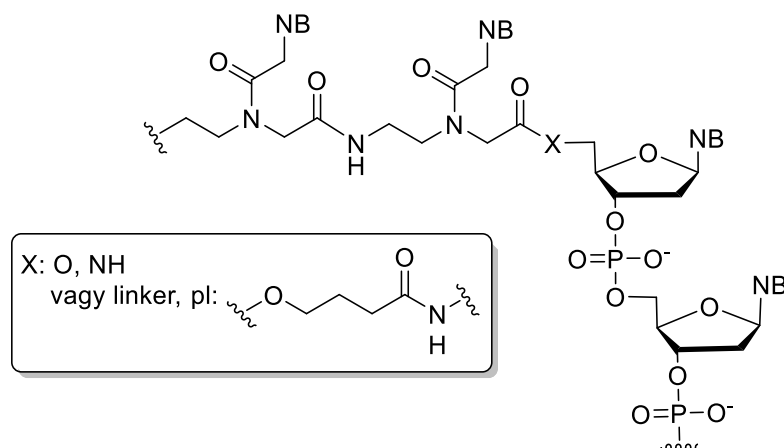
16. ábra: PNS-ek alternatív linkerekkel.

Fentebb már volt szó a β -Ala PNS-ekről, melyekben a glicin β -alaninra cserélésével az egyik oldalon megnyújtják a vázat. Hasonló koncepciót képviselnek az apg PNS-ek (aminopropilglicin PNS), melyekben az aminoetil csoportot cserélték aminopropilra. Érdekes módon 1-1 nyújtott vázú monomer beépítése az aminoetilglicin PNS-be lerontotta a hibridizáció erősségét [86-87]. A foszfonsavészter peptid-nukleinsavakban (PHONS vagy PHONA) a monomerek amid helyett foszfonsavészterkötésekkel kapcsolódnak egymáshoz [99]. Kötődési erősség szempontjából ezek is elmaradnak a módosítatlan PNS-ek mögött. Az ún. retro-inverz PNS-ek vázát aminometil- β -alanin alkotja, amelyekben így a bázisok megközelítőleg azonos távolságra vannak egymástól, mint az Aeg PNS-ekben, viszont a vázban az atomok kapcsolódási sorrendje eltérő [100-101] (17. ábra). A PNS-DNS duplexek T_m értékét ilyen monomerek beépítése nem befolyásolja jelentősen [102].



17. ábra: Egyéb módosított vázú PNS-ek.

Végezetül érdemes szólni pár szót a PNS-DNS kimérákról (**18. ábra**), melyek egyazon oligomeren belül PNS és DNS részletet is tartalmaznak. Előnyük a PNS-ekhez képest a kisebb önaggregáció, a sejtbe való jobb bejutás, valamint az ODN-tartalomtól következő RNáz-H-aktiváló képességük, ami nagyban megnöveli antiszenz hatásukat. A kimérák szintézise elvileg kétféleképpen lehetséges. A blokkszintézis során külön-külön állítják elő a molekula PNS és oligonukleotid részeit, majd ezeket összekapcsolják. Mivel a PNS oligomer szerves oldószerekben való rossz oldhatósága megnehezíti ezt a módszert, ezért inkább „online” szilárd fázisú szintézissel építik fel a szilárd hordozón a PNS szakaszt, majd a vegyület hordozóról való hasítása nélkül elkezdik beépíteni a nukleotidokat, és csak a kész kimérát hasítják le [103]. A PNS és DNS „határán” persze szükség van valamilyen linkerre, vagy pedig valamelyik oldalon módosítani kell a monomert. Az utolsó beépített PNS monomer pl. nem aminoetilglicint, hanem hidroxietilglicint tartalmaz, aminek a hidroxilcsoportjához köthető az első nukleotid monomer. Egy másik megoldás szerint pedig az első beépítendő nukleozid egy 5'-amino-5'-dezoxi-származék, amely így amidkötéssel kapcsolódhat az utolsó PNS monomerhez [104].



18. ábra: PNS-DNS kimérák általános szerkezete.

2.5. Nukleozidanalóg gyógyszerek

A nukleozidok fentebb tárgyalt sokrétű biológiai szerepei lehetővé teszik, hogy származékaikat a gyógyászat különböző területein használjuk. Ennek alapja elsősorban az, hogy olyan vegyületeket állítanak elő, melyek a természetes nukleozidokkal való szerkezeti rokonság miatt képesek kölcsönhatásba lépni a számos nukleozidfelismerő enzim (pl. polimerázok) valamelyikével, és annak működését befolyásolni. Kísérleti céllal számos, nukleozidalapú

vegyületet állítottak már elő változatos biológiai hatásokkal, a klinikumban azonban a vírus- és tumorellenes kemoterápiában van nagy jelentősége az ilyen származékoknak, ezért az alábbiakban ezeket tárgyalom részletesebben.

2.5.1. Tumorellenes nukleozidok

Tumoros betegségeken olyan megbetegedéseket értünk, melyek hátterében kóros sejtburjánzás és azzal összefüggő, ill. abból következő folyamatok állnak. Tumorsejt szinte bármilyen sejtől kialakulhat, ezért leggyakrabban eredetük szerint osztályozzák őket. A legtöbbször valamilyen mutáció miatt az osztódás feletti kontroll alól kiszabadult sejt rengeteg utódsejtet hoz létre, nagy mennyiségű tápanyagot és oxigént vesz fel a környezetéből más sejtek elől, ennek fedezésére saját (abnormális) érhalózatot alakít ki, mérgező anyagcseretermékeket, vagy túltermelt hormonokat bocsáthat a vérbe, továbbá egy idő után a test számos pontján áttéteket képezhet, miközben újabb mutációk összeszedésével elkerüli az immunválaszt, és akár gyógyszerrezisztenciát is kialakíthat. A daganatos megbetegedések a fejlett világban, így Magyarországon is a vezető halálokok közé tartoznak, ezért nagyon nagy jelentőségű a daganatellenes szerek folyamatos fejlesztése.

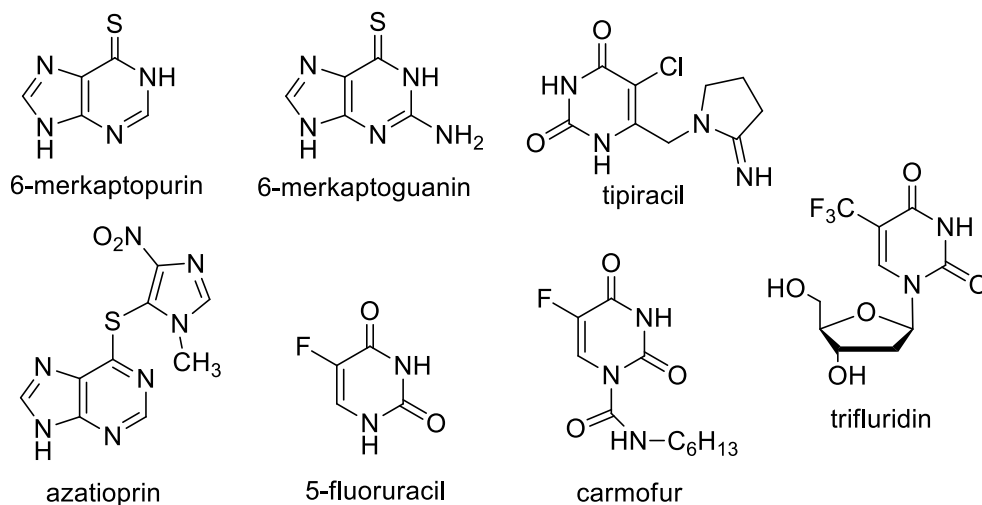
A jelenleg használt daganetellenes kemoterapeutikumok több csoportra oszthatóak. A modernebb hatóanyagok kizárólag tumorsejtekre jellemző, vagy azokban jelentősen felülreprezentált molekuláris célpontokra és folyamatokra (pl neovaszkularizáció) hatnak. Ide tartoznak a monoklonális antitestek (MAB), tirozinkinázgátlók, angiogenezisgátlók, ill. a géncsendesítés is alkalmas lehet ilyen célra. Az előbbi, citosztatikusnak nevezett anyagokkal szemben a citotoxikus vegyületek aspecifikus folyamatokat gátolnak, pl. a nukleinsavszintézist. Ezen vegyületek kis szelektivitása azon alapszik, hogy a gyorsabban osztódó sejtek érzékenyebbek a hatásukra, mint a lassan, vagy egyáltalán nem osztódó sejtek. Mindez a szervezet egészséges, osztódó sejtjeinek károsítása miatt jelentős mellékhatásokat okoz, ennek ellenére a klinikumban a mai napig használatosak ilyen vegyületek. A citotoxikus anyagok közé tartoznak az alkilező szerek és az interkalátorok mellett az antimetabolitok, melyek nagy része nukleozidanalóg. Ezek a vegyületek a nukleinsavszintézis meghatározó lépéseit gátolják, ezáltal a sejtet megakadályozzák az osztódásban.

A nukleozidanalógok két fő hatásmódja: 1. Metabolikus aktiválás (mono-, di- majd trifoszfátképzés kinázok által) után beépülés nukleinsavakba, és így „hibás” nukleinsavszekvencia létrehozása, ami NS sérüléssel egyenértékű, és bonyolult folyamatokon keresztül a sejt pusztulásához vezet. 2. A nukleinsavszintézis enzimeinek (pl. timidinsav szintáz, ribonukleotid-2'-reduktáz) gátlásán keresztül a sejt osztódásának akadályozása [105].

Ezek a vegyületek a természetes nukleozidok szerkezeti analógjainak tekinthetők, de azokhoz képest több változtatást tartalmaznak a nukleozid különböző részein. A változtatás érintheti a

nukleozid bármelyik komponensét, így a bázist és a cukorgyűrűt is, ill. ezek a változtatások tetszőlegesen kombinálhatóak.

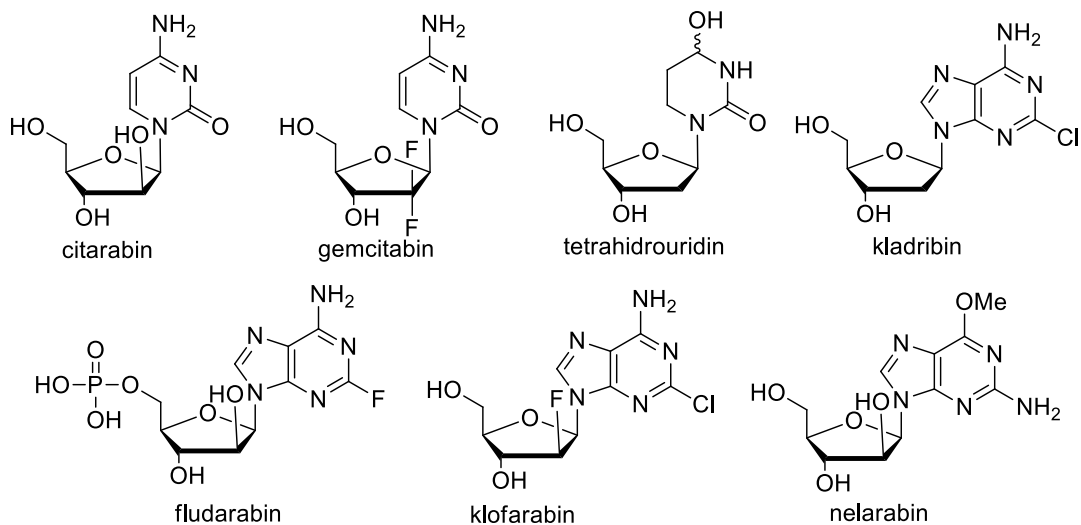
Legegyszerűbbek a nukleobázis származékok, melyek csak a módosított heterociklusos bázisból állnak (**19. ábra**), és a szervezetben ribozilezés után fejtik ki hatásukat. Purin ill. pirimidinvázis származékokat is kifejlesztettek. Ezek közé tartozik a 6-merkaptoguanin, valamint a 6-merkaptopurin (6-MP), és ennek előgyógyszere, az azatioprin, melyeket leukémia kezelésére használnak. Ezek a vegyületek a purinvázis nukleotidok bioszintézisével interferálnak. Az 5-fluoruracilt (5-FU) hasnyálmirigy, gyomor és vastagbélrák kezelésében használják, fő hatása a timidilát szintetáz gátlása. A carmofur az 5-FU lipofil prodrugja, mely *per os* alkalmazható. A trifluridin a 2'-dezoxiuridin 5-trifluormetilszármazéka. Azért a nukleobázisszármazékok között tárgyalandó, mert egyrészt csak a bázison tartalmaz módosítást, másrészt nem magában használják, hanem tipiracillal kombinálva. A trifluridin az 5-FU-val ellentétben csak kisebb részben a timidilát szintáz gátlásával, elsősorban a foszforilálás után a DNS-be való beépüléssel fejt ki hatását. A tipiracil egy timidilát-foszforiláz enziminhibitor, ami gátolja a trifluridin foszforilált formájának enzimatis lebonatását, így megnöveli a féléletidejét, azáltal a hatását [106].



19. ábra: Nukleobázisanalóg gyógyszerhatóanyagok.

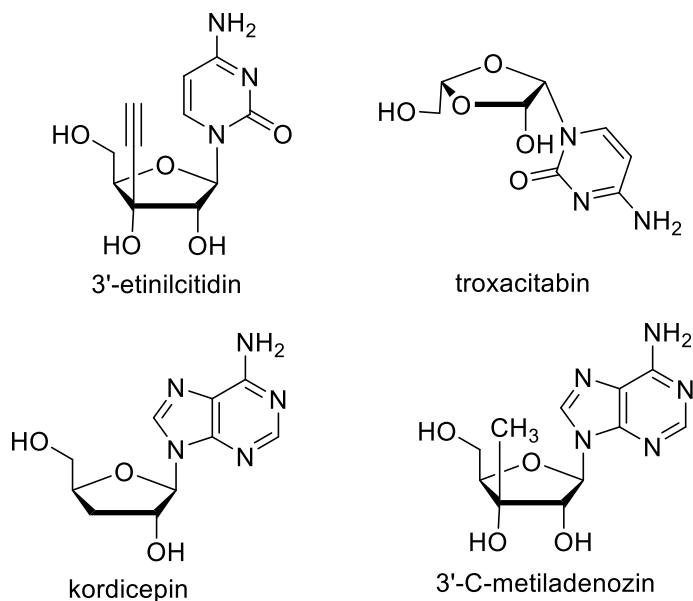
Természetesen forgalomban vannak a cukor komponensen módosított nukleozidanalógok (**20. ábra**) is, amelyek emellett tartalmazhatnak a bázison is valamilyen változtatást. A furanóz 2' pozíciója közkedvelt célpontja a kémiai változtatásoknak. A hidroxilcsopott inverziója *arabino* konfigurációjú származékokat eredményez. Ilyen származék a citarabin, ami a természetes citidin C2'-epimerje. A fludarabin egy D-*arabino* adenosinszármazék, mely a bázison 2-helyzetben fluor szubsztituenst tartalmaz. Érdekessége, hogy nem szabad nukleozid, hanem monofoszfát formában használják. Hasonló származék a klofarabin, ami a 2-helyzetben fluor helyett klóratomot tartalmaz, és a 2'-OH fluorra lett cserélve. A fluor beépítése hatóanyagokba rendkívül népszerű, amit a

fluoratom egyedi tulajdonságai indokolnak. Méretében a fluoratom a hidrogénatomhoz, elektronvonzó képességében viszont a hidroxilcsoportéhoz áll közel. Ezen kívül biológiai rendszerekben érdekes módon a fluor beépítése a környező kötések stabilizálja [107]. Ezért különösen előnyös a 2'-F szubsztitúció, hiszen ez megnehezíti a glikozidos kötés hasadását, ami az egyik lehetséges mód a nukleozidok lebontására. A klofarabin fluor szubsztituens nélküli változata a kladribin. A nelarabin a 6-O-metilguanozin *arabino* izomerje. Ezeket a származékokat elsősorban különféle limfómák és leukémiák kezelésére használják. A gemcitabin citidinszármazék, amely 2'-helyzetben két geminális fluoratomot tartalmaz. A gemcitabin, a fludarabin, a kladribin képesek gátolni a ribonukleotid reduktáz enzimet, ami a 2'-dezinukleotidok szintéziséhez elengedhetetlen. A másik fontos hatásmechanizmus a DNS-be való beépülés. A citidinszármazékok komoly problémája, hogy a citidin deamináz enzim a megfelelő uridinszármazékokká alakítja őket, amik sokkal kevésbé hatékonyak. Emiatt felmerült, hogy citidin deamináz inhibitorral, pl. tetrahidouridinnel együtt alkalmazzák őket [108].



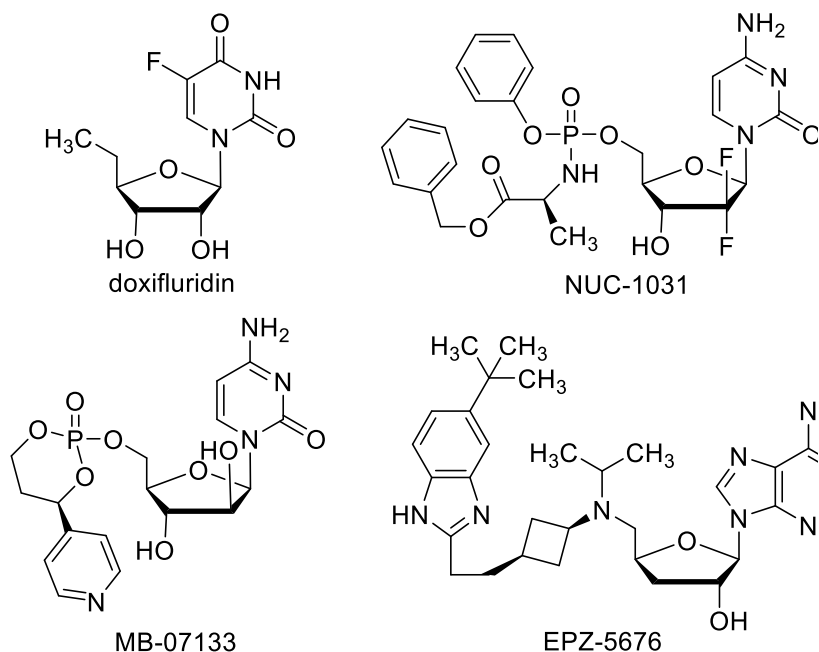
20. ábra: 2'-Módosított nukleozidok és a tetrahidouridin szerkezete.

A 3'-módosítások kevésbé elterjedtek (**21. ábra**). A gyógyszerként törzskönyvezett hatóanyagok között nem találunk ilyeneket, de a kutatásban több származékot is számon tartanak. Ilyen pl. a kordicepin, ami egy gombából izolált, természetes eredetű 3'-deoxiadenozin [109]. A troxacitabin egy L-nukleozidanalóg, amiben a furánózgyűrű helyett 1,3-dioxolánhoz kapcsolódik a citozin, és mind szilárd tumorok, mind leukémiák ellen hatásosnak bizonyult [110]. A 3'-C-metiladenozin [111] és 3'-C-etinilcitidin [112] esetében az alkil szubsztituensek a „felső” irányból (β oldalról) kapcsolódnak a 3'-szénatomhoz. Számos daganatos sejtvonal ellen hatásosak *in vitro*.



21. ábra: 3'-Módosított nukleozidok

Az 5'-módosított származékok (**22. ábra**) szintén nem túl elterjedtek, inkább más hatóanyagok előgyógyszereiként funkcionálnak. A doxifluridin (5'-dezoxi-5-fluoruridin) [113] az 5-FU prodrugja, a timidin foszforiláz ill. pirimidin-nukleotid foszforiláz hatására a sejtben alakul át fluoruracillá. Mivel ezen enzimek bizonyos daganatos sejtekben túlexpresszáltak, ez növeli a szelektivitást. A klinikai fázisban lévő szerek közül említést érdemel a NUC-1031, ami a gemcitabin 5'-foszforamidit alapú prodrugja, ill. az MB-07133, ami a citarabin előgyógyszere. Az EPZ-5676 hatásmechanizmus szempontjából különleges. A kromatin szerkezetének fenntartásában alapvető szerepet játszanak a hiszton nevű fehérjék. Az ezeket metilező enzimek fontos szerepet játszanak a génexpresszió szabályozásában, mutációik így könnyen vezetnek tumoros elfajzáshoz. Ezek az enzimek S-adenozil-metionint használnak kofaktorként a metilezéshez, ennek a nukleozidnak a kötődését gátolja kompetitíve az EPZ-5676 [105].

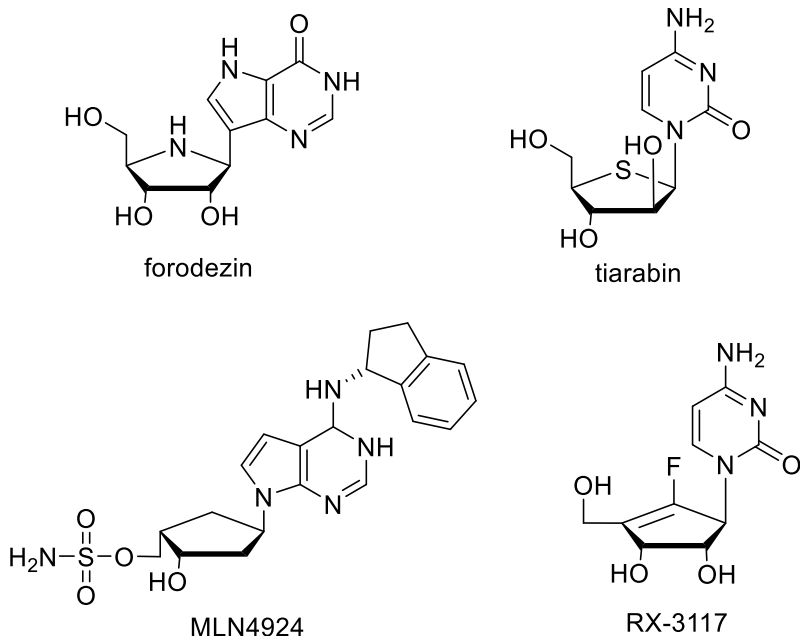


22. ábra: 5'-Módosított nukleozidszármazékok.

Végezetül a cukorgyűrű oxigénje is kicserélhető más atomokra (**23. ábra**). A forodezin a gyűrűs oxigén helyett iminocsoportot tartalmazó purin foszforiláz inhibitor, ezen kívül nem *N*-, hanem *C*-glikozid, ami egy egyedi módosítás a forgalomban lévő nukleozidanalógok között. Jelenleg Japánban elfogadott perifériás T-sejtes limfóma kezelésére [114]. A tiarabin a citarabinhoz hasonló szerkezetű, de a gyűrűs oxigén helyett kénatomot tartalmaz. Hatásmechanizmusa ezért a citarabinnal megegyező, viszont a farmakokinetikai tulajdonságai sokkal előnyösebbek: *per os* napi egyszeri adaggal jobb hatás érhető el, mint a citarabinnal, ráadásul szilárd tumorok ellen is hatékony. Jelenleg klinikai II. fázis vizsgálatok folynak a tiarabinnal [115].

Az MLN4924 egy karbociklusos vegyület egyedi hatásmechanizmussal: a NAE (NEDD-8 aktiváló enzim) inhibitora, jelenlétében nem lép működésbe a NEDD-8, ami a fehérjelebontásban játszik fontos szerepet. Ez a lebontás és szintézis egyensúlyának megbontásán keresztül a sejt fehérjeháztartásának felborulásához, így a sejtnövekedés és osztódás megakadályozásához, valamint anyagcsere-közttermékek felhalmozódása miatt apoptózishoz vezet [105].

Az RX-3117 összetett hatásmechanizmusa magába foglalja a DNS szintézis gátlását, a DNS-be és RNS-be beépülést és a DNS metiltranszferáz-1 gátlását. Érdekessége, hogy a gyűrűben kettős kötést tartalmaz, és az oxigén helyén lévő szénhez egy fluor kapcsolódik [105].



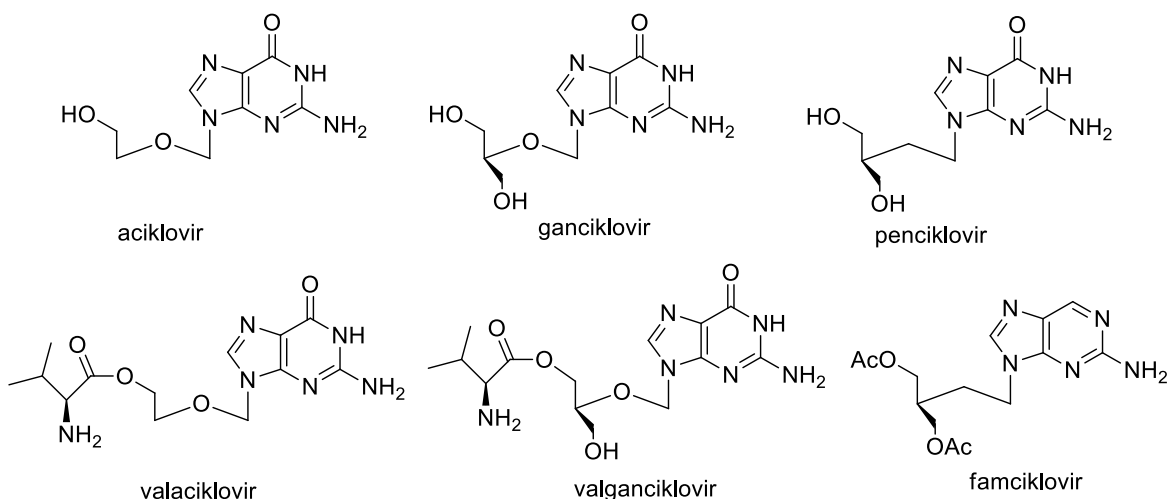
23. ábra: Gyűrűs oxigén helyett más atomot tartalmazó nukleozidszármazékok.

2.5.2. Vírusellenes nukleozidok

A vírusok szigorúan véve nem élőlények: saját biokémiai folyamatok helyett elsősorban a gazdasejt enzimmapparáusát használják fel szaporodásukhoz. Mindezek miatt meglehetősen nehéz célpontot jelentenek a hatóanyagok számára, amikkel szelektíven a vírust szeretnénk megcélózni, a gazdasejt folyamatainak károsítása nélkül. Ennek ellenére léteznek vírusellenes szerek, amelyek pl. a vírus gazdasejtbe való behatolását, vagy egyéb, a sejt egészséges életéhez nem tartozó folyamatot akadályoznak. A vírusok mindegyike rendelkezik valamilyen örökítőanyaggal (DNS vagy RNS), ezért szükségük van az azt manipuláló (pl. másoló, átíró stb.) enzim(ek)re. Az ilyen enzimek pedig egyrészt kiváló célpontok a vírusellenszerek fejlesztése során, másrészt nukleozidfelismerő képességük miatt nukleozidanalógokkal támadhatóak.

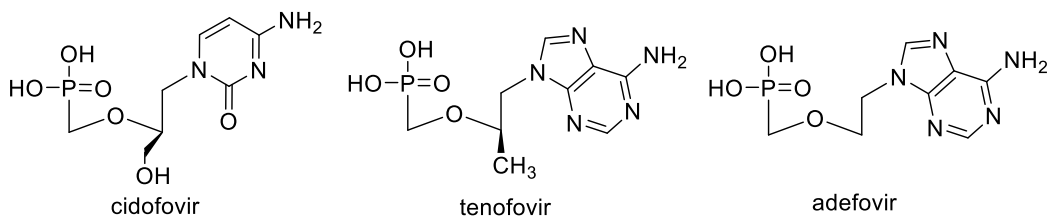
Az aciklusos nukleozidanalógokban (**24. ábra**) a cukorgyűrűt megszüntetik a 3' és/vagy a 2' szénatom eltávolításával. Hatásmechanizmusuk alapja, hogy foszforilálás után beépülnek a frissen szintetizálódó virális nukleinsavba, majd vagy láncterminációt okoznak a 3'-OH hiánya miatt, vagy hibás nukleinsavat eredményeznek, vagy pedig kompetitív módon gátolják a valódi nukleozidok beépülését. A származékok elsősorban herpeszvírusok pl. herpes simplex vírus-1 és 2 (HSV-1 és HSV-2), esetleg citomegalovírus (CMV) és varicella zoster (VZV) ellen hatásosak. Jellemző rájuk, hogy a virális DNS polimerázokhoz nagyságrendekkel jobban kötődnek, mint a humán enzimekhez, ami nagyfokú szelektivitást biztosít. A legegyszerűbb ilyen származék az aciklovir, mely a guanozin szerkezeti analógja, viszont hiányzik belőle a 2' és 3' szén, valamint az ezekhez kapcsolódó hidroxilcsoportok. A ganciklovirban ezzel szemben megtalálható a 3'-OH csoport, a

penciklovir pedig emellett a láncközi oxigén helyett szénatomot tartalmaz. A farmakokinetika javítása érdekében állítottak elő ezekből a származékokból prodrugokat: a valaciklovir és valganciklovir az aciklovir és ganciklovir 5'-valinészterei, míg a famciklovir egy diacetil-penciklovir, melyben hiányzik a 6-os helyzetű oxocsoport, mely a metabolikus aktiválás során kerül beépítésre [116-117].



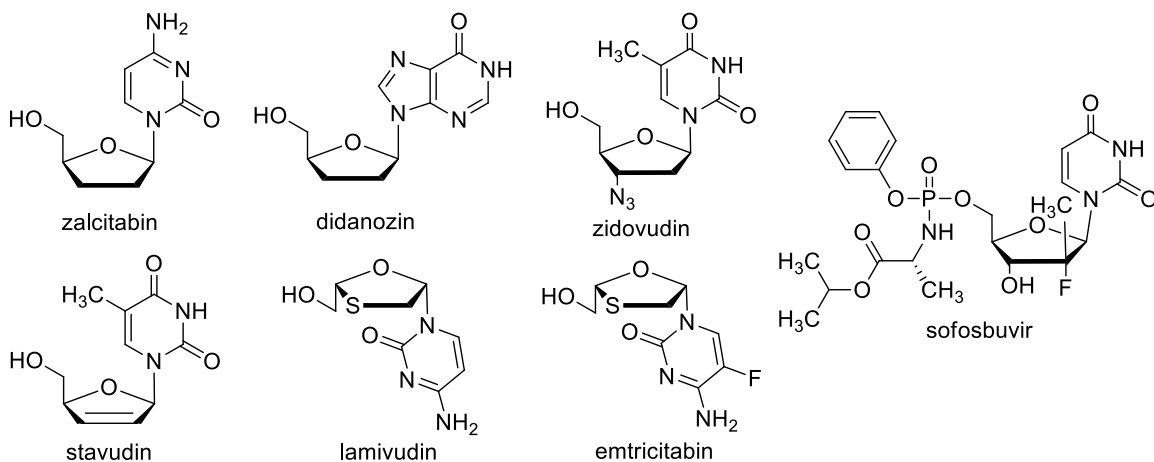
24. ábra: Aciklikus nukleozidanalógok (alsó sorban a prodrugok).

A fenti vegyületeknek a sejtben először foszforilálásokon kell keresztülmenniük, ami megnehezíti hatásuk kifejtését. Ennek a problémának a mérséklésére jó megoldás lehet a foszfátészterek használata a szabad vegyületek helyett (**25. ábra**). Azonban ezek a vegyületek nehezen jutnak be a sejtekbe, és a foszfátázok könnyen elbontják őket. Ezért foszfátészterek helyett foszfonátok terjedtek el erre a célra. A cidofovir aciklusos citidinszármazék hiányzó 3'-szénatommal, és az egykori 4'-szénhez hidroximetil helyett foszforilcsoport kapcsolódik. A tenofovir ehhez hasonló, de adenozinszármazék, és hiányzik belőle a 2'-szénhez kapcsolódó OH, míg az adefovir már a 2'-szén sem tartalmazza. Főleg herpeszvírusok ellen hatásosak, és a foszforilcsoport jelenléte miatt közös mellékhatásuk a nefrotoxicitás, ami korlátozza használatukat [118].



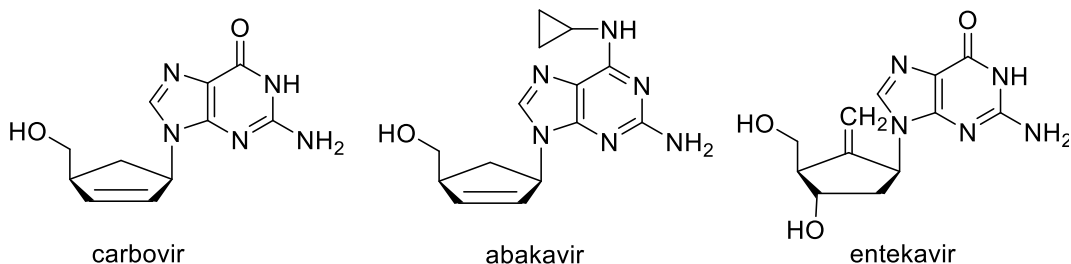
25. ábra: Nukleozid foszfonátszármazékok.

A 2',3'-módosított származékok közé tartoznak a didezoxiszármazékok (26. ábra), melyek a hiányzó 3'-hiroxil miatt láncterminátorként működnek. Képviselőik: a 2',3'-didezoxicitidin (zalcitabin), a 2',3'-didezoxiinozin (didanozin) és a 3'-azido-3'-dezoitimidin (AZT, vagy zidovudin). Ezek a vegyületek a nukleozid típusú reverz transzkriptáz gátlók (NRTI) közé tartoznak: retrovírusok reverz transzkriptáz enzimét képesek gátolni, ezért fontos szerepet játszanak a HIV elleni kemoterápiában. Ugyanezen az elven működő modernebb hatóanyag a stavudin, mely 2',3' helyzetben egy kettős kötése tartalmaz, amitől a furanózgyűrű majdnem planáris térszerkezetű. A lamivudin és 5-fluorszármazéka, az emtricitabin L-nukleozidok, melyek 3'-szénatomja kénre lett cserélve. A HIV mellett hepatitis-B vírus (HBV) ellen is hatékonyak, és a mellékhatásaik is enyhébbek, mint a korábbi származékoké [116, 119]. A sofosbuvirt krónikus hepatitis C kezelésére alkalmazzák [121].



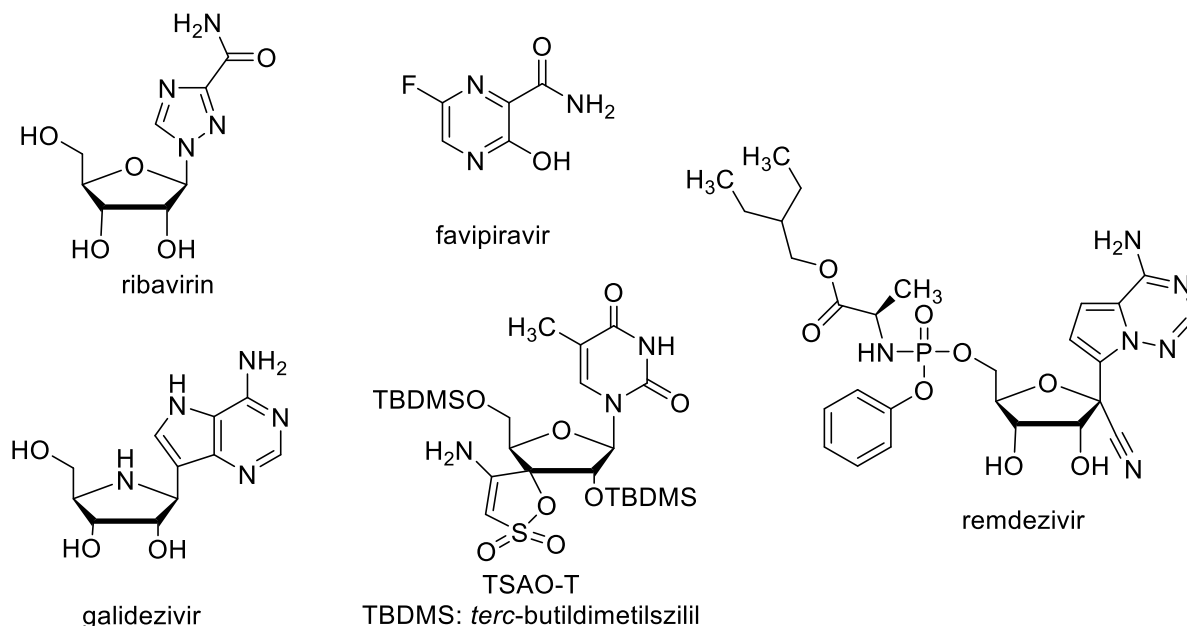
26. ábra: 2',3'-Módosított nukleozidok

A karbociklikus származékok (27. ábra) közös jellemzője, hogy a ribózyűrű oxigénje szénatomra lett cserélve. Bár stabilitásuk így megnövekedett (mert nem tartalmaznak N-glikozidos kötést), és farmakokinetikájuk is kedvezőbb, viszont a természetellenes gyűrűkonformáció (1'-exo helyzet) miatt az enzimek nehezen ismerik fel őket, ami csökkenti a hatásukat. Ennek kiküszöbölésére endociklikus kettős kötéseket építettek a molekulákba, hogy kedvezőbb konformációban stabilizálják a ciklopentánt. A 2',3'-telítetlen carbovir ugyan nem került forgalomba, viszont fejlesztett változata, az abakavir egy hatásos NRTI, melyet mai napig használnak. Az abakavirban a guanin 6-os oxigénjét aminocsoportra cserélték, ami még egy ciklopropil szubsztituenst is hordoz. Még modernebb származék az entekavir, ami egy exometilén csoportot tartalmaz, mely kiválóan illeszkedik a HBV polimeráz egy hidrofób „zsebébe”, így erős kötődést biztosít [116, 120].



27. ábra: Karbacyklusos nukleozidok.

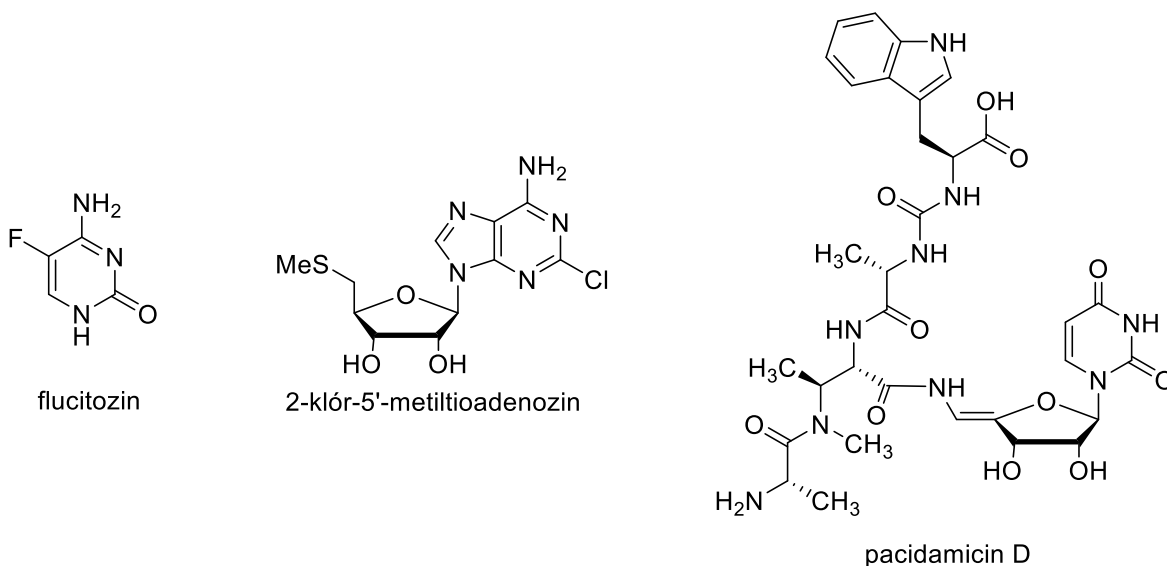
A felsoroltakon kívül egyéb szerkezetű származékok (**28. ábra**) is vannak kísérleti szakaszban és a klinikumban is. Ilyen pl. a ribavirin, mely triazolszármazékot tartalmaz a nukleobázis helyett, és hepatitis, valamint human respiratory syncytial virus (RSV) ellen elfogadott. A galidezavir iminocukrot tartalmaz a ribóz helyett, rádásul C-glikozid, egy módosított bázissal. A favipiravir egy egyszerű, fluortartalmú nukleobázisanalóg. A remdezavir pedig egy komplex molekula többféle módosítással: amellet, hogy C-glikozid és foszforamidit, egy módosított bázishoz kapcsolódik a cukorrész C-glikozidos kötessel. Ezen 4 vegyület közös jellemzője, hogy előzetes kísérletek alapján hatékonyak bizonyultak a COVID-19 pándémiát okozó SARS-CoV-2 ellen, ami felhívja a figyelmet a nukleozidszármazékok fejlesztésének fontosságára [121-122]. Említést érdemel még a spirociklusos TSAO-T, ami különleges abból a szempontból, hogy bár kémiailag egy nukleozidszármazék, hatását mégis nemnukleozid típusú reverz transzkriptáz inhibitorként fejt ki [123].



28. ábra: Egyéb szerkezetű vírusellenes nukleozidanalógok.

2.5.3. Egyéb nukleozidszármazékok

Gyógyászatban ugyan az 5-fluorcitozinon kívül nem használják őket, de érdemes megjegyezni, hogy a vírus és tumorelleses származékokon kívül létezik gombaellenes (flucitozin) [124] és protozoaellenes (2-klór-5'-metiltioadenozin) [125] nukleozidanalóg is, az uridil-peptid típusú antibiotikumok (pl. a pacidamicinek) pedig antibakteriális hatású nukleozidszármazékok [1] (29. ábra).



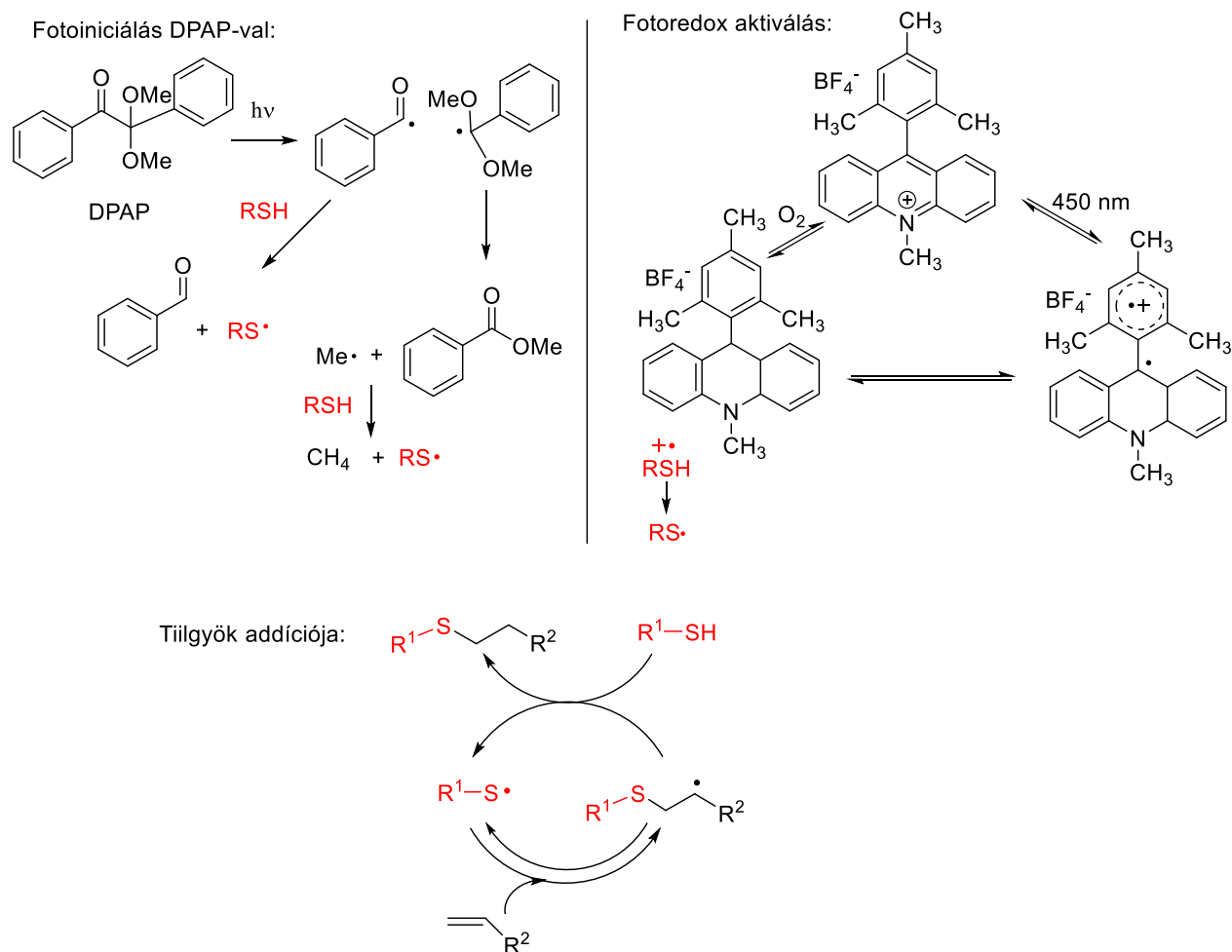
29. ábra: Gomba- és protozoaellenes, valamint antibakteriális nukleozidszármazékok.

2.6. Tioladdíció

Mivel a PhD munkám során az egyik legfontosabb szintetikus módszer volt, érdemes áttekinteni a tioladdíció, más nével tiol-én kapcsolás (thiol-ene coupling, TEC) vagy tio-klikk reakció tulajdonságait.

Általában a tioladdíciót az ún. „klikk” reakciók közé sorolják. Ezek a reakciók viszonylag egyszerűen és gyorsan, jó hozammal, atomhasznosulással és szelektivitással végrehajthatóak, és kompatibilisek reaktánsok és oldószerek széles körével [126]. A gyakorlatban a fentiek nem mindegyike teljesül minden esetben maradéktalanul, és néha kompromisszumot kell kötni az egyes szempontok között. A TEC reakciókat két csoportra oszthatjuk: tiolok Michael addíciója elektronhiányos C-C kettős kötésre katalizátor jelenlétében tioláton keresztül, valamint gyökös mechanizmusú addíció [127], mely esetben „anti-Markovnyikov” termékek keletkeznek. Mivel a dolgozat alapjául végzett munka keretei között az utóbbival foglalkoztam, az alábbiakban csak azt tárgyalom.

A gyökös mechanizmusú reakció során általában egy iniciátormolekula hatására gyök képződik a tiolból. Az elektrofil tiil gyök addíciónál a kettős kötésre, így egy széngyököt eredményez, ami egy újabb tiolmolekulából hidrogént elvonva ismét egy kéngyököt képez, és a folyamat kezdődik előlről (**30. ábra**). A legjellemzőbb láncletörő lépés a diszulfidképzés két tiilgyök rekombinálódásával. A tiilgyök reakciója az alkénnel gyors és reverzibilis lépés, hogy melyik irányba tolódik el, az a kettőskötés elektronsűrűségétől, a kéngyök és a keletkező széngyök stabilitásától, valamint a körülményektől (hőmérséklet, oldószer, stb.) függ [128]. A reakció továbbmenetele szempontjából kulcsfontosságú, hogy a széngyök hidrogénabsztrakciója gyorsabb legyen, mint a bomlása. Iniciátorként használható pl. a trietilborán (Et_3B) [129], ami oxidatív módon hasítható gyökökre, vagy az azobisz-izobutironitril (AIBN) [127] ami termikusan aktiválható. Napjainkban rendkívül elterjedtek a fotoaktivált tioladdíciók, amelyek esetében különböző hullámhosszúságú elektromágneses sugárzás okozza az iniciátor bomlását. A 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon (DPAP) UV fény hatására hoz létre gyököket. Az utóbbi hatásfoka bizonyos esetekben javítható fotoszenzitizátor, 4-metoxiacetofenon (MAP) együttes alkalmazásával [130]. Ugyanakkor kellően reaktív alkén alkalmazása esetén iniciátor nélkül is kivitelezhető a reakció [131]. Az imént felsorolt módszerek közös jellemzője, hogy hasadó iniciátort használnak, ami megfelelő aktiváló hatásra gyökökre bomlik, és ezek a gyökök fognak tiilgyököt képezni a tiolból. A fotoiniciált gyökös reakciókon kívül a fotoredox aktiválású módszerek is rendkívül elterjedtek. Ezekben iniciátor helyett valamilyen katalizátort használnak, ami fény hatására gerjesztett állapotba kerül, és ez az aktivált katalizátor oxidálja a tiolt gyökkationná, amiből deprotonálódással keletkezik a kívánt tiilgyök, ami aztán a fentebb ismertetett útvonalon keresztül reagál az alkénnel, a katalizátor pedig különböző módokon (pl. oxigénnel való reakció által) visszaalakul a kiindulási állapotába. Fémkatalizátorokat (pl. trisz-(bipiridin)-ruténium-(II)-kloridot) [132-133] vagy titándioxidot [134] is használnak, de egyre elterjedtebbek az organokatalizátorok is, mint pl. a 9-mezitil-10-metilakridínium sók, eozinsárga, vagy bengálrózsa [135]. Ezeket a katalizátorokat 450 nm-es hullámosszú fénnel lehet gerjeszteni, vagyis UV lámpa helyett egyszerű kék fényt kibocsátó LED lámpa használható.

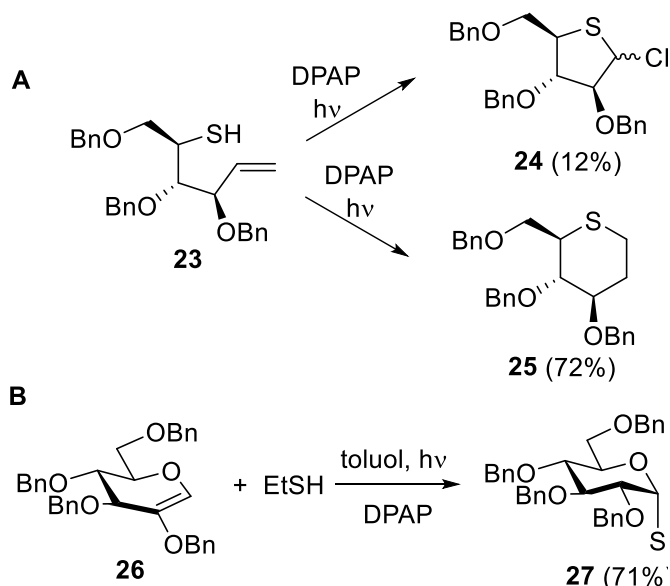


30. ábra: A tioladdíció iniciálása és mechanizmusa.

A felhasználható tiol és alkén partnerek széles köre, az enyhe körülmények, és a szabadon megválasztható oldószer miatt a tioladdíció rendkívül széles körben elterjedt módszer a szintetikus kémiában. Használják többek között dendrimerek előállítására [127], a polimerkémiai [136] és a szénhidrátkémiai [137].

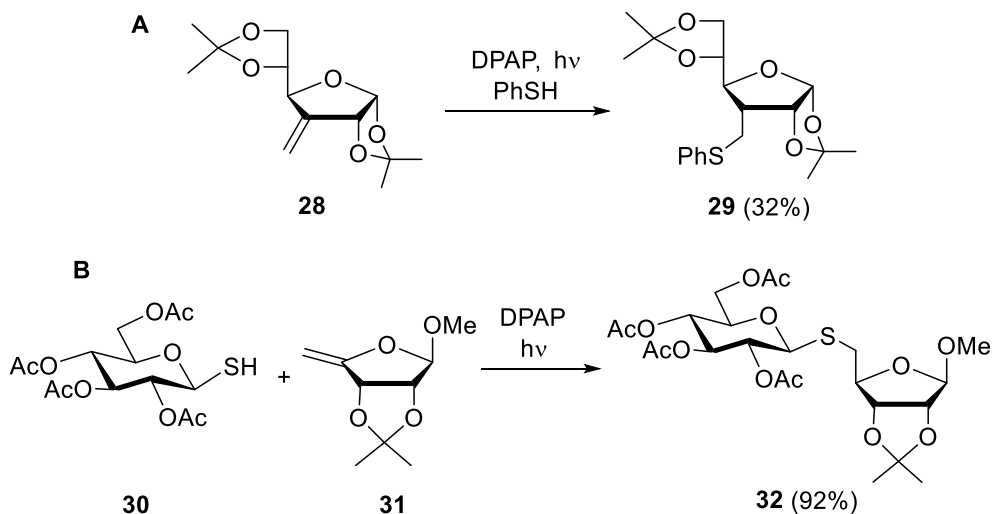
A szénhidrátkémiai belül használható intramolekuláris reakcióval tiocukorszintézisre (**31. ábra, A**) [138], és intermolekuláris reakciókkal tioglikozidok és tioglikokonjugátumok előállítására is [139]. Végeztek tioladdíciót szénhidrátok exo- [140] és endociklikus [141] kettős kötéseire különböző tiolokkal, beleértve alifás és aromás tiolokat, tiocukrokat, merkaptóalkoholokat. Endoglikálok esetében a hozam és a sztereoselektivitás mértéke függ az alkén szerkezetétől, 2-szubsztituált glikálokból általában kiváló szelektivitással 1,2-cisz- α -tioglikozidok keletkeznek (**31. ábra, B**) [142]. Mind a tiilgyök addíciója, mind a hidrogénabsztrakció axiális irányból kedvezményezett, tehát transz-diaxiális addíció történik. Hogy melyik axiális irány kedvezményezett, az a konformációtól is függ, a konformációt pedig a

körülmények, pl. a hőmérséklet, vagy az oldószer is befolyásolhatja, ezért a szelektivitás is befolyásolható ezek változtatásával.



31. ábra: Példák tioladdíció felhasználására a szénhidrátkémiában.

Furanózcgyűrűs exometilén-származékokon végrehajtott tioladdícióra két példát mutatok be a **32. ábrán**. Az **A** esetben [128] gyakorlatilag teljes sztereoszelektivitás volt megfigyelhető, kizárólag a megfelelő *D-glüko* termék képződött. Az alacsony hozam oka a tiofenol alacsony reaktivitása, amit a belőle keletkező tiilgyök mezóméria általi stabilizálása okoz. A **B** esetben [140] 1,2 ekvivalens tiolfelesleggel is kiváló hozammal lehetett előállítani a *D-ribo* terméket, a másik izomer mennyisége kevesebb mint 1% volt. A felsorolt példák mindegyikében DPAP-val fotoiniciált tioladdíciót alkalmaztak szobahőmérsékleten, oldószerként toluolt vagy diklórmétánt használva.



32. ábra: Példák a tioladdíció felhasználására a szénhidrátkémiában.

3. Metodikák

3.1. Általános módszerek és anyagok

Az iniciátorok (DPAP, MAP, Et₃B, TiO₂, AIBN), a felhasznált tiolok: *n*-propil-merkaptán (37), *N*-acetil-cisztein (39), *N*-Fmoc-cisztein (41), kaptopril (42), mono-*S*-acetyl-etánditiol (43), *t*-butil-merkaptán (44), etil-merkaptán (68), *i*-propil-merkaptán (69), *n*-butil-merkaptán (70), *i*-butil-merkaptán (71), *n*-hexil-merkaptán (72), *n*-oktil-merkaptán (73), *n*-dodecil-merkaptán (74), tiofenol (75), benzil-merkaptán (76), 2-merkaptóetanol (78), tioecetsav (79), a reagensek, és a nukleozidok: uridin (33U), ribotimidin (33T), adenozin (123), citidin (155) a Sigma Aldrichtől, VWR-től és a Carbosynthtól, az oldószer a Molartól kerültek beszerzésre. A reagensek és alapanyagok további tisztítás nélkül kerültek felhasználásra, a technikai oldószereket desztillálással tisztítottuk.

A 33U-36U, 34T-36T [143], 40, 64U-67U, 64T-67T, 110 [144], 113U, 113T, 124, 133, 139, 141 [145], 143, 147 [146], 151, 156 [147], 160 [148] vegyületeket az irodalmi módszereknek megfelelően állítottuk elő.

Az optikai forgatóképesség mérések szobahőmérsékleten történtek egy Perkin-Elmer 241 automata polariméterrel. Az ¹H (360 és 400 MHz) és ¹³C (90 és 100 MHz) NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-360 ill. 400 spektrométereken történt szobahőmérsékleten. A kémiai eltolódásokhoz referenciának a TMS (0.00 az ¹H spektrumban) ill. az alkalmazott oldószerek jeleit (CDCl₃: 77.2, DMSO-*d*₆: 39.5, CD₃OD: 49.0 a ¹³C spektrumban) használtuk. Kétdimenziós ¹H-¹H COSY és ¹H-¹³C HSQC mérésekkel könnyítettük meg a hozzárendeléseket. A MALDI-ToF mérések egy repülési idő analizátorral felszerelt Bruker Autoflex Speed spektrométerrel történtek. Mátrixként 2,5-dihidroxibenzoesav (DHB), kationizálószerként F₃CCOONa volt alkalmazva. Az ESI-QToF mérések egy maXis II UHR ESI-QTOF MS (Bruker) készüléken lettek kivitelezve.

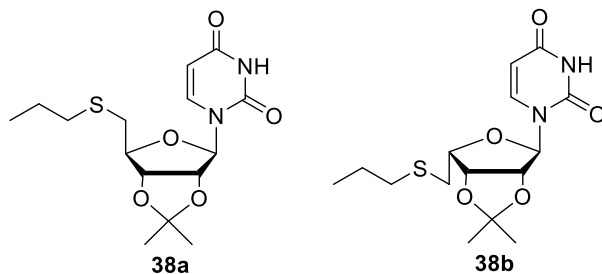
A reakciók előrehaladtát VRK-val (Kieselgel 60 F254, Merck) monitoroztam. A foltok detektálása UV fénnel (254 nm) valamint 5% kénsavtartalmú EtOH-val ill. kénsavas-ammonium-molibdenátos előhívással történt. A termékek tisztítása flash kromatográfiával történt (Silica gel 60, 0.040–0.063 mm, Merck) a megadott eluensben.

Az oldószer eltávolítására rotációs vákumdesztilláló berendezéseket használtunk.

A fotoiniciált reakciók kivitelezéséhez fényforrásnak UV fény esetében Hg lámpát, látható fény esetében 100 W-os égőt használtunk.

Általános módszer UV fénnel iniciált tioladdíció kivitelezéséhez: Az alként és a tiolt feloldottuk a megadott oldószerben, majd hozzáadtunk 0.1 ekv. DPAP-t. A reakcióelegyet a megadott hőmérsékletre hűtöttük (ha szobahőmérsékleten ment a reakció, ez a lépés kimaradt). A 0 °C-on kivitelezett reakciók esetében jeges-vizes hűtést alkalmaztunk. 0 °C alatt acetont használtunk hűtőközegnek, melynek hőmérsékletét folyékony nitrogénnel állítottuk be. A hűtőközeget Dewar edénybe helyeztük, majd beleeresztettük a reakcióelegyet tartalmazó lombikot kb 0.5 cm-re az UV lámpától. Az apparátust az UV lámpával együtt alufóliával fedtük le, majd elindítottuk a besugárzást. 15 perc után újabb 0.1 ekv. DPAP-t adtunk hozzá, és új besugárzást indítottunk, majd ezt még 1-2-szer megismételtük. Az egyes besugárzási ciklusok között ellenőriztük a hőmérsékletet, és VRK-val monitoroztuk a reakció lefutását. Az utolsó besugárzás után a reakcióelegyet bepároltuk, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk.

3.2. Előiratok



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-n-propil-5'-tiouridin (38a) és 1-(2',3'-O-izopropilidén-5'-S-n-propil-5'-tio- α -L-lixofuranozil)-uracil (38b):

I: A **36U** vegyületet (133 mg, 0.5 mmol) és a propántiolt (**37**) (0.11 ml, 1.5 mmol, 3 ekv.) oldottunk toluolban (5 ml) majd szobahőmérsékleten besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk hexán/aceton eluens alkalmazásával (8/2→75/25→7/3). A termék szintelen szirup (102 mg, 60%), ami a **38a** és **38b** 2:1 arányú keveréke. Újraoszlopoztuk az anyagot (DKM/aceton 95/5), így sikerült elválasztani az izomereket.

II. Az **I** reakciót megismételtük 0.22 ml (3 mmol, 6 ekv.) 7 alkalmazásával. Ekkor a hozam 69% volt.

III: **36U**-t (50 mg, 0.19 mmol) oldottunk absz. DKM-ben (3 ml) és hozzáadtuk **37**-et (51 μ l, 0.57 mmol, 3 ekv.) és Et₃B-t (207 μ l 1M hexános oldat, 0.207 mmol, 1.1 ekv.), és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lefutását VRK-val követtük. Mivel 24 óra múlva a

konverzió még nem volt teljes, további Et₃B-t (összesen 3 x 0.2 ekv. Et₃B-t) adtunk hozzá. A teljes reakcióidő 2 nap volt. Ennek lejárta után a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával (hexán/aceton 7/3) tisztítottuk. A termék szintelen szirup (23 mg, 38%), mely a **38a** és **38b** 2:1 arányú keveréke.

IV: **36U**-t (133 mg, 0.5 mmol) és **37**-et (0.11 ml, 1.5 mmol, 3 ekv.) oldottunk absz. DKM-ben (5 ml), majd pirokatechint (66.1 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.) és Et₃B-t (0.6 ml 1M oldat, 0.6 mmol, 1.2 ekv.) adtunk hozzá, és 4 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk, és a nyersterméket flash kromatográfiával (hexán/aceton 6/4) tisztítottuk. A termék szintelen szirup (200 mg, 59%), a **38a** és **38b** 2:1 arányú keveréke.

V: **36U**-t (100 mg, 0.367 mmol) oldottunk absz. DKM-ben (2 ml), majd TiO₂-t (30 mg, 0.376 mmol, 1 ekv.) és **37**-et (136 µl, 1.5 mmol, 4 ekv.) adtunk hozzá, és 2 napig látható fénnel sugároztuk be. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, és a nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk. A termék szintelen szirup (9 mg, 7%) a **38a** és **38b** 2:1 arányú keveréke.

VI: **36U**-t (133 mg, 0.5 mmol) és **5**-öt (0.18 ml, 2 mmol, 4 ekv.) oldottunk absz. toluolban (5 ml), majd AIBN-t (8.2 mg, 0.05 mmol, 0.1 ekv.) adtunk hozzá, és 10 percig Ar-t buborékolattunk keresztül a reakcióelegyen. Ezután a reakcióelegyet 3 órán át 120 °C-on kevertettük. VRK-val követtük a reakció előrehaladását, és mivel a konverzió nem volt teljes, újabb 0.1 ekv. AIBN-t és 4 ekv. **37**-et adtunk hozzá, és még 3 óráig kevertettük. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával (hexán/aceton 7/3) tisztítottuk. A termék szintelen szirup (92 mg, 54%) a **38a** és **38b** 1.5:1 arányú keveréke.

VII: **36U**-t (90 mg, 0.3 mmol) és **37**-et (60 µl, 0.6 mmol, 2 ekv.) oldottunk toluolban (1 ml), és besugároztuk -30 °C-on 3 x 15 percig, az **Általános módszer** szerint. A reakcióelegyet bepároltuk, majd a nyersterméket flash kromatográfiával (hexán/aceton 7/3) tisztítottuk. A termék szintelen szirup (102 mg, 88%) a **38a** és **38b** 4:1 arányú keveréke.

VIII: A **VII** szerinti reakciót megismételtük -80 °C-on. A hozam 89%, a **38a:38b** arány 5:1.

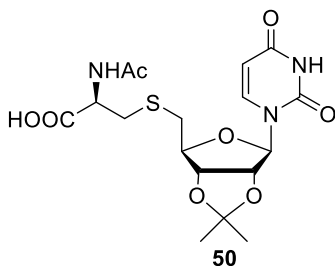
IX: A **VII** szerinti reakciót megismételtük -80 °C-on, toluol/MeOH 1:1-ben (1 ml). A hozam 88%, a **38a:38b** arány 6.3:1.

X: **36U**-t (266 mg, 1 mmol) oldottunk DKM/MeOH 1:1-ben (2 ml), majd hozzáadtuk **37**-et (205 µl, 2 mmol, 2 ekv.), pirokatechint (132 mg, 1.2 mmol, 1.2 ekv.) és Et₃B-t (1.2 ml, 1.2 mmol, 1.2 ekv.). A reakcióelegyet behűtöttük -80 °C-ra és kevertettük, a reakció lefutását VRK-val követtük nyomon. 2 óránként újabb 100 µl Et₃B-t adtunk hozzá. Mivel a konverzió nem volt teljes, éjszakára betettük a reakcióelegyet a fagyasztóba. Másnap a reakcióelegyet bepároltuk, és flash kromatográfiával (hexán/aceton 7/3) tisztítottuk. A termék szintelen szirup (218 mg, 64%), a **38a** és **38b** 2.5:1 arányú keveréke.

38a adatai: R_f = 0.31 (hexán/aceton 7/3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.89 (s, 1H, NH), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 5.69 (d, J_{1,2'} = 2.2 Hz, 1H, H-

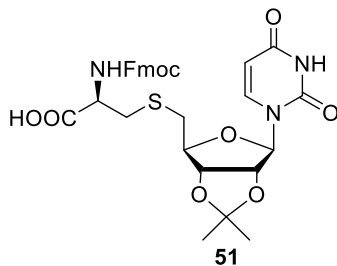
1'), 4.99 (dd, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, $J_{1',2'} = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.82 (dd, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, $J_{3',4'} = 4.2$ Hz, 1H, H-3'), 4.27 (td, $J_{4',5'} = 6.1$ Hz, $J_{3',4'} = 4.3$ Hz, 1H, H-4'), 2.92-2.80 (m, 2H, H-5'a,b), 2.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.63 (dt, $J = 14.7$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.57 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8, 150.1 (2C, C-2, C-4), 142.5 (1C, C-6), 114.7 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.7 (1C, C-5), 94.2 (1C, C-1'), 86.7 (1C, C-4'), 84.5 (1C, C-2'), 83.2 (1C, C-3'), 35.1 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 34.5 (1C, C-5'), 27.2, 25.4 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 23.0 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.5 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ESI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.114, mért 365.119.

38b adatai: $R_f = 0.30$ (hexán/aceton 7/3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.31 (s, 1H, NH), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 5.73 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-5), 5.36 (s, 1H, H-1'), 5.24 (d, $J_{2',3'} = 6.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.99 (dd, $J_{2',3'} = 5.9$ Hz, $J_{3',4'} = 3.9$ Hz, 1H, H-3'), 4.59 (td, $J_{4',5'} = 6.8$ Hz, $J_{3',4'} = 3.9$ Hz, 1H, H-4'), 2.88-2.76 (m, 2H, H-5'a,b), 2.57 (td, $J = 7.2$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.65-1.57 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.52 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.7, 150.8 (2C, C-2, C-4), 143.7 (1C, C-6), 113.3 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.5 (1C, C-5), 97.4 (1C, C-1'), 85.8 (1C, C-4'), 85.5 (1C, C-2'), 81.6 (1C, C-3'), 35.1 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.1 (1C, C-5'), 26.4, 24.9 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 23.1 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 13.6 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$); ESI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 365.114, mért 365.122.



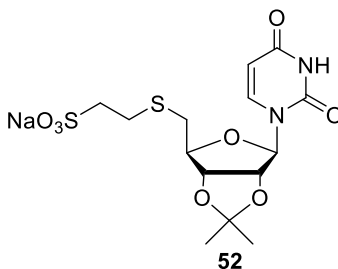
N-Acetyl-S-(5'-deoxy-2',3'-O-izopropilidén-uridin-5'-il)-L-cisztein (50): 36U-t (266 mg, 1 mmol) oldottunk toluol/MeOH 1:1 arányú elegyében (10 ml), majd hozzáadtuk az *N*-acetyl-ciszteint (39) (195 mg, 1.2 mmol, 1.2 ekv.), és -80°C -on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 7/3). A termék fehér por (392 mg, 92%) $\sim 81\%$ -os izomertisztasággal. $[\alpha]_D$: +5.0 ($c = 0.50$, MeOH); $R_f = 0.22$ (DKM/MeOH 7/3); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.78 (d, $J_{1',2'} = 2.3$ Hz, 1H, H-1'), 5.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (dd, $J = 6.5$ Hz, 2.4 Hz, 1H, H- α), 4.82 (dd, $J = 6.5$, 3.9 Hz, 1H), 4.47 (dt, $J = 12.1$, 6.0 Hz, 1H, H-3'), 4.24 (td, $J = 6.5$, 4.0 Hz, 1H, H-4'), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 3H), 2.04 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H, CH_3 Ac), 1.55 (s, 3H CH_3 , *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ (ppm) 171.7 (1C, CO cisztein), 164.8, 150.6 (2C, C-2, C-4), 143.2 101.6 (2C, C-6, C-5), 114.0 (1C, C_q *i*-propilidén), 93.53 (1C, C-1'), 86.44, 84.08, 83.26 (3 C, C-2', C-3', C-4'), 54.2 (1 C, C- α), 34.6, 34.1 (2 C, C-

5', C-β), 26.1, 24.2 (2 C, 2 x CH₃ *i*-propilidén), 21.5 (1 C, CH₃ Ac) ESI-TOF MS: *m/z* számított C₁₇H₂₃N₃NaO₈S [M+Na]⁺ 452.110, mért 452.111.

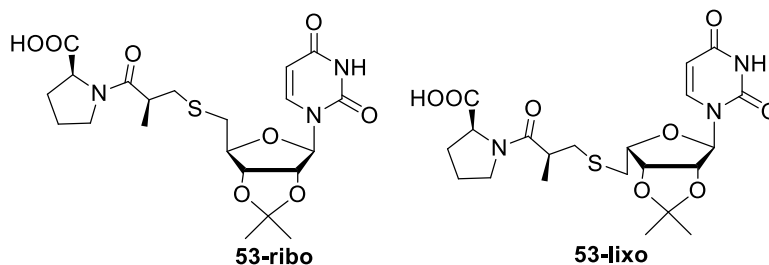


N-(9-Fluorenylmethoxikarbonil)-S-(5'-dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-uridin-5'-il)-L-cisztein (51): **I:** 36U-t (266 mg, 1 mmol) oldottuk toluol/MeOH 2:3 arányú elegyében (10 ml), majd hozzáadtuk az Fmoc-ciszteint (**40**) (413 mg, 1.2 ekv. 1.2 mmol), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 85/15). A termék sárgásfehér por (548 mg, 89%) ~ 81%-os izomertisztasággal.

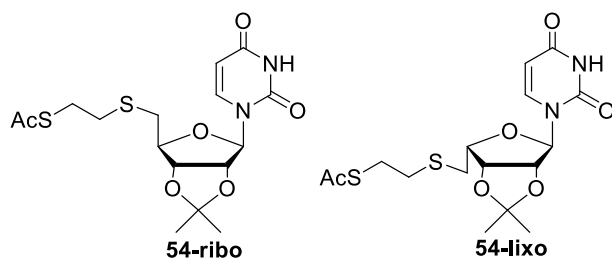
II: **148**-at (2.06 g, 5.57 mmol) és Na₂CO₃-ot (1.11 g, 10.47 mmol, 1.87 ekv.) oldottunk H₂O-ban (65 ml), és behűtöttük 0 °C-ra. 1,4-Dioxánban (46 ml) oldott FmocCl-t (1.78 g, 6.88 mmol, 1.23 ekv.) csepegtettünk az oldathoz, és 3 órán át kevertettük. Ezután Amberlite IRC-50 (H⁺) gyantával semlegesítettük a reakcióelegyet, szűrtük majd bepároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH/AcOH 95/5/0.5). A termék sárgásfehér por (2.04 g, 60%). [α]_D: +0.22 (c = 0.45, MeOH); R_f = 0.21 (DKM/MeOH 85/15); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.77 (d, *J*_{1,2} = 2.1 Hz, 1H, H-1'), 5.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 4.99 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H, H-α), 4.72 (dd, *J* = 6.0, 3.9 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.08 (dd, *J* = 10.3, 6.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 26.6 Hz, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.06 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.25 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 163.7, 150.7 (2C, C-2, C-4), 156.1 (1C, CO Fmoc), 144.4, 141.2 (4C, 4 x C_q Fmoc), 143.1, 102.4 (2C, C-6, C-5), 128.0, 127.5, 125.8, 120.5 (8C, arom.), 113.7 (1C, C_q *i*-propilidén), 92.3 (1C, C-1'), 85.8, 83.9, 83.3 (3C, C-2', C-3', C-4'), 66.0 (1C, CH₂ Fmoc), 55.9 (1C, C-α), 47.2 (1C, C-9 fluorén), 35.5, 34.4 (2C, C-5', C-β), 27.4, 25.6 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén); ESI-TOF MS: *m/z* számított C₃₀H₃₁N₃NaO₉S [M+Na]⁺ 632.167, mért 632.169.



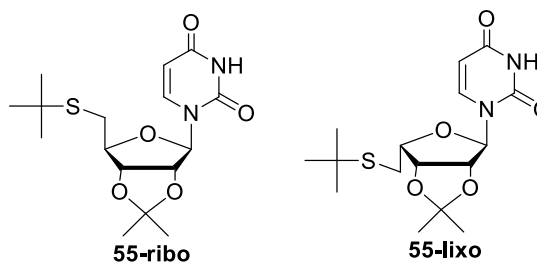
2-[S-(5'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-uridin-5'-il)]-merkaptotétánszulfonát-Na só (52): **36U**-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk MeOH/DMF 5 : 1 arányú elegyében (2 ml), majd hozzáadtuk a MESNa-t (**41**) (98.5 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 8/2). A termék fehér szilárd anyag (164 mg, 77%) ~ 81%-os izomertisztasággal. $[\alpha]_D$: +1.90 ($c = 0.21$, MeOH); $R_f = 0.19$ (DKM/MeOH 8/2); ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 5.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.06 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.89-4.81 (m, 4H), 4.25 (td, $J = 6.5$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-3'), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 3H), 3.01-2.88 (m, 5H), 1.56 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.37 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ (ppm) 143.2 (1C, C-6), 114.1 (1C, C_q *i*-propilidén), 101.6 (1C, C-5), 93.7 (1C, C-1'), 86.6, 84.1, 83.3 (3C, C-2', C-3', C-4'), 51.6 (1C, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), 33.7 (1C, C-5'), 26.8 (1C, SCH_2MeSNa), 26.1, 24.1 (2 C, CH_3 *i*-propilidén); ESI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Na}_2\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453.037, mért 453.035.



S-(5'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-uridin-5'-il)-kaptopril (53-ribo) és S-[1-(5'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén- α -L-lixofuranóz-5'-il)-uracil]-kaptopril (53-lixo): **36U**-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk MeOH-ban (1 ml), hozzáadtuk a kaptopril (42) (130 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 8/2). A termék fehér szilárd anyag (220 mg, 91%), a **53-ribo** és **53-lixo** izomerek 6:1 arányú keveréke. A főtermék **53-ribo** NMR adatai (a keverék spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.75-5.70 (m, 2H, H-5, H-1'), 5.06 (dd, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 3H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.21 (dt, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.55 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.17 (t, $J = 6.6$ Hz, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ (ppm) 178.9, 174.7 (2C, 2 x CO kaptopril), 164.7, 150.5 (2C, C-2, C-4), 143.5 (1C, C-6), 114.2 (1C, C_q *i*-propilidén), 101.9 (1C, C-5), 94.2 (1C, C-1'), 87.2, 84.1, 83.4 (3C, C-2', C-3', C-4'), 61.2, 38.6 (2C, 2 x CH kaptopril), 35.9, 34.4 (2C, 2 x SCH_2), 29.1, 24.6 (2C, 2 x CH_2 kaptopril), 26.4, 24.5 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 16.4 (1C, CH_3 kaptopril); ESI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_8\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 506.157, mért 506.155.

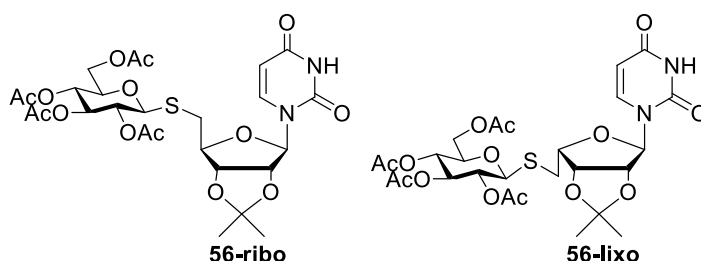


2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(acetiltioetil)-5'-tiouridin (54-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(acetiltioetil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-uracil (54-lixo): 36U-t (91 mg, 0.34 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), majd hozzáadtuk a mono-S-acetil-etánditiolt (**43**) (93 μ l, 0.68 mmol, 2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 7/3). A termék sárga szirup (98 mg, 71%), a **54-ribo** és **54-lixo** izomerek 5.5:1 arányú keveréke. A reakciót megismételtük toluol/MeOH 2:1-ben, a hozam 70% volt, a *ribo*:*lixo* arány 6:1. A főtermék **22-ribo** NMR adatai (a keverék spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.95 (s, 1H, NH), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.74 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H-5), 5.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-1'), 5.00 (dd, J = 6.5, 2.1 Hz, 1H, H-2'), 4.81 (dd, J = 6.5, 4.3 Hz, 1H, H-3'), 4.27 (td, J = 6.2, 4.4 Hz, 1H, H-4'), 3.06 (ddd, J = 8.5, 5.9, 2.1 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.55 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.34 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 195.4 (1C, CO Ac), 163.8, 150.1 (2C, C-2, C-4), 142.7 (1C, C-6), 114.7 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.7 (1C, C-6), 94.6 (1C, C-1'), 87.0, 84.4, 83.2 (3C, C-2', C-3', C-4'), 34.2, 32.4, 29.1 (3C, 3 x CH_2), 30.6 (1C, CH_3 Ac), 27.1, 25.3 (2C, 2x CH_3 *i*-propilidén). ESI-ToF MS: m/z számított $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 425.081, mért 425.085.



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2-metilprop-2-il)-5'-tiouridin (55-ribo) és 1-(2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2-metilprop-2-il)-5'-tio- α -L-lixofuranozil)-uracil (55-lixo): 36U-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (3 ml) és hozzáadtunk *t*-BuSH-t (**44**) (190 μ l, 3 mmol, 6 ekv.), és szobahőmérsékleten besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2 $\rightarrow$ 7/3). A termék sárga szirup (104 mg, 58%), az **55-ribo** és **55-lixo** izomerek 3:1 arányú keveréke. A reakciót megismételtük -80 °C-on (3 x 15 perc besugárással), de mivel nagyon alacsony volt a konverzió, felengedtük a reakcióelegy hőmérsékletét -40 °C-ra, és 3 x 15 percig besugároztuk. Ebben az esetben a hozam 62% volt, a

ribo:lixo arány 1.8:1. A főtermék **55-ribo** NMR adatai (a keverék spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.70 (s, 1H, NH), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 5.69 (d, $J_{1',2'} = 2.2$ Hz, 1H, H-1'), 4.96 (dd, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, $J_{1',2'} = 2.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.81 (dd, $J_{2',3'} = 6.6$ Hz, $J_{3',4'} = 4.2$ Hz, 1H, H-3'), 4.28 (td, $J_{4',5'} = 6.1$ Hz, $J_{3',4'} = 4.3$ Hz, 1H, H-4'), 2.92-2.80 (m, 2H, H-5'a,b), 2.93 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.6$, $J_{4',5'} = 6.3$ Hz, 1H, H-5'a), 2.85 (dd, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.6$, $J_{4',5'} = 6.3$ Hz, 1H, H-5'b), 1.57 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.34 (s, 9H, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.6, 150.0 (2C, C-2, C-4), 142.4 (1C, C-6), 114.7 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.6 (1C, C-5), 94.2 (1C, C-1'), 86.5 (1C, C-4'), 84.5 (1C, C-2'), 83.1 (1C, C-3'), 42.7, (1C, C_q), 30.9 (1C, C-5'), 30.8 (3C, $\text{SC}(\text{CH}_3)_3$), 27.1, 25.3 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén).



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-5'-tiouridin (56-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-uracil (56-lixo):

I: **36U-t** (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (5 ml) és hozzáadtuk a β -1-tioglükóz-per-O-acetátot (**45**) (273 mg, 0.75 mmol, 1.5 ekv.), majd szobahőmérsékleten besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A terméket flash kromatográfiával (DKM/aceton 9/1) tisztítottuk. A termék fehér szilárd anyag (274 mg, 87%), az izomerarány 1.1:1.

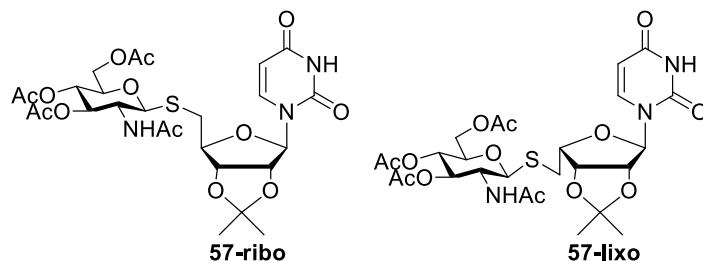
II: **36U-t** (88 mg, 0.33 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), majd hozzáadtuk a **45** tiolt (146 mg, 0.396 mmol, 1.2 ekv.) és -80°C -on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A terméket flash kromatográfiával (DKM/aceton 9/1) tisztítottuk. Hozam: 89%, izomerarány 1:1.

III: A **II** szerinti reakciót megismételtük toluol/MeOH 1:2 elegyben. Hozam: 88%, **56-ribo:56-lixo** arány 1:3.

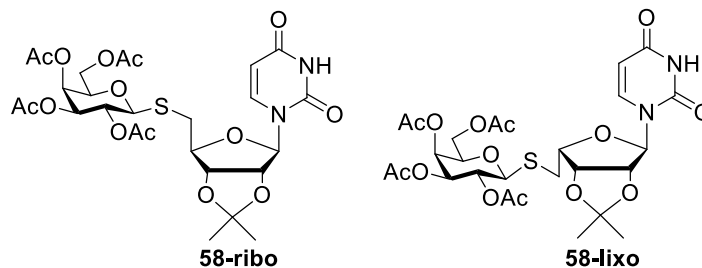
IV: A **II** szerinti reakciót megismételtük MeOH-ban. Hozam: 78%, **56-ribo:56-lixo** arány 1:2.

Az **56-lixo** adatai (keverék spektrum alapján): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.66 (s, 1H, NH), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.71 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-5), 5.36 (s, 1H), 5.24-5.20 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 9.7$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.67 (td, $J = 6.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.6-4.56 (m, 1H), 4.20 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-5'a), 2.83 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5'b), 2.06 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.04 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.01 (s, 3H, CH_3 Ac),

1.99 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.51 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8, 170.2, 169.4 (4C, 4 x CO Ac), 163.7, 150.8 (2C, C-2, C-4), 143.6 (1C, C-6), 113.2 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.4 (1C, C-5), 97.0 (1, C-1'), 85.7, 85.4, 83.6, 81.2, 75.8, 73.9, 69.8, 68.2 (8C, vázszenek), 62.0 (1C, C-6 Glcp), 28.9 (1C, C-5'), 26.3, 24.8 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4 x CH₃ Ac); MALDI-TOF MS: *m/z* számított C₂₆H₃₄N₂NaO₁₄S [M+Na]⁺: 653.16, mért: 653.21.



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-dezox-β-D-glükopiranozil)-5'-tiouridin (57-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2-acetamido- 3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-β-D-glükopiranozil)-5'-thio-α-L-lixofuranozil]-uracil (57-lixo): 36U-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluol/MeOH 1:2 elegyében (2 ml), majd hozzáadtuk 2-amino-2-dezoxi-1-tio-*N*-acetil-glükózamin-peracetátot (**46**) (218 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.) és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A terméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aecton 7/3). A termék sárga szirup (242 mg, 77%, az **57-ribo** és **57-lixo** 1:4.5 arányú keveréke. A reakciót megismételtük szobahőmérsékleten. Ebben az esetben a hozam 77%, a *ribo:lixo* arány pedig 1:1.25 volt. Az **57-lixo** adatai (a keverék NMR spektrúából): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.21 (s, 1H, NH uracil), 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6 uracil), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, NHAc), 5.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5 uracil), 5.47 (s, 1H, H-1'), 5.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 5.10 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.86 – 4.79 (m, 1H), 4.70 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, *J* = 12.9, 5.8 Hz, 1H, H-5'a), 2.85 (dd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H, H-5'b), 2.08, 2.03, 2.03, 1.93 (4 x s, 4 x 3H, 4 x CH₃ Ac), 1.52 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.37 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8, 170.7, 170.5, 169.3 (4C, 4 x CO Ac), 164.0, 151.0 (2C, C-2, C-4), 143.7 (1C, C-6), 112.9 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.0 (1C, C-5), 96.4 (1C, C-1'), 85.47, 85.3, 83.9, 81.0, 75.4, 73.7, 68.5 (7C, vázszenek), 62.2 (1C, C-6''), 52.9 (1C, C-2''), 28.6 (1C, C-5'), 26.2, 24.7 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén), 23.0, 20.6, 20.5, 20.5 (4C, 4 x CH₃ Ac). MALDI-TOF MS: *m/z* számított C₂₆H₃₅N₃NaO₁₃S [M+Na]⁺ 652.18, mért 652.13.



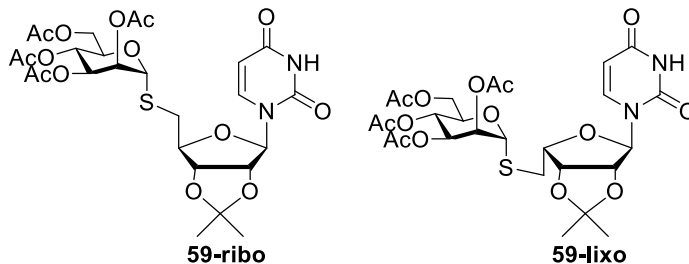
2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-5'-tiouridin (58-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-uracil (58-lixo):

I: 36U-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (3 ml) és hozzáadtuk az 1-tiogalaktóz-per-O-acetátot (**47**) (218 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig szobahőmérsékleten az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 6/4). A termék (213 mg, 68%) az **58-ribo** és **58-lixo** 1:1.6 arányú keveréke.

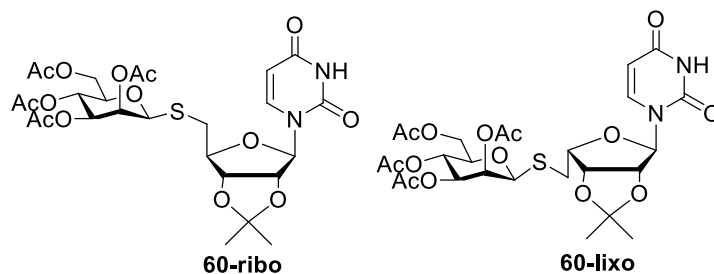
II: Az **I** szerinti reakciót megismételtük -80 °C-on. Hozam: 80%. *Ribo:lixo* arány 1:1.6.

III: 36U-t (66 mg, 0.25 mmol) oldottunk toluol/MeOH 1:2 arányú elegyében (3 ml) és hozzáadtuk a **47** tiolt (109 mg, 0.3 mmol, 1.2 ekv.), majd -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 6/4). Hozam: 123 mg (78%), **58-ribo:58-lixo** arány 1:3.5.

Az **58-lixo** adatai (keverék NMR spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.70 (s, 1H, NH), 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.44 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.27 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.76 (td, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.61 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 3H), 3.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz, 1H, H-5'a), 2.87 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H, H-5'b), 2.17 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.03 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.99 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.51 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.6, 170.3, 170.1, 169.6 (4C, 4 x CO Ac), 163.7, 150.9 (2C, C-2, C-4), 143.9 (1C, C-6), 113.1 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.4 (1C, C-5), 97.4, 85.4, 84.3, 81.4, 74.3, 71.8, 67.2 (9C, vázszenek), 61.1 (1C, C-6''), 29.5 (1C, C-5'), 26.3, 24.8 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4 x CH_3 Ac). ESI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{14}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 653.162, mért 653.190.



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-mannopiranozil)-5'-tiouridin (59-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-mannopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-uracil (59-lixo) 36U-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban 82 ml), majd hozzáadtuk az α -1-tiomannóz-per-O-acetátot (**48**) (274 mg, 0.75 mmol, 1.5 ekv.), és szobahőmérsékleten besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 9/1). A termék szintelen szirup (189 mg, 60%), mely az **59-ribo** és **59-lixo izomerek** 4.6:1 arányú keveréke. A reakciót megismételtük -80 °C-on. Ekkor a hozam 89%, a *ribo:lixo* arány pedig 10:1 volt. $R_f = 0.18$ (DKM/aceton 9/1). A főtermék NMR adatai: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.20 (s, 1H, NH), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.76 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 5.62 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.39 – 5.33 (m, 3H, 3 x Manp váz H), 5.26 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, Manp váz H), 5.08 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 4.86 (dd, $J = 6.6, 4.1$ Hz, 1H, H-3'), 4.39 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H, H-6''a), 4.31 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-4'), 4.11 (dd, $J = 12.3, 1.9$ Hz, 1H, H-6''b), 3.10 (dd, $J = 13.9, 7.1$ Hz, 1H, H-5'a), 2.92 (dd, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H, H-5'b), 2.16 (s, 3H, AcCH_3), 2.11 (s, 3H, AcCH_3), 2.06 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.99 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.55 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.5, 169.7, 169.6, 169.5 (4C, 4 x CO Ac), 163.7, 150.0 (2C, C-2, C-4), 142.9 (1C, C-6), 114.4 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.6 (1C, C-5), 94.9 (1C, C-1'), 86.3, 84.2, 83.3, 82.9, 70.6, 69.2, 68.9, 65.9 (8C, vázszenek), 62.0 (1C, C-6''), 33.3 (1C, C-5'), 26.8, 25.0 (2C, 2x CH_3 *i*-propilidén), 20.7, 20.6, 20.5, 20.4 (4C, 4 x CH_3 Ac). MALDI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{14}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 653.16, mért 653.13.



2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-mannopiranozil)-5'-tiouridin (60-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-mannopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-uracil (60-lixo):

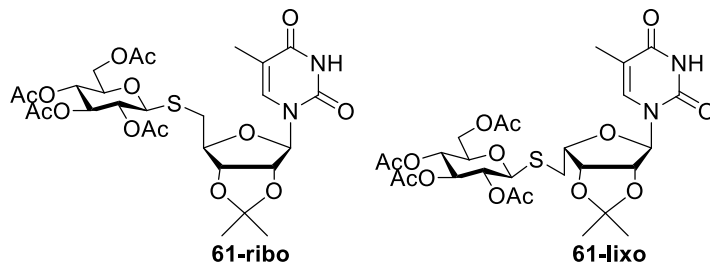
I: 36U-t (133 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (5 ml), hozzáadtuk a β -1-tiomannóz-per-O-acetátot (**49**) (218 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), majd szobahőmérsékleten besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer**-nek megfelelően. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 6/4). A termék szintelen szirup (176 mg, 56%). A *ribo:lixo* arány 1.2:1.

II: Az **I** szerinti reakciót megismételtük -80 °C-on. Hozam: 72%, izomerarány 1:1.

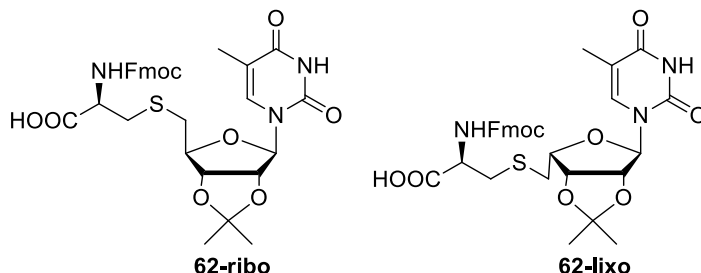
III: 36U-t (66 mg, 0.25 mmol) oldottunk toluol/MeOH 1:2 elegyében (3 ml), hozzáadtuk **49**-et (109 mg, 0.3 mmol, 1.2 ekv.), majd -80 °C besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer**-

nek megfelelően. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 6/4). A termék szintelen szirup (103 mg, 66%), az izomerarány 1:1.

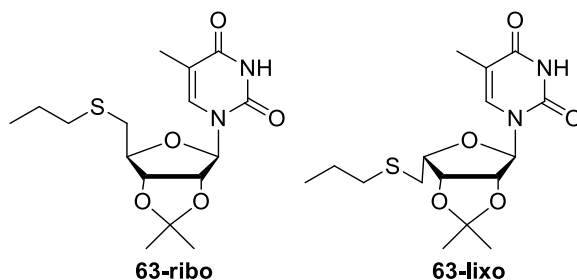
$R_f = 0.24$ (hexán/aceton 6/4) MALDI-TOF MS: m/z számított $C_{26}H_{34}N_2NaO_{14}S$ $[M+Na]^+$ 653.16, mért 653.21.



2',3'-O-Izopropilidén-5'-metil-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-5'-tiouridin (61-ribo) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glükopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil)-timin (61-lixo): 4T-t (140 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluol/MeOH (1:2 arányú) elegyében (4 ml), hozzáadtuk az 1-tioglükóz-peracetátot (**45**) (273 mg, 0.75 mmol, 1.5 ekv), és besugároztuk -80°C -on 3 x 15 percig az **Általános módszer**-nek megfelelően. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 6/4). A termék fehér hab (257 mg, 80%), ami **61-ribo** és **61-lixo** 1:2.5 arányú keveréke. $R_f = 0.12$ (hexán/aceton 7/3); A **61-lixo** NMR adatai (a keverék spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.55 (s, 1H, NH), 7.05 (s, 1H, H-6), 5.31 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 5.15-4.99 (m, 3H), 4.70 (td, $J = 6.8, 3.8$ Hz, 1H, H-4'), 4.59 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-1''), 4.22 (ddd, $J = 11.2$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-6''a), 4.14 (dt, $J = 12.4$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-6''b), 3.70 (ddd, $J = 9.9$ Hz, $J = 4.4$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-5''), 3.06 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5'a), 2.83 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-5'b), 2.07 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.04 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.01 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.99 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.90 (s, 3H, CH_3 timin), 1.51 (s, 3H, CH_3 i-propilidén), 1.36 (s, 3H, CH_3 i-propilidén); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 170.3, 169.5, 169.4 (4C, 4 x CO Ac), 164.4, 150.9 (2C, 2 x CO timin), 139.9 (1C, C-6), 113.1, 110.9 (2C, C_q i-propilidén, C-5), 97.1 (1C, C-1'), 85.6, 85.4, 83.6, 81.4, 75.8, 73.9, 70.0, 68.3 (9C, C-1'', 2'', 3'', 4'', 5'', C-2', 3', 4'), 62.1 (1C, C-6''), 29.1 (1C, C-5'), 26.4, 24.9 (2C, 2 x CH_3 i-propilidén), 20.8, 20.7, 20.6, 12.3 (4C, 4 x CH_3 Ac); ESI-TOF MS : m/z számított $C_{27}H_{36}N_2NaO_{14}S$ $[M+Na]^+$: 667.178, mért: 667.210.

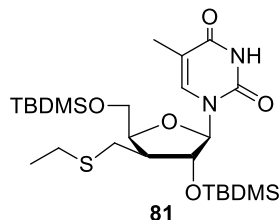


***N*-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-*S*-[(5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén)-5-metiluridin-5'-il]-cisztein (62-lixo) és 1-[5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-5'(*N*-9-fluorenilmetoxikarbonil-*S*-ciszteinil)- α -L-lixofuranozil]-timin (62-lixo):** 4T-t (280 mg, 1 mmol) oldottunk toluol/MeOH 4:6 arányú elegyében, hozzáadtuk az Fmoc-ciszteint (**40**) (412 mg, 12 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH/AcOH 12/0.5/0.05→10/0.5/0.05→95/5/0.05. A termék fehér szilárd anyag (399 mg, 64%). A **62-ribo:62-lixo** arány 5:1. R_f = 0.29 (DKM/MeOH/AcOH 10/0.5/0.05); **62-ribo** NMR adatai: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1'), 5.00 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 4.79-4.70 (m, 1H), 4.37-4.07 (m, 6H), 3.05 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 2.93-2.67 (m, 4H), 2.51 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.78 (s, 3H, CH_3 timin), 1.48 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.28 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 172.3 (1C, COOH), 156.1 (1C, CO Fmoc), 163.9, 150.3 (2C, 2 x CO timin), 143.8, 140.8 (4C, 4 x C_q Fmoc), 138.1 (1C, C-6), 128.9, 128.2, 127.7, 127.1, 125.3, 120.1 (8C, arom.), 113.5 (1C, C_q *i*-propilidén), 109.8 (1C, C-5), 91.3 (1C, C-1'), 85.5, 83.3, 82.8 (3C, C-2', C-3', C-4'), 65.8 (1C, CH_2 Fmoc), 53.9 (1C, C- α), 46.7 (1C, C-9 fluorene), 33.6, 33.3 (2C, 2 x SCH_2), 27.0, 25.2 (2C, CH_3 *i*-propilidén), 12.0 (1C, CH_3 timin); MALDI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_9$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 646.18, mért 646.17.

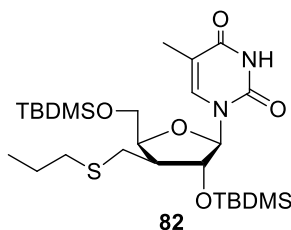


2',3'-*O*-Izopropilidén-5-metil-5'-*S*-*n*-propil-5'-tio-5-metiluridin (63-ribo) and 1-(2',3'-*O*-izopropilidén-5'-*S*-*n*-propil-5'-tio- α -L-lixofuranozil)-timin (63-lixo): 4T-t (80 mg, 0.28 mmol) oldottunk toluolban (4 ml), hozzáadtuk a PrSH-t (**37**) (38 μl , 0.43 mmol, 1.5 ekv.), és -80 °C-on 3 x 15 percig besugároztuk az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetone 7/3). A termék színtelen szirup (60 mg, 52%), a **63-ribo** és **63-lixo** 5:1 arányú keveréke. R_f = 0.23 (hexán/acetone 7/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.31 (s, 1H, NH), 7.17 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H-6), 5.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-1'), 4.98 (dd, J = 6.6 Hz, J = 2.2 Hz, 1H, H-2'), 4.81 (dd, J = 6.5 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, H-3'), 4.25 (dd, J = 10.2 Hz, J = 5.9 Hz, 1H, H-4'), 2.89-2.84 (m, 2H, H-5'a, H-5'b), 2.56 (t, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.93 (s, 3H, CH_3 , timin), 1.62 (dd, J = 14.7 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.57 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.35 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3 propil); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.1, 150.2 (2C, C-2, C-4), 138.3 (1C, C-6), 114.8 (1C, C_q *i*-propilidén),

111.3 (1C, C-5), 93.9 (1C, C-1'), 86.4, 84.4, 83.2 (3C, C-2', C-3', C-4'), 35.2 (1C, CH₃CH₂CH₂), 34.6 (1C, C-5'), 27.3, 25.4 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén), 23.1 (1C, CH₃CH₂CH₂), 13.5 (1C, PrCH₃), 12.5 (1C, CH₃ timin); MALDI-TOF MS *m/z* számított C₁₆H₂₄N₂NaO₅S [M+Na]⁺ 379,13, mért 379,23.

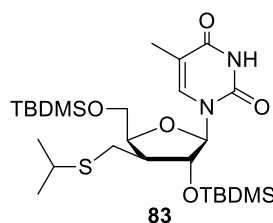


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-etilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (81): 67T-t (300 mg, 0.62 mmol) oldottunk toluolban (1.5 ml), hozzáadtunk EtSH-t (68) (367 μl, 4.97 mmol, 8 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék fehér hab (290 mg, 86%) 91%-os izomertisztasággal. [α]_D = +52.63 (c = 0.19 CHCl₃), R_f = 0.36 (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.05 (s, 1H, NH), 7.73 (s, 1H, H-6), 6.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-1'), 4.84–4.70 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 4.21–4.13 (m, 1H, H-5'b), 4.07 (dd, *J* = 11.7, 1.6 Hz, 1H, H-5'a), 3.01–2.94 (m, 2H, CH₃CH₂SCH₂b, H-3'), 2.92–2.82 (m, 1H, CH₃CH₂SCH₂a), 2.75 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H, CH₃CH₂S), 2.14 (s, 3H, CH₃ timin), 1.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃CH₂S), 1.16 (s, 9H, *t*-Bu), 1.04 (s, 9H, *t*-Bu), 0.35 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.19 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.7, 150.9 (2C, 2 x CO), 135.6 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.4, 78.9, 76.6 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.6 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 28.3 (2C, 2 x SCH₂), 26.3, 25.7 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.4, 17.9 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 14.7 (1C, CH₃CH₂S), 12.5 (1C, CH₃ timin), -4.5, -4.6, -5.2 (4C, 4 x SiCH₃). MS: *m/z* számított C₂₅H₄₈N₂NaO₅SSi₂ [M + Na]⁺ 567.272, mért 567.315.

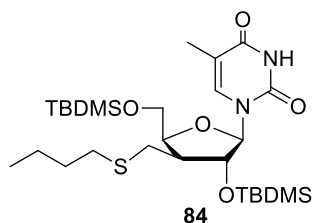


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-propilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (82): 67T-t (101 mg, 0.21 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk PrSH-t (37) (40 μl, 0.42 mmol, 2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→8/2). A termék színtelen szirup (46 mg, 49%) 85%-os izomertisztasággal. [α]_D: +72.94 (c = 0.17, CHCl₃); R_f = 0.42 (hexán/aceton 85/15); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.95 (s, 1H, NH), 7.54 (s,

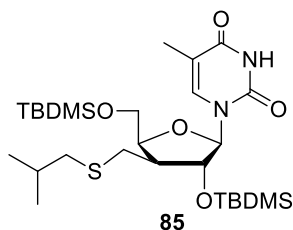
1H, H-6), 5.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.00 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, H-5'a), 3.89 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-5'b), 2.85-2.74 (m, 2H, SCH₂), 2.73-2.63 (m, 1H, H-3'), 2.52 (ddd, $J = 12.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 2H, SCH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃ timin), 1.68-1.56 (m, 2H, CH₂ propil), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃ propil), 0.99, 0.86 (2 x s, 18H, 6 x *t*-Bu CH₃), 0.18, 0.01, -0.11 (3 x s, 12H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.6, 150.8 (2C, 2 x CO), 135.4 (1C, C-6), 111.2 (1C, C-5), 87.3, 78.8, 76.5 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.4 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 34.3 (1C, SCH₂), 28.6 (1C, SCH₂), 26.1, 25.5 (6C, 2 x *t*-Bu CH₃), 22.8 (1C, CH₂ propil), 18.3, 17.7 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), 13.4 (1C, CH₃ propil), 12.3 (1C, CH₃ timin), -4.6, -4.7, -5.3, -5.4 (4C, 4 x CH₃); MALDI-TOF MS: m/z számított C₂₆H₅₀N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 581.29, mért 581.34.



1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*i*-propilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)- α -D-xilofuranozil]-timin (83): 38T-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk *i*-PrSH-t (69) (307 μ l, 3.31 mmol, 8 ekv.), és -40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. Mivel a konverzió alacsony volt, hagytuk felmelegedni a reakcióelegyet 0 °C-ra, és újabb 3 x 15 percig besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetón 9/1). A termék sárga szirup (77 mg, 34%) 97%-os izomertisztasággal. $[\alpha]_D = +52.9$ ($c = 0.17$, CHCl₃), $R_f = 0.52$ (DKM/acetón 95/5), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.96 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, H-6), 6.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.28 (dd, $J = 8.9$, 7.3 Hz, 1H, H-2'), 4.14 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-5'a), 4.03 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-5'b), 3.11 (dt, $J = 13.3$, 6.6 Hz, 1H, CH *i*-Pr), 2.96 (s, 1H, SCH₂-a), 2.94 (s, 1H, SCH₂-b), 2.82 (td, $J = 16.3$, 8.8 Hz, 1H, H-3'), 2.10 (s, 3H, CH₃ timin), 1.43 (dd, $J = 6.5$, 4.0 Hz, 6H, 2 x CH₃ *i*-Pr), 1.13 (s, 9H, *t*-Bu), 1.00 (s, 9H, *t*-Bu), 0.32 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.03 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.0, 151.1 (2C, 2 x CO), 135.4 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.2, 78.8, 76.6 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 46.9 (1C, C-3'), 35.1 (1C, CH *i*-Pr), 27.2 (1C, SCH₂), 26.2, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 23.3, 23.2 (2C, 2 x CH₃ *i*-Pr), 18.3, 17.7 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), 12.4 (1C, CH₃ timin), -4.6, -4.7, -5.3, -5.4 (4C, 4 x SiCH₃). ESI MS: m/z számított C₂₆H₅₀N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 581.2877, mért 581.2876.

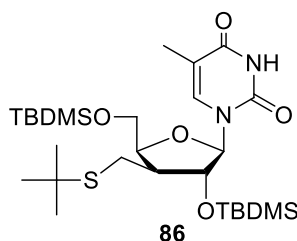


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-butilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (84): 67T-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtuk *n*-BuSH-t (70) (354 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. Mivel a konverzió alacsony volt, hagytuk felmelegedni a reakcióelegyet -40 °C-ra, és újabb 3 x 15 percig besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék sárgás szirup (144 mg, 62%) *xilo:ribo* arány 20:1. A reakciót megismételtük 0 °C-on is. Ekkor a hozam 65%, a *xilo:ribo* arány 10:1. $[\alpha]_D = +38.0$ ($c = 0.10$, CDCl_3), $R_f = 0.59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton } 95/5$), $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.83 (s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, H-6), 6.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 4.28 (dd, $J = 8.8$, 7.2 Hz, 1H, H-2'), 4.15 (dd, $J = 11.5$, 0.8 Hz, 1H, H-5'a), 4.04 (dd, $J = 11.7$, 1.5 Hz, 1H, H-5'b), 2.94–2.78 (m, 3H, SCH_2 , H-3'), 2.73–2.66 (m, 2H, SCH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3 timin), 1.79–1.68 (m, 2H, CH_2 Bu), 1.58 (dd, $J = 14.4$, 7.2 Hz, 2H, CH_2 Bu), 1.14 (s, 9H, *t*-Bu), 1.01 (s, 9H, *t*-Bu), 0.33 (s, 6H, 2 x SiCH_3), 0.16 (s, 3H, SiCH_3), 0.04 (s, 3H, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.0, 151.1 (2C, 2 x CO), 135.4 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.2, 78.8, 76.5 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 31.9, 31.6, 28.6 (3C, 2 x SCH_2 és $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 26.2, 25.6 (6C, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.0 (1C, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 13.7, 12.4 (2C, CH_3 Bu, CH_3 timin), -4.6, -4.6, -5.2, -5.3 (4C, 4 x SiCH_3). ESI MS: m/z számított $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 595.3033, mért 595.3028.

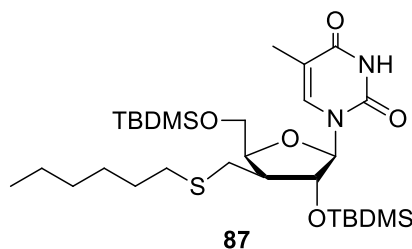


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*i*-butilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (85): 67T-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *i*-BuSH-t (71) (359 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és 0 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1). A termék színtelen szirup (86 mg, 36%), *xilo:ribo* arány 22:1. $[\alpha]_D = +46$ ($c = 0.10$, CHCl_3), $R_f = 0.17$ (hexán/aceton 8/2), $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.42 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 4.29 (dd, $J = 9.0$, 7.0 Hz, 1H, H-2'), 4.17 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-5'a), 4.06 (dd, $J = 11.7$, 2.0 Hz, 1H, H-5'b), 3.02–2.79 (m, 4H, H-

3', SCH₂, CH *i*-Bu), 2.63–2.55 (m, 2H, SCH₂), 2.13 (s, 3H, CH₃ timin), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, 2 x CH₃ *i*-Bu), 1.16 (s, 9H, *t*-Bu), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 0.34 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.06 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.9, 151.0 (2C, 2 x CO), 135.5 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.3, 78.9, 76.6 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 46.7 (1C, C-3'), 41.7 (1C, CH₂ *i*-Bu), 29.5 (1C, SCH₂), 28.6 (1C, CH *i*-Bu), 26.2, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 22.1, 22.0 (2C, 2 x CH₃ *i*-Bu), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 12.5 (1C, CH₃ timin), –4.5, –4.6, –5.2, –5.3 (4C, 4xSiCH₃). ESI MS: *m/z* calcd for C₂₇H₅₂N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 595.3033, mért 595.3025.

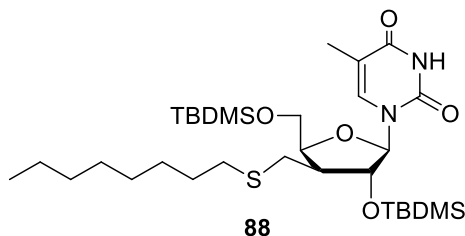


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*t*-butilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (86): 67T-t (300 mg, 0.62 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk *t*-BuSH-t (44) (560 μl, 4.97 mmol, 8 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. Mivel a konverzió nagyon alacsony volt, hagytuk a reakcióelegyet felmelegedni 0 °C-ra, és 3 x 15 percig újra besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék színtelen szirup (193 mg, 54%), *xilo:ribo* arány 14:1. [α]_D = +47.1 (*c* = 0.14, CHCl₃), R_f = 0.15 (hexán/aceton 9/1), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.92 (s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, H-6), 6.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-1'), 4.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4'), 4.29 (dd, *J* = 9.2, 7.1 Hz, 1H, H-2'), 4.09 (dd, *J* = 11.9, 1.0 Hz, 1H, H-5'a), 4.01 (dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H, H-5'b), 3.01–2.89 (m, 2H, SCH₂), 2.87–2.76 (m, H-3'), 2.10 (s, 3H, CH₃ timin), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.02 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.32 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.1, 151.1 (2C, 2 x CO), 135.4 (1C, C-6), 111.2 (1C, C-5), 87.2 (1C, C-1'), 78.8, 76.7 (2C, C-2', C-4'), 63.6 (1C, C-6'), 48.0 (1C, C-3'), 42.7 (1C, SCH₂), 30.9 (3C, SC(CH₃)₃), 26.2, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 25.3 (1C, SC(CH₃)₃), 18.3, 17.8 (2C, 2 x SiC(CH₃)₃), 12.4 (1C, CH₃ timin), –4.5, –4.6, –5.3, –5.4 (4C, 4 x SiCH₃). ESI MS: *m/z* számított C₂₇H₅₂N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 595.3033, mért 595.3024.

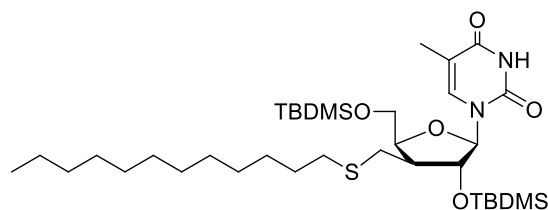


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-hexilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (87): 67T-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *n*-

HexSH-t (**72**) (470 μ l, 3.31 mmol, 8 ekv.), és $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. Mivel a konverzió nagyon alacsony volt, hagytuk a reakcióelegyet felmelegedni $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra, és 3 x 15 percig újra besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5 $\rightarrow$ 9/1). A termék halványsárga szirup (114 mg, 46%), *xilo:ribo* arány 30:1. $[\alpha]_{\text{D}} = +41.7$ ($c = 0.12$, CHCl_3), $R_f = 0.33$ (hexán/aceton 95/5 $\rightarrow$ 9/1), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.68 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 4.29 (dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz, 1H, H-2'), 4.16 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-5'a), 4.05 (dd, $J = 11.7, 1.6$ Hz, 1H, H-5'b), 2.93 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H, SCH_2), 2.89 – 2.79 (m, 1H, H-3'), 2.70 (td, $J = 7.9, 2.3$ Hz, 2H, SCH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3 timin), 1.83–1.68 (m, 3H), 1.60–1.51 (m, 3H), 1.49 – 1.41 (m, 5H), 1.15 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 0.34 (s, 6H, 2 x SiCH_3), 0.17 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 164.0, 151.0 (2C, 2 x CO), 135.5 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.3, 78.8, 76.5 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 32.3, 31.5, 29.5, 28.7, 28.6 (5C, 5 x CH_2), 26.2, 25.6 (6C, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.6 (1C, CH_3CH_2), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 14.1, 12.4 (2C, CH_3 timin, CH_3 hexil), $-4.5, -4.6, -5.2, -5.3$ (4C, 4 x SiCH_3). ESI MS: m/z számított $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 623.3346, mért 623.3340.

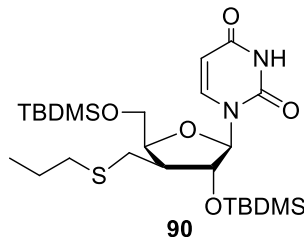


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-oktilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)- α -D-xilofuranozil]-timin (88**):** **67T**-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *n*-OctSH-t (**73**) (574 μ l, 3.31 mmol, 8 ekv.), és $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5 $\rightarrow$ 9/1). A termék szintelen szirup (77 mg, 29%), *xilo:ribo* arány 24:1. $[\alpha]_{\text{D}} = +47.7$ ($c = 0.13$, CHCl_3), $R_f = 0.34$ (hexán/aceton 8/2), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.32 (s, 1H, NH), 7.72 (s, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.30 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.17 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, H-5'a), 4.06 (dd, $J = 11.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5'b), 2.99–2.80 (m, 3H, SCH_2 , H-3'), 2.73–2.67 (m, 2H, SCH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3 timin), 1.76 (ddd, $J = 11.2, 10.7, 5.2$ Hz, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.46 (s, 10H), 1.16 (s, 9H, *t*-Bu), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 0.35 (s, 6H, 2 x SiCH_3), 0.18 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.8, 151.0 (2C, 2 x CO), 135.5 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.3, 78.9, 76.6 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.6 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 32.3, 31.9, 29.6, 29.3, 29.0, 28.7, 26.3 (7C, 7 x CH_2), 25.6 (6C, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.7 (1C, CH_3CH_2 Oct), 18.4, 17.8 (2C, *t*-BuC_q), 14.2 (1C, CH_3 Oct), 12.5 (1C, CH_3 timin), $-4.5, -4.6, -5.2, -5.3$ (4C, 4 x SiCH_3). ESI MS: m/z számított $\text{C}_{31}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 651.3659, mért 651.3648.



89

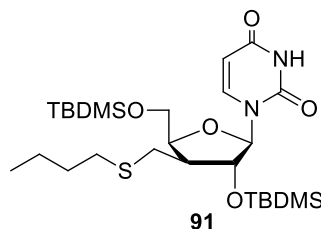
1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-dodecilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (89): 67T-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *n*-DodecilSH-t (74) (793 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és 0 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1). A termék szintelen szirup (130 mg 46%), *xilo:ribo* arány 22:1. $[\alpha]_D = +46.2$ ($c = 0.13$, CHCl₃), $R_f = 0.34$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.63 (s, 1H, NH), 7.71 (s, 1H, H-6), 6.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 4.29 (dd, $J = 9.1, 7.0$ Hz, 1H, H-2'), 4.17 (dd, $J = 11.5, 1.1$ Hz, 1H, H-5'a), 4.05 (dd, $J = 11.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5'b), 3.00–2.90 (m, 2H), 2.88–2.79 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 2H), 2.12 (s, 3H, CH₃ timin), 1.44 (s, 20H, 10 x CH₂), 1.15 (s, 9H, *t*-Bu), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu), 0.34 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.17 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.9, 151.0 (2C, 2 x CO), 135.5 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.3, 78.9, 76.6 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 46.5 (1C, C-3'), 32.3, 32.0, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4, 29.3, 28.9, 28.7 (11C, 11 x CH₂), 26.2, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 22.8 (1C, CH₃CH₂ dodecil), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 14.2 (1C, CH₃ dodecil), 12.4 (1C, CH₃ timin), –4.5, –4.6, –5.2, –5.3 (4C, 4 x SiCH₃). MS: m/z számított C₃₅H₆₈N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 707.429, mért 707.533.



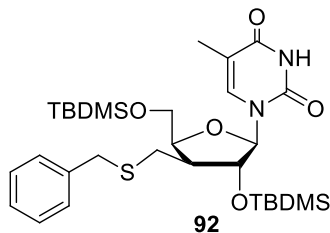
90

1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-propilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (90): 67U-t (100 mg, 0.21 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *n*-PrSH-t (37) (40 μl, 0.42 mmol, 2 ekv.), és –80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1). A termék fehér szilárd anyag (85 mg, 75%), *xilo:ribo* arány 50:1. $[\alpha]_D = +67.62$ ($c = 0.21$, CHCl₃); $R_f = 0.22$ (hexán/aceton 9/1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.55 (s, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-1'), 5.72 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-5), 4.31 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4'), 4.12 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2'), 4.00–3.94 (m, 1H, H-5'a), 3.88 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5'b), 2.79–2.62 (m, 3H, SCH₂, H-3'), 2.57–2.44 (m, 2H, SCH₂), 1.69–1.54 (m, 2H, CH₂ propil), 1.02–0.97 (m, 3H, CH₃ propil), 0.95, 0.85 (2 x s, 18H, 6 x *t*-Bu).

CH₃), 0.14, −0.01, −0.11 (3 x s, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.3, 150.8 (2C, 2 x CO), 140.5 (1C, C-6), 102.8 (1C, C-5), 87.6, 79.3, 77.3 (3C, C-1', C-2', C-3'), 63.6 (1C, C-5'), 46.7 (1C, C-3'), 34.3 (1C, SCH₂), 28.7 (1C, SCH₂), 25.9, 25.5 (6C, 6 x *t*-Bu CH₃), 22.7 (1C, CH₂ propil), 18.2, 17.7 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), 13.4 (1C, CH₃ propil), −4.6, −4.7, −5.5, −5.7 (4C, 4 x SiCH₃); MALDI-TOF MS: *m/z* számított C₂₅H₄₈N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 567.27; mért 567.33.

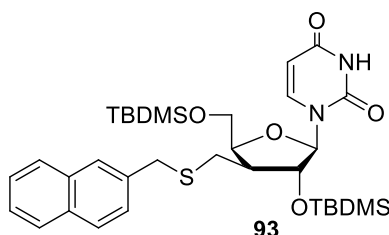


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(*n*-butilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (91): 67U-t (194 mg, 0.414 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk *n*-BuSH-t (70) (354 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és −40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1). A termék szintelen szirup (135 mg, 59%), *xilo:ribo* arány 60:1. A reakciót megismételtük 0 °C-on, ebben az esetben a hozam 66%, a *xilo:ribo* arány 12:1 volt. [α]_D = +65.7 (c = 0.21, CHCl₃), R_f = 0.41 (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.94 (s, 1H, NH), 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-1'), 5.89 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H, H-5), 4.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 8.1, 7.1 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-5'a), 4.04 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H, H-5'b), 2.95–2.79 (m, 3H, H-3' and CH₂), 2.75–2.63 (m, 2H, CH₂), 1.80–1.65 (m, 2H, CH₂), 1.63–1.52 (m, 2H, CH₂), 1.11 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 0.30 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.5, 150.9 (2C, 2 x CO), 140.5 (1C, C-6), 102.9 (1C, C-5), 87.7, 79.3, 77.4 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.6 (1C, C-5'), 46.6 (1C, C-3'), 31.9, 31.6, 28.8 (3C, 3 x CH₂), 26.0, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 22.0 (1C, CH₂ Bu), 18.3, 17.7 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), 13.7 (1C, CH₃ butil), −4.6, −4.7, −5.4, −5.6 (4C, 4 x SiCH₃). MS: *m/z* számított C₂₆H₅₀N₂NaO₅SSi₂ [M+Na]⁺ 581.288, mért 581.230.

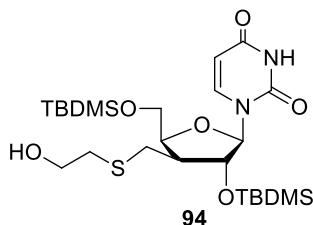


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(benzilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-timin (92): 67T-t (200 mg, 0.414 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk BnSH-t (76) (388 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és −40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 100/1→98/2).

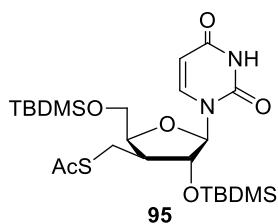
A termék színtelen szirup (207 mg, 82%), *xilo:ribo* arány 10:1. $[\alpha]_D = +44.4$ ($c = 0.16$, CHCl_3), $R_f = 0.63$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{aceton } 95/5$), $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 10.03 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, H-6), 7.49–7.41 (m, 5H, arom.), 6.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.46 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-2'), 4.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-4'), 4.17 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-5'a), 4.03 (dd, $J = 11.6, 1.4$ Hz, 1H, H-5'b), 3.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2 Bn), 2.88–2.75 (m, 3H, H-3', SCH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3 timin), 1.13 (s, 9H, *t*-Bu), 0.98 (s, 9H, *t*-Bu), 0.31 (s, 3H, SiCH_3), 0.30 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.01 (s, 3H, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9, 151.0 (2C, 2 x CO), 137.6 (1C, C_q Bn), 135.3 (1C, C-6), 128.6, 127.2 (5C, 5 x arom.), 111.1 (1C, C-5), 87.1, 78.7, 76.4 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5 (1C, C-5'), 45.8 (1C, C-3'), 36.2, 27.8 (2C, 2 x SCH_2), 26.1, 25.5 (6C, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2, 17.6 (2C, 2 x *t*- BuC_q), 12.3 (1C, CH_3 timin), -4.8, -5.5 (4C, 4 x SiCH_3). MS: m/z számított $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 629.288, mért 629.242.



1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2-naftilmetil)szulfanilmetil-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (93): 67U-t (200 mg, 0.414 mmol) oldottunk toluolban (1.5 ml), hozzáadtunk 2-naftilmetil-merkaptánt (77) (148 mg, 0.853 mmol, 2 ekv.), és -40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék színtelen szirup (144 mg, 53%), *xilo:ribo* arány 10:1. $[\alpha]_D = +39.2$ ($c = 0.12$, CHCl_3), $R_f = 0.20$ (hexán/aceton 8/2), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 7.87 – 7.74 (m, 4H, arom.), 7.68 (s, 1H, arom.), 7.50 – 7.45 (m, 2H, arom.), 5.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.68 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 4.29 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.10–4.05 (m, 1H, H-2'), 3.97 (dd, $J = 11.8, 1.0$ Hz, 1H, H-5'a), 3.89 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H, CH_2 naftilmetil), 3.85 (dd, $J = 11.8, 2.2$ Hz, 1H, H-5'b), 2.72 – 2.59 (m, 3H, H-3', SCH_2), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.69 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 3H, SiCH_3), -0.19 (s, 3H, SiCH_3), -0.22 (s, 3H, SiCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.4, 150.8 (2C, 2 x CO), 140.5 (1C, C-6), 135.0, 133.3, 132.8 (3C, naftalin C-4a, C-8a, C-7), 128.8, 127.7, 127.7, 127.4, 126.7, 126.3, 126.0 (7C, 7 x arom. CH), 102.8 (1C, C-5), 87.6 (1C, C-1'), 79.3 (1C, C-4'), 77.4 (1C, C-2'), 63.7 (1C, C-5'), 46.2 (1C, C-3'), 36.9 (1C, CH_2 naftilmetil), 28.2 (1C, SCH_2), 26.0, 25.4 (6C, 2 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2, 17.6 (2C, 2 x *t*- BuC_q), -4.8, -5.5, -5.7 (4C, 4 x SiCH_3). MS: m/z számított $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 665.2877, mért 665.2872.

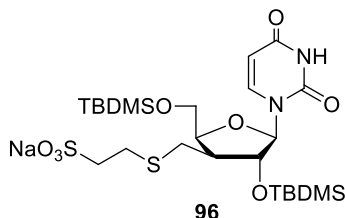


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(hidroxietilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (94): 67T-t (100 mg, 0.21 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk 2-merkaptotetanolt (78) (116 μl, 1.66 mmol, 8 ekv.), és -40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1→8/2). A termék szintelen szirup (83 mg, 72%), *xilo:ribo* arány 4:1. A reakciót megismételtük -80 °C-on, ebben az esetben a hozam 75%, a *xilo:ribo* arány 3:1. A reakciót megismételtük 0 °C-on, ebben az esetben a hozam 74%, a *xilo:ribo* arány 4:1. $[\alpha]_D = +45.5$ ($c = 0.11$, CHCl₃), $R_f = 0.31$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.59 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, H-6), 6.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H-1'), 4.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 4.34–4.21 (m, 2H), 4.15 (dd, $J = 11.7, 1.2$ Hz, 1H, H-5'a), 4.05 (dd, $J = 11.9, 2.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.98–3.86 (m, 3H), 3.02–2.79 (m, 6H), 2.11 (s, 3H, CH₃ timin), 1.14 (s, 9H, *t*-Bu), 1.02 (s, 9H, *t*-Bu), 0.34 (s, 6H, 2x SiCH₃), 0.16 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.9, 151.0 (2C, 2 x CO), 135.5 (1C, C-6), 111.3 (1C, C-5), 87.4, 78.7, 76.5 (3C, C-1', C-2', C-4'), 63.5, 60.5 (2C, C-5', HOCH₂), 46.7 (1C, C-3'), 35.3, 28.7 (2C, 2 x SCH₂), 26.2, 25.6 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 12.4 (1C, CH₃ timin), -4.6, -5.3 (4C, 4 x SiCH₃). MS: m/z számított C₂₅H₄₈N₂NaO₆SSi₂ [M+Na]⁺ 583.267, mért 583.197.

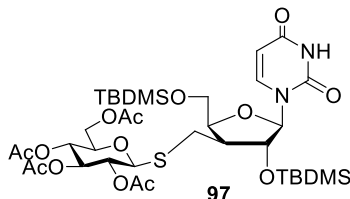


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(S-acetilszulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (95): 67T-t (194 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk HSAc-ot (79) (233 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), és -40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. Mivel a konverzió alacsony volt, még 3 x 15 percig besugároztuk 0 °C-on. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 95/5→9/1→85/15). A termék szintelen szirup (59 mg, 26%), *xilo:ribo* arány 21:1. $[\alpha]_D = +40.0$ ($c = 0.15$, CHCl₃), $R_f = 0.36$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.18 (s, 1H, NH), 7.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 5.90 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-1'), 5.73 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 4.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.17 (dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1H, H-2'), 3.92 (dd, $J = 11.9, 2.4$ Hz, 1H, H-5'a), 3.78 (dd, $J = 12.0, 1.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.27 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H, SCH_{2a}), 2.99 (dd, $J = 13.4, 10.3$ Hz, 1H,

SCH_{2b}), 2.66 – 2.55 (m, 1H, H-3'), 2.35 (s, 3H, CH₃ Ac), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.15, 0.14 (2 x s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), -0.07 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.4 (1C, CO Ac), 163.3, 150.7 (2C, C-2, C-4), 140.5 (1C, C-6), 102.8 (1C, C-5), 88.3 (1C, C-1'), 79.4 (1C, C-4'), 77.9 (1C, C-2'), 63.7 (1C, C-5'), 47.5 (1C, C-3'), 30.7 (1C, CH₃ Ac), 26.3 (1C, SCH₂), 26.1, 25.6 (6C, 2x SiC(CH₃)₃), 18.3, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.5, -4.6, -5.4, -5.6 (4C, 4 x SiCH₃). MS: *m/z* számított C₂₄H₄₄N₂NaO₆SSi₂ [M+Na]⁺ 567.236, mért 567.184.

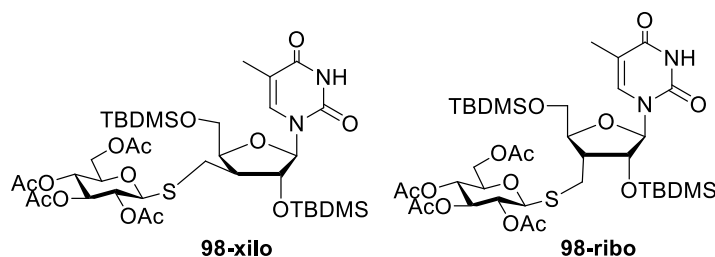


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(Na-szulfonátoetil-szulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-α-D-xilofuranozil]-uracil (96): 67U-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk MESNa-t (41) (91 mg, 0.55 mmol, 1.3 ekv.), és -40 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 95/5→9/1→8/2). A termék fehér szilárd anyag (253 mg, 80%), *xilo:ribo* arány 10:1. [α]_D = +45.5 (c = 0.20, CHCl₃), R_f = 0.58 (DKM/MeOH 8/2), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-1'), 5.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4'), 4.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2'), 3.87 (dd, *J* = 11.8, 1.7 Hz, 1H, H-5'a), 3.82 (dd, *J* = 11.8, 1.9 Hz, 1H, H-5'b), 2.81 – 2.73 (m, 2H, SCH₂), 2.72-2.61 (m, 5H, H-3', CH₂SO₃Na, SCH₂), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.82 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), -0.14 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 162.8, 150.7 (2C, 2 x CO), 139.7 (1C, C-6), 102.4 (1C, C-5), 86.8 (1C, C-1'), 78.6 (1C, C-4'), 77.0 (1C, C-2'), 63.2 (1C, C-5'), 51.5 (1C, CH₂SO₃Na), 45.6 (1C, C-3'), 28.4, 27.3 (2C, 2 x SCH₂), 25.8, 25.5 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 17.9, 17.4 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.7, -5.1, -5.7, -5.8 (4C, 4 x SiCH₃). MS: *m/z* számított C₂₄H₄₅N₂Na₂O₈SSi₂ [M+Na]⁺ 655.1951, mért 655.1946.



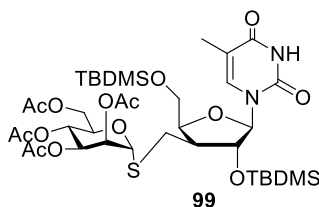
1-[3'-Dezoxi-3'-C-((2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilszulfanil)metil)-2',5'-di-(terc-butildimetilszilil)-β-D-xilofuranozil]-uracil (97): 67U-t (234 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk 1-tioglükóz-peracetátot (45) (219 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetón 9/1→85/15→8/2). A termék fehér szilárd anyag (199

mg, 49%), *xilo:ribo* arány 17:1. A reakciót megismételtük szobahőmérsékleten, ekkor a hozam 26%, a *xilo:ribo* arány 3:1 volt. $[\alpha]_D$: +33.04 ($c = 0.23$, CHCl_3); $R_f = 0.24$ (hexán/aceton 8/2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.80 (s, 1H, NH), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-1'), 5.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.27 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-3''), 5.05-4.96 (m, 2H, H-2'', H-4''), 4.53 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-1''), 4.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.18 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H, H-6''a,b), 4.12 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2'), 3.91 (s, 2H, H-5'a,b), 3.79-3.74 (m, 1H, H-5''), 2.96-2.90 (m, 2H, SCH_2), 2.87-2.80 (m, 1H, H-3'), 2.15, 2.07, 2.05, 2.02 (4 x s, 12H, 4 x CH_3 Ac), 0.96, 0.89 (2 x s, 18H, 6 x *t*-Bu CH_3), 0.15, 0.04, -0.08 (3 x s, 12H, 4 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.7, 170.1, 169.4, 169.2 (4C, 4 x CO Ac), 163.3, 150.8 (2C, C-2, C-4), 140.3 (1C, C-6), 102.8 (1C, C-5), 87.5 (1C, C-1'), 85.2 (1C, C-1''), 79.0 (1C, C-4'), 77.4 (1C, C-2'), 76.2 (1C, C-5''), 73.6 (1C, C-3''), 69.7 (1C, C-2''), 68.3 (1C, C-4''), 63.7 (1C, C-5'), 62.4 (1C, C-6''), 47.5 (1C, C-3'), 28.9 (1C, SCH_2), 25.9, 25.5 (6C, 6 x *t*-Bu CH_3), 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4 x CH_3 Ac), 18.1, 17.7 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), -4.6, -4.7, -5.5, -5.7 (4C, 4 x CH_3); MALDI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{NaO}_{14}\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 855.32; mért 855.36.



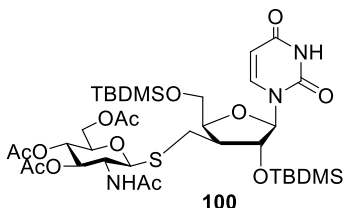
1-[3'-Dezoxi-3'-C-((2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilszulfanil)metil)-2',5'-di-O-(*tert*-butildimetilszilil)- β -D-ribofuranozil]-5-metiluracil (98-ribo) és 1-[3'-Dezoxi-3'-C-((2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilszulfanil)metil)-2',5'-di-(*tert*-butildimetilszilil)- β -D-xilofuranozil]-5-metiluracil (98-xilo): 67T-t (241 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk 1-tioglükóz-peracetátot (45) (219 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 85/15 $\rightarrow$ 7/3). A termék fehér szilárd anyag (125 mg, 30%), *xilo:ribo* arány 50:1. A reakciót megismételtük szobahőmérsékleten, ekkor a hozam 27%, a *xilo:ribo* arány 2:1 volt. A második oszlopkromatográfiával (hexán/aceton 9/1 $\rightarrow$ 85/15) sikerült elválasztani egymástól az izomereket. **98-ribo** adatai: $[\alpha]_D$: + 5.399 ($c = 1.67$, CHCl_3); $R_f = 0.19$ (hexán/aceton 8/2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.64 (s, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-6), 5.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.31 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3''), 5.19 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-4''), 5.12 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-2''), 4.56 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-1''), 4.42 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 4.35 (dd, $J = 12.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-6''a), 4.22-4.17 (m, 3H, H-4', H-5'a, H-6''b), 3.86 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.82-3.78 (m, 1H, H-5''), 3.00-2.85 (m, 2H, SCH_2), 2.45-2.38 (m, 1H, H-3'), 2.18, 2.14, 2.11 (3 x s, 12H, 4 x CH_3 Ac), 2.02 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH_3 timin), 1.06, 1.02 (2 x s,

18H, 6 x *t*-Bu CH₃), 0.29, 0.27, 0.25, 0.24 (4 x s, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.6, 170.3, 169.5, 169.3 (4C, 4 x CO Ac), 163.7, 150.4 (2C, C-2, C-4), 135.6 (1C, C-6), 110.1 (1C, C-5), 90.7 (1C, C-1'), 84.3 (1C, C-4'), 83.3 (1C, C-1''), 77.4 (1C C-2'), 76.2 (1C, C-5''), 73.9 (1C, C-3''), 70.0 (1C, C-2''), 68.3 (1C, C-4''), 63.0 (1C, C-5'), 62.1 (1C, C-6''), 41.6 (1C, C-3'), 26.2, 26.0 (6C, 6 x *t*-Bu CH₃), 25.3 (1C, SCH₂), 20.8, 20.7 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.8, 18.2 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), 12.8 (1C, CH₃ timin), -4.3, -5.0, -5.2 (4C, 4 x CH₃); MALDI-TOF: *m/z* számított C₃₇H₆₂N₂NaO₁₄SSi₂ [M+Na]⁺: 869.34; mért 869.40. **98-xilo** adatai: [α]_D: +16.21 (c = 2.84, CHCl₃); R_f = 0.19 (8:2 hexán/aceton); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.29 (s, 1H, NH), 7.51 (s, 1H, H-6), 5.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-1'), 5.25 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3''), 5.04-4.95 (m, 2H, H-2'', H-4''), 4.52 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1''), 4.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-4'), 4.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H, H-6''a,b), 4.10 (dd, *J* = 9.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-2'), 3.91 (q, *J* = 11.4 Hz, 2H, H-5'a,b), 3.77-3.72 (m, 1H, H-5''), 2.96-2.91 (m, 2H, SCH₂), 2.80-2.76 (m, 1H, H-3'), 2.15, 2.06, 2.04, 2.02 (4 x s, 12H, 4 x CH₃ Ac), 1.95 (s, 3H, CH₃ timin), 0.97, 0.88 (2 x s, 18H, 6 x *t*-Bu CH₃), 0.16, 0.03, -0.11 (3 x s, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9, 170.2, 169.5, 169.3 (4C, 4 x CO Ac), 163.8, 151.0 (2C, C-2, C-4), 135.4 (1C, C-6), 111.4 (1C, C-5), 87.1 (1C, C-1'), 85.4 (1C, C-1''), 78.6 (1C, C-4'), 76.8 (1C, C-2'), 76.3 (1C, C-5''), 73.7 (1C, C-3''), 69.9 (1C, C-2''), 68.4 (1C, C-4''), 63.7 (1C, C-5'), 62.6 (1C, C-6''), 47.5 (1C, C-3'), 29.1 (1C, SCH₂), 26.2, 25.7 (6C, 6 x *t*-Bu CH₃), 20.8, 20.7, 20.6 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.3, 17.8 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), -4.5, -4.6, -5.3 (4C, 4 x CH₃); MALDI-TOF: *m/z* számított C₃₇H₆₂N₂O₁₄SSi₂ [M+Na]⁺: 869.34; mért 869.40.

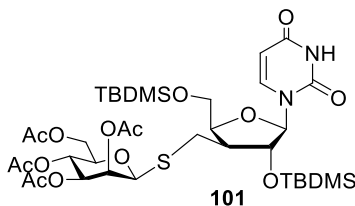


1-[3'-Dezoxi-3'-C-((2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-mannopiranoziltio)metil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-β-D-xilofuranozil]-5-metiluracil (99): 67T-t (241 mg, 0.5 mmol) oldottunk toluolban (1 ml), hozzáadtunk α-1-tiomannóz-peracetátot (**48**) (219 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 85/15→8/2). A termék fehér hab (254 mg, 60%) *xilo:ribo* arány 50:1. R_f = 0.45 (hexán/aceton 7/3) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.66 (s, 1H, NH), 7.41 (s, 1H, H-6), 5.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-1'), 5.31 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.28 – 5.25 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.21 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.87 – 2.75 (m, 2H), 2.67 (ddd, *J* = 18.3, 9.3, 5.3 Hz, 1H, H-3'), 2.12 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.03 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.98 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.92 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.86 (s, 3H, CH₃ timin), 0.91 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.77 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), -0.08 (s, 3H, SiCH₃), -0.20 (s, 3H, SiCH₃).

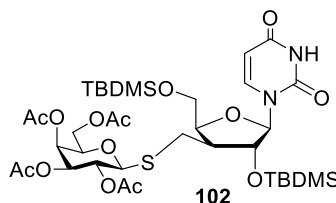
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.4, 169.9, 169.7, 169.5 (4C, 4 x CO Ac), 163.8, 150.8 (2C, C-2, C-4), 135.1 (1C, C-6), 111.2 (1C, C-5), 86.9, 81.4, 78.1, 76.2, 70.7, 69.3, 69.2, 65.9, (8C, vázszemek), 63.5, 62.2 (2C, C-5', C-6''), 46.2 (1C, C-3'), 26.9 (1C, SCH_2), 26.0, 25.4 (6C, 6 x *t*- BuCH_3), 20.8, 20.6, 20.6, 20.5 (4C, 4 x CH_3 Ac), 18.2, 17.6 (2C, 2 x *t*- BuC_q), 12.2 (1C, CH_3 timin), -4.6, -4.8, -5.4, -5.5 (4C, 4xSi CH_3). ESI-TOF: m/z számított $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 869.335; mért 869.336.



1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-szulfanilmetil)-2',5'-di-*O*-(*terc*-butildimetilszilil)- β -D-xilofuranozil]-uracil (100): 67U-t (200 mg, 0.42 mmol) oldottunk toluol/MeOH 2:1 arányú elegyében (2 ml), hozzáadtunk β -1-tio-*N*-acetyl-glükózamin-per-*O*-acetátot (**46**) (186 mg, 0.51 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 85/15 $\rightarrow$ 8/2). A termék színtelen szirup (300 mg, 85%) *xilo:ribo* arány 12:1. $[\alpha]_D = +17.9$ ($c=1.09$, CHCl_3), $R_f = 0.25$ (hexán/aceton hexán/aceton 7/3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, *NHAc*), 5.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.15 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-3''), 4.94 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-4''), 4.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-1''), 4.29 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-4'), 4.13 – 3.97 (m, 4H, H-6''ab, H-2' and H-2''), 3.83 (dd, $J = 21.4, 11.4$ Hz, 2H, H-5'ab), 3.67 (dt, $J = 8.5, 4.7$ Hz, 1H, H-5''), 2.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, SCH_2a), 2.85 – 2.74 (m, 2H, SCH_2b , H-3'), 2.07 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.97 (s, 6H, 2 x CH_3 Ac), 1.87 (s, 3H, CH_3 Ac), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.79 (s, 9H, *t*-Bu), 0.07 (s, 6H, 2 x Si CH_3), -0.04 (s, 3H, Si CH_3), -0.17 (s, 3H, Si CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1, 170.7, 170.2, 169.3 (4C, 4 x CO Ac), 163.5, 150.8 (2C, C-2, C-4), 140.6 (1C, C-6), 102.7 (1C, C-5), 87.3 (1C, C-1'), 86.4 (1C, C-1''), 79.1 (1C, C-4'), 77.4 (1C, C-2'), 76.0 (1C, C-5''), 73.6 (1C, C-3''), 68.4 (1C, C-4''), 63.8 (1C, C-5'), 62.6 (1C, C-6''), 53.0 (1C, C-2''), 47.4 (1C, C-3'), 29.0 (1C, SCH_2), 25.9, 25.5 (6C, 2 x SiC(CH_3) $_3$), 23.1, 20.7, 20.6, 20.5 (4C, 4 x CH_3 Ac), 18.1, 17.6 (2C, 2 x *t*- BuC_q), -4.6, -4.8, -5.5, -5.8 (4C, 4 x Si CH_3). MS: m/z számított $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{N}_3\text{NaO}_{13}\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 854.3361, mért 854.3356.

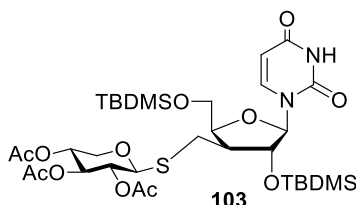


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-mannopiranozil-szulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)- β -D-xilofuranozil]-uracil (101): 67U-t (200 mg, 0.42 mmol) oldottunk toluolban (3 ml), hozzáadtunk β -1-tio-mannóz-peracetátot (**49**) (186 mg, 0.51 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2→7/3). A termék fehér szilárd anyag (246 mg, 69%) *xilo:ribo* arány 46:1. $[\alpha]_D = +2.73$ (c = 0.11, CHCl₃), $R_f = 0.32$ (hexán/aceton 7/3), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.83 (s, 1H, NH), 7.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.67 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 5.52 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4''), 5.05 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H, H-1''), 4.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-4'), 4.16 – 4.11 (m, 2H, H-6''ab), 4.06 (dd, $J = 8.9, 7.4$ Hz, 1H, H-2'), 3.86 (q, $J = 11.6$ Hz, 2H, H-5'ab), 3.76 – 3.67 (m, 1H, H-5''), 3.00 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, SCH₂a), 2.79 – 2.70 (m, 2H, SCH₂b, H-3'), 2.15 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.11 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.01 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.93 (s, 3H, CH₃ Ac), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.82 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 6H, 2 x SiCH₃), -0.05 (s, 3H, SiCH₃), -0.17 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.8, 170.0, 170.0, 169.6 (4C, 4 x CO Ac), 163.3, 150.9 (2C, C-2, C-4), 140.2 (1C, C-6), 103.0 (1C, C-5), 87.0 (1C, C-1'), 84.6 (1C, C-1''), 78.7 (1C, C-4'), 77.1 (1C, C-2'), 76.7 (1C, C-5''), 71.6, 70.5, 65.5 (1C, C-4''), 63.9 (1C, C-5'), 62.9 (1C, C-6''), 53.5, 47.3 (1C, C-3'), 30.4 (1C, SCH₂), 25.9, 25.5 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 20.6, 20.6, 20.6, 20.5 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.1, 17.7 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.6, -4.8, -5.5, -5.7 (4C, 4 x SiCH₃). MS: m/z számított C₃₆H₆₀N₂NaO₁₄SSi₂ [M+Na]⁺ 855.3201, mért 855.3194.

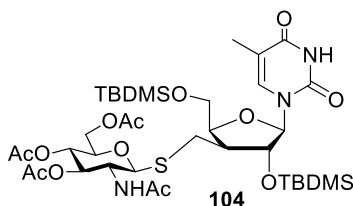


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-szulfanilmetil)-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)- β -D-xilofuranozil]-uracil (102): 67U-t (200 mg, 0.42 mmol) oldottunk toluol/DKM 1:1 arányú elegyében (2 ml), hozzáadtunk β -1-tio-galaktóz-peracetátot (**47**) (186 mg, 0.51 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2→7/3). A termék fehér szilárd anyag (305 mg, 86%), a *xilo:ribo* arány 18:1. $[\alpha]_D = +32.9$ (c = 0.17, CHCl₃), $R_f = 0.32$ (hexán/aceton 7/3), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6), 5.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 5.66 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 5.38 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-4''), 5.13 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-2''), 5.02 (dd, $J = 10.0, 3.3$ Hz, 1H, H-3''), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-1''), 4.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4'), 4.15 – 3.98 (m, 3H, H-2', H-6''ab), 3.87 (ddd, $J = 29.2, 12.3, 3.9$ Hz, 3H, H-5'ab, H-5''), 2.93 (dd, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1H, SCH₂a), 2.82 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H, SCH₂b), 2.72 (ddd, $J = 21.3, 11.1, 4.5$ Hz, 1H, H-3'), 2.08 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.05 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.01 (s, 3H,

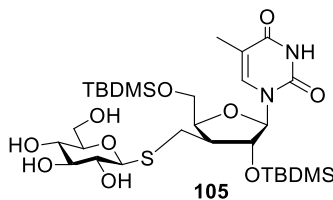
CH₃ Ac), 1.92 (s, 3H, CH₃ Ac), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.81 (s, 9H, *t*-Bu), 0.07 (s, 6H, 2 x SiCH₃), -0.03 (s, 3H, SiCH₃), -0.17 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.5, 170.0, 169.9, 169.4 (4C, 4 x AcCO), 163.3, 150.8 (2C, C-2, C-4), 140.3 (1C, C-6), 102.8 (1C, C-5), 87.2 (1C, C-1'), 85.3 (1C, C-1''), 78.9 (1C, C-4'), 77.3 (1C, C-2'), 74.8 (1C, C-5'), 71.6 (1C, C-3'), 67.4 (1C, C-4''), 66.8 (1C, C-2''), 63.7 (1C, C-5'), 62.0 (1C, C-6'), 47.1 (1C, C-3'), 28.5 (1C, SCH₂), 25.9, 25.5 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 20.7, 20.6, 20.5, 20.5 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.1, 17.6 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.6, -4.8, -5.5, -5.8 (4C, 4 x SiCH₃). MS: *m/z* számított C₃₆H₆₀N₂NaO₁₄SSi₂ [M+Na]⁺ 855.3201, mért 855.3196.



1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2,3,4-tri-*O*-acetil-β-*D*-xilopiranozil-sulfanilmetil)-2',5'-di-*O*-(*tert*-butildimetilszilil)-β-*D*-xilofuranozil]-uracil (103): 67U-t (200 mg, 0.42 mmol) oldottunk toluol/DKM 1:1 arányú elegyében (2 ml), hozzáadtunk β-1-tio-xilóz-peracetátot (**80**) (151 mg, 0.51 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→8/2). A termék fehér szilárd anyag (286 mg, 93%), *xilo:ribo* arány 12:1. [α]_D = +4.4 (c = 0.25 CHCl₃), R_f = 0.29 (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.84 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-1'), 5.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 5.13 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3'), 4.90 – 4.80 (m, 2H, H-2'' & H-4''), 4.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-1''), 4.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H, H-5''a), 4.05 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 1H, H-2'), 3.82 (s, 2H, H-5'ab), 3.38 – 3.28 (m, 1H, H-5''b), 2.82 (s, 1H, SCH₂a), 2.81 (s, 1H, SCH₂b), 2.63 – 2.54 (m, 1H, H-3'), 1.97 (s, 9H, 3 x CH₃ Ac), 0.88 (s, 9H, *t*-Bu), 0.78 (s, 9H, *t*-Bu), 0.06 (s, 6H, 2 x SiCH₃), -0.04 (s, 3H, SiCH₃), -0.17 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 169.8, 169.6, 169.1 (3C, 3 x AcCO), 163.4, 150.8 (2C, C-2, C-4), 140.2 (1C, C-6), 102.6 (1C, C-5), 87.7 (1C, C-1'), 84.2 (1C, C-1''), 79.1 (1C, C-4'), 77.4 (1C, C-2'), 72.0 (1C, C-3'), 69.4, 68.4 (2C, C-2'', C-4''), 65.5 (1C, C-5'), 63.3 (1C, C-5'), 47.2 (1C, C-3'), 27.2 (1C, SCH₂), 25.8, 25.4 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 20.5 (3C, 3 x CH₃ Ac), 18.1, 17.5 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.8, -4.9, -5.7, -5.8 (4C, 4 x SiCH₃). MALDI-ToF MS: *m/z* számított C₃₃H₅₆N₂NaO₁₂SSi₂ [M+Na]⁺ 783.2990, mért 783.2863.

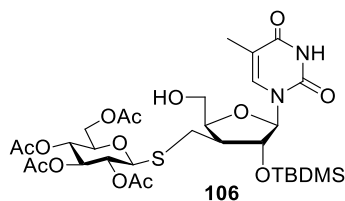


1-[3'-Dezoxi-3'-C-((2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil2-dezoxi-β-D-glükopiranozil-szulfanil)metil)-2',5'-di-O-(tert-butildimetilszilil)-β-D-xilofuranozil]-5-metiluracil (104): 67T-t (100 mg, 0.21 mmol) oldottunk toluol/MeOH 2:1 arányú elegyében (2 ml), hozzáadtunk β-1-tio-N-acetil-glükózamin-peracetátot (**46**) (90 mg, 0.25 mmol, 1.2 ekv.), és -80 °C-on besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 9/1→8/2). A termék fehér szilárd anyag (131 mg, 75%), *xilo:ribo* arány 25:1. $[\alpha]_D = +14.0$ ($c = 0.10$, CHCl₃), $R_f = 0.28$ (DKM/aceton 9/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-6), 5.95 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, NHAc), 5.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.19 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-3''), 5.01 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-4''), 4.61 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-1''), 4.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 4.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-6''a), 4.13 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-6''b), 4.12 – 4.08 (m, 1H, H-2'), 4.05 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2''), 3.92 (dd, $J = 11.9, 1.1$ Hz, 1H, H-5'a), 3.86 (dd, $J = 11.8, 1.8$ Hz, 1H, H-5'b), 3.71 (ddd, $J = 9.8, 5.5, 2.7$ Hz, 1H, H-5''), 2.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, SCH₂a), 2.92 (s, 1H, SCH₂b), 2.82 (dt, $J = 17.7, 9.0$ Hz, 1H, H-3'), 2.14 (s, 3H, CH₃ OAc), 2.04 (s, 6H, 2 x CH₃ OAc), 1.95, 1.94 (2 x s, 2 x 3H, CH₃ NHAc, CH₃ timin), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu), 0.85 (s, 9H, *t*-Bu), 0.15 (s, 3H, SiCH₃), 0.14 (s, 3H, SiCH₃), 0.01 (s, 3H, SiCH₃), -0.13 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3, 171.0, 170.2, 169.5 (4C, 4 x CO Ac), 163.9, 151.0 (2C, C-2, C-4), 135.7 (1C, C-6), 111.4 (1C, C-5), 87.2 (1C, C-1'), 86.7 (1C, C-1''), 78.7 (1C, C-4'), 76.8 (1C, C-2'), 76.2 (1C, C-5''), 73.6 (1C, C-3''), 68.4 (1C, C-4''), 63.8 (1C, C5'), 62.7 (1C, C-6''), 53.3 (1C, C-2''), 47.4 (1C, C-3'), 29.3 (1C, SCH₂), 26.2, 25.7 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 23.3 (1C, CH₃ NHAc), 20.9, 20.8, 20.7 (3C, 3 x CH₃ OAc), 18.4, 17.8 (2C, 2 x *t*-BuCq), 12.4 (1C, CH₃ timin), -4.4, -4.6, -5.2, -5.3 (4C, 4 x SiCH₃). MS: m/z számított C₃₇H₆₃N₃NaO₁₃SSi₂ [M+Na]⁺ 868.3518, mért 868.3525.

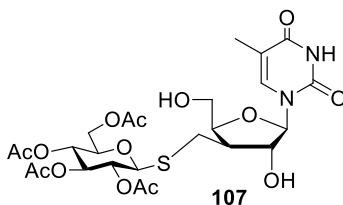


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(β-D-glükopiranoziltio)metil-2',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-β-D-xilofuranozil]-5-metiluracil (105): **98**-at (80 mg, 0.094 mmol) oldottunk MeOH-ban (2 ml), majd az oldat pH-ját NaOMe-tal ~10-re állítottuk be, és 1 éjszakán át kevertettük. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 (H⁺) gyantával semlegesítettük, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 95/5→9/1). A termék amorf szilárd anyag (50 mg, 78%). $[\alpha]_D = +36.92$ ($c = 0.13$, DMSO), $R_f = 0.50$ (DKM/MeOH 9/1) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.52 (s, 1H, H-6), 5.73 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-1'), 5.19 (s, 1H, OH), 4.95 (s, 1H, OH), 4.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-4' & H-1''), 4.40 (s, 1H, OH), 4.32 (s, 1H, H-2'), 3.89 (s, 4H, H-5'ab, H-6''ab), 3.61 (dd, $J = 17.7, 8.4$ Hz, 2H, H-3'', H-4''), 3.45 (s, 1H, H-2''), 3.37 (s, 1H, H-5''), 2.91

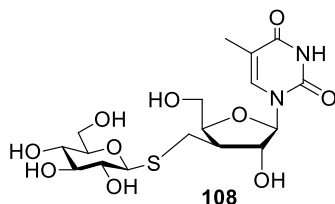
(s, 2H, SCH₂), 2.81 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-3'), 2.45 (s, 1H, OH), 1.94 (s, 3H, CH₃ timin), 0.96 (s, 9H, *t*-Bu), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 0.16, 0.15 (2 x s, 6H, 2 x SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃), -0.06 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.5, 151.3 (2C, C-2, C-4), 111.5 (1C, C-5), 87.4 (1C, C-1'), 80.0, 79.7 (2C, C-4', C-5''), 78.5 (1C, C-3''), 76.7 (1C, C2'), 72.6 (1C, C-2''), 69.8 (1C, C-4''), 62.1 (2C, C-5', C-6''), 48.1 (1C, C-3'), 26.3, 25.8 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.4, 17.9 (2C, 2 x *t*-BuC_q), 12.5 (1C, CH₃ timin), -4.4, -4.4, -5.1, -5.2 (4C, 4 x SiCH₃). MALDI-ToF MS: *m/z* számított C₂₉H₅₄N₂NaO₁₀SSi₂ [M+Na]⁺ 701.293, mért 701.231.



1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilszulfanil)-metil-2'-O-(terc-butildimetilszilil)- α -D-xilofuranozil]-5-metiluracil (106): 98-at (689 mg, 0.81 mmol) oldottunk THF-ben (10 ml), majd 0 °C-on hozzáadtuk az 50%-os vizes TFA oldatot (10 ml), és 3 órán át kevertettük 0 °C-on. A reakcióelegyet meghígítottuk telített NaHCO₃ oldattal (100 ml), majd DKM-nal extraháltuk (3 x 100 ml). A szerves fázist Na₂SO₄-en szárítottuk, szűrtük, bepároltuk. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 9/1 $\rightarrow$ 8/2). A termék fehér hab (411 mg, 69%). $[\alpha]_D = +2.0$ (*c* = 0.10, CHCl₃) *R_f* = 0.45 (CH₂Cl₂/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.53 (s, 1H, H-6), 5.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-1'), 5.24 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3''), 5.08 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-4''), 5.01 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-2''), 4.49 (s, 1H), 4.46 (dd, *J* = 5.9, 3.5 Hz, 1H), 4.35 – 4.31 (m, 1H, H-4'), 4.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-6''a), 4.16 (dd, *J* = 12.3, 1.9 Hz, 1H, H-6''b), 3.96 – 3.89 (m, 1H, H-5'a), 3.84 (dd, *J* = 8.0, 6.1 Hz, 1H, H-5'b), 3.75 (ddd, *J* = 10.0, 5.5, 2.2 Hz, 1H, H-5''), 3.47 (dd, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H, OH), 3.06 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H, SCH₂a), 2.98 (dd, *J* = 12.3, 4.2 Hz, 1H, SCH₂b), 2.69 – 2.59 (m, 1H, H-3'), 2.14 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.06 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.05 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.02 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.94 (s, 3H, CH₃ timin), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.09 (s, 3H, SiCH₃), -0.11 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.1, 170.3, 169.6, 169.4 (4C, 4 x CO Ac), 163.8, 150.9 (2C, C-2, C-4), 138.6 (1C, C-6), 111.4 (1C, C-5), 92.4 (1C, C-1'), 83.9 (1C, C-1''), 79.6 (1C, C-4'), 76.2 (1C, C-5''), 75.5 (1C, C2'), 73.7 (1C, C-3''), 69.5 (1C, C-2''), 68.3 (1C, C-4'), 62.2, 62.1 (2C, C-5', C-6''), 46.8 (1C, C-3'), 27.1 (1C, SCH₂), 25.6 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4 x CO Ac), 17.8 (1C, *t*-BuC_q), 12.5 (1C, CH₃ timin), -4.4, -4.7 (2C, 2 x SiCH₃). MALDI-ToF MS: *m/z* számított C₃₁H₄₈N₂NaO₁₄SSi [M+Na]⁺ 755.2493, mért 755.2629.

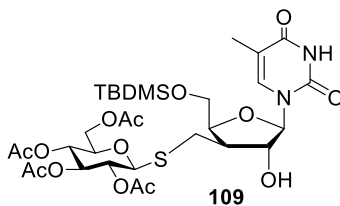


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilsulfanil)-metil- β -D-xilofuranozil]-5-metiluracil (107): 106-t (343 mg, 0.468 mmol) oldottunk 1 ml THF-ben, hozzáadtunk TBAF-et (936 μ l 1M THF-es oldat, 0.936 mmol, 2 ekv.), és 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Flash kromatográfiával tisztítottuk (EtOAc/MeOH 99/1). A termék szintelen szirup (272 mg, 94%). $[\alpha]_D = -8.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3), $R_f = 0.58$ (EtOAc/MeOH 95/5), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.63 (s, 1H, H-6), 5.55 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.25 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3''), 5.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-4''), 5.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-1''), 4.60 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.41 – 4.38 (m, 1H, H-2'), 4.26 (dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz, 1H, H-6''a), 4.19 (dd, $J = 12.2, 1.9$ Hz, 1H, H-6''b), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-2''), 3.88 (s, 2H, H-5'ab), 3.82 (ddd, $J = 10.0, 5.2, 2.2$ Hz, 1H, H-5''), 3.12 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H, SCH_{2a}), 3.06 – 2.97 (m, 1H, SCH_{2b}), 2.73 (td, $J = 15.3, 9.6$ Hz, 1H, H-3'), 2.11 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.07 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.05 (s, 3H, CH_3 Ac), 2.01 (s, 3H, CH_3 Ac), 1.88 (s, 3H, CH_3 timin). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.2, 170.3, 169.7, 169.6 (4C, 4 x CO Ac), 164.4, 151.6 (2C, C-2, C-4), 138.1 (1C, C-6), 110.6 (1C, C-5), 92.8, 83.8 (2C, C-1', C-2''), 80.9, 76.0, 73.7, 69.7, 68.4, 62.2 (6C, vázszenek), 60.5 (2C, C-5', C-6''), 46.4 (1C, C-3'), 27.9 (1C, SCH_2), 20.9, 20.8, 20.7 (4C, 4 x CH_3 Ac), 12.6 (1C, CH_3 timin). MALDI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_{14}\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 641.163, mért 641,167.

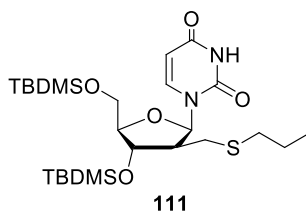


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(β -D-glükopiranozilsulfanil)metil- β -D-xilofuranozil]-5-metiluracil (108): 107-et (100 mg, 0.162 mmol) oldottunk MeOH-ban (2 ml), majd az oldat pH-ját NaOMe-tal ~10-re állítottuk be, és egy éjszakán át kevertettük. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 (H^+) gyantával semlegesítettük, szűrtük és bepárooltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 8/2). A termék fehér szilárd anyag (52 mg, 72%). $[\alpha]_D = +2.86$ ($c = 0.14$, DMSO), $R_f = 0.15$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 8/2), ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ (ppm) 7.76 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-6), 5.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.35 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-1''), 4.26 (dt, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.13 (dd, $J = 9.3, 6.8$ Hz, 1H, H-2''), 3.76 – 3.71 (m, 1H, H-6''a), 3.70 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-5'a), 3.67 (dd, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H, H-5'b), 3.53 (dd, $J = 12.2, 5.5$ Hz, 1H, H-6''b), 3.28 (dd, $J = 10.7, 6.6$ Hz, 1H, H-3''), 3.25 (dd, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 1H, H-5''), 3.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2''), 3.14 – 3.07 (m, 1H, H-2''), 2.93 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H, SCH_{2a}), 2.86 (dd, $J = 13.2, 9.4$ Hz,

1H SCH_{2b}), 2.69 – 2.60 (m, 1H, H-3'), 1.74 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ (ppm) 166.8, 153.0 (2C, 2 x CO), 138.8 (1C, C-6), 112.3 (1C, C-5), 90.1 (1C, C-1'), 87.6 (1C, C-1''), 81.4, 81.2 (2C, C-4', C-5''), 78.8 (1C, C-3''), 77.4 (1C, C-2'), 73.8 (1C, C-2''), 70.9 (1C, C-4''), 62.3 (2C, C-5', C-6''), 47.6 (1C, C-3'), 29.0 (1C, SCH₂), 12.5 (1C, CH₃). MALDI-TOF MS: *m/z* számított C₁₇H₂₆N₂NaO₁₀S [M+Na]⁺ 473.1206, mért 473.1210.

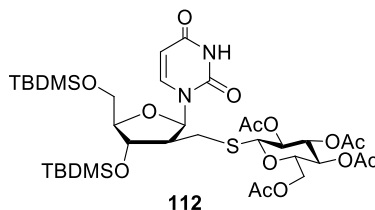


1-[3'-Dezoxi-3'-C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozilsulfanil)-metil-5'-O-(terc-butildimetilszilil)-β-D-xilofuranozil]-5-metiluracil (109): 107-et (105 mg, 0.17 mmol) oldottunk absz. DMF-ben (1 ml), hozzáadtunk imidazolt (23 mg, 0.34 mmol, 2 ekv.) és TBDMSCl-t (27 mg, 0.18 mmol, 1.05 ekv.), és 2 napig kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 9/1→8/2→7/3). A termék fehér szilárd anyag (65 mg, 53%). [α]_D = +13.08 (c = 0.13, CHCl₃), R_f = 0.28 (DKM/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.57 (s, 1H, H-6), 5.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, H-1'), 5.25 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3''), 5.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-4''), 5.00 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2''), 4.62 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H-1''), 4.50 (s, 1H), 4.48 (s, 1H, H-4'), 4.20 – 4.13 (m, 3H, H-2' & H-6''ab), 3.88 (s, 2H, H-5''ab), 3.81 (ddd, *J* = 8.0, 4.5, 3.0 Hz, 1H, H-5''), 3.19 – 3.07 (m, 1H, SCH_{2a}), 2.89 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, SCH_{2b}), 2.87 – 2.83 (m, 1H, H-3'), 2.11 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.07 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.04 (s, 3H, CH₃ Ac), 2.01 (s, 3H, CH₃ Ac), 1.92 (s, 3H, CH₃ timin), 0.86 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 170.9, 170.3, 169.7, 169.6 (4C, 4 x CO Ac), 164.4, 152.0 (2C, C-2, C-4), 135.9 (1C, C-6), 110.2 (1C, C-5), 92.6 (1C, C-1'), 84.8 (1C, C-1''), 81.9 (1C, C-4'), 79.7 (1C, C-2'), 76.0 (1C, C-5''), 73.7 (1C, C-3''), 69.9 (1C, C-4''), 68.4 (C-2''), 63.2 (1C, C-5'), 62.5 (1C, C-6''), 47.6 (1C, C-3'), 29.1 (1C, SCH₂), 26.0 (3C, SiC(CH₃)₃), 20.8, 20.7 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.2 (1C, *t*-Bu C_q), 12.8 (1C, CH₃ timin), -5.5, -5.6 (2C, 2 x SiCH₃). MALDI-ToF MS: *m/z* számított C₃₁H₄₈N₂NaO₁₄SSi [M+Na]⁺ 755.2493, mért 755.2515.



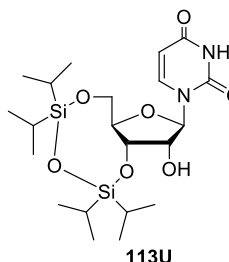
1-[2'-Dezoxi-2'-C-(*n*-propilsulfanilmetil)-3',5'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-β-D-arabinofuranozil]-uracil (111): 110-et (50 mg, 0.107 mmol) oldottunk toluolban, hozzáadtunk

PrSH-t (**37**) (29 μ l, 0.32 mmol, 3 ekv.), és 3 x 15 percig besugároztuk szobahőmérsékleten az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 99/1). A termék fehér szilárd anyag (23 mg, 39%). Az *arabino:ribo* arány 4:1. A reakciót megismételtük -80 °C-on, ekkor a hozam 68%, az *arabino:ribo* arány 12.5:1 volt. $[\alpha]_D$: +49.50 (c = 0.20, CHCl_3); R_f = 0.45 (DKM/aceton 95/5); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.26 (s, 1H, NH), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H-1'), 5.69 (dd, J = 8.1 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H-5), 4.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-3'), 3.97-3.94 (m, 1H, H-5'a), 3.82-3.79 (m, 2H, H-4', H-5'b), 2.75 (dd, J = 14.0 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 2.67 (dd, J = 12.8 Hz, J = 6.0 Hz, 1H, SCH_2a), 2.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H, SCH_2 propil), 2.35 (dd, J = 12.8 Hz, J = 7.9 Hz, 1H, SCH_2b), 1.54 (dd, J = 14.6 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, CH_2 propil), 0.99-0.87 (m, 21H, 6 x *t*-Bu- CH_3 , CH_3 propil), 0.15, 0.13, 0.12, 0.11 (4x s, 12H, 4 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.6, 150.6 (2C, 2 x CO), 141.2 (1C, C-6), 101.7 (1C, C-5), 85.7 (2C, C-1', C-4'), 73.1 (1C, C-3'), 61.2 (1C, C-5'), 50.5 (1C, C-2'), 35.0 (1C, SCH_2 propil), 29.0 (1C, SCH_2), 26.1, 25.8 (6C, 6 x *t*-Bu- CH_3), 22.8 (1C, CH_2 propil), 18.5, 18.0 (2C, 2 x *t*-Bu- C_q), 13.5 (1C, CH_3 propil), -4.1, -4.3, -5.2, -5.3 (4C, 4 x CH_3); MALDI-TOF MS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 567.271, mért 567.290.

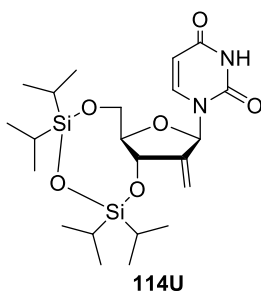


1-[2'-Dezoxi-2'-C-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozilsulfanil)-metil-3',5'-di-O-(*terc*-butildimetilszilil)- β -D-arabinofuranozil]-uracil (112**):** **110-et** (50 mg, 0.107 mmol) oldottunk toluolban, hozzáadtuk **45-öt** (58 mg, 0.16 mmol, 1.5 ekv.), és 3 x 15 percig besugároztuk szobahőmérsékleten az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1 $\rightarrow$ 85/15). A termék fehér szilárd anyag (60 mg, 68%). Az *arabino:ribo* arány 5:1. A reakciót megismételtük -80 °C-on, ekkor a hozam 89%, az *arabino:ribo* arány 10:1 volt. $[\alpha]_D$ = -1.94 (c = 0.15, CHCl_3); R_f = 0.28 (hexán/aceton 7/3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.67 (s, 1H, NH), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-1'), 5.69 (dd, J = 8.1 Hz, J = 2.1 Hz, 1H, H-5), 5.21 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H-3''), 5.03 (t, J = 9.9 Hz, 1H, H-4''), 4.97 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H-2''), 4.42 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H-1''), 4.26 (dd, J = 12.4 Hz, J = 4.8 Hz, 1H, H-6''a), 4.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H-3'), 4.11 (dd, J = 12.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, H-6''b), 3.95 (dd, J = 11.8 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H-5'a), 3.79 (dd, J = 11.8 Hz, J = 2.0 Hz, 1H, H-5'b), 3.75-3.70 (m, 2H, H-4, H-5''), 3.01 (dd, J = 12.9 Hz, J = 4.5 Hz, 1H, SCH_2a), 2.88 (ddd, J = 17.0 Hz, J = 8.4 Hz, J = 4.6 Hz, 1H, H-2'), 2.46 (dd, J = 12.8 Hz, J = 9.6 Hz, 1H, SCH_2b), 2.10, 2.04, 2.02, 1.99 (4 x s, 12H, 4 x CH_3 Ac), 0.95, 0.91 (2 x s, 18H, 6 x *t*-Bu CH_3), 0.16, 0.12, 0.11, 0.10 (4 x s, 12H, 4 x CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.8, 170.2, 169.6, 169.5 (4C, 4 x CO Ac),

163.2, 150.3 (2C, C-2, C-4), 141.2 (1C, C-6), 102.4 (1C, C-5), 85.1 (1C, C-4'), 84.9 (1C, C-1'), 82.8 (1C, C-1''), 76.3 (1C, C-5''), 76.0 (1C, C-3''), 73.8 (1C, C-3'), 72.6 (1C, C-2''), 68.3 (1C, C-4''), 62.2 (1C, C-6''), 60.7 (1C, C-5'), 51.3 (1C, C-2'), 26.1, 25.8 (6C, 6 x *t*-Bu CH₃), 25.7 (1C, SCH₂), 20.9, 20.7, 20.6 (4C, 4 x CH₃ Ac), 18.6, 17.9 (2C, 2 x *t*-Bu C_q), -4.0, -4.2, -5.3 (4C, 4 x CH₃); ESI-TOF MS: *m/z* számított C₃₆H₆₀N₂NaO₁₄SSi₂ [M+Na]⁺ 855.320, mért 855.322.



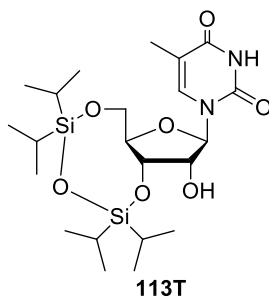
3',5'-O-(1,1,3,3-Tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-ribofuranózil-uracil (113U): 33U-t (1.68 g, 6.87 mmol) oldottunk absz. piridinben (20 ml), hozzáadtunk 1,3-diklór-1,1,3,3-tetraizopropildisziloxánt (2.3 ml, 7.2 mmol, 1.05 ekv.), és 1 éjszakán át kevertettük. Másnap bepároltuk a reakcióelegyet, a maradékot feloldottuk EtOAc-ban (100 ml), majd 10% NaHSO₄-tal extraháltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2). A termék fehér hab (2.54 g, 76%). [α]_D = +10.8 (c = 0.12, CHCl₃), R_f = 0,15 (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.98 (s, 1H, NH), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.75 (s, 1H, H-1'), 5.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.31 (dd, *J* = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 16.4, 12.1 Hz, 3H), 4.01 (dd, *J* = 13.2, 2.2 Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 28H, 8 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.8, 150.5 (2C, 2 x CO), 140.0 (1C, C-6), 102.1 (1C, C-5), 91.1, 82.0, 75.2, 68.8 (4C, C-1', C-2', C-3', C-4'), 60.2 (1C, C-5'), 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 17.0, 16.9 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 13.5, 13.1, 13.0, 12.6 (4C, 4 x CH *i*-Pr). MS: *m/z* számított C₂₁H₃₈N₂NaO₇Si₂ [M+Na]⁺ 509.212, mért 509.167.



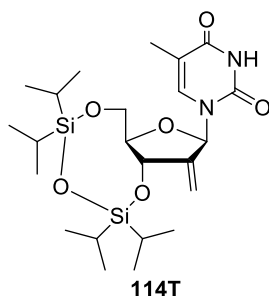
2'-Dezoxi-2'-metilidén-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-eritropentofuranózil-uracil (114U): 113U-t (1.54 g, 3.17 mmol) oldottunk 25 ml MeCN-ben, hozzáadtunk IBX-et (2.67 g, 9.52 mmol, 3 ekv.), és 5 órán keresztül kevertettük 100 °C-on. Ezután meghígítottuk EtOAc-tal, celiten szűrtük és a szűrletet bepároltuk.

MePPh₃Br-t (2.8 g, 7.92 mmol, 2.5 ekv.) szuszpendáltunk absz. THF-ben (20 ml), majd argonnal átöblítettük a lombikot, *t*-BuOK-t (0.89 g, 7.92 mmol, 2.5 ekv.) adtunk hozzá, és 2 órán

át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután behűtöttük -78 °C-ra, és hozzáadtuk a keton nyersterméket. Egy éjszakán át 0-4 °C-on tároltuk a reakcióelegyet, majd másnap meghígítottuk DKM-nal (200 ml), és extraháltuk telített NH₄Cl oldattal. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→85/15). A termék fehér hab (653 mg, 43%). $[\alpha]_D = -9.6$ ($c = 0.30$, CHCl₃), $R_f = 0.13$ (hexán/aceton 8/1), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.18 (s, 1H, NH), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.53 (s, 1H, H-1'), 5.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 5.56 (s, 1H, exometilén H_a), 5.45 (s, 1H, exometilén H_b), 4.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.16 (dd, $J = 13.1, 1.4$ Hz, 1H, H-5'a), 4.05 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H, H-5'b), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4'), 1.07 (m, 28H, 8x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.0 (1C, C-4), 150.8 (1C, C-2), 146.6 (1C, C-2'), 139.9 (1C, C-6), 112.2 (1C, exometilén CH₂), 102.7 (1C, C-5), 83.9 (1C, C-1'), 83.1 (1C, C-4'), 69.8 (1C, C-3'), 60.4 (1C, C-5'), 17.5, 17.4, 17.3, 17.0, 17.0, 16.9, 16.9 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 13.6, 13.0, 12.9, 12.5 (4C, 4 x CH *i*-Pr). MALDI-TOF MS: m/z számított C₂₂H₃₈N₂NaO₆Si₂ [M+Na]⁺ 505.217, mért 505.182.

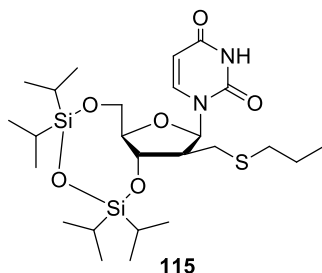


3',5'-O-(1,1,3,3-Tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-ribofuranozil-timin (113T): 33T-t (3.54 g, 13.74 mmol) oldottunk 40 ml absz piridinben, hozzáadtuk a 1,3-diklór-1,1,3,3-tetraizopropildisziloxánt (4.6 ml, 14.4 mmol, 1.05 ekv.), és egy éjszakán át kevertettük. Másnap bepároltuk, a maradékot feloldottuk EtOAc-ban (400 ml) és 10% NaHSO₄-tal extraháltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2). A termék fehér hab (5.81 g, 84%). $[\alpha]_D = -15.0$ ($c = 0.18$, CHCl₃), $R_f = 0.26$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.22 (s, 1H, NH), 7.56 (s, 1H, H-6), 5.73 (s, 1H, H-1'), 4.37 – 4.27 (m, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 3H), 4.01 (dd, $J = 13.4, 2.6$ Hz, 1H, H-5'a), 1.91 (s, 3H, CH₃ timin), 1.12 – 0.96 (m, 28H, 6 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.4, 150.6 (2C, 2 x CO), 135.6 (1C, C-6), 110.6 (1C, C-5), 91.3, 81.9, 75.1, 68.7 (4C, C-1', C-2', C-3', C-4'), 60.1 (1C, C-5'), 17.5, 17.4, 17.3, 17.1, 17.0, 16.9 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 13.5, 13.0, 12.8, 12.7, 12.5 (5C, 4 x CH *i*-Pr, CH₃ timin), MS: m/z számított C₂₂H₄₀N₂NaO₇Si₂ [M+Na]⁺ 523.227, mért 523.172.



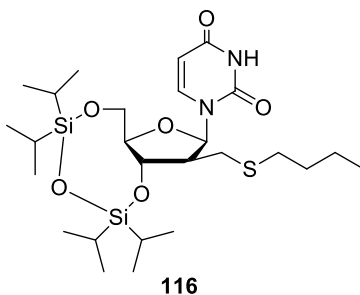
2'-Dezoxi-2'-metilidén-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-eritro-pentofuranozil-timin (114T): 113T-t (5.5 g, 10.9 mmol) oldottunk 40 ml MeCN-ben, majd hozzáadtunk IBX-et (9.2 g, 32.9 mmol, 3 ekv.), és 5 órán keresztül kevertettük 100 °C-on. Ezután meghígítottuk EtOAc-tal, celiten szűrtük, és a szűrletet bepároltuk.

MePPh₃Br-t (11.75 g, 32.9 mmol, 3 ekv.) szuszpendáltunk absz. THF-ben (30 ml), majd kiargonoztuk, *t*-BuOK-t (3.7 g, 32.9 mmol, 3 ekv.) adtunk hozzá, és 2 órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután behűtöttük -78 °C-ra és hozzáadtuk a keton nyersterméket. Egy éjszakán át 0-4 °C-on tároltuk a reakcióelegyet, majd másnap meghígítottuk DKM-nal (200 ml), és extraháltuk telített NH₄Cl oldattal. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→85/15→8/2). A termék színtelen szirup (2.4 g, 43%). $[\alpha]_D = -36.1$ (*c* = 0.18, CHCl₃), *R_f* = 0.27 (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.49 (s, 1H, NH), 7.12 (s, 1H, H-6), 6.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-1'), 5.49 (dd, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H, exometilén H_a), 5.48 – 5.45 (m, 1H, exometilén H_b), 4.86 (dd, *J* = 8.8, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 4.15 (dd, *J* = 13.3, 2.0 Hz, 1H, H-5'_a), 4.05 (dd, *J* = 13.2, 2.8 Hz, 1H, H-5'_b), 3.67 (dt, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, H-4'), 1.89 (s, 3H, CH₃ timin), 1.08 (dd, *J* = 19.6, 4.7 Hz, 28H, 28H, 8x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.0, 150.9 (2C, 2 x CO), 147.1 (1C, C-2'), 135.6 (1C, C-6), 112.1, 111.5 (2C, exometilén CH₂, C-5), 83.5, 82.8, 70.2 (3C, C-1', C-4', C-3'), 60.2 (1C, C-5'), 17.5, 17.3, 17.1, 17.1, 17.1, 16.9 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 13.7, 13.1, 12.7, 12.6, 12.6 (5C, 4 x CH *i*-Pr, CH₃ timin). MALDI-ToF MS: *m/z* számított C₂₃H₄₀N₂NaO₆Si₂ [M+Na]⁺ 519.232, mért 519.171.

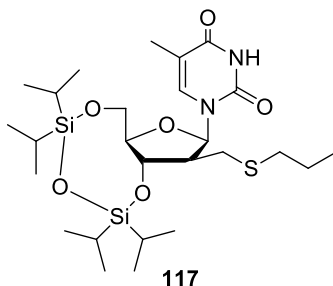


2'-Dezoxi-2'-C-propilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-uracil (115): 114U-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk PrSH-t (37) (307 μl, 3.31 mmol, 8 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig 0 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton

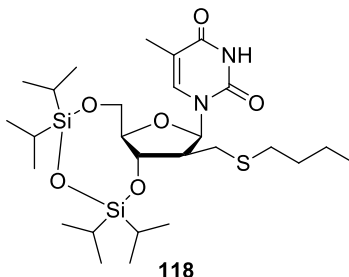
9/1). A termék színtelen szirup (136 mg, 59%), *arabino:ribo* arány 14:1. $[\alpha]_D = +18.9$ ($c = 0.18$, CHCl_3), $R_f = 0.20$ (hexán/aceton 8/2), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.79 (s, 1H, NH), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.23 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 4.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 4.11 (dd, $J = 13.4, 1.8$ Hz, 1H, H-5'a), 4.01 (dd, $J = 13.1, 2.6$ Hz, 1H, H-5'b), 3.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 2.86 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H, H-2', SCH_{2a}), 2.59 – 2.50 (m, 1H, SCH_{2b}), 2.39 (td, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.52 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.11–0.99 (m, 28H 8 x CH_3 *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9, 150.9 (2C, 2 x CO), 102.0 (1C, C-5), 84.2 (2C, C-1', C-4'), 60.4 (1C, C-5'), 49.3 (1C, C-2'), 35.6 (1C, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.9 (1C, SCH_2), 22.6 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.1, 17.0, 17.0 (8C, 8 x CH_3 *i*-Pr), 14.1, 13.4, 13.0, 12.8, 12.6 (5C, 4 x CH *i*-Pr, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). MALDI-ToF MS: m/z számított $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 597.246, mért 597.303.



2'-Dezoxi-2'-C-butilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-uracil (116): 114U-t (200 mg, 0.41 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk BuSH-t (70) (360 μl , 3.31 mmol, 8 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig 0 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék színtelen szirup (164 mg, 69%), *arabino:ribo* arány 20:1. $[\alpha]_D = +16.2$ ($c = 0.26$, CHCl_3), $R_f = 0.32$ (hexán/aceton 8/2), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.77 (s, 1H, NH), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.23 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-1'), 5.69 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 4.11 (dd, $J = 13.3, 1.8$ Hz, 1H, H-5'a), 4.01 (dd, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5'b), 3.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-4'), 2.89 – 2.81 (m, 2H, H-2', SCH_{2a}), 2.57 – 2.50 (m, 1H, SCH_{2b}), 2.41 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47 (dt, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 – 1.29 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06 (dt, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 28H, 8 x CH_3 *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.9, 150.8 (2C, 2 x CO), 102.0 (1C, C-5), 84.2 (2C, C-1', C-4'), 60.4 (1C, C-5'), 49.3 (1C, H-2'), 33.2 (1C, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.4 (1C, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 29.0 (1C, SCH_2), 21.9 (1C, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.1, 17.1 (8C, 8 x CH_3 *i*-Pr), 14.1, 13.7, 13.0, 12.8, 12.6 (5C, 4 x CH *i*-Pr, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). MALDI-ToF MS: m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{SSi}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 611.262, mért 611.317.

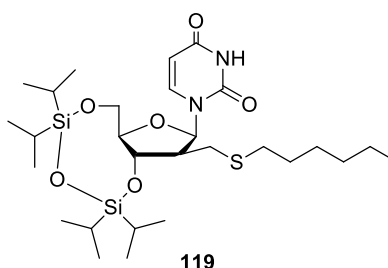


2'-Dezoxi-2'-C-propilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-timin (117): 114T-t (200 mg, 0.40 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtuk PrSH-t (37) (300 μl, 3.22 mmol, 8 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig 0 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→85/15). A termék színtelen szirup (169 mg, 74%). *Arabino:ribo* arány 30:1. $[\alpha]_D = -17.0$ ($c = 0.10$, CHCl₃), $R_f = 0.25$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.60 (s, 1H, NH), 7.33 (s, 1H, H-6), 6.24 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1'), 4.38 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-3'), 4.13 (dd, $J = 13.3$, 1.2 Hz, 1H, H-5'a), 4.04 (dd, $J = 13.0$, 2.2 Hz, 1H, H-5'b), 3.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4'), 2.85 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-2'), 2.51 (dd, $J = 13.4$, 8.7 Hz, 1H, SCH_{2a}), 2.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂S), 1.93 (s, 3H, CH₃ timin), 1.54 (dd, $J = 14.6$, 7.3 Hz, 2H, CH₃CH₂), 1.16 – 0.99 (m, 28H, 4 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, PrCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.1, 150.7 (2C, 2 x CO), 110.4 (1C, C-5), 84.1 (2C, C-1', C-4'), 71.3 (1C, C-3')*, 60.5 (1C, C-5'), 49.4 (1C, C-2'), 35.5 (1C, CH₃CH₂CH₂S), 29.3 (1C, SCH₂), 22.7 (1C, CH₃CH₂), 17.5, 17.4, 17.3, 17.2, 17.2 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 14.1, 13.4, 13.1, 12.7, 12.7 (6C, 4 x CH *i*-Pr, CH₃ timin, CH₃ Pr). *Csak HSQC-ben látható. MALDI-ToF MS: m/z számított C₂₆H₄₈N₂NaO₆Si₂ [M+Na]⁺ 611.262, mért 611.217.

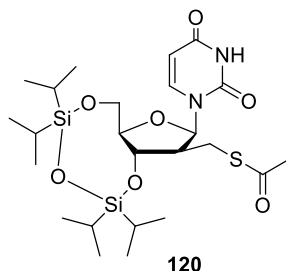


2'-Dezoxi-2'-C-butilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-timin (118): 114T-t (200 mg, 0.40 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk BuSH-t (70) (350 μl, 3.22 mmol, 8 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig 0 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék színtelen szirup (138 mg, 59%) színtelen szirup, *arabino:ribo* arány 30:1. $[\alpha]_D = -13.2$ ($c = 0.25$, CHCl₃), $R_f = 0.34$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.61 (s, 1H, NH), 7.31 (s, 1H, H-6), 6.22 (s, 1H, H-1'), 4.35 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 4.11 (dd, $J = 13.2$,

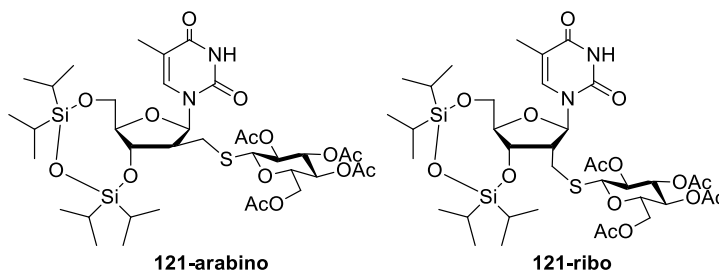
1.7 Hz, 1H, H-5'a), 4.01 (dd, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 1H, H-5'b), 3.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4'), 2.84 – 2.79 (m, 2H, H-2', SCH_{2a}), 2.49 (dd, $J = 13.7, 8.7$ Hz, 1H, SCH_{2b}), 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.90 (s, 3H, CH₃ timin), 1.45 (dd, $J = 14.8, 7.5$ Hz, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33 – 1.28 (m, 2H, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.14 – 0.99 (m, 28H, 8 x CH₃ *i*-Pr, 4x CH *i*-Pr), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, SCH₂CH₂CH₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 164.3, 150.8 (2C, 2 x CO), 110.3 (1C, C-5), 84.3, 84.0 (2C, C-1', C-4'), 60.4 (1C, C-5'), 49.3 (1C, C-2'), 33.0 (1C, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 31.4 (1C, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 29.3 (1C, SCH₂), 21.9 (1C, SCH₂CH₂CH₂CH₃), 17.5, 17.3, 17.2, 17.2, 17.1 (8C, 8 x CH₃ *i*-Pr), 14.1, 13.7, 13.0, 12.7, 12.6, 12.5 (6C, 4 x CH *i*-Pr, CH₃ timin, CH₃ Bu). MALDI-ToF MS: m/z számított C₂₇H₅₀N₂NaO₇SSi₂ [M+Na]⁺ 625.278, mért 625.331.



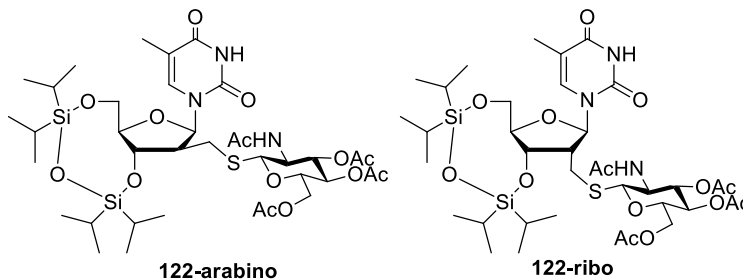
2'-Dezoxi-2'-C-hexilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-uracil (119): 114U-t (90 mg, 0.186 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtunk HexSH-t (72) (211 μ l, 1.49 mmol, 8 ekv.), és besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer**-nek megfelelően. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1). A termék szintelen szirup (63 mg, 58%), *arabino:ribo* arány 9:1. $[\alpha]_D = +17.8$ ($c = 0.18$ CHCl₃), $R_f = 0.26$ (hexán/aceton (8/2)), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6), 6.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-1') 5.70 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, H-5), 4.36 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 4.13 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H, H-5'a), 4.03 (dd, $J = 13.2, 2.8$ Hz, 1H, H-5'b), 3.77 (dt, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H, H-4'), 2.90 – 2.84 (m, 3H, H-2', SCH₂), 2.59 – 2.51 (m, 3H), 2.43 (td, $J = 7.2, 3.6$ Hz, 4H), 1.49 (dd, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 4H), 1.35 – 1.22 (m, 19H), 1.12-1.04 (m, 28H, 8 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr) 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃ *i*-Pr). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (pm) 163.7, 150.8 (2C, 2 x CO), 102.1 (1C, C-5), 84.3 (1C, C-1'), 49.4 (1C, C-2'), 33.7, 31.5, 29.4, 29.0, 28.6, 22.6 (6C, 6 x CH₂), 17.6, 17.5, 17.4, 17.3, 17.3, 17.2, 14.1, 13.1, 12.9, 12.6 (13C, 8 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr, CH₃ Hex). MALDI-TOF MS: m/z számított C₂₈H₅₂N₂NaO₆SSi₂ [M+Na]⁺ 623,298, mért 623,362.



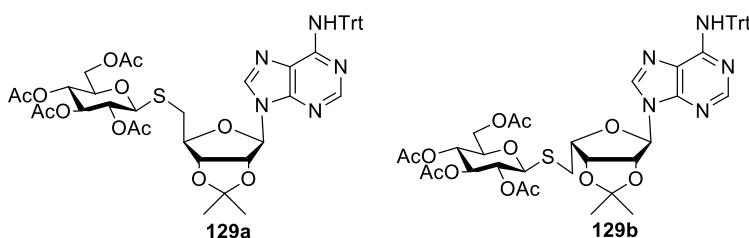
2'-Dezoxi-2'-C-acetilszulfanilmetil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-uracil (120): 114U-t (90 mg, 0.186 mmol) oldottunk THF-ben (1 ml), hozzáadtuk AcSH-t (79) (104 μl, 1.49 mmol, 8 ekv.), és besugároztuk 3 x 15 percig az **Általános módszer**-nak megfelelően. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→8/2). A termék színtelen szirup (59 mg, 57%), *arabino:ribo* arány 8:1. $[\alpha]_D^{25} = +14.7$ ($c = 0.15$ CHCl₃), $R_f = 0.25$ (hexán/aceton 8/2), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 6.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 5.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 4.24 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-3'), 4.14 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 3.48 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 2H, H-2'), 2.30 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.14 – 1.01 (m, 28H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 194.4 (1C, CO Ac), 163.4, 150.6 (2C, C-2, C-4), 140.6, 102.5 (2C, C-6, C-5), 84.2 (1C, C-1'), 71.0, 65.9, 60.2, 49.7 (1C, C-2'), 30.5 (1C, CH₃ Ac), 25.3 (1C, SCH₂), 17.5, 17.5, 17.36, 17.2, 17.1, 15.4, 14.11, 13.1, 12.95, 12.7 (12C, 8 x CH₃ *i*-Pr, 4 x CH *i*-Pr). MALDI-TOF MS: m/z számított C₂₈H₅₂N₂NaO₆SSi₂ [M+Na]⁺ 581,215 mért 581,264.



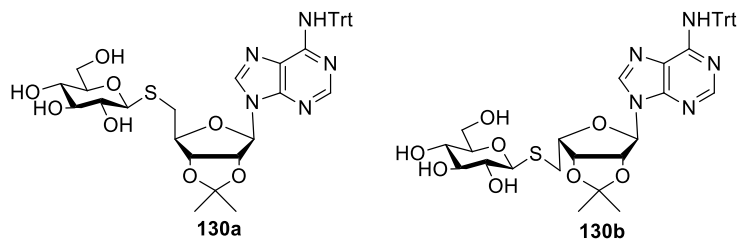
2'-Dezoxi-2'-C-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glükopiranozilszulfanil)metil]-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-timin (121-ribo) és 2'-Dezoxi-2'-C-[(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glükopiranozilszulfanil)metil]-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-ribofuranosil-timin (121-arabino): 114T-t (100 mg, 0.2 mmol) oldottunk toluol/DKM 1:1 arányú elegyében, hozzáadtunk 45-t (88 mg, 0.24 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk 0 °C-on 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 8/2→7/3). A termék fehér hab (116 mg, 67%). Az *arabino:ribo* arány ~0.9:1. A reakciót megismételtük -80 °C-on, a hozam ekkor 69%, az *arabino:ribo* arány ~0.7:1 volt. $R_f = 0.49$ (hexán/aceton 6/4), MALDI-ToF MS: m/z számított C₃₇H₆₀N₂NaO₁₅SSi₂ [M+Na]⁺ 883.3151, mért 883.3215.



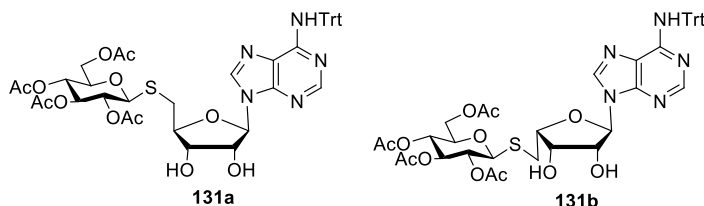
2'-Dezoxi-2'-C-[(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-β-D-glükopiranozil-szulfanil)metil]-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-arabinofuranozil-timin (122-ribo) és **2'-Dezoxi-2'-C-[(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-β-D-glükopiranozilszulfanil)metil]-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraizopropildisziloxán-1,3-diil)-β-D-ribofuranosil-timin (122-arabino):** 114T-t (100 mg, 0.2 mmol) oldottunk toluol/MeOH 2:1 arányú elegyében, hozzáadtuk **46**-ot (88 mg, 0.24 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk 0 °C-on 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 7/3→65/35). A termék fehér szilárd anyag (119 mg, 60%). Az *arabino:ribo* arány ~2.3:1. $R_f = 0.19$ (hexán/aceton 6/4), MALDI-ToF MS: m/z számított $C_{37}H_{61}N_3NaO_{14}SSi_2$ $[M+Na]^+$ 882.3310, mért 883.3351.



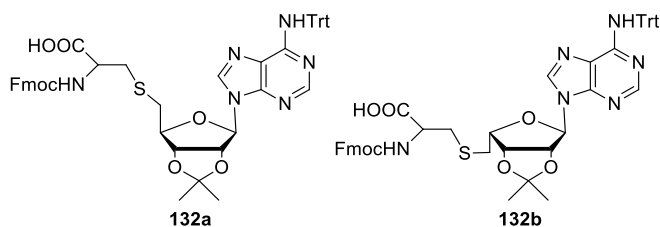
2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-5'-tio-6-N-tritil-adenozin (129a) és **1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-5'-tio-α-L-lixofuranozil]-N-tritil-adenin (129b):** 128-at (200 mg, 0.3766 mmol) oldottunk toluolban (2 ml), hozzáadtunk **45**-öt (164 mg, 0.452 mmol, 1.2 ekv.), majd besugároztuk 3 x 15 percig -80 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 85/15→8/2→6/4). A termék fehér szilárd anyag (213 mg, 64%) a **129a** és **129b** aránya 1:3. $R_f = 0.1$ (hexán/aceton 8/2), A **129b** adatai (a keverék spektruma alapján): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.98, 7.83 (2 x s, 2 x 1H, H-2, H-8), 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 8H, arom.), 7.29 – 7.19 (m, 13H, arom.), 6.98 (s, 1H, NH), 5.98 (s, 1H, H-1'), 5.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 2H), 5.08 (td, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 3H), 4.64 – 4.56 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.09 (dt, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 2H), 3.65 (ddd, $J = 10.0, 4.3, 2.2$ Hz, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.7, 7.6$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.57 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.41 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 170.5, 170.2, 169.4, 169.3 (4C, 4 x CO Ac), 154.2 (1C, C_q adenin), 152.4 (2C, C-2, C-8), 148.3, 144.9 (3C, 3 x arom C_q), 129.0, 127.9, 127.0 (15C, 15 x arom.), 121.3 (1C, C_q adenin), 113.4 (1C, C_q *i*-propilidén), 90.2, 85.0, 84.1, 83.6, 81.3, 76.0, 74.0, 69.9, 68.2 (9C, vázszenek), 71.4 (1C, C_q N-Trt), 61.9 (1C, C-6'), 28.3 (1C, C-5'), 26.4, 25.1 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 20.7, 20.6 (4C, 4 x CH_3 Ac). MALDI-ToF MS: m/z számított $C_{46}H_{49}N_5NaO_{12}S^+$ $[M+Na]^+$ 918.30, mért 918.434.



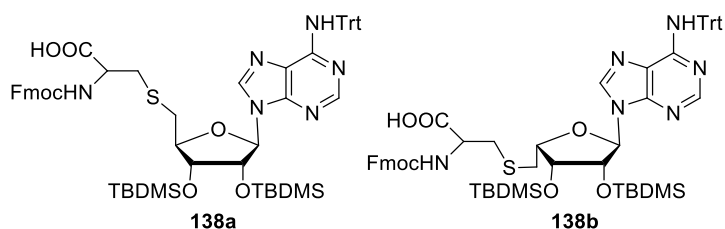
2',3'-O-Izopropilidén-5'-S-(β -D-glükopiranozil)-5'-tio-6-N-tritil-adenozin (130a) és 1-[2',3'-O-izopropilidén-5'-S-(β -D-glükopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-N-tritil-adenin (130b): 129-et (150 mg, 0.166 mmol) oldottunk absz. MeOH-ban (2.5 ml) majd az oldat pH-ját NaOMe-tal ~ 10 -re állítottuk be, és 1 éjszakán át kevertettük. Másnap Amberlite IR-120 (H^+) gyantával semlegesítettük, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk ($CHCl_3/MeOH$ 95/5 $\rightarrow$ 9/1). A termék fehér szilárd anyag (119 mg, 98%) (ribo:lixo arány 1:3). $R_f = 0.36$ (DKM/MeOH 9/1). A főtermék adatai (a keverék spektrum alapján): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.96 (s, 2H, H-2, H-8), 7.34-7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 8H, arom.), 7.25-7.11 (m, 14H, arom.), 5.99 (s, 1H, H-1'), 5.55 (br. s, 1H, OH), 5.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, H-2'), 5.11 – 5.08 (m, 1H, H-3'), 4.52 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.23 (s, 2H), 3.20 – 3.03 (m, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 1.26 (s, 6H, 2 x CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 154.1, 148.4 (2C, 2 x C_q adenin), 144.9 (3C, 3 x arom C_q), 129.1, 128.0, 127.0 (15C, arom.), 120.8 (1C, C_q adenin), 113.4 (1C, *i*-propilidén), 90.0, 86.6, 85.0, 83.6, 81.1, 79.8, 77.9, 72.7, 69.3 (9C, vázszenek), 71.5 (1C, Trt- C_q), 61.4 (1C, C-6''), 29.2 (1C, C-5'), 26.3, 25.0 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-ToF MS: m/z számított $C_{38}H_{41}N_5NaO_8S$ $[M+Na]^+$ 750.2574, mért 750.2568.



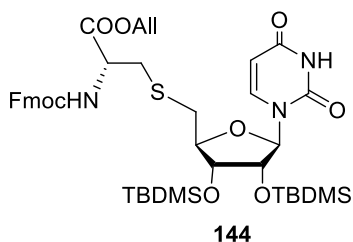
5'-S-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-5'-tio-6-N-tritil-adenozin (131a) és 1-[5'-S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-5'-tio- α -L-lixofuranozil]-N-tritil-adenin (131b): 129-et (258 mg, 0.288 mmol) oldottunk 90%-os vizes TFA oldatban (5 ml), majd hozzáadtunk Et_3SiH -t (149 μ l, 0.864 mmol, 3 ekv.), és 2 órán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet toluollal hígítottuk, bepároltuk és toluolt hajtottunk le róla. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk ($CHCl_3/MeOH$ 97/3 $\rightarrow$ 95/5 $\rightarrow$ 9/1). A termék fehér szilárd anyag (92 mg, 52%) ribo:lixo arány 1:3. $R_f = 0.74$ (DKM/MeOH 85/15), MALDI-ToF MS: m/z számított $C_{24}H_{31}N_5NaO_{12}S$ $[M+Na]^+$ 636.159, mért 636.160.



***N*-(9-Fluorenylmethoxikarbonil)-*S*-(5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-*N*-tritol-adenozin-5'-il)-*L*-cisztein (132a) és *N*-9-fluorenylmethoxikarbonil-*S*-[1-(5'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén- α -*L*-lixofuranó-1'-il)-adenin]-5'-il-*L*-cisztein (132b):** 128-at (300 mg, 0.564 mmol) oldottunk toluol/MeOH 2:3 arányú elegyében (5 ml), hozzáadtunk **40**-et (233 mg, 0.677 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk 3 x 15 percig -80 °C-on az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 100/5). A termék fehér szilárd anyag (324 mg, 66%) (ribo:lixo arány 2:1). R_f = 0.29 (DKM/MeOH 90/5), A főtermék adatai (a keverék spektruma alapján): ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 8.44 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 7.51 (s, 2H), 7.42 – 7.15 (m, 39H), 6.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.14 (m, 8H), 2.91 – 2.69 (m, 6H), 2.51 (s, 2H), 1.49 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.27 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 155.8 (1C, CO Fmoc), 153.7 (1C, C_q adenin), 148.0 (1C, C_q adenin), 144.9, 143.9, 140.7 (7C, arom C_q), 128.6, 127.7, 127.1, 126.6, 125.3, 125.2, 120.1 (23C, arom), 120.9 (1C, C_q adenin), 113.3 (1C, C_q *i*-propilidén), 89.4, 85.3, 83.2, 80.8 (4C, vázszenek), 70.4 (1C, C_q N-Trt), 65.6 (1C, CH_2 Fmoc), 55.0 (1C, C- α), 46.7 (1C, C-9 fluorén), 33.8, 32.3 (2C, 2 x SCH_2), 26.9, 25.1 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{S}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 897.31, mért 897.61.

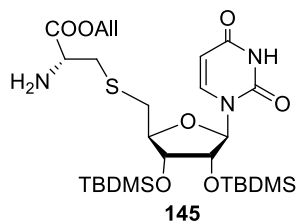


***N*-(9-Fluorenylmethoxikarbonil)-*S*-(5'-dezoxi-2',3'-*di-O-terc*-butildimetilszilil-*N*-tritol-adenozin-5'-il)-*L*-cisztein (138a) és *N*-9-fluorenylmethoxikarbonil-*S*-[1-(5'-dezoxi-2',3'-*di-O-terc*-butildimetilszilil- α -*L*-lixofuranó-1'-il)-adenin]-5'-il-*L*-cisztein (138b):** 137-et (200 mg, 0.278 mmol) oldottunk toluol/MeOH 2:3 arányú elegyében (2 ml), hozzáadtuk **40**-et (114 mg, 0.333 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk 3 x 15 percig -80 °C-on az **Általános módszer**-nek megfelelően. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl_3 /MeOH 100/2→95/5→9/1→8/2). A termék fehér hab (214 mg, 73%) fehér hab, a *lixo* és *ribo* izomerek 1:1 arányú keveréke. R_f = 0.26 (CHCl_3 /MeOH 98/2) MALDI-FOF MS m/z számított $\text{C}_{59}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{NaO}_7\text{SSi}_2^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1085.45, mért 1085.49.



***N*-(9-Fluorenylmethoxikarbonil)-*S*-(5'-dezoxi-2',3'-*O*-*t*-butildimetilszilil-uridin-5'-il)-*L*-**

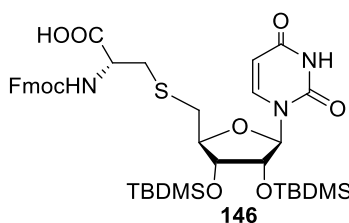
cisztein-allilészter (144): **142**-t (197 mg, 0.5 mmol) oldottunk absz. DMF-ben és hozzáadtuk Cs₂CO₃-ot (163 mg, 0.5 mmol, 0.1 ekv.), 0 °C-on hozzáadtuk a **143**-at (192 mg, 0.5 mmol, 1 ekv.), és 0 °C-on kevertettük 2 órán át. A reakcióelegyet bepároltuk és a nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetón 7/3). A termék halványsárga por (202 mg, 62%). R_f = 0.36 (hexán/acetón 7/3). [α]_D = +18.68 (c = 0.36, CHCl₃), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H, NH uracil), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH Fmoc), 7.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, ArH Fmoc), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH Fmoc), 7.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, ArH Fmoc), 5.97–5.84 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂), 5.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-5), 5.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1'), 5.35 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂a), 5.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH₂-CH=CH₂b), 4.67 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.41 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.25 – 4.21 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-4'), 3.17 (dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H, H-5'a), 3.03 (dd, *J* = 13.9, 5.7 Hz, 1H, H-5'b), 2.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.90, 0.88 (2xs, 18H, 2 x *t*-Bu), 0.09, 0.08, 0.07, 0.06 (4 x s, 12H, 4 x CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.3, 150.2 (2C, C-2, C-4), 155.9 (1C, CO cisztein), 143.8, 141.4 (4C, 4 x C_q Fmoc), 141.0 (1C, C-6), 131.4 (1C, CH₂-CH=CH₂), 127.9, 127.2, 125.2, 120.1 (8C, 8 x ArCH Fmoc), 119.3 (1C, CH₂-CH=CH₂), 102.5 (1C, C-5), 91.6 (1C, C-1'), 83.6, 74.5, 73.6 (3C, C-2', C-3', C-4'), 67.4, 66.5 (2C, CH₂ Fmoc, CH₂-CH=CH₂), 54.1 (1C, C-α), 47.2 (1C, C-9, fluorén), 35.8, 34.9 (2C, 2 x SCH₂), 25.9, 25.8 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.1, 18.0 (2C, 2 x *t*-BuC_q). MALDI-ToF MS *m/z* számított C₄₂H₅₉N₃NaO₉SSi₂ [M+Na]⁺ 860.3408 mért 860.3416.



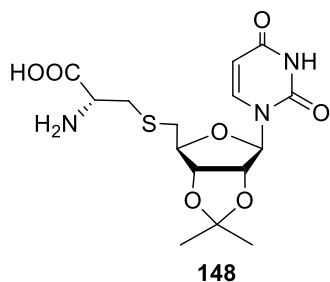
***S*-(5'-Dezoxi-2',3'-di-*O*-*terc*-butildimetilszilil-uridin-5'-il)-*L*-cisztein-allilészter (145):**

144-et (205 mg, 0.24 mmol) oldottunk absz. DMF-ben (1.83 ml), majd hozzáadtunk pirrolidint (120 μl), és szobahőmérsékleten kevertettük 15 percig. A reakcióelegyet bepároltuk és a nyertterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/EtOAc 8/2→7/3→1/1). A termék fehér hab (148 mg, 77%). [α]_D = +32.35 (c = 0.1793, CHCl₃), R_f = 0.32 (hexán/acetón 7/3). ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-6), 5.99 – 5.85 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂),

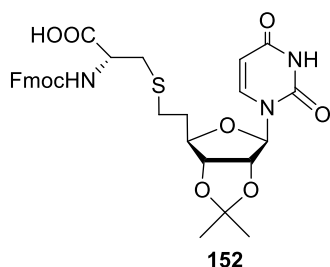
5.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 5.70 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1'), 5.38 – 5.30 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂a), 5.29 – 5.24 (m, 1H, CH₂-CH=CH₂b), 4.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH₂-CH=CH₂), 4.28 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.21 (dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, 1H, H- α), 3.93 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-3'), 3.72 (dd, $J = 6.9, 4.7$ Hz, 1H, H-4'), 3.04 (dd, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H, H-5'a), 2.97 (dd, $J = 14.0, 4.9$ Hz, 1H, H-5'b), 2.92 – 2.83 (m, 1H, H- β a), 2.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H- β b), 0.91 (s, 9H, *t*-Bu), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.11 (s, 3H, SiCH₃), 0.10 (s, 3H, SiCH₃), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.5, 150.3 (2C, C-2, C-4), 141.0 (1C, C-6), 131.8 (1C, CH₂-CH=CH₂), 119.0 (1C, CH₂-CH=CH₂), 102.5 (1C, C-5), 91.4 (1C, C-1'), 83.5, 74.7, 73.6 (3C, C-2', C-3', C-4'), 66.0 (1C, CH₂-CH=CH₂), 54.7 (1C, C- α), 38.3, 34.9 (2C, 2 x SCH₂), 26.0, 25.9 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.1, 18.1 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.1, -4.5, -4.5, -4.6 (4C, 4 x SiCH₃).



N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-S-(5'-deoxy-2',3'-di-O-*tert*-butildimethylsilyl-uridin-5'-il)-L-cisztein (146): 144-et (95 mg, 0.113 mmol) és Pd(PPh₃)₄-et (7.7 mg, 0.006 mmol, 0.06 ekv.) oldottunk absz THF-ben (0.7 ml), majd hozzáadtuk *p*-toluolszulfínát-Na-t (28.5 mg, 0.16 mmol, 1.4 ekv.) 400 μ l MeOH-ban oldva, és a reakcióelegyet ½ órán át kevertettük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 99/1 → 98/2 → 97/3 → 96/4 → 95/5). A termék fehér hab (73 mg, 81%). $[\alpha]_D = +35.71$ ($c = 0.014$, CHCl₃), $R_f = 0.26$ (DKM/MeOH 9/1) ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10.18 (s, 1H, NH uracil), 7.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 6.01 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-5), 5.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.72 – 4.55 (m, 1H), 4.52 – 4.27 (m, 4H), 4.20 (dd, $J = 13.1, 5.8$ Hz, 2H), 4.02 – 3.85 (m, 1H), 3.22 (dd, $J = 13.2, 2.0$ Hz, 1H, H-5'a), 3.00 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H, H-5'b), 2.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H, H- β ab), 0.89 (s, 9H, *t*-Bu), 0.87 (s, 9H, *t*-Bu), 0.08 (s, 3H, SiCH₃), 0.07 (s, 3H, SiCH₃), 0.05 (s, 3H, SiCH₃), 0.04 (s, 3H, SiCH₃). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 163.8, 150.4 (2C, C-2, C-4), 156.3 (1C, COOH) 143.8, 141.4 (4C, 4 x C_q Fmoc), 139.5 (1C, C-6), 127.9, 127.2, 125.3, 120.1 (8C, 8 x ArCH Fmoc), 100.0 (1C, C-5), 92.4 (1C, C-1'), 84.4, 84.3, 73.7 (3C, C-2', C-3', C-4'), 67.4 (1C, CH₂ Fmoc), 47.2 (1C, C-9 Fmoc), 29.8 (2C, 2 x SCH₂), 26.0, 25.9 (6C, 2 x SiC(CH₃)₃), 18.1, 18.0 (2C, 2 x *t*-BuC_q), -4.0, -4.1, -4.5, -4.7 (4C, 4 x SiCH₃).



S-(5'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-uridin-5'-il)-L-cisztein (148): Ciszteint (184 mg, 1.52 mmol, 3.0 ekv.) oldottunk 1M vizes NaOH oldatban (2.4 ml), hozzáadtuk a **147**-et (200 mg, 0.51 mmol), és a reakcióelegyet 80 °C-on kevertettük 2 órán át. Ezután semlegesítettük Amberlite IRC-50 gyantával, szűrtük, bepároltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH/H₂O 6/5/0.5). A termék fehér hab (131 mg, 67%). $R_f = 0.42$ (DKM/MeOH/H₂O 6/5/0.5), ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ (ppm) 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.84 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.19 (dd, $J = 6.7, 1.5$ Hz, 1H, H-2'), 4.92 (dd, $J = 6.2, 4.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.39 (dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, 1H, H- α), 3.93 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H, H-4'), 3.36 (s, 1H, 0.3H), 3.21 (dd, $J = 14.5, 3.8$ Hz, 1H, H-5'a), 3.07 (dd, $J = 14.8, 7.8$ Hz, 1H, H-5'b), 2.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H- β ab), 1.61 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.41 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ (ppm) 199.3 (COOH), 166.8, 151.6 (2C, C-2, C-4), 144.1 (1C, C-6), 115.6 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.4 (1C, C-5), 93.5 (1C, C-1'), 85.9, 84.1, 83.0 (3C, C-2', C-3', C-4'), 53.9 (1C, C- α), 33.5, 33.1 (2C, 2 x SCH₂), 26.3, 24.6 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén).



N-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-S-(6'-dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-homouridin-6'-il)-L-cisztein (152): I: **151**-et (280 mg, 1 mmol) oldottunk 2 ml toluol és 3 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtunk **40**-et (412 mg, 1.2 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk -80 °C-on 3 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nagyon alacsony konverzió miatt hagytuk felmelegedni a reakcióelegyet szobahőmérsékletre, majd további 4 x 15 percig besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl₃/MeOH 92/8→9/1). A termék sárgásfehér szilárd anyag (209 mg, 34%).

II: **151**-t (100 mg, 0.357 mmol) oldottunk 2 ml toluol és 2 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtunk **40**-at (147 mg, 0.428 mmol, 1.2 ekv.) és besugároztuk -20 °C-on 4 x 15 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl₃/MeOH 92/8→9/1). A termék 84 mg (38%).

III: A **II** szerinti reakciót megismételtük 0 °C-on DMF/MeOH 2:1 arányú elegyében. Hozam: 34%.

IV: A **II** szerinti reakciót megismételtük 0 °C-on DMF/MeOH 1:3 arányú elegyében. Hozam: 40%.

V: A **II** szerinti reakciót megismételtük 0 °C-on toluol/MeOH 1:1-ben. Hozam: 43%.

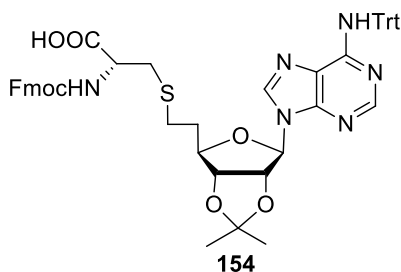
VI: A **II** szerinti reakciót megismételtük 0 °C-on DMF-ben. Hozam: 43%.

VII: **151**-öt (200 mg, 0.713 mmol) oldottunk 4 ml toluol és 4 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtuk **40**-at (294 mg, 0.856 mmol, 1.2 ekv.) és MAP-ot (10.7 mg, 0.0713 mmol, 0.1 ekv.). A reakcióelegyet 0 °C-on 4 x 15 percig besugároztuk az **Általános módszer** szerint. Minden besugárzás előtt újabb 0.1 ekv. MAP-ot és DPAP-t adtunk a reakcióelegyhez. A nyerterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl₃/MeOH 92/8→9/1). Hozam: 19%.

VIII: A **VII** szerinti reakciót megismételtük MeOH-ban. Hozam: 30%.

IX: A **II** szerinti reakciót megismételtük 0 °C-on, 1.5 ekv. tiol használatával. Hozam: 47%.

$[\alpha]_D = +2.67$ ($c = 0.15$, CHCl₃), $R_f = 0.21$ (CHCl₃/MeOH 9/1), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 11.41 (s, 1H, NH uracil), 7.88 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 6.89 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH cisztein), 5.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1'), 5.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 4.96 (dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.64 – 4.58 (m, 1H, H-3'), 4.32 (m, 1H, Fmoc metilén H-a), 4.25 – 4.17 (m, 2H, H-9 fluorén, Fmoc metilén H-b), 3.96 (dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz, 2H, H-4', H- α), 3.02 (dd, $J = 13.0, 3.1$ Hz, 1H, H- β a), 2.79 (dd, $J = 13.0, 7.8$ Hz, 1H, H- β b), 2.57 (dd, $J = 13.2, 6.8$ Hz, 2H, 2 x H-6'), 1.87 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H, H-5'ab), 1.41 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.23 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 163.2, 150.3 (2C, C-2, C-4), 155.6 (1C, CO Fmoc), 142.7 (1C, C-6), 144.0, 140.7 (4C, 4 x Arom C_q Fmoc), 127.6, 127.1, 125.3, 120.1 (8C, 8 x ArCH Fmoc), 113.5 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.0 (1C, C-5), 91.1 (1C, C-1'), 84.4, 83.5, 82.9 (1C, C-2', C-3', C-4'), 65.5 (1C, CH₂ Fmoc), 55.6 (1C, C- α), 46.7 (1C, C-9 fluorén), 34.7, 33.1 (2C, 2 x SCH₂), 27.7 (1C, C-5'), 27.0, 25.2 (2C, 2x *i*-propilidénCH₃). MALDI-TOF MS m/z számított C₃₁H₃₃N₃NaO₉S⁺, [M+Na]⁺ 646.18, mért 646.48.



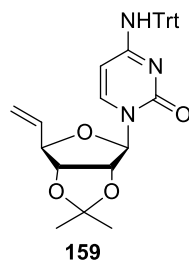
N-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-S-(6'-dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-N-tritil-homoadenozin-6'-il)-L-cisztein (154): **I:** **153**-at (200 mg, 0.365 mmol) oldottunk 2 ml toluol és 3

ml MeOH elegyében, majd hozzáadtunk **40**-et (150 mg, 0.438 mmol, 1.2 ekv.) és besugároztuk 4 x 15 percig az **Általános módszer**-nak megfelelően. Mivel a konverzió alacsony volt, hagytuk felmelegedni a reakcióelegyet szobahőre, és újabb 5 x 15 percig besugároztuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl₃/MeOH 97/3→9/1). A termék fehér szilárd anyag (92 mg, 28%).

II: 153-at (273 mg, 0.5 mmol) oldottunk 1ml DKM és 1 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtunk **40**-et (207 mg, 0.65 mmol, 1.3 ekv.), pirokatechint (66 mg, 0.6 mmol, 1.2 ekv.) és Et₃B-t (15% hexános oldat, 392 µl, 0.6 mmol, 1.2 equiv), és szobahőmérsékleten kevertettük. 3 óra múlva további 100 µl Et₃B-t adtunk hozzá, majd egy éjszakán át kevertettük. Másnap a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (CHCl₃/MeOH 97/3). A termék fehér szilárd anyag (167 mg, 38%).

III: Az **I** szerinti reakciót megismételtük 1.5 tiol használatával 0 °C-on. Hozam: 45%.

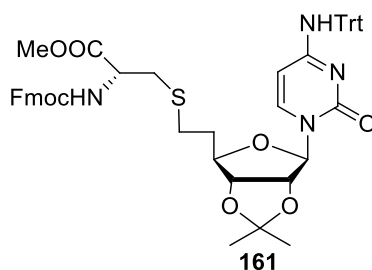
[α]_D = +13.13 (c = 0.16, CHCl₃), R_f = 0.31 (CH₂Cl₂/MeOH 90/5), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ (ppm) 7.88, 7.86 (2 x s, 2 x 1H, H-2, H-8), 7.71 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.58 (s, 1H), 7.42 – 7.10 (m, 26H, arom.), 6.14 (s, 1H, NH), 4.86 – 4.80 (m, 2H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.28 (m, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 4.12 (td, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 16.4, 5.9 Hz, 2H), 2.92 (dd, J = 12.5, 9.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H, CH₃ i-propilidén), 1.14 (s, 3H, CH₃ i-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ (ppm) 155.9 (1C, CO Fmoc), 152.8 (1C, C_q adenin), 150.9 (1C, CH adenin), 146.6, 146.1, 144.9, 143.9, 140.7 (7C, 7 x AromC_q), 128.7, 127.6, 127.0, 126.5, 125.3, 125.2 (23C, arom), 120.1 (1C, C_q adenin), 112.4 (1C, C_q i-propilidén), 85.3 (1C, C-1'), 84.4, 82.3, 81.5 (3C, C-2', C-3', C-4'), 70.3 (1C, N-TrtC_q), 65.7 (1C, CH₂ Fmoc), 55.3 (1C, C- α), 46.7 (1C, C-9 fluorén), 35.7, 35.6 (2C, 2 x SCH₂), 29.0 (1C, C-5'), 25.7, 24.4 (2C, 2 x CH₃ i-propilidén). MALDI-ToF MS: m/z számított C₅₁H₄₈N₆NaO₇S [M+Na]⁺ 911.3, mért 911.3.



5'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-5'-metilén-N-tritil-citidin (159): **158-at** (1.84 g, 3.5 mmol) feloldottunk MeCN-ben (30 ml), és hozzáadtunk IBX-et (2.95 g, 10.5 mmol, 3 ekv.), majd 100 °C-on kevertettük 1 órán át. Ezután a reakcióelegyet meghígítottuk EtOAc-tal (200 ml), celiten szűrtük és bepároltuk.

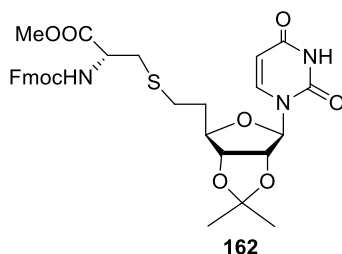
MePPh₃Br-t (3.75 g, 10.5 mmol, 3 ekv.) szuszpendáltunk absz. THF-ben (15 ml), majd Ar alatt hozzáadtunk t-BuOK-t (1.18 g, 10.5 mmol, 3 ekv.) és 2 órán át kevertettük

szobahőmérsékleten. A szuszpenziót behűtöttük -78 °C-ra, majd hozzáadtuk az aldehid nyersterméket, és 1 éjszakán át 0-4 °C-on tároltuk a reakcióelegyet. Másnap meghígítottuk DKM-nal (300 ml), extraháltuk telített NH₄Cl oldattal, majd a szerves fázist szárítottuk Na₂SO₄-en, szűrtük és bepároltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/acetone 95/5). A termék fehér hab (1.27 g, 67%). $R_f = 0.31$ (hexán/acetone 7/3), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.34 – 7.21 (m, 15H, arom.), 6.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (s, 1H, NH), 6.15 – 6.03 (m, 1H, H-5'), 5.46 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.31 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, H-6'a), 5.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-6'b), 5.12 (dd, $J = 6.4, 0.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-5), 4.82 (dd, $J = 6.3, 4.3$ Hz, 1H, H-3'), 4.49 (dd, $J = 7.8, 4.2$ Hz, 1H, H-4'), 1.55 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.32 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.0 (1C, C-4), 154.7 (1C, C-2), 143.9 (3C, 3 x arom C_q), 143.5 (1C, C-6), 135.9 (1C, C-5'), 128.8, 128.5, 127.7 (15C, arom.), 118.6 (1C, C-6'), 113.9 (1C, C_q *i*-propilidén), 96.4, 94.6, 90.0, 85.2, 84.6 (5C, C-1', C-2', C-3', C-4', C-5), 71.0 (1C, *N*-TrtC_q), 27.2, 25.3 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén). MALDI-ToF MS: m/z számított C₃₂H₃₁N₃NaO₄ [M+Na]⁺ 544.22 mért 544.52.

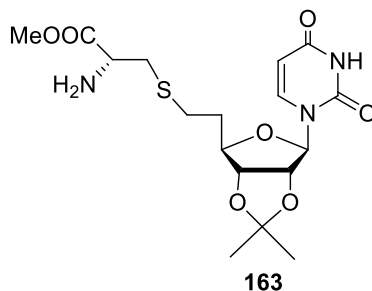


***N*-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-*S*-(6'-dezoxi-2',3'-izopropilidén-*N*-tritol-homocitidin-6'-il)-*L*-cisztein-metilészter (161):** **159**-et (521 mg, 1 mmol) oldottunk 4 ml toluol és 2 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtuk **161**-et (536 mg, 1.5 mmol, 1.5 ekv.), és besugároztuk 0 °C-on 3 x 30 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetone 6/4→1/1). A termék fehér szilárd anyag (297 mg, 33%). $[\alpha]_D = +9.3$ ($c = 0.45$, CHCl₃), $R_f = 0.26$ (hexán/acetone 6/4), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.70 – 7.66 (m, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.66 (s, 1H, H-6), 7.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 4H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 19H, arom.), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.64 – 4.57 (m, 2H), 4.49 (dd, $J = 10.4, 7.1$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.01 (dd, $J = 14.0, 5.1$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 14.0, 4.7$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.04 (td, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H, H-5'a), 1.97 – 1.82 (m, 1H, H-5'b), 1.50 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.23 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.1 (1C, COOMe), 165.9 (1C, C-4), 155.8 (1C, CO Fmoc), 154.5 (1C, C-2), 143.8, 141.3 (7C, 7 x arom C_q), 132.1, 132.0, 131.9, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 125.1, 120.0 (23C, arom.), 114.1 (1C, C_q *i*-propilidén),

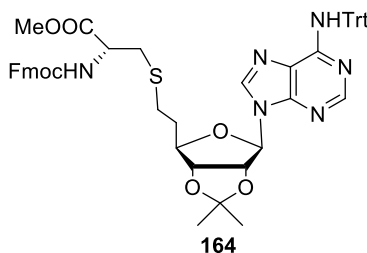
96.1, 94.5, 86.2, 84.8, 83.8 (4C, vázszenek), 71.0 (1C, C_q Trt), 66.8 (1C, CH₂ Fmoc), 53.9, 52.6 (2C, COOCH₃, C-α), 47.2 (1C, C-9, fluorén), 34.3, 33.0 (2C, 2 x SCH₂), 28.9 (1C, C-5'), 27.2, 25.3 (2C, 2 x *i*-propilidénCH₃). MALDI-TOF MS: *m/z* számított C₁₅H₂₂N₂NaO₅S [M+Na]⁺ 901.33, mért 901.37.



N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-S-(6'-deoxy-2',3'-O-isopropylidene-homouridine-6'-yl)-L-cisztein-metilészter (162): **151**-et (140 mg, 0.5 mmol) oldottunk 3 ml toluol és 2 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtunk **160**-at (357mg, 1 mmol, 2 ekv.) és besugároztuk 0 °C-on 3 x 30 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 65/35). A termék fehér hab (191 mg, 60%). [α]_D = +26.1 (c = 0.18, CHCl₃), R_f = 0.13 (hexán/aceton 65/35), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.59 (s, 1H, uracil NH), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-6), 5.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-1'), 4.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-2'), 4.65-4.55 (m, 2H, H-3', H-α), 4.50-4.34 (m, 2H, CH₂ Fmoc), 4.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H-9 fluorén), 4.10 (dd, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 1H, H-4'), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 2.98 (dd, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 2H, H-βab), 2.64 – 2.54 (m, 2H, H-6'ab), 2.02-1.90 (m, 2H, H-5'ab), 1.53 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.28 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.3 (1C, COOCH₃), 155.9 (1C, CO Fmoc), 163.5, 150.0 (2C, C-2, C-4), 142.7 (1C, C-6), 143.8, 141.4 (4C, 4 x Arom C_q Fmoc), 127.8, 127.2, 125.2, 120.1 (8C, 8 x Arom CH Fmoc), 114.9 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.7 (1C, C-5), 94.4 (1C, C-1'), 85.7, 84.4, 83.6 (3C, C-2', C-3', C-4'), 67.1 (1C, CH₂ Fmoc), 53.9, 52.8 (2C, COOCH₃, C-α), 47.2 (1C, C-9 fluorén), 34.6, 33.2 (2C, 2x SCH₂), 28.8 (1C, C-6'), 27.2, 25.4 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén). MALDI-TOF MS *m/z* számított C₃₂H₃₅N₃NaO₉S [M+Na]⁺ 660.20, mért 660.34.

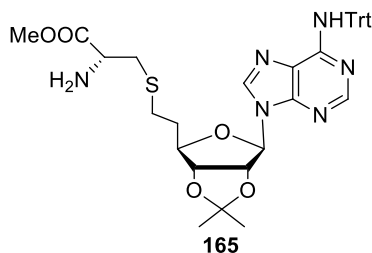


S-(6'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-homouridin-6'-il)-L-cisztein-metilészter (163): 162-t (165 mg, 0.25 mmol) oldottunk DMF-ben (1.9 ml), piperidint (100 µl) adtunk hozzá, és 20 percig kevertettük szobahőmérsékleten, majd bepárooltuk. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 100/3). A termék sárgásfehér szilárd anyag (68 mg, 63%). $[\alpha]_D = +36.7$ ($c = 0.15$, CHCl_3), $R_f = 0.15$ (DKM/MeOH 100/3), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 5.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.99 (dd, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 4.64 (dd, $J = 6.4, 5.0$ Hz, 1H, H-3'), 4.11 (dt, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1H, H-4'), 3.72 (s, 3H, COOCH_3), 3.66 (dd, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 1H, H- α), 2.91 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H, H- β_a), 2.79 (dd, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 1H, H- β_b), 2.69 – 2.51 (m, 2H, H-6'ab), 2.08 – 1.89 (m, 2H, H-5'ab), 1.54 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.32 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 174.5 (1C, COOCH_3), 163.8, 150.1 (2C, C-2, C-4), 142.6 (1C, C-6), 114.8 (1C, C_q *i*-propilidén), 102.7 (1C, C-5), 94.3 (1C, C-1'), 85.7, 84.4, 83.7 (3C, C-2', C-3', C-4'), 54.1, 52.3 (2C, C- α , COOCH_3), 37.3, 33.4 (2C, C-6', C- β), 28.6 (1C, C-5'), 27.2, 25.4 (2C, 2 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438.13, mért 438.09.

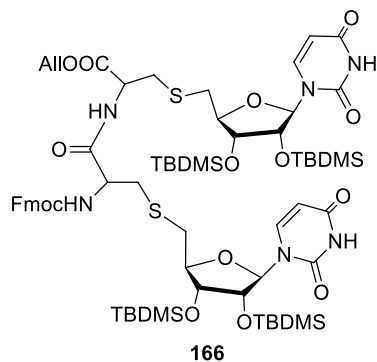


N-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-S-(6'-dezox-2',3'-O-izopropilidén-N-tritil-homoadenozin-6'-il)-L-cisztein metilészter (164): 153-et (305 mg, 0.55 mmol) oldottunk 3 ml toluol és 2 ml MeOH elegyében, majd hozzáadtuk **160**-at (236 mg, 0.66 mmol, 1.2 ekv.), és besugároztuk 0 °C-on 3 x 30 percig az **Általános módszer** szerint. A nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/aceton 9/1→85/15→7/3). A termék fehér hab (215 mg, 42%). $[\alpha]_D = +25.4$ ($c = 0.37$, CHCl_3), $R_f = 0.40$ (hexán/aceton 7/3), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 7.33 (d, $J = 4.2$ Hz, 13H), 7.21 (td, $J = 13.8, 6.7$ Hz, 18H), 6.93 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H, H-1'), 4.96 (s, 1H, H-2'), 4.82 (dd, $J = 15.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 12.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-3'), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-4'), 4.39 (dt, $J = 17.4, 10.4$ Hz, 3H), 4.20 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H, COOCH_3), 3.19 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 1.48 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.21 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.1 (1C, COOMe), 155.9 (1C, CO Fmoc), 153.5 (1C, C_q adenin), 152.2 (1C, CH adenin), 146.9, 145.3, 144.9, 143.8, 141.3 (7C, arom C_q), 129.0, 127.9, 127.7, 127.1, 126.9, 125.1, 120.0 (23C, arom.), 120.2 (1C, C_q adenin), 113.8 (1C, C_q *i*-propilidén), 86.1, 85.2, 82.9, 81.8 (4C, vázszenek), 71.4 (1C, C_q N-Trt), 67.2 (1C, CH_2 Fmoc), 53.7, 52.8 (2C, COOCH_3 , C- α), 47.1 (1C,

C-9 fluorén), 35.9, 35.3 (2C, 2 x SCH₂), 29.7 (1C, C-5'), 26.1, 24.9 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén). MALDI-TOF MS *m/z* számított C₅₂H₅₀N₆NaO₇S⁺ [M+Na]⁺ 925.34, mért 925.43.

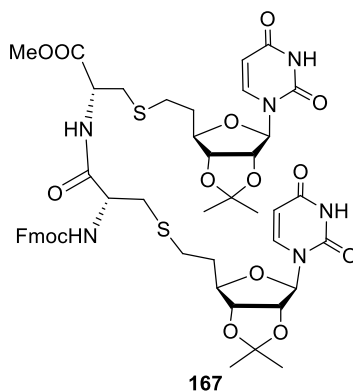


S-(6'-Dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-N-tritil-homoadenozin-6'-il)-L-cisztein metilészter (165): **164**-et (294 mg, 0.33 mmol) feloldottunk DMF-ben (1.6 ml), hozzáadtuk piperidint (400 µl), majd szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán át. A reakcióelegyet bepároltuk, és a nyersterméket flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/MeOH 100/1→100/2). A termék fehér hab (157 mg, 74%). [α]_D = +23.0 (c = 0.10, CHCl₃), R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH 100/1), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.99 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 8H, arom.), 7.28 – 7.18 (m, 12H, arom.), 6.88 (s, 1H, NH), 6.25 (s, 1H, H-1'), 5.01 (s, 1H, H-2'), 4.66 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.72 – 3.69 (m, 1H, H-α), 3.21 (dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 13.4, 1.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H, H-5'ab), 1.53 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén), 1.27 (s, 3H, CH₃ *i*-propilidén). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 174.3 (1C, COOMe), 153.4, 152.0 (1C, CH adenin), 146.8, 145.4 (2C, 2 x C_q adenin), 144.9 (3C, 3 x arom C_q), 128.9, 127.8, 126.9, 120.1 (15C, arom.), 113.8 (1C, C_q *i*-propilidén), 86.1, 85.2, 82.9, 81.8 (4C, vázszenek), 71.3 (1C, N-TrtC_q), 54.3, 52.3 (2C, C-α, COOCH₃), 37.6, 35.9 (2C, 2 x SCH₂), 29.6 (1C, C-5'), 26.1, 24.9 (2C, 2 x CH₃ *i*-propilidén). MALDI-TOF MS *m/z* számított C₃₇H₄₀N₆NaO₅S [M+Na]⁺ 703.27, mért 703.14.



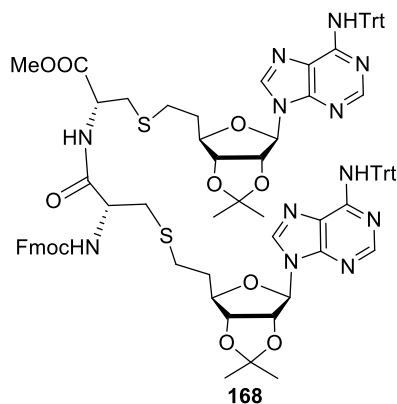
N-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-S-[5'-dezoxi-2',3'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-uridin-5'-il]-ciszteinil-S-[5'-dezoxi-2',3'-di-O-(terc-butildimetilszilil)-uridin-5'-il]-cisztein-allilészter (166): **145**-öt (48 mg, 0.0789 mmol) oldottunk absz. DMF-ben (1 ml), behűtöttük 0 °C-ra, majd hozzáadtuk a **146**-ot (63 mg, 0.0789 mmol), HOBT-t (21 mg, 0.158 mmol, 2 ekv.), Et₃N-t (22 µl, 0.1578 mmol, 2 ekv.), és ½ órán át kevertettük 0 °C-on. Ezután EDC.HCl-t (30 mg, 0.158 mmol,

2 ekv.) adtunk a reakcióelegyhez, és 1 éjszakán át kevertettük. Másnap bepároltuk, és a nyersteget flash kromatográfiával tisztítottuk (hexán/acetón 7/3). A termék fehér hab (28 mg, 25%). $[\alpha]_D = -4.0$ ($c = 0.15$, CHCl_3), $R_f = 0.38$ (hexán/acetón 6/4), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.38 (s, 1H, NH uracil), 9.28 (s, 1H, NH uracil), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x Ar CH Fmoc), 7.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2 x Ar CH Fmoc), 7.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-6), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, 2 x Ar CH Fmoc), 7.30 (m, 4H, 2 x Ar CH Fmoc, NH, H-6), 6.02 – 5.82 (m, 2H), 5.73 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 5.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 5.55 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1'), 5.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-1'), 5.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H-2'), 5.26 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-2'), 4.87 (dd, $J = 11.5$, 5.7 Hz, 1H, H- α), 4.66 (s, 2H, 2 x H-3'), 4.60 – 4.48 (m, 3H, CH_2 Fmoc, H- α), 4.43 (dd, $J = 9.6$, 7.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 4.25 – 4.19 (m, 1H, H-9 fluorén), 4.12 (dd, $J = 13.0$, 6.9 Hz, 2H), 4.00 – 3.87 (m, 2H), 3.16 (dd, $J = 14.0$, 4.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 12.3$, 4.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 5H), 1.74 (s, 2H), 0.91, 0.90, 0.87, 0.86 (4 x s, 36H, 4 x *t*-Bu, 0.10, 0.09, 0.09, 0.07, 0.06, 0.05, 0.02, 0.01 (8 x s, 12H, 8 x SiCH_3). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 197.7 (2C, 2 x CO cisztein), 186.1, 170.5, 170.1 (4C, 4 x CO uracil), 168.0, 167.4, 142.5, 141.5 (4C, 4 x Arom C_q Fmoc), 131.4, 127.9, 127.3, 125.3, 120.1 (8C, 8 x Arom CH Fmoc), 119.4 (1C, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, 94.0, 91.7, 73.9, 73.1 (8C, vázszenek), 58.0, 54.3, 53.0 (2C, 2 x C- α), 47.2 (1C, C-9 fluorén), 36.1, 34.9, 34.8, 34.7 (4C, 4 x SCH_2), 26.0, 25.9 (12C, 4 x $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.2, 18.1 (4C, 4 x *t*- BuC_q), -4.2, -4.5, -4.6, -4.8 (8C, 8 x SiCH_3). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{66}\text{H}_{102}\text{N}_6\text{NaO}_{15}\text{S}_2\text{Si}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1417,58, mért 1418,35.



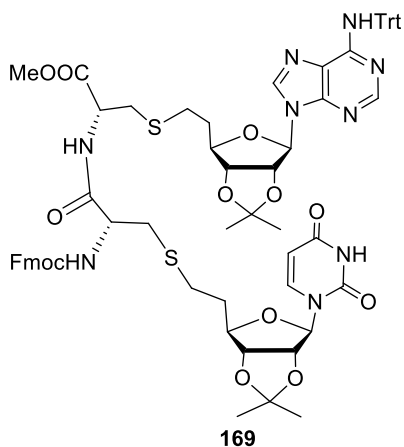
N-(9-Fluorenylmethoxikarbonil)-S-(6'-dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-homouridin-6'-il)-L-ciszteín-S-(6'-dezoxi-2',3'-O-izopropilidén-homouridin-6'-il)-ciszteín metilészter (167): 163-at (68 mg, 0.16 mmol) és 152-t (123 mg, 0.19 mmol, 1.2 ekv.) oldottunk absz. DMF-ben (2 ml), majd Et_3N -t (15 μl , 0.48 mmol, 3 ekv.) adtunk hozzá, és fél órán át szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Ezután PyBOP-ot (99 mg, 0.19 mmol, 1.2 ekv.) adtunk hozzá, és 1 éjszakán át kevertettük. Mivel a konverzió nem volt teljes, másnap PyBOP-ot (0.2 ekv.) és 152-t (0.2 equiv.) adtunk hozzá, és még 3 órán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersteget

pedig flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 85/15→8/2→7/3). A termék fehér hab (57 mg, 35%). $[\alpha]_D = +16.0$ ($c = 0.15$, CHCl_3), $R_f = 0.29$ (DKM/aceton 85/15), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.97 (s, 2H, 2 x NH uracil), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, 2 x Ar CH Fmoc), 7.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, 2 x Fmoc Ar CH), 7.47 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, Fmoc Ar CH), 7.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, Ar CH Fmoc + NH), 7.34 – 7.28 (m, 2H, 2 x Ar CH Fmoc), 7.22 – 7.14 (m, 2H, 2 x H-6), 6.08 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, NH), 5.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, 2 x H-5), 5.56 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H-1'), 5.49 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-1'), 5.00 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 2 x H-2'), 4.79 (dd, $J = 12.5, 5.4$ Hz, 1H, C-term H- α), 4.73 – 4.63 (m, 2H, 2 x H-3'), 4.51 – 4.32 (m, 3H, CH_2 Fmoc, N-term H- α), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H-9 Fmoc), 4.16 (dd, $J = 11.1, 5.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.06 (dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz, 1H, H-4'), 3.75 (s, 3H, COOCH_3), 3.01-2.95 (m, 2H, 2 x C-term H- β), 2.94-2.83 (2H, 2 x N-term H- β), 2.75 – 2.43 (m, 4H, 4 x H-6'), 2.10 – 1.82 (m, 4H, 4 x H-5'), 1.54 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.51 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.31 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén), 1.30 (s, 3H, CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 171.0 (1C, COOCH_3), 170.6 (1C, N-term CO), 156.2 (1C, CO Fmoc), 163.7 (2C, 2 x C-4), 150.3 (2C, 2 x C-2), 143.1, 143.0 (2C, 2x C-6), 141.4, 143.8 (4C, 4 x C_q Fmoc), 127.9, 127.2, 125.3, 120.1 (8C, 8 x ArCH Fmoc), 114.7 (2C, 2 x C_q *i*-propilidén), 102.8 (2C, 2 x C-5), 95.0, 94.8 (2C, 2 x C-1'), 86.1, 85.8 (2C, 2 x C-4'), 84.4, 84.2 (2C, 2 x C-2'), 83.7 (2C, 2 x C-3'), 67.3 (1C, CH_2 Fmoc), 54.2 (1C, C- α), 52.9 (1C, COOCH_3), 52.4 (1C, C- α), 47.2 (1C, fluorén C-9), 34.1, 33.4 (2C, 2 x C- β), 33.1, 29.8 (2C, 2 x C-5'), 28.7 (1C, C-term C-6'), 28.1 (1C, N-term C-6'), 27.2, 25.4 (4C, 4 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{NaO}_{15}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1043.31, mért 1043.39.



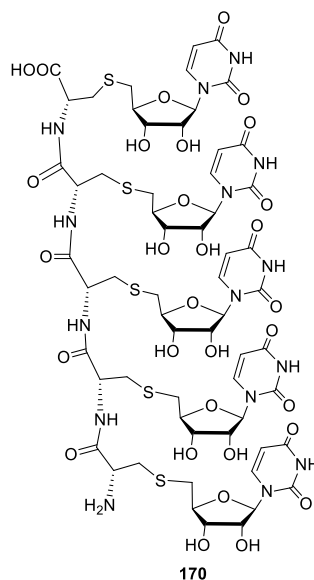
***N*-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-*S*-(6'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-*N*-tritol-homoadenozin-6'-il)-ciszteinil-*S*-(6'-dezoxi-2',3'-*O*-izopropilidén-*N*-tritol-homoadenozin-6'-il)-cisztein metilészter (168):** 165-öt (150 mg, 0.22 mmol) és 154-et (293 mg, 0.33 mmol, 1.5 ekv.) oldottunk absz. DMF-ben (2 ml), Et_3N -t (92 μl , 0.66 mmol, 3 ekv.) adtunk hozzá, és fél órán át szobahőmérsékleten kevertettük a reakcióelegyet. Ezután PyBOP-ot (172 mg, 0.66 mmol, 3 ekv.) adtunk hozzá, és 1 éjszakán át kevertettük. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával tisztítottuk (DKM/aceton 95/5→9/1). A termék fehér

hab (60 mg, 18%). $[\alpha]_D$: +27.2 ($c = 0.11$, CHCl_3), $R_f = 0.36$ (DKM/aceton 9/5), ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02 – 7.93 (m, 2H, 2 x H-2), 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, 2 x ArCH Fmoc), 7.55 (dt, $J = 20.4, 10.7$ Hz, 3H, 2 x ArCH Fmoc, NH cisztein), 7.33 (s, 16H, arom, NH cisztein), 7.22 (m, 23H, arom.), 6.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H, arom.), 6.90 (m, 2H, 2 x NHTrt), 6.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H, 2 x H-1'), 4.90 (dd, $J = 15.7, 12.0$ Hz, 3H, 2 x H-2', H- α), 4.71 – 4.60 (m, 3H, 2 x H-3', H- α), 4.57 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-4'), 4.55 – 4.50 (m, 2H, H-4', Fmoc metilén H-a), 4.20 (dd, $J = 16.5, 9.7$ Hz, 2H, H-9 fluorén, Fmoc metilén H-b), 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 3.66 (dd, $J = 16.4, 8.3$ Hz, 1H), 3.51 – 3.34 (m, 2H, 2 x H- β), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 3.16 (m, 2H, 2 x H- β), 2.99 – 2.86 (m, 3H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.0, 6.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 2H, CH_2), 2.01 – 1.85 (m, 2H, CH_2), 1.50 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 2 x CH_3 *i*-propilidén). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 170.7, 170.5 (2C, 2 x CO cisztein) 153.5 (2C, 2 x C_q adenin), 152.3, 152.2 (2C, C-2, C-8), 147.1, 147.0 (2C, 2 x C-4), 145.0 (6C, 6 x Trt arom C_q), 143.7, 141.4 (4C, 4 x C_q Fmoc), 132.1, 129.8, 129.1, 128.7, 128.0, 127.0, 125.1 (36C, arom.), 120.2 (2C, 2 x C_q adenin), 120.1 (2C, arom.), 113.9, 113.8 (2C, 2 x C_q *i*-propilidén), 86.3, 86.2 (2C, 2 x C-1'), 85.2 (2C, 2 x C-4'), 83.0, 82.8 (2C, 2 x C-3'), 81.9, 81.6 (2C, 2 x C-2'), 71.5 (2C, 2 x *N*-Trt C_q), 67.7 (1C, CH_2 Fmoc), 54.3, 53.5 (2C, 2 x C- α), 53.1 (1C, COOCH_3), 47.2 (1C, C-9 fluorén), 35.6, 34.7, 34.1, 33.4, 26.5 (6C, 2 x C- β , 2 x C-5', 2 x C-6'), 26.1, 24.9 (4C, 4 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{88}\text{H}_{86}\text{N}_{12}\text{NaO}_{11}\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1573.59, mért 1573.27.



***N*-(9-Fluorenilmetoxikarbonil)-*S*-(6'-dezoxy-2',3'-*O*-izopropilidén-*N*-tritil-homoadenozin-6'-il)-ciszteinil-*S*-(6'-dezoxy-2',3'-*O*-izopropilidén-homouridin-6'-il)-cisztein metilészter (169).** 152-t (273 mg, 0.307 mmol) és 165-öt (168 mg, 0.404 mmol, 1.3 ekv.) feloldottunk absz. DMF-ben (2 mL), Et_3N -t (128 μL , 0.921 mmol, 3.0 ekv.) adtunk hozzá, és fél órán át kevertettük. Ezután PyBOP-ot (210 mg, 0.404 mmol, 1.3 equiv.) adtunk a reakcióelegyhez, és 1 éjszakán át kevertettük. Másnap a reakcióelegyet bepároltuk, a nyersterméket pedig flash kromatográfiával tisztítottuk (CH_2Cl_2 /aceton 95/5 $\rightarrow$ 9/1 $\rightarrow$ 8/2). A termék fehér szilárd anyag (117 mg, 30%) fehér szilárd anyag. $R_f = 0.3$ (CH_2Cl_2 /aceton 8/2), $[\alpha]_D = +25.3$ ($c = 0.17$, CHCl_3),

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.77, 7.75 (2 x s, 2H, H-2, H-8), 7.39–7.32 (m, 24H, arom.), 7.27–7.17 (m, 36H, arom.), 6.28 (s, 1H, H-1' adenozin), 5.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-1' uridin), 5.40 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 4.79 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.45–4.37 (m, 4H), 4.24 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H, 2 x H-4'), 3.73 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 12.7, 5.4$ Hz, 4H), 1.51 (s, 6H, 2 x CH_3 *i*-propilidén), 1.50 (s, 6H, 2 x CH_3 *i*-propilidén), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 173.2, 170.3 (2C, 2 x CO cisztein), 163.2 (1C, CO uracil), 153.5 (1C, CO Fmoc), 150.2 (1C, CO uracil), 145.1 (3C, 3 x Trt arom. C_q), 143.9, 141.4 (4C, 4 x Fmoc Ar C_q), 129.11, 127.95, 127.29, 126.96, 125.17 (22C, arom.), 120.16 (1C, C_q adenin), 114.78, 113.88 (2C, 2 C_q *i*-propilidén), 102.89 (1C, C-5 uracil), 86.32, 85.30, 84.18, 83.66, 83.58, 82.99, 82.00 (8C, vázszenek), 71.43 (1C, C_q N-Trt), 67.37 (1C, CH_2 Fmoc), 52.92 (1C, COOCH_3), 47.21 (1C, C-9 fluorén), 34.80, 34.06, 33.44, 31.20, 29.83, 28.80 (6C, 2 x C- β , 2 x C-5', 2 x C-6'), 27.30, 26.18, 25.55, 25.03 (4C, 4 x CH_3 *i*-propilidén). MALDI-TOF MS m/z számított $\text{C}_{68}\text{H}_{71}\text{N}_9\text{NaO}_{13}\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 1308.4505, mért 1308.1220.



Ciszteinil-uridin pentapeptid (170):

A szintézist a Debreceni Egyetem Klinikai Kutató központjában hajtottuk végre Dr. Pénzes Daku krisztina segítségével. A HPLC tisztítást a Szegedi Tudományegyetemen végezték.

1. 165 mg gyantát ($0.99 \text{ mmol/g} = 0.164 \text{ nmol}$) 2.3 ml absz DMF-el 1 órán át rázattuk, majd kiszűrtük. **149**-et (500 mg, 0.082 mmol, a gyantára nézve 5 ekv.), HOBt-t (251 mg, 1.64 mmol, 2 ekv.), DCC-t (423 mg, 2.05 mmol, 2 ekv.) és DMAP-ot (50.1 mg, 0.41 mmol, 0.5 ekv.) oldottunk 2.3 ml absz. DMF-ben, hozzáadtuk a gyantához, majd 1 éjszakán át rázattuk. A monomer mennyiségét a gyantára nézve, a reagenseket a **149**-re nézve számoltam.

2. Másnap a gyantát kiszűrtük. A gyantát mostuk 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml), 3 x 1 percig MeOH-val (3-3 ml), majd 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml). Ezután a gyantát 3 ml 20%-os

DMF-es piperidin oldattal rázattuk 10 percig, majd kiszűrtük és újabb 3 ml 20%-os DMF-es piperidin oldattal 30 percig rázattuk. A gyantát mostuk 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml), 3 x 1 percig MeOH-val (3-3 ml), majd 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml). Ezután **149**-et (300 mg, 0.49 nmol, a gyantára nézve 3 ekv.), HOBt-t (75 mg, 0.49 nmol, 1 ekv.) és DCC-t (101.5 mg, 0.49 mmol, 1 ekv.) oldottunk 2.3 ml DMF-ben, hozzáadtuk a gyantához, majd 1 éjszakán át rázattuk. A **2.** pontot még 3 x ismételtük.

3. A gyantát kiszűrtük és mostuk 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml), 3 x 1 percig MeOH-val (3-3 ml), majd 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml). Ezután a gyantát 3 ml 20%-os DMF-es piperidin oldattal rázattuk 10 percig, majd kiszűrtük, és újabb 3 ml 20%-os DMF-es piperidin oldattal 30 percig rázattuk. A gyantát mostuk 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml), 3 x 1 percig MeOH-val (3-3 ml), majd 3 x 1 percig DMF-fel (3-3 ml). Ezután a gyantát egy G4-es üvegszűrőn kiszűrtük, MeOH-nal alaposan átmostuk, és 1 éjszakán át szárítószekrényben szárítottuk. Másnap jég között tartott lombikban összemértem fenolt (123 mg), tioanizolt (82 µl), deszt. vizet (82 µl) és TFA-t (1.64 ml), majd az így kapott hasítóelegyet hozzáadtuk a gyantához egy jég között tartott lombikban, és folyamatos hűtés alatt kevertettük 3.5 órán át. Ezután a gyantát egy G4 szűrőn kiszűrtük, és 3 ml TFA-val átmostuk. A jég között tartott szűrlethez 100 ml hideg Et₂O-t adtunk, majd a csapadékot egy G4-es szűrőn kiszűrtük, és hideg Et₂O-val alaposan átmostuk. A kiszűrt anyagot szárítószekrényben szárítottuk, majd flash kromatográfiával (MeCN/víz 85/15) és Sephadex gélszűrőssel előtisztítottuk.

A termék végső tisztítására és karakterizálására HPLC-MS segítségével került sor, az alábbi körülmények között: **oszloptöltet:** Jupiter C18, 300 Å, 250 × 4.6 mm; **detektálás:** 260 nm; **áramlási sebesség:** 1.0 ml/min; **eluensek:** A: 0.1%-os vizes TFA oldat: acetonitril = 99:1, B: 0.1%-os vizes TFA oldat:acetonitril = 50:50; **grádiens:** 0–50% (v/v) B:A arány 50 perc alatt. Retenciós idő 32.9 perc. **Tömegspektrometria:** Thermo Scientific LCQ FLEET LC/MS, electrospray ionizáció (ESI) pozitív módban. C₆₀H₇₈N₁₅O₃₁S₅. [M + H]⁺ számított tömeg 1664.3592, mért 1664.3600.

4. Eredmények

PhD kutatásaim célja az volt, hogy különböző telítetlen nukleozidszármazékokon ciszteinnel végrehajtott tioladdíciókkal olyan új vegyületeket állítsunk elő, melyek összekapcsolhatóak újfajta xeno-nukleinsavakká. Nincs korábbi irodalmi példa telítetlen nukleozidokon végrehajtott tioladdícióra, viszont az analóg szénhidrátszármazékok reakciói alapján jó hozamra és teljes sztereoszelektivitásra számítottunk. További cél volt különböző tiolok nukleozidokra való addíciójával új szintetikus nukleozidszármazékok előállítása, melyek aztán bevonhatóak

különböző biológiai vizsgálatokba. Az alábbiakban a PhD munkám során elért, az ezen értekezés alapjául szolgáló eredményeket ismertetem, kezdve a nukleozidokon végrehajtott tioladdíciókkal.

4.1. Nukleozidok cukorrészenek módosítása fotoiniciált gyökös tioladdícióval

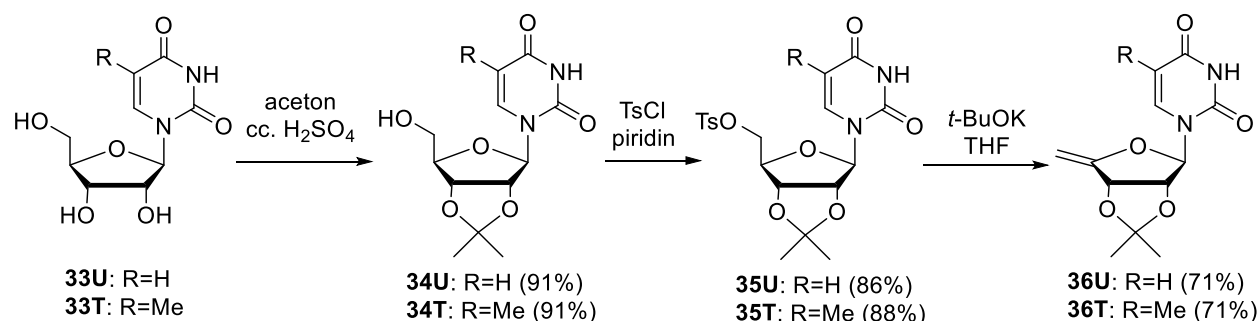
Ahogy azt fentebb említettem, a szénhidrátkémiában nagy hagyománya van a tioladdíció sokrétű felhasználásának. Habár furanózgyűrűs exometilén származékokon hajtottak végre tioladdíciókat, korábban még senki nem próbálta ki, hogyan viselkednek különböző, a cukorgyűrűn telítetlen kötést hordozó nukleozidok a tioladdíció körülményei között. A korábbi eredmények (lásd. **31. ábra C és D**) szerint szénhidrátszármazékokon a fotoiniciált tioladdíció általánosan alkalmazott körülményei között, nem túl nagy tiolfelesleggel, szobahőmérsékleten jó hozamot és kiváló sztereoszelektivitást lehetett elérni. Ennélfogva ez a reakció kiváló módszernek tűnt arra, hogy különböző merkaptánokat különböző nukleozidszármazékokkal összekapcsolva számos új vegyületet állítsunk elő, ami – ismerve a módosított nukleozidok széleskörű felhasználhatóságát - nagy mennyiségű potenciálisan biológiailag aktív, új vegyület szintézisét is jelentené. Munkám során teszteltük a nukleozidok tiol-én kapcsolás reakcióiban rejlő lehetőségeket és korlátokat, optimalizáltuk a körülményeket az egyes tiolokra és alkénekre, és létrehoztunk egy vegyületkönyvtárat az új szénhidrátreszen módosított nukleozid-analógokból. A Gyógyszerészi Kémiai Tanszék kooperációs kapcsolatainak köszönhetően az előállított származékok egy része különböző biológiai kísérletekbe (sejtvitalitási, vírusellenes, antibakteriális, maláriaellenes) lett bevonva. Minthogy ezeket a vizsgálatokat nem én végeztem, ezeket nem részletezem, csak a releváns eredményeket említem meg az adott vegyületeknél.

4.1.1. Uridin és ribotimidinszármazékok tioladdíciós reakciói

Először a legegyszerűbb nukleozidok, az uridin és a ribotimidin (5-metiluridin) tioladdíciós reakcióit vizsgáltuk, mivel ezeknél nincs exociklikus aminocsoport a nukleobázison, ami védelmet igényelne, ezért csak a cukorgyűrű hidroxilcsoportjain kellett védőcsoportokat kialakítani.

4.1.1.1. 4'-Exometilén származékok tioladdíciós reakciói

Mindenekelőtt tio-klikk reakcióra alkalmas telítetlen származékokat előállítottunk elő. Elsőként 4'-5' helyzetben alakítottunk ki kettős kötést, mivel ez a legegyszerűbb, mert nem igényel lánchosszabbítást. Az uridin esetében erre van irodalmi módszer [143], amit a ribotimidin esetében is alkalmazhattunk (**33. ábra**).



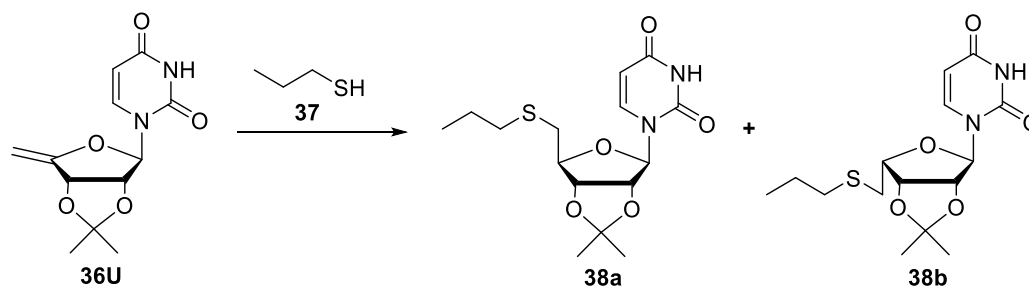
33. ábra: 4'-Exometilén előállítása uridinból és ribotimidinből.

Az így előállított **36U** vegyületen először egy egyszerű tiollal: *n*-propilmerkaptánnal (**37**) teszteltük a tioladdíciót. Irodalomban létezik analóg reakcióra példa: Fiore és mtsai [140] metil-2,3-*O*-izopropilidén-β-D-ribofuranozid 4-exometilén származékára β-1-tioglükóz-peracetátot addicionáltattak. Szobahőmérsékleten 1,2 ekvivalens tiollal, 0,1 ekvivalens DPAP használata mellett 92%-os hozamot és 99% fölötti *D-ribo* szelektivitást értek el. A reaktánsok hasonló szerkezete miatt arra számítottunk, hogy azonos körülmények között hasonló eredményt kapunk. Azonban amikor végrehajtottuk a reakciót, még 3 ekv. tiol alkalmazása mellett is csak 60%-os hozamot sikerült elérni (**1. táblázat**). A reakció teljes regioszelektivitással a kívánt 5'-tioéter terméket adta, melléktermékek nem képződtek, a mérsékelt hozam a nem teljes konverzió következménye volt. Meglepő módon a reakció szerény sztereoszelektivitással ment végbe, 2:1 arányban képződött a *D-ribo* és az *L-lixo* izomer. (Az izomerarányt kezdetben a keverék ¹H NMR spektrumából lehetett megállapítani, később sikerült részben elválasztani egymástól az izomereket, és így karakterizálni őket.) Ugyanezzel a módszerrel a tiol mennyiségét megduplázva is csak 69%-os kitermelést lehetett elérni.

Megvizsgáltunk más iniciálási módszereket is a konverzió javítása érdekében. Azonban sem a fotoredox módszerek közé tartozó TiO₂-katalízissel [134] (látható fény besugárzással), sem trietil-boránnal, sem pedig a csökkent reaktivitású, allil helyzetű kettős kötések végrehajtott reakciók esetében jól teljesítő Et₃B-pirokatechin rendszerrel [129] nem sikerült javulást elérni. (Az allil helyzetű szénről a tiilgyök hidrogéngyököt von el, így egy stabilizált allilgyököt képez, és eközben visszaalakul tiollá, ami a láncreakció megszakadásához, és melléktermékek képződéséhez vezet. A Et₃B-pirokatechin rendszer képes helyreállítani a láncreakciót azáltal, hogy „visszaadja” az allil helyzetű szénre a hidrogént. [129]) A hozamok mindegyik vizsgált reakció esetében, a hosszabb reakcióidő ellenére is elmaradtak a fotoiniciált módszer kitermelésétől. Ugyanakkor a trietil-borán+pirokatechin kombináció sokkal jobb hozamot produkált, mint a trietil-borán önmagában, viszont a termék izolálását megnehezítette a pirokatechintől való nehéz kromatográfiás elválaszthatósága. Végezetül AIBN-iniciálta reakciót is végeztünk. Az AIBN magas hőmérsékleten hasad gyökökre, ezért a reakciót 120 °C-on hajtottuk végre. Ebben az esetben

1,5:1 volt a *D-ribo*:*L-lixo* arány, ami arra utalt, hogy a magasabb hőmérséklet ront a sztereoszelektivitáson. A tanszéken párhuzamosan folytak kísérletek piranoid endoglikálokon, és azok azt mutatták, hogy a hűtés jelentősen javítja a konverziót, [140. a)] ezért kipróbáltuk, hogy mi történik, ha lehűtjük a reakcióelegyet. -30 °C-on toluolban, mindössze 2 ekv. tiol használata mellett fotoiniciált körülmények között 88%-os hozamot sikerült elérni, ám ami még fontosabb: a főtermék *ribo* vegyület aránya megduplázódott a szobahőmérsékletű reakcióéhoz képest. -80 °C-on, egyébként az előzővel azonos körülményeket alkalmazva már 5:1 diasztereomer arányt sikerült elérni, míg a hozam érdemben nem változott. Ha hűtés mellett az oldószert is lecseréltük tiszta toluolról toluol:MeOH (1:1 arányú) elegyre, akkor akár 6,3:1 *ribo*:*lixo* arány is elérhető volt. A trietilborános reakció esetében a hűtés kevésbé volt hatásos, valószínűleg a hosszabb reakcióidő miatt, ami lehetetlenné tette, hogy végig -80 °C-on tartsuk a reakcióelegyet.

1. Táblázat: Propántiol addíciója uridin 4'-exometilénre különböző körülmények között.



Tiol ekv.	Iniciálás	Oldószer	Hőmérséklet	Reakcióidő	<i>D-ribo</i> : <i>L-lixo</i>	Hozam
3	DPAP, hv	toluol	szobahő	3 x 15 perc	2:1	60%
6	DPAP, hv	toluol	szobahő	3 x 15 perc	2:1	69%
3	Et ₃ B	DKM	szobahő	2 nap	2:1	38%
3	Et ₃ B, pirokat.	DKM	szobahő	4 óra	2:1	59%
4	TiO ₂ , hv ^a	DKM	szobahő	2 nap	2:1	7%
8	AIBN ^a	toluol	120 °C	6 óra	1,5:1	54%
2	DPAP, hv	toluol	-30 °C	3 x 15 perc	4:1	88%
2	DPAP, hv	toluol	-80 °C	3 x 15 perc	5:1	89%
2	DPAP, hv	toluol/MeOH ^b	-80 °C	3 x 15 perc	6,3:1	88%
2	Et ₃ B, pirokat.	DKM/MeOH ^b	-80- -20 °C	24 óra	2,5:1	64%

^aA leírt reakciók közül a **36U** és **37** reakcióját TiO₂ és AIBN iniciátorok mellett nem én hajtottuk végre, hanem a Gyógyszerészi Kémia Tanszék munkatársai, viszont a téma tárgyalása szempontjából relevánsak, ezért fontosnak tartottam leírni őket. ^bA toluol és a MeOH ill. a toluol és a DKM aránya 1:1.

Miután az előbbi reakciók során optimalizáltuk a körülményeket, és sikerült mind a hozamon, mind a szelektivitáson sokat javítani, a továbbiakban csak a legjobbnak bizonyult fotoiniciációs módszert alkalmaztuk a nukleozidok tioladdíciós reakcióiban (**2. táblázat**). Elsőként a **36U** és **36T** vegyületeket reagáltattuk fotoiniciált körülmények között -80 °C-on, különböző tiolokkal, beleértve alkiltiolokat, aminosavszármazékokat és tiocukrokat. Primer tiolok esetében általában jó vagy kiváló hozamot és sztereoszelektivitást lehetett elérni, és mindig a *D-ribo* izomer volt a főtermék. *t*-Butil-merkaptán (**44**) esetében viszont hűtés hatására az *L-lixo* izomer arány növekedett meg, ami a szelektivitás csökkenését eredményezte (3:1 *ribo:lixo* arányról 2:1-re).

2. Táblázat: Különböző tiolok addíciói uridin 4'-exometilén származékára^a

Alkén	Tiol	Oldószer	Termék	<i>D-ribo</i> : <i>L-lixo</i>	Hozam (%)
36U	 39	toluol-MeOH ^b	50	10:1	92
36U	 40	toluol-MeOH ^b	51	10:1	89
36U	 41	MeOH-DMF ^c	52	14:1	85
36U	 42	MeOH	53	6:1	91
36U	 43	toluol toluol-MeOH ^d	54	5.5:1 6:1	71 70
36U	 44	toluol, rt toluol, -40 °C	55	3:1 2:1	58 62

a: Ahol nincs más jelölve, ott -80 °C-on ment a reakció. b: A toluol:MeOH arány 1:1,5. c: A MeOH/DMF arány 5:1. d: A toluol:MeOH arány 2:1.

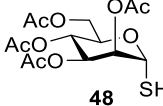
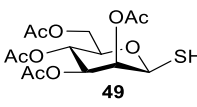
Még érdekesebb a tiocukrok reakciója (**3. táblázat**). 1-Tioglükóz-peracetát (**45**) esetében toluolban nem volt érdemi szelektivitás sem szobahőmérsékleten, sem -80 °C-on, míg toluol/MeOH elegyen, -80 °C-on 1:3 izomerarányt lehetett elérni, viszont az *L-lixo* származék volt

a főtermék. Ez nagymértékben különbözik a metil- β -D-ribofuranozidon végzett analóg tioladdíció [140] sztereokémiai eredményétől, ahol szobahőmérsékleten szinte teljes *ribo*-szelektivitást tapasztaltak. Ezek a megfigyelések egyrészt rámutatnak arra, milyen jelentős a kettős kötéstől viszonylag távol lévő csoport (a nukleobázis) hatása a reakció sztereokémiai kimenetelére, másrészt azt is bizonyítják, hogy nem csak az alkén, hanem tiol szerkezete is befolyásolhatja a szelektivitást.

A jelenség részletesebb vizsgálata céljából más tiocukor-per-O-acetátokat is addicionáltunk a **36U**-ra. Az 1-tiogalaktóz (**47**) és az *N*-acetyl-glükózamin (**46**) a tioglükózhoz hasonlóan viselkedett, bár a *lixo* szelektivitás valamivel nagyobb volt. A β -1-tiomannóz (**49**) esetében viszont az alkalmazott oldószertől és hőmérséklettől függetlenül nem lehetett érdemi sztereoszelektivitást elérni egyik irányba sem. Viszont az α -1-tiomannóz (**48**) adíciója esetén toluolban már szobahőmérsékleten is 3,5:1 volt a termékek izomeraránya, ami $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tovább nőtt 8:1 arányra, vagyis gyakorlatilag olyan szelektivitást lehetett elérni vele, mint a primer tiolokkal. Ráadásul ebben az esetben *ribo* szelektivitást tapasztaltunk. A tiocukrok addíciói tehát megerősítették azt a feltételezést, hogy a merkaptán szerkezete erősen befolyásolja a reakció szelektivitását.

3. Táblázat: 1-Tiocukrok addíciói uridin 4'-exometilén származékára^a

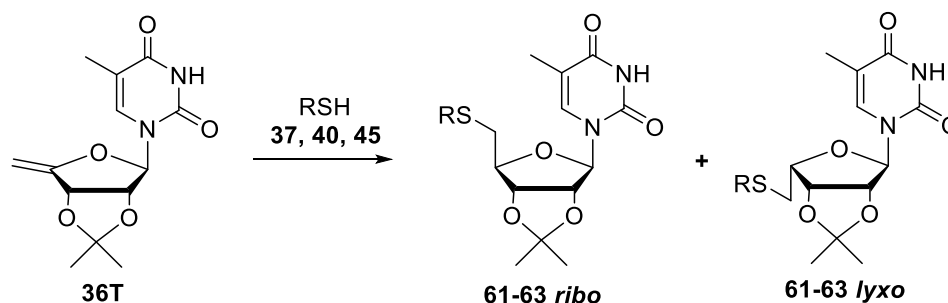
Alkén	Tiol	Oldószer	Termék	D- <i>ribo</i> :L- <i>lixo</i>	Hozam (%)
36U	 45	toluol, rt	56	1.1:1	87
		toluol		1:1	89
		toluol-MeOH ^b		1:3	88
		MeOH		1:2	81
36U	 46	toluol-MeOH ^b , rt	57	1:1.25	77
		toluol-MeOH		1:4.5	80
36U	 47	toluol, rt	58	1:1.6	68
		toluol		1:1.6	80
		toluol-MeOH ^b		1:3.5	78

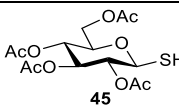
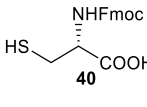
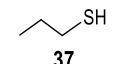
36U	 48	toluol, rt		3.5:1	60
		toluol	59	10:1	89
36U	 49	toluol, rt		1.2:1	56
		toluol	60	1:1	72
		toluol-MeOH ^b		1:1	66

a: Ahol nincs más jelölve, ott -80 °C-on ment a reakció. b: A toluol:MeOH arány 1:2.

A ribotimidin 4'-exometilén esetében (**61-63** származékok szintézise) nem volt jelentős eltérés az uridinszármazékok reakcióihoz képest (**4. táblázat**).

4. Táblázat: Különböző tiolok addíciói ribotimidin 4'-exometilén származékára^a



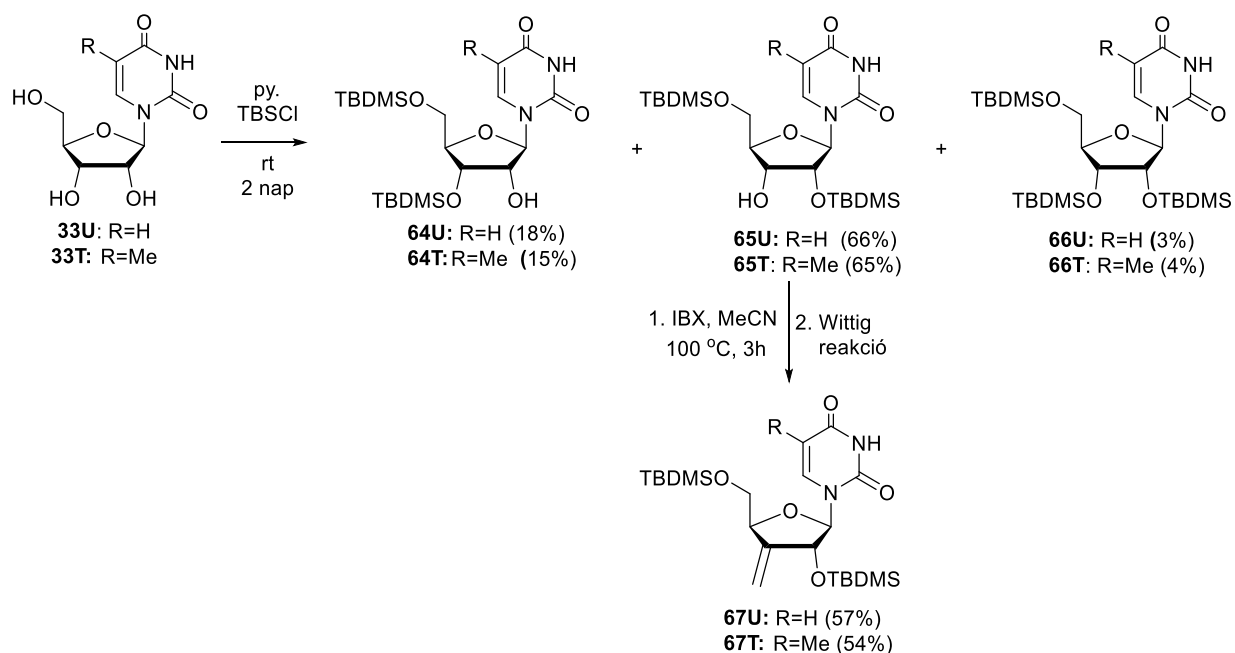
Alkén	Tiol	Oldószer	Termék	D-ribo :L-lixo	Hozam (%)
36T	 45	toluol-MeOH ^b	61	1:2.5	80
36U	 40	toluol-MeOH ^c	62	5:1	64
36U	 37	toluol	63	5:1	59

a: Ahol nincs más jelölve, ott -80 °C-on ment a reakció. b: A toluol:MeOH arány 1:2. c: A toluol:MeOH arány 1:1,5.

4.1.1.2. 3'-Exometilén származékok tioladdíciós reakciói

A 4'-5'-telítetlen származékok reakciói után tanulmányoztuk a tioladdíciót olyan származékokon is, ahol az exociklusos kettős kötés a furanóz gyűrű más pozíciójában helyezkedik el. Először a 3'-pozíció került górcső alá, amihez elő kellett állítani a megfelelő exometilén származékokat. Az a legkedvezőbb, ha – mint a 4' származék esetében - egy lépésben tudjuk védőcsoporttal ellátni a „fölső” hidroxilcsoportokat. Irodalmi módszer alapján [144] uridinból és ribotimidinből regioszelektív szililezéssel (3 ekv. TBDMSCl, piridin) egy lépésben, jó hozammal

állítottunk elő a 2',5'-diszilil származékokat (**65U**, **65T**). Melléktermékként képződtek a regioizomer 3',5'-diszilil származékok (**64U**, **64T**) is, és minimális mennyiségben a **66U**, **66T** triszilil termékek is keletkeztek. Mindkét esetben a 2',5'-diszilil izomer a főtermék, és mivel ezeknek a vegyületeknek a szénhidrát részén csak a 3'-OH szabad, kiváló kiindulási anyagok a 3'-exometilén származékok szintéziséhez. Jodoxibenzoessavval (IBX) a **65** vegyületeket ketonná oxidáltam, majd Wittig reakcióval egy lánchosszabbítást hajtottunk végre, így kaptuk meg a kívánt **67** vegyületeket (**34. ábra**).



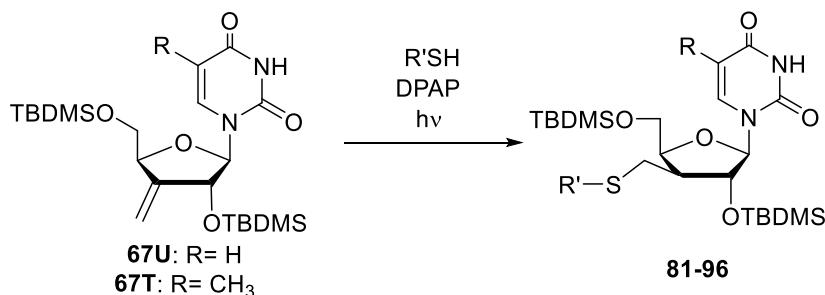
34. ábra: Uridin és ribotimidin 3'-exometilén származékainak előállítása.

A 3'-exometilének tioladdícióinak tanulmányozására többféle tiollal is elvégeztem a reakciókat. Minthogy a **36U** származék reakciói esetében a hűtés javította mind a hozamot, mind a szelektivitást, először -80 °C-on hajtottunk végre tioladdíciókat. Kezdetben egyszerű alkiltiolokat használtam, és azt tapasztaltam, hogy az alkilánc hosszának növekedésével csökken a reaktivitás (feltehetően a hosszabb alkilánc a nagyobb elektronküldő képessége miatt stabilizálja az elektrofil tiil gyököt). Így aztán a -80 °C-on túl alacsony, vagy zéró konverzió miatt kénytelen voltam magasabb hőmérsékletet alkalmazni. Azonban, ahogy a *n*-butilmerkaptán **67T**-re végrehajtott reakciói mutatják, a túl magas hőmérséklet jelentősen rontotta a sztereoszelektivitást. Az említett reakciók esetében -80 °C-on nem volt érdemi konverzió, -40 °C-on 62%-os hozammal és 20:1 izomeraránnal sikerült előállítani a terméket, míg 0 °C-on a hozam már nem nőtt jelentősen, a sztereoszelektivitás viszont a közel felére csökkent. Szükséges volt tehát a hozam és a szelektivitás szempontjából is megfelelő hőmérsékletet kiválasztani a reakciók végrehajtásához. A leghosszabb

szénláncú **73** és **74** tiolok esetében 0 °C-on is rendkívül alacsony hozamot sikerült elérni. A rendkívül kis reaktivitású tiofenolt (**75**) szobahőmérsékleten sem sikerült addicionáltatni a 3'-exometilén származékra. Ha viszont a tiolcsoport nem közvetlenül kapcsolódott az aromás gyűrűhöz (**76** és **77**) nem tapasztaltunk ilyen problémát. A tiolecetsav (**79**) a többi alkalmazott merkaptántól eltérően egy tiosav, és sajnálatos módon nem bizonyult túl reaktívnek ebben a reakcióban (0 °C-on is csak 26%-os kitermelés), ennek talán köze lehet a tiol savasságához, ami miatt gyökképződés helyett hajlamosabb lehet a deprotonálódásra. A MesNa (merkaptotétánszulfonsav-nátriumsó, **41**) az alkiltiolokhoz hasonlóan viselkedett.

A 3'-helyzetű kettőskötésen végzett addícióknál (**5. táblázat**) szobahőmérsékleten és hidegen is nagyobb fokú szelektivitást tapasztaltunk, mint a 4'-származékok esetében. Meglepő módon mindig a D-*xilo* izomer volt a főtermék, vagyis a tioladdíció konfigurációs inverziót eredményezett a kiindulási nukleozid C3'-helyzetében. Ez két szempontból is meglepő. Egyrészt az irodalmban [141] van példa glükofuranóz 3'-exometilén tioladdíciójára, ami teljes D-*glüko* szelektivitással ment végbe (ld. **32. ábra**), és ennek alapján azt vártuk, hogy a D-*ribo* konfiguráció lesz a kedvezményezett. Másrészt, míg a 4'-exometilénen az 1-tiocukrok addíciói ellentétes sztereoszelektivitással mentek végbe, mint a nyílt láncú tiolokkal végzett addíciók, a 3'-exometilén addícióinál sehol sem figyeltünk meg ellentétes szelektivitást. Habár a sztereoszelektivitás mértéke tiolanként és hőmérsékletenként eltért, mindig a D-*xilo* izomer képződött nagyobb mennyiségben. Mindezekből látható, hogy ez a módszer alkalmas változatos D-*xilo* konfigurációjú nukleozidszármazékok előállítására, többnyire jó hozammal és kiváló szelektivitással. A 2-merkaptotetanol (**78**) esete azért különös, mert ebben az esetben a legalacsonyabb a szelektivitás a 3'-exometilén származékok között, és ezt a hőmérséklet változtatásával sem lehetett érdemben javítani, a tiol szerkezete tehát itt is képes befolyásolni a reakció sztereokémiai lefutását.

5. Táblázat. 3'-Exometilének addíciói.



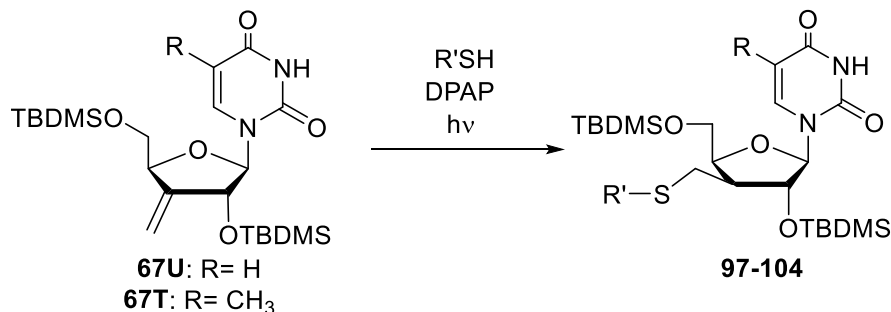
Tiol R'	Hőmérséklet	d.r. ^a	R	Termék	Hozam
Etíl (68)	-80 °C	9:1	Me	81	86%
<i>n</i> -Propil (37)	-80 °C	13:1	Me	82	49%
<i>i</i> -Propil (69)	-40- 0 °C	33:1	Me	83	34%
<i>n</i> -Butil (70)	-80- -40 °C	20:1	Me	84	62%

<i>n</i> -Butil (70)	0 °C	10:1	Me	84	65%
<i>i</i> -Butil (71)	0 °C	22:1	Me	85	36%
<i>t</i> -Butil (44)	-80- 0 °C	14:1	Me	86	54%
Hexil (72)	-80- -40 °C	30:1	Me	87	46%
Oktil (73)	0 °C	24:1	Me	88	29%
Dodecil (74)	0 °C	22:1	Me	89	29%
<i>n</i> -Propil (37)	-80 °C	50:1	H	90	75%
<i>n</i> -Butil (70)	-40 °C	60:1	H	91	59%
<i>n</i> -Butil (70)	0 °C	12:1	H	91	66%
Fenil (75)	-80 °C- r.t.	-	Me	-	-
Benzil (76)	-40 °C	10:1	Me	92	82%
Naftilmetil (77)	-40 °C	10:1	H	93	53%
Hidroxietyl (78)	-80 °C	3:1	Me	94	75%
Hidroxietyl (78)	-40 °C	4:1	Me	94	72%
Hidroxietyl (78)	0 °C	4:1	Me	94	74%
Ac (79)	0 °C	21:1	H	95	26%
Na-szulfonátoetyl (41)	-40 °C	10:1	H	96	80%

^a *D-xilo*: *D-ribo* termékek aránya

A (45) β -1-tioglikóz reakcióiból láthatjuk, hogy az addíció már szobahőmérsékleten is jelentős (3:1 arányú) *D-xilo* szelektivitással ment végbe, a hűtés pedig még tovább növelte *xilo:ribo* arányt. Az α - (48) és β - (49) tiomannózok reakciói között sem volt érdemi különbség. Ellenőrzésképp néhány további tiocukrot (N-acetil-glikózamin, xilóz, galaktóz) is bevontunk a kísérletekbe, de ezekben az esetekben is mindig jó *xilo* szelektivitást tapasztaltunk (az izomereket nem lehetett kromatográfiásan elválasztani, a termékarányt ^1H NMR adatok alapján határoztuk meg). Az eredményeket a 6. táblázatban foglaltam össze.

6. Táblázat. 3'-Exometilének és tiocukrok reakciói



Tiol R'	Hőmérséklet	d.r. ^a	R	Termék	Hozam
Glc-per(OAc) (45)	r.t.	3:1	H	97	26%
Glc-per(OAc) (45)	-80 °C	17:1	H	97	49%
Glc-per(OAc) (45)	r.t.	2:1	Me	98	27%
Glc-per(OAc) (45)	-80 °C	50:1	Me	98	30%
α -Mann-per(OAc) (48)	-80 °C	50:1	Me	99	60%

Glc-NAc-per(OAc) (46)	-80 °C	12:1	H	100	85%
β-Mann-per(OAc) (49)	-80 °C	46:1	H	101	69%
Gal-per(OAc) (47)	-80 °C	18:1	H	102	86%
Xyl-per(OAc) (80)	-80 °C	12:1	H	103	93%
Glc-NAc-per(OAc) (46)	-80 °C	25:1	Me	104	75%

^a *D-xilo*: *D-ribo* termékek aránya

A 3'-módosított D-xilofuranozil nukleozidszármazékok egy részén a Biotechnológiai és Mikrobiológiai Tanszéken sejtviabilitási vizsgálatokat végeztek egészséges HaCaT és tumoros SCC-VII sejtvonalakon (**7. táblázat**). Az alkilláncot hordozó **81-91**, valamint a cukor szubsztituenset hordozó **97-99** vegyületek toxicitását MTT teszt segítségével határozták meg, és az alkilszubsztituált származékok a dodecilláncot tartalmazó **89** vegyület kivételével mind citosztatikus hatást mutattak 10-30 µM-os koncentrációban, a tumoros sejtekre nézve enyhe szelektivitással. A **89** vegyület inaktivitása alapján úgy tűnik, hogy a túl hosszú alkillánc a citosztatikus hatás elvesztéséhez vezet.

7. Táblázat: Az előállított vegyületek citotoxicitása

Vegyület	S-szubsztituens	HaCaT IC ₅₀ ^a	SCC IC ₅₀ ^a	SI ^b
97	GlcPerAc	- ^c	- ^c	
90	<i>n</i> -Propil	12.6 ± 0.22	11.8 ± 0.22	1.07
98	GlcPerAc	22.4±2.91	- ^c	
99	MannPerAc	- ^c	- ^c	
82	<i>n</i> -Propil	22.2 ± 1.70	15.2 ± 1.00	1.46
81	Etil	16.9 ± 0.55	15.5 ± 0.59	1.09
83	<i>i</i> -Propil	22.7 ± 1.34	15.2 ± 0.48	1.49
84	<i>n</i> -Butil	27.9 ± 1.85	17.0 ± 1.55	1.64
85	<i>i</i> -Butil	15.5 ± 2.14	23.5 ± 0.12	0.66
86	<i>t</i> -Butil	>34.9	31.1 ± 0.79	1.12
87	<i>n</i> -Hexil	22.9 ± 0.57	15.9 ± 0.32	1.44
88	<i>n</i> -Oktill	26.4 ± 0.37	26.0 ± 0.76	1.02
89	<i>n</i> -Dodecil	- ^c	- ^c	
92	Benzil	14.3 ± 0.36	14.6 ± 0.19	0.98
94	Hidroxietil	14.6 ± 0.82	16.0 ± 0.17	0.91
91	<i>n</i> -Butil	14.4 ± 1.59	10.9 ± 0.18	1.32
Metotrexát ^d	-	290.4 ± 2.76	215.6 ± 2.33	

a: µM, b: szelektivitási index = HaCaT IC₅₀/ SCC IC₅₀ c: nem mutatott citotoxikus hatást 20 µg/ml-es és az alatti koncentrációban; d: metotrexát (pozitív kontroll)

Széles spektrumú antivirális vizsgálatok történtek a Belgiumi Rega Intézetben HSV-1 (KOS), HSV-2 (G), HSV-1 (TK⁻ KOS ACV), vakcinia, adenovírus-2, humán koronavírus (229E), VSV,

Coxsackie vírus B4, RSV, Reovírus-1, Sindbis vírus, Punta Toro vírus, sárgalázvírus, influenza A (H1N1, H3N2) és influenza B vírus ellen. Az **82**, **90**, **98** és **99** vegyületek kiváló antivirális hatást mutattak vakcinavírus, sárgalázvírus és humán koronavírus (229E törzs) ellen (**8. táblázat**). Utóbbiak közül különösen a β -glükóz-peracetátot (**98**) és α -mannóz-peracetátot (**99**) hordozó vegyületek érdekesek, ugyanis azok gyakorlatilag nem mutattak citotoxicitást, szemben a propilszubsztituált **82** és **90** származékokkal. Humán CoV 229E koronavírus ellen a glükóztartalmú **98** $EC_{50} = 8 \mu M$ értékkel rendelkezett, míg a mannóztartalmú **99** származék ez ellen a vírus ellen nem mutatott aktivitást. Eszerint a nukleozidhoz kapcsolódó szénhidrát konfigurációja meghatározó az antivirális hatás szempontjából.

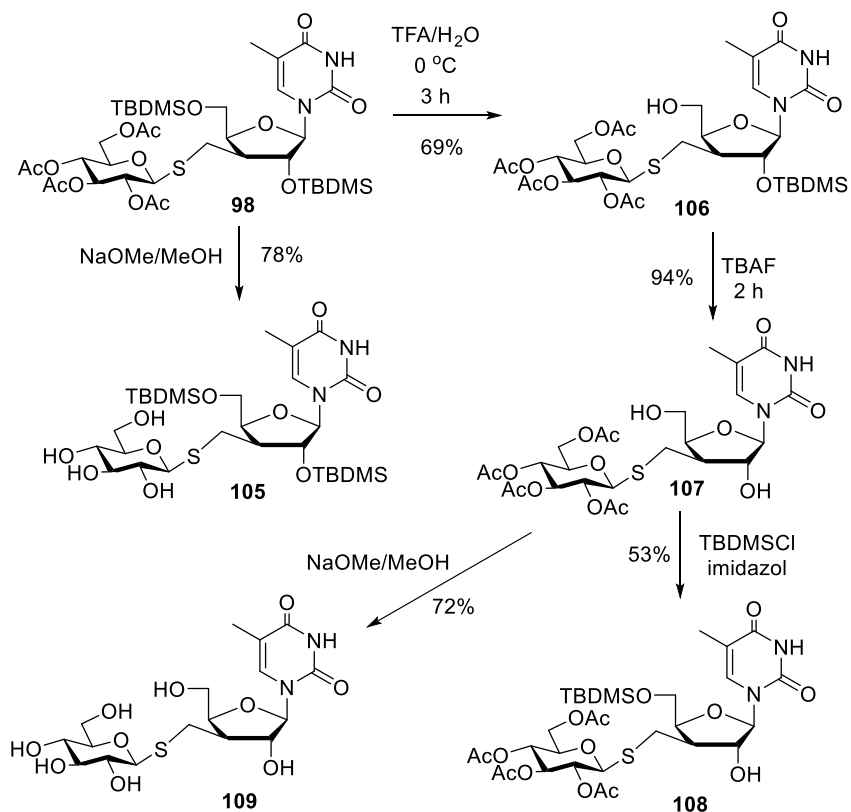
8. Táblázat: Az előállított vegyületek antivirális hatása

Vegyület	R	EC ₅₀ (μM)		
		Vakcinia	Humán koronavírus ^a	Sárgalázvírus
82	Propil (RT)	4,4	5,9	>100
90	Propil (U)	5,4	11	>100
98	GlcPerAc (RT)	>100	4,4	1,8
99	MannPerAc (RT)	>100	>100	56
Brivudin^b	-	250	-	-
Cidofovir^b	-	37	-	-
Aciklovir^b	-	>250	-	-
Ganciklovir^b	-	>100	-	-
UDA^{b,c}	-	-	1,8	-
Ribavirin^b	-	-	-	119
Mikofenolsav^b	-	-	-	0,7

a: HCoV 229E törzs, b: pozitív kontroll, c: UDA: Urtica dioica agglutinin

A biológiai hatásvizsgálatok a védőcsoportokkal ellátott vegyületeken történtek. Van olyan antivirális vegyület, amely esetében ismert, hogy a védőcsoport nélkülözhetetlen a hatáshoz, pl. a HIV ellenes nukleozidszármazék: a TSAO-T [123] (ld. **3.7.2.**), amelynél az 5'-helyzetben a szililéter-csoport jelenléte esszenciális. Ezért szerkezet-hatás összefüggések megállapítása céljából előállítottunk a vírusellenes hatás szempontjából legjobbnak bizonyult **98** vegyületből parciálisan védett, ill. védőcsoport nélküli származékokat is (**35. ábra**). Zemplén dezacetilezéssel állítottunk elő a **105** származékot, ami csak a két szililéter csoportot tartalmazza, de a glükóz hidroxil csoportjai szabadok. Szelektív 5'-deszililezéssel, 0 °C-on, 50%-os vizes trifluoecetsavas kezeléssel távolítottuk el az 5'-védőcsoportot (**106**), majd tetrabutilammónium-fluoriddal a 2'-TBDMS-t (**107**). Az utóbbi vegyület 5'-hidroxilját visszasililezve az 5'-monoszililétert állítottunk elő (**108**). Végül a **107** vegyületből, Zemplén féle dezacetilezéssel megkaptuk a védőcsoportok

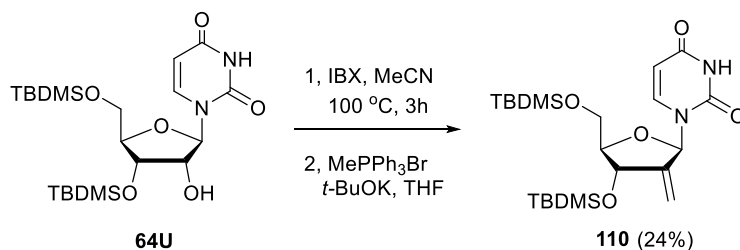
nélküli, szabad **109** származékot. Ezen új származékok (**105-109**) antivirális hatásvizsgálata jelenleg folyamatban van. Aktivitásuk összehasonlításával gyakorlatilag egyesével vizsgálható majd a molekulán lévő védőcsoportok befolyása a hatásra: így tehát a két szililéter, valamint a glükózon lévő acetilcsoportok szerepe külön-külön is meghatározható.



35. ábra: Parciálisan védett származékok szintézise az antivirális **98** vegyületből.

4.1.1.3. 2'-Exometilén származékok reakciói

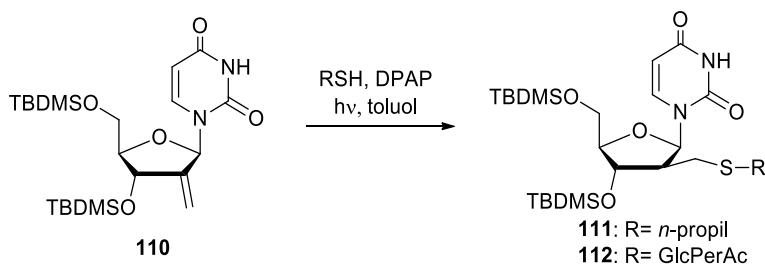
Az uridin fentebb említett (**34. ábra**) diszililezési reakciójában a 3',5'-di-*tert*-butildimetiszilil-uridin (**64U**) mint minor termék képződik (18%). Ebből a vegyületből a 3'-exometilének szintézisével analóg módon kaptuk meg a 3'- és 5'-helyzetben TBDMS csoportokkal védett exometilén származékot (**110**). Sajnálatos módon nem csak a diszililezés, hanem a Wittig-olefináció is nagyon alacsony hozamú (24% a 2 lépésre) volt, ami korlátozza a módszer használhatóságát (**36. ábra**).



36. ábra: TBDMS védett 2'-exometilén származék előállítása.

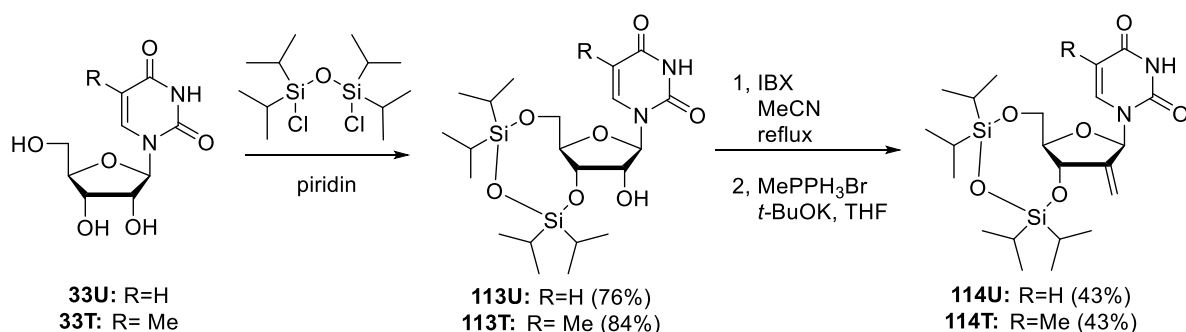
Az alacsony hozamok miatt ebből a származékból csak kis mennyiséget állítottunk elő, ezért csak néhány addíciót végeztünk el rajta, propántiolt (**37**) és β -1-tioglukóz-peracetátot (**45**) alkalmazva tiolként. Mindkét merkaptán addícióját végrehajtottuk szobahőmérsékleten és -80°C -on. Már szobahőmérsékleten is jelentős *arabino* szelektivitás volt megfigyelhető, ez hűtés hatására még tovább nőtt, és -80°C -on nagyon jó szelektivitást lehetett elérni mindkét tiollal. A konverzió és ezáltal a hozam is jelentősen nőtt a hűtés hatására (**9. táblázat**).

9. Táblázat: Tioladdíciók a szililéterekkel védett 2'-exometilénre.



Tiol	T	Hozam	<i>arabino:ribo</i>	Termék
PrSH (37)	r.t.	39%	4:1	111
PrSH (37)	-80°C	68%	12,5:1	111
1-tioGlcPerAc (45)	r.t.	68%	5:1	112
1-tioGlcPerAc (45)	-80°C	89%	10:1	112

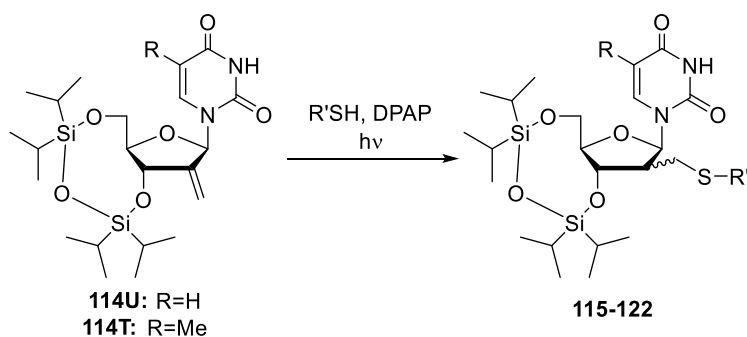
Mivel a szelektív 3',5'-diszililezés rossz hozammal hajtható végre, ezért egy másik módszert alkalmaztunk a 3'- és 5'-hidroxilcsoportok szelektív, egylépéses védelmére. 1,3-Diklór-1,1,3,3-tetraizopropil-disziloxánnal piridinben reagáltatva uridint és ribotimidint, sikerült jó hozamokkal előállítani a **113** vegyületeket, melyekből aztán az előzőekkel analóg módon, 2'-ketonná oxidálást követő Wittig-reakcióval megkaptuk a szililénacetállal védett 2'-exometilént (**114U, T, 37. ábra**) [144].



37. ábra: Szililénacetállal védett exometilén szintézise.

A szililénacetál védőcsoporttal ellátott vegyület esetében az alkiltiolok (propil-, butil- és hexil-merkaptán) addíciói a szililéterekkel védett **110** reakcióihoz hasonló eredményt hoztak. Minden esetben jó *arabino* szelektivitást lehetett elérni. Ugyanez igaz a tiolecetsav (**79**) addíciójára is, ráadásul ebben az esetben a hozam jelentősen magasabb volt, mint a tiolecetsav 3'-exometilénre történő adíciója esetén. Meglepő viszont, hogy az 1-tioglükóz-peracetát (**45**) addíciója esetén 0 és -80 °C-on is (kb. azonos hozam mellett) nagyon kismértékű, és fordított sztereoszelektivitással ment végbe az addíció, majdnem 1:1 arányban képződött a két sztereoizomer, de a *ribo* izomer volt a főtermék. A **45** származékhoz nagyon hasonló szerkezetű 1-tio-*N*-acetil-glükózamin-per-*O*-acetát (**46**) esetében pedig alacsony *arabino* szelektivitás volt megfigyelhető. Mivel a **114** vegyületektől csak a védőcsoportokban különböző **110** exometilénszármazék és **45** tiol reakciója során efféle szelektivitásvesztés nem volt megfigyelhető, úgy tűnik, hogy a védőcsoportok is képesek befolyásolni a reakció szelektivitását (**10. táblázat**).

10. Táblázat: Szililénacetállal védett 2'-exometilén származékok tioladdíciói

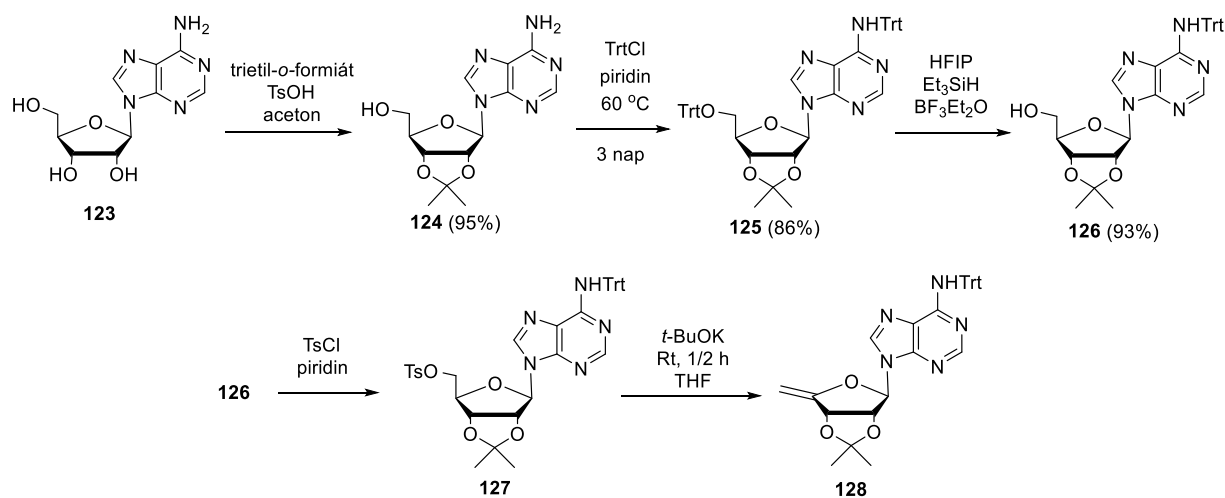


Alkén	Tiol	T	Hozam	<i>arabino:ribo</i>	Termék
114U	PrSH (37)	0 °C	59%	14:1	115
114U	BuSH (70)	0 °C	69%	20:1	116
114T	PrSH (37)	0 °C	74%	30:1	117
114T	BuSH (70)	0 °C	59%	30:1	118
114U	HexSH (72)	0 °C	58%	9:1	119
114U	HSAc (79)	0 °C	57%	8:1	120

114T	1-tioGlcPerAc (45)	0 °C	67%	0,9:1	121
114T	1-tioGlcPerAc (45)	-80 °C	69%	0,7:1	121
114T	1-tioGlcNAcPerAc (46)	0 °C	60%	2,3:1	122

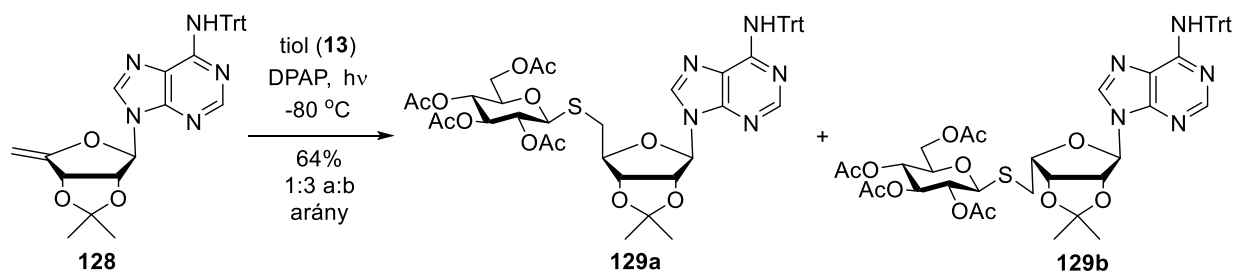
4.1.2. Adenozinszármazékok tioladdíciós reakciói

Az uridin és ribotimidin addíciói után egy másik nukleozidon is terveztünk kipróbálni néhány tioladdíciót. Az előzőek komplementer párjára, a purinvázis adenozinra esett a választásunk. Először egy 4'-helyzetben exociklusos kettőskötést tartalmazó származékot állítottunk elő (**38. ábra**). Az adenozin esetében a 2',3'-hidroxilcsoportokon kívül a bázis aminocsoportját is védeni kell, ezért az előzőeknél összetettebb védőcsoportstratégiára volt szükség. A 2',3'-hidroxilcsoportokat izopropilidén-acetál formában védtem (**124**), ezután a szabad 5'-OH-t és az aminocsoportot trifenilmetil védőcsoportokkal láttuk el (**125**). Az 5'-hidroxilcsoport szelektív felszabadítását a tanszéken kifejlesztett háromkomponensű (1,1,1,3,3,3-hexafluoro-izopropanol, bór-trifluorid-dietiléterát, trietilszilán) detritilező „koktél” segítségével valósítottuk meg (**126**) [149]. Ezt követte a tozilcsoport bevitele az 5'-helyzetbe (**127**), majd az elimináció kálium-*t*-butoxiddal, ami a kívánt **128** alként eredményezte.



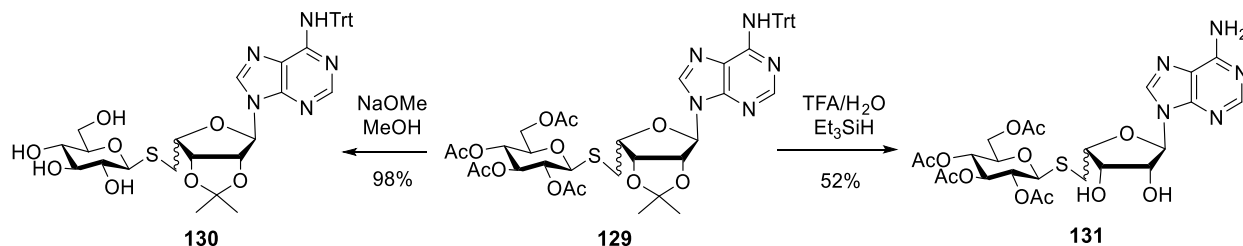
38. ábra: Az adenozin 4'-exometilén szintézise.

A **128** exometilén származékon csak néhány tioladdíciót hajtottunk végre. A ciszteinszármazékok addícióit a 4.2.2. fejezetben mutatom be, ebben a részben csak az 1-tioglükóz-per-*O*-acetát tioladdícióját ismertetem. Fotoiniciált körülmények között -80 °C-on 1:3 arányban képződött a *D*-ribo és az *L*-lixo termék, ami megfelel az analóg uridin-exometilén származék esetében tapasztalt aránynak (**39. ábra**).



39. ábra: 1-Tioglükóz-per-O-acetát addíciója adenozin-exoetilénre.

A **129** adenozinszármazék kiváló hatást mutatott malária ellen (66,15 nM IC₅₀ érték Pf3D7 ellen). Ez nem meglepő, ugyanis az irodalomban van példa [125] protozoaellenes hatású 5'-tioadenozinszármazékokra, bár azok *ribo*-konfigurációjúak voltak, míg a mi esetünkben az *L-lixo* izomer a főtermék (a keverék lett alávétve biológiai vizsgálatnak). Másrészt, akárcsak az antivirális kísérletek esetében, itt is a teljesen védett származékkal történtek a vizsgálatok, ezért ebben az esetben is végrehajtottuk a védőcsoportok parciális eltávolítását a szerepük felderítése érdekében. Az acetil csoportokat Zemplén körülmények között (**130**), míg az izopropilidén csoportot és a trifenilmetilt 90%-os vizes TFA-Et₃SiH reagens-kombinációval (**131**) távolítottuk el (**40. ábra**). Továbbá, bár a teljes elválasztást nem sikerült megvalósítani, sikerült kromatográfiásan dúsítani mindkét izomert. A főtermékből ~86%-os izomertisztaságot (1:6 *ribo*:*lixo*), míg a melléktermékből mindössze ~1:2 (*ribo*:*lixo*) izomerarányt sikerült elérni. Ezeknek, ill. a részlegesen deprotektált származékoknak a maláriaellenes vizsgálata folyamatban van.

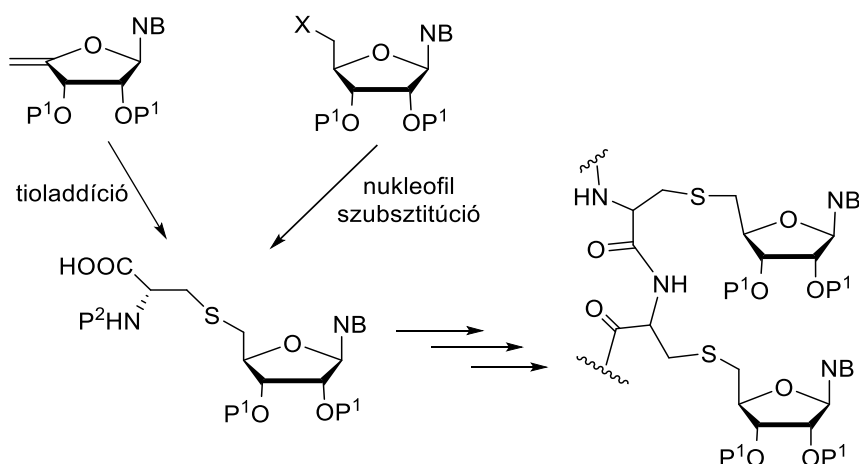


40. ábra: Védőcsoportok eltávolítása a **129** vegyületről.

4.2. Cisztein-nukleinsavak szintézise

A PhD munkám egyik célkitűzése volt olyan nukleozidszármazékok szintézise (**41. ábra**), amelyek alkalmasak lehetnek új típusú peptid-nukleinsavak előállítására. Ehhez tervbe vettük aminosav-nukleozid konjugátumok előállítását, melyek peptidkémia módszerekkel összekapcsolhatóak egymással, és így olyan peptidgerincű nukleinsavanalógokat kapunk, melyek a „klasszikus” peptid-nukleinsavakkal ellentétben nem csak a nukleobázist, hanem a nukleozid furanózgyűrűjét is tartalmazzák (hasonlóan a PRNS-ekhez [61,62], ebben az esetben azonban a

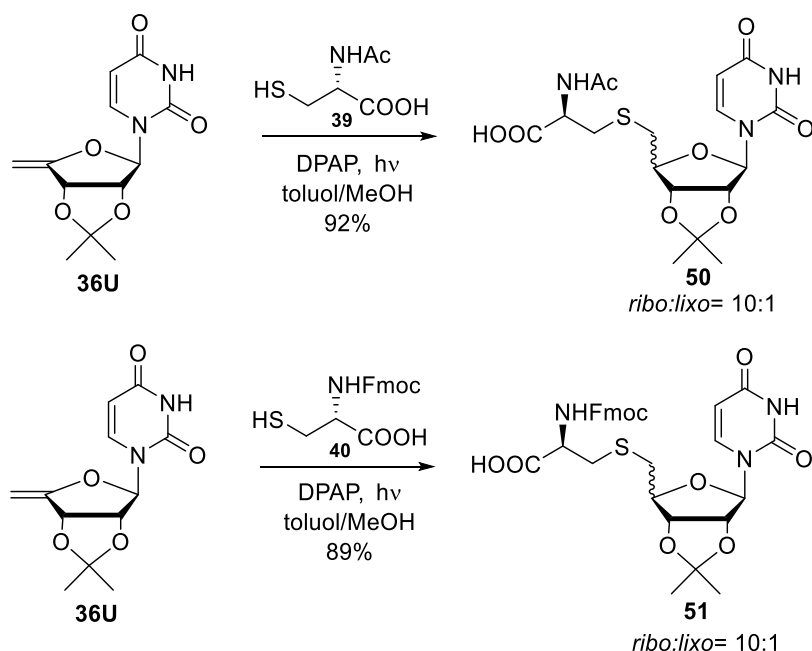
nukleozid tioéter kötésen keresztül kapcsolódik a peptidvázhoz, amit alfa-peptidkötések építenek fel). Ehhez először mind a nukleozid-, mind az aminosav részen megfelelő védőcsoportokat tartalmazó ciszteinil-nukleozidokat kell előállítani, amire – a cisztein tiolcsoportja miatt - egy alkalmas módszer lehet a tioladdíció. A másik lehetséges metódus a megfelelő pozícióban jó távozócsoportot tartalmazó nukleozidon végrehajtott nukleofil szubsztitúció. Mindkét reakcióutat kipróbáltam, hogy összehasonlíthassuk a teljesítőképességüket, előnyeiket, hátrányaikat.



41. ábra: A tervezett reakcióútvonalak cisztein-nukleinsavak előállítására.

4.2.1. Uridin-monomerek előállítása tioladdícióval

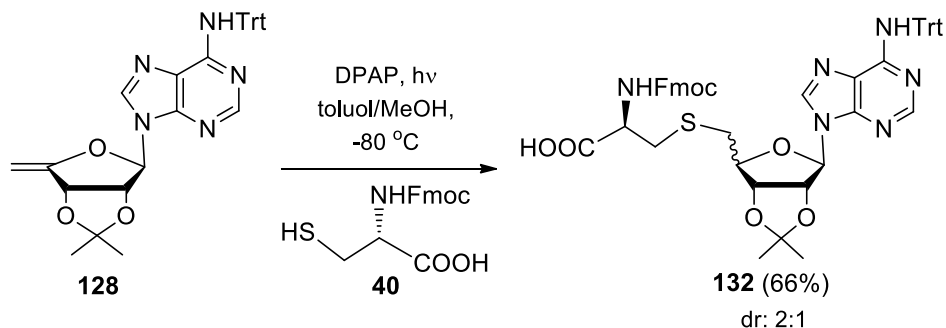
A nukleozidszármazékok tioladdíciós reakcióival kapcsolatban felgyűlt tapasztalatokból tudtuk, hogy $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on jó hozammal és viszonylag jó sztereoszelektivitással lehet sokféle tiolt a nukleozidhoz kötni. Két ciszteinszármazékot, az *N*-acetilciszteint (**39**) és az Fmoc-ciszteint (**40**) vontuk be a kísérletekbe. Az Fmoc védőcsoport használata általánosan elterjedt a peptidkémiaiban (PNS-ek szintézise során is használják, lsd 3.5. fejezet), elsősorban azért, mert a hasítása enyhe körülményeket igényel. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végrehajtott fotoiniciált tioladdícióval mindkét esetben kiváló hozammal és sztereoszelektivitással képződött a kívánt termék (**42. ábra**). Az **51** vegyület a védőcsoportjai miatt alkalmas lenne szilárd fázisú peptidszintézissel megvalósított oligomerszintézisre is, ám az egyébként figyelemreméltó 91%-os izomertisztaság erre a célra nem elegendő.



42. ábra: Ciszteinil-uridin szintézise tioladdícióval.

4.2.2. Adenozin monomerek előállítása tioladdícióval

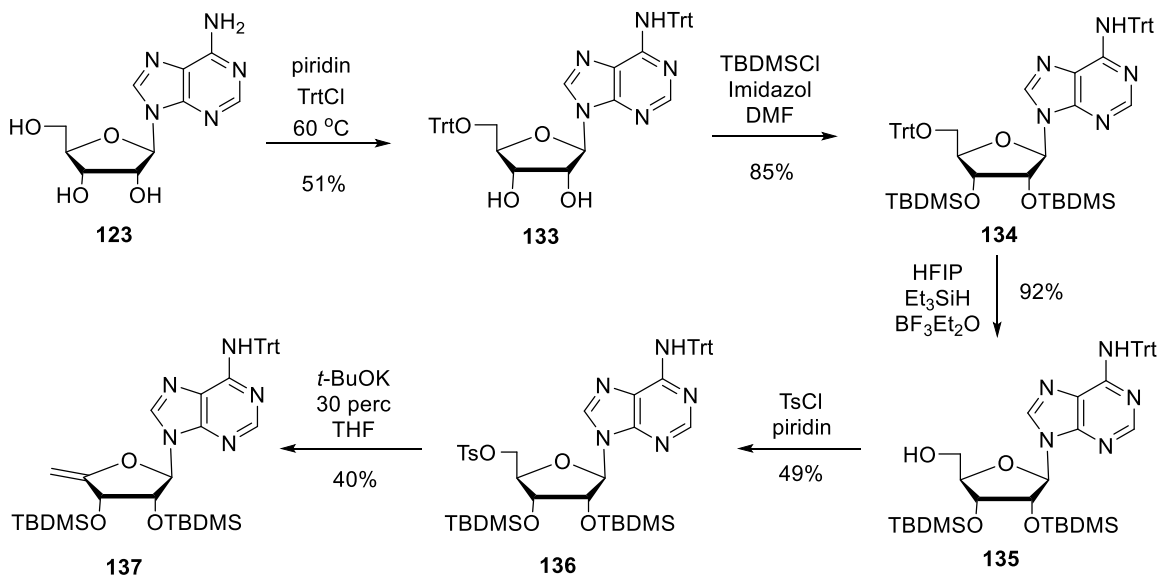
A ciszteinil-adenozint a **128** exometilén származékból terveztem előállítani az uridinszármazék reakcióival analóg módon. Mivel az 1-tioglükóz addíciója hasonló sztereoszelektivitással ment végbe telítetlen uridinen és adenozinon, azt vártuk, hogy ebben az esetben is az **51** vegyületéhez hasonló hozamot és izomertisztaságot sikerül elérni. Azonban a **132** származék esetében ugyanolyan körülmények között 2:1 arányban képződött a D-*ribo* és az L-*lixo* termék. Ez a nagyon jelentős mértékű szelektivitásvesztés az bizonyítja, hogy a nukleobázis szerkezete nagymértékben képes befolyásolni a szelektivitást (**43. ábra**).



43. ábra: Izopropilidén-védett ciszteinil-adenozin szintézise tioladdícióval.

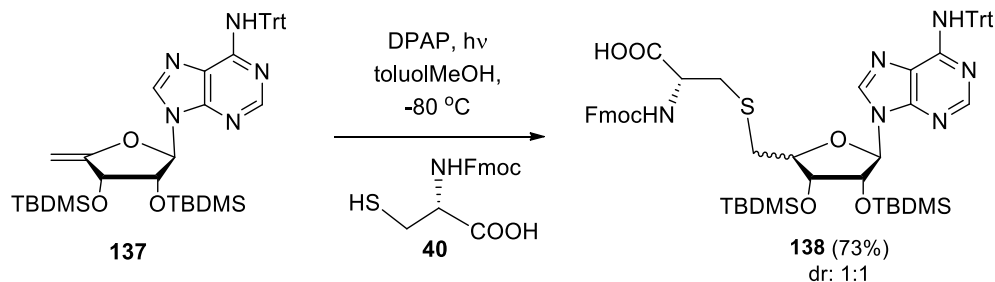
Mivel a 2'-exometilén származékok példájából láttuk, hogy az alkénen lévő védőcsoportok változtathatnak a sztereoszelektivitáson, előállítottunk izopropilidén helyett aciklikus, TBDMS

védőcsoportot hordozó adenzin-exometilén származékot. Ehhez a védőcsoportok bevitelének sorrendjét meg kellett változtatni. Először ditritileztük az adenzint (**133**), ezt követte a szabadon maradt 2',3'-hidroxilcsoportok szililezése (**134**), majd az 5'-OH felszabadítása (**135**). Ezután a korábbival analóg módon, tozilcsoport bevitelével (**136**), majd eliminációval kaptuk meg a **137**-es exometilén származékot (**44. ábra**).



44. ábra: TBDMS-védett adenzin-exometilén származék szintézise.

Mindezek után a **137** exometilén származékre addicionáltattunk Fmoc-ciszteint. Sajnálatos módon ebben az esetben a sztereoselektivitás teljesen megszűnt, 1:1 arányban képződött a *D-ribo*- és az *L-lixo* izomer (**45. ábra**). Mivel a kívánt ciszteinil-adenozinszármazék előállítására a tioladdíció nem volt alkalmas, más módszert kellett találnunk.



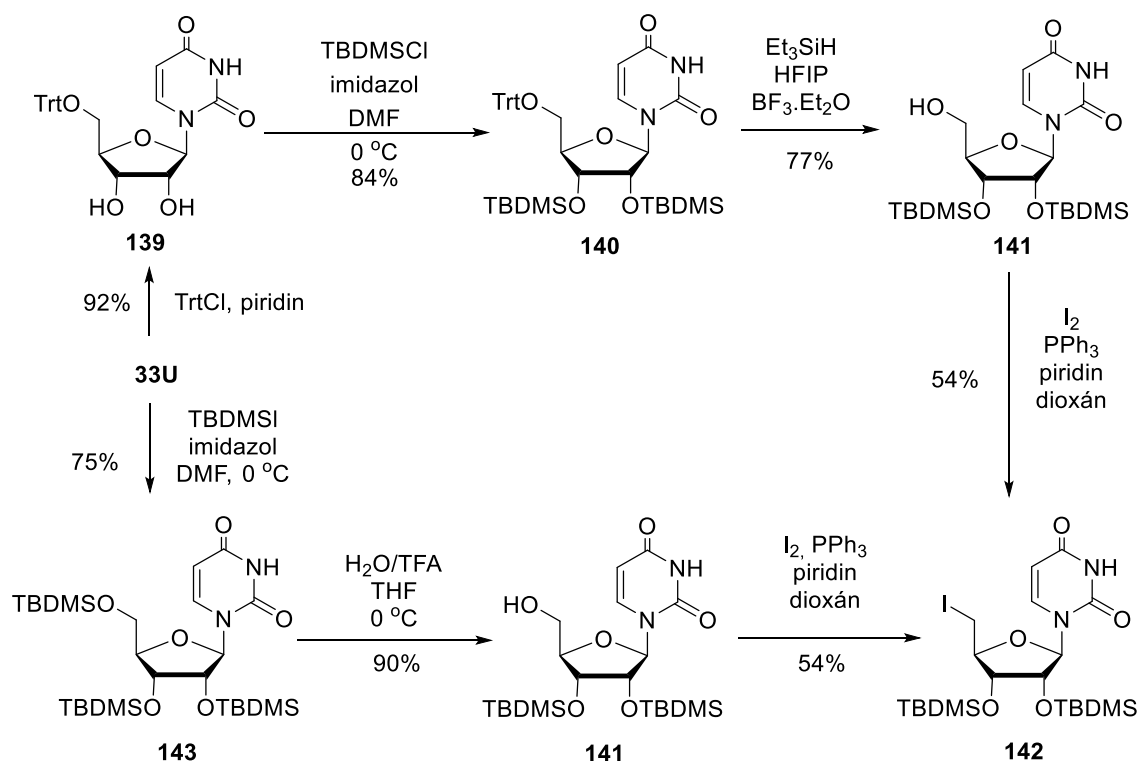
45. ábra: Addíció TBDMS-védett adenzin-exometilén származékre.

4.2.3. Adenzin és uridin monomerek előállítása nukleofil szubsztitúcióval

A másik módszer, ami alkalmas lehet a ciszteinil-nukleozidok előállítására: a tiolokkal végzett nukleofil szubsztitúció. Ehhez megfelelően védett, 5'-helyzetben távozócsoportot

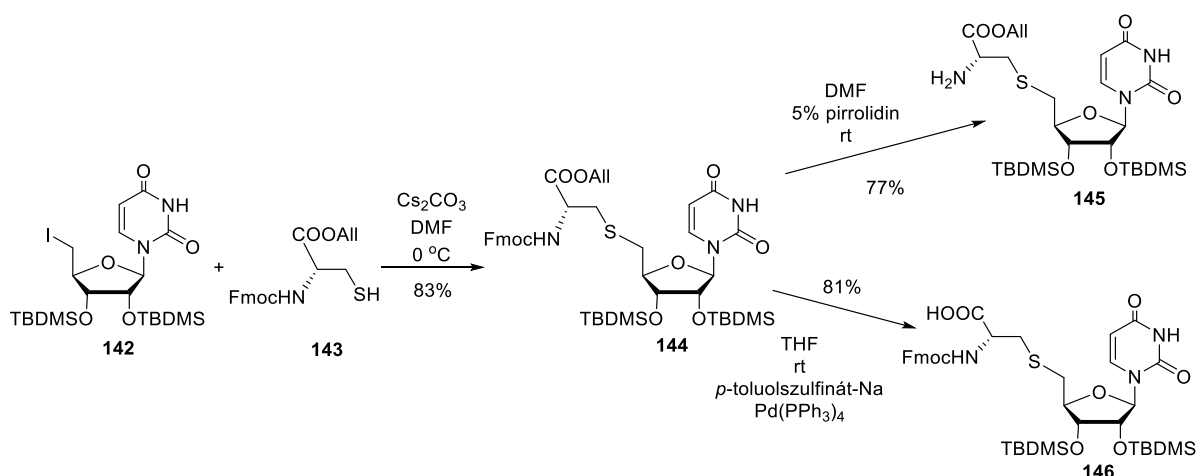
tartalmazó nukleozidokat kellett előállítani. Először az uridinszármazékok ilyen jellegű reakcióit tekintem át.

Az uridinból két útvonalon is eljuthatunk az 5'-jódszármazékhoz (**142**). Az egyik lehetőség, hogy az 5'-OH-t tritillel védjük (**139**), a 2',3'-hidroxil csoportokat szililezzük (**140**), majd eltávolítjuk a tritilt (**141**), és a szabad OH-t jódra cseréljük. A másik útvonalon 2',3',5'-triszililezést (**143**) követően 0 °C-on, 50%-os TFA-val távolítjuk el szelektíven az 5'-TBDMS-t. A második útvonal előnye, hogy kevesebb lépésből áll, bár a drágább TBDMSCl reagensből többet kell használni (**46. ábra**).



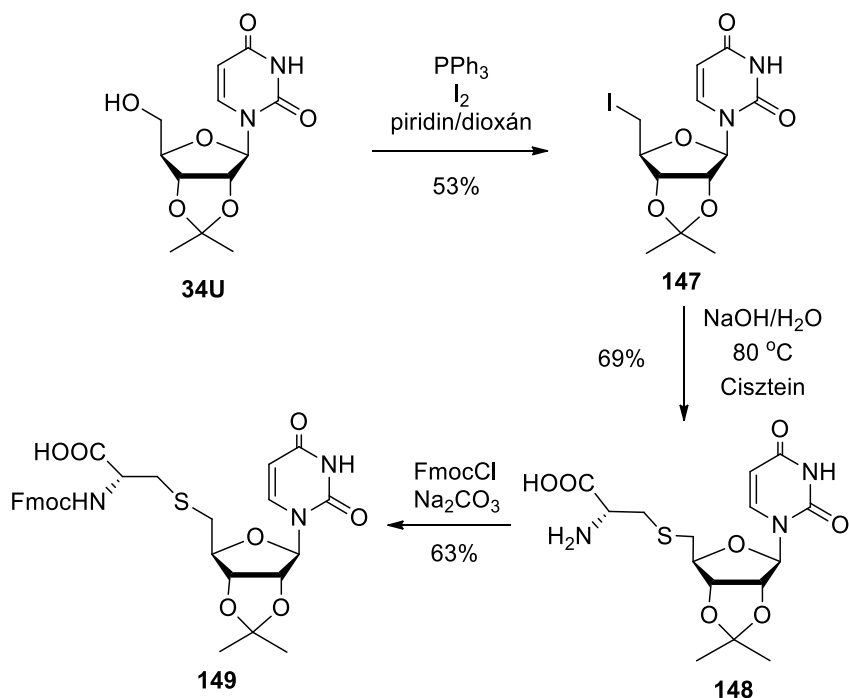
46. ábra: TBDMS-védett 5'-jóduridin előállítása.

A **142** származékot ezután ortogonális védőcsoportokkal ellátott Fmoc-cisztein-allilészterrel (**143**) kapcsoltam össze, bázisként Cs_2CO_3 -t használva (**47. ábra**). Az így kapott **144** vegyület egy részéről az Fmoc csoportot távolítottuk el (**145**), másik részének pedig a karboxilcsoportját szabadítottam fel (**146**). Az így kapott **145** és **146** vegyületek egyike szabad NH_2 , míg a másik szabad COOH csoportot tartalmaz, így összekapcsolhatóak dipeptiddé.



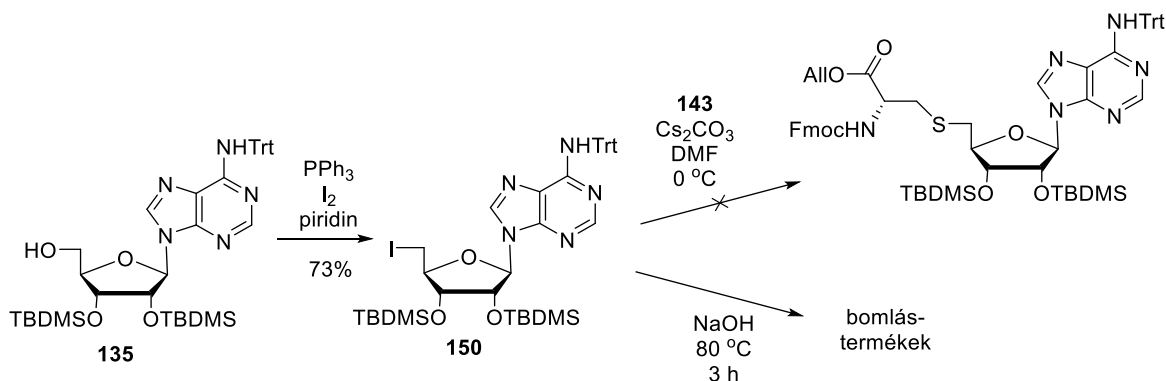
47. ábra: Peptidszintézisre alkalmas, szililéterekkel védett monomerek előállítása.

A hosszabb oligomerek szintéziséhez szükség volt egy módszerre, amivel egyszerűen, olcsón és viszonylag kevés lépésben lehet a szilárd fázisú peptidszintézisre (SPPS) alkalmas monomereket előállítani. Ehhez a **34U** vegyületet használtuk, melynek 5'-OH-ját jódra cseréltük (**147**). Ezután erélyes bázikus körülmények között, (1M NaOH oldat, 80 °C) kapcsoltuk a szabad ciszteint a nukleozidhoz (**148**), aminek aminocsoportját ezután védtük Fmoc-karbamát formájában (**149**). Az így kapott anyag kizárólag *ribo* izomert tartalmaz, ezért alkalmas oligomerszintézisre. Ezek közül a reakciók (48. ábra) közül a **34U**→**147** átalakítást végeztem el, a további lépéseket a tanszék munkatársai hajtották végre.



48. ábra: SPPS-re alkalmas monomer szintézise nukleofil cserével

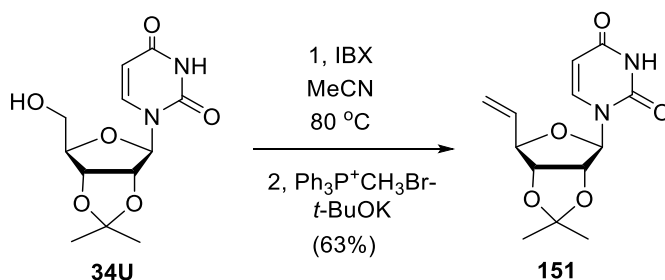
Az adenzinból is előállítottuk az 5'-helyzetben jódot tartalmazó **150** származékot. Sajnos azonban ezen a származékon enyhe körülmények között (Cs_2CO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$) nem játszódtott le a nukleofil szubsztitúció, míg erősebb körülmények (NaOH , $80\text{ }^\circ\text{C}$) között a kiindulási anyagok bomlását figyeltük meg (**49. ábra**). A peptidkapcsolásra alkalmas adenzil-cisztein monomert tehát ezen az útvonalon sem sikerült előállítani.



49. ábra: Nukleofil cserék adenzinon.

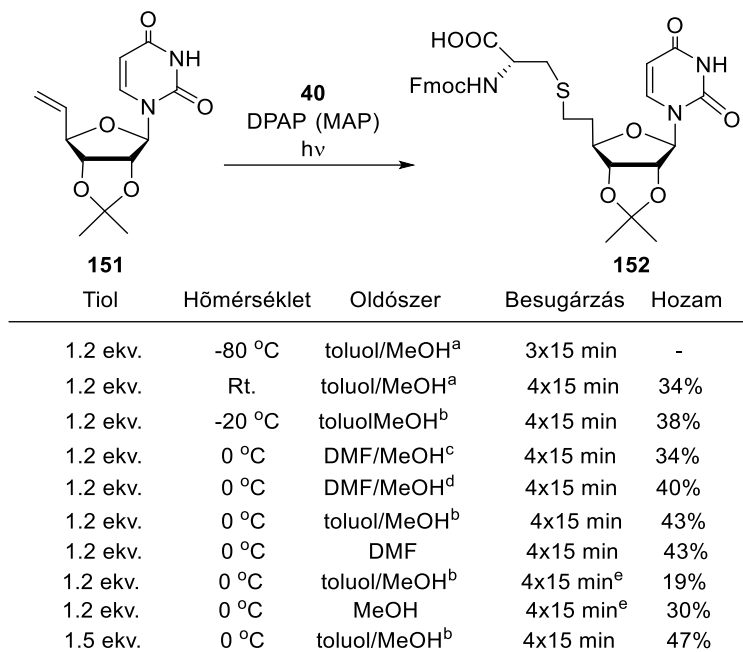
4.2.4. Homonukleozid monomerek előállítása uridinból, adenzinból, citidinból

Mivel a nukleofil szubsztitúció túl erősebb körülményeket igényel, a tioladáció pedig az adenzin esetében nem elég sztereoszelektív, egy új módszert kellett kidolgozni, ami megoldja ezt a problémát. A **34U** vegyületet IBX-szel oxidálva egy aldehidet kaptuk, amivel a Wittig-reakciót végrehajtva egy 5'-6'-telítetlen homouridinszármazékot (**151**) állítottunk elő. Ezen a származékon végrehajtható az enyhe körülményeket igénylő tioladdíció, és mivel a reakció során nem képződik új kiralitáscentrum, nem merülnek fel sztereoszelektivitási problémák. Igaz, ez nem pontosan egyezik az eredetileg előállítani kívánt származékkal, hiszen az aminosavrésszt a nukleoziddal összekötő linker egy metilénsoporttal hosszabb lesz, de ez nem feltétlenül jelent hátrányt, sőt a hosszabb összeköttetés feltehetően nagyobb flexibilitást eredményez, ami akár javíthatja is a hibridizációs sajátságokat (**50. ábra**).



50. ábra: Lánchosszabbított, telítetlen uridinszármazék előállítása.

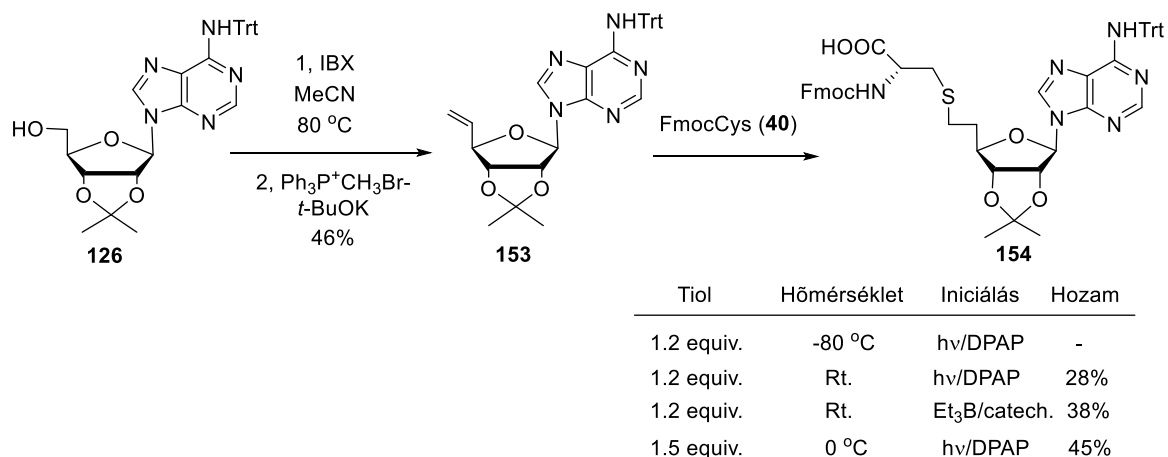
Ezt követően Fmoc-ciszteint addicionáltattunk a **151** alkénre, abban bízva, hogy jó hozammal lehet így SPPS-re alkalmas monomert előállítani. Sajnálatos módon ebben az esetben a tioladdíciókhoz képest szokatlanul alacsony hozam jelentett gondot. -80 °C-on be sem indult a reakció, de magasabb hőmérsékleten is rossz kitermeléssel ment végbe. Megváltottattuk az alkalmazott toluol:MeOH oldószerkelet összetételét, és végrehajtottuk az addíciót más oldószerekben is, de csak mérsékelt hozamnövekedést sikerült elérni. A fotoszenzitizer MAP használatáról ismert, hogy bizonyos esetekben a DPAP mellett alkalmazva javítja a tioladdíció hozamát, ebben az esetben viszont, meglepő módon, kis mértékben még romlott is a kitermelés a hatására. A tiol mennyiségének a növelésével végül sikerült 47%-os hozamot elérni (**51. ábra**).



a. toluol/MeOH 2/3, b. toluol/MeOH 1/1 c. DMF/MeOH 2/1 d. DMF/MeOH 1/3 e. MAP

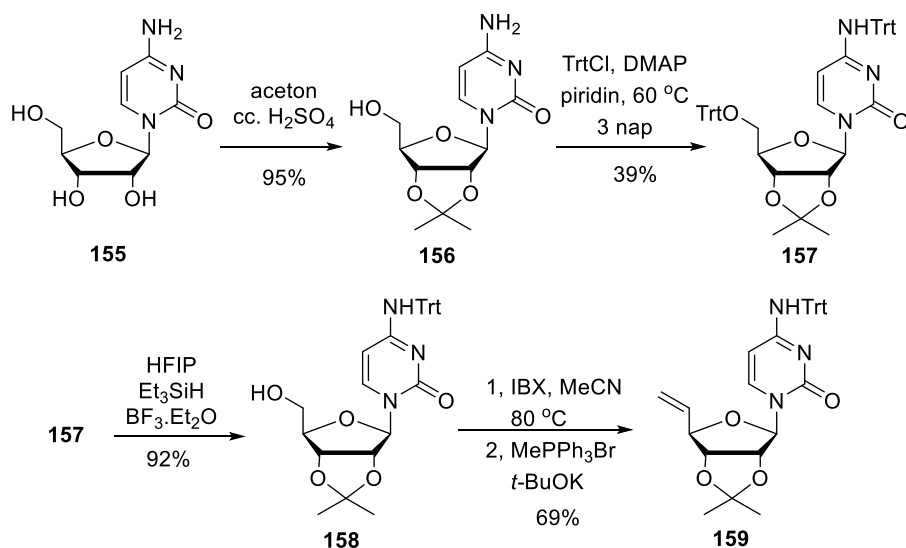
51. ábra: Fmoc-cisztein addíciója telítetlen homouridinre.

Ezt követően az adenzinből állítottunk elő a lánchosszabbított származékot az uridinével analóg módon, majd ezen is elvégeztem az Fmoc-cisztein tioladdícióját különböző reakciókörülmények között. Sajnos a hozamok ebben az esetben is alacsonyak voltak (**52. ábra**). Kipróbáltam az alacsony reaktivitású kettős kötések esetében használt trietilborán-pirokatechin rendszert [129], és bár valamennyire sikerült javítani a hozamon, de a pirokatechintől való megtisztítás nehézsége csökkentette ezt az előnyt. A tiolfelesleg növelésével itt 45%-os hozamot lehetett elérni.



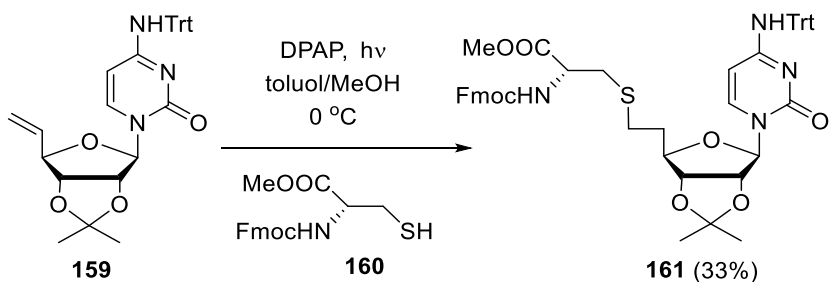
52. ábra: Fmoc-cisztein tioladdíciói telítetlen homoadenozinra.

Ugyan a hozam távol áll az ideálistól, de a telítetlen homonukleozidok tioladdíciója adenozinon is működött, így kipróbáltam egy újabb nukleozidon, citidinen is. Mivel a citidinen is van a bázison aminocsoport, az adenozinével azonos védőcsoportstratégiát igényel (**53. ábra**).



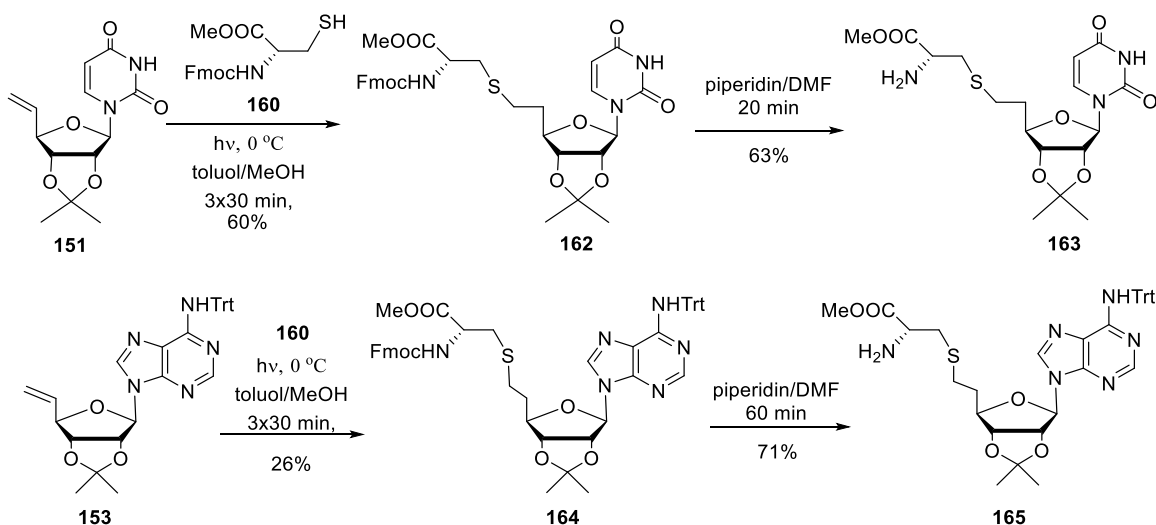
53. ábra: Telítetlen homocitidinszármazék szintézise

A **159** származékon egy tioladdíciót hajtottunk végre: *N*-Fmoc-cisztein-metilésztert addicionáltattunk rá (**54. ábra**). A hozam 33% volt. Az így kapott származék (**161**), az Fmoc védőcsoport eltávolítása után dipeptidkapcsoláshoz használható.



54. ábra: Tioladdíció telítetlen homocitidinszármazékra.

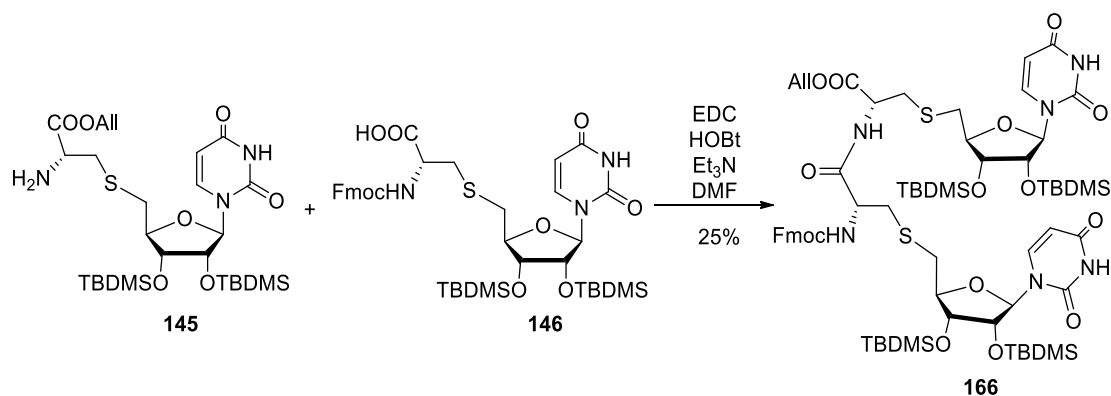
A **161** vegyülethez hasonlóan uridinból és adenozinból is előállítottuk az Fmoc-cisztein-metilészter konjugátumokat (**162** és **164**) (55. ábra), melyekről aztán piperidinnel eltávolítottuk az Fmoc védőcsoportokat, így szabad amino- és védett karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket állítottunk elő, melyek a korábban szintetizált védett amino- és szabad karboxilcsoportot tartalmazó **152** és **154** vegyületekkel dipeptidekké kapcsolhatóak össze.



55. ábra: C-terminálisként funkcionáló monomerek szintézise

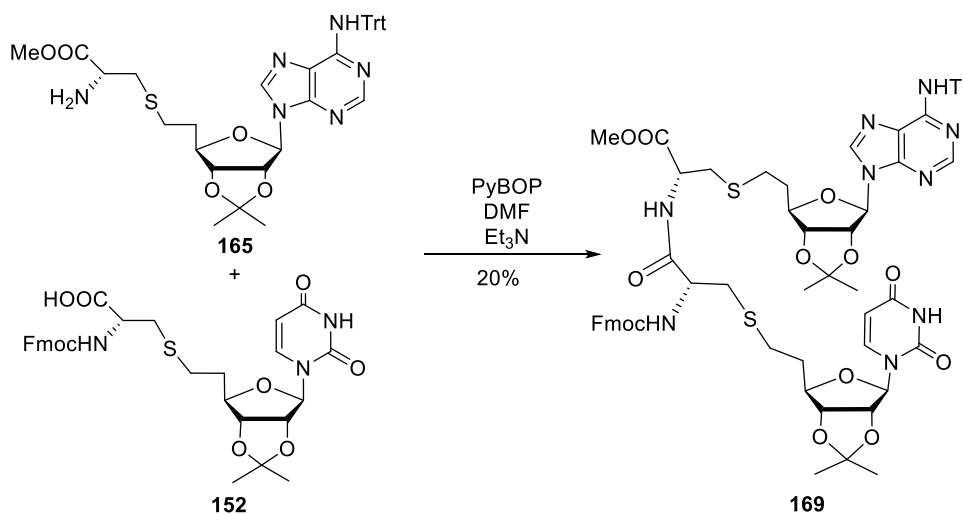
4.2.5. Dimerizálás

A monomerek szintézise után a következő lépés a dipeptiek előállítása volt, amit egyszerű, oldatfázisú szintézissel valósítottunk meg. Először a szililcsoportokkal védett **145** és **146** vegyületeket kapcsoltam össze. Kapcsoló ágensként EDC-t és HOBt-t használtam, és sikeresen előállítottuk a **166** dimert (56. ábra).

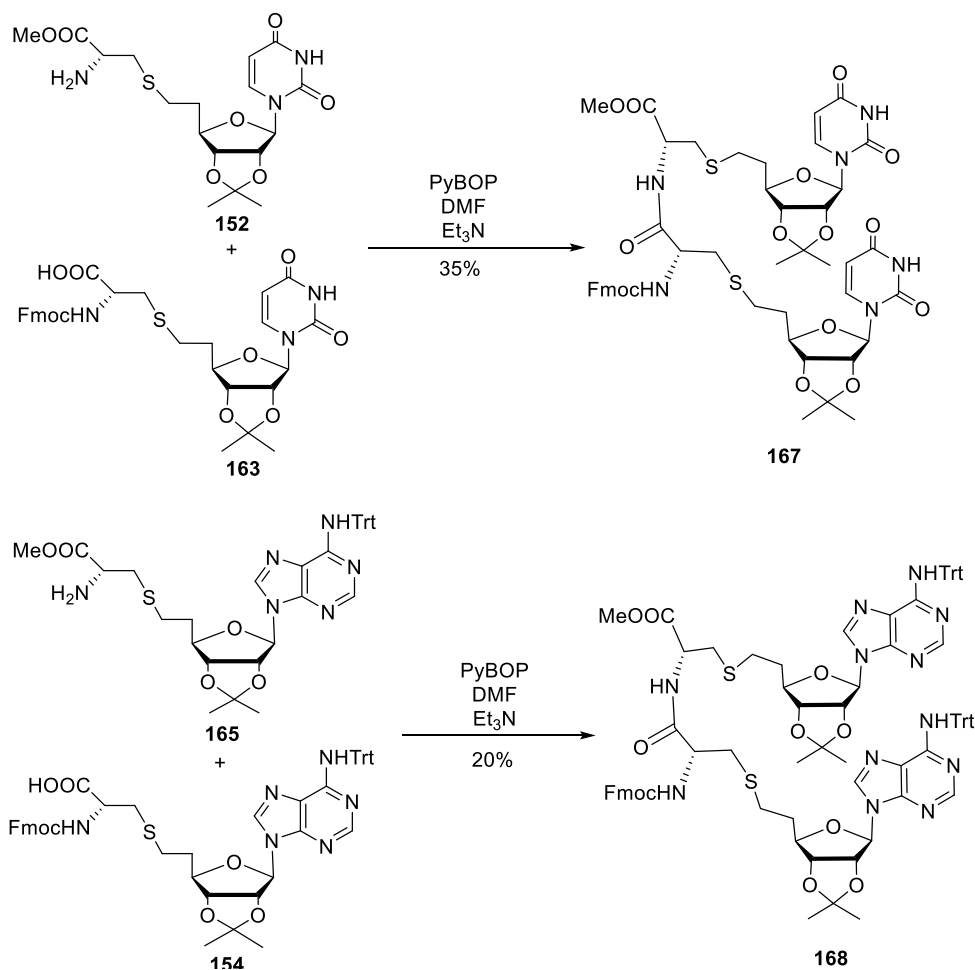


56. ábra: Ciszteinil uridin-dipeptid szintézise

Az uridin-dipeptid szintézise után a homonukleozidokból állítottunk elő három dipeptidet (**167**, **168**, **169**) (57-58. ábra). Ezúttal EDC+HOBt helyett PyBOP-ot használtam kapcsoló ágensként, és az uridinszármazék esetében 35%-os hozamot lehetett elérni így, míg az adenzin esetében 20%-ot. Bebizonyosodott tehát, hogy a konvencionális peptidkémiai módszerek alkalmasak többféle ciszteinil-nukleozid, vagy homonukleozid összekapcsolására is.



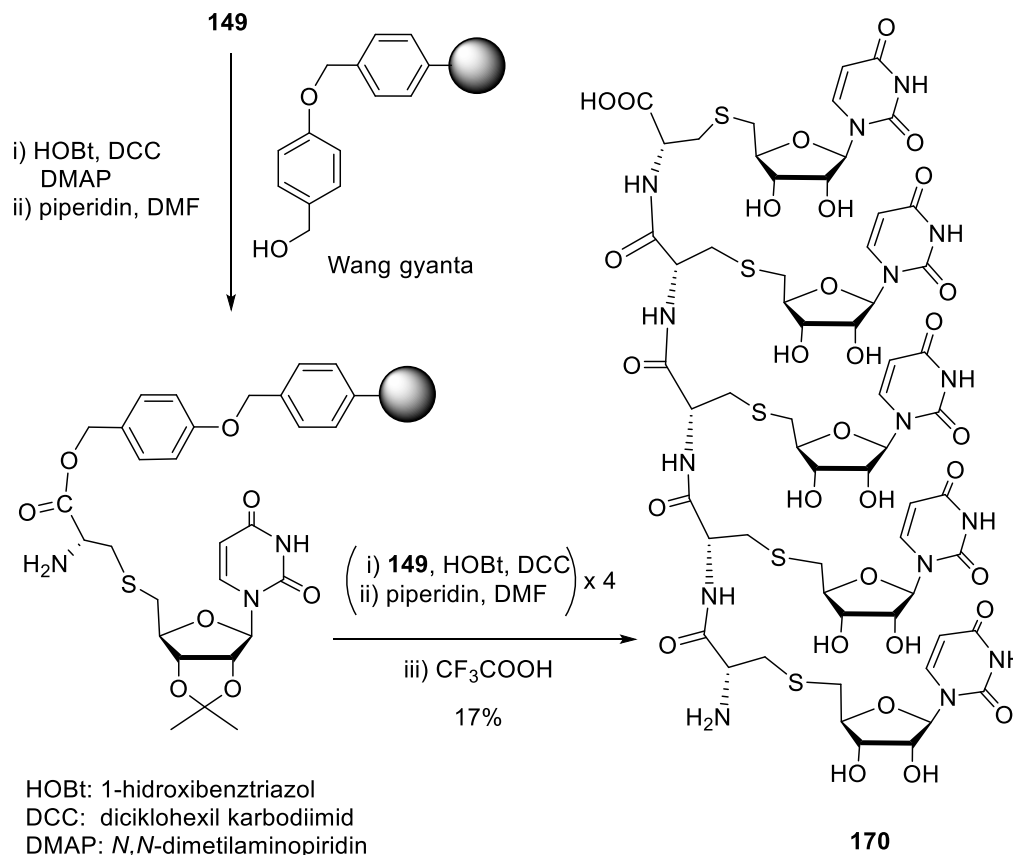
57. ábra: Homonukleozil-cisztein heterodimer szintézise



58. ábra: Homonukleozil-cisztein homodimerek szintézise

4.2.6. Oligopeptid szintézise

A dimerek után szeretnénk volna egy hosszabb oligomert is előállítani, ehhez a szilárd fázisú peptidszintézist választottuk. Mivel a hatékony kapcsolási ciklusokhoz nagy feleslegben kell alkalmazni a monomert, ezért a rendelkezésre álló **149** származék mennyisége egy pentamer, hosszúságú vegyületre volt elegendő. A reakciókat a DE Klinikai Kutatóközpontban (KKK) hajtottuk végre. A szilárd hordozó szerepét Wang gyanta töltötte be (**59. ábra**), míg kapcsolóágensként DCC-t és HOBt-t használtam. A kész peptidet lehasítottam a gyantáról, majd flash kromatográfiával és géliszűréssel előtisztítottuk. A végső tisztítás és karakterizálás HPLC-vel történt. A termék HPLC tisztítását Szegedi Biológiai Kutatóközpont munkatársai végezték.



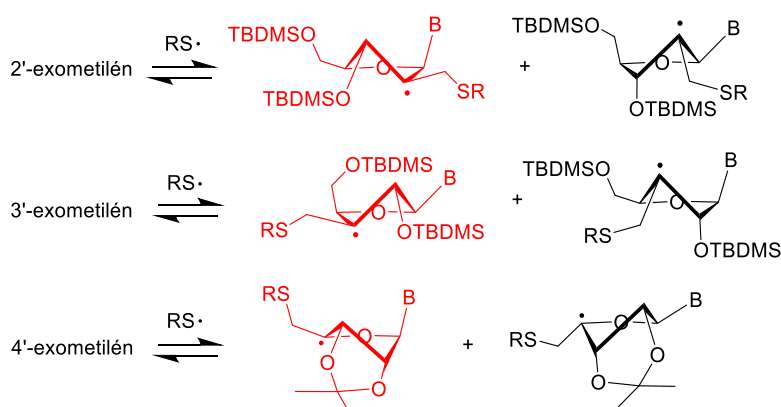
59. ábra: Cisztein-nukleinsav oligopeptid előállítása

5. Megbeszélés

Potenciális biológiai hatásuk miatt az új nukleozid- és nukleinsavanalógok előállítása egy ígéretes terület a szerves kémiában. A tio-klikk reakció különösen alkalmas módszernek tűnt a feladatra, mivel enyhe körülmények között hajtható végre, és nagyszámú új származék előállítására alkalmas. A szénhidrátkémia területén a módszert már kipróbálták, és kiváló hozamot és szelektivitást tapasztaltak.

Kiderült azonban, hogy az analóg telítetlen nukleozidszármazékokon a tioladdíció akár drasztikusan más sztereoselektivitást mutat. Ráadásul az izomerarányt jelentősen befolyásolja az alkalmazott oldószer, a hőmérséklet, a nukleobázis, és még a használt védőcsoportok is, viszont az iniciálási módszernek nincs jelentős hatása a sztereoselektivitásra. Uridin és metiluridin származékok esetében hasonló eredményeket kaptuk. A 4'-exometilén származékokon végrehajtott addícióknál primer tiolok esetében a *D-ribo* izomer volt a főtermék. Összetett szerkezetű tioloknál, pl. tiocukrok esetében nagyon különböző eredményeket kaptuk, ugyanis a tiol szerkezete ezekben

az esetekben jelentősen befolyásolta a termékek izomerarányát, ami valószínűleg szterikus okokra vezethető vissza. A keletkező termék konfigurációja attól függött, hogy a reakció során képződő széngyökök milyen irányból tud hidrogéngyököket absztrahálni, ezt pedig a széngyökök konformációjától függ, amit a fenti tényezők a feltételezésünk szerint jelentősen befolyásolnak. (58. ábra). A hűtés vélhetően egyrészt lassítja a széngyökök bomlását és ezáltal növeli a hozamot. Másrészt, mivel vélhetően a különböző konformerek közötti energiakülönbség kicsi, ezért szobahőmérsékleten relatíve könnyen átalakulhatnak egymásba, míg alacsonyabb hőmérsékleten ennek a valószínűsége lecsökken, ami megnöveli a stabilabb konformer arányát (amelyekben a gyűrű lehető legtöbb szubsztituense ekvatoriális), ezáltal a szelektivitást.



60. ábra: A feltételezett széngyökök intermedierek szerkezete, pirossal kiemelve a feltételezetten stabilabb konformációt.

A 3'-exometilének reakciói esetében, bár a szelektivitás mértéke eltérő volt, mindig a *D-xilo* izomer volt a főtermék. A 2'-exometilének esetében többnyire jó *D-arabino* szelektivitást tapasztaltunk, de ez erősen függött az alkalmazott tioltól és védőcsoporttól.

Sajnálatos módon a telítetlen adenzin 4'-exometilén esetében nem lehetett jelentős szelektivitást elérni egyik alkalmazott tiol esetében sem.

A sztereoszzelektivitás teljességének hiánya miatt a másik célunk – a cisztein-nukleinsavak szintéziséhez szükséges cisztein-nukleozid konjugátumok szintézise – a tiol-én kapcsolással nem volt elérhető, nukleofil szubsztitúcióval viszont csak az uridin-monomert lehetett előállítani. Így aztán egy kerülő útvonalként olyan lánchosszabbított nukleozidokat állítottunk elő uridinból, citidinból és adenzinből, melyek esetében a tioladdíció sztereoszzelektivitási gondok nélkül végrehajtható. Ezeken a származékokon az addíciók hozamai sajnos nem túl magasak, ennek ellenére sikerült előállítani a tervezett ciszteinil-homonukleozidokat, és többféle dipeptidet is előállítottunk adenzinből és uridinból. Végül pedig SPPS segítségével egy uridin pentapeptid szintézisére is sor kerülhetett.

További kutatómunka tárgya lehet hosszabb tagszámú, ill több különböző nukleobázist is tartalmazó oligomerek előállítása és ezek hibridizációs tulajdonságainak vizsgálata akár egymással, akár természetes oligonukleotidokkal. Valamint, mivel adenzin esetében csak a 4'-exometilének tioladdíciói lettek felderítve, adenzin 2', ill. 3'-exometilének előállítása, és ezek tioladdícióinak vizsgálata szintén további kutatásra érdemes lehet.

6. Összefoglalás

PhD munkám célja új, potenciálisan biológiailag aktív nukleozid- és nukleinsavszármazékok szintézise volt. Ehhez szintetikus módszernek a tiol-én kapcsolást választottuk. Nukleozidok cukorgyűrűjén a világon elsőként hajtottunk végre gyökös tioladdíciót. Vizsgáltuk a hozam és a sztereoszelektivitás összefüggéseit a reakciókörülményekkel: a hőmérséklettel, oldószerrel, iniciálási módszerrel. Továbbá tanulmányoztuk a tiol és az alkén szerkezetének hatását, beleértve a kettőskötés helyzetét, az alkalmazott védőcsoportokat és a nukleobázis hatását. Négy nukleozidot (uridin, ribotimidin, adenzin, citidin) vontunk be a kísérletekbe, és több tucat új 2'-, 3'- és 5'-módosított származékot állítottunk elő. A reakciókörülmények optimalizálása után az esetek többségében jó vagy kiváló hozamot és sztereoszelektivitást lehetett elérni. A hűtésnek általában meghatározó szerepe van mindkettő növelésében. Uridin és ribotimidin esetében ezzel a módszerrel hatékonyan lehetett nem-természetes konfigurációjú, *D-arabino* és *D-xilo* konfigurációjú nukleozidokat előállítani, melyeket kooperációs partnereink segítségével különböző biológiai vizsgálatoknak vetettünk alá. A 3'-módosított, *D-xilo* konfigurációjú származékok közül az alkil-csoportot hordozó vegyületek figyelemre méltó citosztatikus hatást, míg a szénhidrát-csoportot hordozók vírusellenes hatást mutattak, az adenzinszármazékok pedig maláriaellenes hatásának bizonyultak.

A cisztein-nukleinsavak mint teljesen új szerkezetű peptid-nukleinsavak szintézise során komoly problémát jelentett, hogy a tioladdícióval előállított monomerek mindig tartalmaznak valamennyi diasztereoizomert szennyezőként, míg az erélyesebb körülményeket igénylő nukleofil csere nem alkalmazható minden nukleozidon. Végül egy alternatív úton, telítetlen homonukleozidok tioladdícióival sikerült átvágni a gordiuszi csomót. Ebben az esetben az alacsony hozam jelentett kihívást, de a körülmények változtatásával sikerült némi növekedést elérni a hozamban. Ugyanakkor ez a módszer már minden vizsgált nukleozidon működőképesnek bizonyult, és több, peptidkapcsolásra alkalmas monomert is sikerült előállítani a segítségével, továbbá ezekből néhány dipeptidet szintetizálni. Végül pedig szilárd fázisú szintézis segítségével, hagyományos peptidkémiai módszerekkel előállítottunk egy ciszteinil-uridin pentamert.

7. Summary

The aim of my PhD work was the synthesis of potentially biologically active new nucleoside derivatives. To achieve this goal, we have chosen the thiol-ene coupling as a synthetic tool. We executed radical mediated thiol additions onto nucleoside alkenes for the first time. The relationship between the stereoselectivity and the reaction conditions (temperature, solvent, initiation) and also the structure of the thiol or the alkene (including the role of the applied protecting groups or nucleobase) were investigated. Four nucleosides (uridine, adenine, ribothymidine, cytidine) were involved in the experiments, and dozens of novel 2'-, 3'- and 5'-modified nucleoside derivatives were obtained. After optimizing the reaction conditions, good to excellent yield and stereoselectivity was obtained in most of the cases. Cooling generally significantly increased both the yield and the selectivity. This method proved to be well suited to synthesize new uridine and ribothymidine derivatives with unnatural D-xylo- and D-arabino configuration. The obtained compounds were studied in biological assays by our collaborators. Among the 3'-modified compounds, the alkyl chain-containing ones have shown remarkable cytostatic activity, while some of the the sugar-containing derivatives were active against viruses. The adenosine derivatives have shown antimalarial activity.

In the synthesis of cysteine-nucleic acids (peptide-nucleic acids with completely new structure), the main problem was that the monomers, obtained by thioladdition, contained the diastereoisomer as an impurity. Furthermore, the alternative nucleophilic substitution method did not work on every nucleosides. Finally, we could solve the problem by thiol-ene reactions of unsaturated homonucleosides. In this case, the yields were low, but could be increased by changing the reaction conditions. This method proved to be suitable to obtain cysteinyl derivatives from all investigated nucleosides. Several monomers were synthesized and also coupled into dipeptides. Finally, a pentapeptide was obtained by SPPS, using conventional peptide chemistry methods.

8. Irodalomjegyzék

8.1. Az értekezéshez felhasznált irodalmak listája

1. a) F. Marinelli, O. Genniloud (Ed), *Antimicrobials New and Old Molecules in the Fight Against Multi-Resistant Bacteria*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2014**, Chapter 9: G. T. Carter, L. A. McDonald, Uridyl Peptide Antibiotics: Developments in Biosynthesis and Medicinal Chemistry, 177-191. ISBN 978-3-642-39967-1, DOI 10.1007/978-3-642-39968-

- 8; b) J. O'Brian, H. Hayder, Y. Zayed, C. Peng, Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanism of Actions and Circulation, *Front Endocrinol.* 9, **2018**, article 402
2. M. Maderia, S. Shenoy, Q. N. Van, V. E. Marquez, J. J. Barchi Jr. Biophysical studies of DNA modified with conformationally constrained nucleotides: comparison of 2'-exo (north) and 3'-exo (south) 'locked' templates, *Nucleic Acids Res.* 35, **2007**, 1978-1991.
3. C. A. Hobbs, K. Yoon, Differential Regulation of Gene Expression *in Vivo* by Triple Helix-Forming Oligonucleotides as Detected by a Reporter Enzyme, *Antisense Res. Dev.* 4, **1994**, 1-8.
4. D. J. Wright, C. R. Force, Brent. M. Znosko, Stability of RNA duplexes containing inosine-cytosine pairs, *Nucleic Acid Res.* **2018**, 46, 12099-12108.
5. P. Neuer, P. Monaci, New Fmoc Pseudoisocytosine Monomer for the Synthesis of Bis-PNA Molecule by Automated Solid-Phase Fmoc Chemistry, *Bioconjug. Chem.* 13, **2002**, 676-678.
6. P. Sazani, A. Astriab-Fischer, R. Kole, Effects of Base Modifications on Antisense Properties of 2'-O-Methoxyethyl and PNA Oligonucleotides, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 13, **2003**, 119-128.
7. Ötvös L, Sági Gy. Daganatellenes antiszenz oligonukleotidok, *Magyar Onkológia*, 48. évf. 3. szám. **2004**, 221-227.
8. D. Compagno, J. N. Lampe, C. Bourget, I. V. Kutyavin, L. Yurchenko, E. A. Lukhtanov, V. V. Gorn, H. B. Gamper Jr, J.-J. Toulmé, Antisense Oligonucleotides Containing Modified Bases Inhibit *in Vitro* Translation of *Leishmania Amazonensis* mRNAs by Invading the Mini-exon Hairpin, *J. Biol. Chem.* 274, **1999**, 8191-8198.
9. B. Wlotzka, S. Leva, B. Eschgfäller, J. Burmeister, F. Kleinjung, C. Kaduk, P. Muhn, H. Hess-Stumpf, S. Klussmann, *In vivo* properties of an anti-GnRH Spiegelmer: An example of an oligonucleotide based therapeutic substance class, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 13, **2002**, 8898-8902.
10. A. Vater, S. Klussmann, Turning-mirror image oligonucleotides into drugs: the evolution of Spiegelmer therapeutics, *Drug Discov. Today*, 20, **2014**, 147-155.
11. Y. S. Latha, N. Yathrinda, Stereochemical Studies on Nucleic ACid Analogues I. Conformations of α -Nucleosides and α -Nucleotides: Interconversion of Sugar Puckers via O4'exo, *Bipolymers*, 32, **1992**, 249-269.4
12. C. Boiziau, R. Kurfurst, C. Cazenave, V. Roig, N. T. Thoung, Jean Jacques Toulmé, Inhibition of translation initiation by antisense oligonucleotides via an RNase-H independent mechanism, *Nucleic Acid Res.* 19, **1991**, 1113-1119.
13. M. Frieden, S. M. Christensen, N. D. Mikkelsen, C. Rosenbohm, C. A. Thruue, M. Westergaard, H. F. Hansen, H. Orum, T. Koch, Expanding the design Horison of antisense oligonucleotides with alpha-L-LNA, *Nucleic Acids Res.* 31, **2003**, 6365-6372.
14. P. L. Luisi, C. Chiarabelly (editors), Chemical Synthetic Biology, **2011**, John Wiley & Sons, ISBN: 978-0-470-71397-6

15. M. Egli, P. S. Pallan, R. Pattanayek, C. J. Wilds, P. Lubini, G. Minsav, M. Dobler, C. J. Leumann, A. Eschenmoser, Crystal Structure of Homo-DNA and Nature's Choice of Pentose over Hexose in the Genetic System, *J. Am. Chem. Soc.* 128, **2006**, 10847-10856.
16. J. Hunziker, H.-J. Roth, M. Böhringer, A. Giger, U. Diederischen, M. Göbel, R. Krishnan, B. Jaun, C. Leumann, A. Eschenmoser, Warum Pentose und nicht Hexose Nukleinsäuren? Teil III. Oligo(2',3'-dideoxy- β -D-glucopyranosyl)nucleotide ('Homo-DNS') Paarungseigenschaften, *Helv. Chim. Acta*, 76, **1993**, 259-352.
17. S. Pitsch, R. Krishnamurthy, M. Bolli, S. Wendeborn, A. Holzner, M. Minton, C. Lesueur, I. Schlönvogt, B. Jaun, A. Eschenmoser, Pyranosyl-RNA ('p-RNA'): Base-Pairing Selectivity and Potential to Replicate, *Helv. Chim. Acta*, 78, **1995**, 1621-1635.
18. T. Wagner, H. K. Huynh, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, The β -D-Xylopyranosyl-(4' $\rightarrow$ 2')-oligonucleotide System, *Helv. Chim. Acta*, 85, **2002**, 399-416.
19. F. Reck, H. Wippo, R. Kudick, M. Bolli, G. Ceulemans, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, L- α -Lyxopyranosyl (4'-3') Oligonucleotides: A Base Pairing System Containing a Shortened Backbone, *Org. Lett.* 1, **1999**, 1531-1534.
20. M. Beier, F. Reck, T. Wagner, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, Chemical Etiology of Nucleic Acid Structure: Comparing Pentopyranosyl-(2' $\rightarrow$ 4') Oligonucleotides with RNA, *Science*, 283, **1999**, 699-703.
21. K.-U. Schöning, P. Scholz, S. Guntha, X. Wu, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, Chemical Etiology of Nucleic Acid Structure: The α -Threofuranosyl-(3' $\rightarrow$ 2') Oligonucleotide System, *Science*, 290, **2000**, 1347-1351.
22. A. I. Taylor, V. D. Pinheiro, M. J. Smola, A. S. Morgunov, S. Peak-Chew, C. Cozens, K. M. Weeks, P. Herdewijn, P. Holliger, Catalysts from synthetic genetic polymers, *Nature*, 518, **2014**, 427-430.
23. J. Wang, B. Verbeure, I. Luyten, E. Lescrinier, M. Froeyen, C. Hendrix, H. Rosemeyer, F. Seela, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, Cyclohexene Nucleic Acids (CeNA): Serum Stable Oligonucleotides that Activate RNase H and Increase Duplex Stability with Complementary RNA, *J. Am. Chem. Soc.* 122, **2000**, 8595-8602.
24. Y. Maurinsh, H. Rosemeyer, R. Esnouf, A. Medvedovici, J. Wang, G. Ceulemans, E. Lescrinier, C. Hendrix, R. Busson, P. Sandra, F. Seela, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, Synthesis and Pairing Properties of Oligonucleotides Containing 3-Hydroxy-4-hydroxymethyl-1-cyclohexanyl Nucleosides, *Chem. Eur. J.* 5, **1999**, 2139-2150.
25. B. De Bouvere, L. Kerreinans, C. Hendrix, H. De Winter, G. Schepers, A. Van Aerschot, P. Herdewijn, Hexitol Nucleic Acids (HNA): Synthesis and Properties, *Nucleosides & Nucleotides*, 16, **1997**, 973-976.
26. J. Summerton, Morpholino antisense oligomers: the case of an RNase H-independent structural type, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, **1999**, 141-158.
27. R. Kosl, M. V. Reedy, R. L. Johnson, C. A. Erickson, The winged-helix transcription factor FoxD3 is important for establishing the neural crest lineage and repressing melanogenesis in avian embryos, *Development*, 128, **2001**, 1467-1479.

28. J. Heasman, M. Kofron, C. Wyllie, β -Catenin Signaling Activity Dissected in the Early *Xenopus* Embryo: A Novel Antisense Approach, *Developmental Biology*, 222, **2000**, 124-134.
29. E. W. Howard, L. A. Newman, D. W. Oleksyn, R. C. Angerer, L. M. Angerer, SpKrl: a direct target of β -catenin regulation required for endoderm differentiation in sea urchin embryos, *Development*, 128, **2001**, 365-375.
30. A. Nasevicius, S. C. Ekker, Effective targeted gene 'knockdown' in zebrafish, *Nature Genetics*, 26, **2000**, 216-220.
31. A. A. Koshkin, S. K. Singh, P. Nielsen, V. K. Rajwanshi, R. Kumar, M. Meldgaard, C. E. Olsen, J. Wengel, LNA (Locked Nucleic Acids): Synthesis of the Adenine, Cytosine, Guanine, 5-Methylcytosine, Thymine and Uracil Bicyclonucleoside Monomers, Oligomerisation, and Unprecedented Nucleic Acid Recognition, *Tetrahedron*, 54, **1998**, 3607-3630.
32. S. Obika, D. Nanbu, Y. Hari, K. Morio, Y. In, T. Ishida, T. Imanishi, Synthesis of 2'-O,4'-C-Methyleneuridine and -cytidine. Novel Bicyclic Nucleosides Having a Fixed C_{3'}-endo Sugar Puckering, *Tetrahedron Lett.* 38, **1997**, 8735-8738.
33. H. Kaur, B. R. Babu, S. Maiti, Perspectives on Chemistry and Therapeutic Applications of Locked Nucleic Acid (LNA), *Chem. Rev.* 107, **2007**, 4672-4697.
34. H. Sierakowska, M. J. Sambade, S. Agrawal, R. Kole, Repair of thalassemic human β -globin mRNA in mammalian cells by antisense oligonucleotides, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, **1996**, 12840-12844.
35. S. M. Freier, K. Altmann, The ups and downs of nucleic acid duplex stability: structure–stability studies on chemically-modified DNA:RNA duplexes, *Nucleic Acids Res.* 25, **1997**, 4429-4443.
36. B. F. Baker, S. S. Lot, T. P. Condon, S. Cheng-Flournoy, E. A. Lesnik, H. M. Sasmor, C. Frank Bennett, 2'-O-(2-Methoxy)ethyl-modified Anti-intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) Oligonucleotides Selectively Increase the ICAM-1 mRNA Level and Inhibit Formation of the ICAM-1 Translation Initiation Complex in Human Umbilical Vein Endothelial Cells, *J. Biol. Chem.* 272, **1997**, 11994-12000.
37. K. E. Lind, V. Mohan, M. Manoharan, D. M. Ferguson, Structural characteristics of 2'-O-(2-methoxyethyl)-modified nucleic acids from molecular dynamics simulations, *Nucleic Acids Res.* 26, **1998**, 3694-3699.
38. N. Langkjaer, A. Pasternak, J. Wengel, UNA (unlocked nucleic acid): A flexible RNA mimic that allows engineering of nucleic acid duplex stability, *Bioorg. Med. Chem.* 17, **2009**, 5420-5425.
39. G.F. Joyce, A.W. Schwartz, S.L. Miller, L.E. Orgel, The case for an ancestral genetic system involving simple analogues of the nucleotides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84, **1987**, 4398–4402
40. B.D. Heuberger, C. Switzer, A pre-RNA candidate revisited: both enantiomers of flexible nucleoside triphosphates are DNA polymerase substrates. *J. Am. Chem. Soc.* 130, **2008**, 412–413.

41. M. K. Schlegel, X. Xie, L. Zhang, E. Meggers, Insight into the High Duplex Stability of the Simplified Nucleic Acid GNA, *Angew. Chem. Int. Ed.* 48, **2009**, 960-963.
42. M. K. Schlegel, A. E. Peritz, K. Kittigowittana, L. Zhang, E. Meggers, Duplex Formation of the Simplified Nucleic Acid GNA, *ChemBioChem*, 8, **2007**, 927-932.
43. H. Asanuma, T. Toda, K. Murayama, X. Liang, H. Kashida, Unexpectedly Stable Artificial Duplex from Flexible Acyclic Threoninol, *J. Am. Chem. Soc.* 132, **2010**, 14702-14703.
44. K. Murayama, H. Kashida, H. Asanuma, Acyclic L-threoninol nucleic acid (L-aTNA) with suitable structural rigidity cross-pairs with DNA and RNA, *Chem. Commun.* 51, **2015**, 6500-6503.
45. H. Kashida, K. Murayama, H. Asanuma, Acyclic artificial nucleic acids with phosphodiester bonds exhibit unique functions, *Polym. J.* **2006**, 1-6.
46. H. Kashida, K. Murayama, T. Toda, H. Asanuma, Control of the Chirality and Helicity of Oligomers of Serinol Nucleic Acid (SNA) by Sequence Design, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50, **2011**, 1285-1288.
47. M. Tarkiyy, M. Bolli, C. Leumann, Nucleic-Acid Analogues with Restricted Conformational Flexibility in the Sugar-Phosphate Backbone ('Bicyclo-DNA') Synthesis, Pairing Properties, and Calorimetric Determination of Duplex and Triplex Stability of Decanucleotides from [(3'S,5'R)-2'-Deoxy-3',5'-ethano- β -D-ribofuranosyl]adenine and – thymine, *Helv. Chim. Acta*, 77, **1994**, 716-744.
48. D. Renneberg, C. J. Leumann, Watson-Crick Base-Pairing Properties of Tricyclo-DNA, *J. Am. Chem. Soc.* 124, **2002**, 5993-6002.
49. P.S. Miller, Non-ionic antisense oligonucleotides. In *Oligonucleotides: Antisense Inhibitors of Gene Expression*. J Cohen, ed. CRC Press, Boca Raton, FL, **1989**, p. 79.
50. S. K. Srinivasan, P. Iversen, Review of In Vivo Pharmacokinetics and Toxicology of Phosphorothioate Oligonucleotides, *J. Clin. Lab. Anal.* 9, **1995**, 129-137.
51. F. Eckstein, Phosphorothioates, Essential Components of Therapeutic Oligonucleotides, *Nucleic Acid Ther.* 24, **2014**, 374-387.
52. U. Flierl, T. L. Nero, B. Lim, J. F. Arthur, Y. Yao, S. M. Jung, E. Gitz, A. Y. Pollitt, M. T.K. Zaldivia, M. Jandrot-Perrus, A. Schäfer, B. Nieswandt, R. K. Andrews, M. W. Parker, E. E. Gardiner, K. Peter, Phosphorothioate backbone modifications of nucleotide-based drugs are potent platelet activators, *J. Exp. Med.* 212, **2015**, 129–137.
53. G. Hartmann, A. Krug, K. Waller-Fontaine, S. Endres, Oligodeoxynucleotides Enhance Lipopolysaccharide-Stimulated Synthesis of Tumor Necrosis Factor: Dependence on Phosphorothioate Modification and Reversal by Heparin, *Mol. Med.* 2, **1996**, 429-438.
54. B. Jahrsdörfer, R. Jox, L. Mühlenhoff, K. Tschoep, A. Krug, S. Rothenfusser, G. Meinhardt, B. Emmerich, S. Endres, G. Hartmann, Modulation of malignant B cell activation and apoptosis by bcl-2 antisense ODN and immunostimulatory CpG ODN, *J. Leukoc. Biol.* 72, **2002**, 83-92.
55. S. Karlin, I. Ladunga, B. E. Blaisell, Heterogeneity of genomes: Measure and values, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, **1994**, 12837-12841.

56. H. Hemmi, O. Takeuchi, T. Kawai, T. Kaisho, S. Sato, H. Sanjo, M. Matsumoto, K. Hoshino, H. Wagner, K. Takeda, S. Akira, A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA, *Nature*, 408, **2000**, 740-745.
57. A. A. Levin, A review of issues in the pharmacokinetics and toxicology of phosphorothioate antisense oligonucleotides, *Biochim. Biophys. Acta*, 1489, **1999**, 69-84.
58. K. Morihiro, Y. Kasahara, S. Obika, Biological applications of xeno nucleic acids, *Mol. Biosyst.* 13, **2017**, 235-245.
59. A. J. Gillen, J. Kupis-Rozmysłowicz, C. Gigli, N. Schuergers, A. A. Boghossian, Xeno Nucleic Acid Nanosensors for Enhanced Stability Against Ion-Induced Perturbations, *J. Phys. Chem. Lett.* 9, **2018**, 4336-4343.
60. P. E. Nielsen, M. Egholm, R. H. Berg, O. Buchhardt, *Science*, 254, **1991**, 1497-1500.
61. T. Wada, N. Minamimoto, Y. Inaki, Y. Inoue, Peptide Ribonucleic Acids (PRNA). 2. A Novel Strategy for Active Control of DNA Recognition through Borate Ester Formation, *J. Am. Chem. Soc.* 122, **2000**, 6900-6910.
62. H. Sato, Y. Hashimoto, T. Wadaa, Y. Inoue, Solid-phase synthesis of peptide ribonucleic acids (PRNA), *Tetrahedron* 59, **2003**, 7871-7878.
63. E. Uhlmann, A. Peyman, G. Breipohl, D. W. Will, PNA: Synthetic Poliamide Nucleic Acids with Unusual Binding Properties, *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, **1998**, 2796-2823.
64. L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchhardt, P. E. Nielsen, J. Koull, R. H. Berg, Solid-phase Synthesis of Peptide Nucleic Acids, *J. Pept. Sci.* 3, **1995**, 175-183.
65. M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, R. H. Berg, Peptide Nucleic Acids (PNA). Oligonucleotide Analogues with an Achiral Peptide Backbone, *J. Am. Chem. Soc.* 114, **1992**, 1895-1897.
66. G. Haaima, A. Lohse, O. Buchardt, P. E. Nielsen, Peptide Nucleic Acids (PNAs) Containing Thymine Monomers Derived from Chiral Amino Acids: Hybridization and Solubility Properties of D-Lysine PNA, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35, **1996**, 1939-1942.
67. S. Tomac, M. Sarkar, T. Ratilainen, P. Wittung, P. E. Nielsen, B. Nordén, A. Gräslund, Ionic Effects on the Stability and Conformation of Peptide Nucleic Acid Complexes, *J. Am. Chem. Soc.* 118, **1996**, 5544-5552.
68. S. Basu, E. Wickstrom, Synthesis and Characterization of a Peptide Nucleic Acid Conjugated to a D-Peptide Analog of Insulin-like Growth Factor 1 for Increased Cellular Uptake, *Bioconjugate Chem.* 8, **1997**, 481-488.
69. E. Uhlmann, D. W. Will, G. Breipohl, D. Langern, A. RYTE, Synthesis and properties of PNA/DNA chimeras, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35, **1996**, 2632-2635.
70. M. A. Bonham, S. Brown, A. L. Boyd, P. H. Brown, D. A. Bruckenstein, J. C. Hanvey, S. A. Thomson, A. Pipe, F. Hassman, J. E. Bisi, B. C. Froehler, M. D. Matteucci, R. W. Wagner, S. A. Noble, L. E. Babiss, An assessment of the antisense properties of RNase H-competent and steric-blocking oligomers, *Nucleic Acids Res.* 23, **1995**, 1197-1203.

71. R. W. Taylor, P. F. Chinnery, D. M. Turnbull, R. N. Lightowlers, Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication *in vitro* by peptide nucleic acids, *Nature Gen.* 15, **1997**, 212-215.
72. James C. Norton, Mieczyslaw A. Piatyszek, Woodring E. Wright, Jerry W. Shay, David R. Corey, Inhibition of human telomerase activity by peptide nucleic acids, *Nat. Biotechnol.* 14, **1996**, 615-619.
73. E. P. Heimer, H. E. Gallo-Torres, A. M. Felix, M. Ahmad, T.J. Lambros, F. Scheidl, J. Meienhofer, Synthesis of analogues and oligomers of N-(2-aminoethyl)glycine and their gastrointestinal absorption in the rat, *Int. J. Peptide Protein Res.* 23, **1984**, 203-211.
74. D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, J. Knolle, E. Uhlmann, The Synthesis of Polyamide Nucleic Acids using a novel Monomethoxytrityl Protecting-Group Strategy, *Tetrahedron*, 51, **1995**, 12069-12082.
75. K. L. Dueholm, M. Egholm, O. Buchardt, An efficient synthesis of Boc-aminoacetaldehyde and its application to the synthesis of N-(2-Boc-aminoethyl)glycine esters, *Org. Prep. Proced. Int.* 25, **1993**, 457-461.
76. L. Kosynkina, W. Wang, T. C. Liang, A convenient synthesis of chiral peptide-nucleic acid monomers, *Tetrahedron Lett.* 35, **1994**, 5173-5176.
77. K. L. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, Synthesis of Peptide Nucleic Acid Monomers Containing the Four Natural Nucleobases: Thymine, Cytosine, Adenine, and Guanine and Their Oligomerization, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 5767-5773.
78. G. Breipohl, J. Knolle, D. Langner, G. O'Malley, E. Uhlmann, Synthesis of polyamide nucleic acids (PNAs) using a novel Fmoc/Mmt protecting-group combination, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, **1996**, 665-670.
79. P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheim, D. C. Rees, Solid phase organic reactions II: A review of the literature, *Tetrahedron*, 53, **1997**, 5643-5678.
80. A. El-Faham, F. Albericio, Peptide Coupling Reagents, More than a letter Soup, *Chem. Rev.* 111, **2011**, 6557-6602.
81. C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, Amide bond formation and peptide coupling, *Tetrahedron*, 61, **2005**, 10827-10852.
82. S. A. Thomson, J. A. Josey, R. Cadilla, M. D. Gaul, C. F. Hassman, M. J. Luzzio, A. J. Pipe, K. L. Reed, D. J. Ricca, R. W. Wiethe, S. A. Noble, Fmoc mediated synthesis of peptide nucleic acids, *Tetrahedron*, 51, **1995**, 6179-6194.
83. M. Planas, E. Bardají, K. J. Jensen, G. Barany, Use of the Dithiasuccinoyl (Dts) Amino Protecting Group for Solid-Phase Synthesis of Protected Peptide Nucleic Acid (PNA) Oligomers, *J. Org. Chem.* 64, **1999**, 7281-7289.
84. L. S. Richter, R. N. Zuckermann, Synthesis of peptide nucleic acids (PNA) by submonomer solid-phase synthesis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, **1995**, 1159-1162.

85. K. L. Dueholm, K. H. Petersen, D. K. Jensen, M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, Peptide nucleic acid (PNA) with a chiral backbone based on alanine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, **1994**, 1077-1080.
86. B. Hyrup, M. Egholm, M. Rolland, P. E. Nielsen, R. H. Berg, O. Buchardt, Modification of the Binding Affinity of Peptide Nucleic Acids (PNA). PNA with Extended Backbones consisting of 2-Aminoethyl- β -alanine or 3-Aminopropylglycine Units, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 24, **1993**, 518-519.
87. B. Hyrup, M. Egholm, P. E. Nielsen, P. Wittung, B. Norden, O. Buchardt, Structure-Activity Studies of the Binding of Modified Peptide Nucleic Acids (PNAs) to DNA, *J. Am. Chem. Soc.* 116, **1994**, 7964-7970.
88. B. P. Gangamani, V. A. Kumar, K. N. Ganesh, Synthesis of N ^{α} -Purinyl/Pyrimidinyl acetyl)-4-Aminoproline Diastereomers with Potential Use in PNA Synthesis, *Tetrahedron*, 52, **1996**, 15017-15030.
89. S. Jordan, C. Schwemler, W. Kosch, A. Kretschmer, E. Schwenner, U. Stropp, B. Mielke, Synthesis of new building blocks for peptide nucleic acids containing monomers with variations in the backbone, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, **1997**, 681-686.
90. G. Lowe, T. Vilaivan, Dipeptides bearing nucleobases for the synthesis of novel peptide nucleic acids, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* 1, **1997**, 547-554.
91. K. H. Petersen, O. Buchardt, P. E. Nielsen, Synthesis and oligomerization of N ^{δ} -Boc-N ^{α} -(thymine-1-ylacetyl)ornithine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, **1996**, 793-796.
92. S. M. Thomas, B. Sahu, S. Rapireddy, R. Bahal, S. E. Wheeler, E. M. Procopio, J. Kim, S. C. Joyce, S. Contrucci, Y. Wang, S. I. Chiosea, K. L. Lathrop, S. Watkins, J. R. Grandis, B. A. Armitage, D. H. Ly, Antitumor Effects of EGFR Antisense Guanidine-Based Peptide Nucleic Acids in Cancer Models, *ACS Chem. Biol.* 8, **2013**, 345-352.
93. G. Haaima, A. Lohse, O. Buchardt, P. E. Nielsen, Peptidennucleinsäuren (PNAs) aus chiralen Aminosäuren und Thymine-Monomeren: Hybridisierungs- und Löslichkeitseigenschaften von D-lysine PNA, *Angew. Chem.* 108, **2006**, 2068-2070.
94. P. A. Wender, D. J. Mitchell, K. Pattabiraman, E. T. Pelkey, L. Steinman, J. B. Rothbard, The design, synthesis, and evaluation of molecules that enable or enhance cellular uptake: peptoid molecular transporters, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, **2000**, 13003-13008.
95. S. R. Schwarze, A. Ho, A. Vocero-Akbani, S. F. Dowdy, In Vivo Protein Transduction: Delivery of Biologically Active Protein into the Mouse, *Science*, 285, **1999**, 1569-1572.
96. B. Hyrup, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, A flexible and positively charged PNA analogue with an ethylene-linker to the nucleobase: synthesis and hybridization properties, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, **1996**, 1083-1088.
97. D. Gautschi, C. J. Leumann, Olefinic Peptide Nucleic Acids (OPA), *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 22, **2003**, 1211-1213.
98. R. Schütz, M. Cantin, C. Roberts, B. Greiner, E. Uhlmann, C. Leumann, Olefinische Peptidnucleinsäuren (OPAs): neue Aspekte hinsichtlich der Erkennung von DNA durch PNA, *Angew. Chem.* 112, **2000**, 1305-1308.

99. A. Peyman, E. Uhlmann, K. Wagner, S. Augustin, C. Weiser, D. W. Will, G. Breipohl, PHONA-PNA Co-Oligomers: Nucleic Acid Mimetics with Interesting Properties, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 36, **1997**, 2809-2812.
100. A. H. Krotz, O. Buchardt, P. E. Nielsen, Synthesis of 'Retro-Inverso' Peptide Nucleic Acids: 1. Characterization of the Monomers, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 6937-6940.
101. A. H. Krotz, O. Buchardt, P. E. Nielsen, Synthesis of 'Retro-Inverso' Peptide Nucleic Acids: 2. Oligomerization and Stability, *Tetrahedron Lett.* 36, **1995**, 6941-6944.
102. P. Lagriffoul, M. Egholm, P. E. Nielsen, R. H. Berg, O. Buchardt, The synthesis, co-oligomerization and hybridization of a thymine-thymine heterodimer containing PNA, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, **1994**, 1081-1082.
103. K. H. Petersen, D. K. Jensen, M. Egholm, P. E. Nielsen, O. Buchardt, A PNA-DNA linker synthesis of N-((4,4'-dimethoxytrityloxy)ethyl)-N-(thymine-1-ylacetyl)glycine. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 5, **1995**, 1119-1124.
104. E. Uhlmann, D. W. Will, G. Breipohl, D. Langner, A. Rytte, Synthese und Eigenschaften von PNS-DNA Chimären, *Angew. Chem.* 108, **1996**, 2793-2797.
105. J. Shelton, X. Lu, J. A. Hollenbaugh, J. H. Cho, F. Amblard, R. F. Schinazi, Metabolism, Biochemical Actions, and Chemical Synthesis of Anticancer Nucleosides, Nucleotides and Base Analogs, *Chem. Rev.* 116, **2016**, 14379-14455.
106. C. B. Burness, S. T. Duggan, Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Colorectal Cancer, *Drugs*, 76, **2016**, 1393-1402.
107. H. W. Rajchel, Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues, *J. Fluor. Chem.* 143, **2012**, 11-48.
108. J. H. Beumer, J. L. Eiseman, J. A. Gilbert, J. L. Holleran, A. E. Yellow-Duke, D. M. Clausen, D. Z. D'Argenio, M. M. Ames, P. A. Hersberger, R. A. Parise, L. Bai, J. M. Covey, M. J. Egorin, Plasma pharmacokinetics and oral bioavailability of the 3,4,5,6-tetrahydrouridine (THU) prodrug, triacetyl-THU (taTHU), in mice, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 67, **2011**, 421-430.
109. H. R. Bentley, K. G. Cunningham, F.S. Spring, 509. Cordycepin, a metabolic product from cultures of cordyceps militaris(Linn.)Link. Part II. The structure of cordycepin. *J. Chem. Soc.* 0, **1951**, 2301-2305.
110. A. Quintas-Cardama, J. Cortes, Evaluation of the L-stereoisomeric nucleoside analog troxacitabine for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16, **2007**, 547-557.
111. L. Cappellacci, P. Franchetti, R. Petrelli, S. Riccioni, P. Vita, H. N. Jayaram, M. Grifantini, Purine and Pyrimidine Nucleoside Analogs of 3'-C-Methyladenosine as Antitumor Agents. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* 71, **2006**, 1088-1098.
112. H. Hattori, M. Tanaka, M. Fukushima, T. Sasaki, A. Matsuda, Nucleosides and nucleotides. 158. 1-(3-C-Ethynyl--D-ribo-pentofuranosyl)-cytosine, 1-(3-C-Ethynyl--D-ribo-pentofuranosyl)uracil, and their nucleobase analogues as new potential multifunctional

- antitumor nucleosides with a broad spectrum of activity. *J. Med. Chem.* 39, **1996**, 5005–5011.
113. N. Takiguchi, N. Nakajima, N. Saitoh, S. Fujimoto, H. Nakazato, A phase III randomized study comparing oral doxifluridine and oral 5-fluorouracil after curative resection of gastric cancer, *Int. J. Oncol.* 16, **2000**, 1021-1027.
 114. S. Makita, A. M. Maeshima, D. Maruyama, K. Izutsu, K. Tobinai, Forodesine in the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: an evidence-based review, *Onco Targets Ther.* 11, **2018**, 2287-2293.
 115. W. B. Parker, W. R. Wau, J. A. Secrist, Thiarabine, 1-(4-Thio- β -D-arabinofuranosyl)cytosine. A Deoxycytidine Analog With Excellent Anticancer Activity, *Curr. Med. Chem.* 22, **2015**, 3881-3896.
 116. K. L. Seley-Radtke, M. K. Yates, The evolution of nucleoside analogue antivirals: A review for chemists and non-chemists. Part 1: Early structural modifications to the nucleoside scaffold, *Antiviral Res.* 154, **2018**, 66-86.
 117. S. Freeman, J. M. Gardiner, Acyclic Nucleosides as Antiviral Compounds, *Mol. Biotech.* 5, **1996**, 125-137.
 118. E. de Clercq, A. Holy, Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, **2005**, 928-940.
 119. A. D. Holec, S. Mandal, P. K. Prathipati, C. J. Destache, Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics, *Current HIV Res.* 15, **2017**, 411-421.
 120. R. K. Rawal, A. K. Konreddy, C. K. Chu, Mechanism of Adefovir, Tenofovir and Entecavir Resistance: Molecular Modeling Studies of How A Novel Anti-HBV Agent (FMCA) Can Overcome the Drug Resistance, *Curr. Med. Chem.* 22, **2015**, 3922-3932.
 121. M. K. Yates, K. L. S. Radtke, The evolution of antiviral nucleoside analogues: A review for chemists and non-chemists. Part II: Complex modifications to the nucleoside scaffold, *Antiviral Res.* 162, **2019**, 5-11.
 122. G. Li, E. de Clercq, Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), *Nat. Rev. Drug Discov.* 19, **2020**, 149-150.
 123. C. Chamorro, M. Pérez-Pérez, F. Rodríguez-Barrios, F. Gago, E. De Clercq, J. Balzarini, A. San-Félix, M. Camarasa, Exploring the role of the 5'-position of TSAO-T. Synthesis and anti-HIV evaluation of novel TSAO-T derivatives, *Antiviral Res.* 50, **2001**, 207-222.
 124. J. E. Benett, Flucytosine, *Intern. Ann. Med.* 86, **1977**, 319-322.
 125. H. Tran, Z. Zheng, X. Wen, S. Manivannan, A. Pastor, M. Kaiser, R. Brun, F. F. Snyder, T. G. Back, Synthesis and Activity of Nucleoside-Based Antiprotozoan Compounds, *Bioorg. Med. Chem.* 25, **2017**, 2091-2104.
 126. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a few Good Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40, **2001**, 2004-2021.
 127. C. E. Hoyle, C. N. Bowman, Thiol-Ene Click Chemistry, *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, **2010**, 1540-1573.

128. L. Lázár, M. Csávás, Á. Hadházi, M. Herczeg, M. Tóth, L. Somsák, T. Barna, P. Herczegh, A. Borbás, Systematic study on free radical hydrothiolation of unsaturated monosaccharide derivatives with exo- and endocyclic double bonds, *Org. Biomol. Chem.* 11, **2013**, 5339-5350.
129. G. Povie, A. Tran, D. B. J. Habegger, Z. Hu, C. Le Narvor, P. Renaud, Repairing the Thiol-Ene Coupling Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed.* 53, **2014**, 3894–3898.
130. R. O. McCourt, E. M. Scanlan, A Sequential Acyl Thiol–Ene and Thiolactonization Approach for the Synthesis of δ -Thiolactones, *Org. Lett.* 21, **2019**, 3460-3464.
131. T. Y. Lee, T. M. Roper, C. A. Guymon, E. S. Jonsson, C. E. Hoyle, Copolymerization Mechanism of Photoinitiator Free Thiol–Vinyl Acrylate Systems, *ACS Symp. Ser.* 941, **2006**, 17-28.
132. A. K. Sinha, D. Equbal, Thiol-Ene Reaction as a Sharping Stone of Click Chemistry: Recent Advances in Synthetic Aspects and Mechanistic Studies of AntiMarkovnikov-selective Hydrothiolation of Olefins, *Asian J. Org. Chem.* 8, **2019**, 32 -47.
133. A. Wimmer, B. König, Photocatalytic formation of carbon–sulfur bonds, *Beilstein, J. Org. Chem.* 14, **2018**, 54–83.
134. V. T. Bhat, P. A. Duspara, S. Seo, N. S. B. A. Bakara, M. F. Greaney, Visible light promoted thiol-ene reactions using titanium dioxide, *Chem. Commun.* 51, **2015**, 4383-4385.
135. G. Zhao, S. Kaur, T. Wang, Visible-Light-Mediated Thiol–Ene Reactions through Organic Photoredox Catalysis, *Org. Lett.* 19, **2017**, 3291–3294
136. C. E. hoyle, T. Y. Lee, T. Roper, Thiol–Enes: Chemistry of the Past with Promise for the Future, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* 42, **2004**, 5301-5338.
137. L. McSweeney, F. Dénès, E. M. Scanlan, Thiyl-Radical Reactions in Carbohydrate Chemistry: From Thiosugars to Glycoconjugate Synthesis, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2080-2095.
138. A. Malone, E. M. Scanlan, Applications of Thiyl Radical Cyclizations for the Synthesis of Thiosugars, *Org. Lett.* 15, **2013**, 504-507.
139. L. Lázár, M. Csávás, M. Herczeg, P. Herczegh, A. Borbás, Synthesis of S-Linked Glycoconjugates and S-Disaccharides by Thiol-Ene Coupling Reaction of Enoses, *Org. Lett.* 14, **2012**, 4650-4653.
140. a) M. Fiore, A. Marra, A. Dondoni, Photoinduced Thiol-Ene Coupling as a Click Ligation Tool for Thiodisaccharide Synthesis, *J. Org. Chem.* 74, **2009**, 4422-4425; b) J. József, L. Juhász, T. Z. Illyés, M. Csávás, A. Borbás, L. Somsák, L. Photoinitiated hydrothiolation of pyranoid exo-glycals: the D-galacto and D-xylo cases, *Carbohydr. Res.* 413, **2015**, 63-69.
141. a) S. Staderini, A. Chambery, A. Marra and A. Dondoni, Free-radical hydrothiolation of glycals: a thiol-ene-based synthesis of S-disaccharides, *Tetrahedron Lett.* 53, **2012**, 702–704; b) V. Kelemen, M. Csávás, J. Hotzi, M. Herczeg, P. Singh, B. Rathi, P. Herczegh, N. Jain, A. Borbás, Photoinitiated Thiol-Ene Reactions of Various 2,3-Unsaturated O-, C- S- and N-Glycosides – Scope and Limitations Study, *Chem Asian J.* 15, **2020**, 876-891.

142. a) D. Eszenyi, V. Kelemen, F. Balogh, M. Bege, M. Csávás, P. Herczegh, A. Borbás, Promotion of a Reaction by Cooling: Stereoselective 12-cis- α -Thioglycoconjugation by Thiol-Ene Coupling at -80 °C. *Chem. Eur. J.* 24, **2018**, 4532-4536; b) V. Kelemen, M. Bege, D. Eszenyi, N. Debreczeni, A. Bényei, T. Stürzer, P. Herczegh, A. Borbás, Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low-Temperature—Reactivity and Stereoselectivity Study, *Chem. Eur. J.* 25, **2019**, 14555-14571.
143. M.J. Robins, J.R. McCarthy, R.K. Robins, The chemical transformation of uridine to an α -L-lyxo nucleoside via a 4'-unsaturated intermediate, *J. Heterocycl. Chem.* 4, **1967**, 313-314
144. V. Samano, M.J. Robins, Stereoselective addition of a Wittig reagent to give a single nucleoside oxaphospetane diastereoisomer. Synthesis of 2' (and 3')-deoxy-2' (and 3')-methyleneuridine (and cytidine) derivatives from uridine ketonucleosides, *Synthesis*, 4, **1991**, 282-288,
145. Y. Hisamatsu, K. Hasada, F. Amano, Y. Tsubota, Y. Wasada-Tsutsuil, N. Shirai, S. Ikeda, K. Odashima, Highly selective recognition of adenine nucleobases by synthetic hosts with a linked five-six-five-membered tri-hetero-aromatic structure and the application to potentiometric sensing of the adenine nucleotide, *Chem. Eur. J.* 12, **2006**, 7733-7741.
146. J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, Direct iodination of the sugar moiety in nucleosides. *J. Am. Chem. Soc.* 86, **1964**, 2093-2095
147. C. M. Evina, G. Guillermin, Synthesis of Uracil Polyoxin C from Uridine, *Tetrahedron Lett.* 37, **1996**, 163-166.
148. R. Meledin, S. M. Mali, S. K. Singh, A. Brik, Protein ubiquitination via Dehydroalanine: Development and Insights into the Diastereoselective 1,4-Addition Step, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4817-4823
149. M. Kicsák, M. Bege, I. Bereczki, M. Csávás, M. Herczeg, Z. Kupihár, L. Kovács, A. Borbás, P. Herczegh, A three-component reagent system for rapid and mild removal of O-, N- and S-trityl protecting groups, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 3190-3192.

8.2. Az értekezés alapjául szolgáló irodalmak

Miklós Bege, Ilona Bereczki, Mihály Herczeg, Máté Kicsák, Dániel Eszenyi, Pál Herczegh, Anikó Borbás, A low-temperature, photoinduced thiol-ene click reaction: a mild and efficient method for the synthesis of sugar-modified nucleosides, *Org. Biomol. Chem.*, 15, **2017**, 9226-9233.

Miklós Bege, Alexandra Kiss, Máté Kicsák, Ilona Bereczki, Viktória Baksa, Gábor Király, Gábor Szemán-Nagy, M. Zsuzsa Szigeti, Pál Herczegh, Anikó Borbás, Synthesis and Cytostatic Effect of 3'-deoxy-3'-C-Sulfanylmethyl Nucleoside Derivatives with D-xylo Configuration, *Molecules*, 24, **2019**, 2173.

8.3. Értekezés alapjául nem szolgáló publikációim

Alexandra Kiss, Viktória Baksa, László Tólas, **Miklós Bege**, Anikó Borbás, Ilona Bereczki, István Bánfalvi, Gábor Szemán-Nagy, MTT Test and Time-lapse Microscopy to Evaluate the Antitumor Potential of Nucleoside Analogues, *Anticancer Res.* 41, **2021**, 137-149

Miklós Bege, Ilona Bereczki, Dénes J. Molnár, Máté Kicsák, Krisztina Péntes-Daku, Zsuzsanna Bereczky, Györgyi Ferenc, Lajos Kovács, Pál Herczegh, Anikó Borbás, Synthesis and oligomerisation of cysteinyl nucleosides, *Org. Biomol. Chem.* 18, **2020**, 8161-8178

Máté Kicsák, **Miklós Bege**, Ilona Bereczki, Magdolna Csávás, Mihály Herczeg, Zoltán Kupihár, Lajos Kovács, Anikó Borbás, Pál Herczegh, A three-component reagent system for rapid and mild removal of O-, N- and S-trityl protecting groups, *Org. Biomol. Chem.* 14, **2016**, 3190-3192

Dániel Eszenyi, Viktor Kelemen, Fanny Balogh, **Miklós Bege**, Magdolna Csávás, Pál Herczegh, Anikó Borbás, Promotion of a Reaction by Cooling: Stereoselective 12-cis- α -Thioglycoconjugation by Thiol-Ene Coupling at -80 °C. *Chem. Eur. J.* 24, **2018**, 4532-4536.

Viktor Kelemen, **Miklós Bege**, Dániel Eszenyi, Nóra Debreczeni, Attila Bényei, Tobias Stürzer, Pál Herczegh, Anikó Borbás, Stereoselective thioconjugation by photoinduced thiol-ene coupling reactions of hexo- and pentopyranosyl D- and L-glycals at low temperature – Reactivity and stereoselectivity study, *Chem. Eur. J.* 25, **2019**, 14555-14571

Herczeg Mihály, Csávás Magdolna, Bereczki Ilona, Mező Erika, Eszenyi Dániel, Kicsák Máté, Hadházi Ákos, Tollas Szilvia, Varga Eszter, Szilágyi Eszter, Molnár József Dénes, **Bege Miklós**, Péntes András, Herczegh Pál, Borbás Anikó, Gyógyhatású szénhidrátok – A véralvadástól a géncsendesítésig, *Magy. Kém. F.* 121, **2015**, 13-21

9. Tárgyszavak

Peptid-nukleinsav, tioladdíció, nukleozid, nukleozidanalóg, cisztein-nukleinsav, tio-klikk reakció.

Peptide-nucleic acid, thioladdition, nucleoside, nucleoside analogue, cysteinyl-nucleic acid, thio-click reaction.

10. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt köszönettel tartozom témavezetőmnek Dr. Borbás Anikónak, aki lehetővé tette doktori munkám végzését a tanszéken és folyamatosan koordinálta a munkámat az elméleti és a gyakorlati síkon egyaránt.

Külön köszönetem Kicsák Máténak, Szűcs Zsoltnak és Varga Mariannak a rendszeres gyakorlati segítségükért és jótanácsaikért.

Köszönöm Bakai-Bereczki Ilonának és Csávás Magdolnának a vegyületek MS spektrumainak felvételét.

Köszönet illeti Kicsák Mátét, Eszenyi Dánielt és Mező Erikát, az NMR spektrumok felvételéért, amíg én meg nem szereztem az NMR operátori képesítést.

Köszönöm a Klinikai Kutatóközpontból Dr. Pénzes-Daku Krisztinának a segítséget a szilárd fázisú peptidszintézis kivitelezésében.

Köszönet az antivirális vizsgálatok elvégzéséért Lieve Neasensnek, a maláriaellenes vizsgálatokért Brijesh Rathinak, a sejttétlőképességi vizsgálatok elvégzéséért pedig Kiss Alexandrának.

Köszönetet mondok Varga Mariannak és Fekete Dórának a vegyületek optikai forgatóképességeinek megméréseért.

Köszönet Ferenc Györgyinek a pentamer HPLC tisztításáért.

Köszönet illeti Róth Józsefné vegyésztechnikust, Herczegh Pál professzort és a tanszék további munkatársait.

Végül, de nem utolsósorban köszönet illeti a családomat: szüleimet, nagyszüleimet, testvéreimet a támogatásukért.

A kutatást a GINOP-2.3.4-15-2020-00008, GINOP-2.3.2-15-2016-00008 és GINOP-2.3.3-15-2016-00021 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-18-3 és ÚNKP-19-3 Kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának Támogatásával Készült.

11. Függelék



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/394/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bege Miklós
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10053376

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bege, M.**, Kiss, A., Kicsák, M., Bereczki, I., Baksa, V., Király, G., Szemán-Nagy, G., Máthéné Szigeti, Z., Herczegh, P., Borbás, A.: Synthesis and Cytostatic Effect of 3'-deoxy-3'-C-Sulfanylmethyl Nucleoside Derivatives with d-xylo Configuration.
Molecules. 24 (11), 1-23, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24112173>
IF: 3.267
2. **Bege, M.**, Bereczki, I., Herczeg, M., Kicsák, M., Eszenyi, D., Herczegh, P., Borbás, A.: A low-temperature, photoinduced thiol-ene click reaction: a mild and efficient method for the synthesis of sugar-modified nucleosides.
Org. Biomol. Chem. 15 (43), 9226-9233, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C7OB02184D>
IF: 3.423

További közlemények

3. Kiss, A., Baksa, V., Tálás, L., **Bege, M.**, Borbás, A., Bereczki, I., Bánfalvi, G., Szemán-Nagy, G.: MTT Test and Time-lapse Microscopy to Evaluate the Antitumor Potential of Nucleoside Analogues.
Anticancer Res. 41 (1), 137-149, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21873/anticancer.14759>
IF: 2.48 (2020)
4. **Bege, M.**, Bereczki, I., Molnár, D., Kicsák, M., Péntes-Daku, K., Bereczky, Z., Ferenc, G., Kovács, L., Herczegh, P., Borbás, A.: Synthesis and oligomerization of cysteinyl nucleosides.
Org. Biomol. Chem. 18, 8161-8178, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0OB01890B>
IF: 3.876





5. Kelemen, V., **Bege, M.**, Eszenyi, D., Debreczeni, N., Bényei, A., Stürzer, T., Herczegh, P., Borbás, A.: Stereoselective Thioconjugation by Photoinduced Thiol-ene Coupling Reactions of Hexo- and Pentopyranosyl D- and L-Glycals at Low-Temperature: Reactivity and Stereoselectivity Study.
Chem.-Eur. J. 25 (64), 14555-14571, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201903095>
IF: 4.857
6. Eszenyi, D., Kelemen, V., Balogh, F., **Bege, M.**, Csávás, M., Herczegh, P., Borbás, A.: Promotion of a Reaction by Cooling: stereoselective 1,2-cis- α -Thioglycoconjugation by Thiol-Ene Coupling at -80C.
Chem.-Eur. J. 24 (18), 4532-4536, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201800668>
IF: 5.16
7. Kicsák, M., **Bege, M.**, Bereczki, I., Csávás, M., Herczeg, M., Kupihar, Z., Kovács, L., Borbás, A., Herczegh, P.: A three-component reagent system for rapid and mild removal of O-, N- and S-trityl protecting groups.
Org. Biomol. Chem. 14 (12), 3190-3192, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C6OB00067C>
IF: 3.564
8. Herczeg, M., Csávás, M., Bereczki, I., Mező, E., Eszenyi, D., Kicsák, M., Hadházi, Á., Tollas, S., Varga, E., Szilágyi, E., Molnár, J. D., **Bege, M.**, Péntes, A., Herczegh, P., Borbás, A.: Gyógyhatású szénhidrátok - a véralvadástól a géncsendesítésig.
Magy. Kém. F. 121 (1), 13-21, 2015.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 26,627

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,69

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.07.29.

