

3-Amino-3-dezoxi-D-ribofurán-uronsav származékok szintézise

Szakdolgozat
Vegyész Mesterszak

Nagy Adrienn

Témavezetők:

Zsoldosné Dr. Mády Virág, tudományos főmunkatárs;
ELTE-MTA Fehérjemodellező Kutatócsoport
és

Dr. Pintér István, kutatóprofesszor;
ELTE, Szerves Kémiai Tanszék,
Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest
Természettudományi Kar
Kémia Intézet

A védés helye: Szerves Kémiai Tanszék

2014

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel tartozom Dr. Perczel András akadémikus egyetemi tanárnak, az MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport vezetőjének szakdolgozatom elkészítéséhez nyújtott szakmai és anyagi támogatásáért. Köszönöm Dr. Hudecz Ferenc akadémikus tan-székvezető egyetemi tanárnak, hogy dolgozatom elkészítését az ELTE Szerves Kémiai Tan-székén lehetővé tette.

Szeretném megköszönni témavezetőimnek, Zsoldosné Dr. Mády Virágnak és Dr. Pin-tér Istvánnak értékes tanácsaikat, a munkám során nyújtott segítséget, támogatást.

Köszönöm Dr. Schlosser Gitta tudományos munkatársnak és Kapros Anita doktoran-dusznak az MS spektrumok felvételét és kiértékelését. Csordás Barbara doktorandusznak és Gőz Viktória doktorandusznak a 250 MHz-es NMR spektrumok és az infravörös spektrumok felvételénél nyújtott segítségéért tartozom köszönettel. Köszönöm Balázs Attila tudományos segédmunkatársnak a 700 MHz-es NMR spektrumok felvételét.

A dolgozat az NK101072 sz. OTKA pályázat támogatásával készült.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	4
2. Irodalmi áttekintés	5
2.1. Cukoraminosavak	5
2.2. Foldamerek és foldamer monomerek	6
2.3. Aminofurán-uronsav származékok előállítása	7
2.3.1. Aminocsoport prekursor kialakítása	7
2.3.2. Karboxil funkció kialakítása	9
2.3.3. Amino funkció kiépítése	10
3. Célkitűzés	12
4. Saját munka bemutatása	14
4.1. Glükofuranóz 3-O-szulfonil-származékok	14
4.2. 3-Azido-3-dezoxi-származékok előállítása 3-O-szulfonil intermedierekből	14
4.3. Alternatív szintézis utak az 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17) előállítására	16
4.3.1. A célvegyület (17) előállítása a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavon (7) keresztül	16
4.3.2. A célvegyület (17) előállítása a 3-amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózon (8) keresztül	19
4.4. Az acetamido-metilamid-származék (20) szintézise a karboxilcsoport átalakításával	22
4.5. Védett cukoraminosav-dipeptid analóg (25) előállítása	25
5. Kísérleti rész	26
5.1. 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-toszil- α -D-glükofuranóz	26
5.2. 3-Azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz	27
5.3. 3-Amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz	28
5.4. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz	29
5.5. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz	29
5.6. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav	29
5.7. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz	31
5.8. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav	31
5.9. 3-Amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav	33

5.10. 3-Azido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid	33
5.11. 3-Amino-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid	34
5.12. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid ..	35
5.13. 3-Azido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- D -ribofurán-uronsav-metilamid	36
6. Eredmények bemutatása és értékelése	38
Szakdolgozat összefoglaló	41
Summary	42
Irodalomjegyzék	43
Függelék	45

1. Bevezetés

A foldamerek olyan új biomimetikus molekulák, amelyek önszerveződően a fehérjékkel analóg térszerkezet kialakítására képesek [1], így hasonló biológiai funkció ellátására lehetnek alkalmasak. Biológiai aktivitásuknak köszönhetően egyre növekvő szerepük van a biokémia, a biológia és a gyógyszerkutatás területén.

A természetes α - és β -aminosavak mellett gyűrűs szénhidrát molekularészt tartalmazó cukoraminosav (CAS) monomerek is ismertek [2]. E vegyületek előnyös tulajdonsága, hogy növelik a foldamerek vízzoldhatóságát. Ez fontos szempont a természetes folyamatokban részt vevő molekulák esetén, amelyek ezáltal könnyebben vesznek részt a biológiai transzportfolyamatokban. A cukoraminosavak közül a furanóz- és piranózgyűrűs β -aminokarbonsavak alkalmasak foldamerekbe való beépítésre. A β -peptidrészlet beépítésével az eredeti fehérjéhez képest egy stabilabb, merevebb szerkezetet kapunk, továbbá nő a molekula ellenálló képessége a szervezetben található lebontó enzimekkel szemben.

Ennek megfelelően a kutatócsoport öt- és hattagú cukoraminosavak szintézisét és foldamerré alakíthatóságuk vizsgálatát tűzte ki célul.

Munkám során a 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**9**) és kapcsolásra alkalmas származékainak szintézisével és továbbalakításával foglalkoztam. További terveink között szerepel a cukoraminosavak oligomerekké alakítása, e molekulák másodlagos szerkezetének vizsgálata, valamint az oligomerek beépítése az Exendin-4 nevű polipeptid variálható szakaszába.

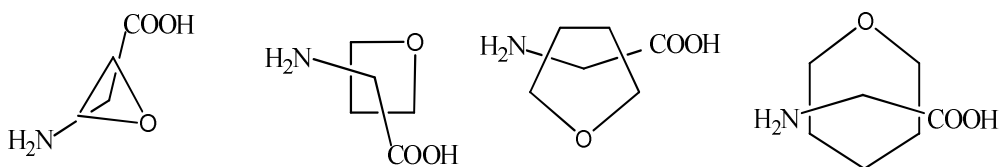
Az Exendin-4 polipeptidet a II. típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák a gyógyászatban. A fehérjének azonban kevésbé előnyös tulajdonsága, hogy hamar kiürül a szervezetből. A polipeptid variálható szakaszának megfelelő módosításával várhatóan jobb oldhatósági és farmakodinamikai sajátságok érhetők el.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Cukoraminosavak

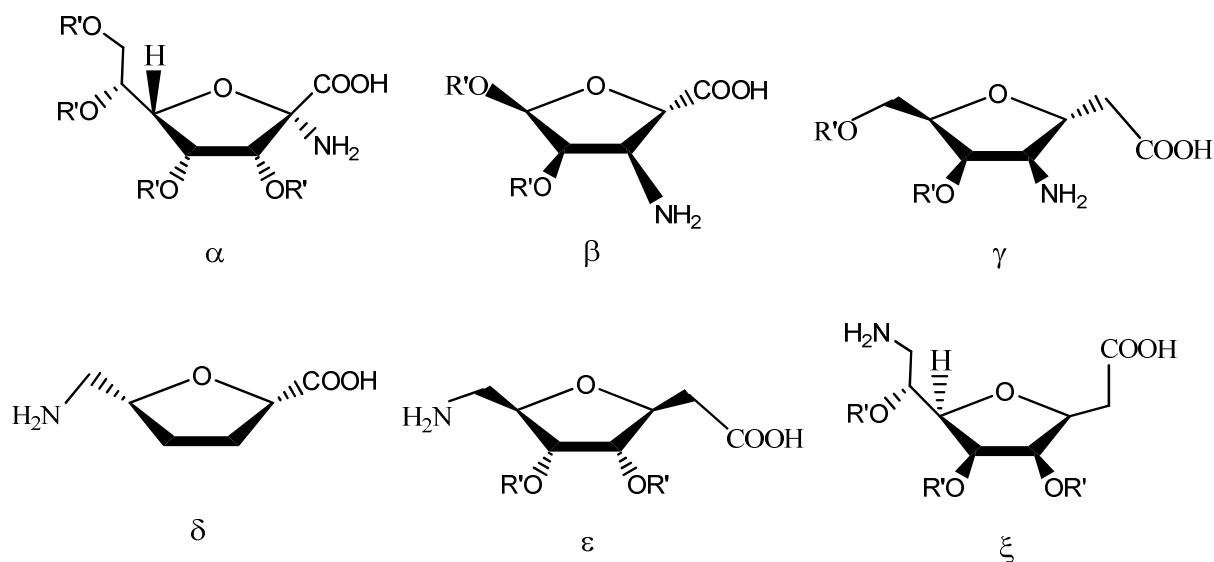
A cukoraminosavak (CAS) olyan nyílt szénláncú vagy gyűrűs szénhidrát származékok, amelyekben az amino- és a karboxilcsoport egyaránt megtalálható. Nem tekinthetők cukoraminosavaknak a nukleozid aminosavak, az azacukoraminosavak és az oldalláncukban cukormolekulát tartalmazó aminosavak.

A gyűrűs származékok 3, 4, 5 vagy 6 tagú cukorgyűrűt tartalmazó vegyületek lehetnek (1. ábra) [2].



1. ábra

Az amino- és a karboxil funkciós csoportok helyzete alapján megkülönböztethetünk α -, β -, γ -, δ -, ϵ -, ζ -származékokat (2. ábra) [2].



2. ábra

A kapcsolódó szubsztituensek sokfélesége, sztereokémiai elrendeződése valamint a gyűrűs származékok esetén a cukorgyűrű mérete alapján a lehetséges vegyületek száma meglehetősen nagy. Gyakran előfordulnak peptidek, poliszacharidok építőelemeiként [2].

Napjainkban egyre nagyobb az érdeklődés a cukoraminosavak foldamerekbe építése iránt, ugyanis a szabad hidroxilcsoportok növelik a monomerek és a belőlük képezhető oligomerek, ezáltal a foldamerek vízdoldhatóságát.

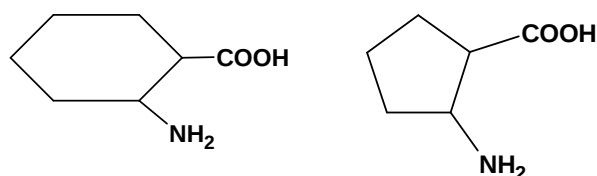
2.2. Foldamerek és foldamer monomerek

A foldamerek olyan biomimetikus molekulák, amelyek másodlagos szerkezet felvételére képesek. Téralkatuk a fehérjék harmadlagos szerkezetét felépítő másodlagos szerkezeti elemekhez (α -hélix, β -redő, β -kanyar) hasonló [1].

Az elmúlt másfél évtizedben számos kutatócsoport foglalkozott foldamer monomerek előállításával [2], [3], [4], [5], majd ezeket savamid kötéssel egymáshoz kapcsolva homooligomerek és heterooligomerek építettek fel.

A heterooligomerekben a hagyományos α - és β -aminosavak mellett esetenként gyűrűs szénhidrát molekuláriszt tartalmazó cukoraminosavak is megtalálhatók [2]. Az oligomerek térszerkezetét vizsgálva megállapították, hogy a fehérjék másodlagos szerkezeti elemeihez hasonlóan rendeződnek, tehát hasonló biológiai funkció ellátására lehetnek alkalmasak. E biomimetikus molekulák élettani fontossága abban rejlik, hogy az élő szervezetben lényegesen hosszabb az élettartamuk a fehérjékhez, polipeptidekhez képest, így egyre növekvő szerepük van a biokémiai, biológiai kutatásokban.

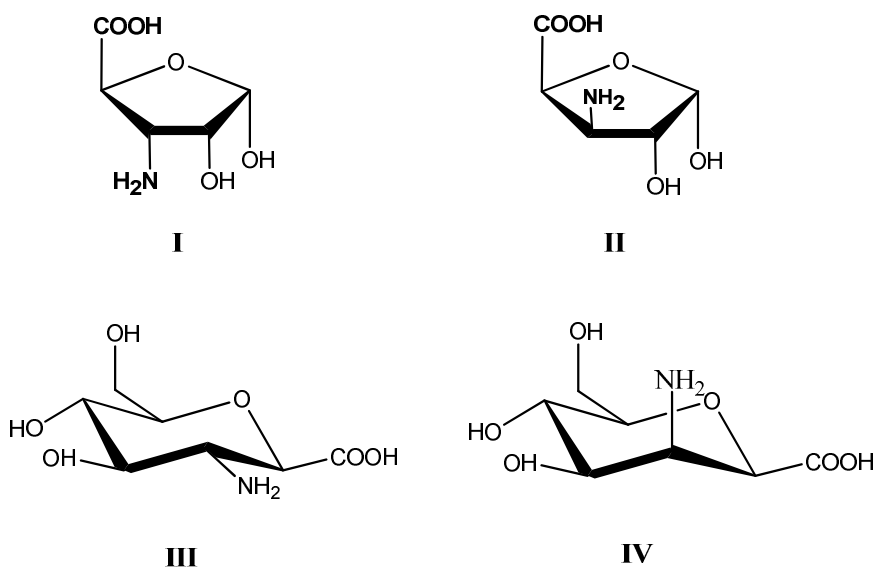
Foldamerekbe való beépítésre elsősorban az öt- és hattagú gyűrűt tartalmazó β -aminokarbonsavak alkalmasak. A β -peptidrészlet beépítésének célja a foldamer szerkezetének stabilabbá tétele, amelynek ezáltal a szervezetben a lebontó enzimekkel szemben nagyobb lesz az ellenálló képessége. Az elsők között előállított foldamer monomerek a cisz- és transz-amino-ciklohexil-karbonsav (ACHC) és amino-ciklopentil-karbonsav (ACPC) voltak (3. ábra) [4].



3. ábra: ACHC és ACPC monomer

E vegyületekből felépülő oligomerek vízben nem oldódnak. Ez a nehézség kiküszöbölhető az ACHC és ACPC szénhidrát analógjainak alkalmazásával. Az alkalmas komponensek a furanóz- és piranózgyűrűs cukoraminosavak, amelyekben a β pozíciójú amino- és karboxilcsoportok *cisz* vagy *transz* helyzetűek [3], [26]. A furanózgyűrűs vegyületeknél a *ribo* konfigurációjú származék a *transz* (I), a *xilo* konfigurációjú a *cisz* vegyület (II). Hasonlóképpen a piranózgyűrűs származékoknál a *glüko* konfigurációjú a *transz* (III) és a *manno* konfigurációjú a *cisz* (IV) vegyület (4. ábra).

Kutatócsoportunk ilyen típusú molekulák szintézisét és oligomerizációját vizsgálja.



4. ábra

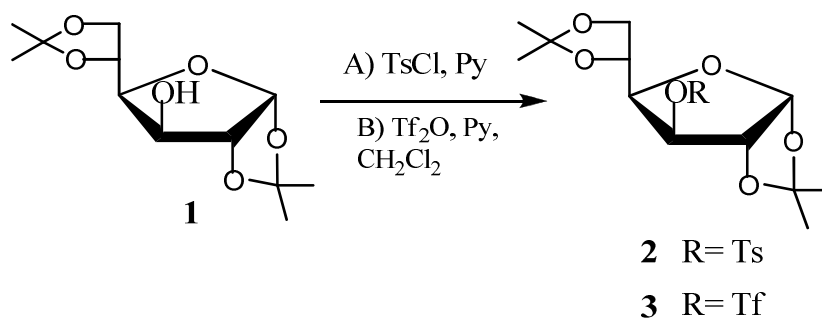
2.3. Aminofurán-uronsav származékok előállítása

2.3.1. Aminocsoport prekursor kialakítása

Az öttagú gyűrűs monomerek közül a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9) szintézisét Gruner és munkatársai írták le 2002-ben [3]. A reakciósorozat Kulinkovich és munkatársai [6] eljárásának módosításán alapult.

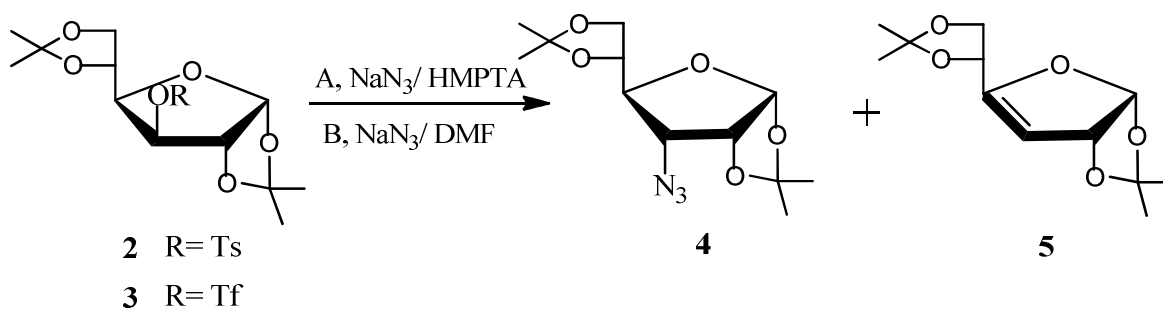
A monomer előállításának kiindulási anyaga az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranóz (1). Az (1) vegyületet a kereskedelembe könnyen hozzáférhető α -D-glükózból acetonnal, kénsav katalizátor jelenlétében állítják elő. A reakció hátránya, hogy melléktermékként képződik az 1,2-*O*-monoizopropilidén- α -D-glükofuranóz is [7].

Ezt követően a védett glükóz (**1**) szabad, C-3 helyzetű hidroxilcsoportját jó távozó csoporttá kell átalakítani, hogy a következő reakciólépésben N-tartalmú szubsztituenst lehessen beépíteni a molekulába (5. ábra). Gruner és munkatársai [3] az irodalmi előzmények alapján [8], [9], [10], [11] trifluormetánszulfonsav-anhidriddel piridin katalizátor jelenlétében, diklórmétános közegben trifilil-észtert hoztak létre a C-3 atomon. A reakció hátránya, hogy a trifluormetánszulfonsav-anhidrid drága reagens és a képződött termék nem eléggé stabil. A védett glükóz (**1**) észterezésére további módszer a tozil-kloriddal való reakció piridines közegben. Ekkor a megfelelő 3-O-tozil-származék (**2**) keletkezik [12].



5. ábra

A szintézis következő, egyik kulcsfontosságú reakciólépése a C-3 atom inverziójával járó szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakció (6. ábra).



6. ábra

Whistler és munkatársai a 3-O-tozil-származékból (**2**) indultak ki. A reakció során a kiindulási anyagot (**2**) nátrium-aziddal reagáltatták. A hexametil-foszfotriamidban, 120 °C-on végzett reakció során 40 %-os termeléssel kapták meg a várt terméket (**4**) [12]. A reakciót dimetil-formamidban kivitelezve a termelés 53 % volt, viszont a reakció nagyon lassan, 15 nap alatt ment végbe reflux hőmérsékleten [13].

Monneret és munkatársai a szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakcióra a 3-O-triflil-származékból (3) végeztek kísérleteket [8], [9]. A reakciókat az előzőekkel analóg módon hajtották végre, 50 °C körüli hőmérsékleten. A várt 3-azido-származékot (4) így 40 - 48%-os termeléssel izolálták. Mindkét szulfonát-származékból kiinduló reakcióban megjelent egy eliminációs melléktermék, a 3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-eritro-hex-3-enofuranóz (5) is, amelyet 30-40%-os termeléssel izoláltak.

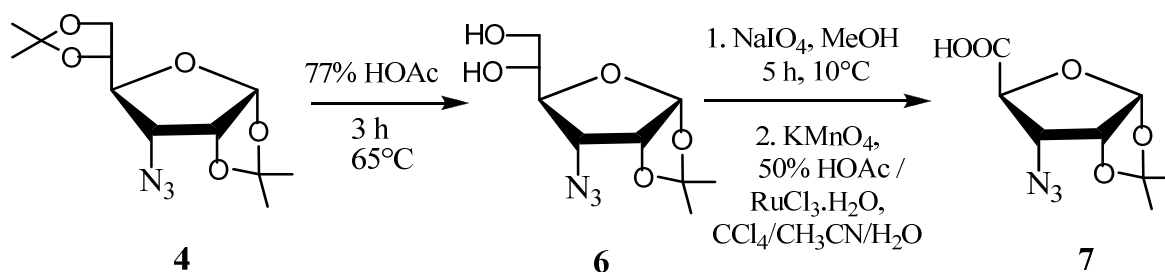
Gruner és munkatársai [3] szintén a 3-O-triflil-származékból (3) indultak ki. A reakciót nátrium-aziddal N,N-dimetil-formamid oldószerben hajtották végre, 50 °C-on, tetra-*n*-butilammónium-klorid katalizátort alkalmazva. A fázistranszfer katalizátor alkalmazása elősegítette az azid ion átlépését a szerves oldószerbe, ezáltal a kívánt terméket 70%-os termeléssel sikerült kinyerniük. A reakció során továbbra is keletkezett melléktermék nem elhanyagolható mennyiségben.

A szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakció során tehát a 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9) szintézisének egy fontos prekursorát lehet előállítani.

2.3.2. Karboxil funkció kialakítása

Karboxilcsoport leggyakrabban primer alkohol oxidációjával alakítható ki különböző eljárásokkal. Gyakori módszer ezenkívül karboxil funkció kiépítésére a megfelelő fémkomplexen keresztül szén-dioxiddal, illetve a cianid-ionnal való reakció.

Gruner és munkatársai a 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9) szintézisének az 5,6-dihidroxi-vegyület (6) kétlépéses, láncrövidítést is magába foglaló oxidációjával alakították ki a karboxil funkciót (7. ábra) [3].



7. ábra

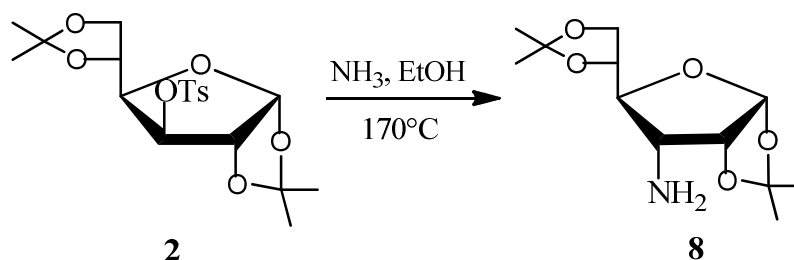
Ehhez először a 3-azido-származék (4) 5,6-izopropilidén-védőcsoportját távolították el 77 %-os ecetsavval, 65 °C-on. A reakció során izolálták a kétlépéses oxidáció kiindulási anyagát, az 5,6-diol-vegyületet (6).

Az oxidáció első lépése a (6) vegyület hasítása a hagyományos nátrium-perjodátos eljárással, vizes metanolban, amelynek eredménye a C-5 atomon az aldehidcsoport kialakítása. A reakcióból kinyert aldehid-származékot 50 %-os ecetsavban kálium-permanganáttal oxidálták tovább, így megkapták a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7).

Ugyanezen vegyület előállításánál Gao és munkatársai az aldehid-származékot $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -dal, széntetraklorid – acetonitril – víz elegyben oxidálták a megfelelő karbonsav-származékká [14].

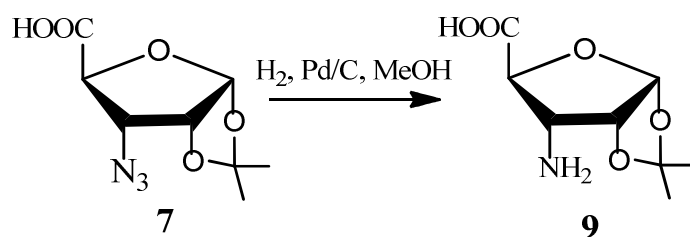
2.3.3. Amino funkció kiépítése

Cukorvegyületek amino funkciójának kiépítésére többféle módszer ismert. Freudenberg és munkatársai a 3-O-tozil-vegyületet (2) vitték reakcióba ammóniával, etanolos közegben, 170 °C-on. A C-3 atom inverziójával járó direkt szintézis során kialakították vegyületük aminocsoportját [15], de a termelés alacsony volt (8. ábra).



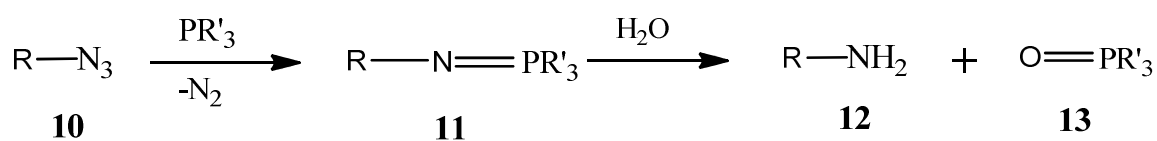
8. ábra

Aminocsoport prekursorok az azido-, cianid- és nitrocsoportot tartalmazó vegyületek. Azidocsoport redukciójára alkalmas módszer a katalitikus hidrogénezés. Gruner és munkatársai a 3-amino-ribofurán-uronsav (9) előállításánál ezt a módszert alkalmazták (9. ábra), viszont nem izolálták a szabad cukor-aminosavat, hanem közvetlenül tovább alakították Fmoc-származékká [3].



9. ábra

Megfelelő eljárás továbbá azido-származékok redukciójára a Staudinger reakció (10. ábra) [16], [17], [18], [19].



10. ábra

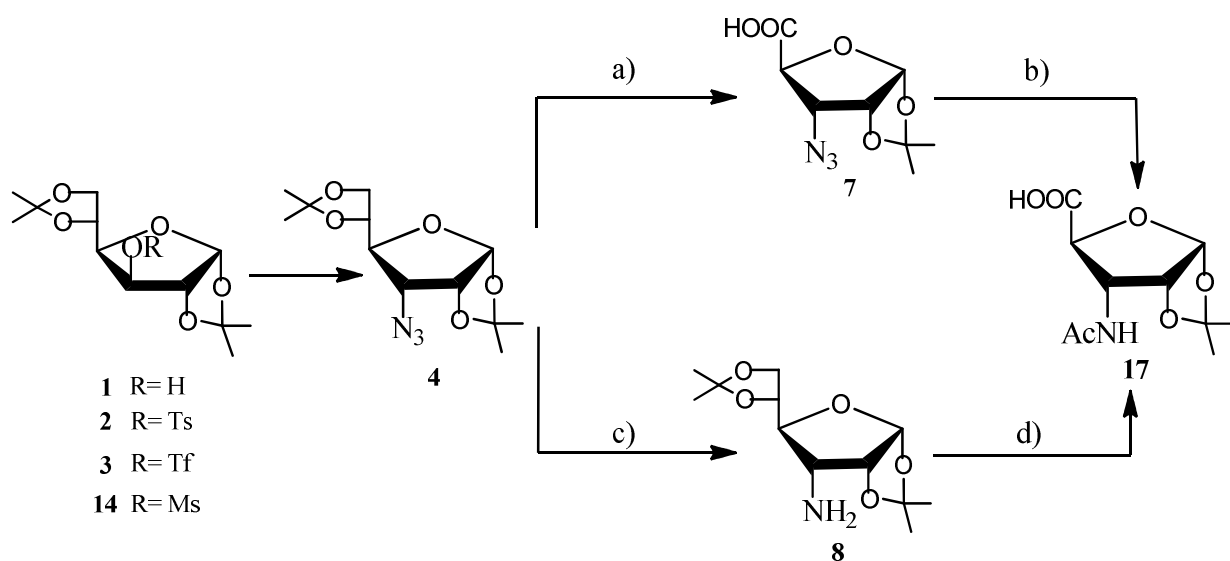
A reakció során az azidocsoportot tartalmazó vegyületet (**10**) valamilyen tercier foszfinnal reagáltatjuk. A nukleofil reakció eredményeként foszfazid köztitermék képződik, ami nitrogén kilépésével továbbalakul foszfinimin vegyületté (**11**). A foszfinimin származékot hidrolizálva előállítható az aminoszármazék (**12**). A reakció melléktermékeként mindig keletkezik a használt tercier foszfin oxidja (**13**) is.

3. Célkitűzés

A foldamerekbe beépíthető, öttagú cukorgyűrűt tartalmazó β -amino-karbonsavak közül a kutatócsoport egyik kiemelt célja az ismert 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**9**) szintézise új módszerrel, illetve az irodalmi eljárások módosításával; majd továbbalakítása egyszerű és összetett savamid-származékokká.

A monomer előállítása többlépéses szintézis, amelynek reakciólépései problémásak. Munkám egyik célja az egyes reakciólépések optimalizálása volt, hogy a szintézis nagyobb méretben is gazdaságos legyen.

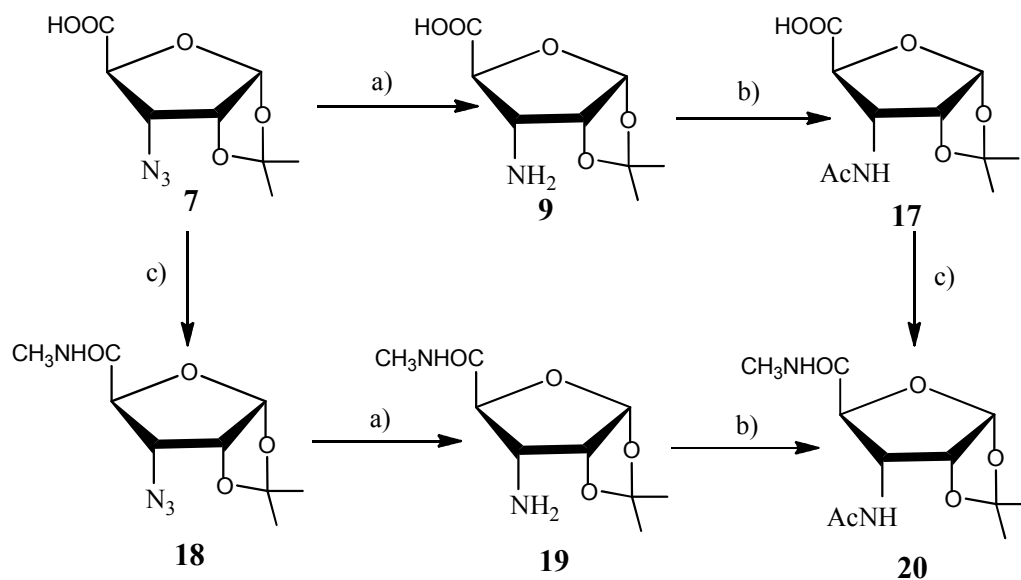
További célom volt, hogy a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**9**) acetilezésével előállítható 3-acetamido-származék (**17**) előállítására egy alternatív reakció utat dolgozzak ki. Az alternatív reakcióút célja a kérdéses vegyületek optimális szintézisének megtalálása volt (11. ábra).



a) 1. AcOH-H₂O 3:1; 2. NaIO₄, MeOH-H₂O; 3. KMnO₄, AcOH-H₂O; b) 1. PPh₃, Py, NH₄OH; 2. Ac₂O, Py; c) PPh₃, Py, NH₄OH; d) 1. Ac₂O, Py; 2. AcOH-H₂O 3:1; 3. NaIO₄, MeOH-H₂O; 4. KMnO₄, AcOH-H₂O

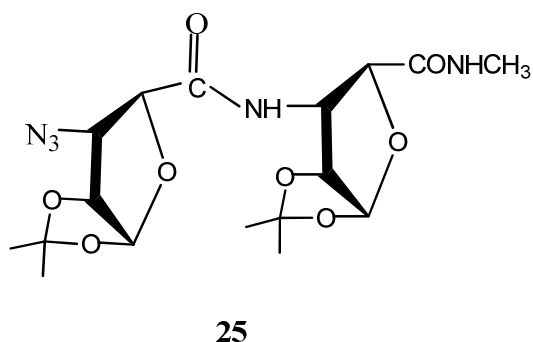
11. ábra

Céлом volt továbbá, hogy a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuranuronsavból (7) kiindulva peptidkötést tartalmazó és peptidkapcsolásra alkalmas származékokat állítsak elő (12. ábra), majd ezekből védett cukoraminosav-dipeptid analógot (25) szintetizálják (13. ábra).



a) PPh_3 , Py, NH_4OH ; b) Ac_2O , Py; c) 1. $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, DMF, DCM és / vagy ClOO^iBu , TEA, DMF; 2. MeNH_2 , THF

12. ábra



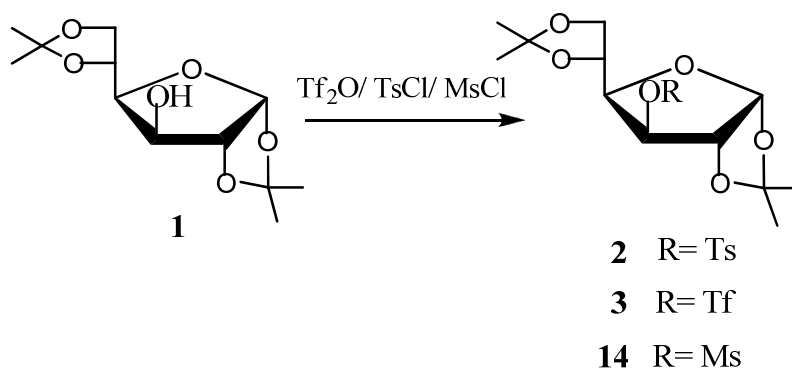
13. ábra

4. Saját munka bemutatása

4.1. Glükofuranóz 3-O-szulfonil-származékok

A szintézisút kiindulási anyaga egy olcsó, könnyen beszerezhető, egyszerű monoszacharid, az α -D-glükóz. Az α -D-glükózból irodalmi eljárás alapján [7] előállítottam annak védett származékát, az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**1**) [27]. A védett glükóz (**1**) szabad, C-3 hidroxilcsoportján ezt követően szulfonátcsoporthoz alakítottam ki. A szintézisút következő, egyik kulcsfontosságú reakciólépése, a szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakció egy S_N2 reakció. S_N2 szubsztitúció esetén a reakcióidőt és a termelést nagymértékben befolyásolja a távozó csoport jellege. Minél nagyobb a csoport nukleofugacitása, annál könnyebben cserélhető le nukleofil reagenssel. Ennek megfelelően szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakciókra leggyakrabban a trifluormetánszulfonát (triflát)-, a *p*-toluolszulfonát (tozilát)- és metilszulfonát (mezilát)-csoportokat használják.

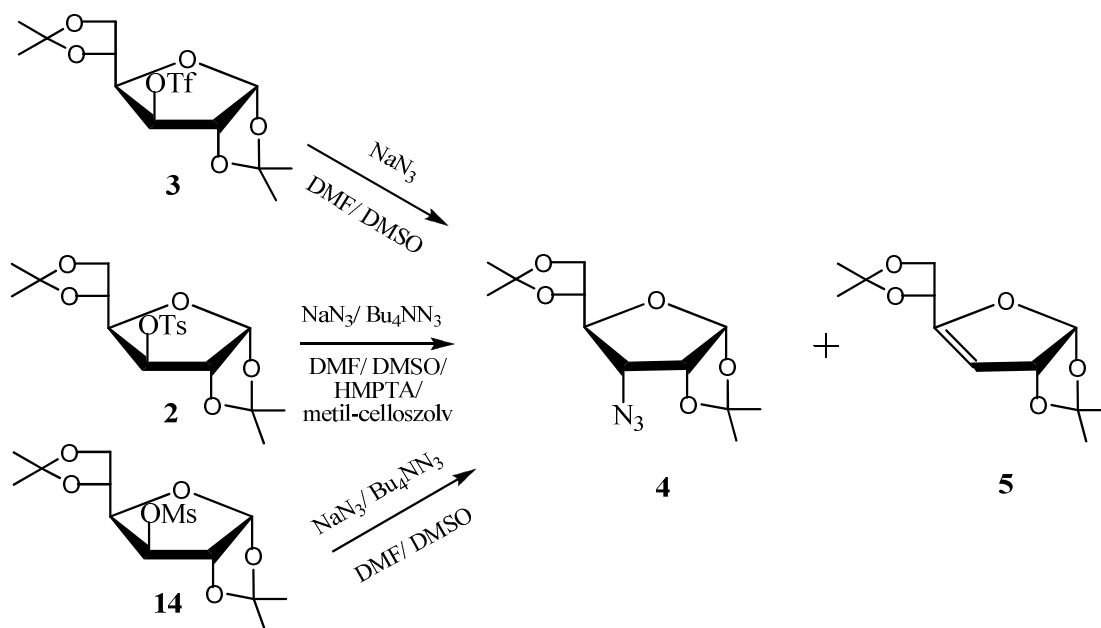
Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózból (**1**) tehát előállítottam a megfelelő 3-O-triflil- (**3**), 3-O-tozil- (**2**) és 3-O-mezil-származékokat (**14**) (14. ábra) [27].



14. ábra

4.2. 3-Azido-3-dezoxi-származékok előállítása 3-O-szulfonil intermedierekből

Az előzőekben előállított 3-O-szulfonil-származékok közül, korábbi eredmények alapján [27] (15. ábra) a 3-O-tozil-származék (**2**) bizonyult a legalkalmasabbnak a kívánt 3-azido-vegyület (**4**) előállítására, mind a reakció kivitelezése, mind a felhasznált reagensek költsége szempontjából.



15. ábra

A nagy mennyiségben történő előállításnál a 3-O-tozil-származék (**2**) további előnye, hogy elkerülhetővé vált a nagyon drága és bomlékony trifluormetánszulfonsav-anhidrid reagens alkalmazása. A továbbiakban tehát a 3-azido-vegyületet (**4**) nagy mennyiségben a tozil-származékon (**2**) keresztül állítottam elő.

A nagyobb méretű reakció során az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (**1**) dimetil-szulfoxidos közegben nátrium-aziddal reagáltattam katalizátor alkalmazása nélkül. A reakció 140-145 °C-on 54 óra alatt játszódott le. A reakcióban a kívánt termék (**4**) mellett képződött a már ismert eliminációs melléktermék (**5**). E vegyület keletkezését térszerkezeti okokból, a H-4 atom és a 3-tozilátcsoporthoz *transz* helyzete miatt nem lehet kiküszöbölni. A feldolgozás során a jeges vízre öntött reakcióelegyből petroléterrel kezdtem extrahálni a 3-azido-származékot (**4**) és a mellékterméket (**5**). Mivel a fázisok nem váltak el, emulzió képződött, így petroléter - etil-acetát 1:1 elegyre váltottam. A nyersanyag VRK (hexán – etil-acetát 3:1) alapján többkomponensű volt, így csak többszöri oszlopkromatográfiával sikerült tiszta termékeket izolálnom. Nagyméretű reakció esetén célszerű volt a kromatografálás optimalizálása. Eluensként az irodalmi eljárást módosítva, hexán – acetón 14:1 arányú elegyet használtam. A főterméket (**4**) 21 %-os, az eliminációs mellékterméket (**5**) pedig 4 %-os termeléssel sikerült izolálnom.

A nagyobb méretű reakciót megismételtem megvizsgálva, hogy katalizátor alkalmazása, illetve a reakcióhőmérséklet csökkentése milyen hatással lesz a reakcióra. A 3-O-tozil-származékot (**2**) nátrium-aziddal reagáltattam, dimetil-szulfoxidos közegben, tetra-*n*-

butilammónium-klorid katalizátort adva a reakcióelegyhez. A reakció 130-135 °C-on 73 óra alatt lejátszódott. A reakcióelegy feldolgozása, majd a nyerstermék tisztítása az előzőekhez hasonlóan történt. A katalizátor és az alacsonyabb hőmérséklet hatására a termelés magasabb lett. A főterméket (4) 33 %-ban, a mellékterméket (5) 11 %-ban nyertem ki a reakcióból.

Wu és munkatársai többféle cukormolekulán végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy az oldószer nedvességtartalma miként befolyásolja a reakciósebességet [21]. Ezt alapul véve a 3-O-tozil-származékból (2) kiinduló tozil → azid cserét 4 % desztillált vizet tartalmazó DMSO-ban, katalizátor alkalmazása nélkül is végrehajtottam. A reakció 130-135 °C-on 95 óra alatt játszódott le. A feldolgozás során a jeges vízre öntött reakcióelegyet petroléter – etil-acetát 2:1, majd pedig petroléter – toluol 2:1 eleggyel extraháltam, mivel a fázisok itt is nehezen váltak el, emulzió képződött. A nyerstermék tisztítása az előzőekhez hasonlóan történt. A 3-azido-származékot (4) ebben az esetben 37 %-os termeléssel nyertem ki, a mellékterméket (5) 7 %-os termeléssel izoláltam. A főterméket (4) közel azonos termeléssel kaptam meg, mint a vízmentes, katalizált reakcióban, viszont a reakció lassabban játszódott le.

A reakciót elvégeztem 2 % desztillált vizet tartalmazó DMSO-ban is. A reakció 130-135 °C-on 87 óra alatt ment végre. A reakcióelegy feldolgozása és a nyerstermék tisztítása az előzőekhez hasonlóan történt. A várt 3-azido-származékot (4) ebből a reakcióból 30 %-os, az eliminációs mellékterméket (5) 5 %-os termeléssel tudtam kinyerni.

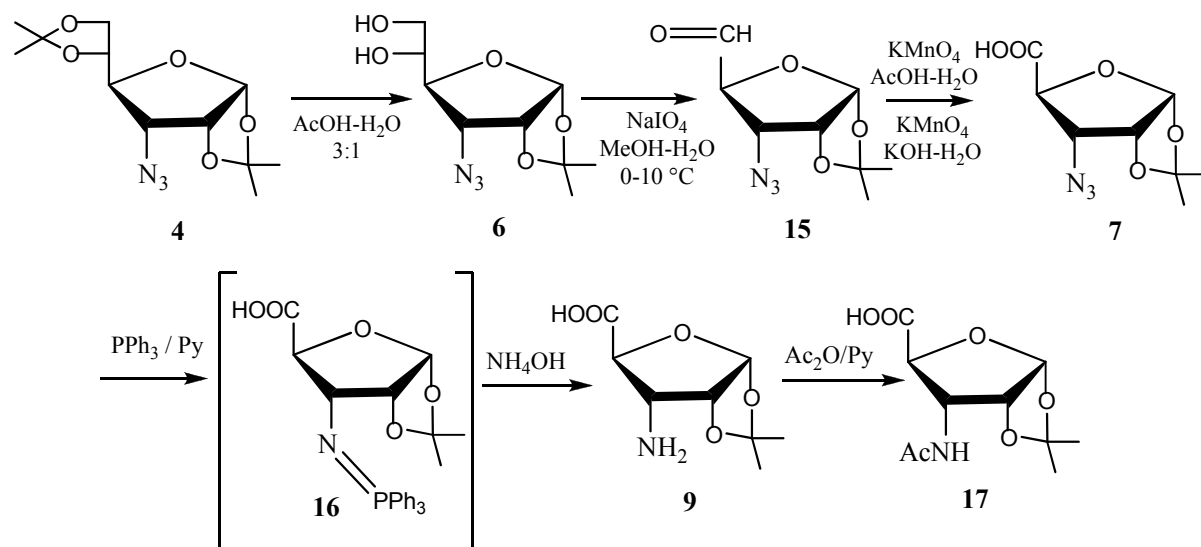
4.3. Alternatív szintézis utak az 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17) előállítására

A 3-acetamido-ribofurán-uronsav (17) szintézisét két reakcióúton hajtottam végre a 3-azido-származékból (4) kiindulva. A két szintézis utat az különbözteti meg, hogy az egyik esetben először kialakítottam a célvegyület (17) karboxil funkciós csoportját és ezt követően építettem ki az amino funkciót, míg a másik esetben előbb az amino-, majd a karboxilcsoportot alakítottam ki.

4.3.1. A célvegyület (17) előállítása a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavon (7) keresztül

A tozil → azid szubsztitúciós reakcióval előállított 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózból (4) a Gruner és munkatársai [3] által közölt reakcióút módosításával előállítottam a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7),

majd különböző peptidkötést tartalmazó és peptidkapcsolásra alkalmas származékokká alakítottam tovább (16. ábra).



16. ábra

A szintézis első lépése 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén-α-D-allofuranóz (**4**) 5,6-O-izopropilidén védőcsoportjának eltávolítása. Gruner és munkatársai a reakciót 77 %-os ecetsavval végezték el három órás refluxot alkalmazva [3]. Az irodalomban egy rokon vegyületen, a 3-O-acetil-1,2:5,6-di-O-izopropilidén-α-D-allofuranóz molekulán 75 %-os ecetsavval, szobahőmérsékleten végezték az izopropilidén védőcsoport eltávolítását [22]. Ezt az analógiát felhasználva a reakciót enyhébb körülmények között, szobahőmérsékleten végeztem. A reakció eredményeként VRK (etil-acetát – hexán 2:1) alapján többkomponensű nyers-terméket kaptam, amelyben a főtermék (**6**) dominált. A keveréket flash-kromatográfiával tisztítottam [23]. Az elválasztást az irodalomban javasolt etil-acetát – hexán 2:1 eluens mellett megpróbáltam petroléter – etil-acetát 1:1-ben is, amellyel az izolálás szintén eredményes volt. A reakcióból 92 %-os termeléssel sikerült kinyernem a várt 5,6-diol-vegyületet (**6**).

A következő reakciólépés a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-allofuranóz (**6**) kétlépéses oxidációja. Gruner és kutatócsoportja hagyományos módon, szilárd nátrium-perjodáttal, 10 °C-on, metanol-víz rendszerben hasították az 5,6-diol-vegyületet (**6**) és a reakció eredményeként megkapták a (**15**) aldehid-származékot [3]. Gao és munkatársai ugyanezen vegyület előállításánál a nátrium-perjodát adagolásánál óvatosabban jártak el. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtötték és a reagenst vizes oldatban adagolták [14]. Ezeket alapul véve a reakci-

ót metanol-víz rendszerben végeztem, 0 °C-on, a reagenst cseppenként adagolva a reakcióelegyhez. A reakció követésére több VRK elegyet is kipróbáltam, amelyek közül az etil-acetát – hexán 3:1 bizonyult a legjobbnak. Ebben az elegyben ugyanis a komponensek a startvonalról kimozdultak és jobban elváltak egymástól. A reakcióból kinyert nyers aldehid-származékot (15) további kristályosítás nélkül alakítottam tovább.

A következő oxidációs lépésben az aldehidcsoportot alakítottam át karboxilcsoporttá. A reakciót elvégeztem egyrészt az irodalomban javasolt [3] savas körülmények között, 50 %-os ecetsavban. A reagens adagolásánál itt is óvatosan jártam el. A kálium-permanganátból vízzel telített oldatot készítettem s ezt adagoltam cseppenként a reakcióelegyhez 0 °C-on. A reakció előrehaladásának követésére több VRK eluenst kipróbáltam. A legjobbnak a kloroform – metanol 3:2 elegy bizonyult. Ebben az eluensben a komponensek a startvonalról kimozdultak és az elválás ez esetben volt a legjobb.

A reakcióelegy feldolgozásánál az irodalomban javasolt cc. sósav helyett 2M sósavval végeztem a savanyítást fokozatosan, míg a pH 2-3 értékre nem csökkent. Ezt követően a vizes reakcióelegyet az irodalomban javasolt kloroform helyett etil-acetáttal extraháltam, közben a pH-t folyamatosan ellenőriztem és szükség esetén újra adtam sósavat a vizes fázishoz. Többszöri extrakció után a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítettem és így is extraháltam etil-acetáttal, míg a vizes fázisban VRK (kloroform – metanol 3:2) alapján a termék feltja már nem látszódott. A nyerstermék tisztítására kristályosítást és kromatografálást is alkalmaztam. A VRK alapján egységes nyersterméket dietil-éter - petroléter illetve etil-acetát – hexán eleggyel sikerült kristályosítanom. Amennyiben a nyerstermék VRK alapján kétkomponensű volt, a keveréket oszlopkromatográfiával tisztítottam, mozgófázisként kloroform – metanol 3:1 elegyet használva. A terméket (7) 60-90 % közötti termelésekkel sikerült izolálnom.

A kálium-permanganátos oxidációt lúgos körülmények között is végrehajtottam. Ekkor az aldehid-származékot (15) kálium-hidroxid-oldatban oldottam fel, majd 0 °C-on, lassan hozzáadtam a kálium-permanganát-oldatot. A reakcióelegyet az előzőekkel azonos módon dolgoztam fel. A lúgos közegben lefolytatott reakcióból a várt 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) 40 %-os termeléssel nyertem ki. A termelés ebben az esetben kevesebb volt, így a savas körülmények között végrehajtott reakció a jobb alternatíva a vegyület előállítására.

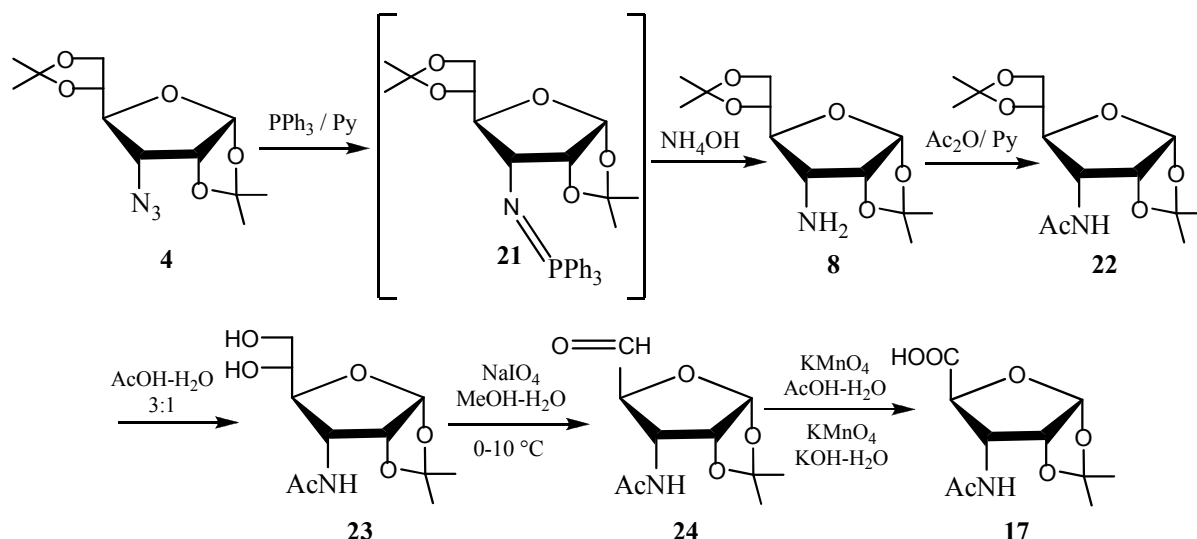
A szintézis következő lépése a célvegyület (17) amino funkciójának kialakítása volt. Rompaey és munkatársai azido-nukleozidokon Staudinger reakcióval állítottak elő 3-amino-származékot [18]. Ezen analógiát felhasználva a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (7) aminocsoportját a Staudinger módszerrel alakítottam ki. Ez a módszer e

vegyület esetén új eljárás amino funkció kiépítésére. A reakció során a kiindulási anyagot (7) piridines közegben trifenil-foszfinnal reagáltattam szobahőmérsékleten. Nitrogén gáz fejlődés közben *in situ* lejátszódott a foszfinimin-származék (16) képződése, amelyet egyedényes reakcióban tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el a megfelelő 3-amino-származékká (9). Nyersterméként VRK (kloroform – metanol 3:2) szerint háromkomponensű keveréket kaptam, ugyanis a reakció során a várt 3-amino-származék (9) mellett melléktermékként képződött trifenilfoszfin-oxid is, valamint jelen volt még az el nem reagált trifenil-foszfin maradéka. A keveréket többször 10 %-os ammónia-oldattal kezeltem, majd a kivált trifenil-foszfint és trifenilfoszfin-oxidot kiszűrtem, így sikerült csaknem tiszta főterméket (9) kapnom. A várt 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (9) 93 %-os termeléssel izoláltam, majd továbbvittem acetilezési reakcióba.

A 3-amino-vegyületen (9) ecetsavanhidriddel, piridin jelenlétében alakítottam ki az acetamido-csoportot. A reakcióelegy feldolgozását követően a nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. Így 79 %-os termeléssel sikerült új vegyületként előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (17), amely VRK (kloroform – metanol 3:2) alapján a továbbalakításhoz kielégítő tisztaságú volt. Az új vegyület szerkezetét alátámasztja IR spektrumában 3500 - 2100 cm^{-1} tartományban található karboxil-OH sáv, továbbá az 1652 cm^{-1} -nél és az 1550 cm^{-1} -nél megjelenő amid I és amid II sávok. Tömegspektrumában az $(\text{M}+\text{H})^+$ csúcs 246,2 m/z értéknél jelent meg a várakozásoknak megfelelően.

4.3.2. A célvegyület (17) előállítása a 3-amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózon (8) keresztül

A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17) előállításának lehetséges módja, hogy először a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (4) azidocsoportját alakítjuk át acetamido-csoporttá, majd ezt követően építjük ki a C-4 atomon a karboxil funkciót (17. ábra).



17. ábra

A szintézis első lépéseként a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**4**) azidocsoportját a Staudinger reakcióval redukáltam aminocsoporttá. Ez a módszer e vegyület (**8**) esetén is új amino funkció kialakítására. A reakció során a kiindulási anyagot (**4**) piridines közegben, szobahőmérsékleten trifenil-foszfinnal reagáltattam. Nitrogén gáz fejlődése mellett *in situ* képződött a megfelelő foszfinimin-származék (**21**), amelyet egyedényes reakcióban tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el a várt 3-amino-származékká (**8**). VRK (etil-acetát) alapján kétkomponensű nyersterméket kaptam, amely a főtermék mellett trifenilfoszfin-oxidot is tartalmazott. A keveréket flash-kromatográfiával tisztítottam, eluensként etil-acetátot használva, amely a VRK vizsgálatoknál is jól bevált. A várt terméket (**8**) 87 %-os termeléssel izoláltam, majd átalakítottam a megfelelő 3-acetamido-származékká (**22**).

A 3-amino-származék (**8**) acetilezését ecetsavanhidriddel piridines közegben végeztem. A nyersterméket dietil-éterből kristályosítva 64 %-os termeléssel kaptam meg a 3-acetamido-származékot (**22**), amely VRK (etil-acetát) alapján egységes volt.

A szintézis következő lépésében az 5,6-*O*-izopropilidén védőcsoportot távolítottam el. A reakció kísérleti körülményei a 3-azido-származék (**4**) ilyen típusú reakciójával azonosak voltak. A reakciót tehát szobahőmérsékleten, 75 %-os ecetsavban végeztem. Mivel VRK (etil-acetát – metanol 95:5) alapján a nyerstermék egységes volt, ezért nem volt szükség kromatográfiás tisztításra. A nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam, így 92 %-os termeléssel állítottam elő a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**23**).

A (7) vegyület előállításának reakcióútját alapul véve, a 3-acetamido-származékon (23) is megpróbáltam a kétlépéses oxidációt. Az oxidáció első lépésében az 5,6-diol-vegyületet (23) metanol-víz elegyben, 0 °C-on nátrium-perjodát-oldattal reagáltattam, a reagenst lassan adagolva. A VRK elegyek közül e reakció követésére is megfelelő volt az előzőekben alkalmazott etil-acetát – hexán 3:1 elegy, ebben ugyanis a termék megfelelően kimosult a startvonalról. A reakcióból sikerült kinyernem a nyers aldehid-származékot (24), amelyet oxidációval alakítottam tovább a megfelelő karbonsav-származékká (17).

A karboxil funkció kiépítését e vegyület esetén is kipróbáltam 50 %-os ecetsavban és kálium-hidroxid-oldatban egyaránt. Reagensként mindkét esetben kálium-permanganátot használtam, amelyet oldat formában, 0 °C-on, lassan adagoltam a rendszerhez. A reakció előrehaladásának követésére az előzőekben megfelelő kloroform – metanol 3:2 elegy mellett az etil-acetát – metanol 19:1 elegy is jónak bizonyult.

A reakcióelegy feldolgozása a megfelelő 3-azido-származék (7) feldolgozásával analóg módon történt. A reakcióelegyet 2M sósavval pH 2-3 értékre savanyítottam és etil-acetáttal extraháltam többször. Ezután a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítve tovább extraháltam etil-acetáttal, míg a vizes fázisban VRK (kloroform – metanol 3:2) alapján a termék feltja már nem látszódott. A VRK alapján egységes nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. A kívánt 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (17) ezen szintézisút során is sikeresen előállítottam.

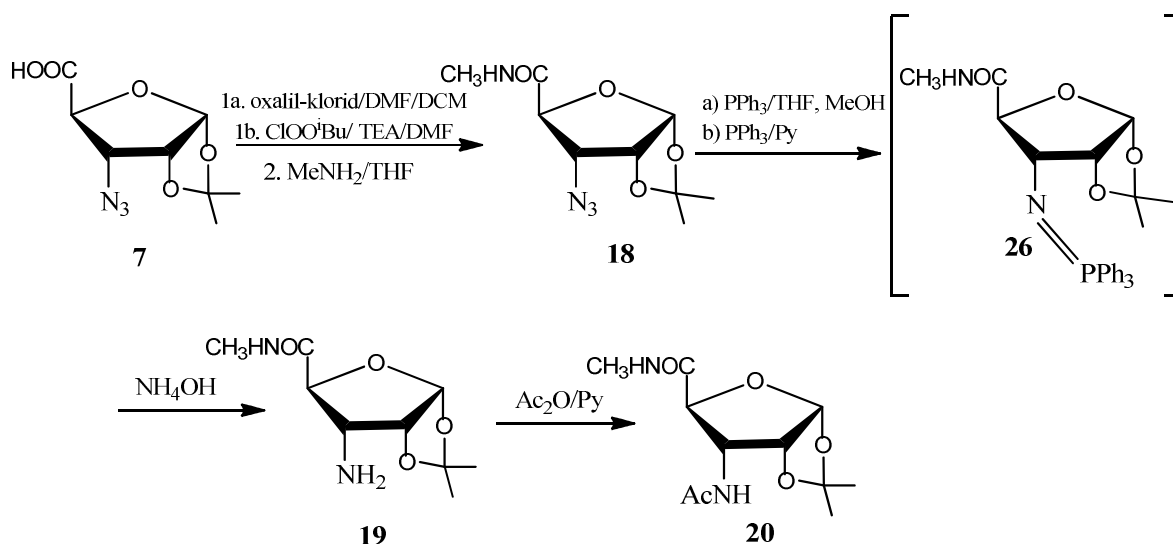
A kétféle oxidációs eljárást összehasonlítva megállapítható, hogy a savas körülmények között lejátszódó reakció a jobb, mert nagyobb termeléssel, 67 %-ban adta a várt terméket (17). A lúgos reakció esetén nehezen lehetett kinyerni a terméket, amelyet 11 %-os termeléssel izoláltam.

A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17) előállítására lefolytatott két alternatív reakció utat összehasonlítva, a 3-azido-ribofurán-uronsavon (7) keresztül végrehajtott reakcióút során 60 %-os össztermeléssel állítottam elő a célvegyületet (17). A 3-amino-származékon (8) keresztül a kívánt vegyületet (17) 27 %-os össztermeléssel kaptam meg. Tehát a célvegyület előállítására az a szintézisút bizonyult jobbnak, amikor először kiépítettem a vegyület karboxil funkcióját és ezt követően alakítottam ki az amino funkciót.

4.4. Az acetamido-metilamid-származék (20) szintézise a karboxilcsoport átalakításával

A célvegyület 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (20) előállítását szintén két reakcióúton hajtottam végre. Az egyik esetben a 3-azido-ribofurán-uronsavból (7) indultam ki, a másik reakcióút során pedig a 3-acetamido-származék (17) volt a szintézis kiindulási anyaga.

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (7) kiinduló szintézisút első reakciólépésben a (7) vegyület karboxilcsoportját amidcsoporttá alakítottam. Ezt követően a metilamid-származék (18) azidocsoportját redukáltam, majd a kapott 3-amino-származékot (19) acetileztem (18. ábra). Ezen reakcióút során új vegyületként sikerült előállítanom a 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (19) és a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (20).



18. ábra

A szintézis során a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) először uronsav-metilamid-származékká (18) alakítottam. A reakciót kétféle módon hajtottam végre. Egyrészt Gao és munkatársai alapján - a Vilsmeier reakcióval - a (7) vegyületet oxalil-kloriddal és N,N-dimetil-formamiddal reagáltattam 0 °C-on, majd 2M metilamin tetrahydrofurános oldatát hozzáadva építettem ki az amid funkciót [14]. A reakciót az irodalomban közölt diklórmetán helyett két másik oldószerben, acetonitrilben és tetrahydrofuránban

végeztem. Acetonitril oldószerben a reakció nem ment jó termeléssel, a tetrahidrofurán azonban megfelelőnek bizonyult.

A **(18)** vegyületet előállítottam úgy is, hogy a **(7)** vegyületet klórhangyasav-izobutil-észterrel reagáltattam N,N-dimetil-formamidban -15 °C-on, trietilamin jelenlétében, majd a reakcióelegyhez 2M metilamin tetrahidrofurános oldatát adva kiépítettem az amid funkciót.

Mindkét reakcióra elmondható, hogy vízre nagyon érzékeny, így a reakciókhoz vízmentes reagenseket és oldószereket használtam.

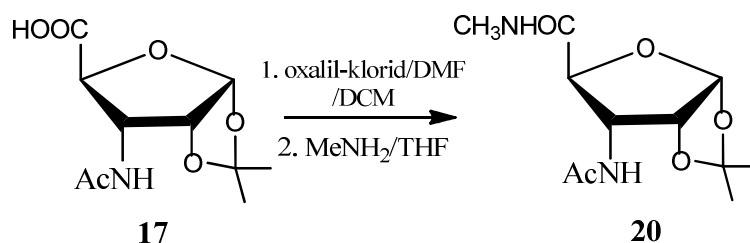
A feldolgozás során mindkét esetben VRK (etil-acetát – hexán 2:1) alapján többkomponensű nyersterméket kaptam, amelyben a főtermék **(18)** dominált. A nyersterméket oszlop-kromatográfiával tisztítottam. Az elválasztáshoz az irodalomban megadott etil-acetát – hexán 2:1 elegyet használtam mozgófázisként. A várt 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot **(18)** a két reakcióból közel azonos, ~ 25 %-os termeléssel nyertem ki.

A következő reakciólépésben a **(18)** vegyület azidocsoportját a Staudinger reakcióval redukáltam, amely e vegyület esetén is új módszer aminocsoport kialakítására. A reakciót kétféle körülményeket alkalmazva végeztem el. Az egyik esetben a kiindulási anyagot **(18)** tetrahidrofurán – metanol 3:1 elegyben oldottam, majd N₂ áram alatt hozzátsepegtettem a trifenil-foszfin tetrahidrofurános oldatát. A másik módszer során a kiindulási anyagot **(18)** piridines közegben, szobahőmérsékleten trifenil-foszfinnal reagáltattam. Mindkét reakcióban nitrogén gáz fejlődése mellett *in situ* képződött a megfelelő foszfinimin-származék **(26)**, amelyet egyedényes reakcióban tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el a várt 3-amino-származékká **(19)**. A feldolgozás során VRK (kloroform – metanol 3:1) alapján háromkomponensű nyersterméket kaptam, amelyben a főtermék **(19)** dominált. A keveréket 10 %-os ammónia-oldattal kezeltem, így a nyersterméket sikerült megtisztítanom a reakció során melléktermékként képződő trifenilfoszfin-oxid, valamint a reagensként használt trifenil-foszfin maradékának nagy részétől. A nyersterméket etil-acetátból kristályosítottam, így megfelelő tisztasággal sikerült új vegyületként izolálnom a 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot **(19)**, amelyet továbbvittem az acetilezési reakcióba.

Az új vegyület szerkezetét alátámasztja IR spektruma, amelyben megjelennek 3375 és 3353 cm⁻¹-nél az aminocsoportra és az amidcsoportra jellemző sávok, továbbá 1652 és 1545 cm⁻¹-nél az amid I és amid II sávok. Tömegspektrumában az (M+H)⁺ csúcs 217,2 m/z-nél jelent meg. NMR spektrumában, az aromás tartományban a PPh₃O-ra jellemző jelek jól megkülönböztethetőek a termék **(19)** spektrumvonalaitól, amelyek megfelelnek a várt szerkezetnek.

A 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**19**) aminocsoportját ecetsavanhidriddel, piridin jelenlétében acetileztem. A feldolgozás során VRK (kloroform – metanol 3:2) alapján egységes nyersterméket kaptam, amelyből etil-acetát - petroléter eleggyel kristályosítottam új vegyületként a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**20**). Szerkezetét a következő spektroszkópiai adatok támasztják alá. IR spektrumában megjelennek 3391 és 3324 cm^{-1} -nél az amidcsoportra jellemző sávok, 1655 cm^{-1} -nél és 1546 cm^{-1} pedig az amid I és amid II sáv. Tömegspektrumában 259,2 m/z -nél jelentkezik az $(M+H)^+$ csúcs összhangban a várt összetétellel. A szerkezetet bizonyítja továbbá ^1H NMR spektrumban 6,42 ppm-nél a metilamid N-H széles jele és 6,08 ppm-nél az acetamid N-H dublettje, 2,78 ppm-nél a metilamid CH_3 dublettje és 2,00 ppm-nél az acetamid CH_3 szingulettje.

A célvegyület (**20**) előállítását a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (**17**) kiindulva is megpróbáltam a Vilsmeier reakcióval (19. ábra).



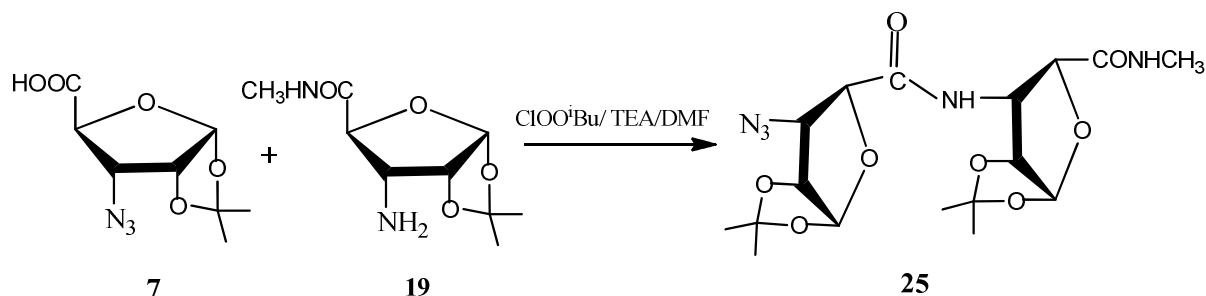
19. ábra

A reakció során a kiindulási anyagot (**17**) először oxalil-kloriddal és N,N-dimetilformamiddal reagáltattam tetrahidrofurános közegben, 0 °C-on, majd egyedényes eljárásban 2M metilamin tetrahidrofurános oldatát hozzáadva alakítottam ki az amid funkciót.

A reakcióhoz az előzőekkel azonos módon, vízmentes reagenseket és oldószereket használtam. Nyerstermékként VRK (kloroform – metanol 3:2) alapján többkomponensű anyagot kaptam, amelyet dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam át. A kapott anyag (**20**) NMR és MS mérések alapján kevésbé tiszta, mint az előző eljárás szerint előállított termék.

4.5. Védett cukoraminosav-dipeptid analóg (25) előállítása

Az N-terminálison védett ribofurán-uronsav (7) és a belőle – a fent bemutatott úton - előállított C-terminálison védett 3-amino-ribofurán-uronsav-metilamid (19) oldatfázisú kapcsolásával megkíséreltem előállítani a megfelelő védett dipeptidet, a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-O-izopropilidén-D-ribofurán-uronsav-metilamidot (25) (20. ábra).



20. ábra

A szintézis során a 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) klórhangyasav-izobutil-észterrel reagáltattam $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on trietilamin jelenlétében, N,N-dimetilformamidos közegben, majd az aktivált származékon keresztül kapcsoltam a C-terminálison védett 3-amino-származékot (19). A reakcióelegy feldolgozása során VRK (etil-acetát) alapján többkomponensű nyerterméket kaptam, amelyben a főtermék (25) dominált. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Az elválasztáshoz etil-acetát – hexán 1:1 elegyet használtam mozgófázisként, ugyanis ebben a komponensek jobban elkülönültek egymástól, mint az etil-acetátban. A petroléteres átkristályosítást követően sikerült egységes, új vegyületként 37 %-os termeléssel izolálnom a várt 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-O-izopropilidén-D-ribofurán-uronsav-metilamidot (25).

A vegyület szerkezetét igazolják, IR spektrumában az amidcsoportokra jellemző, 3362 és 3229 cm^{-1} -nél megjelenő sávok, az azidcsoportra jellemző 2110 cm^{-1} -nél és a karbonilcsoportra jellemző 1681 cm^{-1} -nél található sávok, valamint az 1652 és 1525 cm^{-1} -nél látható amid I és amid II sáv. Tömegspektrumában $428,3\text{ m/z}$ -nél jelentkezik az $(\text{M}+\text{H})^{+}$ csúcs a várakozásoknak megfelelően. A termék ^1H -NMR spektruma mindenben megfelel a várakozásnak, ha összehasonlítjuk a komponensek megfelelő spektrumvonalait. Ugyanakkor érdemes megemlíteni, hogy bár a termék (25) VRK és MS vizsgálatok szerint homogén, az NMR spektrumban $\sim 15\text{ }\%$ -ban egy kisebbségi komponens mutatható ki. Ezen jelenség magyarázatához további vizsgálatokat tervezünk.

5. Kísérleti rész

A vékonyréteg-kromatográfiához Kieselgel 60F₂₅₄ illetve Kieselgel 60 szilikagél lapokat használtam. Az előhívás kénsavas roncsolással, esetenként UV detektálással, illetve aminoszármazékok esetén klór-tolidines módszerrel történt. A kromatográfiás tisztítást szívatásos flash-kromatográfiával illetve oszlopkromatográfiával végeztem szilikagél adszorbensen.

Az IR-felvételek BRUKER IFS 28 készülékkel készültek. Az NMR mérések Bruker DRX-250 spektrométeren illetve Bruker Avance-III 700 MHz-es készülékkel történtek, CDCl₃ vagy D₂O oldószerben, szobahőmérsékleten. Az MS mérések Bruker Esquire 3000+ típusú tömegspektrométeren történtek, elektropray ionizációval, pozitív, ill. esetenként negatív módban; a minta víz-acetonitril 1:1 (+0,1% AcOH) elegyében volt oldva.

A kiindulási 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (1) α -D-glükózból (100 g, 0,55 mol) kiindulva Schmidt módszerével [7] állítottam elő. A termék fehér, kristályos anyag. R_f: 0,74 (hexán – etil-acetát: 1:2), op: 112-113 °C. Ir [7]: op: 110 °C. Termelés: 65,1 g (45 %).

A reakciót megismételtem szintén 100 g glükózból kiindulva, termelés: 79,8 g (55 %)

Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-triflil- α -D-glükofuranózt (3) az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózból (1) állítottam elő Gao módszerével [14]. A termék fehér kristályos anyag. R_f: 0,61 (etil-acetát – hexán: 2:1), op: 76-77 °C. Ir [25]: op: 70 °C. Termelés: 80-90 % között volt. Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-mezil- α -D-glükofuranózt (14) az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózból (1) Helferich módszerével [20] állítottam elő. A termék fehér, kristályos anyag. R_f: 0,44 (hexán – etil-acetát: 2:1), op: 83-84°C. Ir [20]: op: 83-84°C. Termelés: 68 %.

5.1. 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranóz (2)

A) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (1) (19,5 g, 75,0 mmol) vízmentes piri-dinben (75 cm³) oldottam, majd szobahőmérsékleten kevertetve *p*-toluolszulfonsav-kloridot (28,5 g, 0,150 mol) adagoltam az elegyhez. A kevertetést 24 órán át folytattam, majd az oldatot 0 °C-on állni hagytam. Az oldatot ezután kevergetés közben jeges vízre (800 cm³) öntöttem. A kivált csapadékot leszűrtem, jeges vízzel mostam. A nyerstermék halványsárga, kristá-

lyos anyag. Az átkristályosítás 95%-os etanollal történt. A kivált kristályokat leszűrtem és hideg 95%-os etanollal mostam. A termék fehér, kristályos anyag. R_f : 0,80 (hexán – etil-acetát: 2:1), op: 124-126 °C. Ir [12]: op: 122-123 °C, termelés: 25,1 g (81 %).

B) A reakciót megismételtem 29,7 g (114,1 mmol) kiindulási anyagból (1). Termelés: 33,3 g (70 %).

C) 40,0 g (153,7 mmol) kiindulási anyag (1) esetén a termelés: 46,0 g (72 %).

A B) és C) esetben előállított anyagok op és R_f értékei megegyeznek az A) reakcióban előállított anyaggal.

5.2. 3-Azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (4)

A) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (2) (19,2 g, 46,3 mmol) dimetil-szulfoxidban (90 cm³) oldottam. Az oldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (12,2 g, 184,8 mmol) dimetil-szulfoxiddal (90 cm³) készített oldatához csepegtettem. A reakcióelegyet 140-145 °C-on 54 órán át kevertettem, majd jeges vízre (2,5 l) öntöttem. Ezt követően extraháltam petroléterrel (2x200 cm³), majd petroléter - etil-acetát 1:1 eleggyel (8x200 cm³). Az egyesített szerves fázisokat ezután telített nátrium-klorid oldattal (3x100 cm³) extraháltam, majd nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet rotációs vákuumbepárlóval bepároltam. Nyersterméként VRK alapján többkomponensű keveréket kaptam, amelynek elválasztása többszörös oszlopkromatográfiával történt (állófázis: szilikagél; mozgófázis: hexán – acetón 14:1; oldószer: petroléter). A VRK alapján azonos komponenseket tartalmazó frakciókat egyesítve bepároltam. A termék (4) sárga olaj. R_f : 0,53 (hexán – etil-acetát: 3:1). IR: 2106 cm⁻¹ (ν N₃). Termelés: 2,727 g (21%). A telítetlen vegyület (5) fehér, kristályos anyag. Op: 49-50 °C, Ir [12]: op: 51 °C, R_f : 0,75 (hexán – etil-acetát: 3:1). Termelés: 0,493 g (4 %).

.

B) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (2) (24,088 g, 58,1 mmol) dimetil-szulfoxidban (79,5 cm³) oldottam. Az oldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (12,2 g, 241 mmol) dimetil-szulfoxiddal készített oldatához (90 cm³) csepegtettem. A reakcióelegyhez Bu₄N⁺Cl⁻ katalizátort (0,020 g, 0,072 mmol) adtam. A reakcióelegyet 130-135 °C-on 73 órán át kevertettem. A feldolgozás az előzőekhez hasonlóan történt. Termelés a főtermékre (4): 5,388 g (33 %), a melléktermékre (5): 1,485 g (11 %).

C) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (**2**) (7,98 g, 19,2 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 96:4 arányú elegyében (37,5 cm³) oldottam. Az oldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (6,47 g, 98,0 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 96:4 arányú elegyével készített oldatához (195,5 cm³) csepegtettem. A reakcióelegyet 130-135 °C-on 95 órán át kevertettem, majd jeges vízre (1,2 l) öntöttem. Ezt követően extraháltam petroléterrel – etil-acetát 2:1 eleggyel (6x200 cm³), majd petroléter – toluol 2:1 (2x200 cm³) eleggyel. Az egyesített szerves fázisokat ezután telített nátrium-klorid oldattal (3x100 cm³) extraháltam, majd nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet rotációs vákuumbepárlóval bepároltam. A VRK alapján többkomponensű keverék elválasztása az előzőekkel megegyező módon történt. A termék (**4**) sárga olaj. Termelés: 1,800 g (33 %). A telítetlen vegyület (**5**) fehér, kristályos anyag. Termelés: 0,265 g (6 %).

D) A reakciót megismételtem a C) módszer szerint 25,0 g (60,3 mmol) kiindulási anyagból (**2**). Termelés a főtermékre (**4**): 6,3 g (37 %), a melléktermékre (**5**): 1,050 g (7 %).

E) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (**2**) (15,0 g, 36,2 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 98:2 arányú elegyében (48 cm³) oldottam. Az oldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (9,66 g, 146,3 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 98:2 arányú elegyével készített oldatához (259 cm³) csepegtettem. A reakcióelegyet 130-135 °C-on 87 órán át kevertettem. A feldolgozás az előzőekhez hasonlóan történt. Termelés a főtermékre (**4**): 5,040 g (30 %), a melléktermékre (**5**): 0,464 g (5 %).

5.3. 3-Amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**8**)

A) A 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**4**) (0,908 g, 3,19 mmol) vízmentes piridinben (34 cm³) oldottam majd trifenil-foszfint (1,868 g, 7,12 mmol) adtam hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagytam. Ezután NH₃-oldatot (12,8 cm³) adtam hozzá és hagytam állni még 2,5 órán át. A reakcióelegyet leszűrtem, majd a szűrletet bepároltam. A nyerstermék halványsárga, kristályos anyag, amely VRK szerint a főtermék és a trifenilfoszin-oxid keveréke. A keveréket üvegszűrőn szívatasos vákuumkromatográfiával („flash-kromatográfia”) választottam el (állófázis: szilikagél; mozgófázis: etil-acetát). A főterméket (**8**) tartalmazó frakciókat bepárolva egységes fehér kristályos anyagot kaptam. A terméket dietiléter - petrolétert elegyből kristályosítottam, termelés: 0,561 g (68 %). Op: 94-95 °C, Ir [15]: op: 93-94 °C, R_f: 0,21 (etil-acetát).

IR: 3391 és 3324 (ν NH₂), 2993, 2933 és 2865 (ν CH₃ és CH₂) cm⁻¹

Tömegspektrum (ESI) 260,2 m/z (M+H)⁺, számolt 259,30.

B) A reakciót megismételtem 0,587 g (2,06 mmol) kiindulási anyagból (**4**). Termelés: 0,430 g (81 %).

5.4. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**22**)

A 3-amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**8**) (0,600 g, 2,32 mmol) ecetsavanhidrid (3 cm³) és piridin (4,8 cm³) hideg elegyében feloldottam. A reakcióelegyet 0 °C-on állni hagytam, míg VRK alapján a reakció le nem játszódott. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre (70 cm³) öntöttem, majd bepároltam. Többször lepároltam róla etanolt és etil-acetátot. A nyerstermék (**22**) halványsárga kristályos anyag, amely VRK alapján a főtermék mellett kevés trifenilfoszfin-oxidot is tartalmaz. A nyersterméket toluollal bepárolva, majd étert hozzáadva egységes terméket állítottam elő, termelés: 0,446 g (64 %). Op: 130-131 °C, Ir [24] op: 132-133 °C, R_f: 0,39 (etil-acetát)
IR: 3330 (ν NH), 1665 (amid I), 1526 (amid II) cm⁻¹.

5.5. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**23**)

A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**22**) (0,053 g, 0,176 mmol) jégecet (1 cm³) és desztillált víz (0,33 cm³) elegyében oldottam. A reakcióelegyet 0 °C-on 2 napon át állni hagytam, majd bepároltam. Ezután többször etanolt és etil-acetátot pároltam le róla, míg már nem volt ecetsav szaga. A nyersterméket dietil-éter – petroléter eleggyel kristályosítottam. A termék (**23**) halványsárga kristályos anyag. R_f: 0,20 (etil-acetát – metanol 95:5). Termelés: 0,042 g (92 %).

IR: 3521 (ν OH), 3320 (ν NH), 1664 (amid I), 1545 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 262,2 m/z (M+H)⁺, számolt 261,27, fragmens 204,2 (M+H-58)⁺.

5.6. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**17**)

A) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**23**) (0,046 g, 0,176 mmol) feloldottam metanol (0,30 cm³) és desztillált víz (0,21 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,046 g, 0,215 mmol) desztillált vízzel (0,3 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. Ezt követően metanolt (0,82 cm³) adtam

hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesanyagokat leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyersanyagot feloldottam jégcet – desztillált víz 1:1 arányú elegyében (0,82 cm³). Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzámégetttem a KMnO₄ (0,036 g, 0,228 mmol) desztillált vízzel (0,65 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A kivált MnO₂-ot leszűrtem, majd a barnás szuszpenziós oldathoz Na₂SO₃-oldatot csepegtettem, míg a MnO₂ barna színe eltűnt. Ezután a pH-t 2M sósav-oldattal pH 2-3 értékre állítottam. Az oldatot etil-acetáttal (6x2 cm³) extraháltam (közben a pH-t ellenőriztem), majd a savas-vizes oldatot szilárd NaCl-dal telítettem és ismét extraháltam etil-acetáttal (1x2 cm³). Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal (2x5 cm³) extraháltam, majd MgSO₄-on szárítottam. A szárítószert leszűrése után a szűrletet bepároltam. A kapott nyersanyagot dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. R_f: 0,49 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,029 g (67 %). IR: 3536 (ν OH), 3321 (ν NH), 3500- 2100 (ν COOH), 1706 (ν CO), 1652 (amid I), 1550 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 246,2 m/z (M+H)⁺, számolt 245,23, fragmens 188,1 (M+H-58)⁺; (M-H)⁻ 244,0.

B) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-allofuranózt (**23**) (0,727 g, 2,79 mmol) feloldottam metanol (5,0 cm³) és desztillált víz (3,5 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belemégetttem a NaIO₄ (0,046 g (3,41 mmol) desztillált vízzel (5,0 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. Ezt követően metanolt (12,9 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesanyagokat leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyersanyagot feloldottam kálium-hidroxid (0,300 g) desztillált vízzel (11 cm³) készített oldatában. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzámégetttem a KMnO₄ (0,37 g, 2,34 mmol) desztillált vízzel (11 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A reakcióelegy feldolgozása az előzővel azonos módon történt. A kapott nyersanyagot dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. R_f: 0,49 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,073 g (11 %). A termék spektrális és kromatográfiai adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

C) A 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**9**) (0,133 g, 0,655 mmol) feloldottam ecetsavanhidrid (0,67 cm³) és absz. piridin (1,1 cm³) hűtött elegyében. 0 °C-on állni hagytam 2 napon át. A reakcióelegyet jeges vízre (10 cm³) öntöttem, majd bepároltam. Termékként barna olajt kaptam, ami idővel beszilárdult. A kapott nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. R_f : 0,49 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,127 g (79 %).

A termék spektrális és kromatográfias adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

5.7. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**6**)

A) A 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**4**) (2,722 g, 9,55 mmol) jégcet (33 cm³) és desztillált víz (11 cm³) elegyében oldottam. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagytam 1 napot, majd 0 °C-on állt 2 napot. Ezután bepároltam, majd többször etanolt és etil-acetátot pároltam le róla, míg már nem volt ecetsav szaga. A nyerstermék VRK alapján keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 2:1). A termék (**6**) fehér kristályos anyag. Op: 89-91 °C, R_f : 0,54 (etil-acetát). Termelés: 2,148 g (92 %).

IR: 3500 és 3358 (ν OH), 2100 (ν N₃) cm⁻¹

B) A reakciót megismételtem 1,887 g (6,62 mmol) kiindulási anyagból (**4**). Termelés: 1,227 g (76 %).

C) 5,308 g (18,62 mmol) kiindulási anyagból (**4**) kiindulva a termelés: 4,100 g (90 %)

5.8. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**7**)

A) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**6**) (0,894 g, 3,65 mmol) feloldottam metanol (6,3 cm³) és desztillált víz (4,2 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,877 g, 4,1 mmol) desztillált vízzel (6,3 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd szobahőmérsékleten állni hagytam 1 napot. Ezt követően metanolt (15 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órán át. A kivált szervetlen sókat leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyerstermék halványsárga kristályos anyag. A nyersterméket feloldottam jégcet – desztillált víz 1:1 arányú elegyében (18 cm³). Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a

KMnO₄ (0,825 g, 5,23 mmol) desztillált vízzel (16 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A kivált MnO₂-ot leszűrtem, majd a barnás szuszpenziós oldathoz Na₂SO₃-oldatot csepegtettem, míg a MnO₂ barna színe eltűnt. Ezután a pH-t 2M-os sósav-oldattal pH 2-3 értékre állítottam. Az oldatot etil-acetáttal (6x10 cm³) extraháltam (közben a pH-t ellenőriztem), majd a savas-vizes oldatot szilárd NaCl-dal telítettem és ismét extraháltam etil-acetáttal (1x10 cm³). Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal (2x15 cm³) extraháltam, majd MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A kapott nyersterméket etil-acetát - hexán eleggyel kristályosítottam. Op: 110-112 °C, Ir [6]: op: 107-108 °C, R_f: 0,44 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,736 g (88%).

IR: 3500-2400 (ν COOH), 2107 (ν N₃), 1736 (C=O) cm⁻¹

Tömegspektrum (ESI) 228,0 m/z (M-H)⁺, számolt 229,19.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 7,92 (széles s, 1H, COOH); 5,87 (d, 1H, H-1, J_{1,2}= 3,1 Hz); 4,72 (széles m, 1H, H-2, J_{2,3}= 4,2 Hz); 4,55 (d, 1H, H-4, J_{3,4}= 9,5 Hz); 3,68 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}= 4,2 Hz, J_{3,4}= 9,5 Hz), 1,53 (s, 3H, CH₃), 1,32 (s, 3H, CH₃) ppm.

B) A reakciót megismételtem 4,614 g (18,83 mmol) kiindulási anyagból (**6**). Termelés: 2,55 g (59 %).

C) 2,227 g (9,09 mmol) kiindulási anyagból (**6**) a termelés: 1,35 g (65 %).

D) 1,115 g (4,55 mmol) kiindulási anyagból (**6**) a termelés: 0,740 g (71 %).

E) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-allofuranózt (**6**) (0,440 g, 1,80 mmol) feloldottam metanol (3,1 cm³) és desztillált víz (2,1 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,433 g, 2,02 mmol) desztillált vízzel (3,2 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd szobahőmérsékleten állni hagytam 1 napot. Ezt követően metanolt (7,8 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesen sókat leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyerstermék halványsárga kristályos anyag. A nyersterméket feloldottam kálium-hidroxid (0,477 g) desztillált vízzel (17,5 cm³) készült oldatában. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a KMnO₄ (0,586 g, 3,7 mmol) desztillált vízzel (17,5 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A reakcióelegy feldolgozása az előzővel azonos módon történt. A kapott nyersterméket etil-acetát – hexán eleggyel kristályosítottam. Termelés: 0,164 g (40 %).

A termék spektrális és kromatográfiás adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

5.9. 3-Amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) (0,500 g, 2,18 mmol) vízmentes piridinben (23,3 cm³) oldottam majd trifenil-foszfint (1,262 g, 4,81 mmol) adtam hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagytam. Ezután tömény NH₃-oldatot (8,8 cm³) adtam hozzá és hagytam állni még 3,5 órán át. A reakcióelegyet leszűrtem, majd a szűrletet bepároltam. A nyers termék VRK alapján háromkomponensű volt. A keveréket többször 10 %-os NH₃-oldattal kezeltem, míg a terméket sikerült megtisztítanom a trifenil-foszfint és a trifenilfoszfint-oxid nagy részétől. A termék (9) drapp kristályos anyag. R_f: 0,51 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,412 g (93 %).

IR: 3170 (ν NH₃⁺), 2750-2460 és 2170-1900 diffúz (ν NH₃⁺), 1605 (ν COO⁻) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 204,1 m/z (M+H)⁺, fragmens 146,2 (M+H-58)⁺; (M-H)⁻ 202,0; számolt 203,19.

¹H NMR (D₂O, 250 MHz): δ 6,035 (d, 1H, H-1, J_{1,2}= 3,7 Hz); 4,97 (t, 1H, H-2, J_{2,3}= 4,6 Hz); 4,43 (d, 1H, H-4, J_{3,4}= 10,1 Hz); 3,68 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}= 4,6 Hz, J_{3,4}= 10,1 Hz), 1,58 (s, 3H, CH₃), 1,39 (s, 3H, CH₃) ppm.

5.10. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (18)

A) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) (0,500 g, 2,18 mmol) száraz THF-ben (4,2 cm³) oldottam. 0 °C-on kevertetés mellett lassan oxalil-kloridot (0,34 cm³), majd száraz DMF-et (0,16 cm³) csepegtettem hozzá. Ekkor a lombikban heves gázfejlődés volt. Kevertetés közben hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd állt még 5 órát. A reakcióelegyet bepárolva sötét olajt kaptam, amit száraz DCM-ben (1,70 cm³) oldottam, majd 0 °C-on lassan hozzácsepegtettem 2M MeNH₂ / THF oldatot (6,0 cm³). A lombikba fehér füst keletkezett.

Kb. 45 perc kevertetés után a reakcióelegyet jeges vízre (15 cm³) öntöttem, majd diklórmetánnal (5x8 cm³) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A nyers termék VRK alapján többkomponensű keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 2:1). A terméket petroléterből kristályosítottam át. A termék (18) halvány-

sárga szilárd anyag. Op: 170-173 °C, R_f: 0,34 (etil-acetát – hexán 2:1). Termelés: 0,142 g (27 %).

IR: 3368 (ν NH), 2110 (ν N₃), 1652 (amid I), 1538 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 243,2 m/z (M+H)⁺, fragmens 185,1 (M+H-58)⁺; számolt 242,23.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 6,49 (széles m, N-H), 5,82 (d, 1H, H-1, J_{1,2}= 3,4 Hz), 4,69 (t, 1H, H-2, J_{2,3}= 4,5 Hz), 4,45 (d, 1H, H-4, J_{3,4}= 9,5 Hz), 3,64 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}= 4,5 Hz, J_{3,4}= 9,5 Hz), 2,83 (d, 3H, amid-CH₃, J_{NH-CH3}= 5,0 Hz), 1,54 (s, 3H, CH₃), 1,34 (s, 3H, CH₃) ppm.

B) A reakciót megismételtem szintén 0,500 g (2,18 mmol) kiindulási anyagból (7). Termelés: 0,131 g (25 %).

C) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) (0,500 g, 2,18 mmol) száraz DMF-ben (26,4 cm³) oldottam és az oldatot -15 °C-ra hűtöttem. Kevertetés mellett lassan TEA-t (0,35 cm³), majd klórhangyasav-izobutil-észtert (0,318 cm³) csepegtettem hozzá. A külső hőmérsékletet végig -10 - 15 °C-on tartottam (I. oldat). 20 perc kevertetés után hozzáadtam a 2M MeNH₂ / THF-t (1,12 cm³) és TEA-t (0,35 cm³) tartalmazó, 0 °C-ra lehűtött oldatot (II. oldat). A reakcióelegyet 1 órát -10-15 °C-on, majd még 1 órát 0 °C-on kevertetem.

A kivált TEA.HCl-t kiszűrtem, kevés hideg DMF-el mostam, majd a szűrletet bepároltam. A maradékot etil-acetátban (20 cm³) oldottam és extraháltam desztillált vízzel (2x10 cm³), 2M HCl-oldattal (2x10 cm³), telített NaHCO₃-oldattal (2x10 cm³) és telített NaCl-oldattal (2x10 cm³). Az etil-acetátos fázist MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A nyers termék VRK alapján többkomponensű keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 2:1). A terméket petroléterből kristályosítottam át. A termék (18) fehér szilárd anyag. Termelés: 0,134 g (25 %).

A termék spektrális és kromatográfiás adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

5.11. 3-Amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (19)

A) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (18) (0,054 g, 0,223 mmol) feloldottam tetrahydrofurán (3 cm³) és metanol (1 cm³) elegyében. Az oldaton N₂ gázt buborékolttam át fél órán keresztül kevertetés mellett. Ezután N₂ áram alatt trifenilfoszfin (0,088 g, 0,336 mmol) tetrahydrofurános oldatát, majd NH₃-oldatot (2 cm³) adtam a

reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten 1,5 napot kevertettem. A nyers termék VRK alapján keverék, amelyhez 10 %-os NH_3 -oldatot adtam. A nem oldódó szilárd anyagot leszűrtem, így a főterméket (**19**) megtisztítottam a trifenil-foszfín és trifenilfoszfín-oxid nagy részétől. A nyers terméket etil-acetátból kristályosítottam át. A termék vajszerű szilárd anyag, amely VRK alapján még kevés trifenilfoszfín-oxidot tartalmaz, de fő komponense a kívánt 3-amino-uronamid származék (**19**). R_f : 0,86 (kloroform – metanol 3:1), $m = 0,042$ g.

IR: 3375 és 3353 (ν NH_2 és NH), 1652 (amid I), 1545 (amid II) cm^{-1} .

Tömegspektrum (ESI) 217,2 m/z ($\text{M}+\text{H}$)⁺, fragmens 159,2; számolt 216,23. A spektrumban kisebb intenzitással a PPh_3O csúcsa is megjelenik: m/z 279, 2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, számolt 278,28.

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz): δ 6,47 (széles m, 1H, NH metilamid), 5,77 (d, 1H, H-1, $J_{1,2} = 3,4$ Hz) 4,57 (t, 1H, H-2, $J_{2,3} = 4,4$ Hz); 4,06 (d, 1H, H-4, $J_{3,4} = 9,5$ Hz), 3,12 (dd, 1H, H-3, $J_{2,3} = 4,4$ Hz, $J_{3,4} = 9,5$ Hz), 2,77 (d, 3H, amid- CH_3 , $J_{\text{NH}-\text{CH}_3} = 5,0$ Hz), 1,47 (s, 3H, CH_3), 1,27 (s, 3H, CH_3) ppm.

Az aromás tartományban (7,46-7,39 ppm) a PPh_3O -ra jellemző csúcsok jelennek meg kis intenzitással.

B) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**18**) (0,161 g, 0,665 mmol) vízmentes piridinben (6 cm^3) oldottam majd trifenil-foszfint (0,338 g, 1,29 mmol) adtam hozzá. Az elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten állni hagytam. Ezután NH_3 -oldatot (2,3 cm^3) adtam hozzá és hagytam állni még 2,5 órán át. A reakcióelegyet leszűrtem, majd a szűrletet bepároltam. A nyers termék halványsárga, kristályos anyag, amely VRK szerint a főtermék és a trifenilfoszfín-oxid keveréke. A nyers termékhez 10 %-os NH_3 -oldatot adtam. A nem oldódó szilárd anyagot leszűrtem, így a főterméket (**19**) megtisztítottam a trifenil-foszfín és trifenilfoszfín-oxid nagy részétől. A nyers terméket etil-acetátból kristályosítottam át. A termék vajszerű szilárd anyag, amely VRK alapján még kevés trifenilfoszfín-oxidot tartalmaz, de fő komponense a kívánt 3-amino-uronamid származék (**19**). R_f : 0,86 (kloroform – metanol 3:1), $m = 0,149$ g.

A termék spektrális és kromatográfiai adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

5.12. 3-Acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**20**)

A) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**17**) (0,093 g, 0,380 mmol) száraz THF-ben (0,75 cm^3) oldottam. Az oldathoz 0 °C-on, kevertetés mellett lassan

oxalil-kloridot ($0,06 \text{ cm}^3$), majd száraz DMF-et ($0,03 \text{ cm}^3$) csepegtettem. Ekkor a lombikban heves gázfejlődés volt. Kevertetés közben hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd állt még 5 órát. A reakcióelegyet bepárolva sötét olajt kaptam, amit száraz DCM-ben ($0,30 \text{ cm}^3$) oldottam, majd 0°C -on lassan $2\text{M MeNH}_2 / \text{THF}$ oldatot ($1,0 \text{ cm}^3$) csepegtettem hozzá. A lombikba fehér füst keletkezett. A reakcióelegyet 5 óra kevertetés után jeges vízre (15 cm^3) öntöttem, majd diklórmétánnal ($5 \times 3 \text{ cm}^3$) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na_2SO_4 -on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam. A termék (**20**) halvány drapp szilárd anyag, $m = 0,015 \text{ g}$.

B) A 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**19**) ($0,030 \text{ g}$, $0,140 \text{ mmol}$) ecetsavanhidrid ($0,1 \text{ cm}^3$) és piridin ($0,17 \text{ cm}^3$) hideg elegyében feloldottam. A reakcióelegyet 0°C -on állni hagytam, míg VRK alapján a reakció le nem játszódott. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre (5 cm^3) öntöttem, majd bepároltam. Többször toluol – desztillált víz – izopropil-alkohol elegyet pároltam le róla. A nyersterméket etil-acetát - petroléter eleggyel kristályosítottam. A termék fehér szilárd anyag. Op: $208\text{--}210^\circ\text{C}$, R_f : $0,62$ (kloroform – metanol 3:2). Termelés: $0,020 \text{ g}$ (56 %).

IR: 3391 és 3324 ($\nu \text{ NH}$), 1655 (amid I), 1546 (amid II) cm^{-1} .

Tömegspektrum (ESI) $259,2 \text{ m/z}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), számolt $258,27$

^1H NMR (CDCl_3 , 700 MHz): δ $6,42$ (széles m, metilamid N-H), $6,08$ (d, 1H , acetamid N-H $J_{3,\text{NH}} = 7,2 \text{ Hz}$), $5,79$ (d, 1H , H-1, $J_{1,2} = 3,4 \text{ Hz}$), $4,70$ (t, 1H , H-2, $J_{2,3} = 4,2 \text{ Hz}$), $4,23$ (ddd, 1H , H-3, $J_{2,3} = 4,2 \text{ Hz}$, $J_{3,4} = 10,2 \text{ Hz}$, $J_{3,\text{NH}} = 7,2 \text{ Hz}$), $4,17$ (d, 1H , H-4, $J_{3,4} = 10,2 \text{ Hz}$), $2,78$ (d, 3H , metilamid CH_3 , $J_{\text{NH-CH}_3} = 5,0 \text{ Hz}$), $2,00$ (s, 3H , acetamid CH_3), $1,48$ (s, 3H , izopropilidén CH_3), $1,28$ (s, 3H , izopropilidén CH_3) ppm.

5.13. 3-Azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-O-izopropilidén-D-ribofurán-uronsav-metilamid (**25**)

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**7**) ($0,100 \text{ g}$, $0,437 \text{ mmol}$) száraz DMF-ben ($2,5 \text{ cm}^3$) oldottam és az oldatot -15°C -ra hűtöttem. Kevertetés mellett lassan TEA-t ($0,080 \text{ cm}^3$), majd klórhangyasav-izobutil-észtert ($0,075 \text{ cm}^3$) csepegtettem hozzá. A külső hőmérsékletet végig -10 - -15°C -on tartottam (I. oldat). 40 perc kevertetés után hozzáadtam a száraz DMF-ben ($2,5 \text{ cm}^3$) oldott 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**19**) ($0,092 \text{ g}$, $0,453 \text{ mmol}$) és TEA-t ($0,080 \text{ cm}^3$) tartalmazó,

0°C-ra lehűtött oldatot (II. oldat). A reakcióelegyet 1 órát -10-15 °C-on, majd még 1 órát 0 °C-on kevertettem. A reakcióelegyet hagytam szobahőmérsékletre melegedni.

A kivált TEA.HCl-t kiszűrtem, kevés hideg DMF-el mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyers termék VRK alapján többkomponensű keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 1:1). A nyers terméket (**25**) petroléterrel eldörzsölve a dipeptid származékot (**25**) fehér kristályos anyagként izoláltam. Op: 171-174 °C, R_f: 0,40 (etil-acetát). Termelés: 0,070 g (37 %).

IR: 3362 és 3229 (ν NH), 2110 (ν N₃), 1681 (ν C=O), 1652 (amid I), 1525 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 428,3 m/z (M+H)⁺, számolt 427,41.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 6,86 (széles d, 1H, amid N-H, J_{3,NH} = 7,9 Hz), 6,36 (széles m, 1H, metilamid N-H), 5,83 és 5,81 (d, 2x1H, H-1 és H-1', J_{1,2} = 3,5 Hz és J_{1',2'} = 3,5 Hz), 4,66 és 4,64 (2xt, 2x1H, H-2 és H-2', J_{2,3} = 4,4 Hz és J_{2',3'} = 4,2 Hz), 4,50 (d, 1H, H-4, J_{3',4'} = 9,5 Hz), 4,23 (ddd, 1H, H-3', J_{2',3'} = 4,2 Hz, J_{3',4'} = 9,9 Hz, J_{3',NH} = 7,2 Hz), 4,17 (d, 1H, H-4, J_{3',4'} = 9,9 Hz), 3,63 (dd, 1H, H-3, J_{2,3} = 4,4 Hz, J_{3,4} = 9,5 Hz), 2,76 (d, 3H, metilamid CH₃, J_{NH-CH3} = 5,0 Hz), 1,51, 1,48, 1,31, 1,28 (4xs, 4x3H, izopropilidén CH₃) ppm.

A spektrumban kb. 15%-ban egy kisebbségi komponens jelei is megjelentek.

6. Eredmények bemutatása és értékelése

Kutatómunkám célja a foldamer prekursor 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**9**) szintézisének optimalizálása és továbbalakítása volt egyszerű és összetett savamid-származékokká. További célom volt, hogy a kapcsolásra alkalmas származékokból oldatfázisban védett cukoraminosav-dipeptid analógot (**25**) állítsak elő.

A furanoid gyűrűn aminocsoport kialakítása céljából az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózból (**1**) kiindulva - a korábbi vizsgálatok [27] alapján legjobbnak vélt úton - a 3-*O*-tozil-származékon (**2**) keresztül, szulfonát $\rightarrow$ azid szubsztitúciós reakcióval előállítottam a 3-azido-származékot (**4**). A nagyobb tételben lefolytatott reakcióból a várt 3-azido-vegyületet (**4**) kisebb termeléssel izoláltam a kis léptékű reakcióhoz képest. Ezért a méretnövelt reakciót megismételtem, egyik esetben katalizátort adva a reakcióelegyhez, a másik két esetben pedig 4 % illetve 2% desztillált vizet tartalmazó DMSO-ban végeztem a reakciót. A változtatások hatására sikerült a termelést növelnem. A reakciókban – térszerkezeti okokból - mindig keletkezett egy eliminációs melléktermék (**5**) is, így tiszta anyagok izolálása csak többszöri oszlopkromatográfiával volt lehetséges.

A szubsztitúciós reakció termékeként kinyert 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**4**) két különböző úton alakítottam tovább. Az egyik esetben először eltávolítottam az 5,6-*O*-izopropilidén védőcsoportot. A reakciót az irodalomban javasolt [3] 3 órás reflux helyett szobahőmérsékleten végeztem a bomlási reakciók csökkentése céljából. A kapott 5,6-diol-vegyületet (**6**) a hagyományos nátrium-perjodátos eljárással hasítottam, majd az intermediér aldehid-származékot (**15**) tovább oxidáltam. A kálium-permanganátos oxidációt az irodalomban javasolt [3] 50 %-os ecetsav mellett lúgos körülmények között is végrehajtottam. A várt 3-azido-uronsavat (**7**) a savas reakcióból nyertem ki jobb termeléssel. E vegyületből új eljárással, a Staudinger reakció alkalmazásával a megfelelő foszfinimin intermediéren (**16**) keresztül építettem ki a 3-amino funkciót. A 3-amino-származék (**9**) acetilezésével sikerült új vegyületként előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**17**).

A 3-acetamido-származékot (**17**) egy alternatív reakcióúton is előállítottam. A szintézis során a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózból (**4**) kiindulva először kialakítottam a molekula C-3 atomján az acetamido funkciót, s ezt követően folytattam le a lánchrövidítést is magába foglaló oxidációt. Első lépésként tehát a (**4**) vegyület azidocsoportját Staudinger reakcióval, majd az ezt követő hidrolízissel redukáltam, ami e ve-

gyület esetén is új eljárást jelent az amino funkció kiépítésére. Az aminocsoport acetilezésével előállítottam a megfelelő 3-acetamido-származékot (22). A következő lépés a karboxil funkció kiépítése volt. A reakciók során a fent bemutatott módon jártam el. Először eltávolítottam a (22) vegyület 5,6-*O*-izopropilidén védőcsoportját, majd végrehajtottam a kétlépéses oxidációt. Az intermediér aldehid-származék (24) kálium-permanganátos oxidációját ez esetben is elvégeztem savas és lúgos körülmények között. Itt is az ecetsavas közegben ment a reakció jobb termeléssel.

A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17) előállításának két reakcióútját összehasonlítva, a termelés és a gazdaságosság szempontjából tapasztalataim alapján az első reakcióút – amelyben először építettem ki a karboxil funkciót, majd az azidocsoport redukciójával és acetilezésével az acetamido-csoportot – bizonyult célravezetőbbnek.

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (7) különböző peptidkötést tartalmazó és peptidkapcsolásra alkalmas származékokká alakítottam át. A (7) vegyület Vilsmeier reakciójával illetve klórhangyasav-izobutil-észteres módszerrel előállítottam az uronsav-metilamid-származékot (18), majd ezt Staudinger reakcióval redukálva, új vegyületként izoláltam a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (19). Az aminocsoport acetilezésével szintén új vegyületként sikerült előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (20). Ez utóbbi vegyület szintézisét megkíséreltem a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (17) kiindulva is. Ebből a reakcióból kinyert termék azonban MS és NMR alapján kevésbé volt tiszta, mint az előző eljárással nyert *bisz*-amido-származék (20).

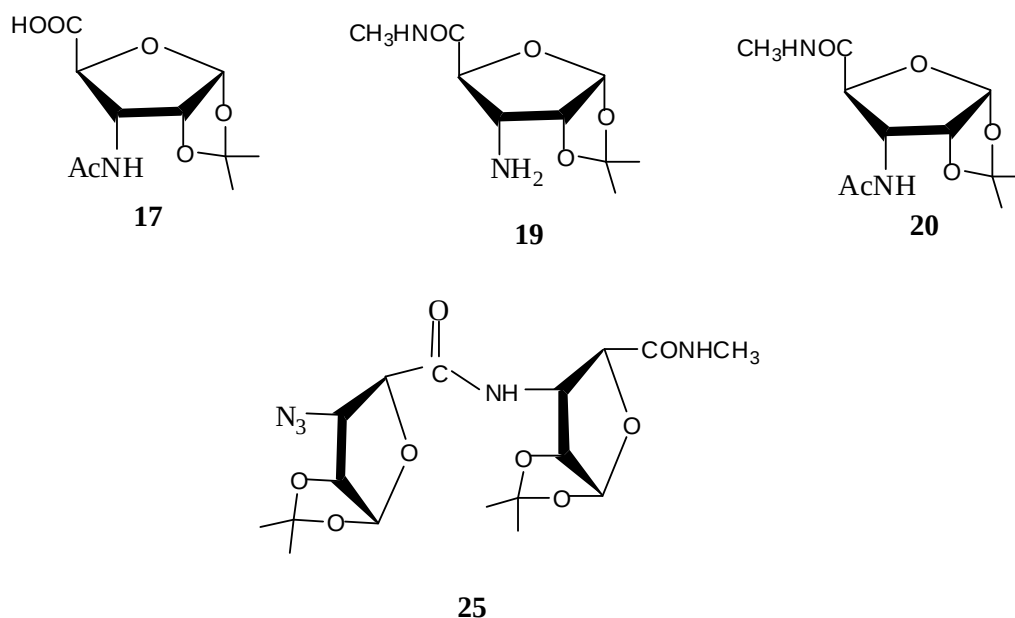
Az előállított származékok közül az N-terminálison védett 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (7) és a C-terminálison védett 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (19) oldatfázisú kapcsolásával új vegyületként szintetizáltam a megfelelő cukoramínosav-dimer vegyületet, a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-*O*-izopropilidén-D-ribofurán-uronsav-metilamidot (25).

Az előállított új vegyületek szerkezetét IR-, MS- és ^1H -NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltam.

Terveink között szerepel az előállított monomerekből további homo- illetve heterooligomerek felépítése, e oligomerek térszerkezetének vizsgálata és a foldamerek beépítése az Exendin-4 polipeptid variálható szakaszába. A hidofil tulajdonságú foldamerek beépí-

tésével várhatóan jobb oldhatósági és farmakológiai (elsősorban farmakodinamikai) tulajdonságok érhetők el.

Az előállított új vegyületek (21. ábra):



21. ábra

1. táblázat: Az előállított új vegyületek és jellemzőik

Izolált termék	R _f	op. (°C)	Megjelenés
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-ribofurán-uronsav (17)	0,49 (a)	-	halvány drapp szilárd anyag
3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-ribofurán-uronsav-metilamid (19)	0,86 (b)	-	halvány drapp szilárd anyag
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-ribofurán-uronsav-metilamid (20)	0,62 (a)	208-210	fehér szilárd anyag
3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-α-D-ribofuránuronil-1,2-O-izopropilidén-D-ribofurán-uronsav-metilamidot (25)	0,40 (c)	171-174	fehér szilárd anyag

(a) kloroform – metanol 3:2; (b) kloroform – metanol 3:1; (c) etil-acetát

Szakdolgozat összefoglaló

3-Amino-3-dezoxi-D-ribofurán-uronsav származékok szintézise

Nagy Adrienn, vegyész mesterszakos hallgató

Készült: az ELTE TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszékén

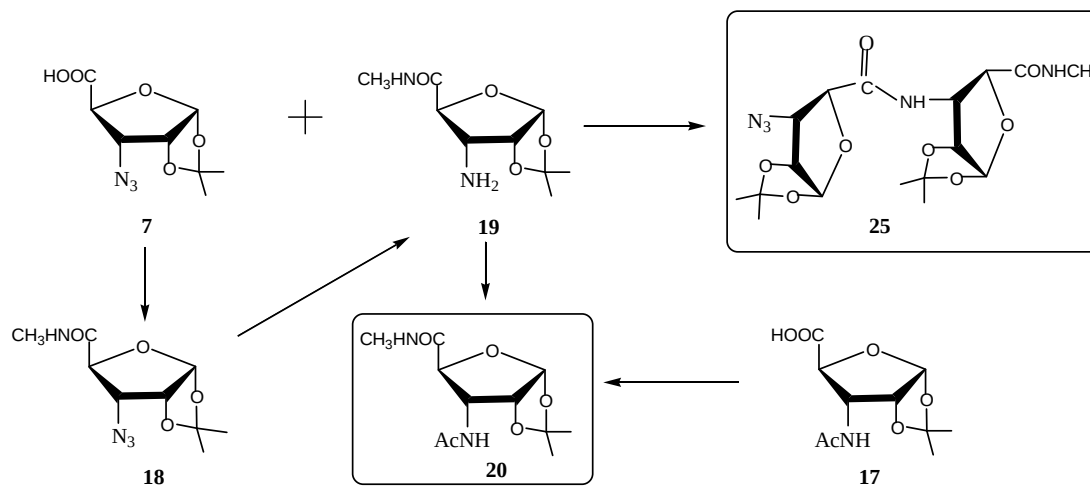
A védés helye: Szerves Kémiai Tanszék

Témavezetők: **Zsoldosné Dr. Mády Virág** tudományos főmunkatárs
ELTE-MTA Fehérjemodellező Kutatócsoport
Dr. Pintér István kutatóprofesszor
ELTE, Szerves Kémiai Tanszék, Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium

Az utóbbi másfél évtizedben a foldamerek, mint biomimetikus molekulák előtérbe kerültek a biokémiai és biológiai kutatásokban. Mivel a fehérjékkel analóg térszerkezet kialakítására képesek, így hasonló biológiai funkció ellátására lehetnek alkalmasak.

Munkám fő célja a foldamerekbe beépíthető 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**9**) szintézisének optimalizálása, valamint az előállított vegyület peptidkötéseket tartalmazó illetve peptidomimetikumok szintézisére alkalmas származékokká alakítása volt.

Ismert furanóz-származékokon keresztül előállítottam a *transz* β -ribofurán-uronsav (**9**) kulcsintermedierjét, a 3-azido-származékot (**4**). Ebből két reakcióúton állítottam elő új vegyületként a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**17**). A két út eltérése, hogy az egyiknél először alakítottam ki a karboxilcsoportot, majd utána az aminocsoportot. A másik reakcióút során a két csoport kialakításának sorrendjét megfordítottam.



Sikerült előállítanom célvegyületként az új 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**19**) és a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**20**), egyrészt a 3-azido-ribofurán-uronsavon (**7**), másrészt a 3-acetamido-ribofurán-uronsavon (**17**) keresztül.

A 3-azido-ribofurán-uronsav (**7**) és a 3-amino-ribofurán-uronsav-metilamid (**19**) összekapcsolásával új típusú cukoraminosav-dimert (**25**) sikerült előállítanom a peptidoglikánok egyszerű képviselőjeként.

Summary

Synthesis of 3-Amino-3-dezoxi-D-ribofuranuronic acid derivatives

Adrienn Nagy, MSc student in Chemistry

Place of diploma work: Organic Chemistry Department, Institute of Chemistry,
Eötvös University, Budapest

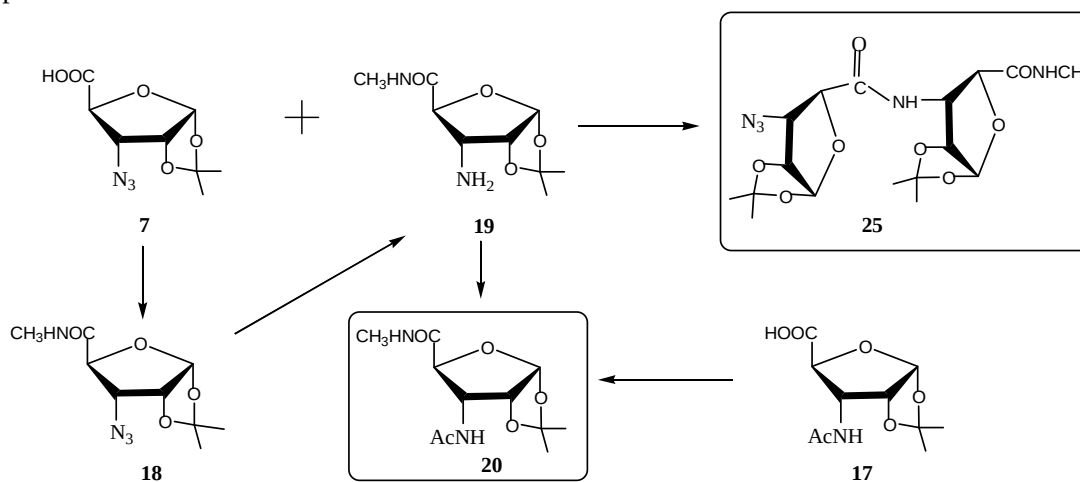
Place of defence: Organic Chemistry Department

Supervisors: **Dr. Virág Zsoldos-Mády** senior research fellow
Protein Modelling Research Group, Hung. Acad. Sci.– Eötvös University
Dr. István Pintér senior research professor
ELTE, Organic Chemistry Department,
Laboratory of Structural Chemistry and Biology

In the last fifteen years foldamers, as biomimetic molecules came into view in the biochemical and biological research. As these molecules can form spatial structure like proteins, they may be useful for similar biological functions.

The main purpose of my work was to optimize the synthesis of the foldamer component 3-amino-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-ribofuranuronic acid (**9**) and to form such derivatives of (**9**), which contain peptide bonds and are suitable for the synthesis of peptidomimetic compounds.

The key intermediate of *trans* β -ribofuranuronic acid (**9**), the 3-azido-derivative (**4**) was prepared via well known furanoid derivatives. The 3-acetamido-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-ribofuranuronic acid (**17**), as a novel compound, was synthesized by two pathway from the 3-azido-derivative (**4**). The synthetic routes differed in the order of procedures. In one case the carboxyl group was formed first and then the amino group. In the other pathway, the sequence of formation of the two groups was inverted.



3-Amino-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-ribofuranuronic acid methyl amide (**19**) and 3-acetamido-3-deoxy-1,2-*O*-isopropylidene- α -D-ribofuranuronic acid methyl amide (**20**), as novel compounds were successfully prepared both from 3-azido-ribofuranuronic acid (**7**) and 3-acetamido-ribofuranuronic acid (**17**).

New type of sugar amino acid dimer (**25**) as a simple peptidoglycan representative was successfully synthesized by coupling of 3-azido-ribofuranuronic acid (**7**) with 3-amino-ribofuranuronic acid methyl amide (**19**).

Irodalomjegyzék

- [1] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.* 31 173-180 (1998)
- [2] M. D. P. Risseuw; M. Overhand; G. W. J. Fleet; M. I. Simone, *Tetrahedron: Asymmetry* 18 2001-2010 (2007)
- [3] S. A. W. Gruner; V. Truffault; G. Voll; E. Locardi; M. Stöckle; H. Kessler, *Chem. Eur. J.* 8 4366-4376 (2002)
- [4] D. H. Appella; L. A. Christianson; I. L. Karle; D. R. Powell; S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* 118 13071-13072 (1996)
- [5] A. G. Giri; G. F. Jogdand; P. R. Rajamohanan; S. K. Pandey; C. V. Ramana, *Eur. J. Org. Chem.* 2656-2663 (2012)
- [6] L. N. Kulinkovich; V. A. Timoshchuk, *J. Gen. Chem.* 53 1917-1922 (1983)
- [7] O. Th. Schmidt, *Meth. Carbohydr. Chem.* Vol. 2, Acad. Press, New York, 318-325 (1963)
- [8] L. Daley; C. Monneret, *Tetrahedron Lett.* 33 3749-3752 (1992)
- [9] L. Daley; P. Roger; C. Monneret, *J. Carbohydr. Chem.* 16 25-48 (1997)
- [10] R. M. Russel; T. M. Weigel; O. Han; H. Liu, *Carbohydr. Res.* 201 95-114 (1990)
- [11] M. P. Watterson; L. Pickering; M. D. Smith; S. J. Hudson; P. R. Marsh; J. E. Mordaunt; D. J. Watkin; C. J. Newman; G. W. J. Fleet, *Tetrahedron: Asymmetry* 10 1855-1859 (1999)
- [12] R. L. Whistler; L. W. Doner, *Meth. Carbohydr. Chem.* Vol.6, Acad. Press, New York, 215-217 (1972)
- [13] U. G. Nayak; R. L. Whistler, *J. Org. Chem.* 34 3819-3822 (1969)
- [14] Z.-G. Gao; H. T. Duong; T. Sonina; S.-K. Kim; P. Van Rompaey; S. Van Calenbergh; L. Mamedova; H. O. Kim; M. J. Kim; A. Y. Kim; B. T. Liang; L. S. Jeong; K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.* 49 2689-2702 (2006)
- [15] K. Freudenberg; O. Burkhart; E. Braun, *Chem. Ber.* 59 714-720 (1926)
- [16] J. J. Li, *Name Reactions*, Springer, Berlin, 563-564 (2006)
- [17] M. P. DeNinno; H. Masamune; L. K. Chenard; K. J. DiRico; C. Eller; J. B. Etienne; J. E. Tickner; S. P. Kennedy; D. R. Knight; J. Kong; J. J. Oleynek; W. R. Tracey; R. J. Hill, *J. Med. Chem.* 46 353-355 (2003)
- [18] P. Van Rompaey; K. A. Jacobson; A. S. Gross; Z.-G. Gao; S. Van Calenbergh, *Biorg. Med. Chem.* 13 973-983 (2005)

- [19] Y. G. Gololobov; L. F. Kasukhin, *Tetrahedron* 48 1353-1406 (1992)
- [20] B. Helferich; H. Dressler; R. Griebel, *J. Prakt. Chem.* 153 285-299 (1939)
- [21] M.-C. Wu; L. Anderson; C. W. Slife; L. J. Jensen, *J. Org. Chem.* 20 3014-3020 (1974)
- [22] V. Zsoldos-Mády; E. Zbiral, *Monatshefte für Chemie* 117 1325-1338 (1986)
- [23] L. M. Harwood, *Aldrichimica Acta* Vol. 18, England, 25 (1985)
- [24] H. H. Baer; Y. Gan, *Carbohydrate Research* 210 233-245 (1991)
- [25] L. D. Hall, D. C. Miller, *Carbohydr. Res.* 47 299-305 (1976)
- [26] Y. Suhara; Y. Yamaguchi; B. Collins; R. L. Schnaar; M. Yanagishita; J. E.K. Hildreth; I. Shimadac; Y. Ichikawa, *Bioorg. Med. Chem.* 10 1999-2013 (2002)
- [27] Nagy Adrienn: BSc Szakdolgozat, ELTE TTK, Budapest (2012)

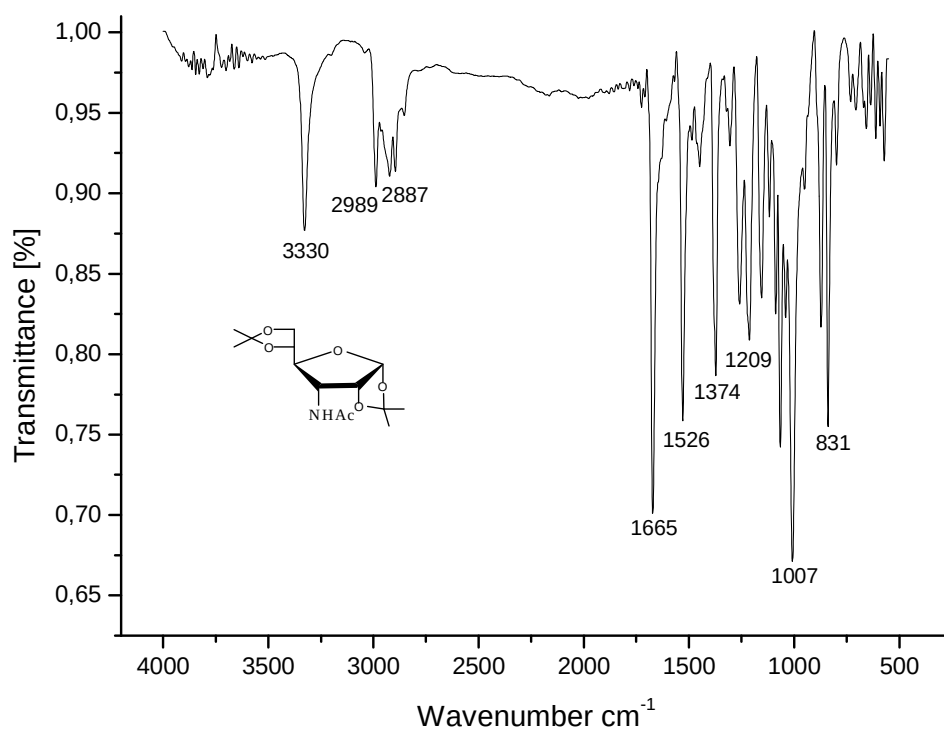
Függelék

Rövidítések

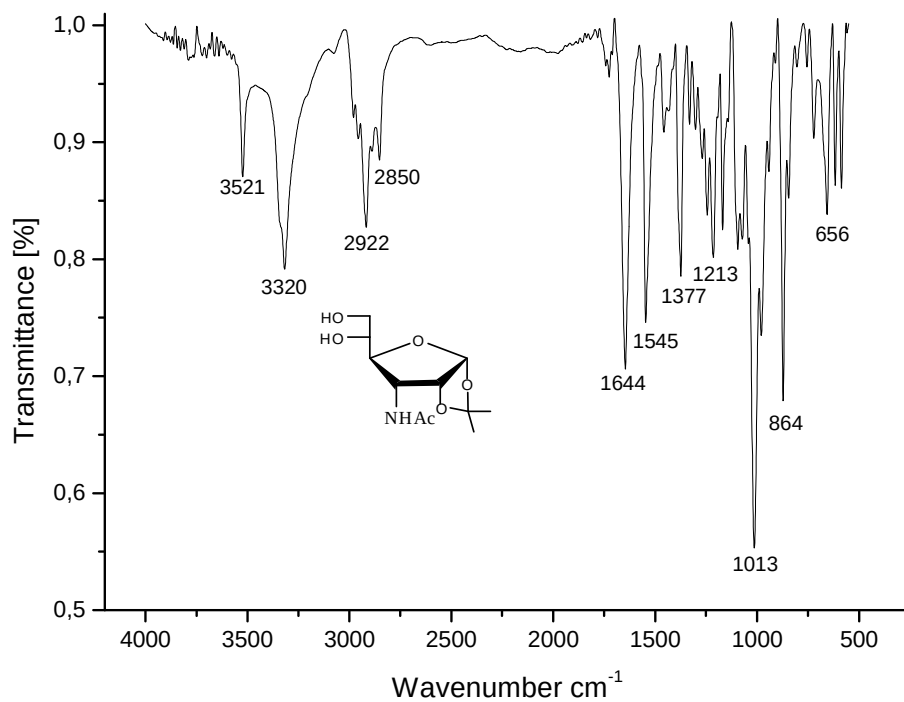
Py	– piridin
VRK	– vékonyrétegkromatográfia
DMF	– N,N-dimetil-formamid
DMSO	– dimetil-szulfoxid
HMPTA	– hexametilfoszfor-triamid
THF	– tetrahidrofurán
MTBE	– <i>terc</i> -butil-metil-éter
TEA	– trietilamin

IR spektrumok

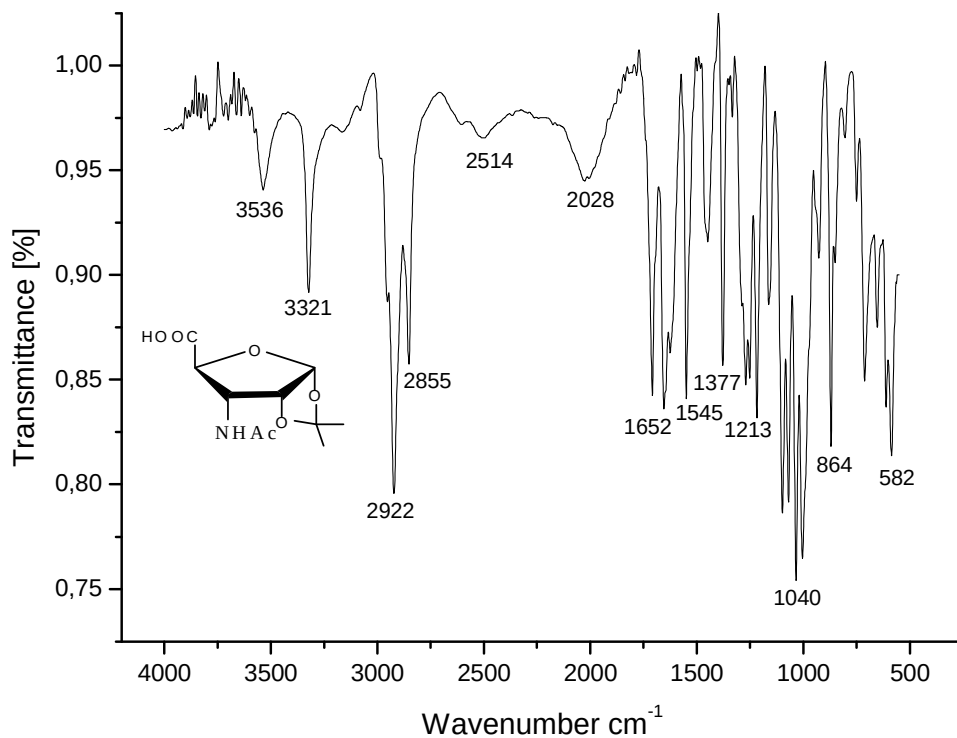
3-acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (22)



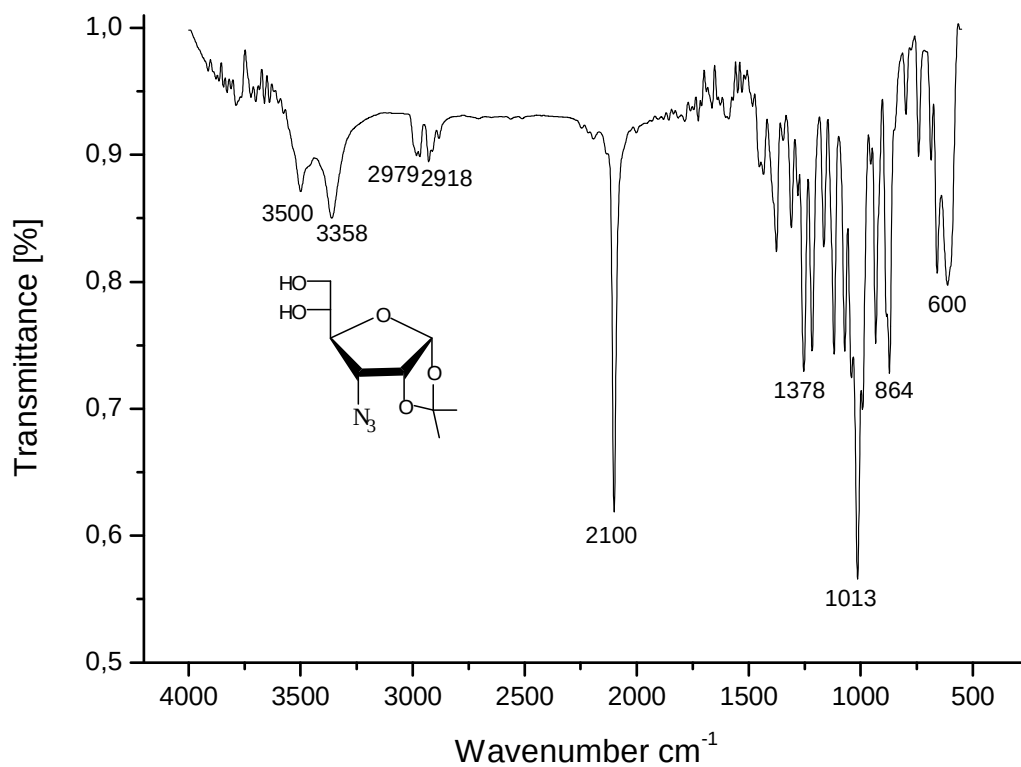
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (23)



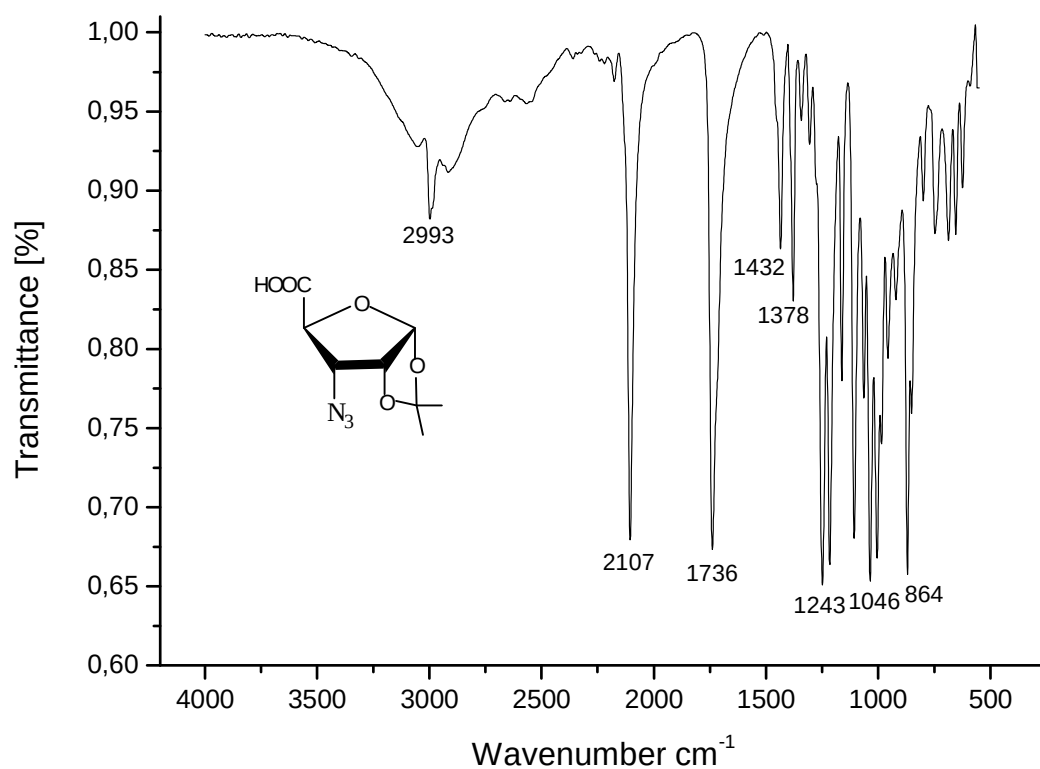
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17)



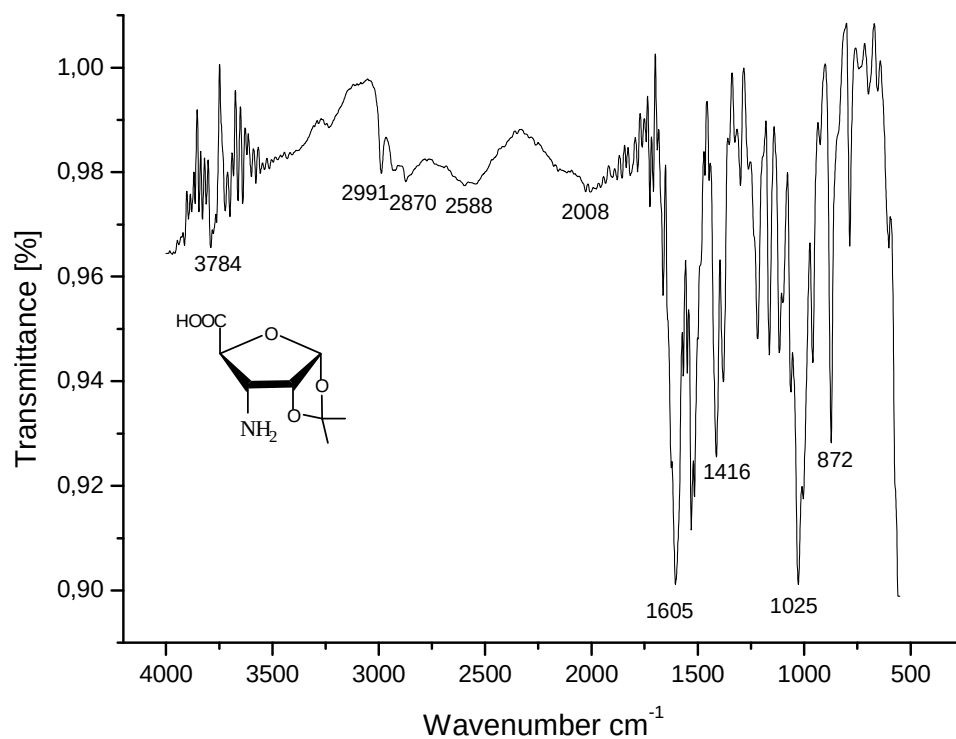
3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (6)



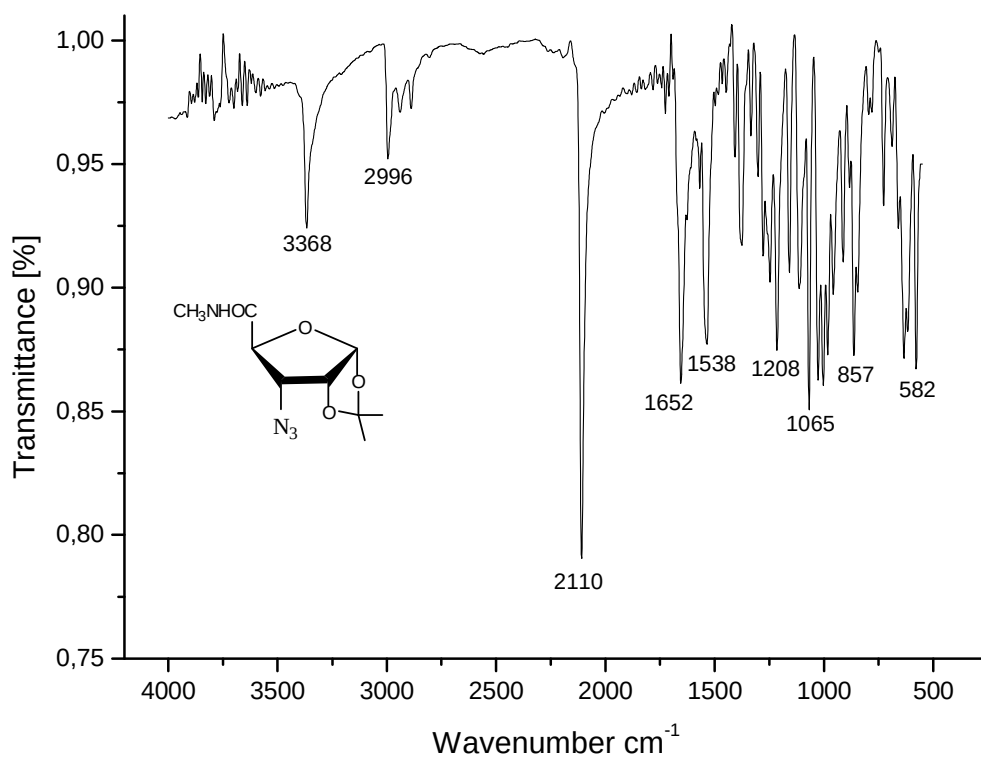
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (7)



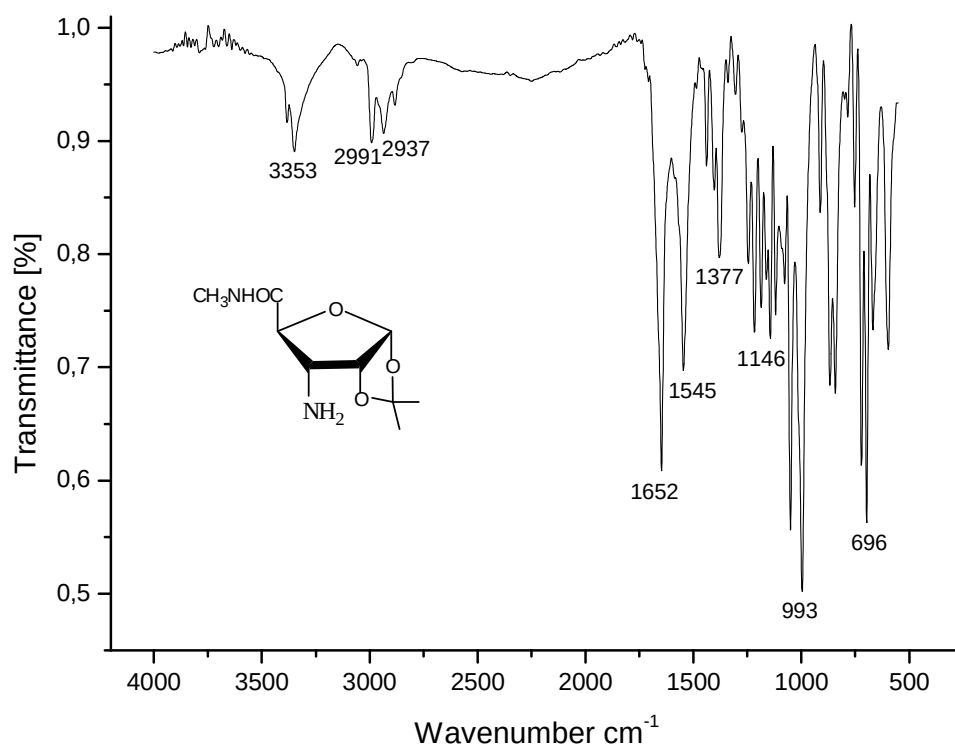
3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)



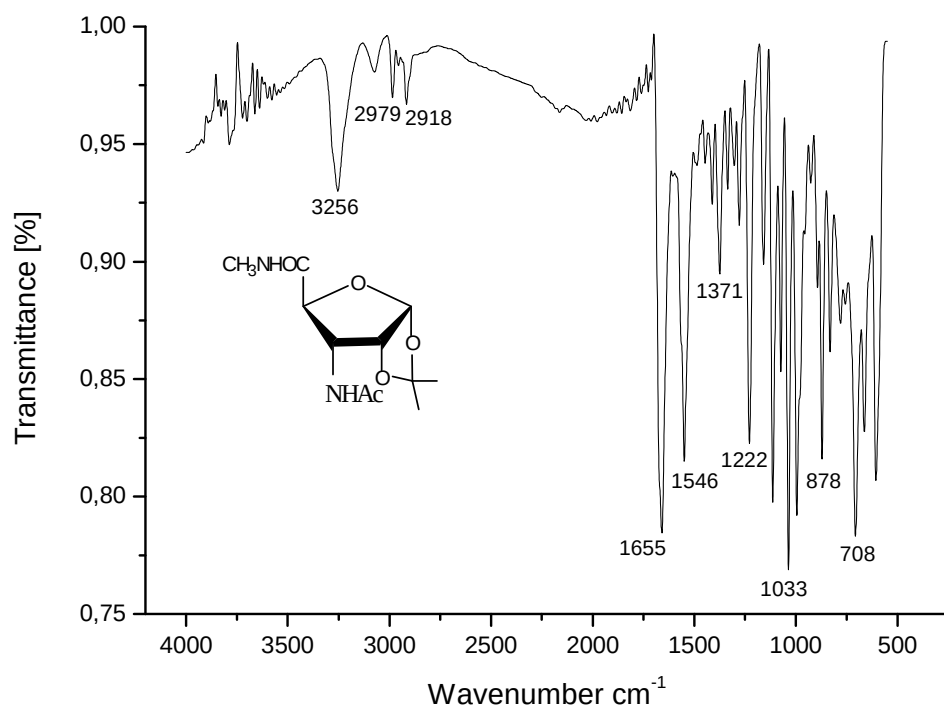
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**18**)



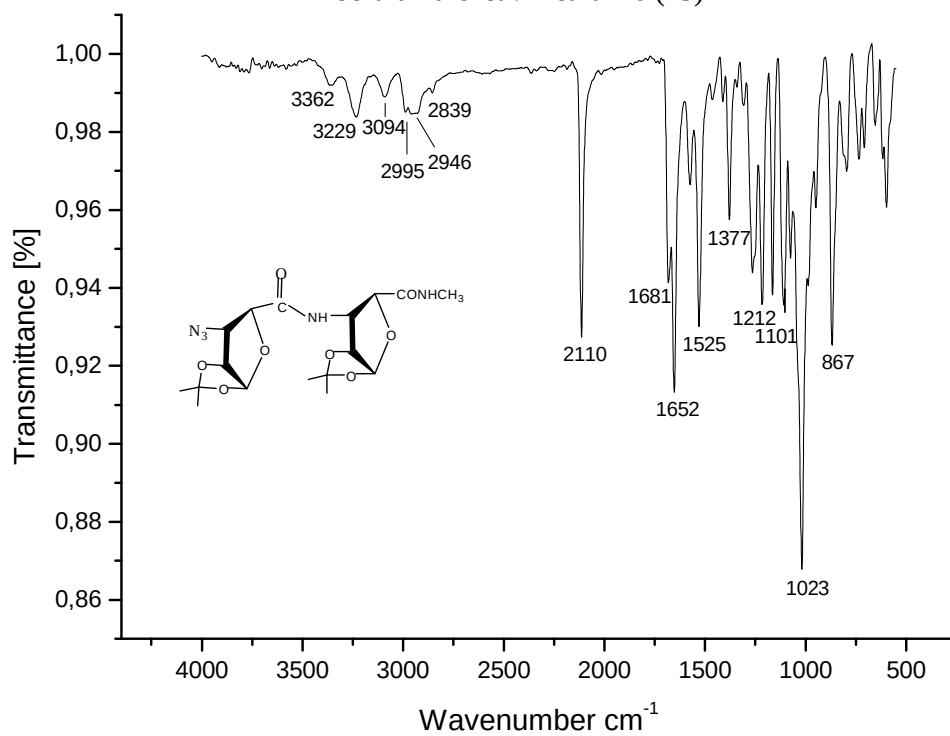
3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**19**)



3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**20**)

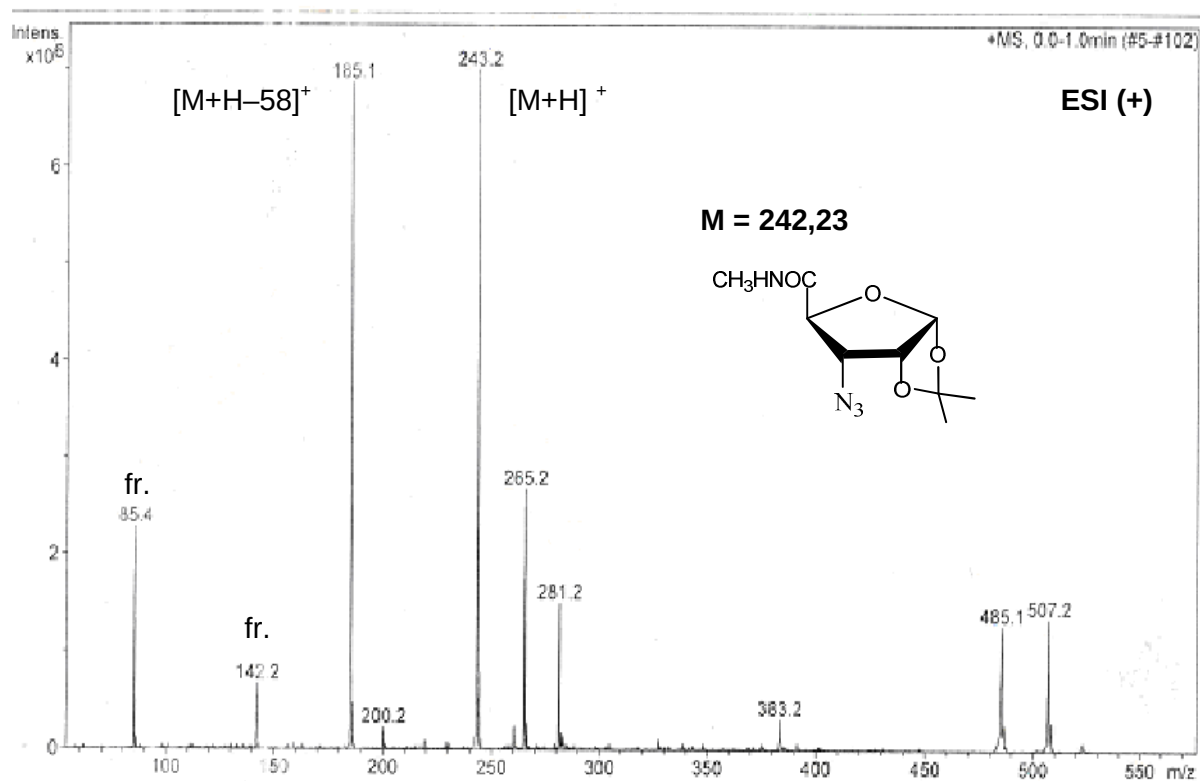


3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-*O*-izopropilidén-ribofurán-uronsav-metilamid (**25**)

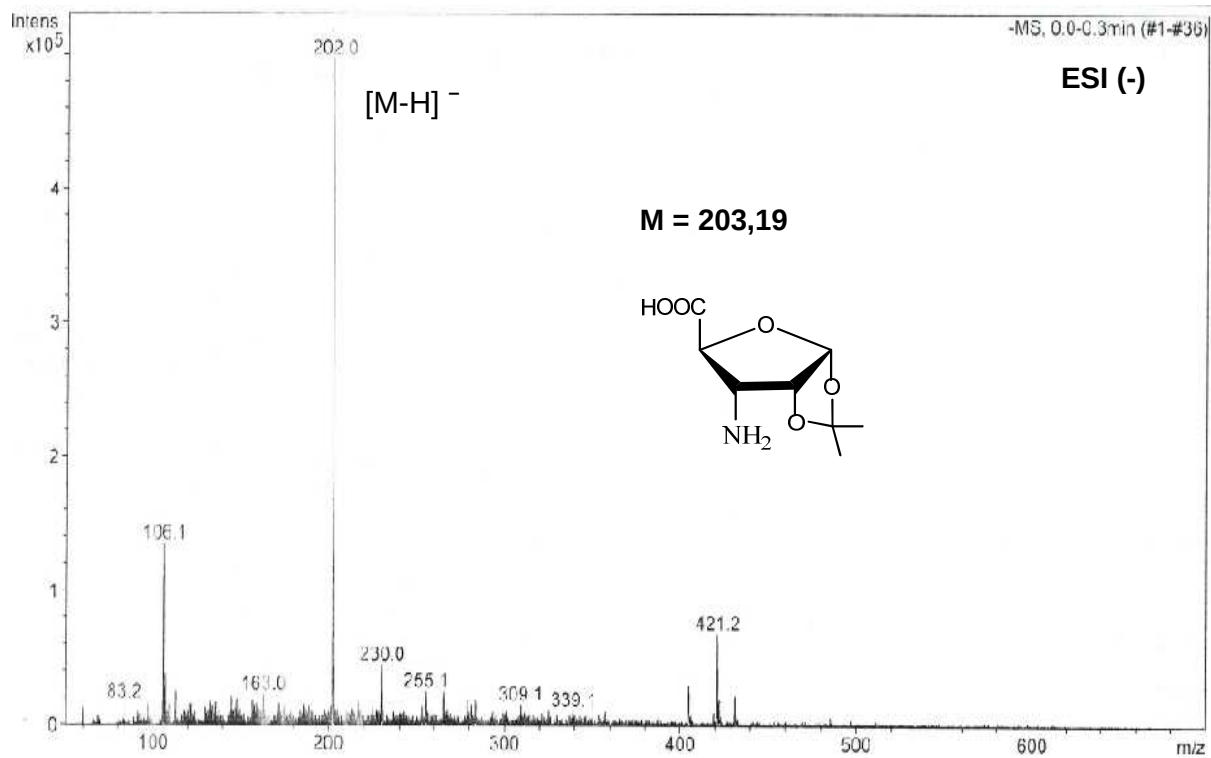


MS spektrumok

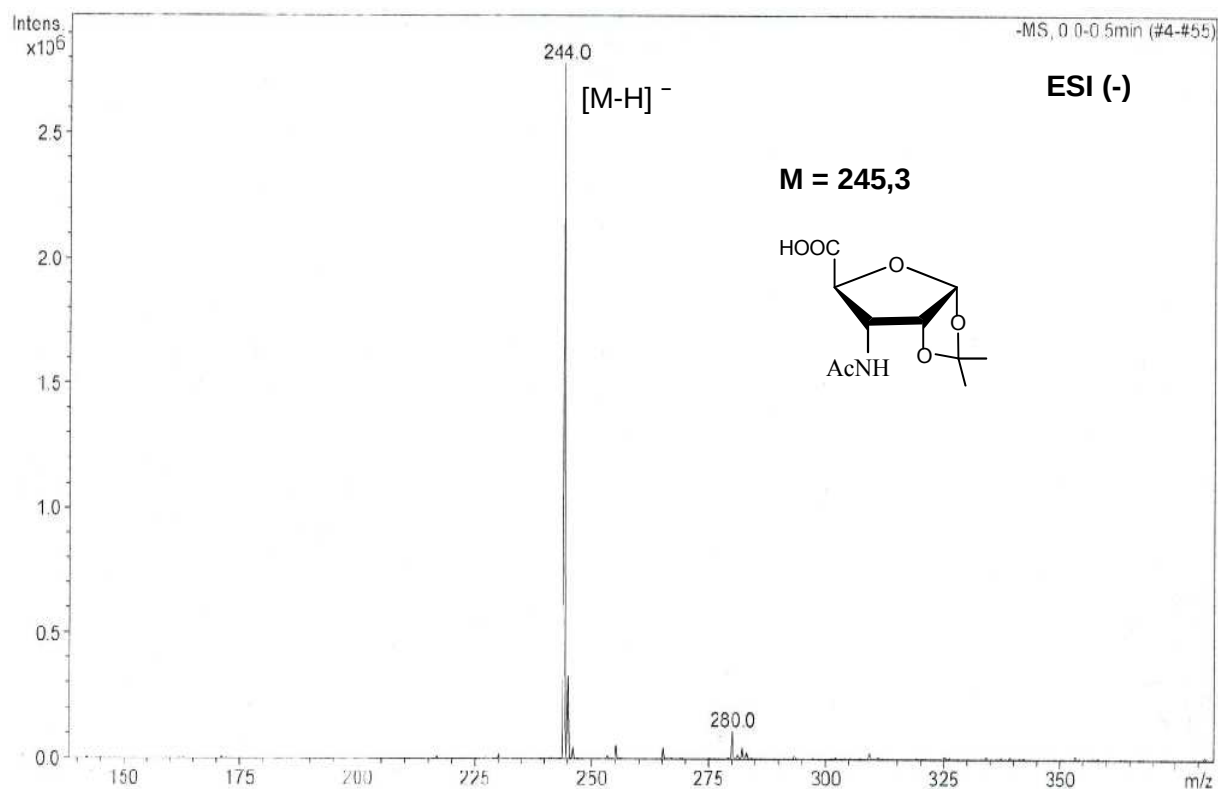
3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (18)



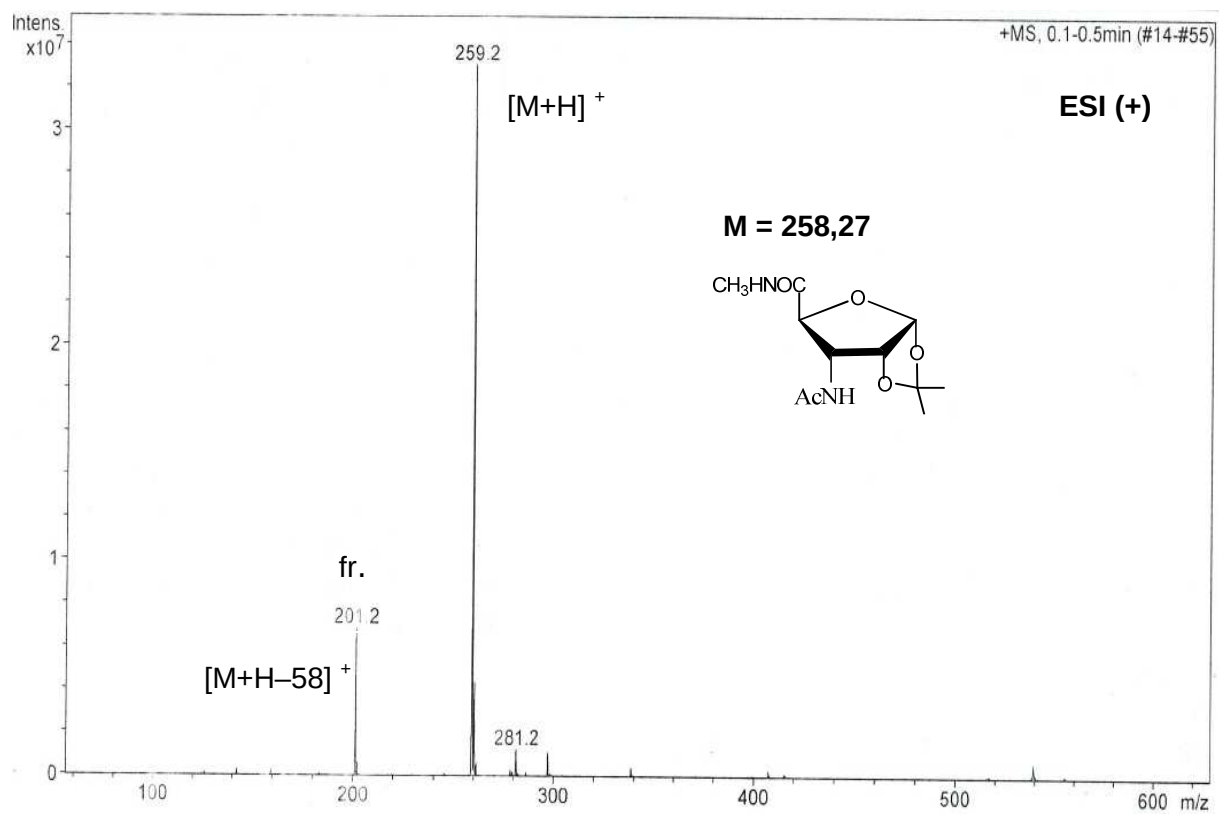
3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)



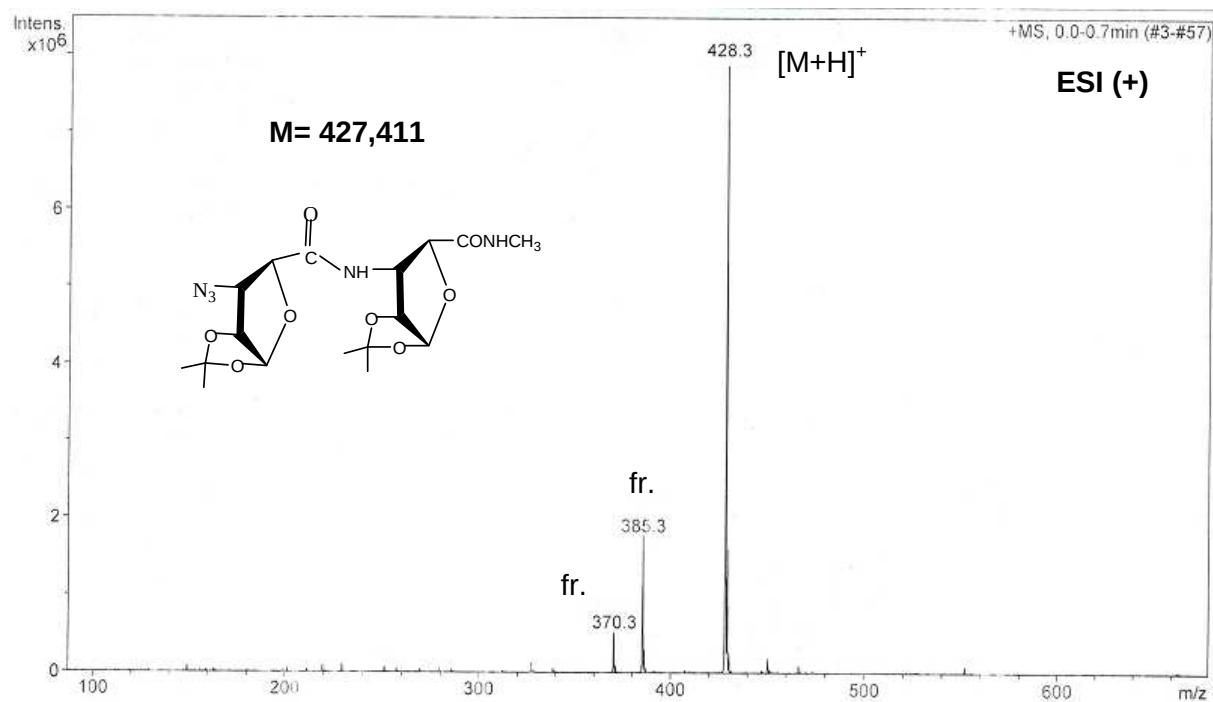
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17)



3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (20)

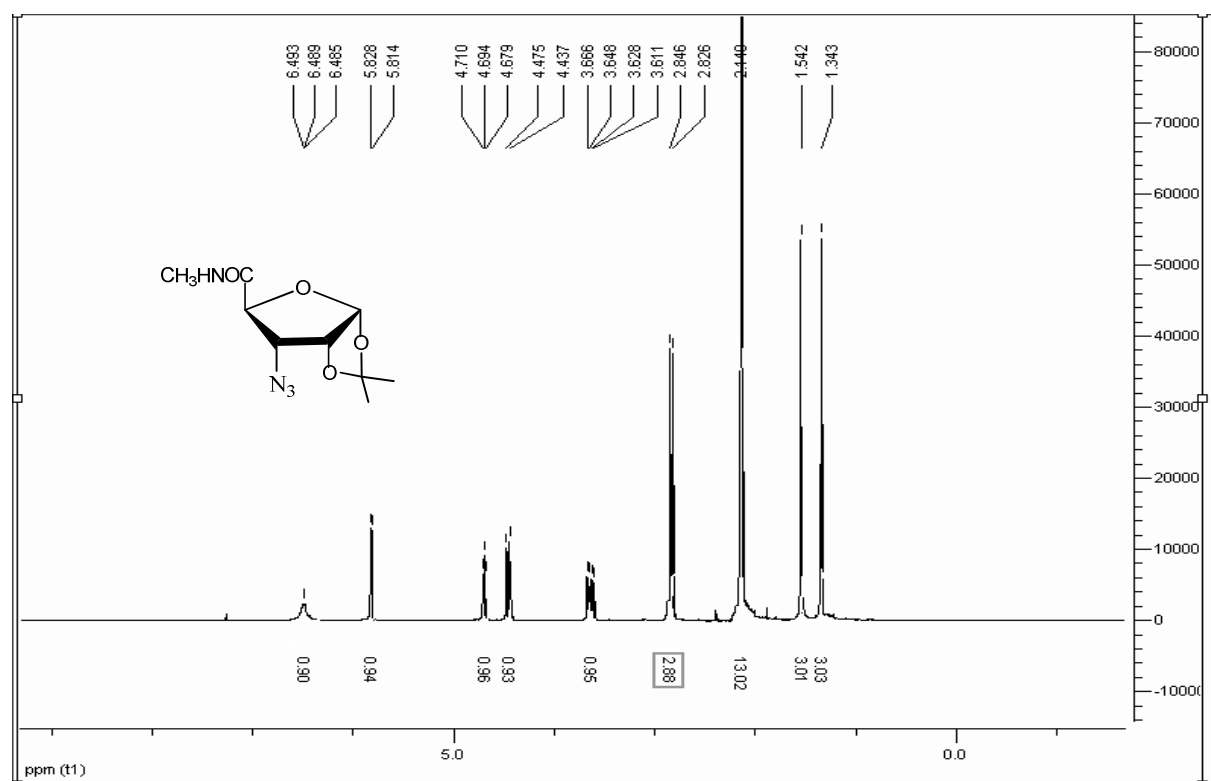


3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuránuronil-1,2-*O*-izopropilidén-D-ribofurán-
uronsav-metilamid (25)

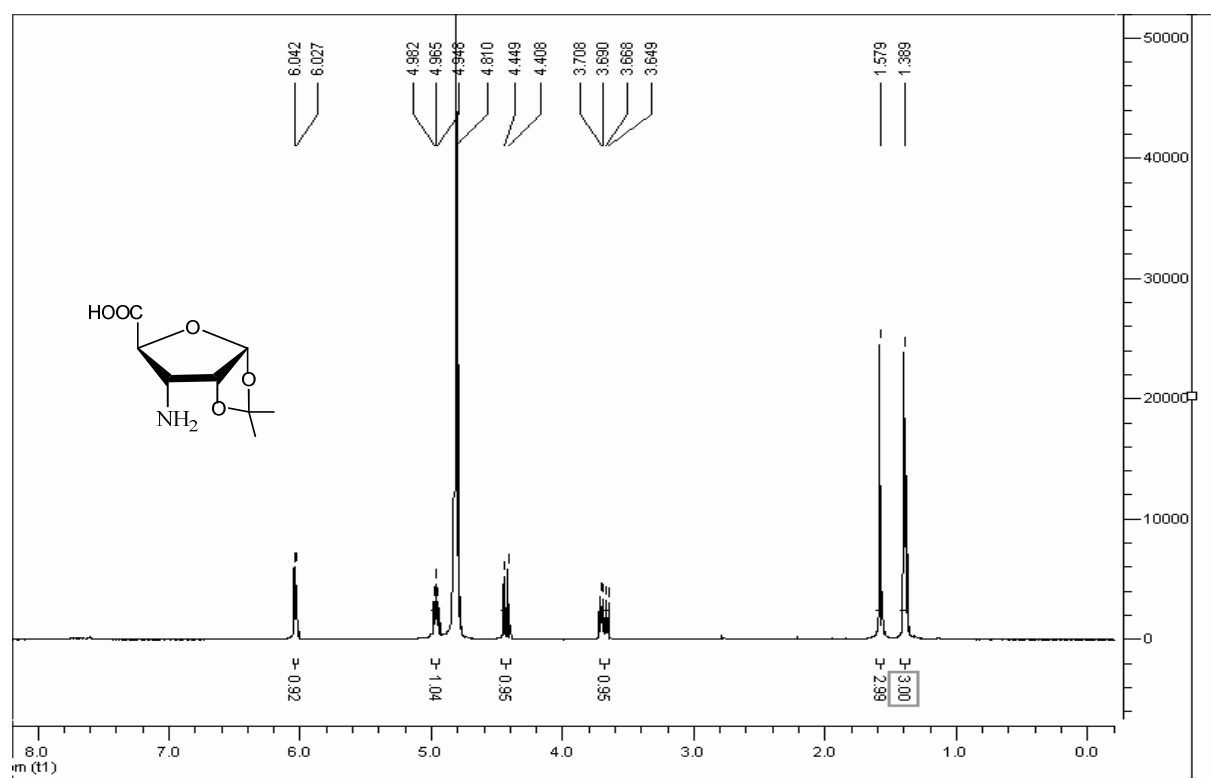


NMR spektrumok

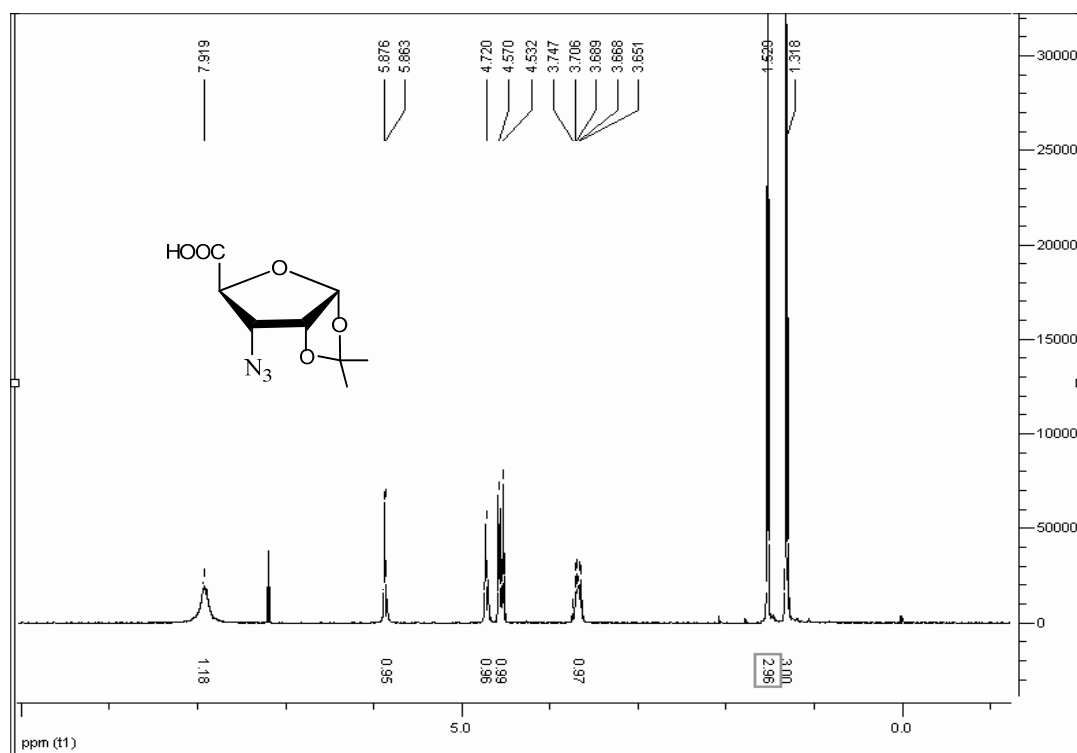
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (18)



3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)



3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (7)



3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav-metilamid (20)

