



***N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaryl-karboxamidok
szintézise és C-1 szubsztituált glikálok előállítása,
reakcióik vizsgálata**

Készítette:

Szilágyi Bence

II. éves Vegyész MSc hallgató

Témavezető:

Dr. Juhász László

egyetemi adjunktus

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar

Szerves Kémiai tanszék

2013.05.13

Nyilatkozat

Alulírott **Szilágyi Bence** (Neptun kód: **BV761T**) jelen nyilatkozat aláírásával kijelentem, hogy a „*N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok szintézise és C-1 szubsztituált glikálok előállítása, reakcióik vizsgálata” című szakdolgozat – a továbbiakban: dolgozat – önálló munkám, a dolgozat készítése során betartottam a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. tv. szabályait, valamint az Egyetem által előírt, a dolgozat készítésére vonatkozó szabályokat, különösen a hivatkozások és idézések tekintetében.*

Kijelentem továbbá, hogy a dolgozat készítése során az önálló munka tekintetében a **témavezetőt nem tévesztettem meg**. Meg nem engedett segítséget nem vettem igénybe, a dolgozatot más oktatási intézményben szakdolgozatként vagy diplomamunkaként korábban nem nyújtottam be.

Jelen nyilatkozat aláírásával tudomásul veszem, hogy amennyiben bizonyítható, hogy a dolgozatot nem magam készítettem, vagy a dolgozattal kapcsolatban szerzői jogsértés ténye merül fel, illetve a dolgozatot korábban más oktatási intézményben is benyújtottam, úgy a Debreceni Egyetem megtagadja a dolgozat befogadását és ellenem fegyelmi eljárást indíthat. A dolgozat befogadásának megtagadása és a fegyelmi eljárás indítása nem érinti a szerzői jogsértés miatti egyéb (polgári jog, szabálysértési jog, büntetőjogi) jogkövetkezményeket.

Debrecen, 2013. év május hó 13. nap

.....
Hallgató aláírása

Alulírott témavezető kijelentem, hogy az ezúton benyújtott diplomamunka az én szakmai irányítással, a jelölttel folytatott rendszeres szakmai konzultáció mellett készült, a hallgató önálló munkáját tükrözi. A dolgozatot áttekinttem, a **záróvizsgán történő védelemre** bocsátásra megfelelőnek és a **könyvtár honlapjára feltölthetőnek találtam**.

Debrecen, 2013. év május hó 13. nap

.....
(témavezető aláírása)
DE TEK, Szerves Tanszék

* **1999. évi LXXVI. tv. 34. § (1)** A mű részletét – az átvevő mű jellege és célja által indokolt terjedelemben és az eredetihez híven – a forrás, valamint az ott megjelölt szerző megnevezésével bárki idézheti.

36. § (1) Nyilvánosan tartott előadások és más hasonló művek részletei, valamint politikai beszédek tájékoztatás céljára – a cél által indokolt terjedelemben – szabadon felhasználhatók. Ilyen felhasználás esetén a forrást – a szerző nevével együtt – fel kell tüntetni, hacsak ez lehetetlennek nem bizonyul.

Tartalomjegyzék

Nyilatkozat.....	1
Tartalomjegyzék	2
Köszönetnyilvánítás	3
1. Bevezetés	4
1.1.1 A cukorbetegség (<i>Diabetes mellitus</i>) előfordulása.....	4
1.1.2 A cukorbetegség kezelésére használt vegyületek	4
1.1.3 A <i>diabetes mellitus</i> és csoportosítása.....	5
1.1.4 A glikogén foszforiláz enzim szerepe és inhibitorai.....	9
1.2.1 Glikálok, mint szintetikus intermedierek	12
2. Saját kísérleti munka	15
2.1. Célkitűzés.....	15
3. Saját vizsgálatok	17
3.1 Heterociklusos <i>N</i> -acil- <i>N'</i> - β -D-glükopiranozil karbamid analogonok előállítása és enzim kinetikai vizsgálata.	17
3.2 Enzimkinetikai vizsgálatok eredményei	21
3.3 C-1 szubsztituált glükálok előállítása és reakcióik vizsgálata	22
4. Kísérleti rész.....	26
5. Összefoglalás.....	36
6. Summary.....	37
7. Irodalom	38

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik segítségemre voltak e szakdolgozat elkészítésében:

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Patonay Tamás* tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy a szakdolgozatomat a Debreceni Egyetem Szerves Kémia Tanszékén készíthessem el.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy lehetővé tette, hogy a diplomamunkámat a kutatócsoportjában készíthessem el.

A legtöbb köszönettel témavezetőmnek, *Dr. Juhász László* egyetemi adjunktusnak tartozom, aki bevezetett a szerves kémiai kutatómunkába, munkámat irányította, és értékes útmutatásaival, szakmai tapasztalatával segített a munkám során tapasztalt problémák megoldásában, valamint e dolgozat összeállításában.

Köszönetem fejezem ki az E-422 laboratórium összes dolgozójának és hallgatójának a produktív munkához nélkülözhetetlen jó hangulat megteremtéséért és a dolgozat elkészítéséhez nyújtott mindennapi segítségükért.

A kutatás az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4.A/2-00-0-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program” című kiemelt projekt keretei között valósult meg.

Végül, de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak, és a barátaimnak az elmúlt években nyújtott támogatást.

1. Bevezetés

1.1.1 A cukorbetegség (*Diabetes mellitus*) előfordulása

Napjaink fejlett társadalmában egyre nagyobb számban fordul elő a cukorbetegség és annak számtalan szövődménye. A WHO adatai szerint a regisztrált betegek száma jelenleg 347 millió fő világszerte, és az előrejelzések alapján ez 2030-ra elérheti az 550 milliót, így a cukorbetegség lehet a hetedik legelterjedtebb halált okozó betegség.¹⁻³

	2011			2030			Növekedés
	Lakosság	Betegek száma	Gyakoriság (%)	Lakosság	Betegek száma	Gyakoriság (%)	
Afrika	387	14,7	5	658	28	5,9	90,5
Európa	651	52,6	6	671	64	7,1	21,7
MENA*	359	32,8	12,5	542	60	14,3	82,9
NAC**	322	37,7	11,1	386	51,2	12,6	35,8
SAGA***	290	25,1	8,6	376	39,9	10,1	59
SEA****	856	71,4	8,6	1188	120,9	10,5	69,3
WP*****	1544	131,9	10,1	1766	187,9	11,6	42,5
World	4409	366,2	8,3	5587	551,9	9,9	185,7

*Észak-Afrika és Közel- és Közép-kelet országai; **Kanada, USA, Mexikó, *** Argentína, Brazília, Csille, Kolumbia, Kuba, Ekvádor, Guatemala, Peru, Venezuela; **** Banglades, India, Nepál, Sri Lanka, ***** Ausztrália, Kambodzsa, Kína, Indonézia, Malajzia, Mihamar, Fülöp szigetek, Korea, Tájföld, Vietnám+

1. táblázat: a 20 és 79 év közötti korosztályból cukorbetegségben szenvedők száma

A statisztikai adatokból az is kiderült, hogy az elmúlt évtizedben nem csak a felnőtt lakosság, hanem a fiatalok körében is jelentősen növekedett a regisztrált betegek száma.⁴

1.1.2 A *diabetes mellitus* és csoportosítása

A szervezet energiaháztartásának egyik kulcsfontosságú anyaga a glükóz. Azonban a szénhidrát anyagcsere szoros kapcsolatban áll a fehérje- és zsíryanycserével is, így annak bármilyen mértékű működési zavara a másik kettőre is hatással van.

A szervezet szénhidrát anyagcseréjét befolyásoló hormonok a hasnyálmirigy Langerhans-szigetének β -sejtjeiben termelődő inzulin, az α -sejtben termelődő glükagon, valamint a D-sejtben képződő szomatosztatin. Az inzulin és a glükagon a tápanyag raktározásában ellentétes szerepet tölt be, míg az inzulin a glikogén szintézist, addig a glükagon a glikogén lebontást serkenti. E két hormon egyensúlya befolyásolja a szervezet tápanyag raktározásának folyamatát. A cukorbetegség a szénhidrát anyagcsere krónikus

betegsége, melynek jellemzője a magas vércukorszint (krónikus *hyperglykaemia*), közvetlen oka pedig az abszolút vagy relatív inzulinhiány.^{5,6}

A cukorbetegség két fő típusra osztható, az 1. típusú vagy inzulinfüggő *Diabetes Mellitus* (IDDM, Inzulin dependens diabetes mellitus), illetve a 2. típusú vagy nem inzulinfüggő *Diabetes mellitus* (NIDDM, Non-inzulindependens diabetes mellitus).

Az 1. típusú *Diabetes Mellitus* esetében a β -sejtek működése, és ez által az inzulin termelése csökken, szélsőséges esetben teljesen hiányzik, így nincs, ami elindítsa a sejtek glükóz felvételét és a glikogénszintézist. Kialakulásában a β -sejtek ellen irányuló autoimmun folyamatok játszanak szerepet, amelyre az alábbi tényezők utalnak:

- Szigetsejt ellenes antitestek (*islet cell antibody*: ICA) megjelenése, amely évekkel megelőzi a cukorbetegség tényleges kialakulását, és amelyek a frissen felfedezett 1-es típusú cukorbeteg 60-80%-ában kimutathatók. Cukorbeteg első fokú rokonaiban 3,5%-ban található meg, szemben az átlag népességben kimutatható 0,5%-kal.
- Inzulin autoantitestek (IAA), amelyek 5 éves kor alatt kialakuló *diabetes* esetekben közel 100%-ban, 15 éves kor felett fellépő cukorbetegségben pedig 20%-ban mutathatók ki.
- *Glutaminsav dekarboxiláz* ellenes antitestek (GADA) új, 1-es típusú cukorbeteg közel 80%-ában mutathatók ki, évekkel megelőzve a cukorbetegség tüneteinek kialakulását.

Az autoimmun folyamatok – fiatalabb korban hónapok, idősebb korban évek folyamán – elsőként az inzulin elválasztás korai szakaszának kiesését, majd a β -sejtek 80-90%-ának pusztulását eredményezik.

A 2. típusú *Diabetes mellitus* estében jóllehet β -sejtek működnek, viszont a β -sejtek glükóz érzékenysége, az inzulin felszabadulás, valamint a szervek inzulinérzékenysége romlik, és inzulinrezisztencia lép fel. Az adatok alapján a regisztrált cukorbetegek több mint 90%-a típusú cukorbetegségben szenved.^{7,8} A betegség kialakulásának háttere napjainkban még pontosan nem tisztázott, azonban jelentős szerepe van a genetikai, környezeti, fizikai és fiziológiai tényezőknek.

1.1.3 A cukorbetegség kezelésére használt vegyületek

Jelen ismereteink alapján a cukorbetegségnek csak tüneti kezelése lehetséges csak a vércukorszint normalizálására és normális értéken tartására van lehetőségünk. Az 1.

táblázatban a cukorbetegség kezelésére jelenleg alkalmazott vegyülettípusokat, azok hatásának helyét és legjellemzőbb mellékhatásait foglaltuk össze.⁹

Hatóanyag típusa	Molekuláris célpont	A hatás helye	Mellékhatások
<i>Inzulin érzékenyítő</i>			
Metformin (biguanidinek)	Ismeretlen	máj, belek, hasnyálmirigy	emésztőrendszeri zavarok, B ₁₂ vitaminszint emelkedése súlygyarapodás, nátrium és
Thiazolidindionok (glitazonok)	PPAR _γ	máj, zsírszövetek, vázizomzat	folyadék visszatartási zavarok; csonttömeg veszteség, szív és érrendszeri panaszok
<i>Inzulin elválasztást elősegítő</i>			
Szulfonilkarbamidok	Szulfonilkarbamid receptor	Hasnyálmirigy	súlygyarapodás, hipoglikémia, hiperinulinémia, hipoglikémia-indukált isémia és aritmia, β-sejtek kimerülése
Meglitinidek	K-ATP csatorna	Hasnyálmirigy	súlygyarapodás, hipoglikémia, hiperinulinémia, hipoglikémia-indukált isémia és aritmia
GLP-1 analogonok és mimetikumok	GLP-1 receptor	Hasnyálmirigy	émelygés, hányás, hasmenés
DPP-4 inhibitorok	DPP-4	Belek, hasnyálmirigy	Emésztőrendszeri intolerancia, Nátha, felső légúti fertőzések, húgyúti fertőzések
<i>Egyéb</i>			
α-Glikozidáz inhibitorok	α-Glikozidáz	Hasnyálmirigy, vékonybél,	Emésztőrendszeri intolerancia (puffadás), Emésztőrendszeri intolerancia
SGLT2-inhibitorok	SGLT2	vese	(hányinger), húgyúti fertőzések
Inzulin	Inzulin receptor	máj, izmok	súlygyarapodás, hipoglikémia

2. táblázat: Jelentősebb hatóanyag típusok, képviselőik és jellemzőik

Az 1. típusú, azaz inzulinfüggő cukorbetegségben szenvedő betegek kezelésére különböző inzulin készítményeket alkalmaznak. A kezdetben használt sertés és marha inzulint napjainkra szinte teljes mértékben felváltotta a rekombináns DNS-technológiával előállított humán inzulin. Ezen készítmények tartalmazhatnak különböző komplexképzőket és segédanyagokat is, amelyekkel a felszívódást és a hatást lehet befolyásolni.⁵

A 2. típusú cukorbetegségben szenvedő betegek szervezetének szénhidráttegyensúlya inzulin adagolásával nehezen tartható fent (fennáll az inzulinhoz való hozzászokás illetve a testsúlynövekedés valószínűsége), javulás csak diétával, és orális antidiabetikumok alkalmazásával érhető el. Az adatok alapján a betegek 20-30%-nál ezek a gyógyszerek hatástalanok, így elkerülhetetlen az inzulin injekció alkalmazása.⁵

Tekintettel arra, hogy a betegség során a szervezetben inzulin rezisztencia (a szervezet nem reagál az inzulinra, vagy inzulin jelenlétében tovább nő a vércukorszint) alakul ki, ezért új típusú terápiára van szükség.⁵

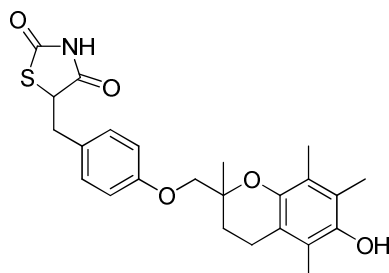
Az orális antidiabetikumok alkalmazása praktikus okokból adódóan sokkal előnyösebb a csak injekció formában alkalmazható inzulinkészítményeknél, azonban közülük csak néhány származék rendelkezik enyhe inzulinrezisztenciát csökkentő hatással.⁵

Korábban is alkalmaztak szulfonilamid és szulfonil-karbamid származékokat. A szulfonil-karbamidok hatása az inzulint termelő β -sejtek jelenlétéhez van kötve és feltehetően serkentik a hasnyálmirigy inzulin elválasztását azáltal, hogy fokozzák a β -sejtek működését. A jól reagáló betegek egy részénél „késői rezisztencia” kialakulását észlelték, azaz néhány hónapos kezelés után ezek a vegyületek hatástalanná váltak.

A biguanidin típusú vegyületek a májban fejtik ki hatásukat, azonban pontos biológiai célpontjuk nem ismert, és a fellépő emésztőrendszeri mellékhatások sok esetben hátrányosan befolyásolják alkalmazásukat.

Az akarbóz egy oligoszacharid, mely α -glikozidáz inhibitor aktivitással rendelkezik. Hatását a béltraktusban fejt ki, és az α -glikozidáz enzimek gátlásával megakadályozza a poliszacharidok lebontását és ezáltal a felszívódását. A belekben felhalmozódó poliszacharidok azonban nem kívánt baktériumok elszaporodását okozhatják, amelyek a mellékhatások fő okozói. Az elmúlt évtizedben számos α -glikozidáz inhibitor aktivitással rendelkező vegyületet izoláltak a természetből és állítottak elő laboratóriumban (tiocukrok; imino vagy azacukrok). Azonban e vegyületek szelektivitása sem multa számottevő mértékben felül az akarbóz szelektivitását, így lényegi javulást nem értek el.

A cukorbetegség kezelésében napjainkban alkalmazott legújabb vegyületek a tiazolidin-2,4-dionok („glitazonok”), melyek merőben új hatásmechanizmussal rendelkező készítmények.



1. ábra: Troglitazom szerkezeti képlete

Jellemző tulajdonságuk az inzulin rezisztenciát csökkentő hatás, ami e vegyületek PPAR-receptor-agonista tulajdonságából vezethető le. Az irodalomban felfokozott érdeklődés kíséri a glitazonokkal kapcsolatos kutatásokat és klinikai megfigyeléseket. Ennek oka kettős. Egyrészt a forradalmian új hatásmechanizmus joggal keltette fel a kutatók és a klinikusok érdeklődését, másrészt az első szer, a troglitazon ritka, de súlyos hepatikus mellékhatása ismeretében a szakma kíváncsian várta az e vonatkozású híreket az újabb vegyületekkel (rosiglitazon, pioglitazon) kapcsolatban. 2010 nyarán az FDA által kiadott figyelmeztető közlemény szerint a rosiglitazon esetében jelentősen emelkedhet a kardiovaszkuláris szövődmények kockázata.¹⁰

Ez alapján látható, hogy a cukorbetegség kezelésére újabb típusú és hatásmechanizmusú vegyületekre van szükség, melyre jó lehetőséget jelent a szervezet szénhidrát anyagcseréjének befolyásolása.

Egyik lehetőséget a vérben felhalmozódó cukor kiürítése jelenti, melyet az úgynevezett SGLT transzportfehérjék aktiválásával lehet megoldani.

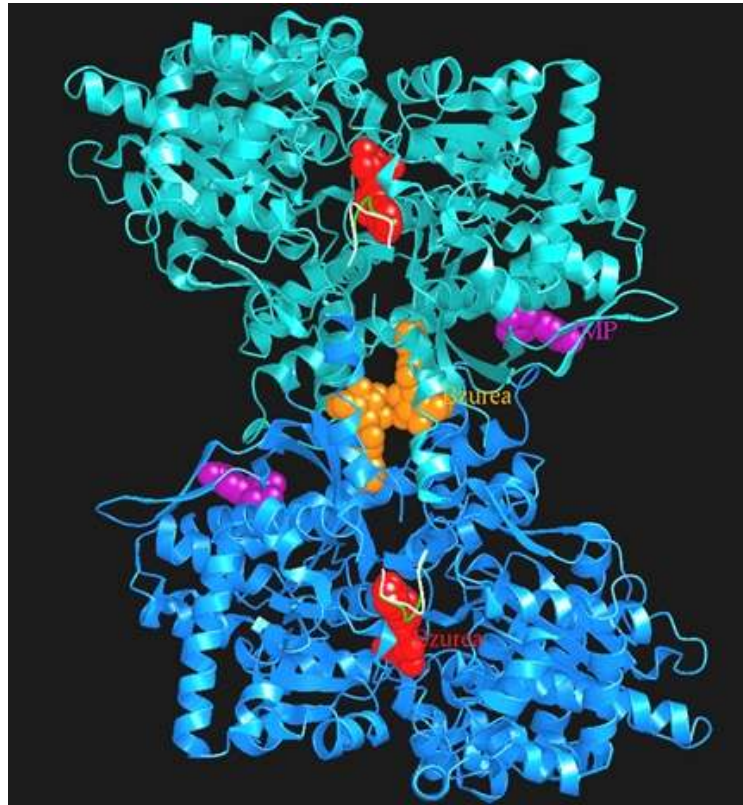
Ellentétben a jelenleg alkalmazott diabetes terápiákkal, amelyek az inzulin rezisztenciát és inzulin elégtelenséget célozzák, úgy tekintenek az SGLT-kre, mint egy inzulin-független lehetőségre, amit a vese intenzív glükóz kiválasztását kihasználva csökkenti a vér glükóz szintjét.¹¹

Jóllehet számos biológiai célpontot azonosítottak a cukorbetegséggel kapcsolatban, amelyekre ható vegyületekkel lehetőség van a szervezet vércukorszintjének szinten tartására, újabb hatásterületek azonosítása/fejlesztése is folyamatban van.⁸ Ezek közül az elmúlt 15 évben legintenzívebben kutatott terület a máj glükóz termelésének a visszaszorítása, amely a

folyamat egyik fő szabályozó enzimének, a glikogén foszforiláznak a gátlásával oldható meg.¹²⁻¹⁵

1.1.4 A glikogén foszforiláz enzim szerepe és inhibitorai

A glikogén foszforiláz (későbbiekben GP) enzim két azonos alegységből áll (2. ábra). A szervezetben a GP enzim a glikogén nem redukáló végén a glükóz egységek közötti β -(1-4) kötés hasítását katalizálja.



2. ábra: GP enzim szerkezete és kötőhelyei

A glikogén foszforiláz enzimnek három izoenzime ismert; a májban, az izomban és az agyban. Mindhárom izoenzimre jellemző, hogy két formában létezik a szervezetben, aktív és inaktív formában. A GP aktivitása kovalens módosítással szabályozható a Ser-14 oldallánc foszforiláz kináz enzim segítségével történő foszforilálás által (GP_a → GP_b).

A vércukorszint beállításában, a májban lévő GP-nak van elsődleges szerepe, ezért ennek szelektív gátlása lehetőséget jelenthet a 2-es típusú *diabetes mellitus* kezelésére. A GP enzimen hat különböző kötőhelyet azonosítottak napjainkig az enzim kis molekulákkal képzett komplexeinek részletes szerkezetvizsgálata során:⁴

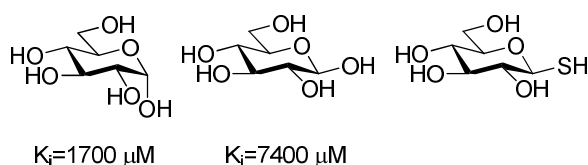
- katalitikus kötőhely
- glikogén kötőhely

- purin kötőhely
- allosztérikus kötőhely
- új allosztérikus kötőhely
- benzimidazol kötőhely

A megfelelő kötőhelyhez kapcsolódó molekulával lehetőség van a GP enzim aktivitásának, így pedig a máj glükóz termelésének (szervezet glükóz termelésének a 90%-ért a máj a felelős) a szabályozásán át a vércukorszint befolyásolására is.

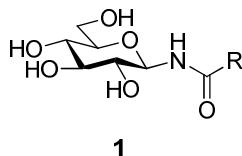
A GP enzim fiziológiás inhibitora maga a glükóz (K_i (α/β) = 1700 μM /7400 μM), amely az 280-as hurok zárt helyzetének rögzítésével stabilizálja az enzim T formáját, ezáltal meggátolva a glikogén katalitikus helyre történő bejutását. A gátlási állandókból megállapítható, hogy a glükóz inhibitora a GP enzimnek, azonban a gyógyászati alkalmazásokhoz ennél sokkal jobb inhibitor molekulákra van szükség.

A röntgenkristallográfiás méréssel megállapították, hogy a glükóz enzimhez kötődésében főként H hidas kötések járulnak hozzá, így fontosak a cukor molekulán a hidroxil csoportok térállása. Ezt az is bizonyítja, hogy a α -D-glükóz jobb gátló tulajdonsággal rendelkezik a β -D-glükóznál.

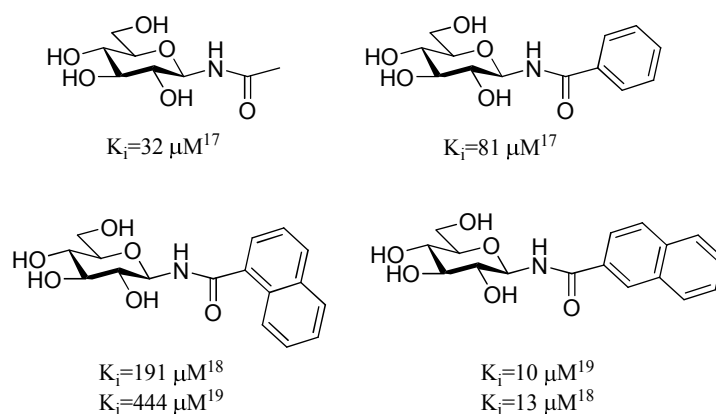


3.ábra: α - D-glükóz; β -D-glükóz; 1-tio- β -D-glükopiranoz

Ezen ismeretek alapján először 1-tio- β -D-glükopiranozt állítottak elő, amely jobb inhibitornak bizonyult mind az α -, mind a β -D-glükóznál. Ezt az eredményt a tiol csoport és az enzim között kialakuló van der Waals kölcsönhatással magyarázták.¹⁶

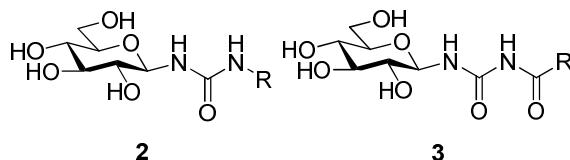


Az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-amin (**1**) típusú vegyületek az első igazán aktív glükóz analóg inhibitorok voltak, melyek molekulákon végzett szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatok megmutatták, hogy az acil oldallánc mérete és térállása nagymértékben befolyásolja az enzimgátlás mértékét.¹⁷⁻¹⁹

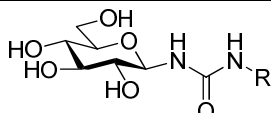
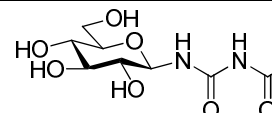


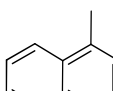
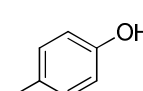
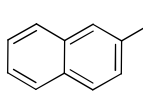
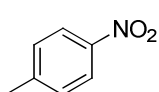
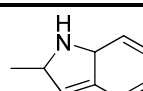
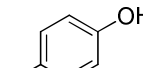
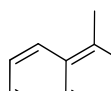
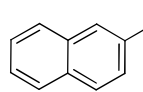


4.ábra: *N*-acil- β -D-glükopiranozilamin típusú inhibitorok és gátlási állandók

Vizsgálták az amid egységek számának a hatását az inhibícióra, így az *N*-acil- β -D-glükopiranozil-aminokon (**1**) túl előállítottak *N*-aril-*N'*- β -D-glükopiranozilkarbamid (**2**) illetve *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil karbamid (**3**) típusú vegyületeket is.



A részletes vizsgálatok során megállapították, hogy az amid egységek számának növelésével növekszik a vegyületek enzimet gátló tulajdonsága, tovább azt is, hogy minden esetben a 2-naftil oldallánccú vegyület rendelkezett a legjobb gátlási értékkel.²⁰

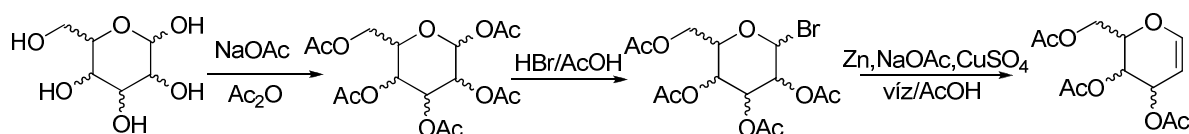
			
R	K_i/IC_{50}^* [μ M]	R	K_i [μ M]
H	140	-CH ₃	305
	18		4,6
	350*		6,3
	5,2		3,3
			4,0
			2,3
			15
			0,35

3. táblázat: *N*- β -D-glükopiranozilkarbamid és *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil karbamid származékok gátlási állandói²⁰

1.2.1. Glikálok, mint szintetikus intermedierek

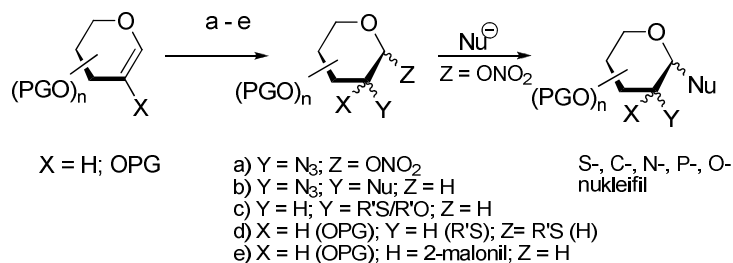
A glikálok [1,5-anhidro-2-dezoxihex-(vagy pent-)-1-enitolok] egyike a legkülönbözőlegesen átalakítható monoszaharid származékoknak. Széleskörűen alkalmazzák őket *O*-, *N*-; *S*-; és *C*-glikozidok és természetes vegyületek szintézisében.²¹⁻²⁴

Az irodalomban glikálok előállítására szolgáló szintézisutat az 5. ábrán foglaljuk össze. A cukorszármazékok szabad hidroxilcsoportjait acilezéssel védik (pl.: NaOAc/Ac₂O), majd jégecetes HBr a megfelelő glikozil-bromidokat állítják elő, melyekből könnyen előállíthatjuk a glikál származékokat.²⁵



5. ábra: Glikálok előállításának általános irodalmi módszere²⁵

A glikálok szintetikus felhasználása azonban nem merül ki a különböző *O*-, *N*-; *S*-; és *C*-glikozidok előállításában, hanem azon az átalakításokat is széleskörűen tanulmányozták, melyekben a kettős kötésének funkcionálizálása, és az így nyert vegyületek továbbalakítása a cél. Ezen átalakítások közé tartoznak például a CAN kiváltotta átalakítások, mint például azidonitrálás, acetoxijódozás, vagy a fotokémiai tiol-én reakciók.²⁶⁻²⁸



	reakció körülmények
a.	CAN, NaN ₃ , CH ₃ CN
b.	CAN; NaN ₃ , NaNu,
c.	R'SH/R'OH, CAN
d.	R'SH, DPAP, hv
e.	DEM; CAN; MeOH

6.ábra: Addíciós reakciók glikálokra

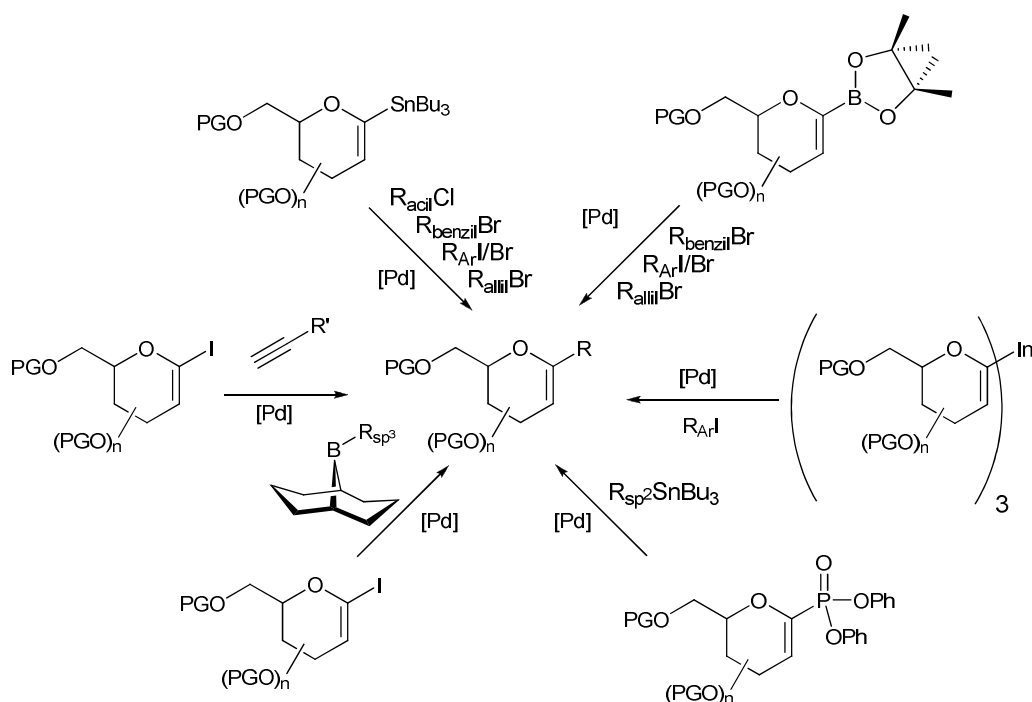
Ezen átalakításokat részletesen tanulmányozták és megállapították, hogy a C-1 atomon szubsztituenst nem tartalmazó vegyületek esetén az elektronban dús kötések elektrofil ionos vagy gyökös addíciójával megy végbe.

C-glikozidok előállítására számos példa ismert az irodalomban.

Beau és munkatársai 1990-ben a C-1 helyzetben sztannilált glikókkal Stille keresztkecsolási reakcióban aril-C-glikált állítottak elő. Az ilyen típusú C-1 helyzetben szubsztituált glikálok előállításánál szükséges a pszeudoamoner szén prefunkcionalizálása. Az általuk kidolgozott módszer aril csoporton kívül acil, benzil és allil csoport bevitelét is lehetővé tette. A módszer egyik hátránya az ón-vegyületek toxikusága.^{29,30}

Az ón helyettesítésére többféle alternatív módszert dolgoztak ki. Ishikawa és Miyaura irídium katalizátor használatával állítottak elő borilált-glikálokat és ezeket használva szintetizáltak benzil-, aril-, és allil-C-glikozideket, Minehan és munkatársai indium(III)-at használva prefunkcionalizálta a glikálokat aril-C-glikozidek előállításához.^{31,32}

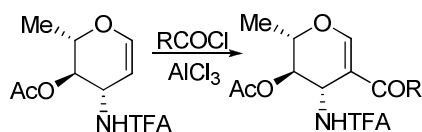
Nem csak metallált glikálokat alkalmaztak C-glikozidok előállításához, hanem elektrofil kapcsoló reagenseket is, mint például glikál-foszfátokat, jód és brómglikálokat.³³



7. ábra: Glikálok kapcsolási reakciói³⁴

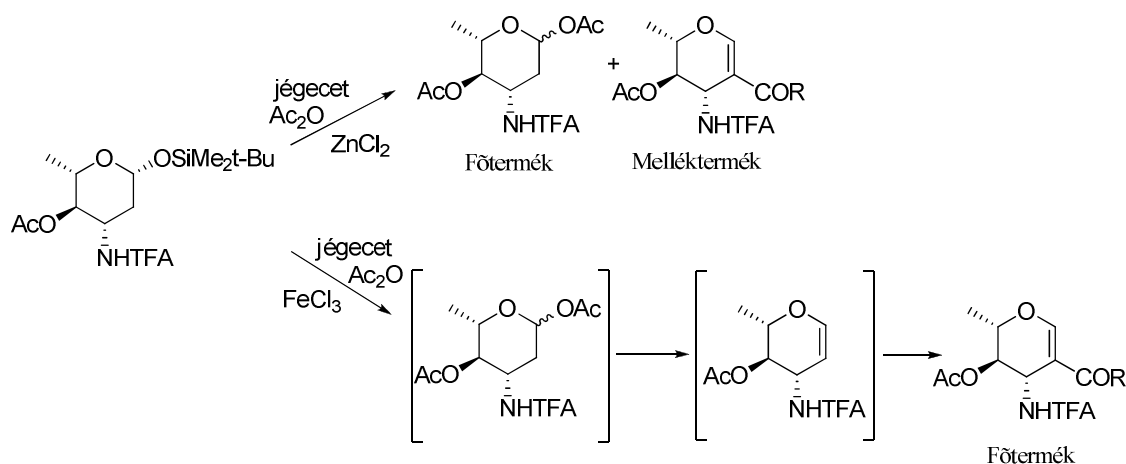
Az elmúlt évtizedekben szinte csak az anomer szénatom reakcióit vizsgálták, azonban a C-2 szénatom funkcionálizálásával csak néhány közlemény foglalkozik.

Priebe és munkatársai a C-1 szénatomon szubsztituátlan glikálok C-2 szénatomjára történő acil csoport bevitelével foglalkoztak Friedel-Crafts acilezés körülményei között, Lewis savként AlCl_3 -t és FeCl_3 -t míg acilezőszerként acetil-kloridot vagy ecetsavanhidridet használva.³⁵



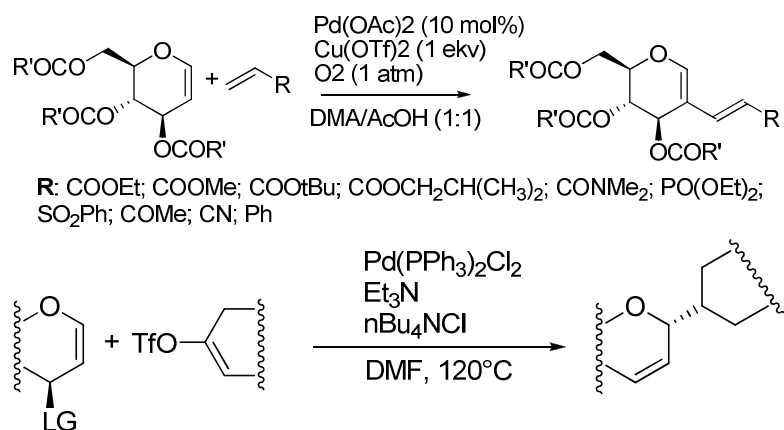
8. ábra: Glikálok Friedel-Crafts típusú acilezési reakciója³⁵

Az általuk elvégzett reakciók mind magas hozammal szolgáltatták a C-2-acetil-glikálokat. Ezen kívül megfigyelték azt is, hogy a C-1 szénatomon *O*-acetil csoportot tartalmazó cukrok Friedel-Crafts acilezési körülmények között egy lépésben a megfelelő C-2 helyzetben acetilezett C-1 helyzetben szubsztituálatlan glikálokat szolgáltatják.²⁸ Vizsgálataik során megállapították, hogy ez utóbbi átalakulás szintén a glikál intermedieren keresztül megy végbe.³⁵



9. ábra: Acilezett glikálok és közti termék előállításának lehetőségei³⁵

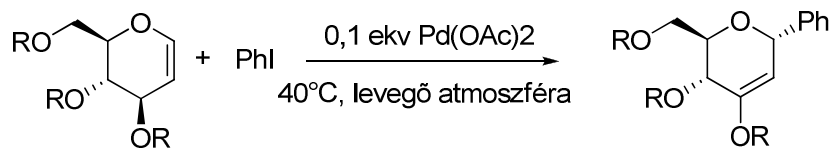
Yaguang Bai és munkatársai a glikálokon kíséreltek meg végrehajtani palládium katalizált keresztkapcsolási reakciót. A kapcsolási reakciót hagyományos és oxidatív körülmények között is vizsgálták. A kísérletekben változtatták a palládiumforrást, az oxidálószeret és a hőmérsékletet is.^{36,37}



10. ábra: Hagyományos és oxidatív Heck reakció glikálokkal^{36,37}

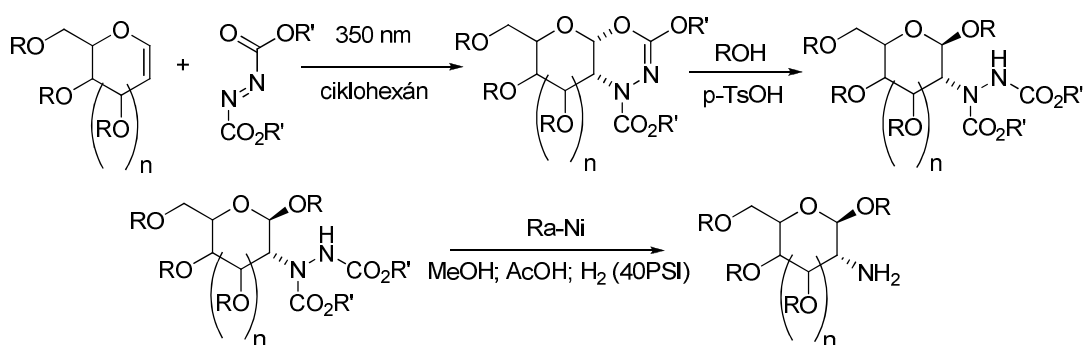
Hou-Hua és munkatársai Heck keresztkapcsolási reakció állítottak elő aril-C-glikozidokat, valamint a reakció optimalizálásával is foglalkoztak. Védőcsoportként acetil,

benzyl és terc-butil-dimetil-szilil csoportot alkalmaztak, oldószerként DMF-et és acetonitril, adduktként pedig ezüst-karbonátot.³⁸



11. ábra: Heck keresztkapcsolási reakció glykálknál³⁸

Leblanc és munkatársai 2-amino-glikozidok előállításához reagáltattak glykálakat diakil azodikarboxilátokkal [4+2] cikloaddíciós reakcióban.³⁹ A reakciót fotokémiai úton aktiválták, majd a keletkezett addukt továbbalakításával kapták a kívánt származékokat.

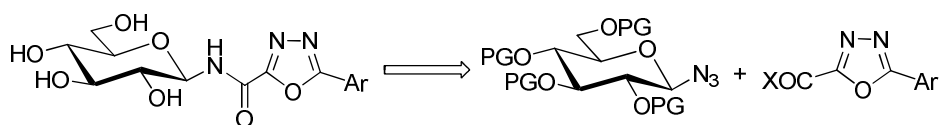


12. ábra: 2-amino glikozidok előállítása glykálkból³⁹

2. Saját kísérleti munka

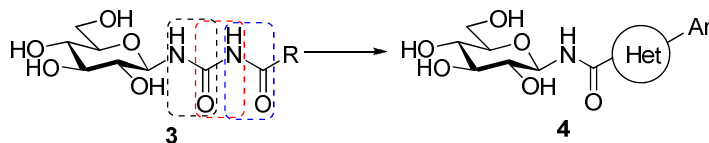
2.1 Célkitűzés

N-acil-*N'*-β-D-glükopiranozil karbamid (**3**) típusú vegyületek a napjainkban ismert legjobb glükóz analóg GP inhibitorok származékok közé tartoznak ($K_i = 0.35 \mu\text{M}$; R = 2-naftil)⁴⁰. A Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén e vegyület szerkezet-hatás összefüggés vizsgálatai során számos olyan származékot előállítottak, melyben a vegyület NHCO egységeit helyettesítik úgynevezett nem klasszikus bioizoszter⁴¹ heterociklusokkal.⁴²⁻⁴⁶ Ezen kutatáshoz kapcsolódva kémia BSc-s hallgatóként a harmadik NHCO egységnek 1,3,4-oxadiazollal való helyettesítésére dolgoztam ki egy szintézismódszert.⁴⁷



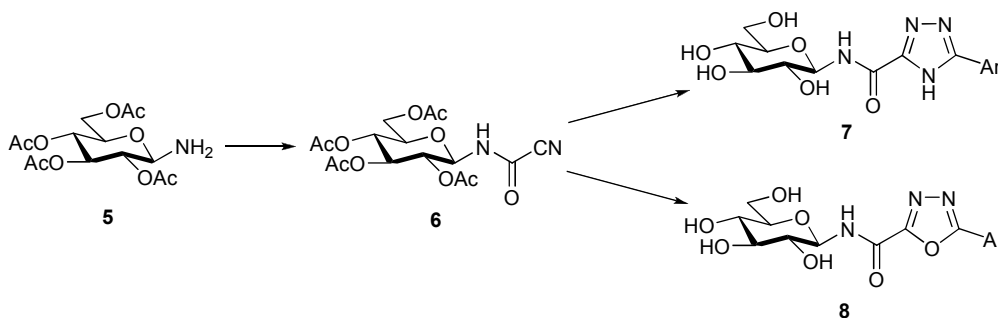
A diplomamunkám készítése során célkitűzéseink a következők voltak:

Tekintettel arra, hogy ezzel a módszerrel a kívánt célvegyület csak nagyon alacsony hozammal volt előállítható, ezért célunk volt egy új típusú szintézismódszer kidolgozása, mellyel, jobb hozammal állíthatjuk elő célvegyületeinket.



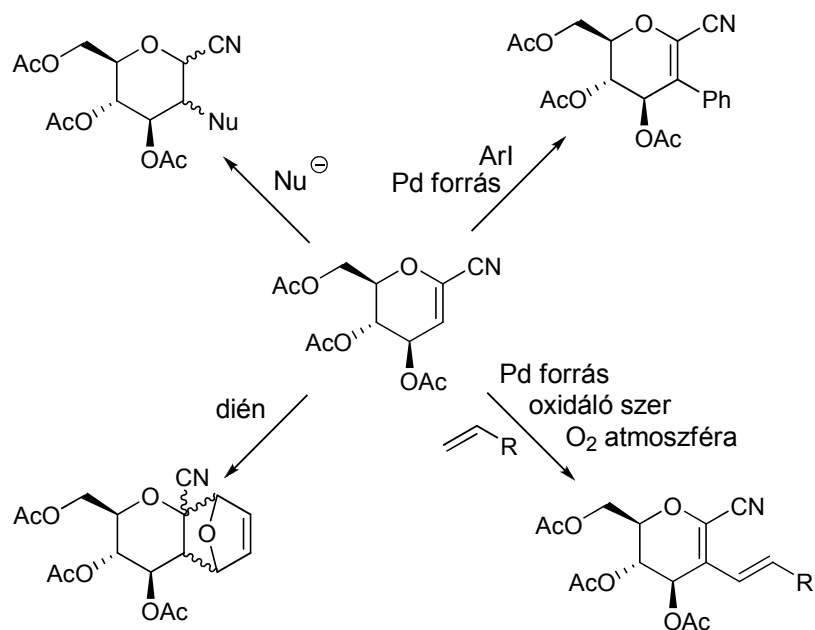
13. ábra: *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil karbamid és heterociklusos analógja

A BSc szakdolgozat témájának folytatásaként célunk kettős: a 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-aminból (**5**) előállítható *N*-cianokarbonil származék (**6**) átalakításának vizsgálata olyan származékokká, melyekben 1,2,4-triazol (**7**) és 1,3,4-oxadiazol (**8**) egységekkel helyettesítjük a **3** vegyület 3. amid egységét.



14. ábra: A célvegyületek szintézisének retroszintetikus leírása

A kutatócsoportunkban egyszerű módszert dolgoztak ki C-1 szubsztituált glikálok előállítására, mely lehetőséget teremt e vegyületek eddig nem vizsgált kémiai átalakításainak a tanulmányozására. A dolgozatom készítése során célul tűztük ki C-1 szubsztituált acetilezett glikálok előállítását peracetilezett glükózból kiindulva, és a 15. ábrán feltüntetett átalakítások megvalósíthatóságának feltérképezését.



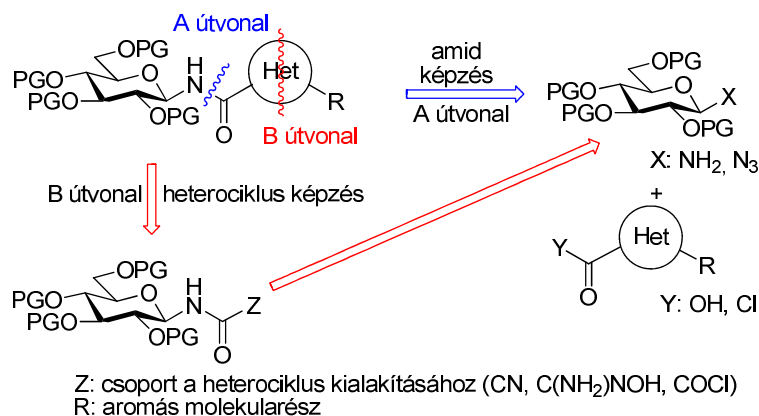
15. ábra: C-1 funkcionizált glikálok vizsgálható reakciói

Az átalakítások közül elsősorban e származékok reakcióinak a tanulmányozását célozzuk meg, könnyen generálható C-nukleofilek, illetve a laboratóriumban megtalálható aril-jodidok és diének alkalmazásával, és tanulmányozni kívánjuk a reakciók sztereoszelektivitását, valamint a keletkezett termékek kémiai átalakíthatóságának lehetőségeit.

3. Saját vizsgálatok

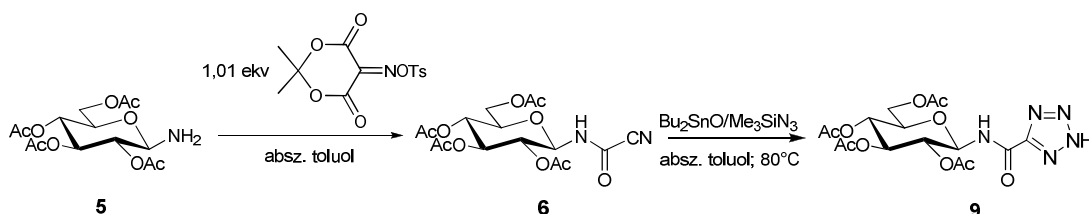
3.1 Heterociklusos *N*-acil-*N'*- β -D-glükopiranozil karbamid analogonok előállítása és enzim kinetikai vizsgálata.

A kémia BSc szakdolgozatom készítése során a célvegyületem előállítását az amid kötés kialakításával végeztük, azonban a terméket csak alacsony hozammal tudtuk izolálni. Diplomamunkám készítése során olyan módszert kívántunk alkalmazni, amelyben az amid kötés jelenlétében végezzük el a megfelelő heterociklus előállítását.

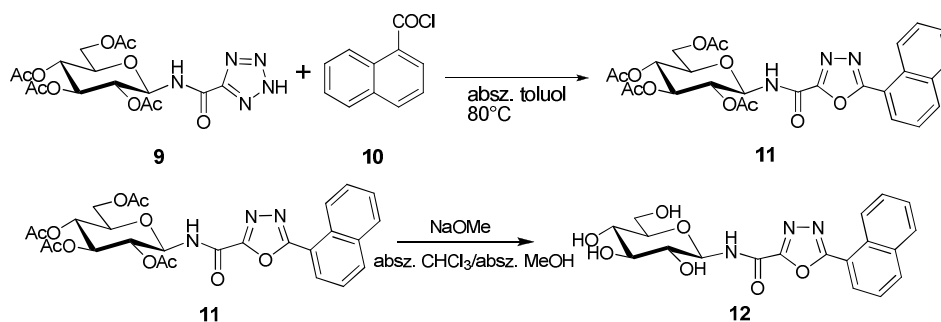


16. ábra A célvegyület előállításának általam alkalmazott szintézisútjai

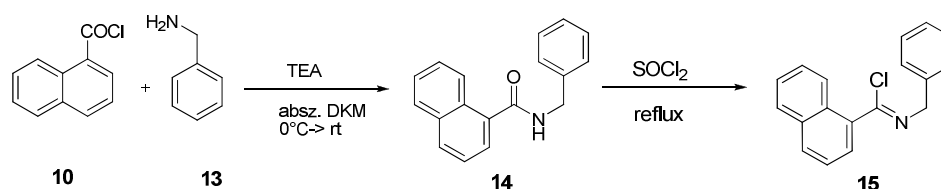
Kiindulási vegyületként az **5** glükózil-amint⁴⁸ választottuk, melyet Renslo és munkatársai által közölt cianokarbonilezési módszerrel⁴⁹ közepes hozammal (57%) a **6** cianokarbonil származékká alakítottunk. E vegyület CN csoportja számos heterociklus kiépítésére nyújt lehetőséget (1,3,4-; 1,2,4-oxadiazol; 1,2,4-triazol), azonban a munkám során csak az 1,3,4-oxadiazol és 1,2,4-triazol előállításával foglalkoztunk. A **6** származékot Me₃SiN₃-Bu₂SnO reagenssel reagáltatva kiváló hozammal (96%) izoláltuk **9** *N*-glükopiranozil-2*H*-tetrazol-5-karboxamid származékot, mely kiindulási anyagnak szolgált mind az 1,3,4-oxadiazol és 1,2,4-triazol származékok előállítására.



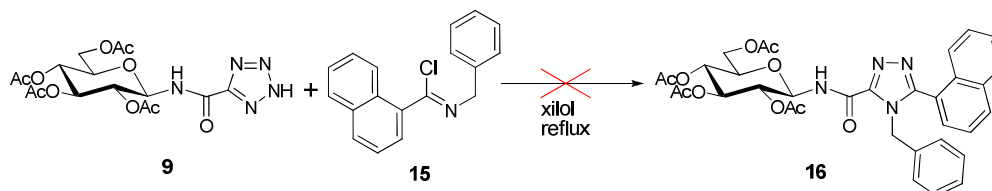
A biológiai vizsgálatokra olyan vegyületekre volt szükségünk, melyekben a heterociklushoz 1-naftoil csoport kapcsolódik, éppen ezért a **9** tetrazol származékot az irodalomban ismert eljárás alapján⁵⁰ vízmentes toluolban 1-naftoil-kloriddal (**10**) reagáltattuk, és oszlopkromatográfiás tisztítás után közepes hozammal (30%) kaptuk a célvegyületeinket (**11**), melyről az acetil védőcsoportokat Zemlén szerint eltávolítva közepes hozammal kaptuk (46%) az enzim kinetikai vizsgálathoz használható védetlen származékot (**12**).



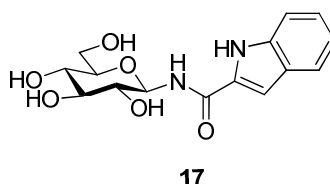
Az **16** triazol amid előállítását a kutatócsoportunkban Kun Sándor által kidolgozott módszer alapján kívántuk megvalósítani.⁵¹ Ehhez az 1-naftoil-kloridot (**10**) benzil-aminnal (**13**) reagáltatva a **14** amidot jó hozammal izoláltuk (70%), melyet tionil-kloriddal forralva a **15** imidoil-klorid származékot állítottuk elő.



E származékot (**15**) a **9** tetrazollal reagáltatva azonban a várt triazol származék (**16**) nem keletkezett, a tetrazol származékot változatlan formában kaptuk vissza.

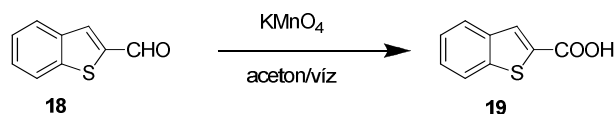


Laboratóriumunkban Varga Gergely doktori munkája során *N*-(β -D-glükopiranozil)-indol-2-karboxamid (**17**) előállítását is elvégezte, és azt tapasztalta, hogy e származék alacsony gátlási állandóval ($K_i=3,6 \mu\text{M}$) rendelkezik a nyúl vázizomból izolált glükogén GP enzimmel szemben.

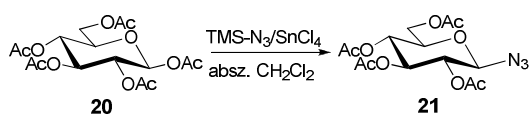


Ezen típusú vegyületek részletes vizsgálata végett célunk volt olyan vegyületek előállítása, melyek benzotiofén, és benzimidazol egységet tartalmaznak. E származékokat glükopiranozil-azidból⁵² (**21**) és a megfelelő karbonsavból (tiofén-2-karbonsav (**19**); benzimidazol-2-karbonsav (**25**)) Staudinger reakciójával kívántuk előállítani.⁵³

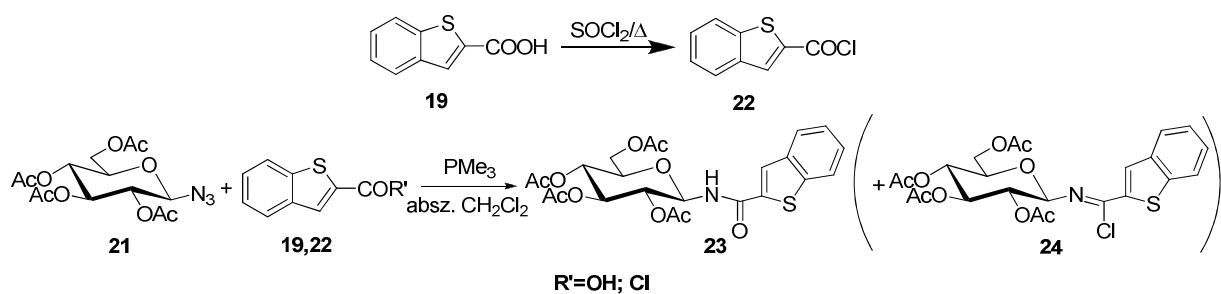
A benzimidazol-2-karbonsav (**25**) a laboratóriuminkban hozzáférhető volt, míg a benzo[b]tiofén-2-karbonsavat⁵⁴ (**19**) benzo[b]tiofén-2-karbaldehidből (**18**) állítottuk elő közepes hozammal (34 %).



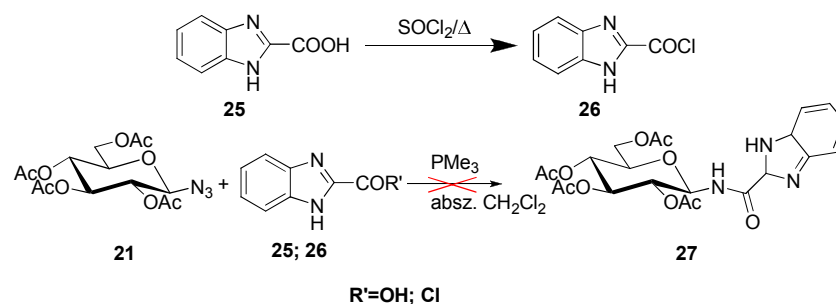
Az így kapott **19** vegyületet illetve az 1H-benzimidazol-2-karbonsavat (**25**) valamint a belőlük képzett sav-kloridokat is (**22**; **26**) Staudinger körülmények között reagáltattuk β -D-glükopiranozil aziddal (**21**), amit jó hozammal (70%) állítottunk elő az 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glükopiranozából (**20**).



A Staudinger reakció körülményei között a **19** karbonsav származék esetében még 10 nap elteltével sem volt teljes a konverzió, és a kívánt vegyületet (**23**) gyenge hozammal izoláltuk (23%). Ezzel szemben a **19** karbonsavból előállított savkloriddal (**22**) 1 nap elteltével, teljes konverzió mellett 40 % hozammal izoláltuk **23** származékot. A reakciót nagyobb anyagmennyiségből is megismételtük, és ebben az esetben a **23** származék képződése mellett jelentős mennyiségben egy apolárisabb melléktermék képződését is tapasztaltuk, mely vegyület NMR és MS vizsgálatai azt mutatták, hogy a **23** származékból imidoil-klorid képződött (**24**).

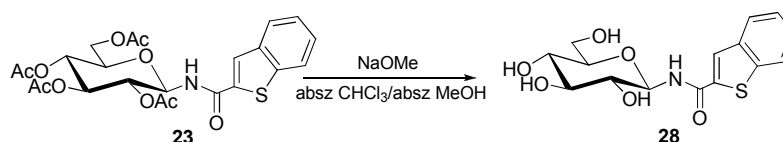


A benzimidazol származék esetében sem a szabad karbonsav (**25**), sem pedig a savklorid (**26**) nem szolgáltatta a kívánt terméket, csak a vegyületek bomlását tapasztaltuk, és sokfoltos, nem elválasztható komplex reakcióelegyet kaptunk.



A kívánt vegyületek közül az *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-glükopiranozil)-benzo[*b*]tiofén-2-karboxamid (**23**) előállítása volt sikeres közepes és alacsony hozammal. Ugyanezt a reakciót benzimidazol-2-karbonsavval és karbonsav-kloriddal nem sikerült kivitelezni.

A **23**-as vegyületet Zemlén körülmények között szappanosítottuk el, és kiváló hozammal (87%) kaptuk a **28** védetlen amidot.



3.2 Enzimkinetikai vizsgálatok eredményei

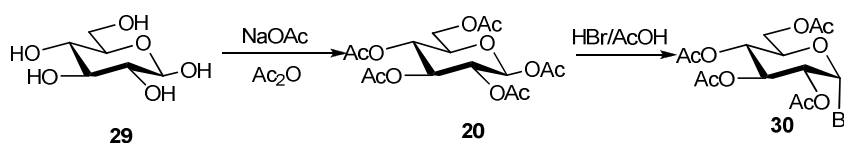
Az előállított vegyületeinknek a nyúl vazizomból izolált glikogén foszforiláz *b* szemben mutatott enzimkinetikai adatait az irodalomban ismert eljárás alapján⁵⁵ a Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézetében határozták meg. Mint az a táblázat adataiból is látható, a korábban előállított fenil származék nem mutatott jelentős aktivitást. A jelen dolgozatban előállított 1-naftil származék (**12**) azonban alacson μM-os tartományban gátolta a GP enzimet, még a 2-naftil származéknál is kisebb gátlási állandóval rendelkezik. A legjobb aktivitást a tiofén származék (**28**) mutatta ($K_i = 9.7 \mu\text{M}$).

Molekula	K_i [μM]
	545*
	30
	172*
	9,7

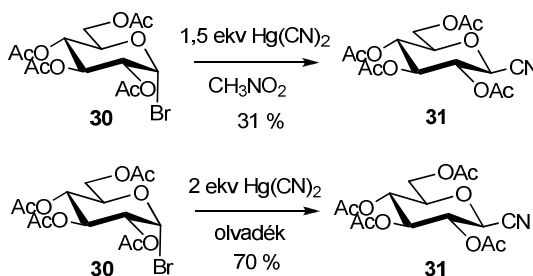
3. táblázat Az enzimkinetikai mérések eredményei (* az IC_{50} értékek alapján a Cheng–Prusoff egyenlet szerint: $K_i = IC_{50}/(1 + [S]/K_m)^{56}$)

3.3 C-1 szubsztituált glükálok előállítása és reakcióik vizsgálata

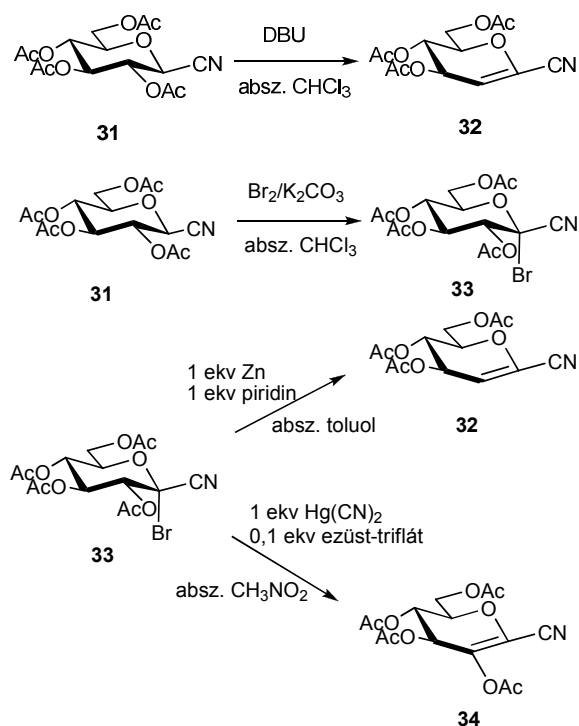
Diplomamunkám második részében a C-1 atomon CN csoportot tartalmazó glükálok (2-dezoxi és 2-acetoxi származékok) előállításával, valamint kémiai reakcióinak elővizsgálataival foglalkoztunk. A célvegyületek előállítását a laboratóriumban rutinszerűen alkalmazott módszerekkel és irodalmi adatok⁵⁷ alapján β -D-glükopiranozból (**29**) kiindulva végeztük el. A glükózt (**29**) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$ -val acetilezve jó hozammal kaptuk a peracetilezett származékot (**20**), amely jégecetes hidrogén-bromiddal való reakciója a **30** glikozil-bromidot szolgáltatta.



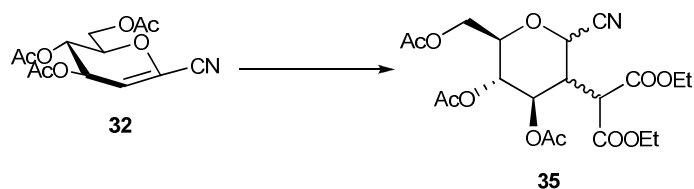
A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-cianid (**31**) előállítása során összehasonlítva a laboratóriumban a benzoilezett glükálok előállítására használt reakciókörülményeket ($\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{CH}_3\text{NO}_2$) az irodalomban ismertetett eljárással⁵⁸ ($\text{Hg}(\text{CN})_2$, olvadék fázis; inert atmoszféra) azt tapasztaltuk, hogy a **31** vegyület előállítására ez utóbbi módszer jobban alkalmazható, a terméket rövidebb reakcióidővel és jó hozammal tudtuk izolálni.



A **31** glükopiranozil-cianidból kiindulva a **32** glükál származékot két úton állítottuk elő:⁵² a **31** vegyület DBU-val kiváltott eliminációja 30%-os hozammal szolgáltatta a **32** származékot. Ezzel szemben a két lépéses szintézissel [**31** brómozása (**31** \rightarrow **33**), majd az azt követő redukzív elimináció (**33** \rightarrow **32**)] 49%-os összhozammal kaptuk a célvegyületünket. A **33** származékból $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{AgOTf}$ reagenssel⁵⁹ a 2-acetoxi származékot (**34**) rossz hozammal (12%) tudtuk izolálni a komplex reakcióelegyből.

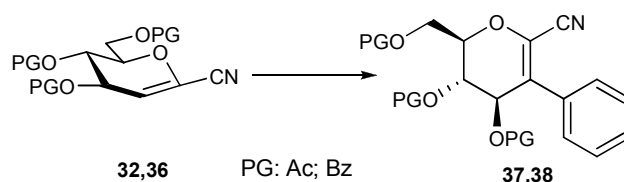


Az előállított **32** glikál származék reakcióinak vizsgálata során próbareakciókat végeztünk C-C kötés kialakítására, melyet molekulában lévő elektronban szegény kettős kötés miatt először Michael addicival próbáltunk megvalósítani. Az acetil csoport miatt az alkalmazott bázisok köre meglehetősen korlátozott volt, és az irodalmi analógiák^{60,61} alapján végzett reakciók nem jártak sikerrel. Az alkalmazható bázisok körét, és az egyéb reakció körülmények hatását részletes vizsgálatoknak kell alávetnünk.



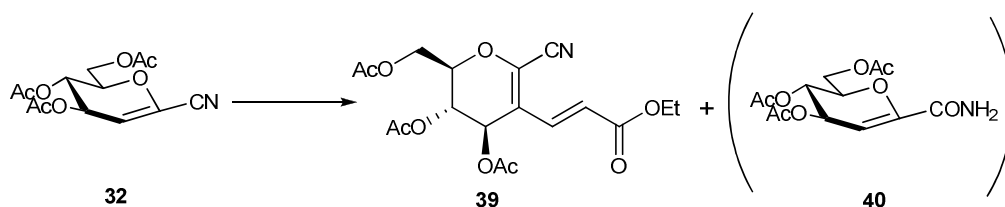
Ligandum	Bázis	Oldószer
dietil-malonát	0,1 ekv TBU	vízmentes nitrometán
dietil-malonát	0,1 ekv Me ₃ P	vízmentes toluol

Klasszikus Heck típusú C-C kötés kialakítására nyújthat lehetőséget a molekulában megtalálható akrilnitril szerkezeti egység, azonban klasszikus körülmények⁶² között nem tapasztaltunk átalakulást, részletes vizsgálatokat a közeljövőben tervezzük elvégezni.



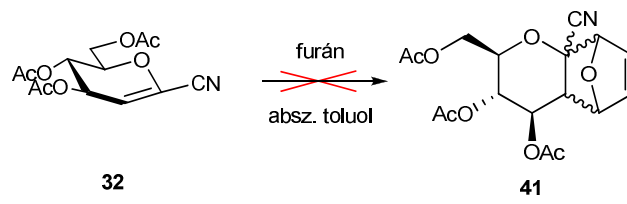
Védőcsoport	Ligandum	Palládium forrás	Oldószer
Ac	jódbenzol	0,1 ekv Pd(OAc) ₂ + 0,2 ekv Ph ₃ P	vízmentes trietil-amin
Ac	jódbenzol	0,1 ekv Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	vízmentes Et ₃ N : vízmentes DMF 1 : 1
Bzl	jódbenzol	0,1 ekv Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂	vízmentes Et ₃ N : vízmentes DMF 1 : 1

A klasszikus Heck-reakcióval szemben az Yaguang Bai és munkatársai³⁶ által oxigén atmoszférában végzett átalakítása sikeresen működött a **32** esetében is, és jóllehet alacsony hozammal, de sikerült izolálnunk a kívánt származékot (**39**). Meg kell jegyeznünk, hogy minden esetben tapasztaltuk a **40** amid származék képződését is, ami a nitril hidrolízisének a mellékterméke. További optimalálással lehetőséget látunk ezen reakció alkalmazására a C-1 szubsztituált glikálok esetében is.



ligandum	oxidálószer	palládium forrás	atmoszféra	oldószer
2 ekv etil-akrilát	1 ekv Cu(OAc) ₂	0,1 ekv Pd(OAc) ₂	levegő	jégecet : DMA 1 : 1
2 ekv etil-akrilát	1 ekv Cu(OAc) ₂	0,1 ekv Pd(OAc) ₂	oxigén	jégecet : DMF 1 : 1

A **32** vegyületben jelenlévő akrilnitril egység lehetőséget nyújthat cikloaddíciós reakciók kivitelezésére is, azonban a furánnal mint diénnel végzet kísérleteinkben nem tapasztaltunk átalakulást.



A reakciókörülmények részletes vizsgálatával azonban új típusú, eddig nem előállított vegyületek szintézisére nyílt lehetőségünk.

4. Kísérleti rész

Általános kísérleti eljárások: A vegyületek olvadáspontját Kofler készüléken mértük, és korrekció nélkül adtuk meg. Az analitikai vékonyréteggromatográfiás vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezt használtuk. Az oszlopkromatográfiás tisztítás során GEDURAN SI 60 (Merck) típusú szilikagélt alkalmaztunk. A tömegspektrometriás mérésekhez Bruker micrOTOF_Q készüléket használtunk ESI ionizációs módszerrel pozitív ion módban. A reakciók feldolgozása során a szerves fázisokat izzított MgSO₄-on szárítottuk majd vákuumban bepároltuk. A ¹H és ¹³C-NMR spektrumokat Bruker WP-360 készülékeken vettük fel, oldószerként CDCl₃-ot vagy DMSO-d₆*-ot használtunk, és a spektrumokat TMS-re vagy az oldószer jelére kalibráltuk. A kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben, míg a csatolási állandókat (*J*) Hz-ben adtuk meg.

***N*-Cianokarbonil-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-amin (6)**

2,19 g (6,7 mmol) 2,2-Dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxán-5-ilidén)amino-4-methylbenzol-1-szulfonátot²⁸ oldottunk toluolban (50 cm³) és hozzáadtunk a 2,35 g (6,8 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-amint²⁹ (5), és 2 napig 50 °C-on kevertettük. Ezt követően az oldószert bepároltuk, és a nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítva (hexán : etil-acetát = 1:1) 1,54 g (57% op.: 125-145 °C) kristályos anyagot kaptunk.

¹H NMR: δ (ppm): 2,02 (3H, s, COCH₃); 2,04 (3H, s, COCH₃); 2,08 (3H, s, COCH₃); 2,10 (3H, s, COCH₃); 3,84 (1H, m, H-5); 4,05 - 4,18 (1H, m; H-6_A); 4,29, (1H, dd, *J* = 12,6 és 4,8 Hz; H-6_B); 5,00, 5,08, 5,29 (3 x 1H; *pseudo t*; *J* = 9,5 – 9,8 Hz; H-2; H-3; H-4); 5,22 (1H, t, *J* = 9,2 Hz; H-1); 7,86 (1H, d, *J* = 9,2 Hz, NH). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,66, 20,78 (4 x COCH₃); 61,66 (C-6); 67,85; 70,25; 72,58; 74,20; 77,92 (C-1, C-2; C-3; C-4; C-5); 110,86 (CN); 143,48 (NHCO); 169,71; 170,05; 170,80; 171,18 (COCH₃).

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-2*H*-tetrazol-5-karboxamid (9)**

Az *N*-cianokarbonil származékot (6) (3,0 g; 7,5 mmol) oldottunk vízmentes toluolban (140 cm³), majd hozzáadtunk nBu₂SnO-ot (186,7 mg; 0,75 mmol) és TMSN₃-ot (1,98 cm³, 15 mmoladtunk az oldathoz, és a reakcióelegyet 80°C-on kevertettük 1 napon keresztül. Másnap az oldószert vákuumban eltávolítottuk és a maradékot metanollal majd hexánnal eldörzsölve fehér kristályos terméket kaptunk [3,33g; 95%; R_f=0,29 (kloroform : metanol = 5 : 1); op.: 174-177 °C]. ¹H NMR: δ (ppm): 1,93 (3H; s; COCH₃); 1,99 (9H; s; COCH₃); 3,99 (1H; m; H-

5); 4,10 (1H; dd; $J = 12,3$ és <1 Hz; H-6_A); 4,24 (1H; dd; $J = 12,3$ és $2,8$ Hz; H-6_B); 5,22; 5,32; 5,47; 5,66 (4 x 1H, *pseudo t*, $J = 9,6 - 9,1$ Hz; H-1; H-2; H-3; H-4); 7,26-7,01 (1H; brs; NH); 8,74 (1H; brs; CONH). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,54; 20,61 (COCH₃); 61,78 (C-6); 68,01; 70,42; 73,07; 73,74 (C-2; C-3; C-4; C-5); 77,96 (C-1); 152,59 (tetrazol C-5), 156,97 (NHCO); 169,69; 170,23; 170,47; 170,83 (COCH₃).

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-5-(naftil-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-karboxamid (11)**

Visszafolyó hűtővel, mágneses keverőmaggal ellátott kiizzott lombikba bemértünk 345 mg (0,779 mmol) tetrazolt (**9**) és feloldottuk vízmentes toluolban (15 cm³) és hozzáadtunk 178 μ l (1,17 mmol) 1-naftoil-kloridot (**10**). A reakcióelegyet 80°C-on kevertettük 2 órán át majd az elegyet bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3 : 2). A termék fehér kristály [133mg, 30%; $R_f = 0,55$ (hexán : etil-acetát = 1:1); op: 124-126°C; $[\alpha]_D = -19,64$; CHCl₃; $c = 0,52$). ¹H NMR: δ (ppm): 2,06 (3H; s; COCH₃); 2,07 (3H; s; COCH₃); 2,08 (3H; s; COCH₃); 2,09 (3H; s; COCH₃); 3,98 (1H; ddd; $J = 10,2$; 4,6 és 2,2 Hz; H-5); 4,18 (1H; dd; $J = 12,6$ és 2,2 Hz; H-6_A); 4,33 (1H; dd; $J = 12,6$ és 4,5 Hz; H-6_B); 5,19; 5,28; 5,43; 5,55 (4 x 1H, *pseudo t*, $J = 9,7$; 9,4; 9,5 és 9,3; H-1; H-2; H-3; H-4); 7,46 (1H, m, aromás), 7,53 (1H; m; aromás); 7,66 (1H; m; aromás), 7,84 (1H; t; $J = 8,6$ Hz, aromás); 7,97 (1H; d; $J = 8,1$ Hz; aromás); 8,19 (1H; d; $J = 7,3$ Hz; aromás); 8,51 (1H; d; $J = 9,2$ Hz; CONH). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,60; 20,70; 20,71 (COCH₃); 61,79 (C-6); 68,09; 70,41; 72,97; 73,87; (C-2; C-3; C-4; C-5); 78,16 (C-1); 118,99; 124,84; 125,80; 136,88; 128,58; 128,81; 129,52; 129,90; 133,70 (aromás); 153,85; 157,19 (1,3,4-oxadiazol); 166,77 (NHCO); 169,61; 170,08; 170,62; 170,70 (COCH₃).

***N*-Benzil-1-naftoesavamid előállítás (14)**

Benzil-amin (**13**) (1,63 cm³; 15 mmol) vízmentes diklórometánban (10 cm³) készült oldatához trietil-amint adtunk (2,5 cm³, 18mmol) majd jeges vizes hűtés közben hozzácsepegtett az 1-naftoil-klorid (**10**) (2,86 g, 15 mmol) vízmentes diklórometánnal készült oldatát (10 cm³) és 1 napon át szobahőmérsékleten kevertettük. Az oldatból kivált trietil-amin hidrokloridot szűrővel eltávolítottuk, majd a szűrletet bepároltuk és a kapott nyersterméket etanolból átkristályosítottuk. A termék halványsárga kristály [2,5 g; 70%; $R_f = 0,39$ (hexán : etil-acetát=3:1); op.: 118-121 °C]. ¹H NMR: δ (ppm): 4,65 (2H; d; $J = 5,8$ Hz; CH₂); 6,45 (1H; s; NH) 7,22-7,39 (6H; m; aromás); 7,47-7,57 (3H; m; aromás); 7,79-7,88 (2H; m; aromás); 8,27-8,32 (1H; m; aromás). ¹³C NMR: δ (ppm): 44,13 (CH₂); 124,75; 125,03; 125,50; 126,50;

127,21; 127,69; 127,94; 128,38; 128,88; 130,75; (aromás); 130,25; 133,75; 134,32; 138,22 (kvaterner aromás); 169,53 (CONH).

Benzo[b]tiofén-2-karbonsav előállítása (19)

Benzo[b]tiofén-2-karbaldehidet (**18**) (1,5 g; 9,26 mmol) enyhe melegítés közben oldottunk aceton (77 cm³) és víz (26 cm³) majd KMnO₄-ot (5,13 g; 32,5 mmol) adtunk hozzá kis részletekben és 50°C-on kevertettük 1 napon keresztül. A reakcióelegyhez másnap telített Na₂SO₃ oldatot adtunk, és 2 N sósav oldattal megsavanyítottuk. A kivált fehér csapadékot szűrtük és szárítottuk [568 mg; 34%; R_f = 0,16 (hexán:etil-acetát=1:3); op.: 233 – 235^{irodalmi} ^{OP}]. ¹H NMR*: δ (ppm): 7,19 – 7,63 (2H, m, aromás); 7,76 – 8,50 (3H, H-3 és aromás). ¹³C NMR*: δ (ppm): 122,56; 124,63; 125,34; 126,61; 139,28; 140,92

1,2,3,4,6-Penta-O-acetil-β-D-glükopiranoz (20)

Vízmentes β-D-glükóz (**29**) 50 g, 277 mmol) és vízmentes nátrium-acetát (50 g, 521 mmol) dörzsmozsárban homogenizált keveréket CaCl₂-os csővel felszerelt visszafolyó hűtővel ellátott lombikba tettük és 250 cm³ ecetsav-anhidriet adtunk hozzá majd vízfürdön melegítettük az elegyet, míg ki nem tisztult. Ezt követően 1 órán át tovább melegítettük, majd reakcióelegyet jeges vízre öntöttük és a kiválást eldörzsöltük és zsugorított üvegszűrőn szűrtük, majd vízzel savmentesre mostuk. A nyersterméket metanolból átkristályosítva fehér kristályos terméket kaptunk [77,22 g, 71 %, R_f = 0,50 (eluens: hexán : etil-acetát = 1:1); op.: 129-131 °C). ¹H NMR: δ (ppm): 2,02 (3H; s; COCH₃); 2,04 (6H; s; COCH₃); 2,09 (3H; s; COCH₃); 2,12 (3H; s; COCH₃); 3,85 (1H, ddd, *J* = 9,9; 4,5 és 2,2 Hz; H-5); 4,12 (1H; dd, *J* = 12,4 Hz; 2,1 Hz; H-6_A); 4,29 (1H; dd, *J* = 12,4 és 4,3 Hz; H-6_B); 5,13, 5,14, 5,26, (3 x 1H, *pseudo t*; *J* = 7,2 – 10,2 Hz; H-2; H-3; H-4); 5,72 (1H; d; *J* = 8,21 Hz; H-1). ¹³CNMR: δ (ppm): 20,5; 20,65; 20,76 (COCH₃); 61,42 (C-6); 67,71; 70,19; 72,67; 72,77 (C-2; C-3; C-4; C-5); 91,66 (C-1); 168,94; 169,23; 169,37; 170,07; 170,59 (COCH₃).

2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-glükopiranozil-azid (21)

Penta-acetilezett glükóz (**20**) (20,0 g; 51,3 mmol) vízmentes diklórmetánban (150 cm³) készült oldatához TMSN₃-t (8,2 cm³, 62,3 mmol) és SnCl₄-t (3 cm³; 25,7 mmol) adtunk, és szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet. Másnap vízre öntöttünk, és a fázisokat elválasztottuk. A szerves fázist telített NaHCO₃ oldattal (2 x 20 cm³) és vízzel (1 x 20 cm³) extraháltuk, majd a szerves fázist szárítottuk, szűrtük és rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre párolva fehér kristályos anyagot kaptunk [13,6 g; 71%; R_f = 0,78 (hexán :

etil-acetát = 1:1); op.:125-126°C]. ¹H NMR: δ (ppm): 2,01 (3H; s, COCH₃); 2,04 (3H; s, COCH₃); 2,08 (3H; s, COCH₃); 2,11 (3H; s, COCH₃); 4,13 (1H; ddd; *J* = 9,98; 4,7 és 2,3 Hz; H-5); 4,17 (1H; dd; *J* = 12,4 és 2 Hz; H-6_A); 4,28 (1H; dd; *J* = 12,4 és 4,7 Hz; H-6_B); 4,67 (1H; d; *J* = 8,66 Hz; H-1); 4,96; 5,11; 5,23 (3 x 1H; *pseudo t*; *J* = 9,44 Hz; H-2; H-3; H-4). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,59; 20,74 (COCH₃); 61,70 (C-6); 67,92; 70,67; 72,63; 74,04 (C-2; C-3; C-4; C-5); 87,93 (C-1); 169,25; 169,35; 170,14; 170,63 (COCH₃).

Általános előírat heteroaromás sav-kloridok előállítására

A karbonsavat oldottuk tionil-kloridban, és 4 órán át forraltuk. A tionil-klorid feleslegét vízszugárszivattyú segítségével eltávolítottuk, majd 3-4 alkalommal vízmentes toluolt pároltunk le róla. A terméket további tisztítás és szerkezet bizonyítás nélkül alakítottuk tovább.

Benzo[b]tiofén-2-karbonsav-klorid (22)

Az általános előírat alapján benzo[b]tiofén-2-karbonsavból (**19**) kiindulva (50 mg; 0,28 mmol) 2 cm³ tionil-klorid alkalmazásával.

1H-benzimidazol-2-karbonsav-klorid előállítása (26)

1H-benzimidazol-2-karbonsavból (**25**) (70 mg; 0,39 mmol) kiindulva, 2,5 cm³ tionil-klorid alkalmazásával általános előírat alapján.

Általános előírat *N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-karboxamidok előállítására

A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-azid (**21**) vízmentes diklórmetánban készült oldatához 1 ekvivalens trimetil-foszfin toluolos oldatát adtuk. A reakció beindulását gázfejlődés (N₂) jelezte. A kiindulási anyag elfogyása után (hexán : etil-acetát= 1 :1) 1 ekvivalens acilezőszert (karbonsavat vagy savkloridot) adtunk a reakcióelegyhez, és tovább kevertettük a reakcióelegyet szobahőmérsékleten. A reakció előrehaladását vékonyrétegekromatográfiásan követtük, és a kiindulási anyag átalakulása után a reakcióelegyet bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-benzo[*b*]thiophen-2-carboxamide előállítása (23)**

a) 104,4 mg (0,28 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-azid-ból (21) vízmentes diklórmetánban (4 cm³) trimetil-foszfín (0,28 cm³) és benzo[*b*]thiophen-2-karbonsav (19) (50 mg; 0,28 mmol) felhasználásával az általános előírat alapján 10 nap elteltével az oszlopkromatográfiás tisztítás után (hexán : etil-acetát = 2:1) 32,6 mg (23%) fehér színű kristályos anyagot kaptunk.

b) 104,4 mg (0,28 mmol) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-azid-ból (21) vízmentes diklórmetánban (4 cm³) trimetil-foszfín (0,28 cm³) és benzo[*b*]thiophen-2-karbonsavból (19) (50 mg; 0,28 mmol) előállított savklorid (22) felhasználásával az általános előírat alapján 1 nap elteltével az oszlopkromatográfiás tisztítás után (hexán : etil-acetát = 2:1) 57 mg (40%) fehér színű kristályos anyagot kaptunk. [*R*_f = 0,18; (hexán : etil-acetát = 2 : 1); op.: 183-185 °C]. ¹H NMR: δ (ppm): 2,06 (9 H; s; COCH₃); 2,09 (3 H; s; COCH₃); 3,91 (1H; m, H-5); 4,12 (1H; dd, *J* = 12,9 és 1,8 Hz; H-6_A); 4,36 (1H; dd, *J* = 12,6 és 4,1 Hz; H-6_B); 5,03-5,17 (2H; m; H-2; H-3); 5,36-5,45 (2 x 1 H; 2 x *pseudo t*; *J* = 9,7 Hz; H-4; H-1); 7,12 (1H; d; *J* = 9,4 Hz; NH); 7,37-7,48 (2H; m; aromás); 7,76 (1H; s; aromás); 7,82-7,9 (2H; m; aromás). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,73; 20,86 (COCH₃); 61,72 (C-6); 68,29; 70,86; 72,62; 73,77; 79,10 (C-1; C-2; C-3; C-4; C-5); 122,89; 125,21; 125,56; 126,42; 126,99 (aromás); 162,33 (NHCO); 169,74; 170,00; 170,77; 171,82 (COCH₃).

***N*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-benzo[*b*]thiophen-2-carbonimidoyl-chloride (24)**

A 23 vegyület, 1 g –os méretben történő előállítása során melléktermékként képződik. [45%; *R*_f = 0,44; (hexán : etil-acetát = 2 : 1)]. ¹H NMR: δ (ppm): 1,96 (3H; s; COCH₃); 2,03 (3H; s; COCH₃); 2,06 (3H; s; COCH₃); 2,11 (3H; s; COCH₃); 3,93 (1H; ddd, *J* = 9,9, 4,8 és 2,1 Hz; H-5); 4,20 (1H; dd, *J* = 12,4 és 2,1 Hz; H-6_A); 4,33 (1H; dd, *J* = 12,4 és 4,9 Hz; H-6_B); 5,19-5,33 (3H; m; H-1; H-2; H-3); 5,36-5,45 (1 H; t; *J* = 9,0 Hz; H-4); 7,35-7,47 (2H; m; aromás); 7,82 (2H; dd; *J* = 13,3 és 7,8 Hz; aromás); 8,03 (1H; s; aromás). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,54; 20,69; 20,71; 20,85 (COCH₃); 62,13 (C-6); 68,46; 71,85; 73,18; 74,07; 89,62 (C-1; C-2; C-3; C-4; C-5); 122,65; 125,07; 125,55; 127,35; 131,10; 138,46; 139,04; 139,04; 142,36(aromás); 142,45 (N=CCl); 169,10; 169,49; 170,37; 170,79 (COCH₃).; MS: (m/z); 548,071 [M+Na]⁺; 1073,158 [2M+Na]⁺;

Általános előírat acetyl védőcsoportok eltávolítására

Az acetilezett cukor származék vízmentes metanolban készült oldatához (szükség esetén vízmentes kloroform vagy THF hozzáadásával elősegíthető a vegyület oldódása) katalitikus mennyiségű NaOMe-t vagy Mg(OMe)₂-t adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lefutását vékonyrétegekromatográfiásan követtük (kloroform : metanol = 9 – 1), és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően a reakcióelegyet kationcserélő gyantával (Amberlyst 15)l semlegesítettük, üvegszűrőn szűrtük és szűrletet bepároltuk.

N-(β-D-glükopiranozil)-5-(1-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-karboxamid (12)

N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glükopiranozil)-5-(1-naftil)-1,3,4-oxadiazol-2-karboxamidból (11) kiindulva (300 mg; 0,527 mmol) vízmentes metanol (7 cm³) és vízmentes kloroform (7 cm³) nátrium-metilát az általános előírat alapján 185 mg (87%) fehér színű kristályos anyagot kaptunk [R_f = 0,26 (kloroform : metanol = 5 : 1); op: 230-234 °C]. ¹H-NMR*: δ (ppm): 3,07 – 3,17 (1H; m; H-5); 3,32 – 3,20 (2H; m; H-2; H-3); 3,41 – 3,51 (2H; m; H-4; H-6_B); 3,70 (1H; dd; J = 10,5 és 5,4 Hz; H-6_A); 4,55 – 4,65 (1H; m; OH); 4,95 – 5,05 (2H; m; H-1; OH) 5,10 – 5,17 (2H; m; OH); 7,59 – 7,90 (3H; m; aromás); 8,13 (1H; d; J = 8,0 Hz; aromás); 8,28 (1H; d; J = 8,2 Hz; aromás); 8,40 (1H; d; J = 7,3 Hz; aromás); 9,13 (1H; d; J = 8,5 Hz; aromás); 9,92 (1H; d; J = 8,7 Hz; NH), ¹³CNMR* (DMSO-d₆): δ (ppm): 62,56 (C-6); 71,27; 73,44; 78,75; 80,25; 81,41 (C-1; C-2; C-3; C-4; C-5); 120,61; 126,44; 126,75; 128,16; 129,60; 132,20; 130,69; 131,04; 134,69; 135,16 (aromás); 155,51; 159,42 (oxadiazol); 167,08 (NHC=O).

N-(β-D-glükopiranozil)-benzo[b]tiofén-2-karboxamid előállítás (28)

N-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-glükopiranozil)-benzo[b]tiofén-2-karboxamidból (23) (140 mg; 0,28 mmol) kiindulva vízmentes metanol (2 cm³) és vízmentes kloroform (2 cm³) nátrium-metilát az általános előírat alapján 81 mg (87%) halvány barna kristályos anyagot kaptunk. [op.: 164-167 °C; R_f = 0,41 (kloroform : metanol = 7 : 3)]. ¹H NMR*: δ (ppm): 3,11 (1H; m, H-5); 3,2 (1H; dd, J = 9,48 és 4,1 Hz; H-6_A); 3,25 (1H; *pseudo* t; J = 8,3 Hz; H-2); 3,34 (1 H; t; J = 8,8 Hz; H-4); 3,45 (1H dd; J = 12 Hz; 5 Hz; H-6_B); 3,68 (1H d; J = 10,6 Hz; H-3) 4,94 (1H; t; J = 8,99 Hz; H-1) 7,41-7,50 (2H; m; aromás); 7,95(1H; d; J = 7,4 Hz; aromás); 8,02 (1H; d; J = 7,4 Hz; aromás); 8,25 (1H; s; aromás) 9,19 (1H; d; J = 9,04 Hz; NH). ¹³C NMR*: δ (ppm): 60,99 (C-6); 70,02; 72,14; 77,59; 78,85; 80,30 (C-1; C-2; C-3; C-4; C-5); 122,87; 124,98; 125,37; 125,65; 126,41; 139,17; 139,76; 140,46 (aromás); 161,94 (NHCO);

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-bromid (30)

1,2,3,4,6-penta-*O*-acetylglükopiranozót (20) (100 g, 256 mmol) oldottunk HBr jégecetes oldatában (33%-os, 320 cm³), majd a lombikot dugóval lezártuk és szobahőmérsékleten kevertettük. A reakciót vékonyrétegkromatográfiásan követtük (hexán : etil-acetát = 1:1), és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően a reakcióelegyet jeges vízre öntöttük (1000 cm³). A vizes oldathoz kloroformmal extraháltuk (3 x 200 cm³), majd az egyesített szerves fázisokat telített NaHCO₃-oldattal (3 x 40 cm³) és vízzel (2 x 30 cm³) mostuk. A szerves fázist szárítottuk, szűrtük, majd rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk. A kapott szirupot dietil-éterben (200 cm³) oldottuk majd a terméket hexán hozzáadásával kristályos formában kicsaptuk, szűrtük és levegőátszívással szárítottuk. Ezt követően 1 éjszakán át vákuum exszikkátorban szárítottuk. A termék fehér kristály [84,7 g; 81%; R_f = 0,64 (hexán:etil-acetát = 1:1); op.: 74-76 °C). ¹H NMR: δ (ppm): 2,04 (3H; s; COCH₃); 2,06 (3H; s; COCH₃); 2,10 (3H; s; COCH₃); 2,11 (3H; s; COCH₃); 4,13 (1H; m; H-5); 4,27-4,37 (2H; m; H-3; H-6_A); 4,84 (1H; dd; J = 10,1 és 4,7 Hz; H-6_B); 5,17 (1H; *pseudo* t; J = 9,53 Hz; H-3); 5,56 (1H; *pseudo* t; J = 9,7 Hz; H-4); 6,62 (1H; d; J = 4,07 Hz; H-1). ¹³C NMR: δ (ppm): 20,67; 20,74; 20,77; 20,79 (COCH₃); 61,07 (C-6); 67,28; 70,27; 70,72; 72,25 (C-2; C-3; C-4; C-5); 86,68 (C-1); 169,59; 169,92; 169,98; 170,63 (COCH₃).

2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-cianid (31)

A módszer: 38,9 g (0,12 mol) glükopiranozil-bromidot (30) és 47,8 g (0,189 mol) Hg(CN)₂-ot-ot Erlenmeyer lombikban összeolvasztottuk, majd nitrometánban (200 cm³) szuszpendáltuk és két napig ledugózva szobahőmérsékleten kevertettük. A reakcióelegyet szűrtük és a szilárd anyagot nitrometánnal mostuk. A szűrletet bepároltuk, kloroformot adtunk a reakcióelegyhez és szűrtük az oldatot. A szerves fázist telített KBr oldattal (3 x 30 cm³) és vízzel (1 x 30 cm³) mostuk, szárítottuk, majd szűrést követően rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk. A kapott szirupos anyagot etanolból kristályosítva fehér színű kristályos anyagot kaptunk (10,44 g; 31%).

B módszer: 5 g (12,2 mmol) glükopiranozil-bromidot (30) bemértünk egy Erlenmeyer lombikba, majd hozzáadtunk 6,2 g (24,4 mmol) szárított Hg(CN)₂-ot, és 80-85°C-on argon atmoszféra alatt összeolvasztottuk, majd 15 percen keresztül kevergetés mellett reagáltattuk. Ezt követően kloroformot adtunk a reakcióelegyhez és szűrtük az oldatot. A szerves fázist telített KBr oldattal (3 x 20 cm³) és vízzel (1 x 20 cm³) mostuk, szárítottuk, szűrtük, majd rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk. A kapott szirupos anyagot etanolból

kristályosítva fehér színű kristályos terméket kaptunk [3,02 g; 70%; $R_f = 0,61$ (hexán : etil-acetát = 1:1; op.: 101-103 °C)]. ^1H NMR: δ (ppm): 2,02 (3H; s, COCH_3); 2,03 (3H; s, COCH_3); 2,11 (3H; s, COCH_3); 2,12 (3H; s, COCH_3); 3,70 (1H; ddd, $J = 9,8$; 4,8 és 2,2 Hz, H-5); 4,15 (1H; dd, $J = 12,4$ és 2,1 Hz; H-6_A); 4,24 (1H; dd, $J = 12,4$ és 4,3 Hz; H-6_B); 4,36 (1H; d; $J = 10$ Hz; H-1) 5,10; 5,19; 5,31 (3 x 1H, *pseudo* t; $J = 7,2 - 10,2$ Hz; H-2; H-3; H-4). ^{13}C NMR: δ (ppm): 20,41; 20,51; 20,86 (COCH_3); 61,48(C-6); 66,45; 67,32; 68,99; 72,84; 76,78 (C-1; C-2; C-3; C-4; C-5); 114,24 (CN); 168,78; 169,19; 170,07; 170,52 (COCH_3).

1-Bróm-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-cianid (33)

A glükopiranozil-cianidot (31) (6,4 g; 17,9 mmol) vízmentes kloroformban készült oldatához (100 cm³) 1 kiskanál izzított K_2CO_3 -ot és 1,4 cm³ brómot adtunk, majd CaCl_2 -os csővel ellátott visszafolyóhűtővel felszerelt Erlenmeyer lombikban másfél órán keresztül IR lámpával világítottuk meg. A reakció végbemenetele után a kloroformos oldatot telített Na_2SO_3 oldattal (2 x 20 cm³), telített NaHCO_3 oldattal (2 x 20 cm³) és vízzel (1 x 20 cm³) extraháltuk. A szerves fázist szárítottuk, szűrtük, majd rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk. A kapott szirupos anyagot etanolból kristályosítva fehér színű kristályos anyagot kaptunk [6,06 g; 77%; $R_f = 0,67$ (hexán : etil-acetát = 1:1); op.: 79-82 °C]. ^1H NMR: δ (ppm): 2,02 (3H; s; COCH_3); 2,05 (3H; s; COCH_3); 2,13 (3H; s; COCH_3); 2,18 (3H; s; COCH_3); 4,15 (1H; dd; $J = 12,9$ és 1,9 Hz; H-6_A); 4,26 (1H; ddd, $J = 10,3$, 4,0 és 2,0 Hz; H-5); 4,36 (1H; dd; $J = 12,9$ Hz; 4,1 Hz; H-6_B); 5,20 (1H, *pseudo* t; $J = 9,7$ Hz; H-4); 5,30 (1H; d; $J = 9,7$ Hz; H-2); 5,44 (1H; $J = 9,6$ Hz; H-3). ^{13}C NMR: δ (ppm): 20,42; 20,49; 20,68 (COCH_3); 60,38(C-6); 66,21; 70,68; 70,90; 74,50; (C-2; C-3; C-4; C-5); 80,88 (C-1); 113,59 (CN); 168,50; 169,12; 169,69; 170,43 (COCH_3).

4,5,7-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-arabino-hept-2-enonitril (32)

A módszer: A glükozil-cianid (31) (1,0 g; 2,8 mmol) vízmentes kloroformban (30 cm³) készült oldatához 0,75 cm³ DBU-t adtunk, és a reakcióelegyet 6 napig kevertettük szobahőmérsékleten. Ezt követően az oldószert vákuumban eltávolítottuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 3:1). A termék fehér kristály [258 mg; 31%; $R_f = 0,47$ (hexán : etil-acetát = 2:1); op.: 72-74 °C].

B módszer: A bróm-cianid (33) (4,0 g; 9,2 mmol) vízmentes toluolban (52 cm³) készült oldatához cinkport (0,25g, 15,2 mmol) adtunk, és a forralás és kevertetés közben 0,8 cm³ (9,2 mmol) vízmentes piridint adtunk az elegyhez, majd további 1 órán át forraltuk. A

reakcióelegyet hagytuk lehűlni és dekantáltuk az oldatot, majd a toluolos oldatot mostuk telített KHSO_4 oldattal ($2 \times 20 \text{ cm}^3$). A szerves fázist szárítottuk, szűrtük, majd rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan (hexán : etil-acetát=3:1 eluens) tisztítva fehér színű kristályos anyagot kaptunk. [1,75g; 64%; $R_f = 0,47$ (hexán : etil-acetát = 2:1); op.: 72-74 °C] ^1H NMR: δ (ppm): 2,08 (3H; s; COCH_3); 2,10 (3H; s; COCH_3); 2,11 (3H; s; COCH_3); 4,22 (1H, m, H-6_A); 4,46 (2H; m; H-6_B; H-5); 5,27 (1H, *pseudo t J* = 6,1 Hz; H-4); 5,41 (1H, *pseudo t J* = 5,9 Hz; H-3); 5,76 (1H; d; *J* = 3,6 Hz; H-2). ^{13}C NMR: δ (ppm): 20,74; 20,76; 20,80; (COCH_3); 60,41(C-6); 65,76; 66,06; 75,92 (C-3; C-4; C-5); 112,41 (C-2); 112,96 (CN); 130,96 (C-1); 169,35; 169,91; 170,49 (COCH_3).

3,4,5,7-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-D-arabino-hept-2-enonitril (34)

A bróm-cianid (**33**) (1,0 g; 2,3 mmol) vízmentes nitrometánban (10 cm^3) készült oldatához $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -ot (0,58 g; 2,3 mmol) és $\text{Ag}(\text{OTf})_2$ -ot (0,059 g; 0,23 mmol) adtunk, majd, alufóliával becsomagoltuk a lombikot és egy CaCl_2 -os csővel ellátott visszafolyó hűtő alatt 5 percen keresztül forraltuk. Ezt követően etil-acetáttal megnedvesített celites üvegszűrőn szűrtük és az oldószert bepároltuk. A maradékot kloroformban oldottuk (20 cm^3) és telített KBr oldattal ($2 \times 5 \text{ cm}^3$), telített NaHCO_3 oldattal ($2 \times 5 \text{ cm}^3$) majd vízzel ($1 \times 5 \text{ cm}^3$) mostuk. A kloroformos oldatot szárítottuk, szűrtük, majd rotációs vákuumbepárlón oldószermentesre pároltuk, és a maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (hexán : etil-acetát = 2:1). A termék (103 mg, 13%) színtelen olaj [$R_f = 0,40$ (hexán : etil-acetát = 2:1)]. ^1H NMR: δ (ppm): 2,09 (3H; s, COCH_3); 2,11 (6H; s, COCH_3); 2,21 (3H; s, COCH_3); 4,22 (1H; dd; *J* = 12,4 és 3 Hz; H-6_A); 4,4-4,54 (2H; m; H-5; H-6_B); 5,26 (1H; dd; *J* = 5,7 és 4,7 Hz; H-4); 5,64 (1H; d; *J* = 4,7 Hz; H-3). ^{13}C NMR: δ (ppm): 20,23; 20,47; 20,59; (COCH_3); 60,07 (C-6); 65,71; 66,56; 76,04; (C-3; C-4; C-5); 110,39 (CN); 125,30; 137,87 (C-1; C-2); 167,95; 169,17; 169,60; 170,29 (COCH_3).

3-(3-Etoxi-3-oxoprop-1-enil)-4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-arabino-hept-2-enonitril (39)

A ciano-glikált (**32**) (100 mg; 0,34 mmol) oldottuk vízmentes DMF ($0,3 \text{ cm}^3$) és jégecet ($0,3 \text{ cm}^3$) keverékében, majd $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -t (7,4 mg; 0,034 mmol) és $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -t (61,8 mg; 0,34 mmol) adtunk az oldathoz, és a reakcióelegyen O_2 -t buborékoltattunk át majd folyamatos oxigén atmoszféra alatt etil-akrilátot (74 μl) adtunk az elegyhez, és szobahőmérsékleten 3 napig kevertettük. A reakcióelegyet vízzel hígítottuk (10 cm^3) és dietil-éterrel extraháltuk ($2 \times 5 \text{ cm}^3$), majd szárítottuk és bepárlás után a maradékot vastagréteg kromatográfiás módszerrel

(hexán : etil-acetát = 1:1) tisztítva sárga amorf terméket kaptunk [8 mg; 6%; $R_f = 0,84$ (hexán:etil-acetát = 1:1)]. ^1H NMR: δ (ppm): 1,30 (3H; t; $J = 7,19$ Hz; OCH_2CH_3) 2,10 (3H; s, COCH_3); 2,11 (6H; s, COCH_3); 4,23 (2H, q; $J = 7,5$ Hz; OCH_2CH_3); 4,40-4,50 (2H; m; H-6); 4,57-4,63 (1H; m; H-5 α); 5,17 (1H, $J = 3,65$ Hz; H-4); 5,66 (1H, d; $J = 2,2$ Hz; H-3); 5,9 (1H d; $J = 15,6$ Hz H- α); 7,52 (1H; d; $J = 15,9$ Hz H- β);. ^{13}C NMR: δ (ppm): 14,37 (OCH_2CH_3); 20,73; 20,76; 20,8; (COCH_3); 29,83 (OCH_2CH_3); 60,38; 61,13; 62,32; 65,78; 75,93 (C-3; C-4; C-5; C-6); 111,77 (C-2); 112,43 (CN); 121,75 (C- α); 133,31 (C-1); 136,08 (C- β) 165,71; 169,25; 169,47; 170,40; ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$; COCH_3).

5. Összefoglalás

Diplomamunkám elkészítése során *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok szintézisével és C-1 szubsztituált glikálok előállításával, valamint ez utóbbi vegyületek reakcióinak elővizsgálataival foglalkoztunk.

Dolgozatom legfontosabb eredményeit a következőkben foglalhatjuk össze:

1. Peracetylezett glükozil-aminből (**5**) az *N*-cianokarbonil (**6**) származékon keresztül sikeresen végeztük el a *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-2*H*-tétrazol-5-karboxamid (**9**) előállítását, mely lehetőséget teremtett mind az 1,3,4-oxadiazol, mind pedig az 1,2,4-triazol heterociklust tartalmazó *N*-(β -D-glükopiranozil)-heteroaril-karboxamidok előállítására.
2. Sikeresen elvégeztük az *N*-(β -D-glükopiranozil)-5-(naft-1-il)-1,3,4-oxadiazol-2-karboxamid (**12**) előállítását, mely vegyület az 1,3,4-oxadiazol sorban a legjobb inhibíciós állandóval rendelkezik ($K_i = 30 \mu\text{M}$).
3. Sikeresen elvégeztük az *N*-(β -D-glükopiranozil)-benzo[*b*]tiofén-2-karboxamid (**28**) előállítását, mely vegyület az indol származékkal (**17**) összemérhető enzimgátlást mutatott.
4. D-Glükózból kiindulva sikeresen előállítottuk a 4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-arabino-hept-2-enonitril (**32**) és 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhidro-D-arabino-hept-2-enonitril (**34**) glikál származékokat. A **32** vegyület előállítását a laboratóriumunkban eddig alkalmazott eljárásnál (9%) lényegesen jobb (20%) összhozammal sikerült megvalósítani.
5. A **32** vegyület esetében kísérleteket végeztünk a kettős kötés funkcionálására, mely kísérletek az eredménye további optimalizációs lépések elvégzését teszi szükségessé.

6. Summary

During my master's thesis I was dealing with the synthesis of *N*-(β -D-glucopyranosyl)-heteroaryl carboxamides and C-1 substituted glycols, as well as with the preliminary test of the latter compound's reactions.

We can summarize the most important results of my dissertation in the followings:

1. From the peracetylated glycosyl amine (**5**) through the *N*-cyanocarbonyl derivative (**6**) we obtained *N*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-2H-tetrazol-5-carboxamide (**9**), which gives the opportunity to create all the 1,3,4-oxadiazol, and 1,2,4-triazole containing *N*-(β -D-glucopyranosyl)-heteroaryl carboxamides.
2. We successfully prepared the *N*-(β -D-glucopyranosyl)-5-(naphthalen-1-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamide (**12**), which has the best inhibition constant ($K_i = 30 \mu\text{M}$) in the series of 1,3,4-oxadiazoles.
3. We successfully synthesized *N*-(β -D-glucopyranosyl)-benzo[b]thiophene-2-carboxamide (**28**), which showed comparable enzyme inhibition with the indole derivative (**17**).
4. Based on D-glucose we prepared the 4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-D-arabino-hept-2-enonitril (**32**) and 3,4,5,7-tetra-*O*-acetyl-2,6-anhydro-D-arabino-hept-2-enonitril (**34**) glycol derivatives. Compound **32** was obtained in much better yield (20%) than by the method used earlier in our laboratory (9%).
5. With compound **32** experiments were performed for the functionalization of the double bond, for which further optimization steps are necessary.

7. Irodalom

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (2013. március)
2. Alberti, G.; Zimmet, P.; Shaw, J.; Bloomgarden, Z.; Kaufman, F.; Silink, M.; Consensus Workshop, G. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 1798.
3. Whiting, D. R.; Guariguata, L.; Weil, C.; Shaw, J. *Diabetes Res. Clin. Pr.* **2011**, *94*, 311.
4. Z. T. Bloomgarden, *Diab. Care*, **2004**, *27*, 998-1010.
5. Knoll J., *Gyógyszertan* I. 8. kiadás, 1993, 117-122.
6. Petrányi Gy., *Belgyógyászat* 4. kiadás, 1999, 339-343.
7. Baranyi É., Békefi D., Fövényi J., Kautzky L., Takács J., *Tények és adatok*, 1998, 1-3.
8. Lawrence M. Tierney, Stephen J. McPhee, Maxine A. Papadakis, *Korszerű Orvosi Diagnosztika és Terápia* 2003, 1152-1171.
9. Somsák, L.; Bokor, É.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Tóth, M. Carbohydrate Derivatives and Glycomimetic Compounds in Established and Investigational Therapies of Type 2 Diabetes Mellitus, *Topics in the Prevention, Treatment and Complications of Type 2 Diabetes*, Mark B. Zimering (Ed.), 103 – 126 (2011); ISBN: 978-953-307-590-7, InTech,
10. <http://www.medlist.com/HIPPOCRATES/IV/1/028main.htm>
11. Santer, R.; Calado, J.; Familial renal glucosuria and SGLT2: From a Mendelian trait to a therapeutic target. *C. J. A. S. N.*, *5*, 133-141. (2010)
12. Tiwari, P.; Misra, A. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2911–2913.
13. Kurukulasuriya, R.; Link, J. T.; Madar, D. J.; Pei, Z.; Richards, S. J.; Rohde, J. J.; Souers, A. J.; Szczepankiewicz, B. G. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 123.
14. Ross, S. A.; Gulve, E. A.; Wang, M. H. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1255
15. Agius, L. *Best Pract. Res. Cl. En.* **2007**, *21*, 587.
16. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Bichard, C. J. F.; Orchard, M. G.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Leonidas, D. D.; Son, J. C. *Biochem.*, **1994**, *33*, 5745-5758
17. Watson, K. A.; Mitchell, E. P.; Johnson, L. N.; Cruciani, G.; Son, J. C.; Bichard, C. J. F.; Fleet, G. W. J.; Oikonomakos, N. G.; Kontou, M.; Zographos, S. E. *Acta Crystallogr.* **1995**, *D51*, 458

18. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron-Asymm.* **2009**, *20*, 733
19. Györgydeák, Z.; Hadady, Z.; Felföldi, N.; Krakomperger, A.; Nagy, V.; Tóth, M.; Brunyánszky, A.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4861
20. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933
21. Yin, J.; Spindler, J.; Linker, T. *Chem. Commun. (Cambridge)* **2007**, *26*, 2712–2713.
22. Dahl, R. S.; Finney, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8356–8357.
23. Saquib, M.; Gupta, M. K.; Sagar, R.; Prabhakar, Y. S.; Shaw, A. K.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Gaikwad, A. N.; Sinha, S.; Srivastava, A. K.; Chaturvedi, V.; Srivastava, R.; Srivastava, B. S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2942–2950.
24. Agarwal, A. V., Vankar Y. D. *Proc. Indian. Natn. Sci. Acad* **2005**, *71* (3-4), 309-326.
25. Andreas H. F., YiQiu W., Vyacheslav V. S., Paul H. G., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7662-7669
26. Mironov, Y. V.; Sherman, A. A.; Nifantiev, N. E., *Tetrahedr. L.* **2004**, *45* (49), 9107-9110
27. Staderini, S. C., A.; Marra, A.; Dondoni, A., *Tetrahedr. L.* **2012**, *53*, 702 – 704
28. Roush, W. R.; Narayan, S.; Bennett, C. E.; Briner, K., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895-897.
29. Dubois, E.; Beau, J.-M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1191–1192.
30. Dubois, E.; Beau, J.-M. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 103–120.
31. Kikuchi, T.; Takagi, J.; Isou, H.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Chem.–Asian J.* **2008**, *3*, 2082–2090.
32. Lehmann, U.; Awasthi, A.; Minehan, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2405–2408.
33. Nicolaou, K. C.; Shi, G.-Q.; Gunzner, J. L.; Gärtner, P.; Yang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467–5468.
34. Dennis C. K. and Daniel B. W., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 675-682
35. Waldemar P., Grzegorz G., Nouri N., *Tetrahedr. L.*, **1992**, *33*, 7681-7684.
36. Yaguang B., Minli L., Jing Z, Xue-Wei L. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4394-4397
37. Yaguang B., Minli L., Jing Z, Xue-Wei L. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5648-5651
38. Hou-Hua L., and Xin-Shan Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 3855–3861

39. Yves L., Brian J. F., *Tetrahedr. L.*, **1989**, 30 2889-2892
40. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, E.; Chrysina, E. D.; Alexacou, K. M.; Hayes, J. M.; Tiraidis, C.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, S. E.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, 15, 2933
41. Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529.
42. Chrysina, E. D.; Bokor, É.; Alexacou, K.-M.; Charavgi, M.-D.; Oikonomakos, G. N.; Zographos, S. E.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G.; Somsák, L. *Tetrahedron-Asymm.* **2009**, 20, 733.
43. Bokor, É.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 1171.
44. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4773.
45. He, L.; Zhang, Y. Z.; Tanoh, M.; Chen, G.-R.; Praly, J.-P.; Chrysina, E. D.; Tiraidis, C.; Kosmopoulou, M.; Leonidas, D. D.; Oikonomakos, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 596.
46. Kónya, B.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2012**, 351, 56.
47. Szilágyi B, BSc szakdolgozat, *1,3,4-Oxadiazol egységet tartalmazó N-glikopiranozil-amid típusú glikogén foszforiláz inhibitorok előállítása*, **2011**, Debreceni Egyetem, Debrecen,
48. Helferich, B.; Mitrowsky, A. *Chem. Ber.* **1952**, 85, 1.
49. Renslo, A. R.; Danheiser, R. L.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7840.
50. Meyer, E.; Joussef, A. C.; Gallardo, H. *Synthesis-Stuttgart* **2003**, 899.
51. Somsák L., Bokor É., Tóth M., Juhász L., Czifrák K., Kónya B., Kun S., Páhi A., Szócs B., Varga G., Kóder L., Nagy K., Gergely P., Docsa T.: Glikogén foszforiláz inhibitorok. Szabadalom, P1100602/P1200475. 2011.PCT/HU2012/000116
52. Paulsen, H.; Gyorgydeak, Z.; Friedmann, M. *Chem. Ber.* **1974**, 107, 1568.
53. Kovacs, L.; Osz, E.; Domokos, V.; Holzer, W.; Gyorgydeak, Z. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4609.
54. Rayner, C. M.; Graham, M. A. *Science of Synthesis* **2001**, 10, 155-184.
55. Ósz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1385.
56. Cheng, Y.-C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099
57. Saad H. M., Somsák L., Farkas I., *Carbohydr. Res.*, **1994**, 254,91-104
58. Fuchs E.-F., Lehmann J., *Chem. Ber.*, **1975**, 108, 2254-2260
59. Somsák L., *Carbohydr. Res.*, **1989**, 195, c1-c2

60. Gimber C., Lumbierres M., Marchi C., Moreno-Manas M., Sebastián R. M., Vallribera A., *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8598-8605
61. Weiping Y., Junye X., Chin-Tong T., Choon-Hong T., *Tetrahedr. L.*, **2005**, 46, 6875-6878
62. Linker, T.; Schanzenbach, D.; Elamparuthi, E.; Sommermann, T.; Fudickar, W.; Gyollai, V.; Somsak, L.; Demuth, W.; Schmittel, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 16003-16010