

——— Tudományos Diákköri Dolgozat ———

NAGY ADRIENN

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

Témavezetők:

Zsoldosné Dr. Mády Virág

tudományos főmunkatárs; ELTE-MTA Fehérjemodellező Kutatócsoport

Dr. Pintér István

kutatóprofesszor; ELTE, Szerves Kémiai Tanszék

Szerkezeti Kémiai és Biológiai Laboratórium

ELTE, TTK Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék



——— Eötvös Loránd Tudományegyetem ———

——— Természettudományi Kar ——

— Budapest, 2013 —

Tartalomjegyzék

| | |
|--|----|
| 1. Bevezetés | 3 |
| 2. Irodalmi áttekintés | 4 |
| 2.1. Cukoraminosavak | 4 |
| 2.2. Foldamerek és foldamer monomerek | 5 |
| 2.3. Aminofurán-uronsav származékok előállítása | 6 |
| 2.3.1. Aminocsoport prekursor kialakítása | 6 |
| 2.3.2. Karboxil funkció kialakítása | 8 |
| 2.3.3. Amino funkció kiépítése | 9 |
| 3. Célkitűzés | 11 |
| 4. Saját munka bemutatása | 13 |
| 4.1. Glükofuranóz 3- <i>O</i> -szulfonil-származékok | 13 |
| 4.2. 3-azido-3-dezoxi-származékok előállítása 3- <i>O</i> -szulfonil intermedierekből | 14 |
| 4.3. 3-azido-3-dezoxi -D-ribofurán-uronsav és új származékainak szintézise | 17 |
| 4.4. Alternatív út a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav előállítására..... | 21 |
| 5. Kísérleti rész | 24 |
| 5.1. 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-allofuranóz..... | 25 |
| 5.2. 3-amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-allofuranóz | 26 |
| 5.3. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-allofuranóz | 26 |
| 5.4. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-allofuranóz | 27 |
| 5.5. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav | 27 |
| 5.6. 3-azido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-allofuranóz | 28 |
| 5.7. 3-azido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav | 29 |
| 5.8. 3-amino-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav | 30 |
| 5.9. 3-azido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid | 31 |
| 5.10. 3-amino-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid | 31 |
| 5.11. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2- <i>O</i> -izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid ... | 32 |
| 6. Eredmények összefoglalása, kitekintés | 33 |
| 7. Köszönetnyilvánítás | 35 |
| 8. Irodalomjegyzék | 36 |
| 9. Függelék | 38 |

1. Bevezetés

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

A természetes α - és β -aminosavak mellett gyűrűs szénhidrát molekularészt tartalmazó cukoraminosav (CAS) monomerek is ismertek [2]. E vegyületek előnyös tulajdonsága, hogy növelik a foldamerek vízzoldhatóságát, mely fontos szempont a természetes folyamatokban részt vevő molekulák esetén, ugyanis ez által könnyebben vesznek részt a biológiai transzportfolyamatokban. A cukoraminosavak közül a furanóz- és piranózgyűrűs β -aminokarbonsavak alkalmasak foldamerekbe való beépítésre. A β -peptidrészlet beépítésével az eredeti fehérjéhez képest egy stabilabb, merevebb szerkezetet kapunk, továbbá nő a molekula ellenálló képessége a szervezetben található lebontó enzimekkel szemben. Ennek megfelelően a kutatócsoport öt- és hattagú cukoraminosavak szintézisét és foldamerré alakíthatóságuk vizsgálatát tűzte ki célul.

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

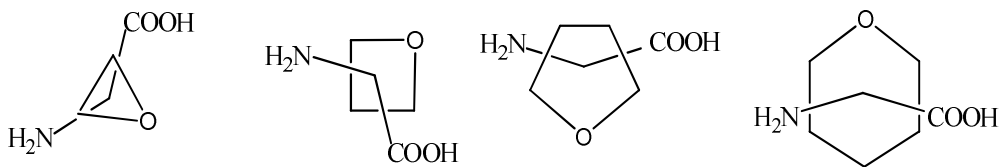
Az Exendin-4 polipeptidet a II. típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák a gyógyászatban. A fehérjének azonban kevésbé előnyös tulajdonsága, hogy hamar kiürül a szervezetből. A polipeptid variálható szakaszának megfelelő módosításával várhatóan jobb oldhatósági és farmakodinamikai sajátságok érhetők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

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Cukoraminosavak

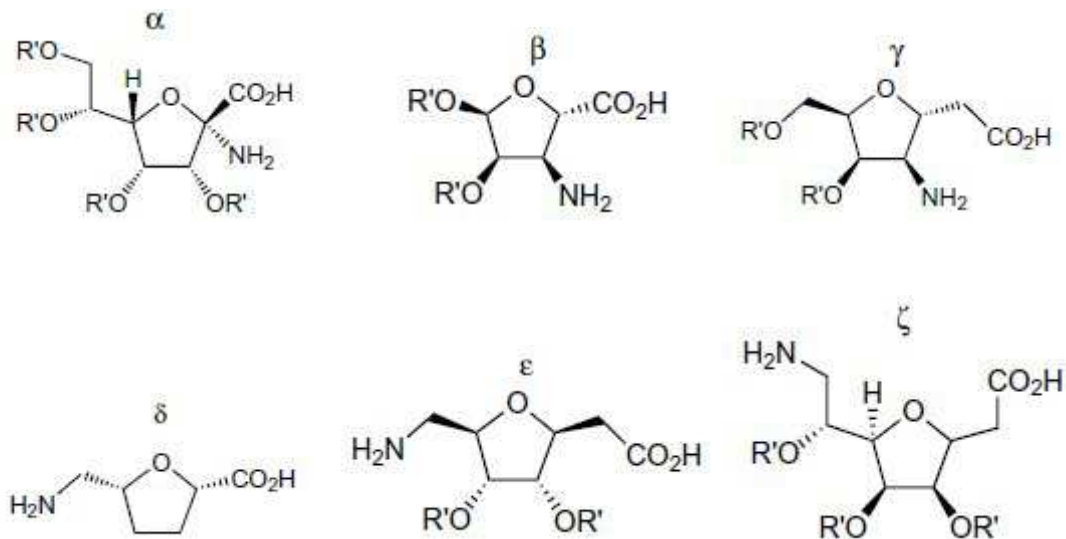
A cukoraminosavak (CAS) olyan nyílt láncú vagy gyűrűs szénhidrát származékok, melyekben az amino- és a karboxilcsoport egyaránt megtalálható. Nem tekinthetők cukoraminosavaknak a nukleozid aminosavak, az azacukoraminosavak és az oldalláncukban cukormolekulát tartalmaz aminosavak.

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



1. ábra

A két funkciós csoport helyzete alapján megkülönböztethetünk α -, β -, γ -, δ -, ε -, ζ -származékokat (2. ábra). [2]



2. ábra

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

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

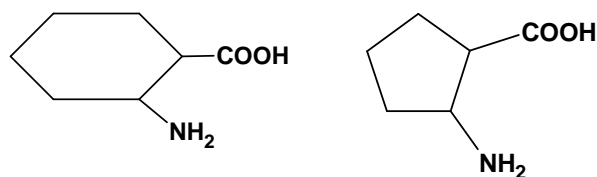
2.2. Foldamerek és foldamer monomerek

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

Az elmúlt másfél évtizedben számos kutatócsoport foglalkozott foldamer monomerek előállításával [2], [3], [4], [5], majd ezeket savamid kötéssel egymáshoz kapcsolva homo- illetve heterooligomereket építettek fel.

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

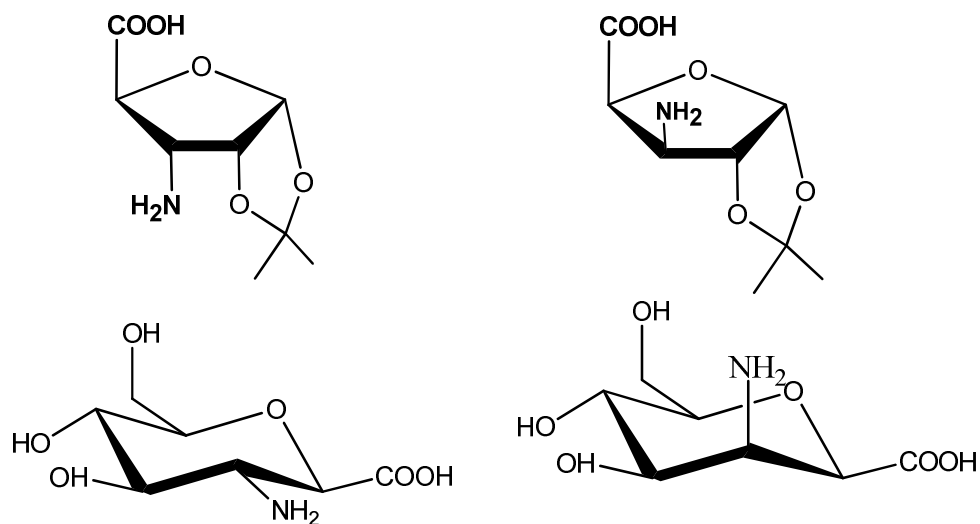
Foldamerekbe való beépítésre feltehetően az öt- és hattagú gyűrűt tartalmazó β -aminokarbonsavak alkalmasak. A β -peptidrézlet beépítésének célja a foldamer szerkezetének stabilabbá tétele, ezáltal a szervezetben a lebontó enzimekkel szemben nagyobb lesz az ellenálló képessége. Az elsők között előállított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



3. ábra: ACHC és ACPC monomer

E vegyületekből felépülő oligomerek vízben nem oldódnak.

Ez a nehézség kiküszöbölhető az ACHC és ACPC szénhidrát analógjainak alkalmazásával. Az alkalmas komponensek a furanóz- és piranózgyűrűs cukoraminosavak, melyekben a β pozíciójú amino- és karboxilcsoportok *cisz* vagy *transz* helyzetűek [3], [26].



4. ábra

2.3. Aminofurán-uronsav származékok előállítása

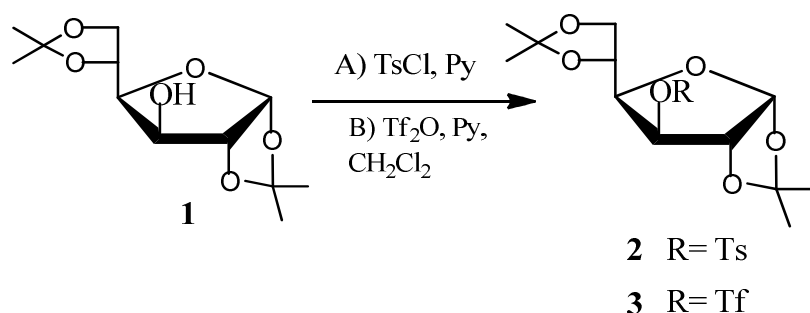
2.3.1. Aminocsoport prekursor kialakítása

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

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

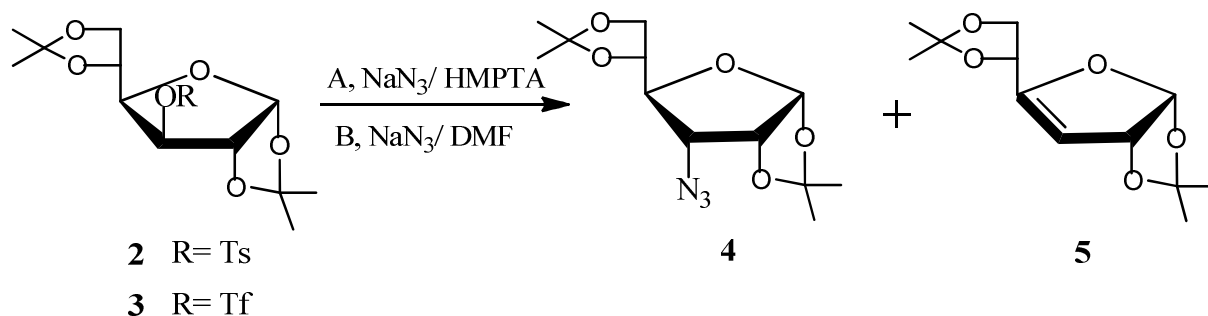
Ezt követően a védett glükóz (**1**) szabad, C-3 helyzetű hidroxilcsoportját jó távozó csoporttá kell átalakítani, hogy a következő reakciólépésben N-tartalmú szubsztituenst lehessen beépíteni a molekulába. Gruner és munkatársai [3] az irodalmi előzmények alapján [8], [9], [10], [11] trifluormetánszulfonsav-anhidriddel piridin katalizátor jelenlétében, diklórmetános közegben trifilil-észtert hoztak létre a C-3 atomon. A reakció hátránya, hogy a trifluormetánszulfonsav-anhidrid drága reagens és a képződött termék nem eléggé stabil. A

védett glükóz (1) észterezésére további módszer a tozil-kloriddal való reakció piridines közegben. Ekkor a megfelelő 3-*O*-tozil-származék (2) keletkezik [12].



5. ábra

A szintézis következő, egyik kulcsfontosságú reakciólépése a C-3 atom inverziójával járó szulfonát → azid szubsztitúciós reakció.



6. ábra

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

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

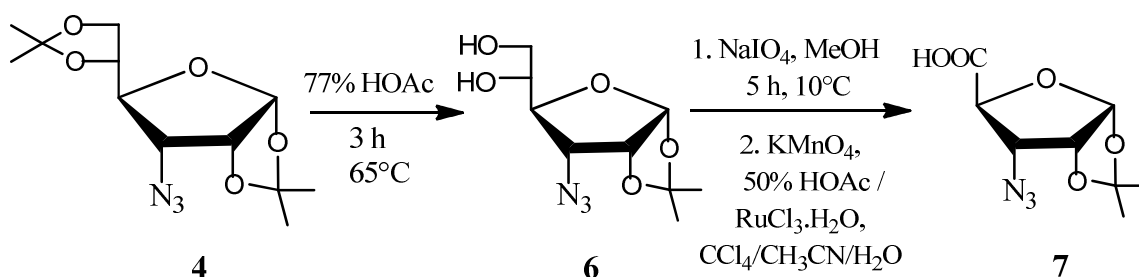
Gruner és munkatársai [3] szintén a 3-*O*-triflil-származékból (**3**) indultak ki. A reakciót nátrium-aziddal *N,N*-dimetil-formamid oldószerben hajtották végre, 50 °C-on, tetra-*n*-butilammónium-klorid katalizátort alkalmazva. A fázistranszfer katalizátor alkalmazása elősegítette az azid ion átlépését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

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

2.3.2. Karboxil funkció kialakítása

Vegyületek karboxilcsoportja leggyakrabban primer alkohol oxidációjával alakítható ki különböző eljárásokkal. Továbbá gyakori módszer karboxil funkció kiépítésére a megfelelő fémkomplexen keresztül szén-dioxiddal, illetve a cianid-ionnal való reakció.

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



7. ábra

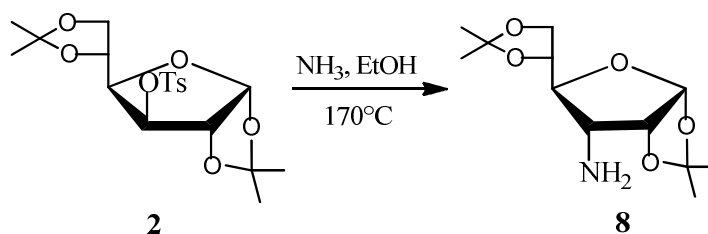
Ehhez először a 3-azido-származék (**4**) 5,6-izopropilidén-védőcsoportját távolították el 77 %-os ecetsavval, 65 °C-on. A reakció során izolálták a kétlépéses oxidáció kiindulási anyagát, az 5,6-diol-vegyületet (**6**).

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

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

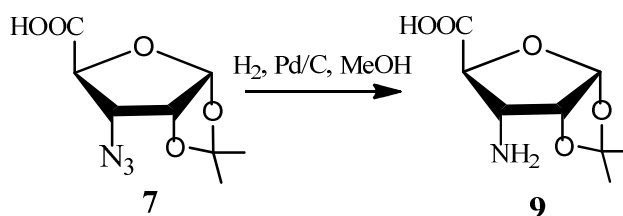
2.3.3. Amino funkció kiépítése

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



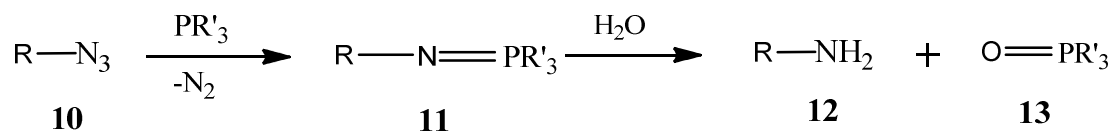
8. ábra

Aminocsoport prekursorok az azido-, cianid- és nitrocsoportot tartalmazó vegyületek. Azidocsoport redukciójára alkalmas módszer a Pd/C katalizátor mellett végrehajtott katalitikus hidrogénezés. Gruner és munkatársai a 3-amino-ribofurán-uronsav (**9**) előállításánál ezt a módszert alkalmazták [3].



9. ábra

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



10. ábra

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

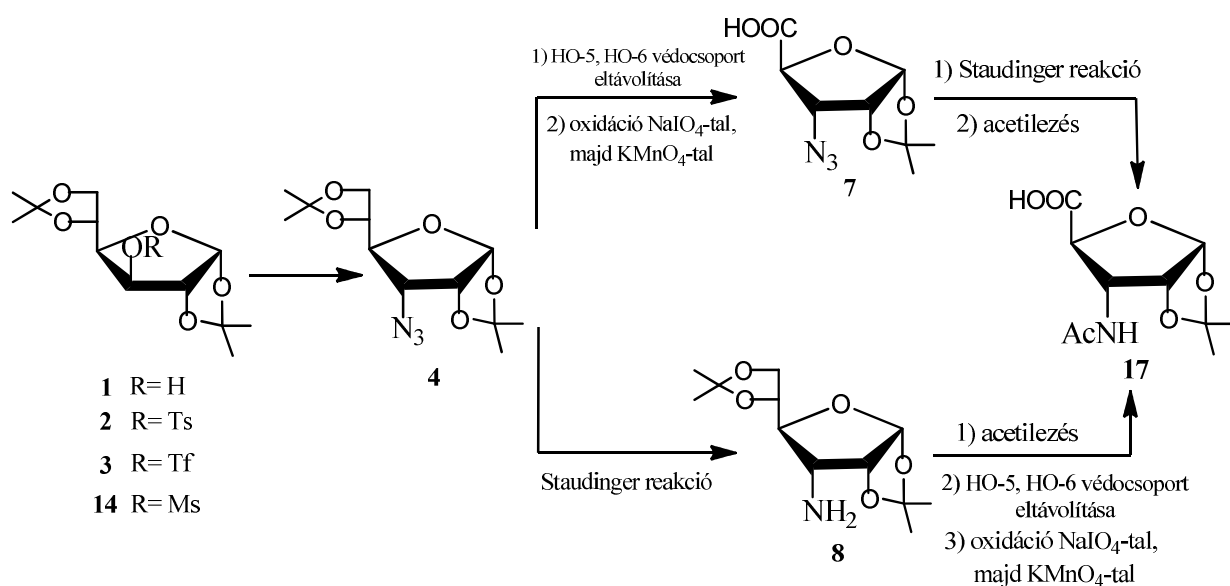
3. Célkitűzés

A foldamerekbe beépíthető, öttagú cukorgyűrűt tartalmazó β -aminokarbonsavak közül a kutatócsoport egyik kiemelt célja a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuranuronsav (**9**) szintézise új módszerrel, illetve az irodalmi eljárások módosításával.

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

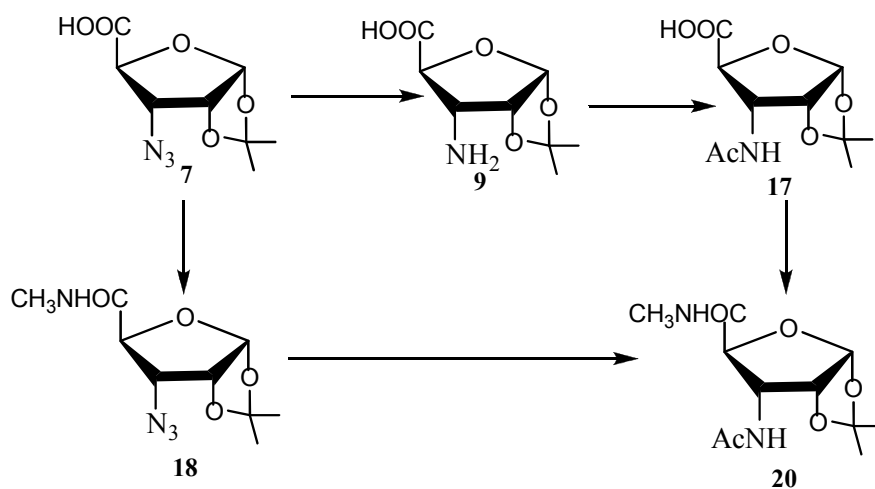
További célom volt, hogy a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuranuronsav (**9**) acetilezésével előállítható 3-acetamido-származék (**17**) előállítására egy alternatív reakció utat hajtsak végre, majd továbbalakítsam peptidkötést tartalmazó származékká.

Az alternatív reakcióút célja a kérdéses vegyületek optimális szintézisének megtalálása volt.



11. ábra

Célom volt továbbá a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (7) kiindulva további, peptid-kapcsolásokra alkalmas származékok előállítása.



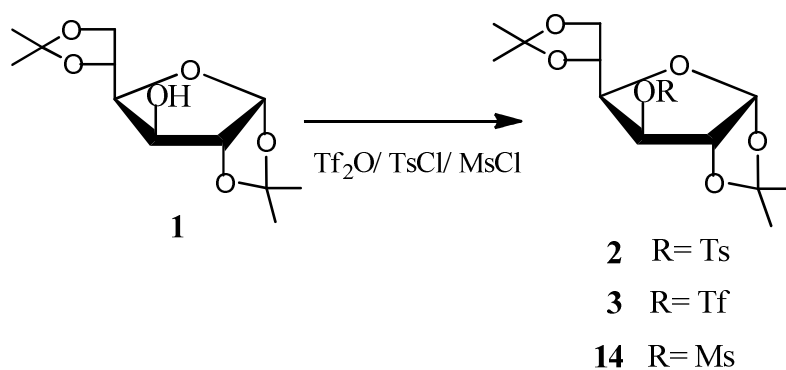
12. ábra

4. Saját munka bemutatása

4.1. Glükofuranóz 3-*O*-szulfonil-származékok

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

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



13. ábra

A 3-*O*-triflil-származékot (**3**) trifluormetánszulfonsav-anhidriddel, piridin jelenlétében, diklórmetános közegben állítottam elő Gao és munkatársai által közölt módszer [14] alapján, 90 %-os termeléssel. A reakció egyik hátránya, hogy a trifluormetánszulfonsav-anhidrid drága reagens, így célszerű azt minél kisebb mennyiségben alkalmazni. A másik hátrány, hogy a termék szobahőmérsékleten nem eléggé stabil, néhány nap alatt elbomlik.

A 3-*O*-tozil-származékot (**2**) Whistler módszerét [12] alapul véve állítottam elő, *p*-toluolszulfonsav-kloriddal vízmentes piridinben. A feldolgozás során a jeges vízre öntött reakcióelegy extrakciója helyett a kívánt halványsárga anyagot leszűrtem, majd 95%-os etanolból átkristályosítottam. A kívánt terméket (**2**) 81 %-os termeléssel kaptam meg. A reakcióelegy feldolgozása így jóval egyszerűbb és olcsóbb lett, amely lényeges szempont, főleg nagy tételű reakciók esetén.

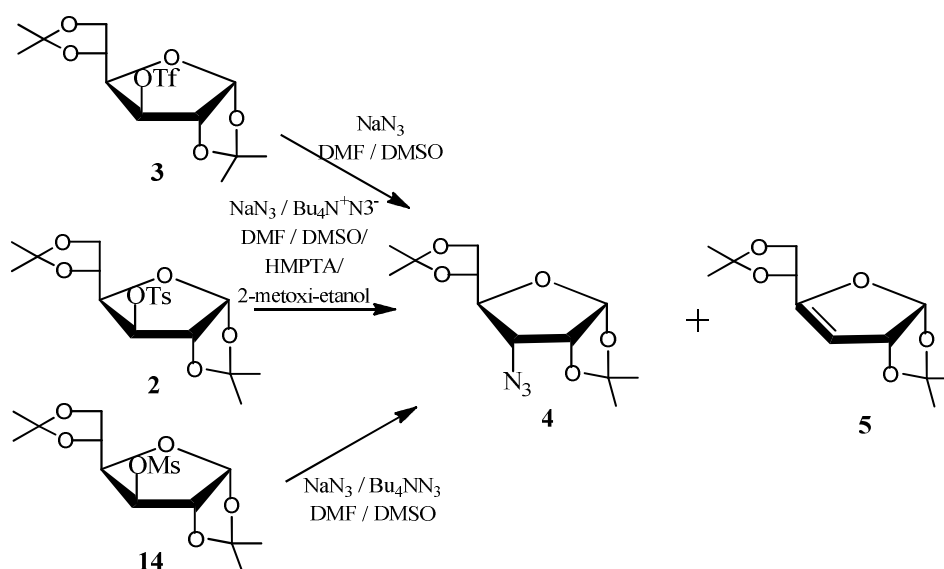
A 3-*O*-mezil-származékot (**14**) Helferich és munkatársai által leírt [20] módon, metánszulfonsav-kloriddal, vízmentes piridinben állítottam elő 68 %-os termeléssel.

A 3-*O*-tozil- (**2**) illetve 3-*O*-mezil-származék (**14**) szintézisének előnye, hogy a reakciókhoz szükséges reagensek, a *p*-toluolszulfonsav-klorid és metánszulfonsav-klorid lényegesen olcsóbb reagensek, mint a trifluormetánszulfonsav-anhidrid, továbbá stabilabbak, mint a 3-*O*-triflil-származék (**3**).

E szulfonát-származékokból kíséreltem meg a szulfonát → azid cserét különböző reakciókörülményeket kipróbálva.

4.2. 3-azido-3-dezoxi-származékok előállítása 3-*O*-szulfonil intermedierekből

A 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**4**) előállítására számos kísérletet végeztem az egyes szulfonát-származékokból kiindulva, többféle reakcióközeget, reagenst, katalizátort kipróbálva, különböző reakcióhőmérsékleten.



14. ábra

Mivel az átalakulás egy S_N2 szubsztitúció, az oldószerek közül a dipoláris aprotikus oldószerek a kedvezőbbek. Ennek megfelelően a kísérleteket DMF-ben, DMSO-ban és HMPTA-ban végeztem, illetve a tozilát \rightarrow azid cserét megkíséréltem a protikus 2-metoxi-etanolban is. Ez a reakcióközeg azonban nem volt megfelelő az átalakuláshoz.

A kísérletek során azt is vizsgáltam, hogy különböző katalizátorok (tetra-*n*-butilammónium-klorid, tetra-*n*-butilammónium-hidrogén-szulfát) milyen hatással vannak a reakció előrehaladására és a termelésre.

Az optimális reakcióhőmérséklet megválasztása szintén nagyon fontos volt, ugyanis magas hőmérsékleten a bomlással járó reakciók is szerepet kaptak, alacsony hőmérsékleten pedig nem volt megfelelő az átalakulás sebessége.

Az előzetes kísérletek alapján megállapítható volt, hogy a reakcióidő, az enyhébb reakciókörülmények (50 °C illetve szobahőmérséklet) és a termelés (59 % a 3-azido-származékra (4)) szempontjából a Gruner és munkatársai által javasolt [3] triflát \rightarrow azid csere a legkedvezőbb. Viszont, mint már említettem a 3-*O*-triflil-származék (3) előállítását költséges reakció illetve a vegyület nem eléggé stabil, így mindenképpen célszerű a reakció kiváltása.

A 3-*O*-mezil-származékból (14) kiinduló mezilát \rightarrow azid szubsztitúciós reakciót az irodalomban eddig nem írták le. Mivel a megfelelő 3-*O*-triflil- (3) és 3-*O*-tozil-származékhoz (2) képest ez a származék S_N2 reakcióban a legkevésbé aktív, ennek megfelelően a reakciók mind DMF-ben, mind DMSO-ban nagyon lassan játszódtak le. Tehát ez a reakcióút a hosszú reakcióidő miatt nem bizonyult jó alternatívának a költséges reakció kiváltására.

A 3-*O*-tozil-származékból (2) kiinduló reakció DMF-ben tetra-*n*-butilammónium-hidrogén-szulfát katalizátort alkalmazva, 140-145 °C-on 7 nap alatt lejátszódott, ami lényegesen rövidebb idő az irodalmi eljárásban közölt 15 nap refluxhoz képest [13]. DMSO-ban végzett tozilát \rightarrow azid szubsztitúciós reakcióra az irodalomban nem találtunk adatokat. Tapasztalataim szerint ebben az oldószerben a reakció még gyorsabban, 3-4 nap alatt végbement. A reakciót elvégeztem katalizátor nélkül és katalizátort (tetra-*n*-butilammónium-klorid, tetra-*n*-butilammónium-hidrogén-szulfát) alkalmazva is. Katalizátor hatására a reakcióidő tovább csökkent (2-3 nap), a termelésen azonban a katalizátor hozzáadása nem javított jelentősen. Katalizátor nélkül a 3-azido-származékot (4) 41 %-os termeléssel nyertem ki, katalizált reakció esetén a termelés 44 % volt.

Mindhárom szulfonát-származékból kiinduló reakció esetén a kívánt termék (4) mellett megjelent a már ismert eliminációs melléktermék (5). E vegyület keletkezését térszerkezeti okokból, a H-4 atom és a 3-tozilátcsoport *transz* helyzete miatt egyik reakció esetén sem

lehetett kiküszöbölni. A nyerstermékből így csak többszöri flash- és oszlopkromatográfiával tudtam a főterméket (4) és a mellékterméket (5) egységes vegyületként izolálni.

A 3-*O*-triflil-származékból (3) kiinduló, költséges reakciót kiváltására számos kísérletet végeztem a másik két szulfonát-származékból kiindulva. Tapasztalataim alapján a 3-*O*-tozil-származékból (2) kiinduló, DMSO-ban végrehajtott reakció bizonyult a legjobbnak, így a továbbiakban csak e származék reakciójával foglalkoztam.

A legjobb alternatívának bizonyult reakciót megvalósítottam nagyobb méretben. E reakció során tehát az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén-3-*O*-tozil- α -D-glükofuranózt (1) dimetil-szulfoxidos közegben nátrium-aziddal reagáltattam katalizátor alkalmazása nélkül. A reakció 140-145 °C-on 54 óra alatt játszódott le. A feldolgozás során a jeges vízre öntött reakcióelegyből petroléterrel kezdtem kiextrahálni a 3-azido-származékot (4) és a mellékterméket (5). Mivel a fázisok nem váltak el, emulzió képződött, így petroléter - etil-acetát 1:1 elegyre váltottam. Nagyméretű reakció esetén célszerű volt a kromatografálás optimalizálása. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottam. Eluensként az irodalmi eljárást módosítva, hexán – acetón 14:1 arányú elegyet használtam. A főterméket (4) 21 %-os, az eliminációs mellékterméket (5) pedig 4,4 %-os termeléssel sikerült izolálnom.

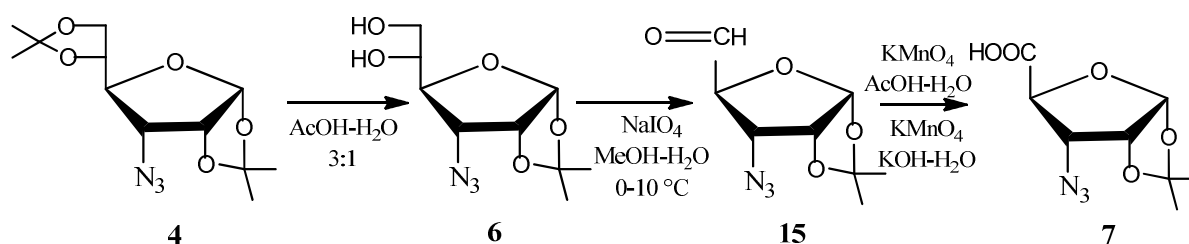
A nagyobb méretű reakciót megismételtem megvizsgálva, hogy katalizátor alkalmazása, illetve a reakcióhőmérséklet csökkentése milyen hatással lesz a reakcióra. A 3-*O*-tozil-származékot (2) nátrium-aziddal reagáltattam, dimetil-szulfoxidos közegben, tetra-*n*-butilammónium-klorid katalizátort adva a reakcióelegyhez. A reakció 130-135 °C-on 73 óra alatt lejátszódott. A reakcióelegy feldolgozása, majd a nyerstermék tisztítása az előzőekhez hasonlóan történt. A katalizátor és az alacsonyabb hőmérséklet hatására a termelés magasabb lett. A főterméket (4) 32,6 %-ban, a mellékterméket (5) 10,6 %-ban nyertem ki a reakcióból.

Wu és munkatársai többféle cukormolekulán végeztek vizsgálatokat arra vonatkozóan, hogy az oldószer nedvességtartalma miként befolyásolja a reakciósebességet [21].

Ezt alapul véve a 3-*O*-tozil-származékból (2) kiinduló tozil \rightarrow azid cserét 4 % desztillált vizet tartalmazó DMSO-ban, katalizátor alkalmazása nélkül hajtottam végre. A reakció 130-135 °C-on 95 óra alatt játszódott le. A reakcióelegy feldolgozása és tisztítása az előzőekhez hasonlóan történt. A 3-azido-származékot (4) 32,9 %-os termeléssel nyertem ki. A mellékterméket (5) 5,8 %-os termeléssel kaptam meg, tehát a vizet nem tartalmazó reakcióhoz képest kevesebb melléktermék képződött. A főterméket közel azonos termeléssel kaptam meg, mint a vízmentes reakcióban, viszont a reakció lassabban játszódott le.

4.3. 3-azido-3-dezoxi -D-ribofuran-uronsav és új származékainak szintézise

A tozil \rightarrow azid szubsztitúciós reakcióval előállított 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózból (4) Gruner és munkatársai által közölt reakcióút alapján [3], de a reakciókörülmények és feldolgozás esetenkénti módosításával előállítottam a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (7).



15. ábra

A 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (4) HO-5 és HO-6 atomjának izopropilidén védőcsoportját Gruner és munkatársai 77 %-os ecetsavval távolították el három órás refluxot alkalmazva [3]. Az irodalomban egy rokon vegyületen, a 3-*O*-acetyl-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz molekulán 75 %-os ecetsavval, szobahőmérsékleten végezték az izopropilidén védőcsoport eltávolítását [22]. Ezt az analógiát felhasználva a reakciót enyhébb körülmények között, szobahőmérsékleten végeztem. A reakció eredményeként VRK alapján többkomponensű nyersterméket kaptam, amelyben a főtermék (6) dominált. A keveréket flash-kromatográfiával tisztítottam [23]. Az elválasztást az irodalomban javasolt etil-acetát – hexán 2:1 eluens mellett megpróbáltam petroléter – etil-acetát 1:1-ben is, amellyel az izolálás szintén eredményes volt. A keverék frakciókból diklórmetános digerálással sikerült kinyernem az 5,6-diol-vegyületet (6) 91,8 %-os termeléssel.

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

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

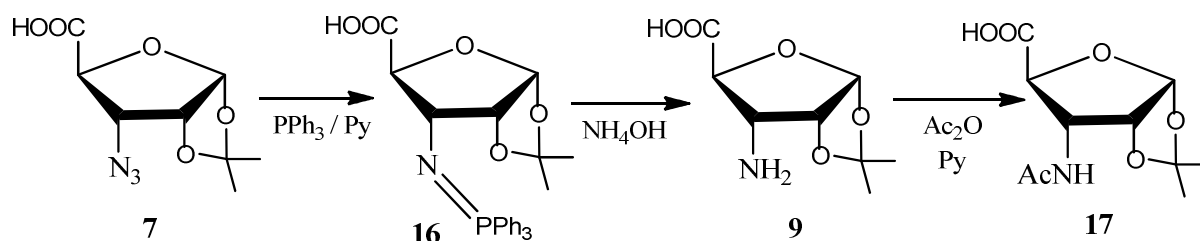
A következő oxidációs lépésben az aldehidcsoportot alakítottam át karboxilcsoporttá. A reakciót elvégeztem egyrészt az irodalomban javasolt [3] savas körülmények között, 50 %-os ecetsavban. A reagens adagolásánál itt is óvatosan jártam el. A kálium-permanganátból vízzel telített oldatot készítettem s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

A reakcióelegy feldolgozásánál az irodalomban javasolt cc. sósav helyett 2M sósavval végeztem a savanyítást fokozatosan, míg a pH 2-3 értékre nem csökkent. Ezt követően a vizes reakcióelegyet az irodalomban javasolt kloroform helyett etil-acetáttal extraháltam, közben a pH-t folyamatosan ellenőriztem és szükség esetén újra adtam sósavat a vizes fázishoz. Többszöri extrakció után a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítettem és így is extraháltam etil-acetáttal, míg a vizes fázisban VRK alapján a termék foltja már nem látszódtott. A nyerstermék tisztítására kristályosítást és kromatografálást is alkalmaztam. A VRK alapján egységes nyerstermékét dietil-éter - petroléter illetve etil-acetát - hexán elegyből sikerült átkristályosítanom. VRK alapján kétkomponensű nyerstermék esetén a keveréket oszlopkromatográfiával tisztítottam, mozgófázisként kloroform – metanol 3:1 elegyet használva. A terméket (**7**) 70-90 % közötti termelésekkel sikerült izolálnom.

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

A fent leírt reakciót során előállított 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**7**) különböző, peptidkapcsolásokra alkalmas származékokká alakítottam tovább.

A továbbalakítás egyik lehetséges útja a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav (**7**) azidocsoportjának acetamidocsoporttá alakítása két lépésben. Ily módon sikerült új vegyületként a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**17**) előállítani.



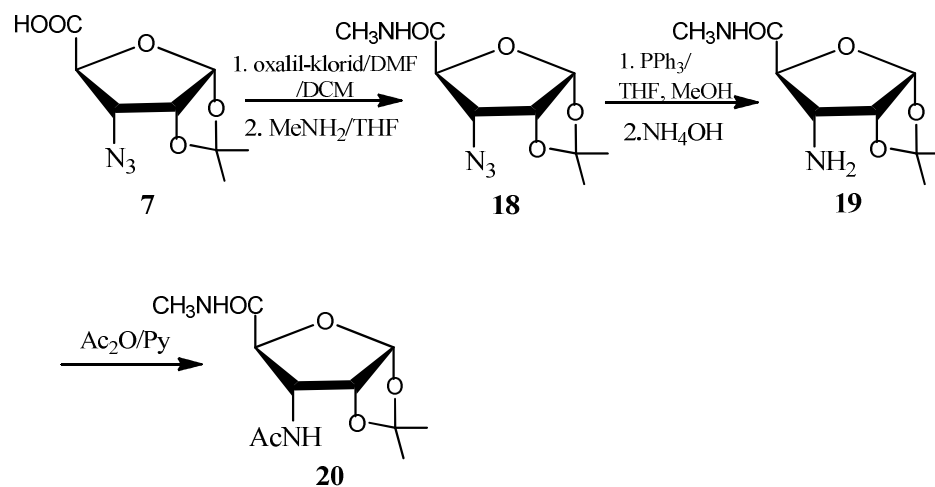
16. ábra

A szintézis első lépése az azidocsoport redukciója volt. Rompaey és munkatársai azidonukleozidokon Staudinger reakcióval állítottak elő 3-amino-származékot [18]. Ezen analógiát felhasználva a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav (**7**) aminocsoportját a Staudinger módszerrel alakítottam ki. Ez a módszer e vegyület esetén új eljárás amino funkció kiépítésére. A reakció során a kiindulási anyagot (**7**) piridines közegben trifenil-foszfinnal reagáltattam szobahőmérsékleten. Nitrogén gáz fejlődés közben lejátszódott a foszfinimin-származék (**16**) képződése, amelyet tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el. A reakció során a várt 3-amino-származék (**9**) mellett melléktermékként képződött trifenilfoszfin-oxid is, így nyerstermékként kétkomponensű keveréket kaptam. A keveréket többször híg lúgoldattal kezeltem. Ezzel sikerült a trifenilfoszfin-oxidtól megtisztítani a főterméket (**9**). A várt 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**9**) 93 %-os termeléssel izoláltam, majd továbbvittem acetilezési reakcióba.

A 3-amino-vegyületen (**9**) ecetsavanhidriddel, piridin jelenlétében alakítottam ki az acetamidocsoportot. A reakcióelegy feldolgozását követően nyerstermékként többkomponensű keveréket kaptam, melyben VRK alapján a főtermék dominált.

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**7**) már ismert és új uronsav származékokká alakítottam tovább. A szintézis első lépéseként a (**7**) vegyület karboxilcsoportját Vilsmeier reakcióval amidcsoporttá alakítottam. Ezt követte a metilamid-származék (**18**) azidocsoportjának redukciója, majd a kapott 3-amino-származék (**19**) acetilezése. Ezen reakcióút során új vegyületként sikerült előállítanom a 3-amino-3-dezoxi-

1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**19**) és a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**20**).



17. ábra

A szintézis során a 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**7**) először uronsav-metilamid-származékká (**18**) alakítottam. E vegyület előállítását Gao és munkatársai írták le 2006-ban [14]. Az irodalomban közölt eljárás szerint a kiindulási anyagot (**7**) először oxalil-kloriddal savklorid-származékká alakítottam. Ezen intermediereken keresztül építettem ki az amid funkciót 2M metilamin tetrahydrofurános oldatával.

A reakciót az irodalomban közölt diklórmetán helyett két másik oldószerben, acetonitrilben és tetrahydrofuránban végeztem. Az acetonitril nem hozta a várt eredményt, így a továbbiakban ezt az oldószert nem alkalmaztam.

A reakció vízre nagyon érzékeny, így a reakcióhoz vízmentes reagenseket és oldószereket használtam. A feldolgozás során VRK alapján többkomponensű nyersterméket kaptam, melyet oszlopkromatográfiával tisztítottam. Az elválasztáshoz az irodalomban megadott etil-acetát – hexán 2:1 elegyet használtam mozgófázisként. A várt 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**18**) 27 %-os termeléssel izoláltam majd átalakítottam a megfelelő 3-amino-származékká (**19**).

A (**18**) vegyület azidocsoportját a Staudinger reakcióval redukáltam, mely e vegyület esetén is új módszer aminocsoport kialakítására. A reakció során a kiindulási anyagot tetrahydrofurán – metanol 3:1 elegyben oldottam, majd N₂ áram alatt hozzácepegettem a trifenil-foszfin tetrahydrofurános oldatát. A képződött foszfinimin-származékot tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el. VRK alapján többkomponensű nyersterméket kaptam, melyben a főtermék

(19) dominált. A keveréket híg lúgoldattal kezeltem, így a reakció során melléktermékként képződő trifenilfoszfin-oxidtól sikerült megtisztítanom a nyersterméket. A termék etil-acetátból kristályosodott, de VRK alapján nem volt egységes anyag.

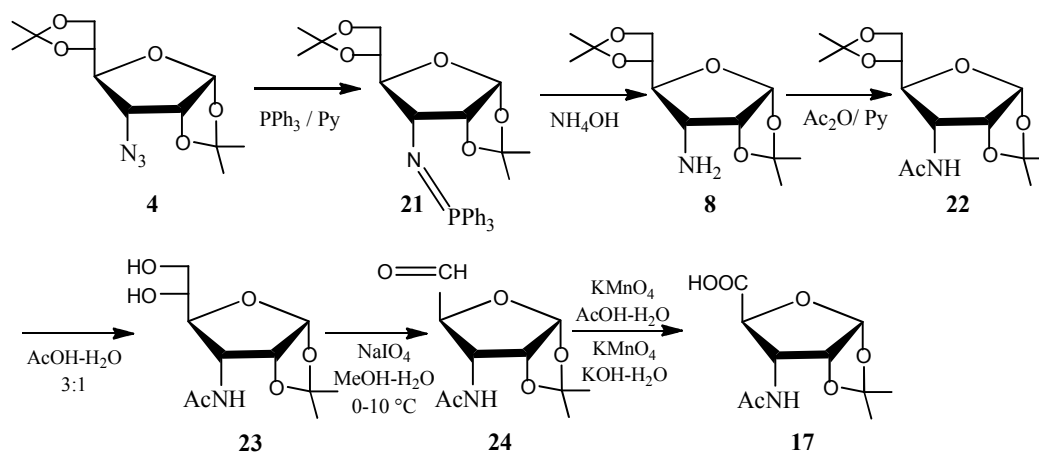
A 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (19) aminocsoportját ecetsavanhidriddel, piridin jelenlétében acetileztem. A feldolgozás során egységes nyersterméket kaptam, melyből etil-acetát – petroléter eleggyel kristályosítottam a várt terméket (20).

4.4. Alternatív út a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav előállítására

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (7) a fent bemutatott reakciókkal előállított vegyületek közül a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (17) és a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (20) egy másik reakcióúton is megkíséréltem előállítani.

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

Kísérleteim során, e reakcióút során is sikerült új vegyületként előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (17).



18. ábra

A szintézis első lépéseként a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (4) azidocsoportját a Staudinger reakcióval redukáltam aminocsoporttá. Ez a

módszer e vegyület (**8**) esetén is új amino funkció kialakítására. A reakció során a kiindulási anyagot piridines közegben, szobahőmérsékleten trifenil-foszfinnal reagáltattam. Nitrogén gáz fejlődése mellett képződött a megfelelő foszfinimin-származék (**21**), amelyet tömény ammónia-oldattal hidrolizáltam el. VRK alapján kétkomponensű nyersterméket kaptam, ugyanis a reakcióban mindig keletkezik melléktermékként a trifenilfoszfin-oxid. A keveréket flash-kromatográfiával tisztítottam, eluensként etil-acetátot használva, mely a VRK vizsgálatoknál is jól bevált, ugyanis a komponensek ebben az eluensben jobban elváltak egymástól. A várt terméket (**8**) 86,7 %-os termeléssel izoláltam, majd átalakítottam a megfelelő 3-acetamido-származékká (**22**).

A 3-amino-származék (**8**) acetilezését ecetsavanhidriddel piridines közegben végeztem. A reakció során a C-3 atomon sikerült kialakítanom az acetamidocsoportot. A nyerstermék VRK alapján nem volt egységes, de további tisztítás nélkül vittem tovább a következő reakcióba.

A szintézis következő lépésében a HO-5 és HO-6 atomokról eltávolítottam az izopropilidén védőcsoportot. A reakció kísérleti körülményei a 3-azido-származék (**6**) ilyen típusú reakciójával azonosak voltak. A reakciót tehát szobahőmérsékleten, 75 %-os ecetsavban végeztem. Mivel VRK alapján a nyerstermék egységes volt, ezért nem volt szükség kromatográfiás tisztításra. A nyersterméket, a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**23**) további tisztítás nélkül alakítottam tovább.

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (**7**) előállításának reakcióútját alapul véve, a 3-acetamido-származékon (**23**) is megpróbáltam a kétlépéses oxidációt. Az oxidáció első lépésében az 5,6-diol-vegyületet (**23**) metanol-víz elegyben, 0 °C-on nátrium-perjodát-oldattal reagáltattam, a reagenst lassan adagolva. A VRK elegyek közül e reakció követésére is megfelelő volt az előzőekben alkalmazott etil-acetát – hexán 3:1 elegy, ebben ugyanis a termék megfelelően kimozdult a startvonalról. A reakcióból a feltételezett aldehid-származékot (**24**) sikerült izolálnom, melynek meglétét a következő oxidációs lépés végén kapott karbonsav-származék (**17**) bizonyítja.

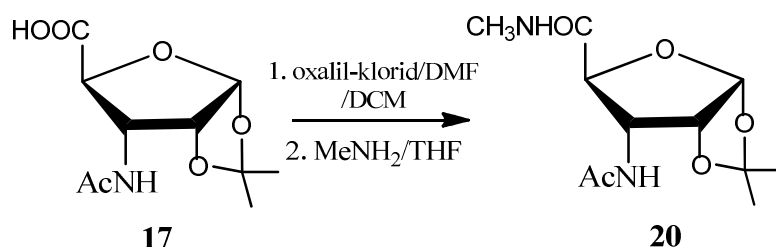
A karboxil funkció kiépítését e vegyület esetén is kipróbáltam 50 %-os ecetsavban és kálium-hidroxid-oldatban egyaránt. Reagensként mindkét esetben kálium-permanganátot használtam, melyet oldat formában, 0 °C-on, lassan adagoltam a rendszerhez. A reakció előrehaladásának követésére az előzőekben megfelelő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

A reakcióelegy feldolgozása a megfelelő 3-azido-származék (**7**) feldolgozásával analóg módon történt. A reakcióelegyet 2M sósavval pH 2-3 értékre savanyítottam és etil-acetáttal extraháltam többször. Ezután a vizes fázist szilárd nátrium-kloriddal telítve tovább

extraháltam etil-acetáttal, míg a vizes fázisban VRK alapján a termék feltja már nem látszódott. A VRK alapján egységes nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam át.

A kétféle reakciókörülményt összehasonlítva, a savas körülmények között lejátszódó reakció nagyobb termeléssel, 67,4 %-ban adta a várt terméket (**17**). A lúgos reakció esetén nehezen lehetett kinyerni a terméket, melyet 10,7 %-os termeléssel izoláltam. Tapasztalataim alapján, e vegyület esetén ez az alternatíva nem célravezető.

A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavból (**17**) kiindulva is megpróbáltam előállítani, az előzőekben új vegyületként sikeresen előállított 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**20**).



19. ábra

A reakció során a kiindulási anyagot (**17**) először oxalil-kloriddal, tetrahydrofurános közegben savklorid-származékká alakítottam. Ezen intermedieren keresztül építettem ki az amid funkciót 2M metilamin tetrahydrofurános oldatával.

A reakcióhoz az előzőekkel azonos módon, vízmentes reagenseket és oldószereket használtam. A reagenseket 0 °C-on, óvatosan adagoltam a reakcióelegyhez. Nyerstermékként VRK alapján többkomponensű anyagot kaptam, amit dietil-éter – petroléter eleggyel kristályosítottam át. A kapott anyag NMR és MS mérések alapján nem a kívánt vegyület (**20**).

Munkám során számos új, az irodalomtól eltérő eljárást dolgoztam ki és három új vegyületet állítottam elő. Az intermedierek és a végtermékek szerkezetét IR-, MS- és ¹H-NMR spektroszkópiás vizsgálatokkal igazoltam.

5. Kísérleti rész

A vékonyréteg-kromatográfiához Kieselgel 60 F₂₅₄ szilikagél lapokat használtam, az előhívás kénsavas roncsolással történt. A kromatográfiás tisztítást szívatásos flash-kromatográfiával illetve oszlopkromatográfiával végeztem szilikagél adszorbensen.

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

A kiindulási 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**1**) α -D-glükózból (100g, 0,55 mol) kiindulva Schmidt módszerével [7] állítottam elő. A termék fehér, kristályos anyag. R_f: 0,74 (hexán – etil-acetát: 1:2), op: 112-113 °C. Ir [7]: op: 110 °C. Termelés: 65,1 g (44,7 %).

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

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

Az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózt (**1**) (19,5 g, 75,0 mmol) vízmentes piridinben (75 cm³) oldottam, majd szobahőmérsékleten kevertetve *p*-toluolszulfonsav-kloridot (28,5 g, 0,150 mol) adagoltam az elegyhez. A kevertetést 24 órán át folytattam, majd az oldatot 0 °C-on állni hagytam. Az oldatot ezután kevergetés közben jeges vízre (800 cm³) öntöttem. A kivált csapadékot leszűrtem, jeges vízzel mostam. A nyerstermék halványsárga, kristályos anyag. Az átkristályosítás 95%-os etanollal történt. A kivált kristályokat leszűrtem és hideg 95%-os etanollal mostam. A termék fehér, kristályos anyag. R_f: 0,80 (hexán – etil-acetát: 2:1), op: 124-126 °C. Ir [12]: op: 122-123 °C, termelés: 25,1 g (81 %)

5.1. 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (4)

A) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (2) (19,2 g, 46,3 mmol) dimetil-szulfoxidban (90 cm³) oldottam. A cukoroldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (12,2 g, 184,8 mmol) dimetil-szulfoxiddal (90 cm³) készített oldatához csepegtettem. A reakcióelegyet 140-145 °C-on 54 órán át kevertettem, majd jeges vízre (2,5 l) öntöttem. Ezt követően extraháltam petroléterrel (8x200 cm³), majd etil-acetáttal (2x200 cm³). Az egyesített szerves fázisokat ezután telített nátrium-klorid oldattal (3x100 cm³) extraháltam, majd nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet rotációs vákuumbepárlóval bepároltam. Nyersterméként VRK alapján többkomponensű keveréket kaptam, melynek elválasztása többszörös oszlopkromatográfiával történt (állófázis: szilikagél; mozgófázis: hexán – acetón 14:1; oldószer: petroléter). A VRK alapján azonos komponenseket tartalmazó frakciókat egyesítve bepároltam. A termék (4) sárga olaj. R_f : 0,53 (hexán – etil-acetát: 3:1). IR: 2106 cm⁻¹ (v N₃). Termelés: 2,727 g (21%). A telítetlen vegyület (5) fehér, kristályos anyag. Op: 49-50 °C, Ir [12]: op: 51 °C, R_f : 0,75 (hexán – etil-acetát: 3:1). Termelés: 7,880 g (4,4%).

B) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (2) (7,98 g, 19,2 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 96:4 arányú elegyében (37,5 cm³) oldottam. A cukoroldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (6,47 g, 98,0 mmol) dimetil-szulfoxid – desztillált víz 96:4 arányú elegyével készített oldatához (195,5 cm³) csepegtettem. A reakcióelegyet 130-135 °C-on 95 órán át kevertettem, majd jeges vízre (1,2 l) öntöttem. Ezt követően extraháltam petroléterrel – etil-acetát 2:1 eleggyel (6x200 cm³), majd petroléter – toluol 2:1 (2x200 cm³) eleggyel. Az egyesített szerves fázisokat ezután telített nátrium-klorid oldattal (3x100 cm³) extraháltam, majd nátrium-szulfáton szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet rotációs vákuumbepárlóval bepároltam. A VRK alapján többkomponensű keverék elválasztása az előzőekkel megegyező módon történt. A termék (4) sárga olaj. Termelés: 1,800 g (32,9%). A telítetlen vegyület (5) fehér, kristályos anyag. Termelés: 0,265 g (5,8%).

C) Az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-tozil- α -D-glükofuranózt (2) (24,088 g, 58,1 mmol) dimetil-szulfoxidban (79,5 cm³) oldottam. A cukoroldatot szobahőmérsékleten, kevertetés közben nátrium-azid (12,2 g, 241 mmol) dimetil-szulfoxiddal készített oldatához (90 cm³) csepegtettem. A reakcióelegyhez Bu₄NCl katalizátort (0,020 g, 0,072 mmol) adtam. A

reakcióelegyet 130-135 °C-on 73 órán át kevertettem. A feldolgozás az előzőekhez hasonlóan történt, de a vízre öntött reakcióelegyet petroléter – etil-acetát 1:1 eleggyel extraháltam. Termelés a főtermékre (**4**): 5,388 g (32,6%), a melléktermékre (**5**): 1,485 g (10,6%).

5.2. 3-amino-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**8**)

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

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

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

5.3. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**22**)

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

IR: 3330 (ν NH), 1665 (amid I), 1526 (amid II) cm⁻¹.

5.4. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranóz (23)

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

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

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

5.5. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav (17)

A) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**23**) (0,046 g, 0,176 mmol) feloldottam metanol (0,30 cm³) és desztillált víz (0,21 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,046 g, 0,215 mmol) desztillált vízzel (0,3 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. Ezt követően metanolt (0,82 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesanyagot lesűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyerstermék halványsárga kristályos anyag. A nyersterméket feloldottam jégecet – desztillált víz 1:1 arányú elegyében (0,82 cm³). Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a KMnO₄ (0,036 g, 0,228 mmol) desztillált vízzel (0,65 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A kivált MnO₂-ot lesűrtem, majd a barnás szuszpenziós oldathoz Na₂SO₃-oldatot csepegtettem, míg a MnO₂ barna színe eltűnt. Ezután a pH-t 2M sósav-oldattal pH 2-3 értékre állítottam. Az oldatot etil-acetáttal (6x2 cm³) extraháltam (közben a pH-t ellenőriztem), majd a savas-vizes oldatot szilárd NaCl-dal telítettem és ismét extraháltam etil-acetáttal (1x2 cm³). Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal (2x5 cm³) extraháltam, majd MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A kapott nyersterméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam át. R_f : 0,49 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,029 g (67,4 %).

IR: 3536 (ν OH), 3321 (ν NH), 3500- 2100 (ν COOH), 1706 (ν CO), 1652 (amid I), 1550 (amid II) cm⁻¹.

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

B) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**23**) (0,727 g, 2,79 mmol) feloldottam metanol (5,0 cm³) és desztillált víz (3,5 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,046 g (3,41 mmol) desztillált vízzel (5,0 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. Ezt követően metanolt (12,9 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesen sót leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyers termék halványsárga kristályos anyag. A nyers terméket feloldottam kálium-hidroxid (0,300 g) desztillált vízzel (11 cm³) készített oldatában. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a KMnO₄ (0,37 g, 2,34 mmol) desztillált vízzel (11 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A reakcióelegy feldolgozása az előzővel azonos módon történt. A kapott nyers terméket dietil-éter - petroléter eleggyel kristályosítottam át. R_f: 0,49 (kloroform –metanol 3:2). Termelés: 0,073 g (10,7%). A termék spektrális és kromatográfiás adatai alapján azonos az A) eljárás szerint előállított vegyülettel.

C) A 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**9**) (0,133 g, 0,655 mmol) feloldottam ecetsavanhidrid (0,67 cm³) és absz. piridin (1,1 cm³) hűtött elegyében. 0 °C-on állni hagytam 2 napon át. A reakcióelegyet jeges vízre (10 cm³) öntöttem, majd bepároltam. Termékként barna olajt kaptam, ami idővel beszilárdult. A kapott nyers terméket dietil-éter - petroléter eleggyel tisztítottam. R_f: 0,49 (kloroform –metanol 3:2). Termelés: 0,127 g (79,4 %).

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

5.6. 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (**6**)

A 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**4**) (2,722 g, 9,55 mmol) jégcet (33 cm³) és desztillált víz (11 cm³) elegyében oldottam. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten állni hagytam 1 napot, majd 0 °C-on állt 2 napot. Ezután bepároltam, majd többször etanolt és etil-acetátot pároltam le róla, míg már nem volt ecetsav szaga. A

nyerstermék VRK alapján keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 2:1). A termék (**6**) fehér kristályos anyag. Op: 89-91 °C, Ir []: op: °C, R_f : 0.54 (etil-acetát). Termelés: 2,148 g (91,8%).

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

5.7. 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav (7)

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

A nyerstermék feloldottam jégcet – desztillált víz 1:1 arányú elegyében (18 cm³). Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a KMnO₄ (0,825 g, 5,23 mmol) desztillált vízzel (16 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A kivált MnO₂-ot leszűrtem, majd a barnás szuszpenziós oldathoz Na₂SO₃-oldatot csepegtettem, míg a MnO₂ barna színe eltűnt. Ezután a pH-t 2M-os sósav-oldattal pH 2-3 értékre állítottam. Az oldatot etil-acetáttal (6x10 cm³) extraháltam (közben a pH-t ellenőriztem), majd a savas-vizes oldatot szilárd NaCl-dal telítettem és ismét extraháltam etil-acetáttal (1x10 cm³). Az egyesített szerves fázisokat telített NaCl-oldattal (2x15 cm³) extraháltam, majd MgSO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A kapott nyerstermék etil-acetát - hexán eleggyel kristályosítottam át. Op: 110-112 °C, Ir [6]: op: 107-108 °C, R_f : 0.44 (kloroform – metanol 3:2). Termelés: 0,736 g (88%).

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

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

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 7,92 (broad s, 1H, COOH); 5,87 (d, 1H, H-1); 4,72 (broad, 1H, H-2); 4,55 (d, 1H, H-4); 3,68 (dd, 1H, H-3), 1,53 (s, 3H, CH₃), 1,32 (s, 3H, CH₃) ppm.

B) A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**6**) (0,440 g, 1,80 mmol) feloldottam metanol (3,1 cm³) és desztillált víz (2,1 cm³) elegyében. Az oldatot jeges-vizes

fürdővel 0 °C-ra hűtöttem és kevertetés közben lassan belecsepegtettem a NaIO₄ (0,433 g, 2,02 mmol) desztillált vízzel (3,2 cm³) készített oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on fél órát kevertettem, majd szobahőmérsékleten állni hagytam 1 napot. Ezt követően metanolt (7,8 cm³) adtam hozzá, így is állni hagytam 0 °C-on 2 órát. A kivált szervesetlen sókat leszűrtem, metanollal többször mostam, majd a szűrletet bepároltam. A nyers termék halványsárga kristályos anyag.

A nyers terméket feloldottam kálium-hidroxid (0,477 g) desztillált vízzel (17,5 cm³) készült oldatában. Az oldatot jeges-vizes fürdővel 0 °C-ra hűtöttem, majd kevertetés közben lassan hozzácsepegtettem a KMnO₄ (0,586 g, 3,7 mmol) desztillált vízzel (17,5 cm³) készült oldatát. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettem, majd 0 °C-on állni hagytam 2 napot. A reakcióelegy feldolgozása az előzővel azonos módon történt. A kapott nyers terméket etil-acetát - hexán eleggyel kristályosítottam át. Termelés: 0,164 g (40 %).

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

5.8. 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)

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

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

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

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

5.9. 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (18)

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

Kb. 45 perc kevertetés után a reakcióelegyet jeges vízre (15 cm³) öntöttem, majd diklórmetánnal (5x8 cm³) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A nyers termék VRK alapján többkomponensű keverék, amit oszlopkromatográfiával tisztítottam (állófázis: szilikagél, mozgófázis: etil-acetát – hexán 2:1). A terméket petroléterből kristályosítottam át. A termék (**18**) halványsárga szilárd anyag. Op: 170-173 °C, Ir []: op: °C, R_f: 0.34 (etil-acetát – hexán 2:1). Termelés: 0,142 g (27 %).

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

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

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 6,49 (broad s, N-H), 5,82 (d, 1H, H-1), 4,69 (t, 1H, H-2), 4,45 (d, 1H, H-4), 3,64 (dd, 1H, H-3), 2,83 (d, 3H, amid-CH₃), 1,54 (s, 3H, CH₃), 1,34 (s, 3H, CH₃) ppm.

5.10. 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (19)

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**18**) (0,054 g, 0,223 mmol) feloldottam tetrahydrofurán (3 cm³) és metanol (1 cm³) elegyében. Az oldaton N₂ gázt buborékolattam át fél órán keresztül kevertetés mellett. Ezután N₂ áram alatt trifetilfoszfin (0,088 g, 0,336 mmol) tetrahydrofurános oldatát, majd NH₃-oldatot (2 cm³) adtam a reakcióelegyhez. Szobahőmérsékleten 1,5 napot kevertettem. A nyers termék VRK alapján keverék, melyhez híg NH₃-oldatot adtam. A nem oldódó szilárd anyagot leszűrtem, így a főterméket (**19**) megtisztítottam a trifetilfoszfin és trifetilfoszfin-oxid nagy részétől. A nyers terméket etil-acetátból kristályosítottam át. A termék vajsínű szilárd anyag, mely VRK alapján még kevés trifetilfoszfin-oxidot tartalmaz, de fő komponense a kívánt 3-amino-uronamid származék (**19**). R_f: 0,86 (kloroform – metanol 3:1), m= 0,042 g.

IR: 3375 és 3353 (ν NH₂ és NH), 1652 (amid I), 1545 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 217,2 m/z (M+H)⁺, fragmens 159,2; számolt 216,23. A spektrumban kisebb intenzitással a PPh₃O csúcsa is megjelenik: m/z 279, 2 (M+H)⁺, számolt 278,28.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 6,43 (broad s), 6,40 (d, 1H), 5,77 (d, 1H) 4,59 (t, 1H); 4,06 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H, H-3), 2,77 (d, 3H, amid-CH₃), 1,47 (s, 3H, CH₃), 1,29 (s, 3H, CH₃) ppm.

Az aromás tartományban (7,46-7,39 ppm) a PPh₃O-ra jellemző csúcsok jelennek meg kis intenzitással.

5.11. 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (20)

A) A 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsavat (**17**) (0,093 g, 0,380 mmol) száraz THF-ben (0,75 cm³) oldottam. Az oldathoz 0 °C-on, kevertetés mellett lassan oxalil-kloridot (0,06 cm³), majd száraz DMF-et (0,03 cm³) csepegtettem. Ekkor a lombikban heves gázfejlődés volt. Kevertetés közben hagytam szobahőmérsékletre melegedni, majd állt még 5 órát. A reakcióelegyet bepárolva sötét olajt kaptam, amit száraz DCM-ben (0,30 cm³) oldottam, majd 0 °C-on lassan 2M MeNH₂ / THF oldatot (1,0 cm³) csepegtettem hozzá. A lombikba fehér füst keletkezett. A reakcióelegyet 5 óra kevertetés után jeges vízre (15 cm³) öntöttem, majd diklórmetánnal (5x3 cm³) extraháltam. Az egyesített szerves fázisokat Na₂SO₄-on szárítottam. A szárítószer leszűrése után a szűrletet bepároltam. A nyersteget dietil-éter – petroléter eleggyel kristályosítottam át. A termék (**20**) barna olaj, m= 0,015 g.

B) A 3-amino-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamidot (**19**) (0,030 g, 0,140 mmol) ecetsavanhidrid (0,1 cm³) és piridin (0,17 cm³) hideg elegyében feloldottam. A reakcióelegyet 0 °C-on állni hagytam, míg VRK alapján a reakció le nem játszódott. Ezt követően a reakcióelegyet jeges vízre (5 cm³) öntöttem, majd bepároltam. Többször toluol – desztillált víz – izopropil-alkohol elegyet pároltam le róla. A nyersteget etil-acetát – petroléter elegyből kristályosítottam. A termék fehér szilárd anyag. Op: 208-210 °C. Termelés: 0,020 g (55,6 %).

IR: 3391 és 3324 (ν NH), 1655 (amid I), 1546 (amid II) cm⁻¹.

Tömegspektrum (ESI) 259,2 m/z (M+H)⁺, számolt 258,27

6. Eredmények összefoglalása, kitekintés

Munkám fő célja a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav (**9**) szintézisének optimalizálása és az előállított vegyület továbbalakítása volt peptidkötések létrehozásával, továbbá peptidomimetikumok szintézisére alkalmas származékokká.

A furanoid gyűrűn aminocsoport kialakítása céljából az 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranózból (**1**) kiindulva előállítottam a Gruner és munkatársai által javasolt [3] 3-*O*-triflil-származékot (**3**). Ezen eljárás hátránya, hogy a trifluormetánszulfonsav-anhidrid drága reagens és a keletkezett vegyület (**3**) szobahőmérsékleten nem eléggé stabil. A szintézisút gazdaságosabbá tétele végett két másik szulfonát-származékot, a 3-*O*-tozil- (**2**) és a 3-*O*-mezil-származékot (**14**) is előállítottam. E szulfonát-származékokat alakítottam tovább a C-3 atom inverziójával járó szulfonát \rightarrow azid szubsztitúciós reakcióval. A reakciót többféle reagenssel (NaN_3 , $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{N}_3^-$), katalizátorral ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$), különféle oldószerekben (DMF, DMSO, HMPTA) és különböző reakcióhőmérsékleten lefolytattam. Az előzetes kísérletek alapján a 3-*O*-tozil-származékból (**2**) kiinduló, NaN_3 -dal, DMSO-ban lejátszódó reakció bizonyult a legjobbnak a költséges reakcióút kiváltására, így ezt használtam nagyobb tételben is. A várt 3-azido-vegyületet (**4**) a kis léptékű reakcióhoz képest kisebb termeléssel izoláltam. Ezért a méretnövelt reakciót megismételtem, egyik esetben katalizátort adva a reakcióelegyhez, a másik esetben pedig 4 % desztillált vizet tartalmazó DMSO-ban végeztem a reakciót. A változtatások hatására sikerült a termelést növelnem. A reakciókban – térszerkezeti okokból - mindig keletkezett egy eliminációs melléktermék (**5**), így tiszta anyagok izolálása csak többszöri oszlopkromatográfiával volt lehetséges.

A szubsztitúciós reakció termékeként kinyert 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózt (**4**) ezt követően két különböző úton alakítottam tovább. Az egyik esetben először a HO-5 és HO-6 atomokról eltávolítottam az izopropilidén védőcsoportot. A reakciót az irodalomban javasolt [3] 3 órás reflux helyett szobahőmérsékleten végeztem a bomlási reakciók csökkentése céljából. A kapott 5,6-diol-vegyületet (**6**) a hagyományos nátrium-perjodátos eljárással hasítottam, majd az intermedier aldehid-származékot (**15**) tovább oxidáltam. A kálium-permanganátos oxidációt az irodalomban javasolt [3] 50 %-os ecetsav mellett lúgos körülmények között is végrehajtottam. A várt 3-azido-uronsavat (**7**) a lúgos reakcióból kisebb termeléssel nyertem ki, így ez a módszer nem megfelelő eljárás. A 3-azido-származékból e vegyület esetén új eljárással, a Staudinger reakcióval építettem ki a 3-amino funkciót. A 3-amino-származék (**9**)

acetilezésével sikerült új vegyületként előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**17**).

Az új vegyületként szintetizált 3-acetamido-származékot (**17**) egy alternatív reakcióúton is előállítottam a vegyület szintézisének optimalizálása céljából. A szintézis során a 3-azido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranózból (**4**) kiindulva először kialakítottam a célvegyület (**17**) acetamidocsoportját, s ezt követően folytattam le a láncrövidítést is magába foglaló oxidációt. A (**4**) vegyület azidocsoportját a Staudinger reakcióval redukáltam. Ez az eljárás e vegyület esetén is új amino funkció kiépítésére. Az aminocsoport acetilezésével előállítottam a megfelelő 3-acetamido-származékot (**22**). A következő lépés a karboxil funkció kiépítése volt. A reakciók során a fent bemutatott módon jártam el. A (**22**) vegyület HO-5 és HO-6 atomjairól először eltávolítottam az izopropilidén védőcsoportot, majd végrehajtottam a kétlépéses oxidációt. Az intermedier aldehid-származék (**24**) kálium-permanganátos oxidációját ez esetben is elvégeztem savas és lúgos körülmények között. A lúgos reakcióból kisebb termeléssel izoláltam a várt terméket (**17**), így ez a közeg kevésbé jó alternatíva.

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

A 3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavat (**7**) továbbá egyéb ismert és új származékokká alakítottam tovább. A (**7**) vegyület Vilsmeier reakciójával előállítottam az uronsav-metilamid-származékot (**18**), majd ezt a Staudinger reakcióval redukálva, új vegyületként izoláltam a 3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav-metilamidot (**19**). Az aminocsoport acetilezésével szintén új vegyületként sikerült előállítanom a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsav-metilamidot (**20**). Ez utóbbi vegyület szintézisét megkíséreltem a 3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofuran-uronsavból (**17**) kiindulva is. Ebből a reakcióból azonban nem sikerült kinyernem a kívánt vegyületet.

További szerveink között szerepel az előállított monomerekből homo- illetve heterooligomerek felépítése, e oligomerek térszerkezetének vizsgálata és a foldamerek beépítése az Exendin-4 polipeptid variálható szakaszába. A hidrofil tulajdonságú foldamerek beépítésével várhatóan jobb oldhatósági és farmakológiai (elsősorban farmakodinamikai) tulajdonságok érhetők el.

7. Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel tartozom Dr. Perczel András akadémikus egyetemi tanárnak, az MTA-ELTE Fehérjemodellező Kutatócsoport vezetőjének tudományos diákköri munkám elkészítéséhez nyújtott szakmai és anyagi támogatásáért. Köszönöm Dr. Hudecz Ferenc akadémikus tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy dolgozatom elkészítését az ELTE Szerves Kémiai Tanszékén lehetővé tette.

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

Köszönöm Dr. Schlosser Gitta tudományos főmunkatársnak az MS spektrumok felvételét és kiértékelését. Csordás Barbara doktorandusznak a 250 MHz-es NMR spektrumok, Gőz Viktória doktorandusznak az infravörös spektrumok felvételénél nyújtott segítségéért tartozom köszönettel.

A dolgozat az NK101072 sz. OTKA pályázat támogatásával készült.

8. Irodalomjegyzék

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

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

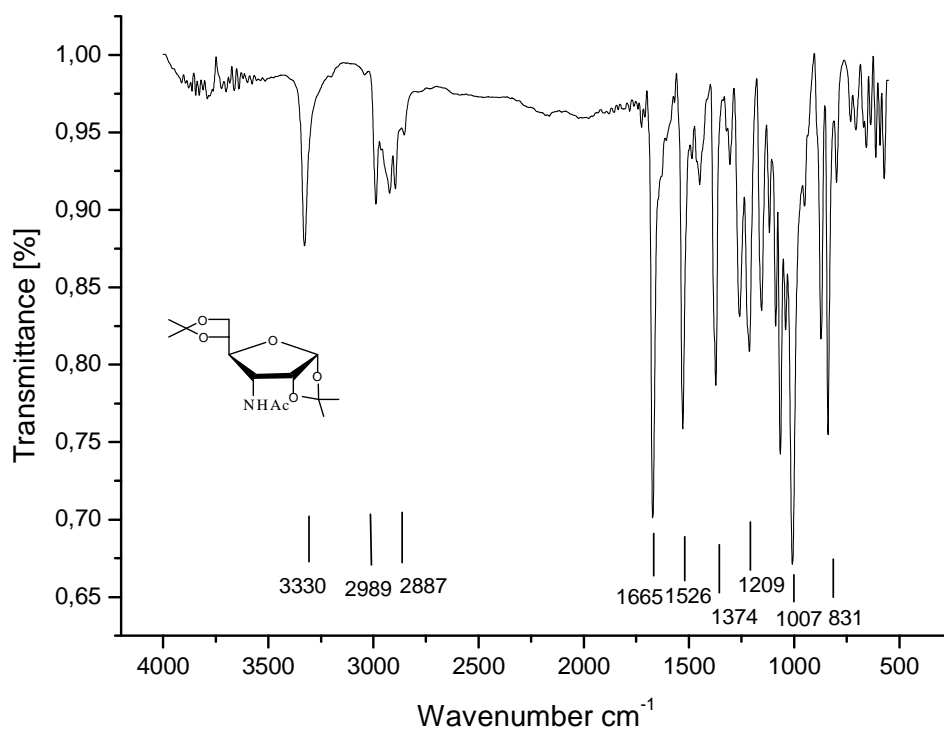
9. Függelék

Rövidítések

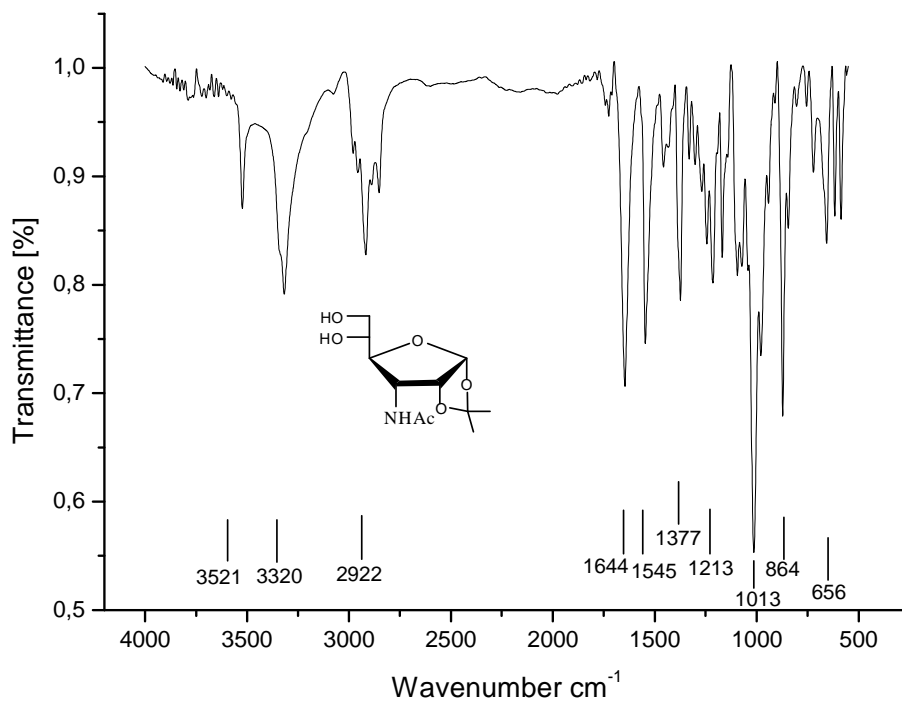
| | |
|--------------|---------------------------------|
| Py | –piridin |
| VRK | –vékonyrétegkromatográfia |
| DMF | –N,N-dimetil-formamid |
| DMSO | –dimetil-szulfoxid |
| HMPTA | –hexametilfoszfor-triamid |
| THF | –tetrahydrofurán |
| MTBE | – <i>terc</i> -butil-metil-éter |

IR spektrumok

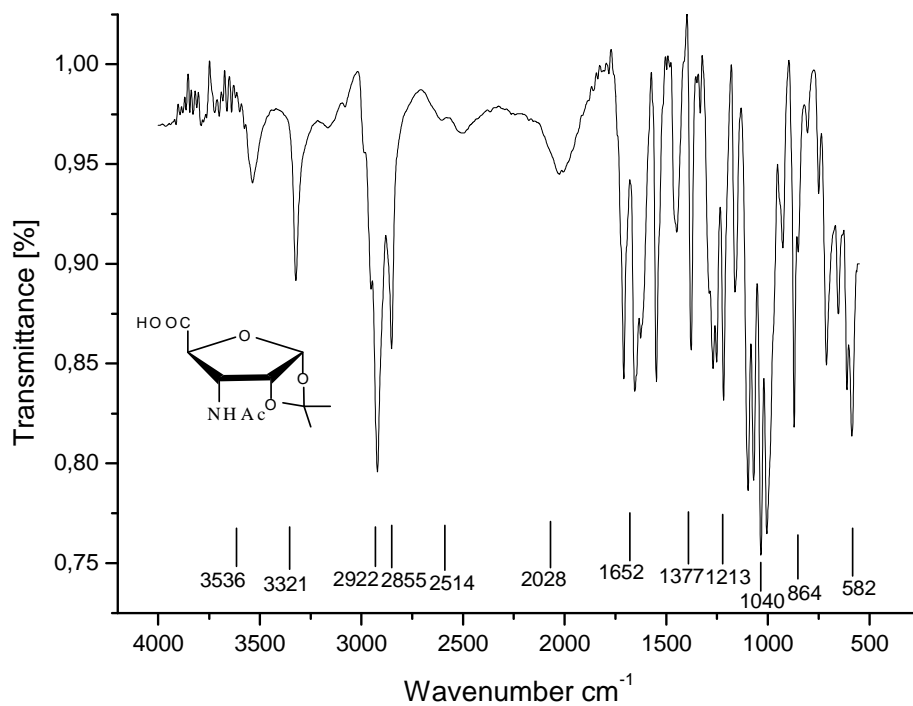
3-acetamido-3-dezoxi-1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (22)



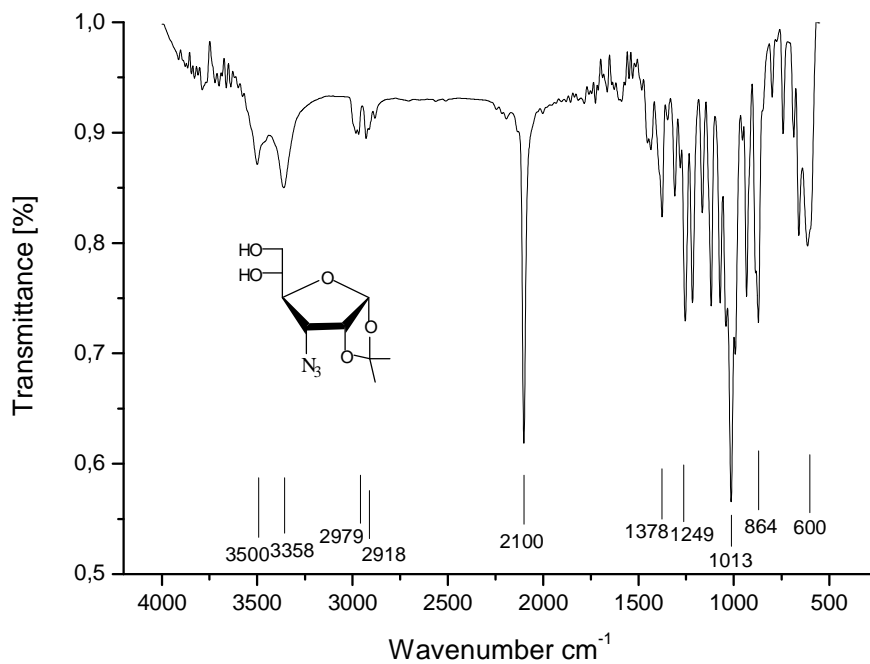
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (23)



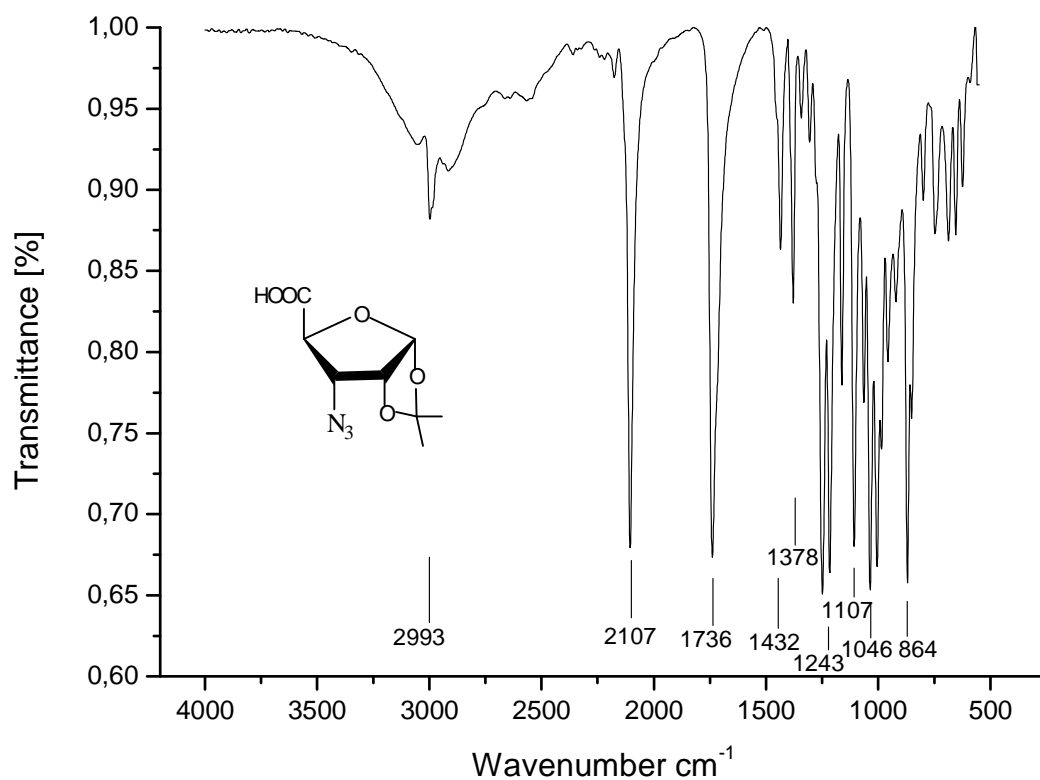
3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (17)



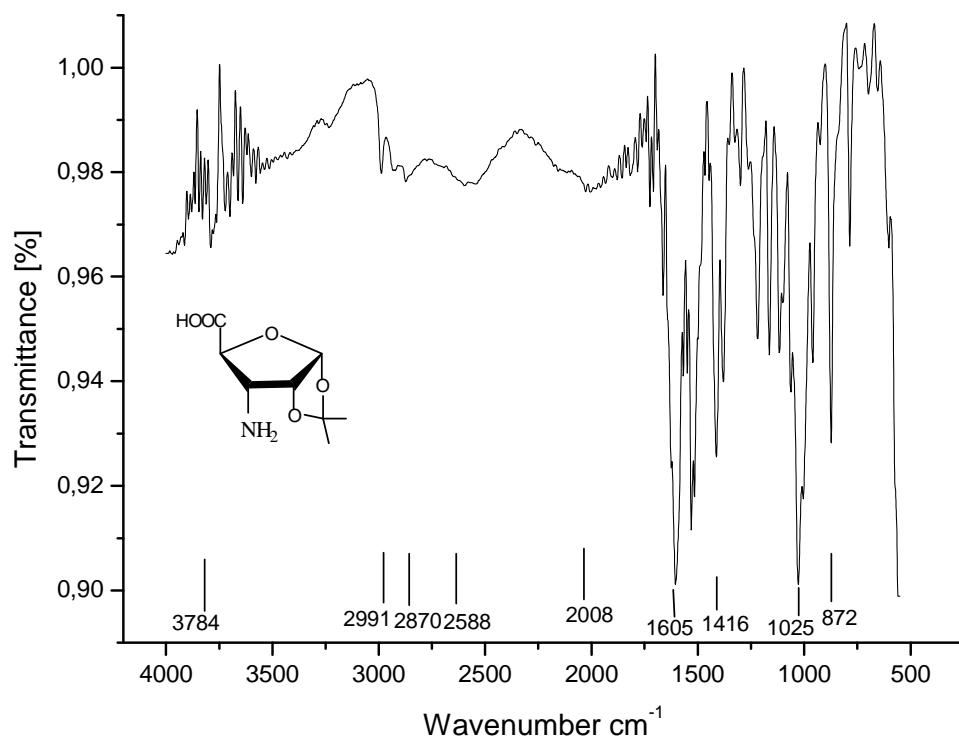
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-allofuranóz (6)



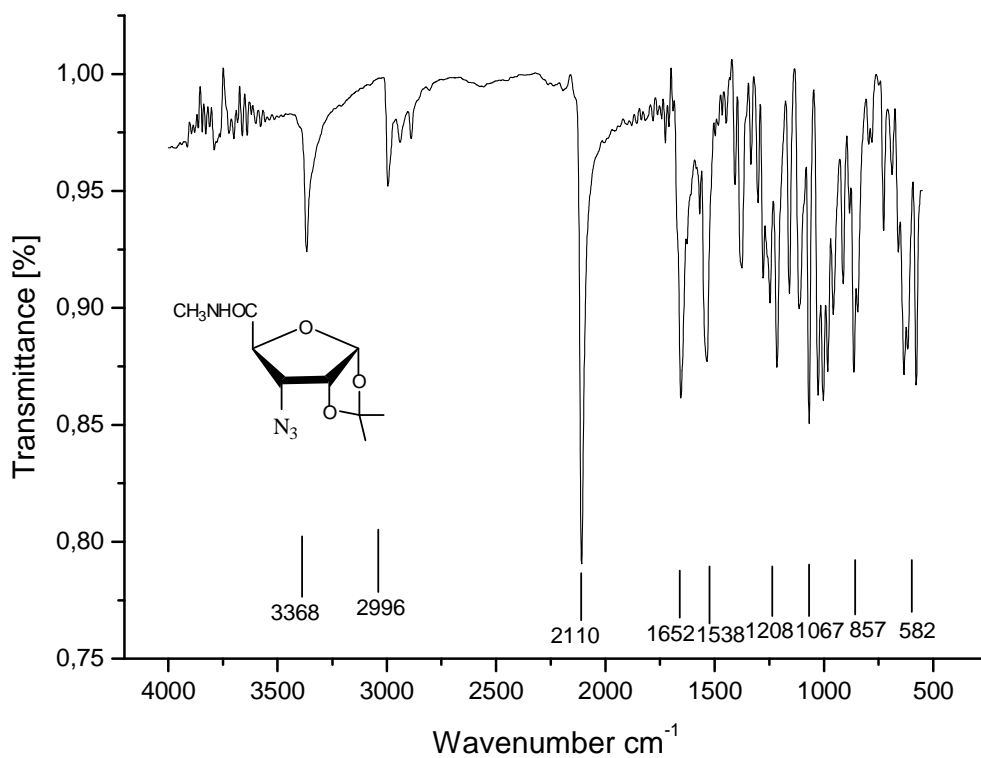
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (7)



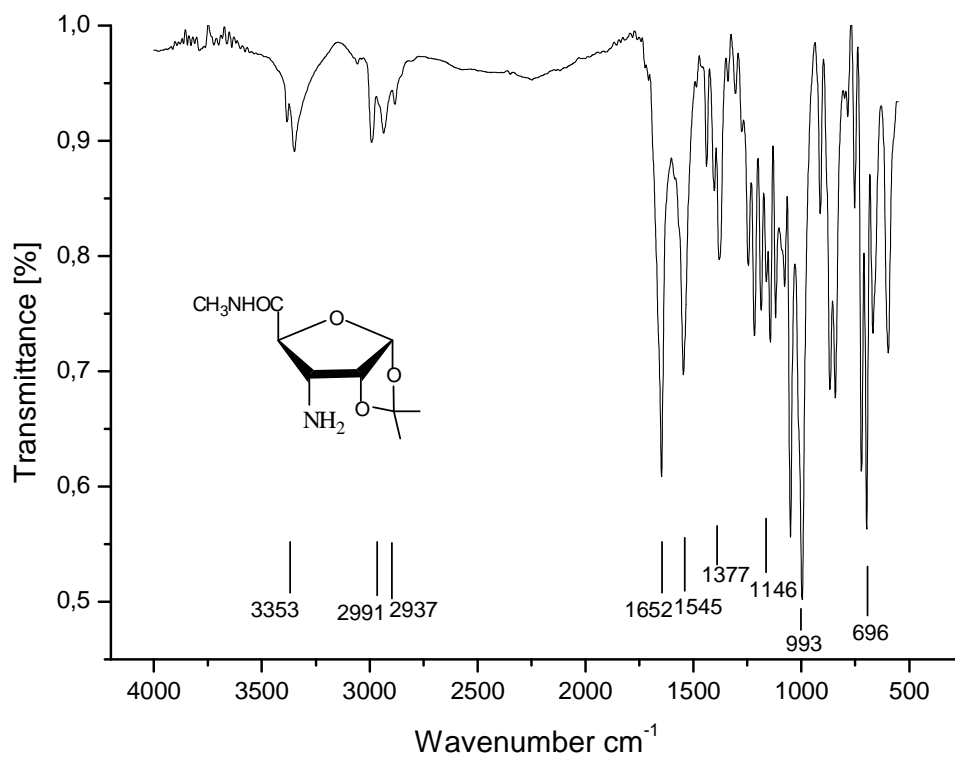
3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)



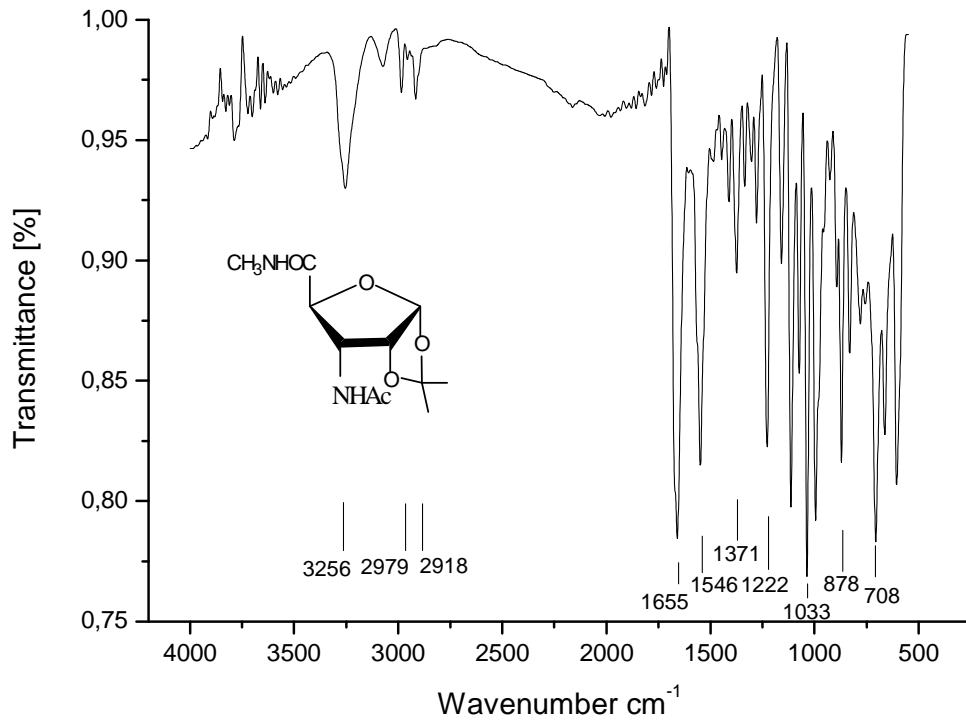
3-azido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (**18**)



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

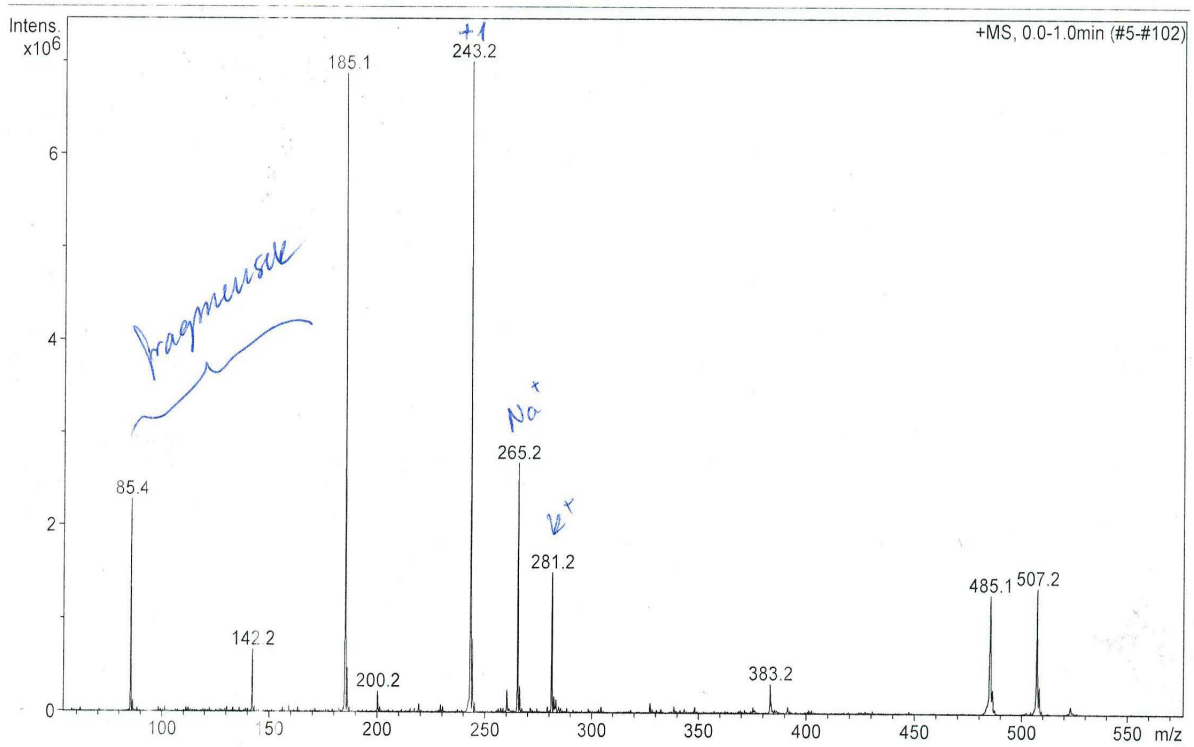


3-acetamido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén-a-D-ribofurán-uronsav-metilamid (20)

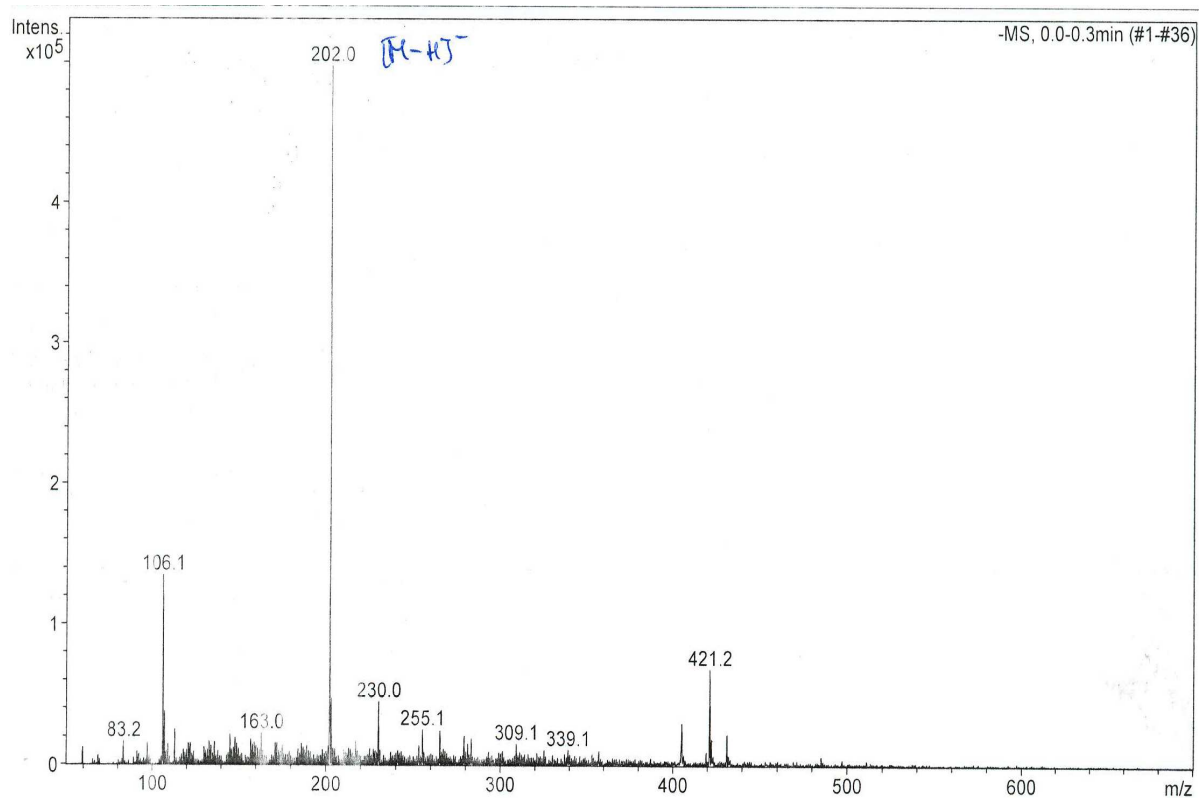


MS spektrumok

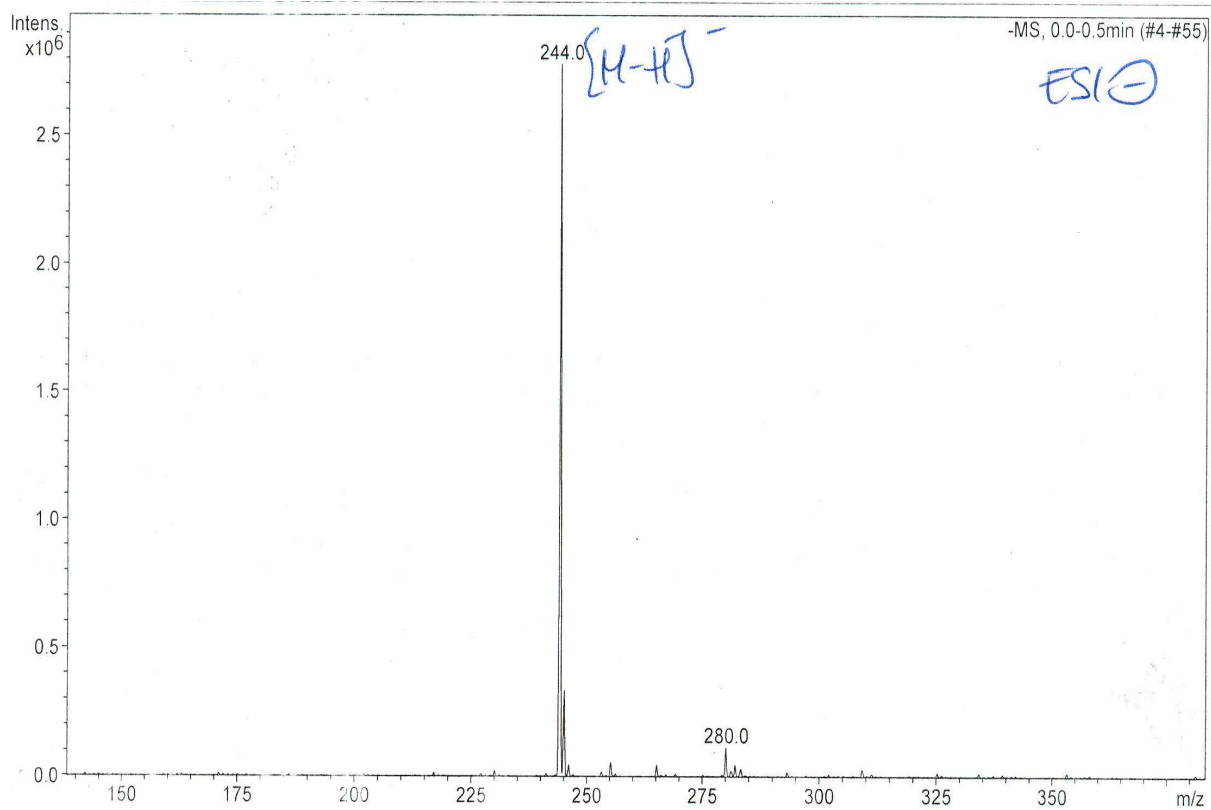
3-azido-3-dezoxi-1,2-O-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (18)



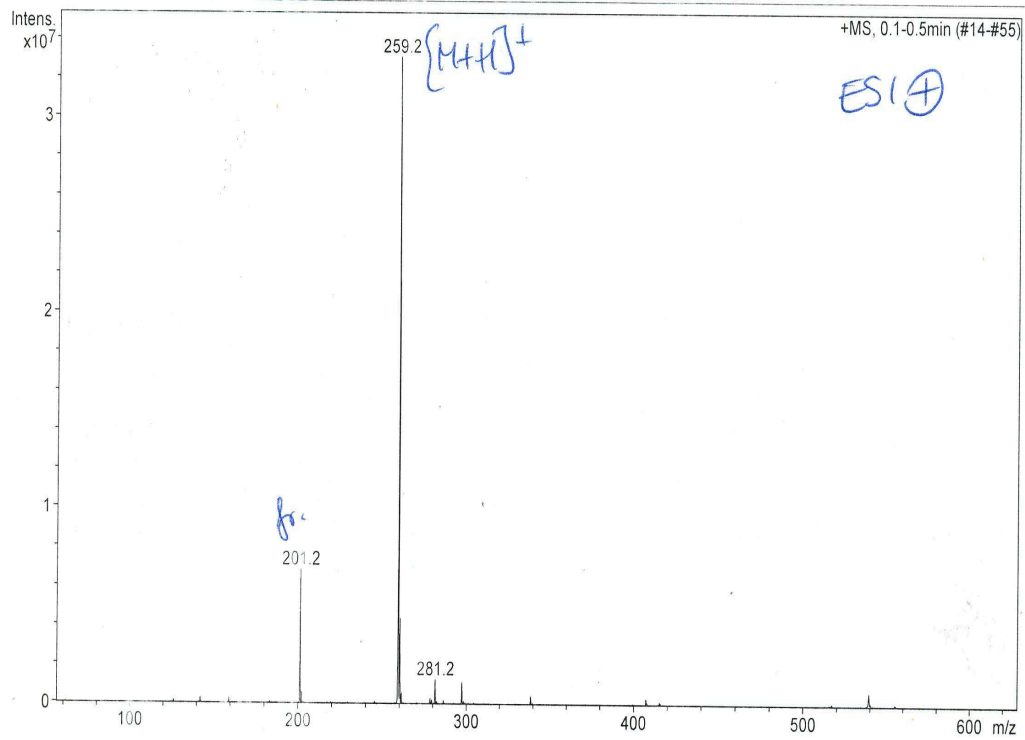
3-amino-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav (9)



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

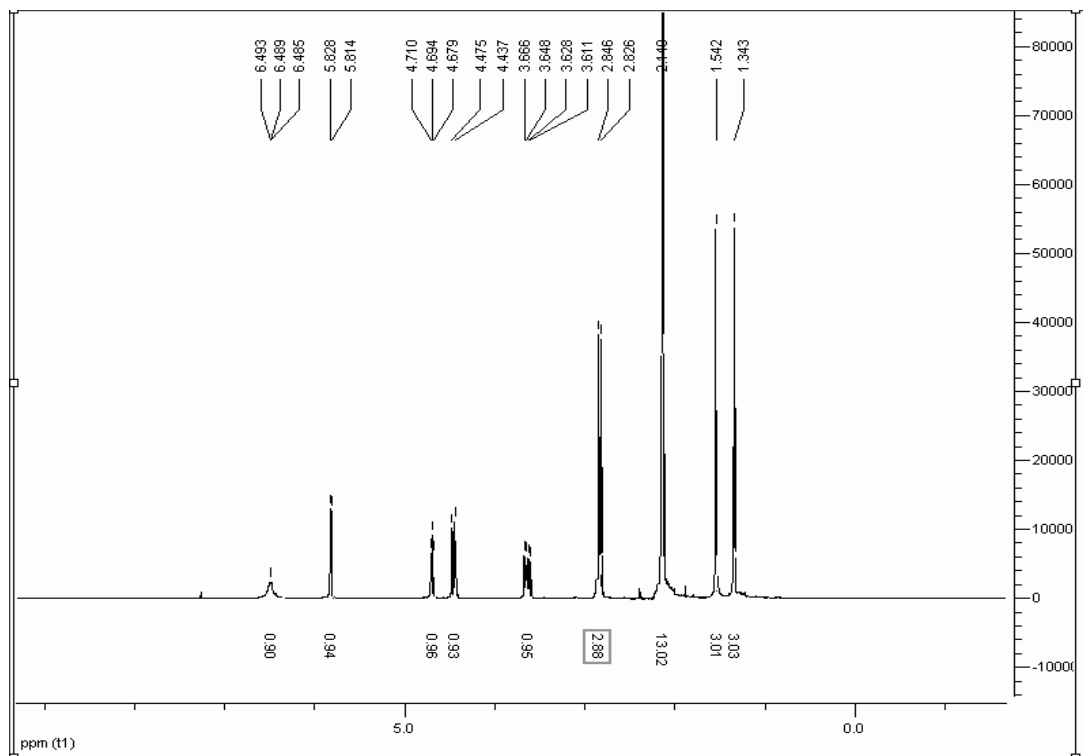


3-acetamido-3-dezoxi-1,2-*O*-izopropilidén- α -D-ribofurán-uronsav-metilamid (20)

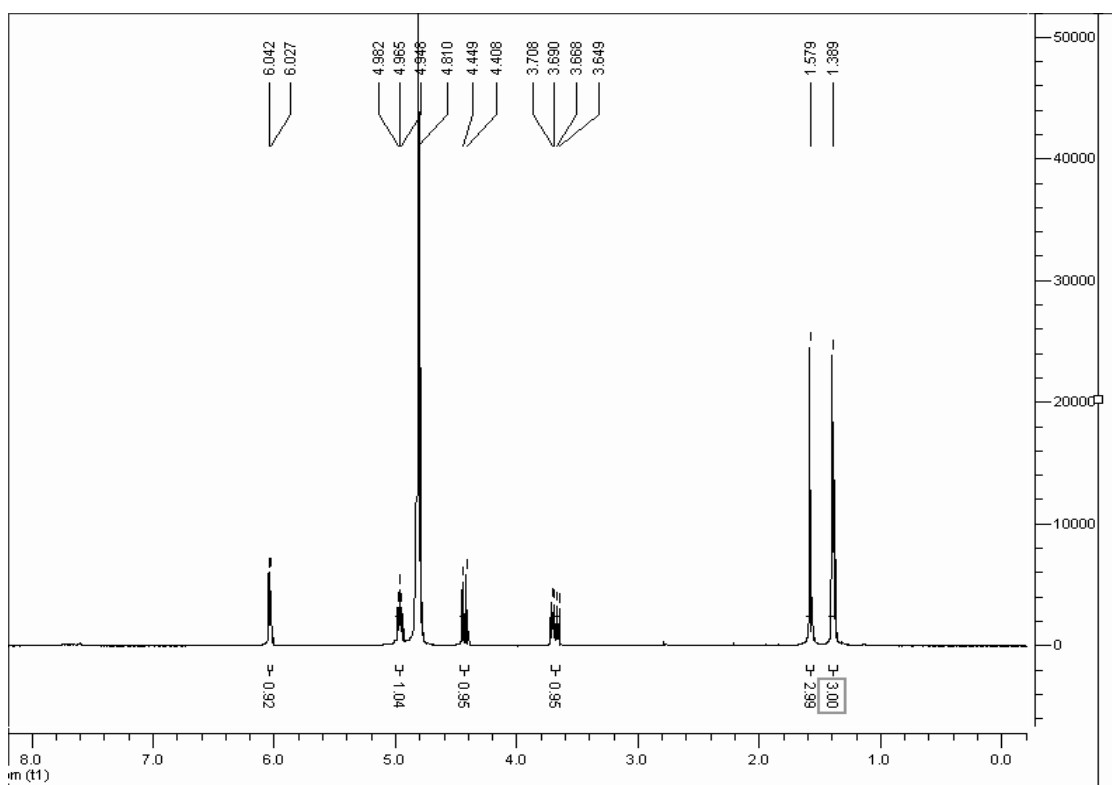


NMR spektrumok

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



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



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

