

Kemoszelektív gyűrűnyitási reakciók vizsgálata kétféle dioxán acetált tartalmazó glikozidokon

TDK Dolgozat

Készítette: **Demeter Fruzsina**

Vegyész MSc, I. évfolyam

Témavezetők:

Dr. Borbás Anikó

Tanszékvezető, egyetemi docens

Dr. Herczeg Mihály

Tudományos munkatárs

Készült:

DE-GYTK, Gyógyszerészi Kémiai Tanszék

Debrecen, 2014.

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	2
2. Irodalmi áttekintés.....	3
2.1 Szénhidrátkémiai alapfogalmak	3
2.2 Csoportvédelem	3
2.3 Hidroxil védőcsoportok	4
2.4 Éterek kialakítása és eltávolítása	5
2.4.1 A (2-naftil)metil-éter védőcsoport kialakítása és szelektív eltávolítása.....	6
2.5 Acetál védőcsoportok	8
2.6 Acetáلكépzés oxovegyületekkel	8
2.7 Acetáلكépzés O/O acetálokkal.....	10
2.7.1 Az acetáلكépzés regio- és sztereoszelektivitása	11
2.7.2 Diacetál védőcsoportok vicinális <i>transz</i> -diolok védelmére	11
2.8 Benzilidén-típusú acetálok redukív gyűrűnyitási reakciói	13
2.9 Acetál védőcsoportok eltávolítása	14
3. Saját vizsgálatok.....	16
3.1 Célkitűzés	16
3.2 Elért eredmények.....	16
3.2.1 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- α -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6- <i>O</i> -acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata	16
3.2.2 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- β -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6- <i>O</i> -acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata	19
3.2.3 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása fenil-1-tio- β -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6- <i>O</i> -acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata	21
3.2.4 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- α -D-galaktopiranozidon, és a képződő 4,6- <i>O</i> -acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata	23
3.3 Az eredmények értékelése	25
4. Kísérleti rész	26
5. Összefoglalás.....	42
6. Felhasznált irodalom	44
7. Rövidítések jegyzéke.....	47
8. Köszönetnyilvánítás	48

1. Bevezetés

A sejtfelszíni oligoszacharidok és glikokonjugátumok kulcsszerepet játszanak a biológiai jelek továbbításában, a sejt-sejt felismerési folyamatokban, és különböző betegségek kialakulásában. Ezeknek a folyamatoknak a részletes biofizikai és biokémiai tanulmányozásához nagy tisztaságú és pontosan ismert szerkezetű oligoszacharidok szükségesek, amelyek megfelelő mennyiségben és tisztaságban csak szintetikus úton állíthatók elő, mivel természetes formában általában kis koncentrációban és mikroheterogén formában vannak jelen.

A monoszacharidok nagyon hasonló reaktivitású hidroxilcsoportjai miatt az oligoszacharidok kémiai szintézise sokkal nehezebb feladat, mint a peptideké vagy a nukleinsavaké, és a sikeres szintézis nagyon gondosan megtervezett védőcsoport-stratégiát igényel. A glikozilezési lépések regioszelektivitásának biztosításához védeni kell a donor (glikozidos szénatomot szolgáltató cukoregység) valamennyi hidroxilcsoportját, és szintén védőcsoportokkal kell ellátni az akceptor (glikozilezendő hidroxilcsoportot nyújtó cukoregység) hidroxiljait, szabadon hagyva, vagy szelektíven felszabadítható formában védve a glikozilezési helyet. A védőcsoportokat olyan módon kell megválasztani, hogy elősegítsék a glikozidos kötés kialakítása során a kívánt sztereoszelektivitást.

A rendelkezésre álló védőcsoportok rendkívül nagy választéka ellenére a szintetikus oligoszacharid-kémia állandóan igényli új védőcsoportok bevezetését, és a már meglévő csoportok teljesítőképességének és korlátainak tanulmányozását.

A Debreceni Egyetemen nagy hagyományokra visszatekintő kutatási terület az acetál védőcsoportok szénhidrátkémiai alkalmazásának tanulmányozása, ezek a vizsgálatok jelenleg a Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken folynak. TDK-kutatómunkám keretében lehetőségem nyílt bekapcsolódni a szénhidrátokon végzett acetálképzési és acetál-gyűrűnyitási reakciók kutatásába. Feladatom metil- α - és β -glikozidokon illetve feniltio- β -D-glükózidon 2,3-bután-diacetál és 4,6-arilmetilén-acetál kialakítása, és a 4,6-acetálok redukzív gyűrűnyitása volt. Külön-külön a 2,3-bután-diacetálokat és a benzilidén-típusú acetálokat is elterjedten alkalmazzák oligoszacharidok szintézisében, ám együttes alkalmazásukat és szelektív átalakításaikat eddig nem tanulmányozták.

2. Irodalmi áttekintés

2.1 Szénhidrátkémiai alapfogalmak

A szénhidrát (szacharid) gyűjtőnevet a szénből, hidrogénből és oxigénből felépülő, királis polihidroxi-aldehid vagy -keton szerkezetű vegyületekre alkalmazzuk. Legegyszerűbb képviselőik az egyszerű cukrok vagy monoszacharidok, melyek híg savas hidrolízissel nem bonthatók tovább. Az egyszerű cukrokat általánosan glikóznak nevezzük.

A szénhidrátok előfordulhatnak gyűrűs vagy nyílt láncú formában. A glikózok öttagú gyűrűs formáját furanóznak, a hattagút pedig piranóznak hívják. A gyűrűs forma (laktol gyűrű) úgy jön létre, hogy a szénhidrát egyik hidroxilcsoportja intramolekulárisan a karbonilcsoportra addicionálódik, így egy gyűrűs félacetál szerkezet jön létre. Az anomer szénatom az egyszerű cukrok laktolgyűrűs formájának kialakulásakor keletkező új aszimmetriacentrum. A gyűrűs szénhidrátok anomer szénatomjához kapcsolódó hidroxilcsoport (félacetálos hidroxil) a glikozidos hidroxilcsoport.

A glikozidok a gyűrűs szénhidrátok anomer szénatomja és egy másik molekula között heteroatomon át létrejövő kötést tartalmazó, acetál jellegű vegyülettípusok. Glikozil donornak nevezzük a glikozidok előállításakor a glikozidos szénatomot szolgáltató, glikozil akceptornak pedig a heteroatomot tartalmazó reakciópartnert.

A heteroatomot szolgáltató molekula lehet egy másik szénhidrát (oligo- és poliszacharidok), és lehet nem szénhidrát egység (glikolipidek, glikoproteinek, nukleozidok, stb.). A glikozidok a heteroatomtól függően lehetnek O-, S- vagy N-glikozidok.^{1,2}

2.2 Csoportvédelem

A szénhidrátkémiában nagyon fontos a csoportvédelem, hiszen ezzel tudjuk befolyásolni, hogy a cukormolekula mely hidroxilcsoportját reagáltatjuk, illetve melyeket zárjuk ki a reakcióból. A csoportvédelem funkciós csoportok átalakítása oly módon, hogy ezáltal megakadályozzuk részvételüket bizonyos kémiai átalakulásokban. Vannak olyan esetek, amikor több védőcsoportot alkalmazunk egyidejűleg, ilyenkor olyan védőcsoportokat használunk, amelyekben minden egyes csoport eltávolítható megfelelő kémiai reakciókkal az összes többi lehasadása nélkül. Az ilyenfajta csoportvédelmet ortogonális védelemnek

nevezzük. A védőcsoportot úgy kell eltávolítani, hogy az előállított új molekula szerkezete ne sérüljön.

A védőcsoportoknak meg kell felelniük bizonyos követelményeknek. Ezek a következők:

- A védett funkciós csoportot zárja ki a végrehajtandó reakcióból.
- Legyen stabilis az adott reakció körülményei között.
- Stabilizáló hatású legyen az adott vegyületre.
- Bevitele és eltávolítása egyszerű és jó hozamú legyen.
- A szükséges reagensek legyenek könnyen hozzáférhetők, stabilisak, egyszerűen kezelhetőek, olcsók.
- A védett vegyület legyen könnyen jellemezhető, azaz lehetőleg ne képződjék új aszimmetriacentrum a védőcsoport bevitelkor.
- A védett vegyület oldhatósága jó legyen.

Mivel a szénhidrátok legtöbb funkcióscsoportja hidroxilcsoport (poliolok), ezért ezek reakcióit a legfontosabb tárgyalni. A glikozidos hidroxil a legreaktívabb, ezt követi a primer alkoholos hidroxilcsoport, a legkevésbé a szekunder (láncközi) hidroxilcsoport reagál.¹⁻³

2.3 Hidroxil védőcsoportok

Számos védőcsoport teszi lehetővé az egyes hidroxilcsoportok egyedi védelmét, mely nagyon fontos például az oligoszacharidok szintézisének.

A védőcsoportok az adott szintézisben betöltött szerepük alapján lehetnek időleges, vagy állandó csoportok. Állandó védőcsoporttal azokat a pozíciókat látjuk el, ahol szabad hidroxilt tartalmaz a végtermék, így azokat csak a szintézis végén távolítjuk el. Időleges védőcsoporttal azokat a hidroxilokat látjuk el, amelyeket a szintézis egy adott lépésében kell felszabadítanunk valamilyen átalakítás céljából, pl.: lánchosszabbítás, funkciós csoport kialakítása vagy láncelágazás céljából.⁴

A szénhidrátkémiában leggyakrabban alkalmazott védőcsoportok az észterek, éterek és acetálok, és oligoszacharidok szintézisében nagyon hasznosak az ortoészterek és karbonátok is. Éter védőcsoportok közül leginkább az arilmetil-, allil-, és szililcsoportok használatosak, amelyeket átmeneti és állandó védőcsoportként egyaránt alkalmaznak. Szintén kedvelt védőcsoportok a szénhidrátkémiában a ciklikus acetálok. Mivel vizsgálataim acetál és éter védőcsoportokra terjedtek ki, ezért ezeket külön fejezetben mutatom be.

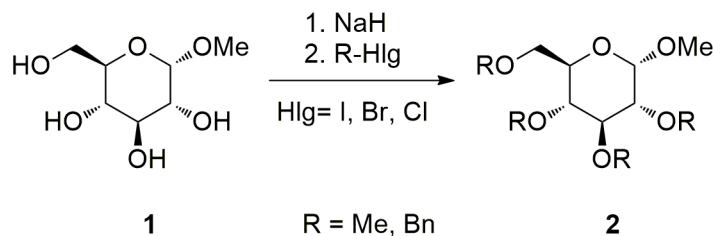
Az észterek kiválóan hasznosíthatók átmeneti és állandó védőcsoportként is, de fontos megjegyezni, hogy bázikus körülmények közt vándorolnak. Az acetyl- és benzoil-csoportok kiváló állandó védőcsoportok. Leggyakoribb eltávolítási módjuk a Zemplén-féle dezacilezés, ami katalitikus mennyiségű NaOMe jelenlétében, metanolban lejátszódó átészterezési reakció. Ez az átészterezési reakció kíméletes, így valamennyi éter és acetál védőcsoport jelenlétében szelektíven alkalmazható. Az észterhasítást savasan is elvégezhetjük acetyl-kloridból *in situ* előállított sósavval. Ily módon a savérzékenyebb acetyl-csoport eltávolítható a benzoil mellől anélkül, hogy a terméken acilvándorlás történne. Ideiglenes védelemre használható a monoklór-acetyl csoport, ami specifikusan tiokarbamid reagenssel távolítható el. A levulinsav-észtert (4-oxopentánsav-észter) is gyakran alkalmazzák ideiglenes védőcsoportként oligoszacharidok szintézisében; hidrazin-acetáttal szelektíven eltávolítható akár monoklóracetyl mellől is, viszont savas körülmények között igen stabil.^{4,5}

A ciklikus védőcsoportoknak kiemelkedő jelentősége van a szénhidrátkémiában, mivel segítségükkel az azonos reaktivitású hidroxilcsoportokat megkülönböztethetjük relatív térállásuk alapján. Vicinális *cis*-diolok szelektív védelmére jól használható védőcsoportok a később tárgyalandó acetálok mellett a ciklikus ortoészterek. Az axiális/ekvatoriális diolon kialakított ortoészterek savas körülmények között - pl. trifluorecetsavval acetonitrilben - regioszelektíven átalakíthatók az ekvatoriális-OH/axiális-észter típusú származékokká.⁴⁻⁶

Karbonátok közül a legismertebb a (9-fluorenil)metoxikarbonil védőcsoport, melynek eltávolítása könnyű (Et_3N / CH_2Cl_2) és jól detektálható, éppen ezért jól bevált a szilárdfázisú szintézisekben^{4,5}

2.4 Éterek kialakítása és eltávolítása

Az éterek lehetnek állandó és időleges védőcsoportok egyaránt. A Williamson-féle éterszintézis alkil- és arilmetil-éterek (pl. metil- és benzil-éter) képzését teszi lehetővé.



1. ábra: A metil- α -D-glükopiranozid éterképzési reakciója

A reakció nátrium-hidrid és alkil-halogenidek jelenlétében megy végbe, ahol a halogén általában jód, bróm, vagy klór, az R pedig alkil-, vagy arilmetil csoport. A metil-éterek eltávolítása erélyes savas körülményeket igényel, ami elroncsolhatja a többi molekularészt. A benzil-étereket, és általában az arilmetil-étereket enyhe körülmények között katalitikus hidrogénezéssel el lehet távolítani. A katalizátor csontszénre adszorbeáltatott Pd, a hidrogént pedig nyerhetjük például hangyasavból (transzfer hidrogénezés), vagy közvetlen H₂-gáz bevezetéssel biztosíthatjuk.

Vannak olyan arilmetil- vagy ariléter védőcsoportok, amelyek szelektíven hasíthatók benziléter jelenlétében. Savas hidrolízissel szelektíven eltávolítható benzil mellől a *p*-metoxibenzil (PMB) és trifenilmetil csoport, így ezek jól használhatók időleges védőcsoportként. A PMB-éter szelektív hasítása egy-elektron-transzfer mechanizmusú oxidációval is elvégezhető, és ezzel a módszerrel eltávolítható például a (2-naftil)metil-éter (NAP) és az ariléter típusú *p*-metoxifenil csoport is. A halogénezett benzil-éterek nem hasíthatók közvetlenül, ezért először aminobenzil-csoporttá alakítják, ezután savakkal hidrolizálhatók akár szilil- és *p*-metoxibenzil-éterek mellől is.⁴⁻⁶

Időleges védelemre használható még az alliléter is, ami stabil, de izomerizációval kevésbé stabilis enoléterre alakítható. Eltávolításának első lépése a kettős kötés izomerizációja, melyet nemesfém katalizátorral, vagy erős bázissal idézhetünk elő, ezt követi az enoléter savas hidrolízise.^{4,5}

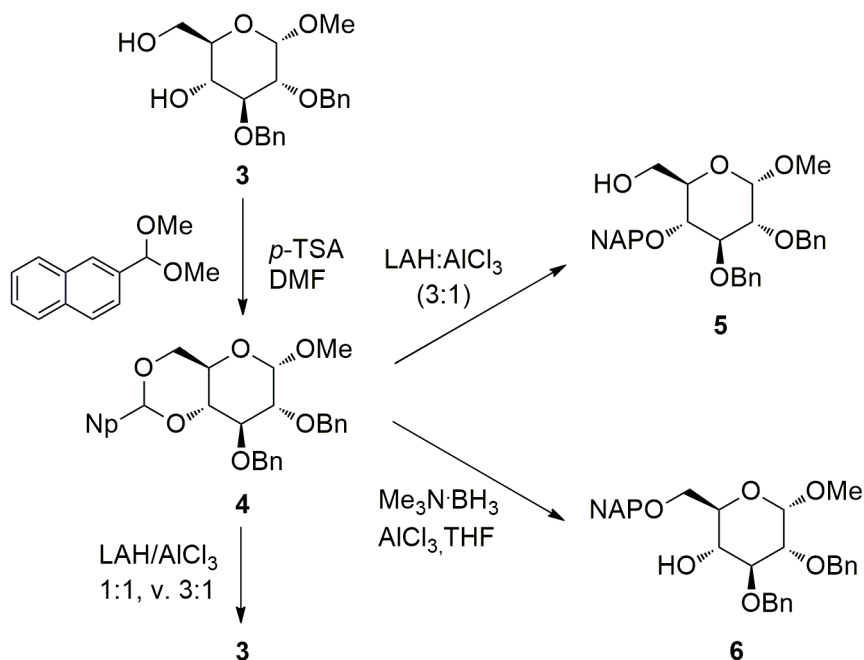
A szilil-éterek nagyon nagy számban léteznek és kiváló időleges védőcsoportok. Stabilitásuk a szilil atomok szubsztituenseinek méretével összhangban van: minél nagyobb a szubsztituens, annál stabilabb az éter. Hátrányuk azonban, hogy bázikus környezetben vándorolnak. A *terc*-butil-difenilszilil és a *terc*-butil-dimetilszilil csoport nagy térkitöltése miatt alkalmas primer hidroxilok szelektív védelmére is. Specifikusan eltávolíthatók fluorid reagenssekkel, de hasíthatók különböző Lewis-savakkal is.^{1,2,4,5}

2.4.1 A (2-naftil)metil-éter védőcsoport kialakítása és szelektív eltávolítása

A 90-es évek végén fedezték fel, hogy a (2-naftil)metil-éter (NAP) oligoszacharid szintéziseknél ideális védőcsoport lehet, mivel sokkal stabilabb, mint a *p*-metoxibenzil-éter, de szelektíven eltávolítható a benzil mellől. A (2-naftil)metil-csoport a benzil-csoporthoz hasonló szerkezetű és savas közegben szintén stabil marad. Kialakítása 2-brómmetil-naftalin reagenssel NaH jelenlétében valósítható meg, eltávolítása pedig redukzív és oxidatív körülmények között is végrehajtható.⁷⁻⁹

Az oxidatív úton történő hasítást elsőként Matta és munkatársai írták le. A reakciót 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon (DDQ) reagenssel hajtották végre, amely teljes szelektivitással távolította el a NAP-étert benziléter jelenlétében.⁷ Spencer és munkatársai DDQ és cérium-ammónium-nitrát (CAN) reagenssekkel vizsgálták a NAP és a PMB csoportok szelektív eltávolíthatóságát glükózid és galaktozid származékokon.⁸ Ennek során azt tapasztalták, hogy a CAN alkalmas arra, hogy szelektíven hasítsa a *p*-metoxibenzil-csoportot NAP- és benzil-éter jelenlétében. Ezzel ellentétben a DDQ hasonló sebességgel távolítja el a NAP- és PMB-csoportot, tehát DDQ-val nem lehet szelektív hasítást elérni.⁸

Kétlépéses módszerrel regioszelektíven alakíthatunk ki (2-naftil)metilén-acetálokat és (2-naftil)metil-étereket, melynek első lépése az acetálképzés, második pedig a redukatív gyűrűnyitás. A benzilidén acetáloknál megfigyelt regioszelektivitás érvényesül a (2-naftil)metilén-acetálok redukciója során is.^{5,9} LAH-AlCl₃ reagens-kombináció hatására a megfelelő 4-*O*-(2-naftil)metil-6-OH származékok, BH₃NMe₃-AlCl₃ reagenssel THF-ban a 6-*O*-(2-naftil)metil-4-OH származékok képződnek.⁹ Azonban, meg kell jegyeznünk, hogy a (2-naftil)metilén-acetál esetében a LAH-AlCl₃ 1:3, vagy 1:1 arányú elegye nem volt megfelelő, mert mindkét reagens az acetálgyűrű hidrolíziséhez vezetett, melynek során 4,6-diol képződött. A 6-os helyzetű hidroxilcsoport szelektív felszabadítása a gyengébb Lewis-sav karakterű alánnal (LAH : AlCl₃ = 3:1) hajtható végre.^{9,10}



2. ábra: (2-Naftil)metil-éter védőcsoport regioszelektív kialakítása acetál-gyűrűnyitási reakciókkal

Ezek alapján megállapítható, hogy a (2-naftil)metil-éter lúgos és savas közegben is stabil, eltávolítása oxidatív úton és katalitikus hidrogénezéssel is megvalósítható. Mivel savas körülmények között (pl. a glikozilezés körülményei között) jóval stabilabb, mint a *p*-metoxibenzil-csoport, ezért annál szélesebb körben használható időleges védőcsoport.

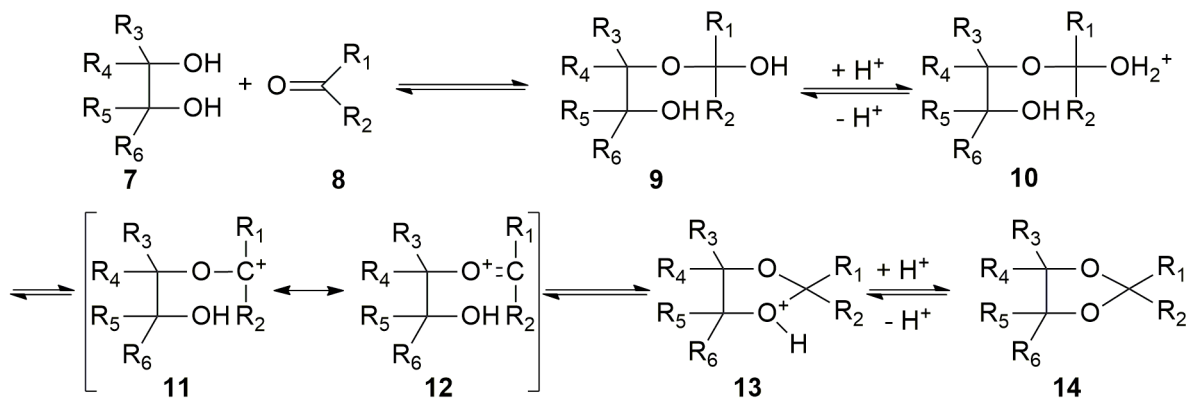
2.5 Acetál védőcsoportok

A ciklikus acetál védőcsoportok egyszerre két hidroxil regioszelektív védelmére alkalmasak, ezért nagyon kedveltek a szénhidrátkémiában. Az acetálok bázikus közegben stabilak, és savas hidrolízissel könnyen eltávolíthatóak. A hexopiranozidok 4-es, és 6-os hidroxiljából könnyen képződnek hattagú, 1,3-dioxán típusú ciklikus acetálok. Reagensként a megfelelő oxovegyületet (benzaldehyd, aceton) illetve ezek dimetil-acetál származékait használhatjuk. Vicinális *cisz*-diolok ugyanezekkel a reagensekkel öttagú, 1,3-dioxolán típusú acetálokat képeznek.

A vicinális *transz*-helyzetű hidroxilokból a gyűrűfeszültség miatt nagyon nehéz dioxolán acetálokat képezni, ezért védelmükre kidolgoztak olyan csoportokat, melyek két acetálos centrumot tartalmaznak egy feszülésmentes, hattagú gyűrűben. Ezek között leggyakoribb a bután-1,2-diacetál, illetve a ciklohexán-1,2-diacetál.⁴

2.6 Acetálképzés oxovegyületekkel

Diolok, vagy poliolok katalitikus mennyiségű Lewis-sav, vagy protikus sav jelenlétében karbonil vegyületekkel reagálnak, ennek következtében 1,3-dioxán (6-tagú), vagy 1,3-dioxolán (5-tagú) típusú gyűrűs acetálok képződnek. Ez általánosan alkalmazható módszer ciklikus acetálok kialakítására.

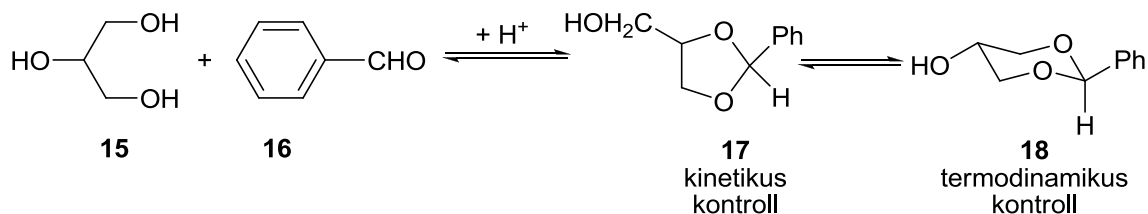


3. ábra: Ciklikus dioxolán-acetál képződése diolokból / poliolokból aldehidekkel és ketonokkal

Az 1,3-dioxánok is a **3. ábrán** látható reakciósornak megfelelően alakulnak ki. A reakció reverzibilis, az első lépés nem igényel savkatalízist. A **9** (hemiacetál) gyorsan protonálódik, így keletkezik a **10** vegyület. Ezután vízkilépéssel létrejön a **11** ↔ **12** oxokarbónium intermedier, majd lassú ciklizáció következik, ami a reakció sebesség-meghatározó lépése. A **11** ↔ **12** oxokarbónium ion konformációja nagyon hasonlít az átmeneti állapothoz, stabilitását több tényező befolyásolja:

- az oxoreagens (R_1 , R_2) direkt stabilizáló hatása (**11** forma)
- a diol szubsztituenseknek (R_3 , R_4) a **12** formára gyakorolt hatása
- szterikus tényezők.

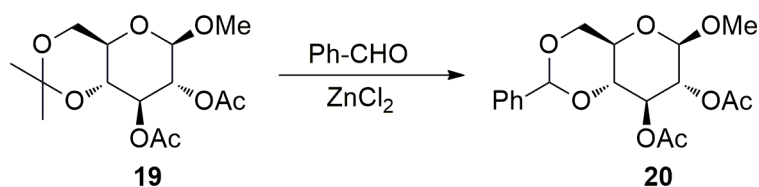
A savkatalizált acetálképzés termodinamikus kontroll alatt áll. A reakcióban a **11** ↔ **12** oxokarbónium ionból először a kinetikusan kontrollált termék keletkezik, ami azt jelenti, hogy a karbokation az intramolekulárisan legkönnyebben elérhető hidroxillal reagál, majd a képződött termék egy újabb intramolekuláris átacetálozási reakcióban átrendeződik a termodinamikailag stabilabb izomerré. Így dioxolán→dioxán átrendeződés is létrejöhet, mint pl.: a glicerín és benzaldehid reakciójában (**4. ábra**). A reakcióban először az öttagú benzilidén-acetál képződik, ami átrendeződik a termodinamikusan stabilabb hattagú benzilidén-acetállá.³



4. ábra: Az acetálképzés kinetikus és termodinamikus fázisa

Az oxovegyületekkel történő acetálozásnál alkalmazhatunk protikus savakat, mint a kénsav, foszforsav, ecetsav, trifluorecetsav, *p*-toluolszulfonsav, kámforszulfonsav, stb., illetve Lewis-savakat, pl. klór-trimetilszilán, bórt trifluorid-dietiléterát, piridínium-tozilát, réz-szulfát, alumínium (III)-klorid, vas (III)-klorid, cink-klorid.

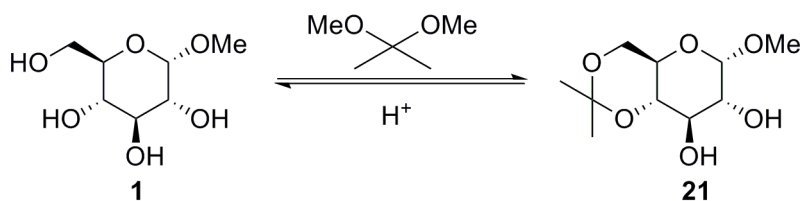
Szénhidrátok benzaldehiddel történő acetálozásakor leginkább cink-klorid katalizátort alkalmaznak. Az acetálozás során víz képződik, melyet el kell távolítani. Ezt vagy azeotrópos desztillációval, vagy különböző vízmegkötő reagensek (pl.: kiizzított CuSO_4 -ot teszünk a reakció elegybe) alkalmazásával lehet megtenni. Lehetőség van ciklusos acetál kialakítására úgy is, ha a már meglevő 1,3-dioxánt/dioxolánt átacetálozzuk oxovegyülettel (**5. ábra**).³



5. ábra: Ciklusos acetál kialakítása a már meglevő 1,3-dioxán-acetálon

2.7 Acetálképzés O/O acetálokkal

Oxovegyületek dialkil-acetáljai könnyen reagálnak sav jelenlétében diolokkal, miközben a megfelelő ciklusos acetál képződik. Manapság ez a legelterjedtebb acetálozási módszer szénhidrátok gyűrűs acetáljainak előállítására, mivel jó hozamot eredményez és kíméletes. Reagensként karbonilvegyületek dimetil-acetáljait használjuk sav katalizátor jelenlétében, DMF-ban vagy acetonitrilben, esetleg oldószer nélkül. Az acetálcserés reakció teljesítőképességét hexopiranozidok 4,6-izopropilidén származékainak előállításával igazolták, ugyanis korábban a megfelelő oxovegyülettel, acetonnal nem sikerült izopropilidén-acetált előállítani metil-glükózidból.

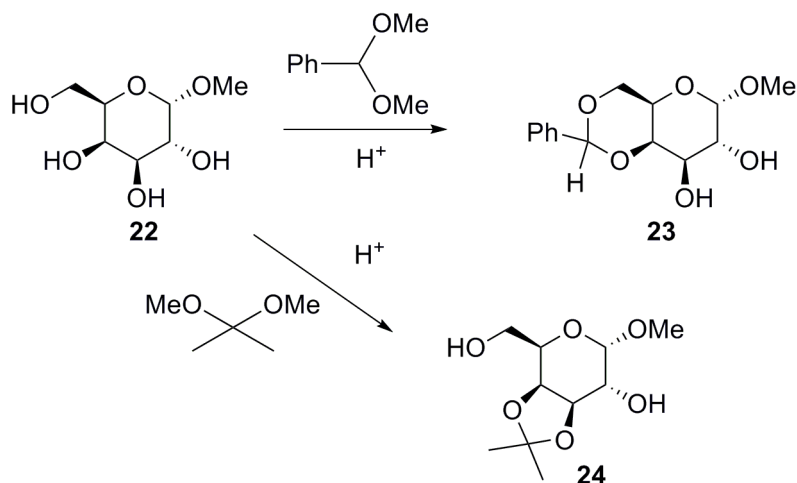


6. ábra: Izopropilidén acetál előállítása metil-glükózidból 2,2-dimetoxi-propánnal

Az átacetálozás egyensúlyi folyamat. Az egyensúlyt a termékképződés irányába tolhatja el, ha termodinamikailag stabilabb termék keletkezik, nagy reagens felesleget alkalmazunk, vagy ha a képződött metanolt kidesztilláljuk a rendszerből. Az átacetálozási reakciót kinetikus és termodinamikus szakaszra oszthatjuk. A reakció időbeni követésével vagy a körülmények változtatásával mind a kinetikai, mind a termodinamikai kontroll szerint keletkezett termék izolálható. Aldózok 2,2-dimetoxi-propánnal végzett acetálozásakor szobahőmérsékleten a megfelelő 4,6-izopropilidén glüko- és galaktopiranozok képződését tapasztalták. Ezek a kinetikus termékek magasabb hőmérsékleten átalakulnak. Ha a fenti reakciót 80 °C-on végezték, akkor metil-furanozidok mono- és diacetáljait tudták izolálni, mivel erősebb körülmények között a furanoz struktúrák képződtek és az acetálozás során képződő metanoltól metil-glikozidok keletkeztek.³

2.7.1 Az acetáltképzés regio- és sztereoselektivitása

Az acetáltképzés regioszelektivitását elsősorban a hidroxilcsoportok relatív térállása határozza meg. A 4,6-os hidroxilcsoportok részvételével könnyen alakul ki 6-tagú acetálgűrű, vicinális *cis*-diolokból pedig könnyen képződik 5-tagú acetál (7. ábra).



7. ábra: 4,6-O-Benzilidén acetál, és 3,4-O-izopropilidén acetál kialakítása

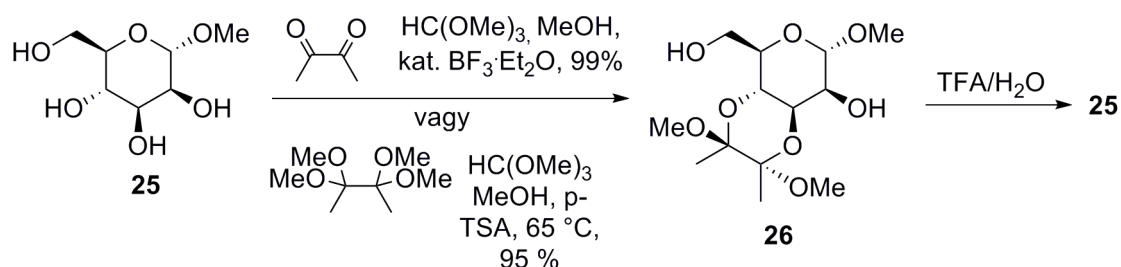
A 4,6-diolok védelmére leggyakrabban benzilidén-acetált, és izopropilidén-acetált alkalmaznak. Bár a benzilidén-acetál kialakulásakor új aszimmetriacentrum keletkezik, ez dioxán típusú benzilidén-acetálok esetén nem okoz problémát, mivel a savkatalizált acetáltképzés körülményei között sztereoselektív módon kizárólag az ekvatoriális fenilcsoportot tartalmazó sztereoizomer képződik. A benzilidén-acetálokat vicinális diolok védelmére ritkábban alkalmazzák, mivel ekkor diasztereomer elegyként képződnek. Ennek oka, hogy az *exo*- és *endo*-fenil térállású dioxolán-acetálok energiatartalma nagyon hasonló.³ Vicinális diolok védelmére általában izopropilidén védőcsoportot alkalmaznak.⁴⁻⁶

2.7.2 Diacetál védőcsoportok vicinális *transz*-diolok védelmére

Ley és csoportja kidolgozott egy módszert *transz*-helyzetű vicinális diolok acetálozására.¹¹ Vicinális *transz*-diolokon nagyon nehéz 1,3-dioxolán típusú acetálgűrűt kialakítani a képződő öttagú gyűrű feszülése miatt. Ley ezt a nehézséget vicinális diketonok használatával kerülte meg, mivel ilyen reagensekkel szék konformációjú, feszülésmentes dioxán gyűrű alakul ki. Különböző diketon reagensek és bisz-dihidropirán segítségével dispiroketál,¹² ciklohexán-1,2-diacetál,^{13a} vagy bután-2,3-diacetál¹⁴ védőcsoportot alakítottak

ki különböző hexopiranozidok vicinális diekvatoriális hidroxilcsoportjain (pl. metil- α -D-mannopiranozid).

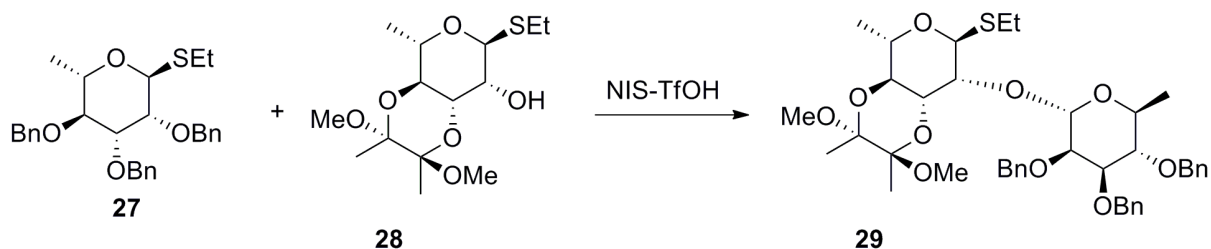
Ezek a reagensek nem reagálnak vicinális *cisz*-diolokkal, viszont készségesen reagálnak diekvatoriális *transz*-diolokkal. Így a diekvatoriális diol molekularészen szelektíven alakul ki a két acetálos szénatomot tartalmazó 1,4-dioxán-gyűrű. Olyan monoszacharid konfigurációnál valósul meg a diacetál képződése szelektív módon, amelyek egyetlen diekvatoriális vicinális egységet tartalmaznak: pl.: galaktopiranozidokon kizárólag 2,3-*O*-diacetál, mannopiranozidokon pedig kizárólag 3,4-*O*-diacetál csoport alakul ki.



8. ábra: Diacetál származék kialakítása és eltávolítása metil- α -D-mannopiranozidon

Ha a molekulán kétféle vicinális diekvatoriális diol egység található, mint a glükóz származékok esetében, akkor két regioizomer származék keletkezik a reakció során.

Leggyakrabban a 2,3-butándiont használják acetálozó reagensként bórt trifluorid-dietiléterát katalízissel metanolban. Az acetálozás három ekvivalens trimetil-ortoformiát jelenlétében megy végbe és így a diketon dimetil-acetálja keletkezik. A reakció jól működik tetrametoxi reagenssel is kámforszulfonsav katalízis mellett szintén metanolban, melegítve, illetve Lewis-savval katalizálva szobahőmérsékleten egyaránt.^{11,14}



9. ábra: Diacetál védőcsoportot tartalmazó tioglikozid glikozilezése „armed” (27) tioglikoziddal

Oligoszacharidok szintézise során megfigyelték, hogy a diacetál-védőcsoportok a benzilekhez hasonlóan nemrésztvevő tulajdonságúak, így a diacetálokkal védett glikozil-donorokkal α -glikozidokat lehet előállítani. Ám a benzilétert tartalmazó donorokkal szemben, melyek aktivált („armed”) karakterűek, a diacetállal védett donorok dezaktivált („disarmed”) jellegűek.^{13b} A dezaktivált karakter annak köszönhető, hogy a diacetál csoportot tartalmazó

biciklusos, merev szerkezetű donorból nehezen képződik a megfelelő oxokarbénium intermedier. Ennek következtében a diacetál-tartalmú tioglikozidok jelenlétében a benzilezett tioglikozid donorok kemoszelektív módon aktiválhatók; ilyen kemoszelektív glikozilezési reakcióban valósult meg a **29** diramnozid előállítása is a **27** és **28** tioglikozidokból (**9. ábra**).^{13b}

2.8 Benzilidén-típusú acetálok redukzív gyűrűnyitási reakciói

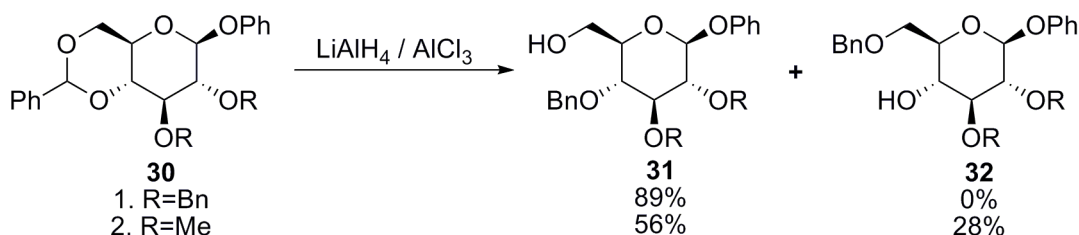
A ciklikus acetál védőcsoportok különleges tulajdonsága, hogy a két C-O kötés közül az egyik szelektíven hasítható. Ez történhet oxidatív, illetve redukzív úton. Oxidatív úton hidroxí-észterek, míg redukzív módon hidroxí-éterek keletkeznek. A redukzív gyűrűnyitásnak akkor van gyakorlati jelentősége, ha könnyen eltávolítható, benzil-típusú étert eredményez, ezért csak benzilidén típusú acetálok átalakítására alkalmazzák.^{3,5} Az acetálok redukzív gyűrűnyitása fontos szerepet tölt be az aszimmetrikus szintéziseknél és a szénhidrátok szelektív védelmében. Mivel ez a módszer kapcsolódik a vizsgálataimhoz, ezért ezt mutatom be részletesebben.

Az acetálok redukzív gyűrűnyitása valamilyen hidrid donor reagensből és protikus, vagy Lewis-savakból álló reagens-eleggyel valósítható meg. Az eddigi eljárások alkalmával számos reagenst kipróbáltak, pl. LiAlH_4 / AlCl_3 , Et_3SiH / sav, $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ / sav, NaCNBH_3 / TFA, $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{BH}_3$ / AlCl_3 , $\text{NaCNBH}_3 \cdot \text{HCl}$, stb.

A LiAlH_4 / AlCl_3 volt az első reagens, melyet szénhidrátok acetáljainak redukciójára használtak. Felismerték, hogy az acetálok nem redukálhatók pusztán LiAlH_4 -del, de a fémhidrid redukáló képessége módosítható Lewis-savval (pl. AlCl_3 -dal), vagy protikus savakkal. Vizsgálták hexofuranózok és hexopiranózok ciklikus ortoészter, *O*-izopropilidén, -ciklohexilidén, -metilén, -etilidén, -propilidén és -benzilidén származékainak hidrogenolízisét. A vizsgálatok eredményeként a következő általános megállapítások tehetők a LiAlH_4 / AlCl_3 -os redukcióval kapcsolatban:

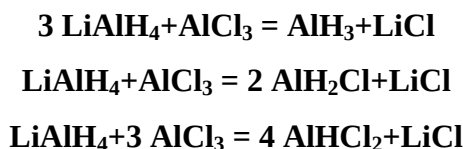
- A reaktivitási sorrend megegyezik a savas hidrolízis sorrendjével: ciklikus ortoészter > *O*-izopropilidén > *O*-ciklohexilidén > *O*-benzilidén > *O*-etilidén > *O*-propilidén > *O*-metilén.
- Sokkal gyorsabb az öttagú acetálgyűrű hidrogenolízise, mint a hattagúé.
- Az 5,6-*O*, vagy a 3,5-*O*-acetálok reaktívabbak az 1,2-*O*-acetáloknál.
- Az anomer centrumon nem következik be változás a reakció során.³

Lipták és munkatársai észlelték először a 4,6-benzilidén hexopiranozidok $\text{LiAlH}_4 / \text{AlCl}_3$ -os redukciójának nagyfokú regioszelektivitását.¹⁵ Eszerint a megfigyelés szerint a 2,3-di-O-alkil-4,6-O-benzilidén hexopiranozidok redukciójának főterméke a 4-O-benzil-éter. A gyűrűnyitás szelektivitásának mértékét a 3-as szénatom szubsztituense is befolyásolja sztérikus okok miatt. Ha a C-3 szubsztituens etoxi-, vagy nagyobb térkitöltésű csoport, akkor legalább 90%-ban a megfelelő 4-O-benzil éter képződik, kisebb méretű C-3 csoport, pl. metil esetén a szelektivitás csökken.



10. ábra: A $\text{LiAlH}_4 / \text{AlCl}_3$ -os redukció szelektivitása 4,6-O-benzilidén acetálon

A $\text{LiAlH}_4 / \text{AlCl}_3$ -os redukció során a redukáló ágens „vegyes hidrid”. A lítium-alumínium-hidrid és az alumínium (III)-klorid közti reakcióban a reagensek mól-arányától függően alán (AlH_3), klór-alán (AlH_2Cl), vagy diklór-alán (AlHCl_2) képződik³:



A halogén-alánok az alánnal szemben monomer-éterátjaik formájában léteznek, és nem képeznek polimert. Az AlCl_3 és vegyes hidridek Lewis-sav erőssége a következő sorrendben nő a klóratom nagy elektronegativitása miatt: $\text{AlH}_3 < \text{AlH}_2\text{Cl} < \text{AlHCl}_2 < \text{AlCl}_3$. Ezzel szemben hidrogén-donálási képességük fordított sorrendet mutat.^{3,5} Az, hogy melyik reagens-arányt használjuk, attól függ, hogy milyen védőcsoportot akarunk redukálni.^{9,10}

Benzilidén-acetálok esetén $\text{LiAlH}_4 / \text{AlCl}_3 = 1:3$ és $1:1$ arány is alkalmazható, difenilmetilén acetáloknál $1:1$ arányú reagens-elegy gyűrűnyitást, míg $1:3$ az acetál hidrolízisét eredményezi. *p*-metoxi-benzilidén és naftilmetilén-acetálok gyűrűnyitására a $3:1$ arány (AlH_3) megfelelő.^{5,10}

2.9 Acetál védőcsoportok eltávolítása

Mivel az acetálok savérzékeny vegyületek, savas körülmények között könnyen eltávolíthatók. A metilén-csoportot ritkábban használják, mert csak erélyes körülményeket alkalmazva lehet eltávolítani, ami miatt roncsolódna a többi molekularész. A benzilidén-acetál eltávolítható savas hidrolízissel és katalitikus hidrogénezéssel is.^{3,5}

3. Saját vizsgálatok

3.1 Célkitűzés

A DE-MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban régóta intenzíven kutatják a szénhidrátok acetálképzési reakcióit, a Csoport megszűnése után a vizsgálatok a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken folynak. Munkám során ezekbe a kutatásokba kapcsolódhattam be. Céлом kétféle dioxán-acetált, 2,3-bután-diacetált és 4,6-arilmetilén acetált egyidejűleg tartalmazó glüko- és galaktopiranozid származékok előállítása és a 4,6-acetálgyűrű redukív nyitásának vizsgálata volt. Bár a szénhidrátkémiában mind a 4,6-arilmetilén acetálok, mind a 2,3-bután-diacetálok nagyon széles körben alkalmazott védőcsoportok, a kétféle dioxán-acetál egy hexopiranozidon való alkalmazására egyetlen példa van az irodalomban. Az allil-2,3-(2',3'-dimetoxi-2',3'-bután-diil)-4,6-O-benzilidén- α,β -D-glükopiranozidot egy természetes glükozidáz inhibitor, a kotalanol mimetikumainak szintézisében használták intermediereként.¹⁶ Az általunk tervezett gyűrűnyitási reakciók vizsgálatára azonban egyetlen példa sincs az irodalomban.

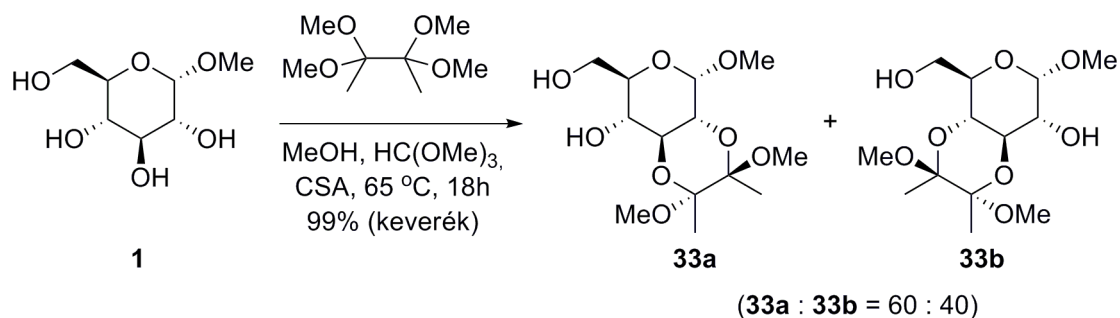
Feladatomból volt annak tanulmányozása is, hogy hogyan hat az acetálozási reakciók hozamára, és a gyűrűnyitások szelektivitására a cukor-konfiguráció és az anomer csoport térállása, így vizsgálataimat metil- α - és β -D-glükopiranozid, fenil-1-tio- β -D-glükopiranozid, illetve metil- α -D-galaktopiranozid származékokon végeztem.

3.2 Elért eredmények

3.2.1 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- α -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6-O-acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata

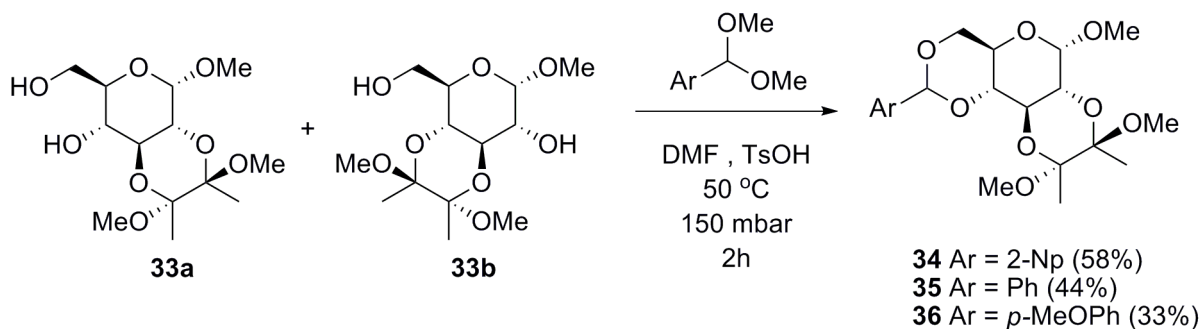
Elsőként metil- α -D-glükopiranozidból kiindulva állítottuk elő annak butándion-dimetilacetál származékát. Az acetál védőcsoportot 2,2,3,3-tetrametoxibután, trimetil-ortoformiát, és kámforszulfonsav reagensek alkalmazásával alakítottuk ki metanolban.¹⁷ A reakció eredményeként két regioizomer termék, a 2,3-O-acetál (**33a**) és a 3,4-O-acetál (**33b**) keletkezett (**11. ábra**). A következő lépéshez viszont csak a **33a** származékokra lett volna

szükségünk, azonban kromatográfiásan nem tudtuk elválasztani a **33b** származéktól, így a reakciót a regioizomer keverékkel hajtottuk végre.



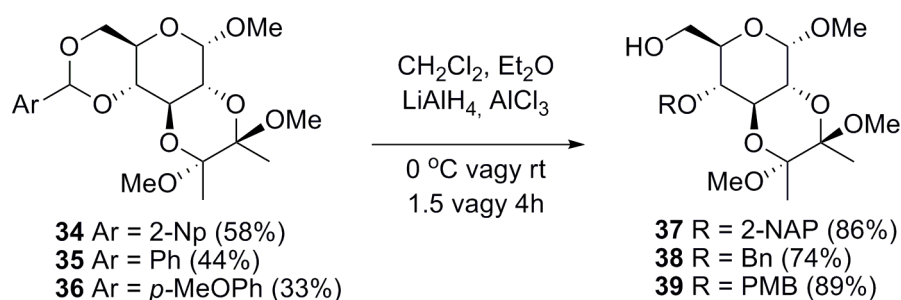
11. ábra: Bután-diacetál védőcsoport kialakítása metil- α -D-glükopiranozidon

A regioizomer keverékhez naftaldehid-dimetilacetált, benzaldehid-dimetilacetált, vagy *p*-metoxibenzaldehid-dimetilacetált és *p*-toluol-szulfonsavat adtunk száraz DMF-ban, hogy a vegyületeken már meglévő bután-diacetál gyűrűk mellett kialakíthassunk egy második dioxán-típusú acetált. A reakcióban csak a **33a** vegyület reagált, mivel a 3,4-*O*-acetálok szterikus okok miatt nem képződhetett a második acetál csoport, így a **33b** származékot visszakaptuk a reakció végén (**12. ábra**). A teljesen védett származékokat (**34**, **35**, **36**) és a 2,6-diolt (**33b**) már könnyen el tudtuk választani egymástól oszlopkromatográfiásan, így a következő reakciókat már a tiszta vegyületekből kiindulva tudtuk végrehajtani.



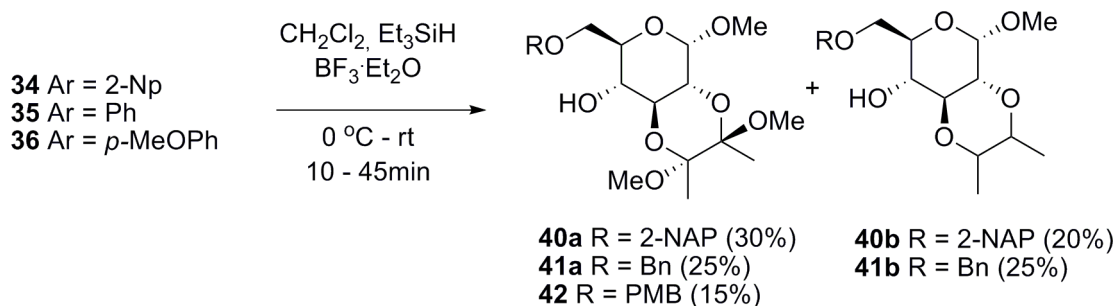
12. ábra: A második dioxán-acetál gyűrű kialakítása

Munkánkat a 4,6-*O*-acetálok gyűrűnyitási vizsgálataival folytattuk 2,3-diacetál csoport jelenlétében. A **34**, **35** és **36** származékok 4,6-*O*-arilmetilén-acetál gyűrűjének redukív nyitásával mind a 4-*O*-NAP, -Bn, -PMB, mind a 6-*O*-NAP, -Bn, -PMB-étereket elő kívántuk állítani. Elsőként LiAlH_4 / AlCl_3 reagens-kombináció alkalmazásával nyitottuk a 4,6-*O*-acetál gyűrűt vízmentes CH_2Cl_2 és vízmentes éter elegyében.¹⁰ Az alkalmazott körülmények között a C-6 helyzetű hidroxilcsoport szabadítható fel. A reakció mindhárom esetben jó hozammal és szelektivitással ment végbe a 2,3-*O*-acetálgyűrű sérülése nélkül (**13. ábra**).



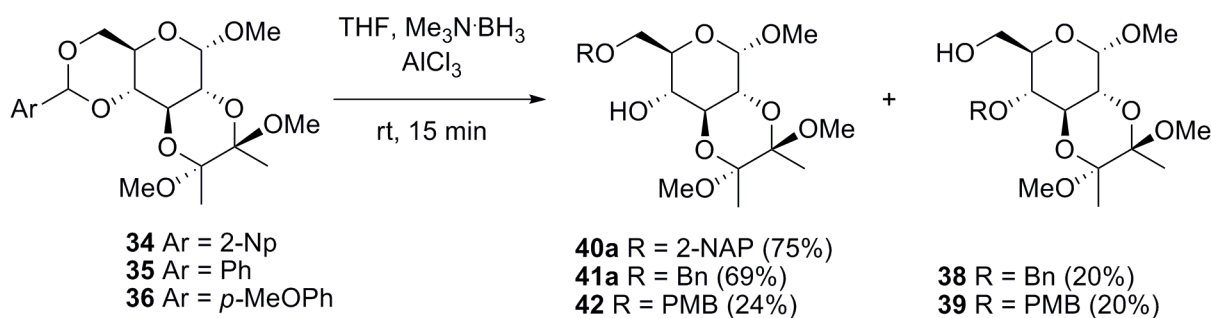
13. ábra: A „dupla” acetál származékok gyűrűnyitása LiAlH₄ / AlCl₃ reagenssel

A 6-*O*-éter származékok előállítását elsőként Et₃SiH / BF₃·Et₂O reagens-kombinációval próbáltuk megvalósítani¹⁸. A reakciókban csak 15-30% hozammal képződtek a 6-*O*-éterek (**40a**, **41a**, **42**). A benzilidén- és (2-naftil)metilén-származékok redukciója nem bizonyult kemoszelektívnek, mivel a 2,3-*O*-bután-diacetál metoxi-csoportjai is redukálódtak (**40b**, **41b**). További problémát jelentett, hogy mindhárom reakcióban megtörtént a 4,6-*O*-arilmetilén gyűrű hidrolízise is, így melléktermékként megjelent a diol származék (**33a**) a reakcióelegyen. Ez a mellékreakció a *p*-metoxibenzilidén származék esetében volt a legnagyobb arányú.



14. ábra: A diacetál származék Et₃SiH / BF₃·Et₂O-os gyűrűnyitási reakciója

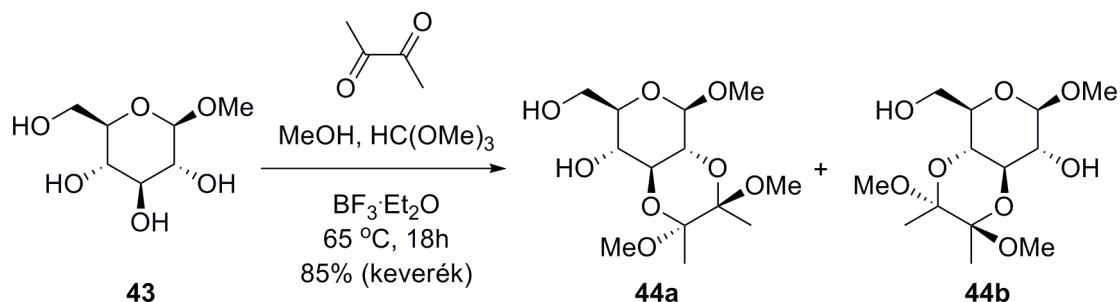
Annak érdekében, hogy a nem várt mellékreakciókat elkerülhessük, más reagens-kombinációval is megkíséreltük a 6-*O*-éter származékok előállítását. A Me₃N·BH₃ / AlCl₃ kombináció alkalmazásával¹⁹ sikerült kemoszelektív módon végrehajtani a 4,6-*O*-acetálgyűrű redukcióját, azonban bizonyos esetekben romlott a regioszelektivitás. A 2-naftilmetilén-acetál származékból csak a várt terméket (**40a**) azonosítottuk a reakcióelegyen, a benzilidén-acetálból 7:2 arányban képződött a megfelelő 6-éter (**41a**) és 4-éter (**38**), míg *p*-metoxibenzilidén-acetál esetében közel 1:1 arányban keletkezett a két regioizomer éter származék (**42** és **39**, 15. ábra).



15. ábra: A diacetál származék $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ / AlCl_3 -os gyűrűnyitási reakciója

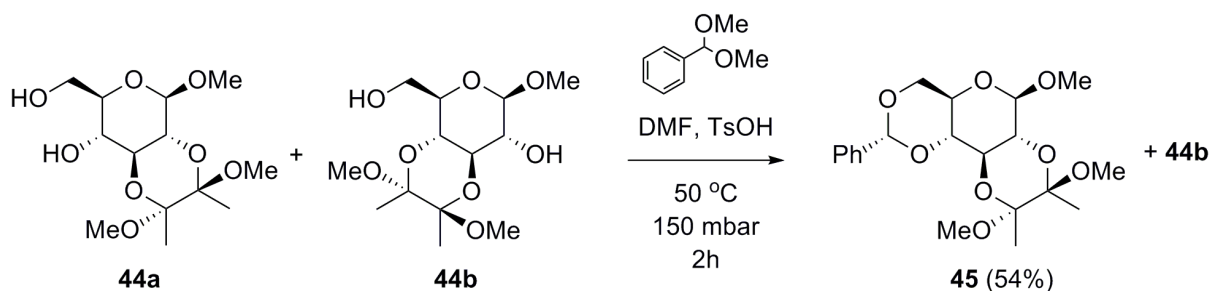
3.2.2 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- β -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6-O-acetál redukzív gyűrűnyitásának vizsgálata

Vizsgálataink folytatásaként metil- β -D-glükopiranozidon (**43**) kíséreltük meg a bután-diacetál-gyűrű kialakítását. Ezúttal nem acetálcserés reakcióban, hanem közvetlenül a butándion reagenssel alakítottuk ki az acetál gyűrűt.¹⁴ A kiindulási vegyület, bután-2,3-dion és trimetil-ortoformiát száraz metanolos keverékéhez bórt trifluorid-dietiléterátot adtunk. A reakcióban a **44a** és **44b** regioizomer vegyületek keverékét kaptuk,¹⁷ ugyanúgy, mint a metil- α -D-glükopiranozid származéknál (**16. ábra**). Ebben az esetben is a 2,3-O-bután-diacetál származéokra (**44a**) volt szükségünk a további munkához azonban a regioizomereket itt sem sikerült elválasztani egymástól, ezért a folytatásban az izomerelegyet használtuk fel.

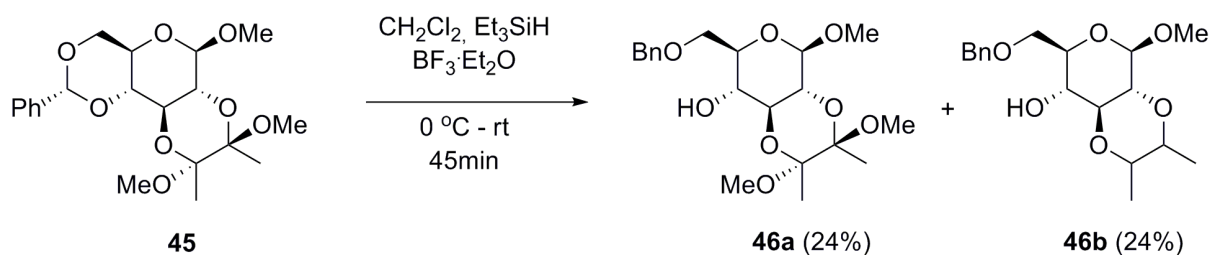


16. ábra: Bután-diacetál védőcsoport kialakítása metil- β -D-glükopiranozidon

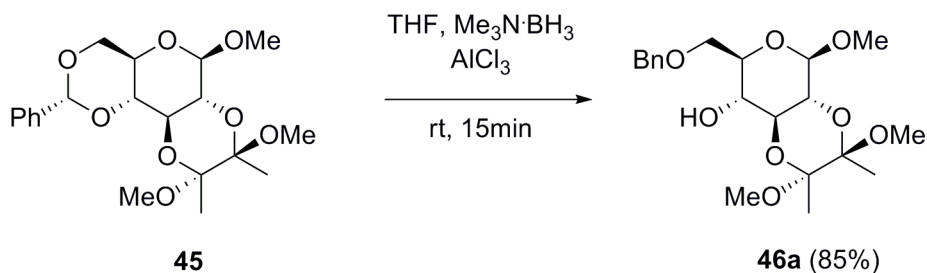
A regioizomer keverékét *p*-toluol-szulfonsavval és benzaldehid-dimetilacetállal reagáltatva száraz DMF-ban kaptuk a várt terméket (**45**), amely tartalmazta a 2,3-O-bután-diacetál és a 4,6-O-benzilidén-acetál gyűrűt is, valamint visszakaptuk az el nem reagált **44b** vegyületet, amit oszlopkromatográfiásan könnyen el tudtunk választani a terméktől (**17. ábra**).



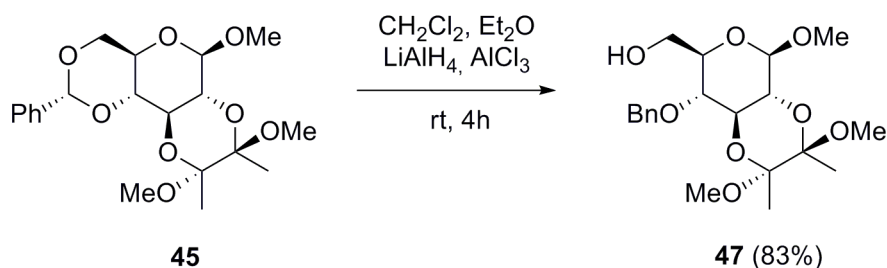
A következőkben, a korábban bemutatottakkal analóg módon, redukzív gyűrűnyitási reakciókat hajtottunk végre a C-4 és C-6 helyzetű hidroxilcsoportok felszabadítására. Elsőként trietil-szilán és bórtrifluorid-dietiléterát reagens-kombinációval hajtottuk végre a reakciót száraz CH_2Cl_2 -ban (**18. ábra**). A metil- α -D-glükopiranozid származékokhoz hasonlóan csak gyenge hozammal sikerült izolálni a várt terméket (**46a**). Itt is megjelent a metoxi-csoportok redukciójával képződő melléktermék (**46b**), valamint a poláros bomlástermék (**44a**) is, ami a benzilidén gyűrű hidrolízisével volt magyarázható.



A mellékreakciók elkerülése és a szelektivitás javítása érdekében megismételtük a reakciót $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{BH}_3$ / AlCl_3 reagens-kombináció alkalmazásával is, ami kemo- és regioszelektív reakcióban 85%-os hozammal eredményezte a várt 6-O-éter származékot (**46a**, **19. ábra**).



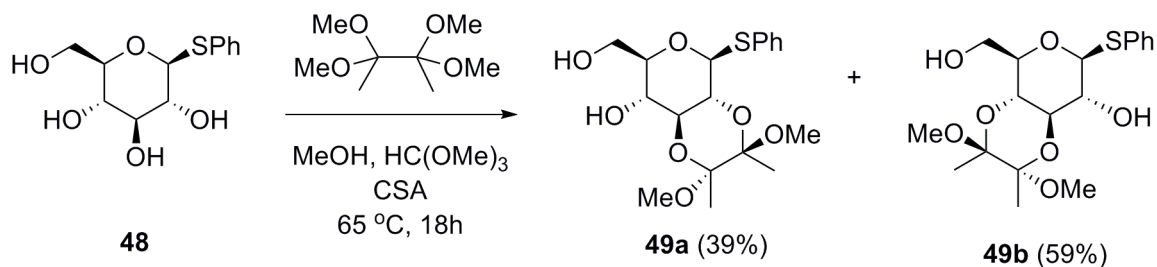
A LiAlH_4 / AlCl_3 -os gyűrűnyitási reakcióban, ebben az esetben is, teljes kemo- és regio szelektivitással képződött a 4-O-éter származék (**47**, **20. ábra**).



20. ábra: Gyűrűnyitási reakció LiAlH_4 / AlCl_3 reagens segítségével

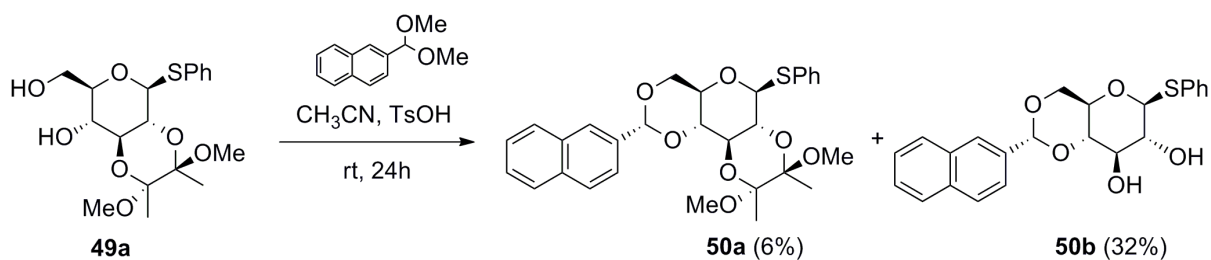
3.2.3 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása fenil-1-tio- β -D-glükopiranozid származékon, és a képződő 4,6-O-acetál redukzív gyűrűnyitásának vizsgálata

Kísérleteinket tovább folytatva az előzőekhez hasonlóan fenil-1-tio- β -D-glükopiranozid származékból is előállítottuk a megfelelő 2,3-O-acetált (**21. ábra**). Első lépésben acetálcserés módszerrel kialakítottuk a BDA-gyűrűt, melynek során szintén regioizomerek keletkeztek (**49a**, **49b**). Ezek azonban kromatográfiásan elválaszthatóak voltak, így a következő lépést a **49a** vegyületből hajtottuk végre.



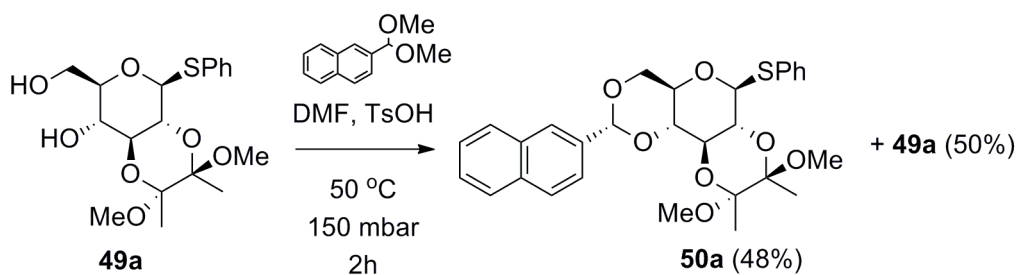
21. ábra: Bután-diacetál védőcsoport kialakítása feniltio- β -D-glükopiranozidon

Ezt követően naftaldehid-dimetilacetál és katalitikus mennyiségű *p*-toluol-szulfonsav alkalmazásával alakítottuk ki a 4,6-O-gyűrűt acetonitrilben (**22. ábra**). A reakcióban a várt termék (**50a**) csak gyenge hozammal képződött, valamint melléktermékként képződött az **50b** származék, amely csak a naftilmetilén-gyűrűt tartalmazta.



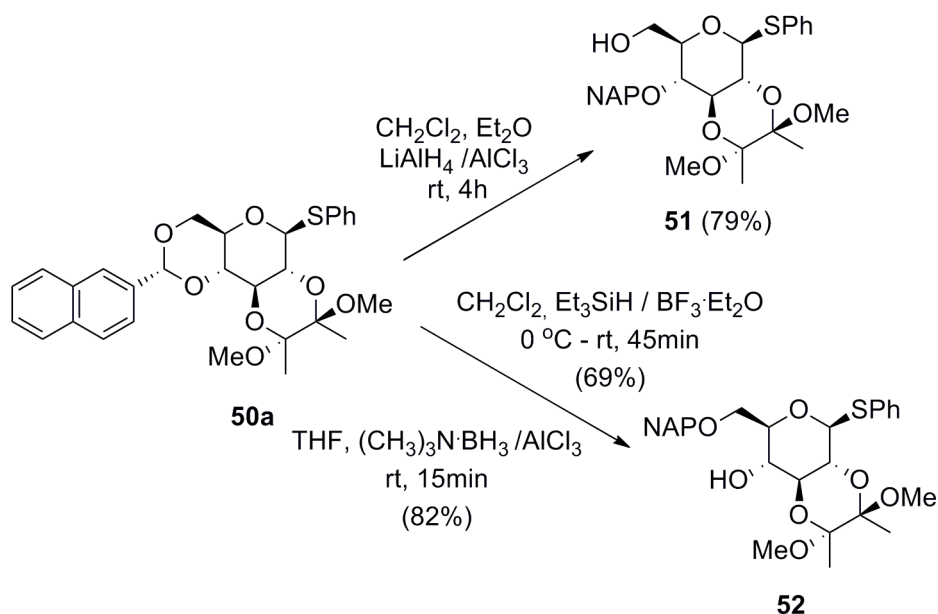
22. ábra: A második dioxán-acetál gyűrű kialakítása acetonitrilben.

Az alacsony hozam és a nem várt mellékreakció miatt visszatértünk a korábban is alkalmazott száraz DMF-os reakcióközeghez, ám a várt (**50a**) termék ekkor is csak nagyon kis mennyiségben képződött. Ekkor változtattunk a reakciókörülményeken: rövidebb reakcióidőt alkalmaztunk és a savkatalizátor mennyiségét felére csökkentettük, így sikerült közepes hozammal előállítani a várt terméket (**50a**), valamint kiküszöböltük a melléktermék képződését is (23. ábra).



23. ábra: A második dioxán-acetál gyűrű kialakítása dimetil-formamidban.

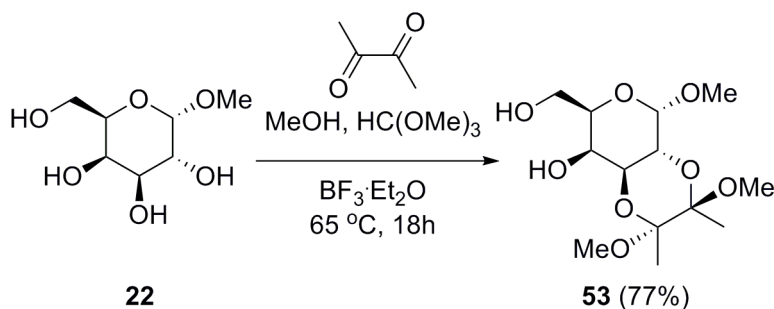
Ezt követően ezen a származékon is elvégeztük a gyűrűnyitási reakciókat (24. ábra). Elsőként LiAlH_4 / AlCl_3 reagens-kombináció alkalmazásával előállítottuk a 4-O-éter származékot, majd Et_3SiH / $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, valamint $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{BH}_3$ / AlCl_3 reagens-kombináció használatával is nyitottuk a 4,6-O-acetál gyűrűt, előállítva így a 6-O-éter származékot is. A reakciók során minden esetben teljes kemo- és regioszelektivitást tapasztaltunk.



24. ábra: A 4,6-O-naftilmetilén-acetálgűrű redukív nyitása háromféle reagens-kombinációval

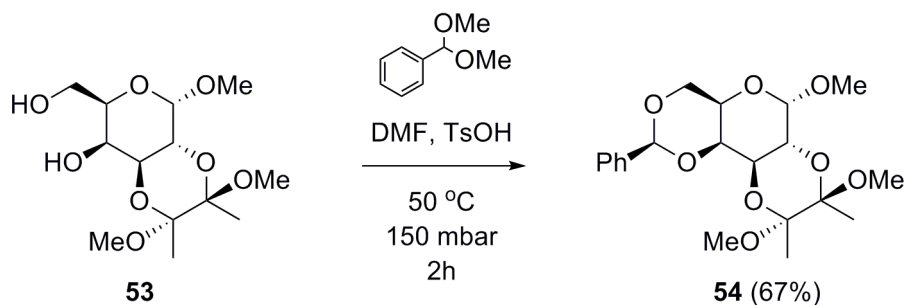
3.2.4 Újfajta védőcsoport-kombináció kialakítása metil- α -D-galaktopiranozidon, és a képződő 4,6-O-acetál redukív gyűrűnyitásának vizsgálata

Ezek után metil- α -D-galaktopiranozidon (**22**) alakítottuk ki a 2,3-bután-diacetál védőcsoportot bután-2,3-dion és trimetil-ortoformiát reagensek használatával (**25. ábra**). A reakció során jó hozammal képződött a várt termék (**53**). A glükopiranozid származékokhoz képest jelentős eltérés, hogy itt nem keletkezett regioizomer keverék, mivel a C-4 hidroxil csoport térállása kedvezőtlen a 3,4-O-acetál kialakulására, így a butándion-dimetilacetál képződése regioszelektív volt.



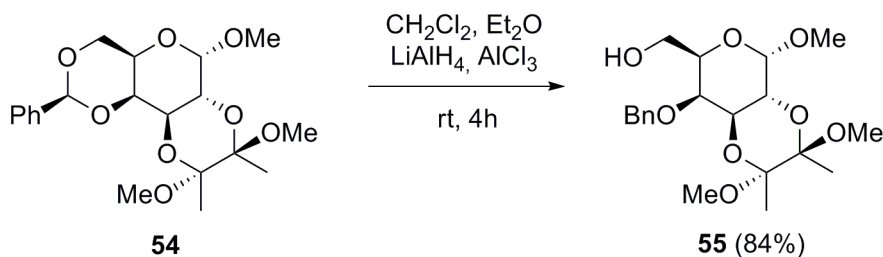
25. ábra: Bután-diacetál gyűrű kialakítása metil- α -D-galaktopiranozidon

A második acetálgűrű kialakítását a korábbiakban bemutatott módszerekkel analóg módon végeztük el (**26. ábra**). A reakcióban jó hozammal képződött a várt termék (**54**).



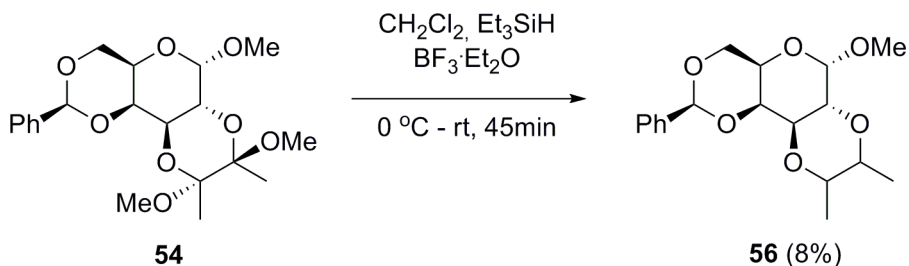
26. ábra: Acetálképzési reakció benzaldehid-dimetilacetál segítségével

Ezután az így kapott származékon is vizsgáltuk a redukzív gyűrűnyitási módszereket. A kialakult 4,6-*O*-benzilidén-acetál gyűrűt először C-6 helyzetben nyitottuk LiAlH₄ / AlCl₃ reagens-kombináció alkalmazásával (27. ábra). A reakció teljes kemo- és regioszelektivitással ment végbe és jó hozammal képződött a várt éterszármazék (**55**).



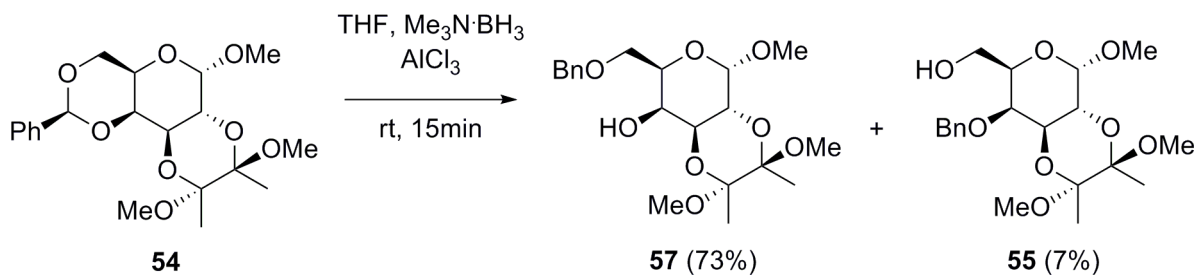
27. ábra: Gyűrűnyitási reakció LiAlH₄ / AlCl₃ reagenssel

A trietil-szilán és bórtrifluorid-dietil-éterát reagens-kombinációval végzett reakcióban a várttal ellentétes kemoszelektivitást tapasztaltunk. A benzilidén gyűrű sértetlen maradt és kizárólag a bután-diacetál metoxi-csoportjai redukálódtak, a reakció csekély konverzióval ment végbe, és a metoxi-redukált terméket (**56**) csak nagyon gyenge hozammal sikerült izolálni (28. ábra).



28. ábra: Gyűrűnyitási reakció Et₃SiH / BF₃·Et₂O reagenssel

A Me₃N·BH₃ / AlCl₃ reagens-kombináció alkalmazásával azonban jó hozammal tudtuk izolálni a várt 6-*O*-éter származékot (**57**).



29. ábra: Gyűrűnyitási reakció $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ / AlCl_3 reagens-kombinációval

3.3 Az eredmények értékelése

Összegzésként elmondható, hogy a kipróbált reagens-kombinációk közül a LiAlH_4 / AlCl_3 és a $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ / AlCl_3 reagensekkel végrehajtott gyűrűnyitások kemoszelektívnek bizonyultak, mivel a két dioxán acetál védőcsoport közül csak a 4,6-*O*-arilmetilén gyűrű reagált. Ezek a reakciók jó hozammal játszódtak le minden vizsgált vegyület esetén. A trietilszilános gyűrűnyitást nagy mértékben befolyásolta a cukor konfiguráció, valamint az anomer csoport minősége, és a redukció kizárólag a feniltio-glikozid esetén volt kemoszelektív. Az *O*-glikozidok esetében ez a reagens-kombináció nem volt szelektív és a hatékonysága sem volt megfelelő.

Sikerült tehát egy újfajta védőcsoport-kombinációt kidolgoznunk, amellyel egyidejűleg a molekula négy hidroxilcsoportját védtük kétféle dioxán típusú acetállal és jó hozamú eljárásokat találtunk a teljesen védett hexopiranozidokból a 4-OH és a 6-OH felszabadítására. Ilyen védőcsoport stratégiát korábban nem vizsgáltak az irodalomban.

4. Kísérleti rész

A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, a termékek tisztaságát is így ellenőriztük. A vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) rétegen végeztük, a használt oldószerek az R_f értékek után szerepelnek. Az anyagok detektálására UV-lámpa fénye ($\lambda_1 = 254$ nm és $\lambda_2 = 366$ nm), illetve 5%-os etanolos kénsavoldatba történő merítés és 140 °C-ra melegítés szolgált. Oszlopkromatográfiás tisztításhoz és elválasztáshoz Szilika gél 60 (Merck 0.063-0.200 mm) alkalmaztunk. A szerves oldatokat MgSO₄-tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson, 40 °C-os vízfürdő alkalmazásával pároltuk be. Az optikai forgatóképesség mérések Perkin-Elmer 241 fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Az olvadáspontokat Kofler készülékben határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-360 (¹H 360.13 MHz, ¹³C 90.56 MHz) és Bruker DRX-400 (¹H 400.13 MHz, ¹³C 100.03 MHz) spektrométeren készültek, CDCl₃, CD₃OD vagy D₂O oldószerben, Me₄Si belső standard alkalmazásával (Me₄Si: 0.00 ppm ¹H; CDCl₃: 77.00 ppm ¹³C). A használt oldószereket az egyes vegyületek leírásánál adjuk meg. A MALDI-TOF MS mérések BIFLEX III (Bruker) tömegspektrométeren pozitív reflektrom módban történtek. A mátrix 2,4,6-trihidrox-acetofenon (THAP) telített MeCN-es oldata volt. Az elemanalízisek Elementar Vario Micro Cube (CHNS) műszerrel lettek meghatározva. A vegyületek leírását az általános módszerek után, növekvő szám szerint adtuk meg.

Általános módszerek:

A) Butándion-dimetilacetál képzés 2,2,3,3-tetrametoxibutánnal (33a, 33b, 49a és 49b). Az **1**, vagy **48** tetraolt (2-5 mmol, 1 ekv.) metanolban oldottuk (2-5 mL/mmol tetraol). Az oldathoz 2,2,3,3-tetrametoxibutánt (1.2 ekv.), trimetil-ortoformiátot (4 ekv.) és (+)-kámfor-10-szulfonsavat (0.05 ekv.) adtunk. A reakcióelegyet argon atmoszféra alatt 65 °C-on kevertettük 18 órán át. A reakció végbemenetele után a lehűtött elegyhez porított NaHCO₃-ot (0.5 g) adtunk, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

B) Butándion-dimetilacetál képzés bután-2,3-dionnal (44a, 44b és 53). A **43** vagy **22** tetraol (5.00 mmol), bután-2,3-dion (1.1 ekv.) és trimetil-ortoformiát (4.0 ekv.) száraz metanolos (15 mL) oldatához BF₃·Et₂O-t (0.1 ekv) adtunk. Az elegyet 65 °C-on kevertettük 18 órán át,

majd trietilaminnal (100 μ L) semlegesítettük. A semlegesített oldatot bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

C) A 4,6-O-acetál gyűrű kialakítása (34, 35, 36, 45, 50 és 54). A 33a, 33b, 44a, 44b, 49a, vagy 53 diolt (3.0 mmol) oldottuk száraz DMF-ban (5.0 mL), majd naftalaldehid-, benzaldehid-, vagy *p*-metoxibenzaldehid-dimetilacetált (1.1-1.5 ekv.) és TsOH-t (0.25, vagy 0.10 ekv.) adtunk az oldathoz és 50 °C-os vízfürdőn 150 mbar nyomáson kevertettük 2 órán át. A reakció lejátszódása után az elegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, trietilaminnal semlegesítettük, majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

D) A 4,6-O-acetálok regioszelektív gyűrűnyitása LiAlH_4 / AlCl_3 reagens-kombinációval (37, 38, 39, 47, 51 és 55). A dupla-acetál származékokat 34, 35, 36, 45, 50, vagy 54 (1.0 mmol) oldottuk száraz CH_2Cl_2 : száraz Et_2O elegyében (34, 45, 50, 54: 2:1, 1.5 mL; 35, 36: 3:1; 35: 12 mL; 36: 4 mL), majd LiAlH_4 -et (4.5 mmol, 4.5 ekv.) és száraz éterben (34, 35, 45, 50, 54: 3 mL; 36: 1 mL) oldott AlCl_3 -ot (35: 4.5 mmol, 4.5 ekv.; 34, 36, 45, 50 és 54 1.5 mmol, 1.5 ekv.) .A reakcióelegyet 0 °C-on (36: 1.5 órán át) vagy szobahőmérsékleten (34, 35, 45, 50 és 54: 4 órán át) kevertettük. A reakcióelegyet EtOAc-tal (20 mL) és H_2O -zel (5 mL) hígítottuk, szűrtük, mostuk EtOAc-tal és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

E) A 4,6-O-acetálok regioszelektív gyűrűnyitása Et_3SiH / $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ reagens-kombinációval (40a, 41a, 42, 46a, 52 és 56). A megfelelő 4,6-O-acetál származékokat 34, 35, 36, 45, 50, vagy 54 (0.6 mmol) oldottuk száraz CH_2Cl_2 -ban (4.0 mL), majd 0°C-on Et_3SiH -t (12.0 ekv.) és $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -ot (2.0 vagy 1.0 ekv.) adtunk az elegyhez és szobahőmérsékleten 10 percen (42), 45 percen (40a, 41a, 46a, 52 és 56) át kevertettük. A reakcióelegyet hígítottuk CH_2Cl_2 -nal (100 mL), mostuk telített NaHCO_3 -oldattal (2 x 10 mL), MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

F) A 4,6-O-acetál regioszelektív gyűrűnyitása $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ / AlCl_3 reagens-kombinációval; 40a, 41a, 42, 46a, 52 és 57). A megfelelő 4,6-O-acetál származékokat 34, 35, 36, 45, 50, vagy 54 (1.0 mmol) oldottuk vízmentes THF-ban (3.0 mL), adtunk hozzá 4 Å MS-t (0.5 g) és $(\text{CH}_3)_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ -t (6.0 ekv.), majd 30 percig szobahőmérsékleten kevertettük. 30 min után adtunk a reakcióelegyhez AlCl_3 -ot (6.0 ekv.) és szobahőmérsékleten további 15 percig kevertettük. A reakcióelegyet CH_2Cl_2 -nal hígítottuk (100 mL), mostuk vízzel (2 x 15 mL), MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-glükopiranozid (33a) és metil-3,4-O-(dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-glükopiranozid (33b)^{17,20}

20 g (100.0 mmol) **1** tetraolt reagáltattunk **A** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 1:1). **Hozam:** 31.9 g (99%) fehér hab. **33a:** $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -54.3 (*c* 0.09, CHCl₃), irod.^{20a}: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -58 (*c* 1.1, CHCl₃); *R*_f 0.33 (*n*-hexán/aceton, 1:1); ¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 4.68 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 3.91 (dd, 1H, *J* = 8.9 Hz, *J* = 10.2 Hz, H-3), 3.80 (dd, 1H, *J* = 2.1 Hz, *J* = 11.9 Hz, H-6a), 3.70 (dd, 1H, *J* = 5.1 Hz, *J* = 11.9 Hz, H-6b), 3.64 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, *J*_{2,3} = 10.3 Hz, H-2), 3.54-3.52 (m, 1H, H-5), 3.51-3.46 (m, 1H, H-4), 3.41 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.28, 3.23 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.28, 1.27 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (MeOD, 100 MHz): δ 101.1, 100.7 (2C, 2 x C_q BDA), 99.3 (1C, C-1), 74.4, 70.7, 69.8, 68.8 (4C, vázszenek), 62.3 (1C, C-6), 55.4 (1C, C-1-OCH₃), 48.2, 48.1 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 18.1, 17.8 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₁₃H₂₄NaO₈ [M+Na]⁺: 331.14, mért: 331.17. *Anal.*: Számított: C₁₃H₂₄O₈ (308.15): C, 50.64; H, 7.85. Mért: C, 50.69; H, 7.89.

33b: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ +188.8 (*c* 0.37, CHCl₃), irod.^{20b}: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ +258 (*c* 1.2, CHCl₃); *R*_f 0.33 (*n*-hexán/aceton, 1:1); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 4.78 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.7 Hz, H-1), 3.92 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz), 3.84-3.61 (m, 5H), 3.42 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.34 (d, 1H, *J* = 6.9 Hz, OH), 3.29, 3.25 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 3.13 (s, 1H, OH), 1.31, 1.28 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ 99.3 (1C, C-1), 99.0, 98.9 (2C, 2 x C_q BDA), 69.4, 69.3, 69.1, 65.4 (4C, vázszenek), 60.2 (1C, C-6), 54.6 (1C, C-1-OCH₃), 47.3 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.1, 17.0 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₁₃H₂₄NaO₈ [M+Na]⁺: 331.14, mért: 331.29. *Anal.*: Számított: C₁₃H₂₄O₈ (308.15): C, 50.64; H, 7.85. Mért: C, 50.68; H, 7.90.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4,6-O-(2-naftil)metilén- α -D-glükopiranozid (34)

1.00 g (3.24 mmol) **33a** és **33b** regioizomer keveréket reagáltattunk **C** módszer szerint naftaldehid-dimetilacetál (0.98 g, 4.86 mmol, 1.5 ekv.) és TsOH (0.25 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** 884 mg (58%) színtelen szirup. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -29.1 (*c* 0.03, CHCl₃); *R*_f 0.36 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.94-7.43 (m, 7H, arom.), 5.67 (s, 1H, H_{ac}), 4.77 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.30 (t, 2H, *J* = 9.4 Hz), 3.90 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3.6 Hz, *J*_{2,3} = 9.7 Hz, H-2), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.43 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.28, 3.26 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.35, 1.32 (2 x s, 6H, 2

x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ 134.7, 133.6, 132.9 (3C, 3 x C_q arom.), 128.4, 128.0, 127.7, 126.4, 126.0, 125.7, 123.9 (7C, arom.), 101.6 (1C, C_{ac}), 100.1, 99.4 (2C, 2 x C_q BDA), 98.7 (1C, C-1), 79.0, 69.0, 66.5, 63.0, (4C, vázszemek), 69.2 (1C, C-6), 55.2 (1C, C-1-OCH₃), 48.0 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.8, 17.7 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₄H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 469.18, mért: 469.33. *Anal.*: Számított: C₂₄H₃₀O₈ (446.19): C, 64.56; H, 6.77. Mért: C, 64.61; H, 6.83.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-α-D-glükopiranozid (35)

5.0 g (16.20 mmol) **33a** és **33b** keveréket, benzaldehid-dimetilacetál (2.67 mL, 17.8 mmol) és TsOH (0.25 ekv.) felhasználásával reagáltattunk **C** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk szilikagélen (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam**: 2.80 g (44%) színtelen szirup. [α]_D²⁴ −58.9 (*c* 0.09, CHCl₃); *R*_f 0.49 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49-7.32 (m, 5H, arom), 5.52 (s, 1H, H_{ac}), 4.75 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.27-4.22 (m, 2H, H-4, H-6a), 3.86 (dd, 2H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, *J*_{2,3} = 10.1 Hz, H-2, H-6b), 3.76 (t, 1H, *J* = 10.1 Hz, H-3), 3.69 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-5), 3.42 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.27, 3.26 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.35, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.2 (1C, C_q arom.), 128.7, 127.9, 126.0 (5C, arom.), 101.2 (1C, C_{ac}), 99.9, 99.2 (2C, 2 x C_q BDA), 98.5 (1C, C-1), 78.7, 68.8, 66.3, 63.2, (4C, vázszemek), 68.9 (1C, C-6), 54.9 (1C, C-1-OCH₃), 47.8, 47.7 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.6, 17.5 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₀H₂₈NaO₈ [M+Na]⁺: 419.17, mért: 419.26. *Anal.*: Számított: C₂₀H₂₈O₈ (396.18): C, 60.59; H, 7.12. Mért: C, 60.62; H, 7.17.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4,6-O-(4-metoxi)benzilidén-α-D-glükopiranozid (36)

A **33a** és **33b** keverékét (5.00 g, 16.2 mmol) reagáltattunk a **C** módszer szerint *p*-metoxibenzaldehid-dimetilacetál (3.0 mL, 17.8 mmol, 1.1 ekv.) és TsOH (0.25 ekv.) alkalmazásával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam**: 2.29 g (33%) színtelen szirup. [α]_D²⁴ −60.5 (*c* 0.10, CHCl₃); *R*_f 0.38 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.85 (m, 4H, arom.), 5.48 (s, 1H, H_{ac}), 4.75 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.26-4.21 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.42 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.27, 3.26 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.35, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.8, 129.7 (2C, 2 x C_q arom.), 127.4, 113.3 (4C, arom.), 101.2 (1C, C_{ac}), 99.8, 99.2 (2C, 2 x C_q BDA), 98.5 (1C, C-1), 78.6, 68.8,

66.2, 63.2, (4C, vázszenek), 68.8 (1C, C-6), 55.0 (1C, C-1-OCH₃), 54.9 (1C, PMB-OCH₃), 47.8, 47.7 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.5, 17.4 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₁H₃₀NaO₉ [M+Na]⁺: 449.18, mért: 449.24. *Anal.*: Számított: C₂₁H₃₀O₉ (426.19): C, 59.14; H, 7.09. Mért: C, 59.20; H, 7.13.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4-O-(2-naftil)metil-α-D-glükopiranozid (37)

3.0 g (6.72 mmol) **34**-et reagáltattunk **D** módszer szerint szobahőmérsékleten. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam**: 2.59 g (86%) fehér hab. $[\alpha]_D^{24} +5.1$ (c 0.04, CHCl₃); *R_f* 0.31 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81-7.43 (m, 7H, arom.), 5.12 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, NAP-CH_{2a}), 4.84 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, NAP-CH_{2b}), 4.73 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.27 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 10.0 Hz), 3.84-3.71 (m, 5H), 3.39 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.32, 3.28 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.13 (s, 1H, OH), 1.36, 1.35 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.8, 133.2, 132.9 (3C, 3 x C_q arom.), 128.1, 127.9, 127.6, 126.6, 126.1, 126.0, 125.9 (7C, arom.), 99.9, 99.4 (2C, 2 x C_q BDA), 97.9 (1C, C-1), 75.0, 71.3, 70.4, 68.5 (4C, vázszenek), 74.9 (1C, NAP-CH₂), 61.9 (1C, C-6), 55.0 (1C, C-1-OCH₃), 48.0, 47.9 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 18.0, 17.7 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₄H₃₂NaO₈ [M+Na]⁺: 471.20, mért: 471.09. *Anal.*: Számított: C₂₄H₃₂O₈ (448.21): C, 64.27; H, 7.19. Mért: C, 64.32; H, 7.24.

Metil-4-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-α-D-glükopiranozid (38)

396 mg (1.00 mmol) **35**-öt reagáltattunk **D** módszer szerint szobahőmérsékleten. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam**: 294 mg (74%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24} -7.6$ (c 0.45, CHCl₃); *R_f* 0.32 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.34-7.25 (m, 5H, arom.), 4.97 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, Ph-CH_{2a}), 4.73 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.3 Hz, H-1), 4.67 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, Ph-CH_{2b}), 4.24 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 3.82-3.77 (m, 3H, H-2, H-6a,b), 3.75-3.65 (m, 2H, H-4, H-5), 3.41 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.30, 3.28 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.65 (s, 1H, OH), 1.36, 1.35 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.1 (1C, C_q arom.), 128.1, 127.7, 127.5 (5C, arom.), 99.6, 99.0 (2C, 2 x C_q BDA), 97.6 (1C, C-1), 74.6 (1C, Ph-CH₂), 74.5, 71.2, 70.2, 68.1 (4C, vázszenek), 61.4 (1C, C-6), 54.7 (1C, C-1-OCH₃), 47.8, 47.6 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.7, 17.4 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.27. *Anal.*: Számított: C₂₀H₃₀O₈ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.34; H, 7.63.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4-O-(4-metoxi)benzil- α -D-glükopiranozid (39)

426 mg (1.00 mmol) **36**-ot reagáltattunk **D** módszer alapján 0 °C-on. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/EtOAc, 65:35). **Hozam:** 379 mg (89%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24}$ -7.9 (*c* 0.45, CHCl₃); *R_f* 0.10 (*n*-hexán/EtOAc, 65:35); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.28-6.84 (m, 4H, arom.), 4.89-4.86 (m, 1H, PMB-CH_{2a}), 4.70 (s, 1H, H-1), 4.62-4.59 (m, 1H, PMB-CH_{2b}), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.80-3.64 (m, 8H, 5 x váz-H, PMB-OCH₃), 3.37 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.31, 3.26 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.69 (s, 1H, OH), 1.34 (s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ 158.9, 130.2 (2C, 2 x C_q arom.), 129.2, 113.4 (4C, arom.), 99.5, 98.9 (2C, 2 x C_q BDA), 97.5 (1C, C-1), 74.0 (1C, PMB-CH₂), 74.2, 71.2, 70.1, 68.0 (4C, vázszenek), 61.2 (1C, C-6), 54.7, 54.5 (2C, PMB-OCH₃, C-1-OCH₃), 47.5, 47.3 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.5, 17.3 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₁H₃₂NaO₉ [M+Na]⁺: 451.19, mért: 451.10. *Anal.*: Számított: C₂₁H₃₂O₉ (428.20): C, 58.87; H, 7.53. Mért: C, 58.90; H, 7.57.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-6-O-(2-naftil)metil- α -D-glükopiranozid (40a) és metil-2,3-O-(bután-2',3'-diil)-6-O-(2-naftil)metil- α -D-glükopiranozid (40b)

1. reakció: 300 mg (0.67 mmol) **34**-et reagáltattunk **E** módszer szerint BF₃·Et₂O (2.0 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 85:15).

Hozam: 150 mg (50%, keverék, **40a** : **40b** = 1.5 : 1 NMR spektrum alapján) színtelen szirup.

2. reakció: 446 mg (1.0 mmol) **34**-et reagáltattunk **F** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** 336 mg (75%) fehér hab.

40a és **40b** keverékének adatai: $[\alpha]_D^{24}$ -8.7 (keverékre, *c* 0.33, CHCl₃); *R_f* 0.17 (*n*-hexán/aceton, 85:15); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81-7.72 (m, 10.5H, arom.), 4.81-4.68 (m, 4.5H, 2 x NAP-CH₂, 2 x H-1), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 8H), 3.41 (s, 4.5H, 2 x C-1-OCH₃), 3.27, 3.23 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.95 (s, 0.5H, OH **40b**), 2.85 (s, 1H, OH **40a**), 1.34, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA), 1.15-1.11 (m, 4H, 2 x CH₃ bután-2',3'-diil); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 135.5, 133.2, 133.0 (6C, 6 x C_q arom.), 128.2, 127.8, 127.6, 126.4, 126.0, 125.8, 125.6 (14C, arom.), 99.8, 99.5 (2C, 2 x C_q BDA), 98.1 (1C, C-1 **40a**), 97.9 (1C, C-1 **40b**), 77.9, 77.0, 76.9, 76.3, 70.8, 70.6, 69.4, 69.1, 68.7, 68.1 (10C, 8 x vázszenek, 2 x CH bután-2',3'-diil), 73.7 (2C, 2 x NAP-CH₂), 69.5, 69.4 (2C, 2 x C-6), 55.1, 55.0 (2C, 2 x C-1-OCH₃), 47.9, 47.8 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.8, 17.6, 17.2 (4C, 2 x CH₃ BDA, 2 x CH₃ bután-2',3'-diil); MALDI-TOF: *m/z* számított: **40a**: C₂₄H₃₂NaO₈ [M+Na]⁺:

471.20, mért: 471.22. **40b**: MALDI-TOF: m/z számított: $C_{22}H_{28}NaO_6$ $[M+Na]^+$: 411.18, mért: 411.20.

40a: $[\alpha]_D^{24}$ -43.5 (c 0.06, $CHCl_3$); R_f 0.45 (n -hexán/aceton, 7:3); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.83-7.45 (m, 7H, arom.), 4.80-4.7 (m, 3H, NAP- CH_2 , H-1), 4.03 (dd, 1H, $J = 10.2$ Hz, $J = 8.9$ Hz), 3.83-3.73 (m, 5H), 3.42 (s, 3H, C-1- OCH_3), 3.28, 3.24 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 2.66 (s, 1H, OH), 1.34, 1.32 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.5, 133.3, 133.1 (3C, C_q arom.), 128.3, 127.9, 127.7, 126.5, 126.2, 125.9, 125.7 (7C, arom.), 99.9, 99.6 (2C, 2 x C_q BDA), 98.1 (1C, C-1), 73.8 (1C, NAP- CH_2), 70.8, 69.4, 68.9, 68.2 (4C, vázszenek), 69.5 (1C, C-6), 55.2 (1C, C-1- OCH_3), 48.0, 47.9 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.8, 17.7 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF: m/z számított: $C_{24}H_{32}NaO_8$ $[M+Na]^+$: 471.20, mért: 471.42. *Anal.*: Számított: $C_{24}H_{32}O_8$ (448.21): C, 64.27; H, 7.19. Mért: C, 64.35; H, 7.25.

Metil-6-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-glükopiranozid (41a) és metil-6-O-benzil-2,3-O-(bután-2',3'-diil)- α -D-glükopiranozid (41b)

1. reakció: 396 mg (1.00 mmol) **35**-öt reagáltattunk **E** módszer szerint $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (n -hexán/aceton, 7:3).

Hozam: 199 mg (50%, keverék, **41a** : **41b** = 1 : 1 NMR alapján) színtelen szirup.

2. reakció: 396 mg (1.0 mmol) **35**-öt oldottuk száraz CH_2Cl_2 -ban (4.0 mL), majd $0^\circ C$ -on Et_3SiH -t (798 μL , 5.0 mmol) és trifluorecetsavat (382 μL , 5.0 mmol) adtunk az oldathoz. A reakcióelegyet 10 percig $0^\circ C$ -on kevertettük, majd $EtOAc$ -tal (100 mL) hígítottuk, mostuk telített $NaHCO_3$ vizes oldatával (2 x 10 mL) és H_2O -zel (2 x 10 mL), $MgSO_4$ -on szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (n -hexán/aceton, 7:3).

Hozam: 194 mg (49%, **41a**) színtelen szirup.

3. reakció: 260 mg (0.656 mmol) **35**-öt reagáltattunk **F** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (n -hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** **41a**: (180 mg, 69%) és **38**: (54 mg, 20%) fehér hab.

41a és **41b** keverékének adatai: $[\alpha]_D^{24}$ $+5.6$ (keverékre, c 0.48, $CHCl_3$); R_f 0.49 (n -hexán/aceton, 7:3); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.33-7.26 (m, 10H, arom.), 4.80 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.78 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1), 4.63-4.54 (m, 4H, 2 x Ph- CH_2), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 10H), 3.44-3.37 (m, 3H), 3.41 (s, 6H, 2 x C-1- OCH_3), 3.30, 3.23 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 3.15 (s, 2H, OH), 1.34, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA), 1.16-1.12 (m, 6H, 2 x CH_3 bután-2',3'-diil); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 137.8 (2C, 2 x C_q arom.), 128.2, 127.5, 127.4 (10C, arom.), 99.6, 99.3 (2C, 2 x C_q BDA), 97.8, 97.7 (2C, 2 x C-1), 77.4,

76.9, 76.8, 76.1, 70.7, 70.5, 69.3, 68.6, 68.3, 67.9 (10C, 8 x vázszenek, 2 x CH bután-2',3'-diil), 73.4 (2C, 2 x Ph-CH₂), 69.2, 69.0 (2C, 2 x C-6), 55.0, 54.9 (2C, 2 x C-1-OCH₃), 47.8, 47.7 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.6, 17.5, 17.1 (4C, 2 x CH₃ BDA, 2 x CH₃ bután-2',3'-diil); MALDI-TOF: *m/z* számított: **41a**: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.26. **41b**: MALDI-TOF: *m/z* számított: C₁₈H₂₆NaO₆ [M+Na]⁺: 361.16, mért: 361.26.

41a: [α]_D²⁴ -42.7 (c 0.84, CHCl₃); *R*_f 0.42 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.33-7.26 (m, 5H, arom.), 4.76 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.58 (q, 2H, *J* = 12.0 Hz, 2 x Ph-CH₂), 4.02 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, *J* = 10.1 Hz), 3.81-3.69 (m, 5H), 3.41 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.27, 3.23 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.98 (s, 1H, OH), 1.34, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.9 (1C, C_q arom.), 128.2, 127.5, 127.4 (5C, arom.), 99.7, 99.3 (2C, 2 x C_q BDA), 97.9 (1C, C-1), 73.4 (1C, Ph-CH₂), 70.7, 69.3, 68.5, 68.0 (4C, vázszenek), 69.2 (1C, C-6), 54.9 (1C, C-1-OCH₃), 47.8, 47.7 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.6, 17.5 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.22. *Anal.*: Számított: C₂₀H₃₀O₈ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.33; H, 7.64.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-6-O-(4-metoxi)benzil-α-D-glükopiranozid (42)

1. reakció: 200 mg (0.47 mmol) **36**-ot reagáltattuk az **E** módszer alapján BF₃·Et₂O (1.0 ekv.) felhasználásával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3).

Hozam: 30 mg (15%) színtelen szirup.

2. reakció: 425 mg (1.0 mmol) **36**-ot reagáltattuk az **F** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** **42**: 101 mg (24%) és **39**: (81 mg, 20%) fehér hab. [α]_D²⁴ -43.3 (c 0.33, CHCl₃); *R*_f 0.26 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.27-6.86 (m, 4H, arom.), 4.77 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, H-1), 4.53 (q, 2H, *J* = 11.7 Hz, PMB-CH₂), 4.02 (dd, 1H, *J* = 8.8 Hz, *J* = 10.2 Hz), 3.80 (s, 3H, PMB-OCH₃), 3.79-3.66 (m, 5H), 3.43 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.29, 3.25 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.56 (s, 1H, OH), 1.34, 1.32 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.3, 130.1 (2C, 2 x C_q arom.), 129.4, 113.9 (4C, arom.), 99.9, 99.5 (2C, 2 x C_q BDA), 98.1 (1C, C-1), 73.4 (1C, PMB-CH₂), 70.6, 69.4, 69.2, 68.2 (4C, vázszenek), 69.3 (1C, C-6), 55.4, 55.2 (2C, PMB-OCH₃, C-1-OCH₃), 48.1, 47.9 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.9, 17.8 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₁H₃₂NaO₉ [M+Na]⁺: 451.19, mért: 451.20. *Anal.*: Számított: C₂₁H₃₂O₉ (428.20): C, 58.87; H, 7.53. Mért: C, 58.90; H, 7.55.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- β -D-glükopiranozid (44a)²¹ és metil-3,4-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- β -D-glükopiranozid (44b)²¹

2.00 g (10.3 mmol) **43**-at reagáltattuk a **B** módszer szerint. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 6:4). **Hozam:** 2.70 g (85%, **44a** és **44b** keverék) fehér hab. $[\alpha]_D^{24}$ -35.3 (keverékre, *c* 0.41, CHCl₃); R_f 0.28 (*n*-hexán/aceton, 6:4); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.9 Hz, H-1), 4.29 (d, 0.7H, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, H-1), 3.91-3.68 (m, 7.3H), 3.57, 3.54 (2 x s, 5.1H, 2 x C-1-OCH₃), 3.52-3.37 (m, 4.6H), 3.31, 3.30, 3.28, 3.26 (4 x s, 10.2H, 4 x OCH₃ BDA), 2.73 (s, 0.7H, OH), 2.37 (s, 1H, OH), 1.34, 1.33, 1.30 (3 x s, 10.2H, 4 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 104.6, 101.7 (2C, 2 x C-1), 99.8, 99.7, 99.6, 99.5 (4C, 4 x C_q BDA), 76.3, 74.1, 72.6, 71.8, 71.2, 69.3, 67.5, 65.7 (8C, vázszenek), 62.1, 61.2 (2C, 2 x C-6), 57.6, 57.1 (2C, 2 x OCH₃), 48.2, 48.1, 48.0, 47.9 (4C, 4 x OCH₃ BDA), 17.7, 17.6 (4C, 4 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₁₃H₂₄NaO₈ [M+Na]⁺: 331.14, mért: 331.22. *Anal.*: Számított: C₁₃H₂₄O₈ (308.15): C, 50.64; H, 7.85. Mért: C, 50.71; H, 7.93.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- β -D-glükopiranozid (45)

600 mg (1.95 mmol) **44a** és **44b** keverékét reagáltattuk a **C** módszernek megfelelően benzaldehyd-dimetilacetállal (444 mg, 2.92 mmol, 1.5 ekv.) és TsOH-val (45mg, 0.237 mmol, 0.12 ekv.). A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 8:2). **Hozam:** 417 mg (54%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24}$ -190.1 (*c* 0.08, CHCl₃); R_f 0.41 (*n*-hexán/aceton, 8:2); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49-7.34 (m, 5H, arom.), 5.53 (s, 1H, H_{ac}), 4.52 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 8.0 Hz, H-1), 4.32 (dd, 1H, J = 4.8 Hz, J = 10.4 Hz, H-6a), 4.00 (t, 1H, J = 9.8 Hz, H-3), 3.81 (t, 1H, J = 10.3 Hz, H-6b), 3.70 (t, 1H, J = 9.4 Hz, H-4), 3.62 (dd, 1H, J = 9.7 Hz, J = 8.1 Hz, H-2), 3.56 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.50-3.44 (m, 1H, H-5), 3.30, 3.29 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.34, 1.33 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.3 (1C, C_q arom.), 129.0, 128.3, 126.3 (5C, arom.), 102.2 (1C, C_{ac}), 101.3 (1C, C-1), 99.8, 99.5 (2C, 2 x C_q BDA), 77.9, 70.4, 69.5, 67.6 (4C, vázszenek), 68.9 (1C, C-6) 57.4 (1C, C-1-OCH₃), 48.2, 48.1 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.7, 17.6 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₀H₂₈NaO₈ [M+Na]⁺: 419.17, mért: 419.19. *Anal.*: Számított: C₂₀H₂₈O₈ (396.18): C, 60.59; H, 7.12. Mért: C, 60.69; H, 7.20.

Metil-6-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- β -D-glükopiranozid (46a) és metil-6-O-benzil-2,3-O-(bután-2',3'-diil)- β -D-glükopiranozid (46b)

1. reakció: 150 mg (0.378 mmol) **45**-öt reagáltattuk az **E** módszer szerint $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0 ekv.) és 4 Å MS (0.5 g) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** 71 mg (47%, **46a** és **46b** keveréke, **46a** : **46b** = 1 : 1 NMR alapján) szintelen szirup.

2. reakció: 160 mg (0.403 mmol) **45**-öt reagáltattuk az **F** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** **46a:** 136 mg (85%) fehér hab.

46a és **46b** keverékének adatai: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -46.8 (keverékre, *c* 0.09, CHCl_3); R_f 0.50 (*n*-hexán/aceton, 6:4); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.34-7.27 (m, 10H, arom.), 4.63-4.56 (m, 4H, 2 x Ph- CH_2), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.9 Hz, H-1), 4.36 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.7 Hz, H-1), 3.80-3.63 (m, 9H), 3.55, 3.53 (2 x s, 6H, 2 x C-1- OCH_3), 3.42-3.31 (m, 7H), 3.28, 3.27 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 1.33 (s, 6H, 2 x CH_3 BDA), 1.18-1.15 (m, 6H, 2 x CH_3 bután-2',3'-diil); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 137.9 (2C, 2 x C_q arom.), 128.5, 127.8, 127.7 (10C, arom.), 101.5, 101.4 (2C, 2 x C-1), 99.6, 99.5 (2C, 2 x C_q BDA), 80.6, 77.6, 77.3, 76.8, 75.1, 74.9, 72.5, 69.4, 69.2, 69.1 (10C, 8 x C vázszemek, 2 x CH bután-2',3'-diil), 73.7 (2C, 2 x Ph- CH_2), 70.2 (2C, 2 x C-6), 56.9 (2C, 2 x C-1- OCH_3), 48.1, 47.9 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.7, 17.6, 17.3 (4C, 2 x CH_3 BDA, 2 x CH_3 bután-2',3'-diil); MALDI-TOF: *m/z* számított: **46a:** $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 421.18, mért: 421.21. **46b:** MALDI-TOF: *m/z* számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.16, mért: 361.18.

46a: $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -126.9 (*c* 0.45, CHCl_3); R_f 0.40 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.34-7.27 (m, 5H, arom.), 4.60 (d, 2H, J = 3.5 Hz, Ph- CH_2), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.9 Hz, H-1), 3.77-3.69 (m, 5H), 3.51 (s, 4H, 1 x váz-H, C-1- OCH_3), 3.29, 3.27 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 2.97 (s, 1H, OH), 1.33 (s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 137.9 (1C, C_q arom.), 128.4, 127.7, 127.6 (5C, arom.), 101.4 (1C, C-1), 99.5, 99.4 (2C, 2 x C_q BDA), 75.1, 72.5, 69.2, 69.0 (4C, vázszemek), 73.7 (1C, Ph- CH_2), 70.1 (1C, C-6), 56.8 (1C, C-1- OCH_3), 48.0, 47.9 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.7, 17.2 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 421.18, mért: 421.27. *Anal.*: Számított: $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_8$ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.33; H, 7.68.

Metil-4-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxbután-2',3'-diil)-β-D-glükopiranozid (**47**)

396 mg (1.0 mmol) **45**-öt reagáltattuk a **D** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** 330 g (83%) fehér hab. $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ -105.4 (*c* 1.08, CHCl_3); R_f 0.42 (*n*-hexán/aceton, 7:3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ

7.34-7.28 (m, 5H, arom.), 4.96 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, Ph-CH_{2a}), 4.65 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz, Ph-CH_{2b}), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H-1), 3.91 (t, 1H, $J = 9.8$ Hz, H-3), 3.85 (d, 1H, $J = 11.9$ Hz, H-6a), 3.72 (dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, $J = 11.9$ Hz, H-6b), 3.66 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-4), 3.55-3.52 (m, 1H, H-2), 3.51 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.41-3.39 (m, 1H, H-5), 3.31, 3.30 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.26 (s, 1H, OH), 1.36, 1.34 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.2 (1C, C_q arom.), 128.4, 128.1, 127.8 (5C, arom.), 101.4 (1C, C-1), 99.4, 99.3 (2C, 2 x C_q BDA), 77.8 (1C, C-5), 74.9 (1C, Ph-CH₂), 74.5 (1C, C-4), 73.5 (1C, C-3), 69.5 (1C, C-2), 61.8 (1C, C-6), 56.9 (1C, C-1-OCH₃), 47.9, 47.8 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.8, 17.5 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: m/z számított: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.22. *Anal.*: Számított: C₂₀H₃₀O₈ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.36; H, 7.71.

Fenil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-1-tio- β -D-glükopiranozid (49a)²² és fenil-3,4-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-1-tio- β -D-glükopiranozid (49b)²²

2.72 g (10.00 mmol) **48**-at reagáltattuk az **A** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CH₂Cl₂/CH₃OH, 95:5). **Hozam: 49a**: 1.50 g (39%) és **49b**: 2.26 g (59%) fehér hab.

49a adatai: $[\alpha]_D^{24} -142.5$ (c 0.33, CHCl₃), irod.²²: $[\alpha]_D^{25} -156.9$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.40 (CH₂Cl₂/CH₃OH, 95:5); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50-7.23 (m, 5H, arom.), 4.83 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.7$ Hz, H-1), 3.90-3.87 (m, 1H, H-6a), 3.82-3.75 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.74 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-3), 3.60 (t, 1H, $J_{1,2} = 9.7$ Hz, H-2), 3.44-3.39 (m, 1H, H-5), 3.28, 3.22 (2 x s, 7H, 2 x OCH₃ BDA, C-4-OH), 2.55 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, C-6-OH), 1.33, 1.32 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 133.4 (1C, C_q arom.), 131.5, 129.0, 127.5 (5C, arom.), 100.2, 99.8 (2C, 2 x C_q BDA), 85.3 (1C, C-1), 80.1 (1C, C-5), 74.4 (1C, C-3), 68.2 (1C, C-2), 67.6 (1C, C-4), 62.4 (1C, C-6), 48.3, 48.0 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.7, 17.6 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF m/z számított: C₁₈H₂₆NaO₇S [M+Na]⁺: 409.13, mért: 409.17. *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₆O₇S (386.46): C, 55.94; H, 6.78; S, 8.30. Mért: C, 56.42; H, 6.81; S, 9.01.

49b adatai: $[\alpha]_D^{24} +118.8$ (c 0.04, CHCl₃), irod.²²: $[\alpha]_D^{25} +100.4$ (c 1.0, CHCl₃); R_f 0.47 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.53-7.28 (m, 5H, arom.), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1), 3.90-3.48 (m, 6H), 3.30, 3.22 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 3.10 (s, 1H, OH), 2.45 (s, 1H, OH), 1.33, 1.28 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ 131.4 (1C, C_q arom.), 132.7-128.0 (5C, arom.), 99.6, 99.3 (2C, 2 x C_q BDA), 88.1 (1C, C-1), 77.8, 73.2, 69.1, 65.2 (4C, váz), 61.1 (1C, C-6), 47.7 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.5, 17.4 (2C, 2 x

CH₃ BDA); MALDI-TOF m/z számított: C₁₈H₂₆NaO₇S [M+Na]⁺: 409.13, mért: 409.11. *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₆O₇S (386.46): C, 55.94; H, 6.78; S, 8.30. Mért: C, 56.21; H, 6.84; S, 8.51.

Fenil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4,6-O-(2-naftil)metilén-1-tio-β-D-glükopiranozid (50a) és fenil-4,6-O-(2-naftil)metilén-1-tio-β-D-glükopiranozid (50b)²³

1. reakció: 1.60 g (4.14 mmol) **49a**-t oldottuk száraz acetonitrilben (35 mL), majd naftaldehid-dimetilacetált (1.25 g, 6.25 mmol, 1.5 ekv.) és TsOH-t (150 mg, 0.87 mmol, 0.21 ekv.) adtunk hozzá és a keveréket szobahőmérsékleten kevertettük. 24 óra után a reakcióelegyet telített NaHCO₃-oldattal (2 mL) semlegesítettük és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam:** **50a**: 126 mg (6%) színtelen szirup, **50b**: 544 mg (32%) fehér kristály.

2. reakció: 500 mg (1.29 mmol) **49a**-t reagáltattuk a C módszernek megfelelően naftaldehid-dimetilacetál (393 mg, 1.94 mmol, 1.5 ekv.) és TsOH (25 mg, 0.129 mmol, 0.10 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/EtOAc, 95:5). **Hozam:** **50a**: 328 mg (48%) színtelen szirup.

50a adatai: $[\alpha]_D^{24}$ -123.2 (*c* 0.50, CHCl₃); *R_f* 0.55; (*n*-hexán/aceton, 7:3); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93-7.25 (m, 12H, arom.), 5.68 (s, 1H, H_{ac}), 4.91 (d, 1H, *J*_{1,2} = 10.1 Hz, H-1), 4.36 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 10.4 Hz, *J*_{4,5} = 4.9 Hz, H-6a), 4.07 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, H-4), 3.85 (t, 1H, *J* = 10.3 Hz, H-6b), 3.82-3.77 (m, 2H, H-2, H-3), 3.59-3.53 (m, 1H, H-5), 3.29, 3.25 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 1.35, 1.34 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.6, 133.6, 133.2, 132.9 (4C, C_q arom.), 131.9-123.9 (12C, arom.), 101.5 (1C, C_{ac}), 100.5, 99.7 (2C, 2 x C_q BDA), 86.2 (1C, C-1), 77.8 (1C, C-2), 71.6 (1C, C-5), 71.2 (1C, C-4), 69.0 (1C, C-3), 68.8 (1C, C-6), 48.3, 48.1 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.7 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF m/z számított: C₂₉H₃₂NaO₇S [M+Na]⁺: 547.18, mért: 547.16. *Anal.*: Számított: C₂₉H₃₂O₇S (524.19): C, 66.39; H, 6.15; S, 6.11. Mért: C, 66.43; H, 6.20; S, 6.17.

50b adatai: $[\alpha]_D^{24}$ -27.3 (*c* 0.18, CHCl₃), irod.²³: $[\alpha]_D^{24}$ -27.0 (*c* 1.0, CHCl₃); *R_f* 0.20 (*n*-hexán/aceton, 7:3); op 167-170 °C, (irod.²³: op 168-170 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ 7.97-7.31 (m, 12H, arom.), 5.69 (s, 1H, H_{ac}), 4.69 (d, 1H, *J*_{1,2} = 9.7 Hz, H-1), 4.50 (s, 1H, OH), 4.36 (dd, 1H, *J* = 10.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, H-3), 3.84-3.73 (m, 2H, H-2, H-4), 3.55-3.51 (m, 2H, H-6a,b), 3.44-3.39 (m, 1H, H-5), 2.03 (s, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ 134.0, 133.2, 132.4 (4C, 4 x C_q arom.), 132.0-123.3 (12C, arom.), 101.3 (1C, C_{ac}), 88.2 (1C, C-1), 80.0, 74.3, 72.5, 69.9 (4C, vázszenek), 68.1 (1C, C-6); MALDI-TOF m/z számított:

$C_{23}H_{22}NaO_5S$ $[M+Na]^+$: 433.11, mért: 433.14. *Anal.*: Számított: $C_{23}H_{22}O_5S$ (410.12): C, 67.30; H, 5.40; S, 7.81. Mért: C, 67.37; H, 5.49; S, 7.88.

Fenil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-D-glükopiranozid (51)²⁴

125 mg (0.238 mmol) **50a**-t reagáltattuk a **D** módszer szerint szobahőmérsékleten. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/EtOAc, 75:25). **Hozam**: 99 mg (79%) fehér hab. $[\alpha]_D^{24} -102.6$ (*c* 0.04, $CHCl_3$); R_f 0.42 (*n*-hexán/EtOAc, 75:25); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.81-7.20 (m, 12H, arom.), 5.09 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, NAP- CH_{2a}), 4.81 (m, 2H, NAP- CH_{2b} , H-1), 3.98 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-4), 3.86 (dd, 1H, $J = 12.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, H-3), 3.74-3.66 (m, 3H, H-2, H-6a,b), 3.47-3.42 (m, 1H, H-5), 3.31, 3.25 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 2.14 (s, 1H, C-6-OH), 1.37, 1.35 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.7, 133.3, 133.0 (4C, C_q arom.), 131.6-126.0 (12C, arom.), 100.2, 99.7 (2C, 2 x C_q BDA), 85.0 (1C, C-1), 79.8, 75.4, 74.6, 68.4 (4C, vázszenek), 75.0 (1C, NAP- CH_2), 62.3 (1C, C-6), 48.2, 48.0 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.9, 17.7 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF m/z számított: $C_{29}H_{34}NaO_7S$ $[M+Na]^+$: 549.19, mért: 549.21. *Anal.*: Számított: $C_{29}H_{34}O_7S$ (526.64): C, 66.14; H, 6.51; S, 6.09. Mért: C, 66.23; H, 6.61; S, 6.16.

Fenil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-6-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-D-glükopiranozid (52)

1. reakció: 100 mg (0.191 mmol) **50a**-t reagáltattuk az **E** módszer alapján $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/EtOAc, 65:35). **Hozam**: 69 mg (69%) színtelen szirup.

2. reakció: 165 mg (0.315 mmol) **50a**-t reagáltattuk az **F** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/aceton, 7:3). **Hozam**: 136 mg (82%) fehér hab. $[\alpha]_D^{24} -107.5$ (*c* 0.37, $CHCl_3$); R_f 0.19 (*n*-hexán/EtOAc, 65:35); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.83-7.19 (m, 12H, arom.), 4.81 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.73 (d, 2H, $J = 1.0$ Hz, NAP- CH_2), 3.86-3.73 (m, 4H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.28, 3.19 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 2.86 (s, 1H, C-4-OH), 1.34, 1.33 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 135.5, 133.5, 133.3, 133.1 (4C, 4 x C_q arom.), 131.7-125.7 (12C, arom.), 100.2, 99.7 (2C, 2 x C_q BDA), 85.2 (1C, C-1), 79.1, 74.4, 68.8, 67.9 (4C, vázszenek), 73.8 (1C, NAP- CH_2), 70.2 (1C, C-6), 48.2, 48.0 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.7, 17.7 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF m/z

számított: $C_{29}H_{34}NaO_7S$ $[M+Na]^+$: 549.19, mért: 549.21. *Anal.*: Számított: $C_{29}H_{34}O_7S$ (526.64): C, 66.14; H, 6.51; S, 6.09. Mért: C, 66.21; H, 6.59; S, 6.17.

Metil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-galaktopiranozid (53)¹⁷

1.00 g (5.15 mmol) **22**-t reagáltattuk a **B** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/acetón, 7:3). **Hozam**: 1.225 g (77%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24}$ -32.9 (*c* 0.24, $CHCl_3$); R_f 0.43 (*n*-hexán/acetón, 7:3); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 4.84 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, H-1), 4.19 (dd, 1H, J = 10.1 Hz, J = 3.5 Hz), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 3H), 3.43 (s, 3H, C-1- OCH_3), 3.27, 3.26 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 2.97 (s, 1H, OH), 2.46 (s, 1H, OH), 1.34, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 100.2, 100.1 (2C, 2 x C_q BDA), 98.4 (1C, C-1), 70.3, 69.0, 66.3, 65.1 (4C, vázszenek), 62.6 (1C, C-6), 55.2 (1C, C-1- OCH_3), 48.0 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.8, 17.7 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF: m/z számított: $C_{13}H_{24}NaO_8$ $[M+Na]^+$: 331.14, mért: 331.16. *Anal.*: Számított: $C_{13}H_{24}O_8$ (308.15): C, 50.64; H, 7.85. Mért: C, 50.71; H, 7.90.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-galaktopiranozid (54)

600 mg (1.94 mmol) **53**-at reagáltattuk a **C** módszer alapján benzaldehid-dimetilacetál (444 mg, 2.92 mmol, 1.5 ekv.) és TsOH (0.25 ekv.) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/acetón, 8:2). **Hozam**: 513 mg (67%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24}$ -3.67 (*c* 0.27, $CHCl_3$); R_f 0.33 (*n*-hexán/acetón, 8:2); 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.55-7.30 (m, 5H arom.), 5.57 (s, 1H, H_{ac}), 4.90 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, H-1), 4.35 (dd, 1H, J = 3.6 Hz, J = 10.3 Hz), 4.26-4.17 (m, 4H), 4.09 (dd, 1H, J = 1.4 Hz, J = 12.4 Hz), 3.44 (s, 3H, C-1- OCH_3), 3.29, 3.25 (2 x s, 6H, 2 x OCH_3 BDA), 1.34, 1.32 (2 x s, 6H, 2 x CH_3 BDA); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 137.8 (1C, C_q arom.), 128.7, 128.0, 126.5 (5C, arom.), 100.7 (1C, C_{ac}), 100.1, 99.9 (2C, 2 x C_q BDA), 98.9 (1C, C-1), 74.5, 65.1, 64.9, 63.1 (4C, vázszenek), 69.6 (1C, C-6), 55.3 (1C, C-1- OCH_3), 47.9, 47.9 (2C, 2 x OCH_3 BDA), 17.8, 17.7 (2C, 2 x CH_3 BDA); MALDI-TOF: m/z számított: $C_{20}H_{28}NaO_8$ $[M+Na]^+$: 419.17, mért: 419.17. *Anal.*: Számított: $C_{20}H_{28}O_8$ (396.18): C, 60.59; H, 7.12. Mért: C, 60.67; H, 7.19.

Metil-4-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-galaktopiranozid (55)

100 mg (0.252 mmol) **54**-et reagáltattuk a **D** módszer szerint szobahőmérsékleten. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/acetón, 8:2). **Hozam**: 84 mg (84%) színtelen szirup. $[\alpha]_D^{24}$ -65.6 (*c* 0.13, $CHCl_3$); R_f 0.25 (*n*-hexán/acetón, 7:3); 1H NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45-7.27 (m, 5H, arom.), 5.00 (d, 1H, $J = 11.2$ Hz, Ph-CH_{2a}), 4.83 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.63 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, Ph-CH_{2b}), 4.34 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.6$ Hz, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-2), 4.13 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.6$ Hz, $J_{3,4} = 2.5$ Hz, H-3), 3.81-3.77 (m, 3H, H-4, H-6a,b), 3.61-3.60 (m, 1H, H-5), 3.39 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.29, 3.28 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃ BDA), 2.19 (s, 1H, OH), 1.35, 1.33 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.5 (1C, C_q arom.), 128.8, 128.4, 127.9 (5C, arom.), 99.9, 99.6 (2C, 2 x C_q BDA), 98.5 (1C, C-1), 74.8, 70.9, 67.9, 65.8 (4C, vázszenek), 74.2 (1C, Ph-CH₂), 62.6 (1C, C-6), 55.2 (1C, C-1-OCH₃), 47.9, 47.9 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.9, 17.8 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: m/z számított: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.20. *Anal.*: Számított: C₂₀H₃₀O₈ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.34; H, 7.63.

Metil-4,6-O-benzilidén-2,3-O-(bután-2',3'-diil)- α -D-galaktopiranozid (56) és metil-6-O-benzil-2,3-O-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)- α -D-galaktopiranozid (57)

1. reakció: 100 mg (0.252 mmol) **54**-et reagáltattuk az **E** módszer szerint BF₃·Et₂O (2.0 ekv.) és 4 Å MS (0.5 g) használatával. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (*n*-hexán/acetón, 8:2). **Hozam: 56:** 8 mg (8%) színtelen szirup.

2. reakció: 230 mg (0.580 mmol) **54**-et reagáltattuk az **F** módszer alapján. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2). **Hozam: 57:** 169 mg (73%) fehér hab és **55:** 17 mg (7%) fehér hab.

56 adatai: $[\alpha]_D^{24} +60.1$ (c 0.08, CHCl₃); R_f 0.59 (CH₂Cl₂/EtOAc, 85:15); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.54-7.33 (m, 5H arom.), 5.56 (s, 1H, H_{ac}), 4.96 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.11-4.06 (m, 3H), 3.91 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.1$ Hz, $J_{3,4} = 3.3$ Hz), 3.69 (s, 1H), 3.46 (s, 4H, 1 x CH bután-2',3'-diil, C-1-OCH₃), 1.17-1.14 (m, 6H, 2 x CH₃ bután-2',3'-diil); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.0 (1C, C_q arom.), 128.9, 128.1, 126.6 (5C, arom.), 101.0 (1C, C_{ac}), 99.0 (1C, C-1), 77.7, 77.6, 74.7, 72.7, 72.5, 63.1 (6C, 4 x C vázszenek, 2 x CH bután-2',3'-diil), 69.7 (1C, C-6), 55.5 (1C, C-1-OCH₃), 17.4 (2C, 2 x CH₃ bután-2',3'-diil); MALDI-TOF: m/z számított: C₁₈H₂₄NaO₆ [M+Na]⁺: 359.15, mért: 359.27. *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₄O₆ (336.38): C, 64.27; H, 7.19. Mért: C, 64.34; H, 7.23.

57 adatai: $[\alpha]_D^{24} -11.5$ (c 0.15, CHCl₃); R_f 0.53 (CH₂Cl₂/EtOAc, 8:2); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35-7.27 (m, 5H arom.), 4.83 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.59 (d, 2H, $J = 3.4$ Hz, Ph-CH₂), 4.21 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-2), 4.06 (dd, 1H, $J_{2,3} = 10.4$ Hz, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-3), 4.02-4.00 (m, 1H, H-4), 3.97 (t, 1H, $J = 5.8$ Hz, H-5), 3.78 (dd, 1H, $J = 9.9$ Hz, $J = 5.6$ Hz, H-6a), 3.73-3.68 (m, 1H, H-6b), 3.43 (s, 3H, C-1-OCH₃), 3.25, 3.24 (2 x s, 6H, 2

x OCH₃ BDA), 2.67 (s, 1H, OH), 1.33, 1.31 (2 x s, 6H, 2 x CH₃ BDA); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 138.1 (1C, C_q arom.), 128.5, 127.8 (5C, arom.), 100.2 (2C, 2 x C_q BDA), 98.4 (1C, C-1), 73.7 (1C, Ph-CH₂), 69.6 (1C, C-6), 69.5 (1C, C-5), 68.4 (1C, C-4), 66.5 (1C, C-3), 65.2 (1C, C-2), 55.3 (1C, C-1-OCH₃), 48.0 (2C, 2 x OCH₃ BDA), 17.9, 17.8 (2C, 2 x CH₃ BDA); MALDI-TOF: *m/z* számított: C₂₀H₃₀NaO₈ [M+Na]⁺: 421.18, mért: 421.30. *Anal.*: Számított: C₂₀H₃₀O₈ (398.19): C, 60.29; H, 7.59. Mért: C, 60.36; H, 7.64.

5. Összefoglalás

Összefoglalásként elmondható, hogy hexopiranozidokon sikerült egy újfajta védőcsoport-kombinációt kidolgoznunk, melynek során 2 lépésben 4 hidroxilcsoportot védünk egyidejűleg dioxán-acetál védőcsoportokkal. Első lépésben az 1,4-dioxán-típusú butándiacetál gyűrűt alakítottunk ki a metil- és feniltio-aglikonokat tartalmazó glüko- és galaktopiranozidokon. A reakciók bután-2,3-dion reagenssel és 2,2,3,3-tetrametoxi-butánnal is kiváló hozammal mentek végbe. Az acetálképzés során azt tapasztaltuk, hogy a glükózidokon, ahol a 2,3- és a 3,4-hidroxilok egyaránt *transz*-diekvatoriális helyzetűek, a 2,3- és a 3,4-helyzetben is képződik a butándiacetál (BDA), és az így képződő regioizomer acetálok nehezen, vagy egyáltalán nem választhatók szét kromatográfiásan. Második acetálgyűrűként 1,3-dioxán-típusú arilmetilén-acetált alakítottunk ki, amely sztérikus okok miatt csak a 4,6-diolból képződhet, így a metil- α , és- β -D-glükopiranozid esetén a 3,4-helyzetű BDA-csoportot tartalmazó származékot sikerült elválasztani a számunkra fontos terméktől. Vizsgálataink alapján elmondható, hogy a 4,6-acetálképzés hozamára hatással van az arilmetilén-védőcsoport típusa is, a hozamok a következő sorrendben csökkennek: naftilmetilén-acetál > benzilidén-acetál > *p*-metoxi-benzilidén-acetál.

Mivel a galaktopiranozidon csak egy vicinális *transz*-diol egysége található, ezért a metil- α -D-galaktopiranozidból csak a 2,3-O-butándiacetál származék keletkezett, amin jó hozammal tudtuk kialakítani a 4,6-helyzetű benzilidén-acetál védőcsoportot.

A teljesen védett monoszacharidokon tanulmányoztuk a 4,6-acetálok redukzív gyűrűnyitását különböző hidrid-donor / Lewis-sav reagens-kombinációk alkalmazásával, és tapasztalataink a következők voltak:

A LiAlH_4 / AlCl_3 és a $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ / AlCl_3 reagens-kombinációval végzett gyűrűnyitási reakciók minden esetben teljes kemoszelektivitással mentek végbe, mivel a két dioxán-acetál védőcsoport közül csak a 4,6-O-arilmetilén csoport reagált. A LiAlH_4 -es reakciók esetében a regioszelektivitás is 100%-os volt, kizárólag a 4-O-éter származékok képződtek. A $\text{Me}_3\text{N}\cdot\text{BH}_3$ -os redukciónál megfigyeltük, hogy a regioszelektivitás mértéke függ az acetál típusától, 2-naftilmetilén-acetál esetében csak a várt 6-O-éter termék képződött, a benzilidének redukzív nyitása is jó regioszelektivitást mutatott, míg *p*-metoxibenzilidén-acetál esetében közel 1 : 1 arányban keletkezett a 4- és 6-O-éter származék.

Kísérleteink szerint sem a két acetál védőcsoport kialakítására, sem a gyűrűnyitási reakciókra nem volt jelentős hatással az anomer-konfiguráció.

Meglepő eredmény, hogy a 2,3-butándiacetál könnyen szenved redukciót trietil-szilán és bórt trifluorid-dietil-éterát jelenlétében, különösen galakto-konfiguráció esetén. Így ez a reagens-kombináció nem alkalmas *O*-glikozidok esetében a 4,6-*O*-arilmetilén acetálok kemoszelektív nyitására butándiacetál jelenlétében.

Az általunk kifejlesztett módszerrel egyszerűen állíthatók elő stabil védőcsoporttal ellátott, ugyanakkor változatosan továbbalakítható monoszacharidok, amelyek kiválóan felhasználhatók oligoszacharidok szintézisében mint glikozil donorok és akceptorok.

6. Felhasznált irodalom

1. Dr. Somsák László: Szerves kémia III fogalomtár
2. Dr. Somsák László: Szerves kémia III-Szénhidrátok diászor
3. Borbás Anikó: Dioxolán típusú difenil-metilén acetálok kialakítása és hidrogenolízise. *A Mycobacterium leprae* immundetermináns sejt felszíni triszacharidjának szintézise, Doktori (PhD) értekezés, Debreceni Egyetem, **1997**
4. Borbás Anikó: Biológiai aktív oligoszacharidok és analogonjaik szintézise, Akadémiai doktori értekezés, Debreceni Egyetem, **2012**
5. Bajza, I.; Borbás, A.; Lipták, A.: Protecting group manipulations in carbohydrate synthesis, *Comprehensive Glycoscience I*, (főszerkesztő: Kamerling, J. P.) Elsevier Science, **2007**, 203–259.
6. Oscarson, S.: Protective group strategies, *The organic chemistry of sugars* (szerkesztők: Levy, D. A.; Fügedi, P.) CRC Press, **2006**, 53–87.
7. Xia, J.; Abbas, S. A.; Locke, R. D.; Piskorz, C. F.; Alderfer, J. L.; Matta, K. L.: Use of 1,2-dichloro-4,5-dicyanoquinone (DDQ) for cleavage of the 2-naphthylmethyl (NAP) group, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 169-173.
8. Wright, J. A.; Yu, J.; Spencer, J. B.: Sequential removal of the benzyl-type protecting groups PMB and NAP by oxidative cleavage using CAN and DDQ, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4033-4036.
9. Lipták, A., Borbás, A., Jánossy, L., Szilágyi, L.: Preparation of (2-naphthyl)-methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 2-naphthylmethyl (NAP) ethers. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4949-4953.
10. Herczeg, M.; Lázár, L.; Ohlin, M.; Borbás, A.: *Regioselective reductive openings of 4,6-O-benzylidene-type acetals using LiAlH₄-AlCl₃*, Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Vol. 2, (szerkesztők: van der Marel, G.; Codée, J.) CRC Press, **2014**, 11–18.
11. Ley, S. V.; Baeschlin, D. K.; Dixon, D. J.; Foster, A. C.; Ince, S. J.; Priepke, H. W. M.; Reynolds, D. J. *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 53-80.
12. Ley, S. V.; Leslie, R.; Tiffin, P. D.; Woods, M.: Dispiroketalok in synthesis (part 2): A new group for the selective protection of diequatorial vicinal diols in carbohydrates. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4767.

13. a Ley, S. V., Priepke, H. W. M., Warriner, S. L.: Cyclohexane-1,2-diacetals (CDA): a new protecting group for vicinal diols in carbohydrates, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2290-2292.
13. b Ley, S. V., Priepke, H. W. M.: A facile one-pot synthesis of a trisaccharide unit from the common polysaccharide antigen of group B Streptococci using cyclohexane-1,2-diacetal (CDA) protected rhamnosides, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 33 (1994) 2292-2294.
14. Hense, A.; Ley, S. V.; Osborn, H. M. I.; Owen, D. R.; Poisson, J.-F.; Warriner, S. L.; Wesson, K. E.: Direct preparation of diacetals from 1,2-diketones and their use as 1,2-diol protecting groups. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 2023-2031.
15. Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P.: Stereoselective ring-cleavage of 3-O-benzyl- and 2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidenehexopyranoside derivatives with the $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ reagent. *Carbohydr. Res.*, **1975**, 44, 1–11.
16. Nasi, R.; Patrick, B. O.; Sim, L.; Rose, D. R.; Pinto, B. M.: Studies directed toward the stereochemical structure determination of the naturally occurring glucosidase inhibitor, kotalanol: synthesis and inhibitory activities against human maltase glucoamylase of seven-carbon, chain-extended homologues of salacinol. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 6172–6181.
17. Montchamp, J.-L.; Tian, F.; Hart, M. E.; Frost, J. W. Butane 2,3-bisacetal protection of vicinal diequatorial diols. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3897–3899.
18. Debenham, S. D.; Toone, E. J.: Regioselective reduction of 4,6-O-benzylidenes using triethylsilane and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 385–387.
19. Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S.: Reductive ring openings of carbohydrate benzylidene acetals using borane-trimethylamine and aluminium chloride. Regioselectivity and solvent dependance. *J. Carbohydr. Chem.*, **1983**, 2, 305–311.
20. a) Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; De Oliveira, M. T.; Field, R. A.: Synthesis of triazole-linked pseudo-starch fragments. *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 529–540; b) Möker, J.; Thiem, J.: Synthesis and hydrolysis studies of novel glyco-functionalized platinum complexes *Carbohydr. Res.*, **2012**, 348, 14–26
21. Adamski-Werner, S. L.; Yeung, B. K. S.; Miller-Deist, L. A.; Petillo, P. A.: Gram-scale syntheses of the (1→3)-linked and (1→4)-linked hyaluronan disaccharides. *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1255–1262.

22. Crich, D.; Jayalath, P. Stereocontrolled formation of α -glucosides and related linkages in the absence of neighboring group participation: influence of a trans-fused 2,3-O-carbonate group. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7252-7259.
23. Lázár, L.; Mező, E.; Herczeg, M.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7386-7399.
24. Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Lázár, L.; Csávás, M.; Bereczki, I.; Antus, S.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 5570–5573.

7. Rövidítések jegyzéke

$[\alpha]_D$: optikai forgatóképesség

AgOTf: ezüst-triflát

BDA: bután-diacetál

Bn: benzil-csoport

CAN: cérium-ammónium-nitrát

$CDCl_3$: deuterio-kloroform

CSA: kámforszulfonsav

DDQ: 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon

DMF: dimetil-formamid

Et_2O : dietil-éter

J: csatolási állandó

Me: metil-csoport

MeOD: deuterio-metanol

MeOH: metanol

NAP: (2-naftil)metil-éter

NIS: *N*-jód-szukcinimid

Np: (2-naftil)metil-csoport

PMB: *p*-metoxibenzil csoport

ppm: part per million

R_f : retenció faktor

THF: tetrahydrofurán

TsOH / *p*-TSA: *p*-toluol-szulfonsav

δ : kémiai eltolódás

8. Köszönetnyilvánítás

Ezúton mondok köszönetet témavezetőmnek, **Dr. Borbás Anikó** tanszékvezető egyetemi docensnek, TDK dolgozatom elkészítésében nyújtott hasznos tanácsaiért, önzetlen segítségéért, türelméért.

Köszönet illeti **Dr. Herczeg Mihály** tudományos munkatársat, aki a kezdetektől biztosította a helyet kísérleteim elvégzéséhez, illetve akitől sok gyakorlati dolgot megtanultam és lelkiismeretesen figyelte munkámat.

Hálával tartozom **Mező Erika** PhD hallgatónak, aki szintén figyelemmel kísérte laboratóriumi munkámat, és rengeteg segítséget nyújtott mind a dolgozatom elkészítésében, mind pedig egyéb egyetemi problémáim megoldásában, nem utolsósorban türelméért és a rám áldozott idejéért és, hogy a végsőkig tartotta bennem a lelket.

Szeretném megköszönni **Eszenyi Dániel** PhD hallgatónak, hogy hozzá is fordulhattam gyakorlati tanácsokért és tanulmányaimmal kapcsolatban egyaránt.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm **Édesanyámnak** a rengeteg önzetlen támogatást, illetve **Barátaimnak** a sok biztatást, ami nélkül dolgozatom nem jöhetett volna létre.

A kutatás a TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.”