

Debreceni Egyetem, Természettudományi Kar

Szerves Kémiai Tanszék

DR. SOMSÁK LÁSZLÓ

**KÉMIAI UTAKON BIOLÓGIAILAG AKTÍV MONOSZACHARID
SZÁRMAZÉKOK FELÉ**

**TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA
AZ MTA DOKTORA CÍM ELNYERÉSÉÉRT**

Debrecen, 2001. január

TARTALOM

1. BEVEZETÉS	1
2. GLIKOBIOKÉMIAI HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK	3
2.1. GLIKOZIDOS KÖTÉSEKET HASÍTÓ ENZIMEK ÉS MŰKÖDÉSÜK.....	3
2.1.1. <i>Glikozid-hidrolázok</i>	3
2.1.2. <i>Glikogén foszforilázok</i>	8
2.2. GLIKOPROTEINEK.....	11
3. SZERVES KÉMIAI ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK	13
4. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK	15
4.1. AZ ANOMER CENTRUMON BIFUNKCIÓS MONOSZACHARID SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS SAJÁTSÁGAIK TANULMÁNYOZÁSA.....	15
4.1.1. <i>A gyökös halogénezés vizsgálata újabb szubsztátumokkal</i>	15
4.1.1.1. C-glikozil vegyületekkel.....	15
4.1.1.2. Glikozil-nitrogén kötést tartalmazó szénhidrátszármazékokkal.....	16
4.1.2. <i>1-Bróm-glikozil-cianidok és -formamidok átalakításai</i>	18
4.1.2.1. 1-Szubsztituált-glikozil-halogenidek.....	18
4.1.2.2. 1-Tiocianato-glikozil-cianidok.....	18
4.1.2.3. C-(1-Hidroxi-glikozil)-formamidok.....	19
4.1.2.4. C-(1-Metiltio-metoxi-glikozil)-formamidok.....	19
4.1.3. <i>Anomer α-aminosav-prekurzorok előállítási lehetőségeinek és reaktivitásának vizsgálata</i>	19
4.1.3.1. 1-Szubsztituált-glikozil-azidok.....	19
4.1.3.2. N-(1-ciano-glikozil)-amidok.....	20
4.1.4. <i>Sztereoelektron effektusok az anomer centrumon bifunkciós vegyületekben</i>	21
4.2. GLIKÁLOK SZINTÉZISE.....	22
4.2.1. <i>Új eljárások endo-glikálok előállítására</i>	23
4.2.1.1. A Zn/N-bázis módszer.....	23
4.2.1.2. A Cr(II)L módszer.....	23
4.2.1.3. A glikálképződés mechanizmusának általánosítása.....	24
4.2.2. <i>1-C-Szubsztituált-glikálok előállítása</i>	25
4.2.2.1. A kettős kötés közvetlen kialakításával.....	25
4.2.2.2. A C-aglikon átalakításaival.....	25
4.2.3. <i>Galaktozil- és galaktál típusú C-glikozil-származékok enzimgátló hatásának összehasonlítása</i>	25
4.2.4. <i>Új eljárás exo-glikálok előállítására</i>	27
4.3. GLIKOZILIDÉN-SPIRO-HETEROCIKLUSOK ELŐÁLLÍTÁSA.....	28
4.3.1. <i>Anomer bifunkciós származékokból</i>	28
4.3.1.1. Hidantoinok és 2-tio-hidantoinok.....	29
4.3.1.2. Tiazolinok és tiazolidinek.....	31
4.3.1.3. Dioxolánok.....	32
4.3.2. <i>Glikozilidén-karbéneken át</i>	32
5. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS ÉRTÉKELÉSE, ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK, KITEKINTÉS	33
6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	34
7. IRODALOM	35

FÜGGELÉK (Az összeállítás alapjául szolgáló közlemények)

1. BEVEZETÉS

Az utóbbi két évtizedben a szénhidrátok biológiai szerepéről gyökeresen új felfogás alakult ki.^[1] A korábban felismert és széles körűen tanulmányozott vázanyag, illetve (tartalék)tápanyag funkcionálisan túlmenően megállapították, hogy szénhidrátszármazékok: *oligoszacharidok és konjugátumaik (glikolipidek és glikoproteinek)* a főszereplői olyan, az élő sejtek felületén lejátszódó normális és patológiás folyamatoknak, mint pl. a sejtadhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok, megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása, az ivarsejtek egymásra találása stb.^[2-4] E jelenségekben — melyek szénhidrát–szénhidrát, illetve szénhidrát–fehérje kölcsönhatáson alapulnak — a szénhidrátok a felismeréshez szükséges információk hordozói, melyek változatosságát és specificitását a monószacharidok minden más, biooligo- vagy -polimert alkotó monomernél (aminosavak, nukleotidok) nagyobb számú, regio- és sztereokémiai szempontból is eltérő kapcsolódásai biztosítják. A fentiekben túl a sejtekben található glikozilezett fehérjékben a szénhidrát rész pl. a biológiai szerep betöltéséhez szükséges konformáció kialakulásához, illetve a peptidlánc proteázokkal szembeni védelméhez is hozzájárul. Az említett jelenségek minél alaposabb megértéséhez — és ezáltal pl. gyógyászati vagy biotechnológiai célú beavatkozások lehetőségének megteremtéséhez — a kulcsfontosságú szénhidrátok molekuláris biológiai szerepének megismerése vihet közelebb. Ezekhez a biológiai, biokémiai vizsgálatokhoz a szénhidrátszármazékok nagyobb mennyiségére van szükség, melyek természetes forrásokból már nem izolálhatók. Ezért az *adott vegyület típusok (pl. oligoszacharidok)*, illetve *lényegi alkotóelemeik (pl. glikozilezett aminosav, illetve -peptid származékok) kémiai szintézise*, valamint az *ezekkel szerkezetükben (pl. hidrolitikusan stabilis C-glikozil aminosav származékok, C-di- és -oligoszacharidok; karba-, tia- és azacukor származékok) és/vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) előállítás* a szerkezet–hatás összefüggések feltárása érdekében elengedhetetlen. Ez az igény kiváltotta a szintetikus szénhidrátkémia látványos továbbfejlődését,^[5-8] amit a *szénhidrát alapú gyógyszerhatóanyagok kifejlesztésére* való törekvés^[9] valamint egyéb *természetes anyagok* széles körének többek között szénhidrát alapú^[10] *szintetikus előállítás* is támogat.^[11,12] Ezek a több tudományágat átfogó és változatos megközelítési módokat alkalmazó kutatási irányzatok egy új diszciplína, a szénhidráttudomány kialakulása irányába mutatnak.^[13]

Az elmúlt mintegy tíz éves időszakban preparatív szénhidrátkémiai kutatásaink általános célkitűzése glikomimetikumok és prekursoraik előállítására volt. Olyan, nem-természetes monoszacharid származékok készítésére törekedtünk, amelyek biológiai aktivitása hozzájárulhat glikobiológiai kérdések tisztázásához, illetve hatásuk alapján valamilyen gyógyászati cél megközelítésére adhatnak lehetőséget.

Ebben az összeállításban bemutatom a megcélzott biológiai hatásokat, illetve kérdésselvetéseket, valamint ezeknek az általunk művelt kémiai területen lehetséges megközelítését. Együttműködő biokémikus kollégáimnak köszönhetően néhány esetben a hatások megnyilvánulását is megvizsgálhattuk, és egyes kérdéseket megválaszolhattunk. A kutatás több területen jelenleg is folyik, így ezen esetekben csak az adott úton megtett első lépések vázolhatók föl. A tudományos háttér ismertetésekor elsősorban összefoglaló közleményekre támaszkodom, illetve ezek hiányában a legjellemzőbb és lehetőség szerint legfrissebb közleményekre hivatkozom, nem törekedve az irodalom teljes összefoglalására. Egy-egy részterület irodalmi előzményeinek részletes bemutatása a csatolt saját közleményekben található, amelyek megjelenésük időrendjében római számozással ellátva alkotják a Függelékét. Az I és II sorszámú cikkek anyaga részben már a kandidátusi értekezésemben is szerepelt, azonban a bennük érintett, és később továbbfejlesztett téma teljes áttekintése érdekében itt is bemutatom őket.

2. GLIKOBIOKÉMIAI HÁTTÉR ÉS CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Glikozidos kötéseket hasító enzimek és működésük

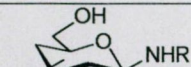
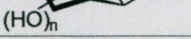
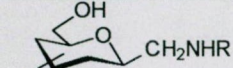
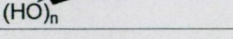
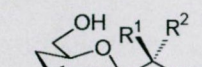

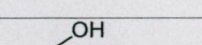
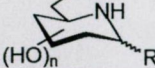
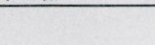
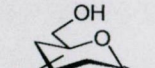
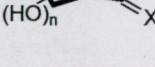
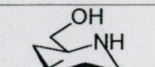
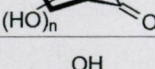
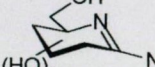
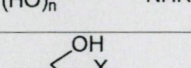
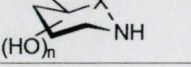
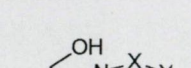
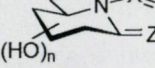
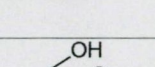
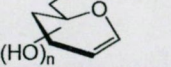
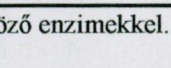
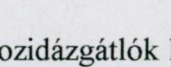
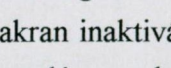
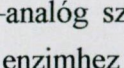
2.1.1. GLIKOZID-HIDROLÁZOK

Valamennyi biológiailag jelentős szénhidrátszármazék felépítésében és lebontásában alapvető a glikozidos kötések képződése és hasadása. Az ilyen folyamatokat katalizáló glikozil-transzferáz^[14] és glikozid-hidroláz^[15-17] (glikozidáz) enzimekkel valósul meg a szénhidrát-fehérje kölcsönhatások egyik típusa. A glikozidázok igen fontosak pl. a tápanyaglebontás és felszívódás szabályozásában, a glikoproteinek poszt-transzlációs módosításában, de pl. élelmiszeriparilag is egyebek között kávé-, tea-, gyümölcslékészítmények előállításakor, tartósítási problémák megoldásakor, vagy mezőgazdaságilag pl. az érési folyamatokban, vagy növényvédelmi szempontból.^[15] Ha ezeknek az enzimeknek a működését képesek vagyunk szelektív gátlószerekkel hatásosan módosítani, esetleg kiiktatni, akkor gyógyászati vagy biotechnológiai célok elérésére nyílnak lehetőségek.^[18-20] Már ma is ismert, hogy glikozidázgátlókkal befolyásolni lehet pl. daganatos folyamatok, vagy a HIV-fertőzés lefolyását (egy glikozidáz inhibitor AIDS-ellenes szerként klinikai kipróbálás alatt áll).^[19]

A glikozidázgátlók tanulmányozása alapkutatási szempontból is fontos, hiszen segítségükkel információt kaphatunk az enzimek működési mechanizmusáról.^[21] Kémiai szerkezetüket tekintve a glikozidáz inhibitorok között igen változatos vegyülettypusok találhatók (1. Táblázat). A mai ismeretek szerint e biológiai hatás és a szerkezet között — a számos tisztázott kérdés ellenére — teljesen egyértelmű összefüggés nem adható meg, annál is inkább, mivel a gátlás enzimtől függően is eltérő lehet. Ily módon újabb és újabb szerkezetű glikozidázgátlók előállítása — mind alapkutatási szempontok, mind a várható alkalmazások miatt — feltétlenül indokolt.

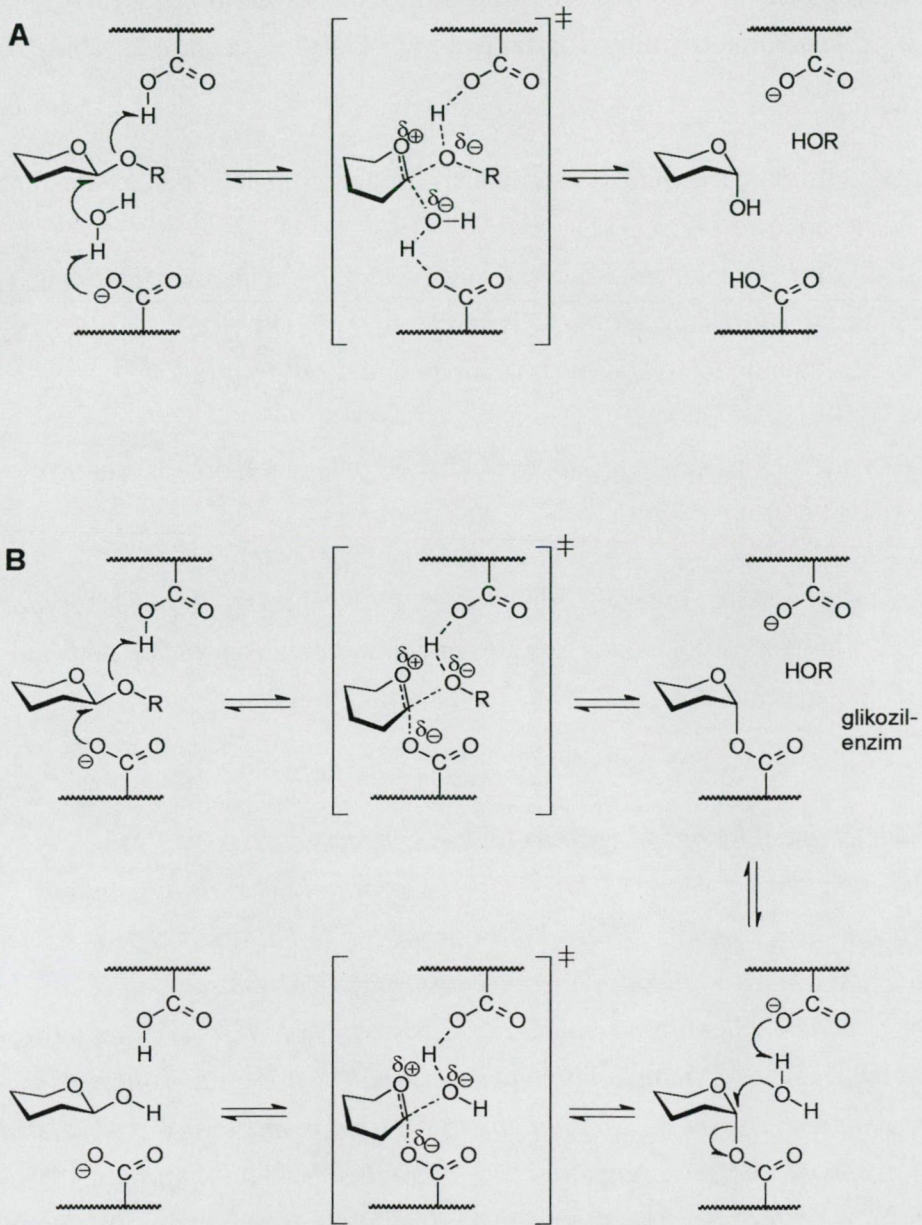
Az enzimkatalizált glikozidképződés és -hidrolízis (tehát a cukorgyűrű kapcsolása másik cukorhoz, aminosavhoz, vagy éppen vízhez) oxokarbéniumion jellegű átmeneti állapotokon halad keresztül. Ezt a glikozidázok általánosan elfogadott működési módjának^[22] bemutatásával a β -D-glikozidázok példáján illusztrálom (1. ábra). Az inverziós enzimek (**A**) esetén egy átmeneti állapoton keresztül, míg a retenciós enzimeknél (**B**) a köztitermék glikozil-enzim kialakulása és bomlása során két átmeneti állapoton keresztül halad az átalakulás. Az enzim alapvető szerepe a glikoziliumion kialakulásának elősegítése és annak stabilizálása.

1. Táblázat: Néhány glikozidázgátló vegyület szerkezete és hatásának jellemzése^[15-17]

Sor-szám	Szerkezet	Inhibíciós állandó* (K_i [μ M])
1.		R = H
2.		R = CH ₂ Ph
3.		R = H
4.		R = CH ₂ Ph
5.		R ¹ = R ² = H
6.		R ¹ = H, R ² = NH ₂
7.		R ¹ = NH ₂ , R ² = H
8.		R = H
9.		R = OH
10.		X = O
11.		X = NOH
12.		X = NOCONHPh
13.		X = CH ₂
14.		
15.		R = H
16.		R = NH ₂
17.		R = OH
18.		X = CH ₂
19.		X = NH
20.		X = Y = Z = N
21.		X = Y = N, Z = CH
22.		X = CH, Y = Z = N
23.		X = Y = CH, Z = N
24.		

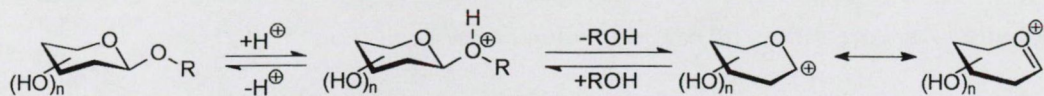
*Különböző enzimekkel.

A glikozidázgátlók hatásuk alapján reverzibilis és irreverzibilis inhibitorok lehetnek (az utóbbiakat gyakran inaktivátoroknak nevezik). A reverzibilis gátlószerek egyik csoportjába a szubsztrátum-analóg szerkezetű vegyületek tartoznak (1. Táblázat: 1-9.), melyek erősebben kötődnek az enzimhez annak természetes szubsztrátumánál. A másik csoport az átmeneti állapot analogonok köre (1. Táblázat: 10-23.), melyek a glikoziliumionnal mutatott szerkezeti hasonlóságuk alapján az előzőekhez hasonló, vagy esetenként erősebb kötődésre, és ezáltal



1. ábra:

Az inverziós (A) és a retenció (B) glikozidáz enzimek működésének mechanizmusa



2. ábra:

A töltés eloszlása a glikoziliumion kialakulása során (Az enzimreakció átmeneti állapota az itt látható ionok valamelyikével vagy ezek hibridjével analóg)

hatásosabb gátlásra lehetnek képesek. A szubsztrátumnál erősebb kötődésért felelős szerkezeti tényezők a glikoziliumion töltéseloszlásával és kialakulásával (2. ábra) összevetve a következők:^[21,23]

- Bázisos csoport jelenléte az exociklusos oxigénatom helyén vagy annak közelében (vö. 1. Táblázat: 1-7, 15-17)
- Pozitív töltés kialakulásának lehetősége az endociklusos oxigénatom helyén vagy az anomer szénatom helyén (vö. 1. Táblázat: 8, 9 15-19)
- A glikoziliumion félszék konformációjára emlékeztető téralkat (vö. 1. Táblázat: 10-17)
- Egyes enzimek esetében az aglikon hidrofób jellegének erősödése (vö. 1. Táblázat: 1-2, 3-4, 11-12)

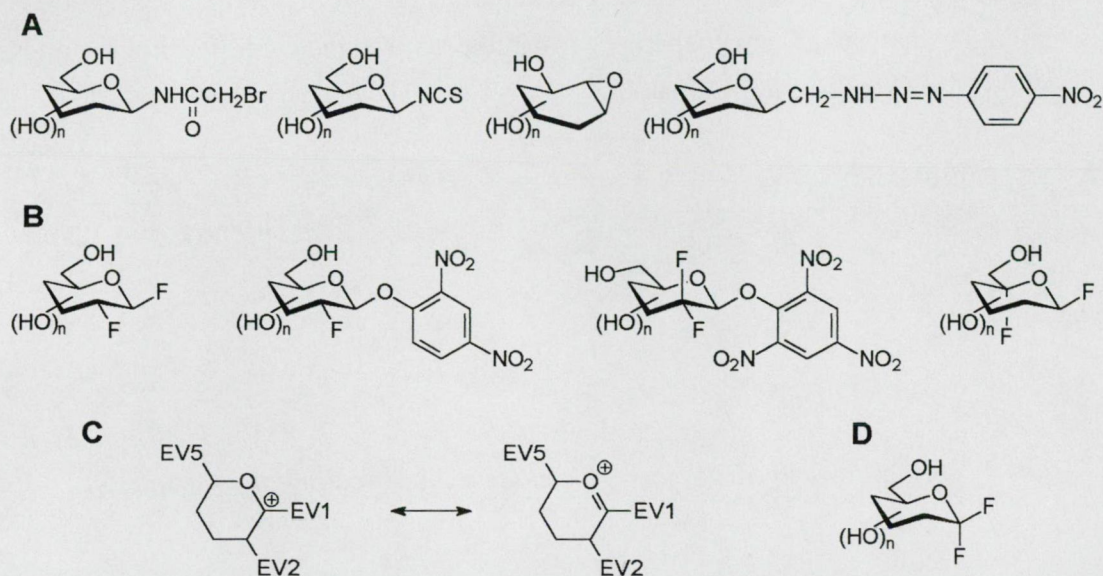
E sajátságok ismeretében speciális inhibitorok (1. Táblázat: 20-23) tervezésével azt is megállapították, hogy a protonálódás legvalószínűbben laterálisan (a 23. imidazol származék Z nitrogénje nemkötő elektronpárjának síkjában) történik meg.^[16]

1. Célkitűzés: Glikozidázgátló glikálszármazékok

A glikozidázokkal végzett kiterjedt vizsgálatokból ismert, hogy a glikálok (1. Táblázat: 24.) ezen enzimek jó inhibitorai.^[15,21,24] Ezt a sajátságot kezdetben a kettős kötés jelenléte miatt kialakuló félszék konformációval magyarázták, amely az enzimes reakció átmeneti állapotára emlékeztetve szoros kötődést tesz lehetővé. Gondosabb tanulmányozással azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a glikálok ún. pszeudo-szubsztrátumai az enzimeknek, és az inhibíció a glikálok hidratálásakor keletkező 2-dezoxiglikozil-enzim köztitermék nagyon lassú elbomlásának tulajdonítható.^[21] Más munkák alapján (ld a fenti összeállítást) az átmeneti állapottal analóg téralkatú molekulákon túl olyan monoszacharid származékok is hatásos inhibitoroknak bizonyultak, melyek aglikonja erősen bázisos és/vagy hidrofób jellegű. A glikálok 1-(C-szubsztituált) származékai közül csak az 1-formil- és az 1-hidroximetil-D-galaktál enzimgátló hatását vizsgálták, ezért célul tűztük ki változóan bázisos és/vagy hidrofób C-1 szubsztituenst tartalmazó D-galaktálok előállítását, valamint ezek és a velük azonos aglikonú C-β-D-galaktozil vegyületek összehasonlító enzimkinetikai vizsgálatát. Ezáltal a glikálokkal történő gátlás szerkezeti tényezőinek jobb megértését reméltük.

A glikozidáz enzimek irreverzibilis gátlószereinek egyik csoportja, az affinitás jelölők^[21] (3. ábra: **A**) az aktív hely valamelyik aminosav oldalláncával reakcióba lépve kovalens kötést alakítanak ki, ami által az enzim inaktiválódik. A mechanizmus alapú

inaktívátorok^[22,25,26] (3. ábra: **B**) a glikozil-enzim keletkezésének és bomlásának (ld. 1. ábra) sebességére hatnak azáltal, hogy a cukorgyűrű megfelelő pozícióiban elhelyezett elektronvonzó szubsztituensek (3. ábra: **C**) destabilizálják a glikozíliumiont. Ennek az energiadús köztiterméknek a keletkezése nagyon megnehezül, ami a megfelelő reakció lelassulásához, szélsőséges esetben leállásához vezet. A jól távozó aglikont tartalmazó 2,4-dinitrofenil-glikozidokkal elérhető, hogy az első lépésben még keletkezik a megfelelő 2-dezoxi-2-fluor-glikozil-enzim, azonban ennek bomlása már oly mértékben kedvezőtlen, hogy



3. ábra.

Glikozidáz enzimek irreverzibilis gátlószerei: affinitás jelölő (**A**) és mechanizmus alapú (**B**) inaktívátorok. A glikozíliumion destabilizálásának lehetőségei (**C**).

(EV = elektronvonzó csoport)

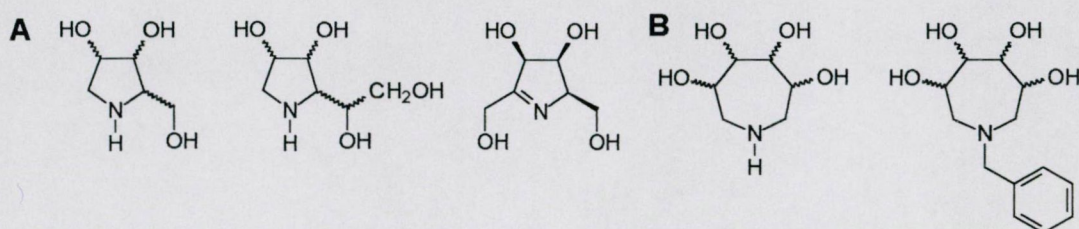
gyakorlatilag nem is történik meg, az enzim inaktíválódik. Mind az **A**, mind a **B** vegyületekkel kapott inaktívált enzimek szekvenenciaanalízise az aktív hely aminosav-összetételére adhat felvilágosítást, illetve a **B** típusúak kristallográfiai vizsgálata a kötődés részleteire deríthet fényt.^[22]

2. Célkitűzés: Destabilizált glikozíliumionok

A mechanizmus alapú inaktívátorok közül eddig csak a 2-dezoxi-2-fluor- és az 5-fluor-glikozil származékok (3. ábra: **B**) bizonyultak hatásosnak^[22,25-27] (**C**: EV2 vagy EV5 = F). Amint az az ábra **C** részéből kitűnik, a glikozíliumion destabilizálása az anomer centrumhoz kapcsolódó elektronvonzó csoporttal (EV1) is lehetséges. Eddig egyetlen ilyen vegyülettípus, az 1-fluor-D-glikopiranozil-fluoridok (**D**) vizsgálatáról számoltak be,

azonban ezek csak gyenge kompetitív inhibitorok mutatkoztak, inaktiválás nem történt.^[28,29] Ezek alapján célul tűztük ki olyan, destabilizált glikoziliumiont szolgáltatni képes vegyületek előállítását és enzimológiai vizsgálatát, amelyekben az anomer centrum szén szubsztituense (CN, CONH₂, COOR) a destabilizáció kiváltója. Ezáltal feltehetően újabb típusú glikozidáz inaktivátorokat állíthatunk elő.

A glikozidáz inhibitorok egyik új csoportja^[16] polihidroxi-perhidro-azepin vázat tartalmaz (4. ábra: **B**). A héttagú gyűrűt tartalmazó monoszacharid származékok, a szeptanózok^[30] érdekes biológiai hatásokat hordozhatnak, valamint az oxepin származékok természetes anyagok alkotórészeiként is előfordulnak.^[31]



4. ábra.

Öt- és héttagú gyűrűt tartalmazó glikozidáz inhibitorok néhány képviselője

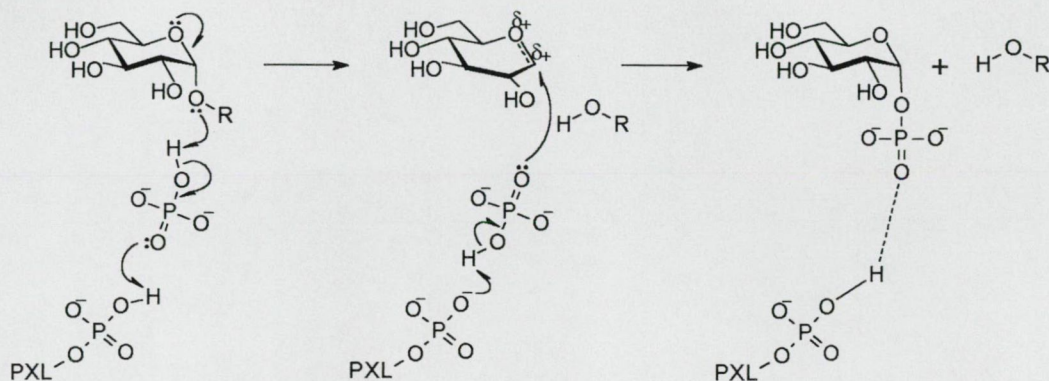
3. Célkitűzés: Cukoranalóg héttagú (hetero)ciklusok

Az azepinvázat tartalmazó inhibitorok megjelenése arra utal, hogy a glikozidáz enzimek képesek a természetes szubsztrátumaiktól eltérő gyűrűtagszámú molekulák befogadására is. Ez a jelenség öttagú gyűrűt tartalmazó pirrolidin és pirrolin származékokkal is ismeretes^[16] (4. ábra: **A**). Erre alapozva célul tűztük ki, hogy monoszacharid bázison a kiindulási cukor aszimmetria-centrumainak megtartásával készítsünk héttagú (hetero)ciklusos vegyületeket, amelyek az eddigieknél jobban emlékeztethetnek a glikozidázok szubsztrátumaira, és ezáltal várhatóan jó glikozidázgátlók lehetnek.

2.1.2. GLIKOGÉN FOSZFORILÁZOK

A glikozidázok speciális csoportja a glikogén foszforiláz (GP) enzimek, amelyek a cukorrészt foszforsavhoz kapcsolják. Fő előfordulási helyük az izmokban és a májban van, ahol a tároló poliszacharid, a glikogén lebontásával glükóz 1-foszfátot állítanak elő (5. ábra). Az enzimesaládot, amely a glikogén metabolizmusának kulcseleme, igen széles körben és sokoldalúan tanulmányozzák.^[32] Ennek egyik legfontosabb mozgatója az, hogy a máj GP

gátlása a II. típusú cukorbetegség befolyásolásának koncepcionálisan új módszeréhez vezethet.^[33] A GP-ok működése sokféle módon befolyásolható: foszforilezéssel, allostérikus aktivátorokkal és inhibitorokkal, purin- és glükózanalóg gátlószerekkel.^[32] A Ser14 oldallánc foszforilezése révén keletkezik az enzim fiziológiailag aktív α formája a β -ből. Az egyéb effektorok mindkét formán kifejthetik hatásukat, amit kinetikailag és röntgenkristallográfiával intenzíven vizsgálnak. Az inhibitorok néhány típusát a 2. és 3. Táblázatban foglaltam össze.



5. ábra.

A glikogén foszforilázok által katalizált reakció^[34] ($R = [\alpha\text{-D-glükóz-4-il}]_n$, PXL = pirodoxál)

4. Célkitűzés: Glikopiranozilidén-spiro-hidantoinok

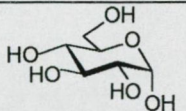
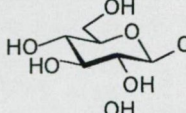
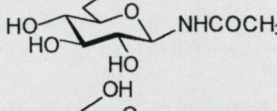
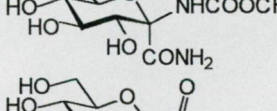
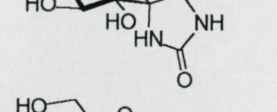
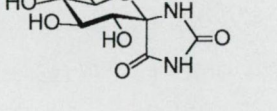
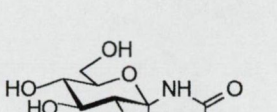
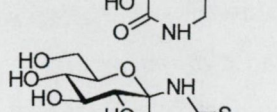
A glikogén foszforilázok glükózanalóg inhibitorainak megtalálása érdekében széles körű nemzetközi összefogással extenzív szintetikus,^[33,43,45,47] röntgenkristallográfiái,^[34,42,48-50] molekulamodellézési,^[33,42,51-53] és enzimkinetikai^[33,43,45,48,51,53] vizsgálatokat végeztek. Ennek alapján a GPb ma ismert legjobb glükózanalóg inhibitora a glikopiranozilidén-spiro-hidantoin egyik epimerje (3. Táblázat: 6.). Mivel ennek ismert szintézisei a lépések száma és sztereoszelektivitása szempontjából igen kevésbé voltak hatékonyak,^[33,43,45,47] és ez nem tette lehetővé nagyobb mennyiségű vegyület előállítását, célul tűztük ki egy új, rövid szintézisút kidolgozását. Ez várakozásaink szerint lehetővé teszi e gátlószer nagyobb mennyiségben való elkészítését, ami további biológiai vizsgálatok előtt nyithatja meg az utat.

2. Táblázat: A glikogén foszforiláz (GP) enzimek néhány inhibitora

Sor-szám	Szerkezet	Kötőhely (Enzim)	IC ₅₀ [μM]	K _i [μM]	Ref.
1.		Inhibitor kötőhely (HLGPa*)	26		[35]
2.		Inhibitor kötőhely (HLGPa*)	0.13		[35]
3.		Új allosztérikus kötőhely (HLGPa*)	0.045		[36]
4.		Új allosztérikus kötőhely (izom GPb)	0.334		[37]
5.		(HLGPa*) Új allosztérikus kötőhely (HLGPa*)	0.205 0.006		[38] [36]
6.		Inhibitor kötőhely (izom GPb)	15.5		[39]
7.		Allosztérikus kötőhely (izom GPb)		0.0016	[40]
8.		ismeretlen (máj GPa)		0.4	[41]

* Emberi máj glikogén foszforiláz

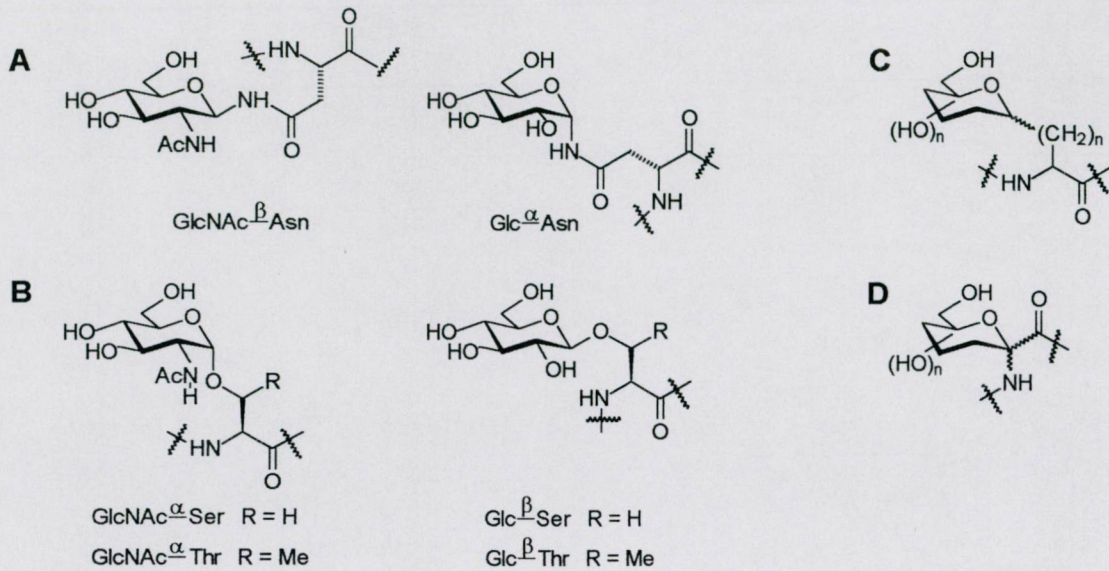
3. Táblázat: A glikogén foszforiláz (GP) enzimek legjobb glükózanalóg inhibitorai, melyek a katalitikus helyen kötődnek

Sor-szám	Szerkezet	Enzim	K_i [μM]	Ref.
1.		Izom GP b	1700 [33]	
2.		Izom GP b	7400 [33]	
3.		Izom GP b	32 [42]	
4.		Izom GP b	15 [43]	
5.		Izom GP b	320 [43] 100 [44,XVI]	
6.		Izom GP b Máj GP b	3.1 [45] 4.2 [44,XVI] 12.8	
7.		Máj GP a Izom GP b	16.5 59 [46]	
8.		Izom GP b Máj GP b Máj GP a	5.1 [44,XVI] 7.0 29.8	

2.2. Glikoproteinek

A glikozilezett fehérjékben a szénhidrát rész kapcsolódása leggyakrabban glikozilamin (Gly–N) vagy glikozid (Gly–O) kötéstípusokban valósul meg^[54] (6. ábra: **A**, **B**). A szénhidrát–aminosav kapcsolódási pontokat igen sokféle molekulatípus előállításával modellezzük,^[121] amelyek közös jellemzője, hogy a hidrolízisre érzékeny C–N vagy C–O kötéseket stabilis C–C kapcsolatokkal helyettesítik^[54] (6. ábra: **C**). A szénhidrátok és aminosavak hibridjeinek különleges képviselői az anomer α -aminosavak (az irodalom összefoglalását ld.^[55,XII,121])

(6. ábra: **D**), melyekben a cukormolekula anomer szénatomja és az aminosav aszimmetria-centruma egybeesik.



6. ábra.

N- (**A**) és O-glikoproteinek (**B**) szénhidrát-részt kapcsoló szerkezeti elemei, valamint a modellezésükre alkalmazott C-glikozil- (**C**), illetve anomer α -aminosavak (**D**)

5. Célkitűzés: Cukor–aminosav hibridek

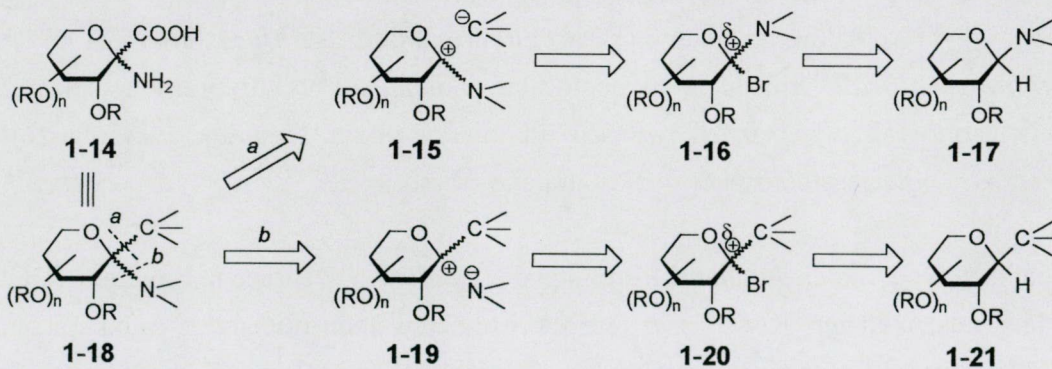
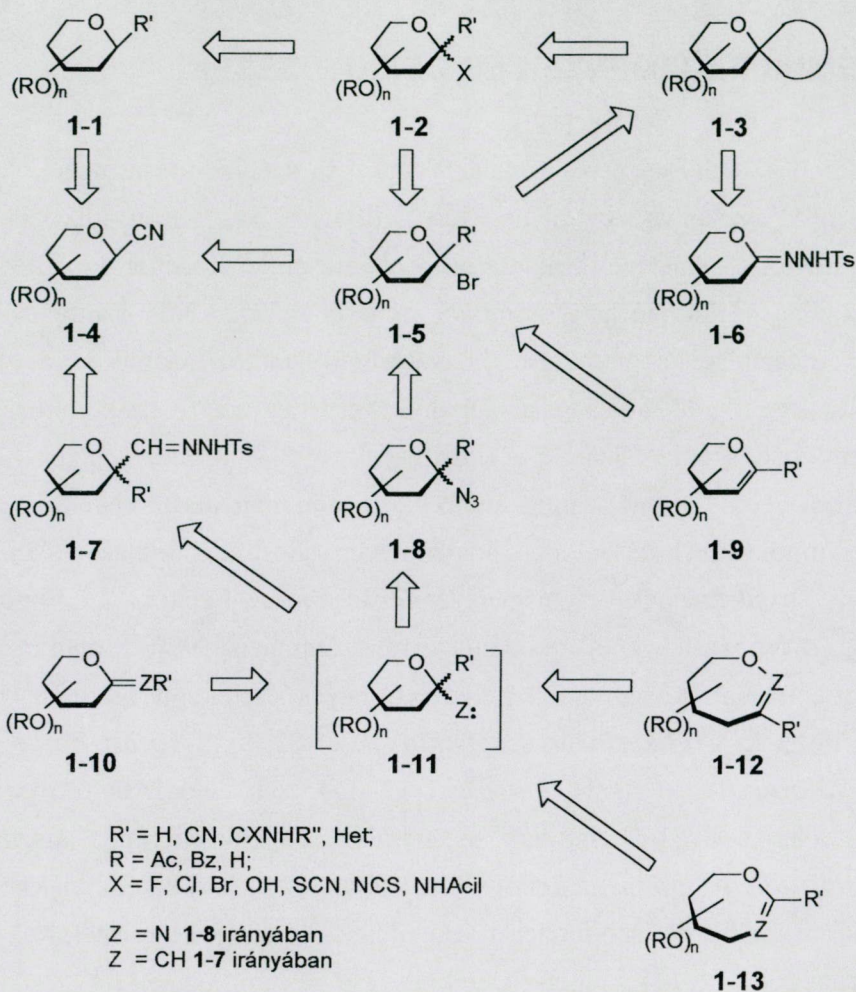
A glikoproteinekben előforduló szénhidrát–aminosav kapcsolódások modellezésére^[121] számos olyan C-glikozil származékot állítottak elő, amelyekben az anomer centrum és az aminosav aszimmetriás szénatomja között 1-3 szénatom foglal helyet^[54] (6. ábra: **C** $n = 1$, β -glikozil- α -aminosav; $n = 2$, γ -glikozil- α -aminosav, ez pl. a glikozil-Ser közvetlen modellje; $n = 3$, δ -glikozil- α -aminosav, ami a glikozil-Asn modellje lehet). Kevesebb példa ismert az előbbi két kitüntetett atom közvetlen kapcsolódására^[54] (6. ábra: **C** $n = 0$, α -glikozil- α -aminosav), ezért szintetikus tanulmányokat tervezünk ilyen származékok előállítására. Vizsgáljuk az anomer α -aminosavak (6. ábra: **D**) új módszerekkel történő elkészítésének lehetőségeit.

3. SZERVES KÉMIAI ELŐZMÉNYEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK

A 80-as években a KLTE Szerves Kémiai Tanszékén szénhidrátszármazékok gyökös halogénezési reakcióit^[56] vizsgálva egy olyan vegyülettípus – az 1-bróm-glikozil-cianidok (1-5) – birtokába jutottunk, amelynek változatos átalakításai lehetőséget kínáltak újszerű szerkezetű és biológiailag várhatóan hatásos monoszacharid származékok szintézisére. Ezen kiindulási anyagok készítése a könnyen hozzáférhető glikozil-cianidokból (1-4) a cukorkonfigurációtól függetlenül általánosan alkalmazható, egyszerű reakciókörülmények között történik, kristályosítással izolálhatók és tisztíthatók, tárolásuk nem igényel különleges eljárásokat. Korábban a vegyülettípus számos átalakítását tanulmányoztuk elsősorban a bróm heterolitikus- illetve homolitikus kötés-hasadással járó helyettesítési reakcióinak, valamint az 1-ciano-glikozil-gyökök sajátosságainak megismerése érdekében. Ezeket a vizsgálatokat “Szénhidrátok gyökös brómozása” című kandidátusi értekezésemben (1990) foglaltam össze.

A jelen összeállításban középpontba helyezett, egyes esetekben biológiai hatást is hordozó új vegyülettípusok, a *glikozilidén-spirociklusok* (1-3), az *1-szubsztituált glikálok* (1-9) és a *héttagú cukoranalóg (hetero)ciklusok* (1-12, 1-13) előállításának retroszintetikus vázlata (1. szkéma) alapján az 1-5 származékok továbbra is kulcsszerepet játszanak. Az *anomer centrumon bifunkciós monoszacharid származékok* (1-2, 1-8) az előbbiekhöz vezető szintézisutak fontos intermedierjei. A bifunkciós vegyületek különleges képviselői az *anomer α -aminosav* származékok (1-14), amelyek elkészítése során az 1-18 *a* illetve *b* szétkapcsolásait követően a gyökös halogénezés vizsgálata újabb szubsztrátumokkal alapvető fontosságú. A glikozil-cianidok kémiájának egy új fejezetét jelenti a *C-glikozil-aldehid tozilhidrazonok* (1-7) előállítása. Ezek és a *glikonolakton-tozilhidrazonok* (1-6) a *szénhidrát-aminosav hibridek* előállításának eddig nem alkalmazott prekursorai lehetnek. Az említett vegyületcsoportok tagjainak elkészítésén túl tanulmányozni kívántuk a kidolgozott *szintézismódszerek* kiterjeszhetőségét és általánosíthatóságát, illetve a *reakciók mechanizmusát* is.

Az előállított vegyületek *biológiai hatásainak vizsgálata* a Debreceni Egyetem (DE) TTK Biokémiai Tanszékén Dr. Kiss László tanszékvezető egyetemi docens és munkatársai, illetve a DE ÁOK Orvosi Vegytani Intézetében Dr. Gergely Pál tanszékvezető egyetemi tanár és munkatársai közreműködésével történt.



1. szkéma.

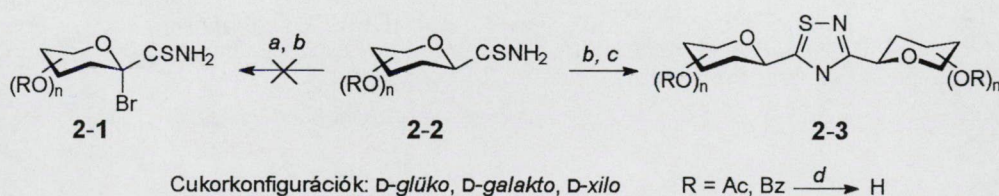
4. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

4.1. Az anomer centrumon bifunkciós monoszacharid származékok előállítása és sajátságaik tanulmányozása

4.1.1. A GYÖKÖS HALOGÉNEZÉS VIZSGÁLATA ÚJABB SZUBSZTRÁTUMOKKAL

4.1.1.1. C-glikozil vegyületekkel

- a) Megmutattuk, hogy C-glikozil-formamidokon is elvégezhető a gyökös brómozási reakció^[57,XI,58,XXII,59,XXIV] (**3-8** → **3-12**), azonban egyes acetilezett származékoknál a hozam mérsékelt volt.^[57,XI] Ezekben az esetekben a **3-12** vegyületek előnyösebben készíthetők a 4.1.2.1.a) pontban leírt módszer szerint.
- b) C-Glikozil-tioformamidok (**2-2**) megkísérelt gyökös brómozása a várt C-(1-bróm-glikozil)-tioformamidok (**2-1**) helyett 3,5-bisz-C-glikozil-1,2,4-tiadiazolokat adott (**2-3**). Ez az első látásra meglepő fejlemény érthetővé válik a tioamidok oxidatív körülmények között mutatott csekély stabilitásának ismeretében, amely az 1,2,4-tiadiazolok egyik, régen ismert szintézisének is az alapja.^[60,61] A **2-3** vegyületek jó hozamú, biztonságosan reprodukálható előállítását egy újabban bevezetett reagensrendszer^[62,63] kissé módosított alkalmazásával valósítottuk meg.^[64,XXIX,65] A védőcsoportok eltávolítása a Zemplén-módszerrel történt.

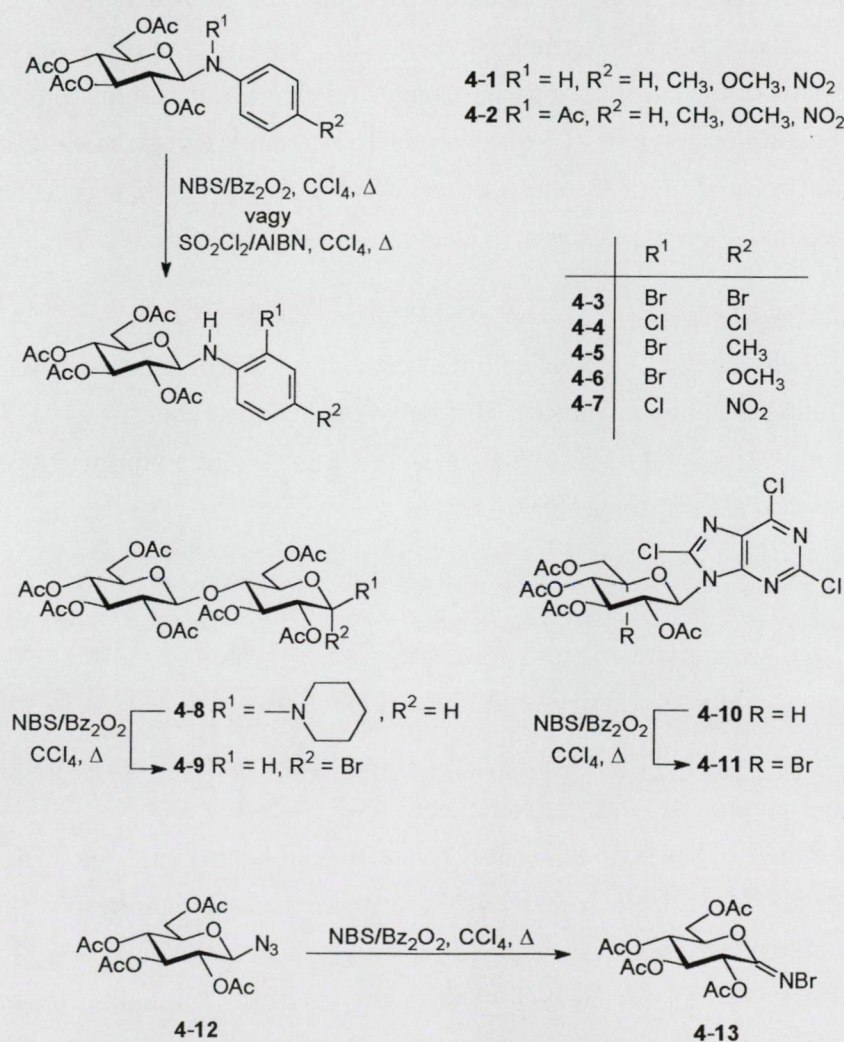


2. szkéma.

a NBS, Bz₂O₂, CCl₄, reflux; b Br₂, CCl₄, hv, szobahőm.;

c KBrO₃, Na₂S₂O₄, CH₂Cl₂, H₂O, szobahőm.; d NaOMe, MeOH, szobahőm.

- b) A **4-8** cellobiozil-piperidin brómozásakor acetobrom-cellobiózt (**4-9**) kaptunk, míg a **4-10** purin *N*-glükozid a C-5 atomon brómozódott **4-11** keletkezése közben.^[66,III]
- c) A β-D-glükopiranozil-azid (**4-12**) egy valószínűsíthető C-1-H homolízist követő nitrogénvesztés, majd a visszamaradó iminilgyök brómabsztrakciója révén az újszerű **4-13** *N*-bróm-iminolaktont szolgáltatja.^[66,III,67,IV]
- d) E reakciók tapasztalataiból az a gyökkémiaiag fontos következtetés vonható le, hogy az *O,N* donor-donor (*dd*) szubsztituenspár^[68,69] nem kedvez az őket hordozó szénatomon (jelen esetben az anomer centrumon) a gyök kialakulásának. Ha a *N*-szubsztituens heterokumulén (pl. N₃ vagy NCS), a szubsztituenspár akceptor-donor (*cd*, kapto-datív) jellegűvé változik,^[68,69] és a homolitikus szubsztitúció (másodlagos folyamatoktól követve) készségesen lejátszódik.^[66,III]



4. szkéma.

4.1.2. 1-BRÓM-GLIKOZIL-CIANIDOK ÉS -FORMAMIDOK ÁTALAKÍTÁSAI

4.1.2.1. 1-Szubsztituált-glikozil-halogenidek

- a) A C-(1-bróm-glikozil)-formamidok alternatív előállítása a $3-5 \rightarrow 3-12$ úton egyes esetekben a 4.1.1.1.a) ponthoz képest jobb hozamot és/vagy tisztább terméket adott. [44,XVI,59,XXIV,70,XIV]
- b) Az 1-bróm-D-galaktopiranozil-cianidban lítium-klorid hatására a bróm klórra cserélődik ($3-5 \rightarrow 3-10 + 3-11$). A reakció megfelelő időben történő félbeszakításával és frakcionált kristályosítással mindkét anomer egységesen izolálható. [55,XII]
- c) 1-Bróm-glikozil-cianidokban ezüst-fluorid hatására a bróm az anomer centrum inverziójával cserélődik fluorra ($3-5 \rightarrow 3-2$), míg ezüst-tetrafluoroboráttal a retenciós termékhez ($3-1$) juthatunk. Az első reakcióban a D-galakto és a D-arabino konfiguráció esetén kizárólag a szubsztitúciós termék detektálható, míg a D-glüko- és a D-xilo származékoknál a párhuzamosan lejátszódó elimináció révén a korábbi munkáinkból ismert 1-ciano-2-hidroxi-glikál észterek^[71] ($3-3$) is jelentős mennyiségben keletkeznek. A termékelegy konfigurációtól függően eltérő összetételét az eliminációban részt vevő H-2 protonnak az axiális 4-acetoxicsoport által történő szterikus árnyékoltságával magyarázzuk. [72,XV]
- d) Az 1-ciano-glikozil-halogenidek — mivel belőlük destabilizált glikozíliumion képződhet — potenciális glikozidáz-enzim inaktivátorok. Eddigi vizsgálataink szerint az 1-dezoxi-1-fluor- α -D-galaktopiranozil-cianid az *E. coli* β -D-galaktosidáz gyenge kompetitív inhibitora ($K_i = 2$ mM), inaktiválás nem történik. [72,XV]

4.1.2.2. 1-Tiocianato-glikozil-cianidok

Az 1-bróm-glikozil-cianidokból ezüst- vagy kálium-tiocianát hatására a megfelelő 1-tiocianato-glikozil-cianid anomerek keveréke keletkezik ($3-5 \rightarrow 3-6 + 3-7$). [65,73,XVII,74,122,XXX] A 4.1.2.1.c) pontban említettekhez hasonlóan ezekben a reakciókban is a D-galakto és a D-arabino konfiguráció esetén kizárólag a szubsztitúciós termékek detektálhatók, míg a D-glüko- és a D-xilo konfigurációknál az ismert 1-ciano-2-hidroxi-glikál észterek^[71] ($3-3$) is jelentős mennyiségben képződnek. [122,XXX] A reakciókban nem tudtuk kimutatni a megfelelő izotiocianátokat (vö. 4.3.1.), illetve a megkísérelt termikus izomerizáció is eredménytelen maradt.

4.1.2.3. C-(1-Hidroxi-glikozil)-formamidok

A C-(1-bróm-glikozil)-formamidok az acetohalogenózok analóg átalakításához hasonló körülmények között dimetil-szulfoxid oldószerben ezüst-oxid jelenlétében 1 ekvivalens vízzel C-(1-hidroxi-glikozil)-formamidokká alakíthatók^[75,XIX] (3-12 → 3-16). Megjegyzendő, hogy az irodalomban ajánlott aceton alkalmazása^[76] 3-12 esetében oldószerbeépüléssel jár,^[75,XIX] amely átalakulást a 4.3.1.3. pontban ismertetünk.

4.1.2.4. C-(1-Metiltio-metoxi-glikozil)-formamidok

Ha 3-12 előbbi reakcióját víz kizárásával ezüst-fluorid jelenlétében végezzük, a 3-17 C-(1-metiltio-metoxi-glikozil)-formamidok is izolálhatók, mint melléktermékek 3-16 mellett. A 3-17 származékok képződése a köztitermékként valószínűleg fellépő destabilizált 1-karboxamido-glikozíliumion fokozott reaktivitásával értelmezhető, aminek következtében ez a kation a nukleofil jellegű oldószerrel is kombinálódhat. A 3-17 származék a dimetil-szulfoxiddal való reakciót követő Pummerer-típusú átrendeződés révén alakul ki.^[75,XIX] Hasonló, oldószerbeépüléssel járó reakciókat a 4.1.3.2. és a 4.3.1.3. pontokban is bemutatunk.

4.1.3. ANOMER α -AMINOSAV-PREKURZOROK ELŐÁLLÍTÁSI LEHETŐSÉGEINEK ÉS REAKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA

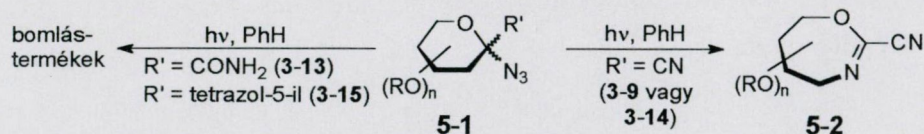
A 4.1.1.2. pontban vázolt tanulmányok alapján az anomer α -aminosav származékok az 1-18 *a* szétkapcsolásának követésével nem készíthetők el, mivel az 1-16 típusú vegyületek nem keletkeznek a gyökös halogénezési reakciók során. Az alábbiakban a *b* szétkapcsolás vizsgálatát mutatom be.

4.1.3.1. 1-Szubsztituált-glikozil-azidok

a) Az 1-szubsztituált-glikozil-halogenidekből nátrium-azid hatására szinte pillanatszerű reakcióban az anomer centrum inverziójával 1-szubsztituált-glikozil-azidok képződnek (3-5 → 3-9; 3-10 → 3-14; 3-12 → 3-13). Hosszabb reakcióidő után az azidionoknak a nitrilcsoportra történő cikloaddíciójából eredő 5-(1-azido-glikozil)-tetrozolok (3-15 $\alpha\beta$) megfelelő anomerjei is izolálhatók.^[55,XII,77,VIII] E vegyületek olyan α -aminosavak, illetve α -

aminosav izosztérek prekursorai,* amelyek aszimmetriás szénatomja egyben a szénhidrátgyűrű anomer centruma.

- b) Az 1-azido-glikopiranozil-cianidok előállításakor (3-5 → 3-9) tapasztalt igen rövid reakcióidők, valamint a D-xilo konfigurációban észlelt anomerkeverék-képződés miatt a reakciókat gyökfogók jelenlétében is végrehajtottuk. A mutatkozó inhibíciós hatások alapján részletes mechanizmust vázoltunk föl, melynek fő útjai az oldószerkalitkában történő SET és az S_N2 szubsztitúció.^[55,XIII]
- c) Az 1-szubsztituált-glikozil-azidok (5-1) közül a cianocsoportot tartalmazók fotolízise az anomer konfigurációtól függetlenül azonos, cukor jellegű oxazepin származékokat (5-2) szolgáltatott,^[77,VIII,78,XXIII] míg karboxamido és tetrazol-5-il szubsztituensek jelenlétében nem sikerült jellemezhető terméket izolálni.^[78,XXIII] Figyelemre méltó, hogy a feltételezett nitrén intermedier 1. skémán vázolt, lehetséges beékelődései közül az 1-13 típusú termékhez vezető szénatomvándorlás a kedvezményezett. Ezzel a cukorváz valamennyi eredeti aszimmetria-centrumát megtartó, héttagú heterociklus szintézisét valósítottuk meg.



5. skéma.

4.1.3.2. N-(1-ciano-glikozil)-amidok

A C-(1-bróm-glikozil)-formamidokból (3-12) képződő destabilizált glikozíliumionok nitrilekkel reagálva — a köztitermék N-(1-karboxamido-glikozil)-nitríliumion intramolekuláris hidratációja révén — az N-(1-ciano-glikozil)-amidok (3-18) feltüntetett anomerjét eredményezi.^[79,XX] Az eddig vizsgált esetek alapján ez az oldószerbeépüléssel reagáló reakció axiális szelektivitású, szemben a 4.1.2.4. és a 4.3.1.3. pontokban vázoltakkal.

* Az azid redukciója a D-galakto konfigurációjú 3-9 származék esetén megkísérelt Staudinger-reakcióval anomális származékokhoz vezetett, így az aminocsoport kialakítása ezen az úton nem valósítható meg.^[120]

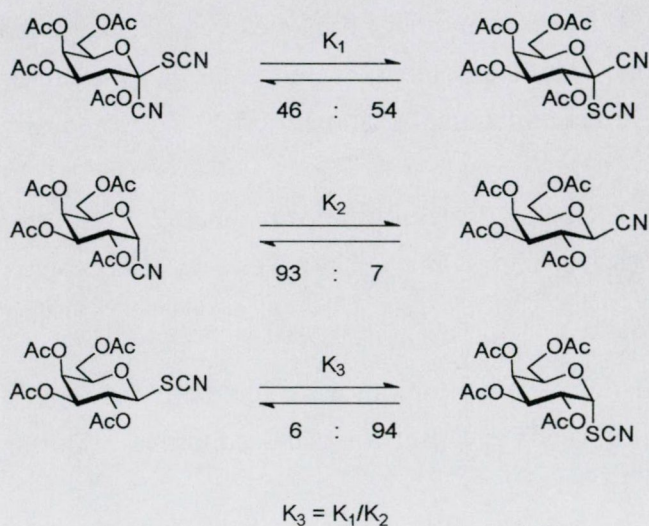
4.1.4. SZTEREOELEKTRON EFFEKTUSOK AZ ANOMER CENTRUMON BIFUNKCIÓS VEGYÜLETEKBEN

A sztereoelektron effektusok^[80] első felismert esete az anomer effektus,^[81] amely — később felfedezett változataival együtt — igen intenzív kutatások^[82-85] és viták^[86] tárgya mind a mai napig. E jelenségek értelmezésére többé-kevésbé általánosan elfogadott leírások ismereteseek (elektrosztatikus kölcsönhatások modellje, elektronpár-taszítási elmélet, delokalizációs modell), amelyek az anomer effektusok egy vagy több oldalát képesek megvilágítani. Ennek ellenére nincs olyan egyesített elmélet, amely valamennyi jelenséget azonos alapon lenne képes magyarázni. Továbbá, az említett modellek monoszubsztituált származékokra vonatkoznak, míg az anomer centrumon két szubsztituenszt tartalmazó molekulák ilyen jellegű vizsgálatára meglehetősen kevés példa található az irodalomban (összefoglalását lásd^[87,XXI]). Ezért az anomer bifunkciós vegyületeket ebből a szempontból is igyekeztünk tanulmányozni. Tettük ezt annak reményében, hogy elég nagy számú példa és jelenség feltérképezésével hozzájárulhatunk az anomer effektusok alaposabb megismeréséhez.

- a) Az acetilezett 1-klór-1-dezoxi-D-galaktopiranozil-cianidok (3-10, 3-11) anomerizációs egyensúlyi aránya összhangban van a klór és a cianocsoport becsült anomer effektusával.^[55,XII]
- b) Az acetilezett 1-fluor-1-dezoxi-D-pentopiranozil-cianidok (3-1, 3-2) NMR spektroszkópiával meghatározott konformációs egyensúlya a cianocsoport és a fluor anomer effektusának átlagolódását mutatja.^[72,XV]
- c) Számos 1-szubsztituált-glikopiranozil-azid (3-9, 3-13, 3-14 és mások) esetén vizsgáltuk az azidcsoport konformációját cirkuláris dikroizmus spektroszkópiával. Az azid térállása a glikozil azidokéval azonos, ha a második anomer szubsztituens CN, azokéval ellentétes, ha alkoxi, és speciális, ha CONH₂. Ezeket a megfigyeléseket a második szubsztituens sztérikus és elektronos hatásainak egymásra hatásával, illetve hidrogénhidak kialakulásával értelmeztük.^[87,XXI]
- d) Az acetilezett 1-tiocianáto-1-dezoxi-D-galaktopiranozil-cianidok (3-6, 3-7) anomerizációs egyensúlyának helyzete a CN és az SCN csoportok hasonló erősségű anomer effektusára utal.^[73,XVII] A cianocsoport becsült anomer effektusának^[88] felhasználásával a 3-6 és 3-7 között beállítható egyensúly ismeretében lehetővé vált a D-galaktopiranozil-tiocianátok közvetlenül nem vizsgálható egyensúlyi arányának megállapítása^[65,122,XXX] (7. ábra). Ez elvileg megengedi az SCN csoport anomer effektusa számértékének meghatározását is is. A röntgenkristallográfiás szerkezetmeghatározások szerint az O5—C1—S—C(N) diéderes szög -72° 3-6-ban,^[73,XVII] és 51° illetve 49° a két változatban kristályosodó 3-7-

ben,^[89,122,XXX] ami *exo*-anomer effektus jelenlétére utal. Ezek az első ilyen megfigyelések tiocianát esetén.

- e) A C-(1-hidroxi-glikozil)-formamidok (3-16) esetén kizárólag vagy túlnyomó többségben olyan anomereket detektáltunk, melyekben a hidroxilcsoport axiális, a karboxamido csoport pedig ekvatoriális helyzetben található. Ez összhangban van e két csoport külön-külön meghatározott anomer effektusával.^[44,XVI,70,XIV]
- f) NOE adatok alapján valószínűsítettük az amidcsoport konformációs preferenciáját az *N*-(1-ciano-glikozil)-amidokban (3-18), ami szterikus hatások mellett *exo*-anomer effektus által történő stabilizációval is értelmezhető.^[79,XX]



7. ábra.

D-Galaktopiranozil-tiocianátok anomerizációs egyensúlyának meghatározása számítással.

4.2. Glikálok szintézise

A glikálok (6-2) a preparatív szénhidrátkémia egyik leggyakrabban és igen sokféle módon alkalmazott kiindulási anyagai.^[90,91] Az előállításukra a 20. század eleje óta használt klasszikus Fischer-Zach eljárás (acetobrómcukrok (6-1) reakciója cinkporral vizes ecetsavban) a cukorkonfigurációtól függően változó (egyes esetekben igen rossz) kitermeléssel, és egyebek

között szolvólizistermékekkel eltérő mértékben szennyezetten szolgáltatja ezeket a fontos vegyületeket.^[92,XXV] Számos alternatív módszer ismeretes pl. aprotikus körülmények között végezhető glikálkészítésre, azonban ezek szinte kivétel nélkül hátrányosak valamilyen szempontból (piroforos vagy igen mérgező, esetleg rákkeltő reagensek és/vagy oldószerek, speciális szubsztrátumok vagy technikák alkalmazása, stb).^[92,XXV]

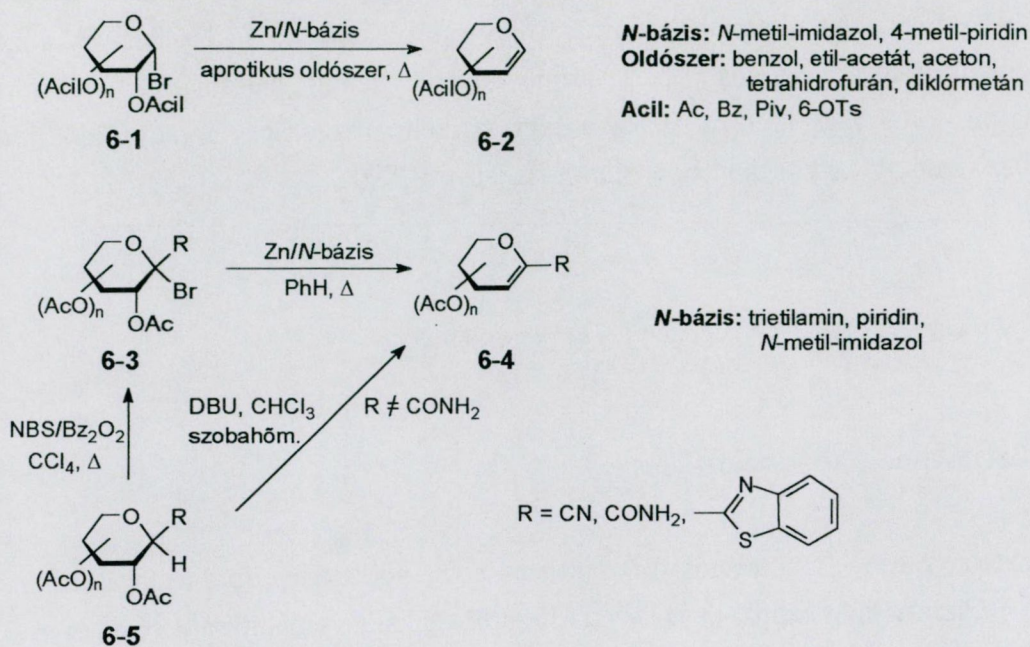
4.2.1. ÚJ ELJÁRÁSOK ENDO-GLIKÁLOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

4.2.1.1. A Zn/*N*-bázis módszer

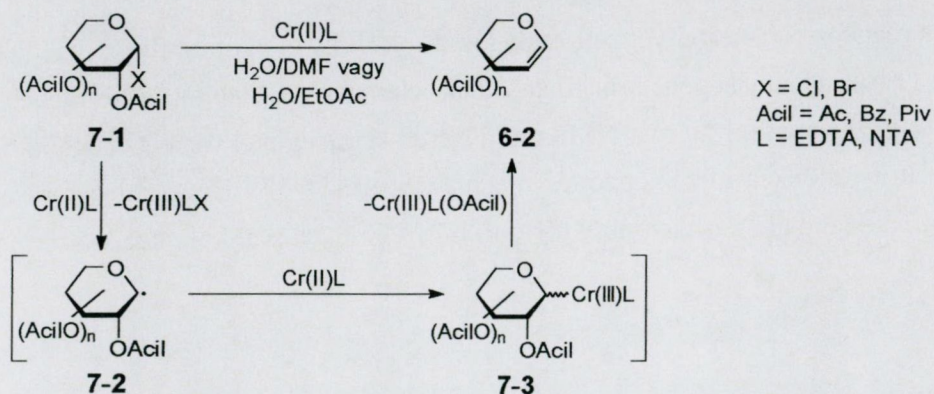
- a) Új, egyszerű, olcsó és általános (a Fischer-Zach módszer aprotikus változatának tekinthető) eljárást dolgoztunk ki acilezett piranoid glikálok előállítására (6-1 → 6-2), melyben sósavas mosással aktivált cinkpor és egy nitrogénbázis jelenlétében acilezett glikozil-bromidokból igen jó (gyakran kvantitatív) hozammal, purum minőségű nyertermékként keletkeznek a célvegyületek. Ennek következtében a további tisztítás többnyire szükségtelen.^[93,VI]
- b) A Zn/*N*-bázis reagensrendszerrel végzett reakciókat gyök- és gyökkanionfogók jelenlétében is elvégezve, azok mennyiségének és hatásainak elemzése, valamint a termékelegyek összetételének gázkromatográfiás és NMR módszerek segítségével történt meghatározása alapján javaslatot tettünk a glikálképződés mechnizmusára.^[94,XIII] E szerint a reakcióban glikozilgyökön át kialakuló karbanionból történő E1_{cb} eliminációval keletkezik a termék.

4.2.1.2. A Cr(II)L módszer

- a) Megmutattuk, hogy különböző aminokarboxilátokkal (L) komplexbe vitt króm(II)-ionokkal vizes közegben is nagyon jó hozammal nagy tisztaságú glikálok nyerhetők (7-1 → 6-2). Ilyen körülmények között nemcsak glikozil-bromidok, hanem glikozil-kloridok is hasonló hatásfokkal alakíthatók át glikálokká.^[95,IX,96,XVIII]
- b) A reakció a 7-2 glikozilgyökön át keletkező 7-3 glikozil-króm(III)-komplex E1_{cb} típusú eliminációjával szolgáltatja a terméket. Ez egyben azt is demonstrálja, hogy elegendően gyors gyökképző indítólépés (7-1 → 7-2) esetén a szolvolitikus és egyéb mellékreakciók a szolvólízisre alkalmas közegben is elnyomhatók, a termék a vázolt úton igen tisztán keletkezik.^[96,XVIII]



6. szkéma.



7. szkéma.

4.2.1.3. A glikáلكépződés mechanizmusának általánosítása

A glikozil anionon át haladó glikáلكépzési módszerek és a rájuk vonatkozó mechanizmusvizsgálatok egybevetése alapján általános mechanizmust javasoltunk ezekre a reakciókra, amely mind a vizes (protikus), mind az aprotikus közegben lejátszódó folyamatokat értelmezi.^[92,XXV]

4.2.2. 1-C-SZUBSZTITUÁLT-GLIKÁLOK ELŐÁLLÍTÁSA

4.2.2.1. A kettős kötés közvetlen kialakításával

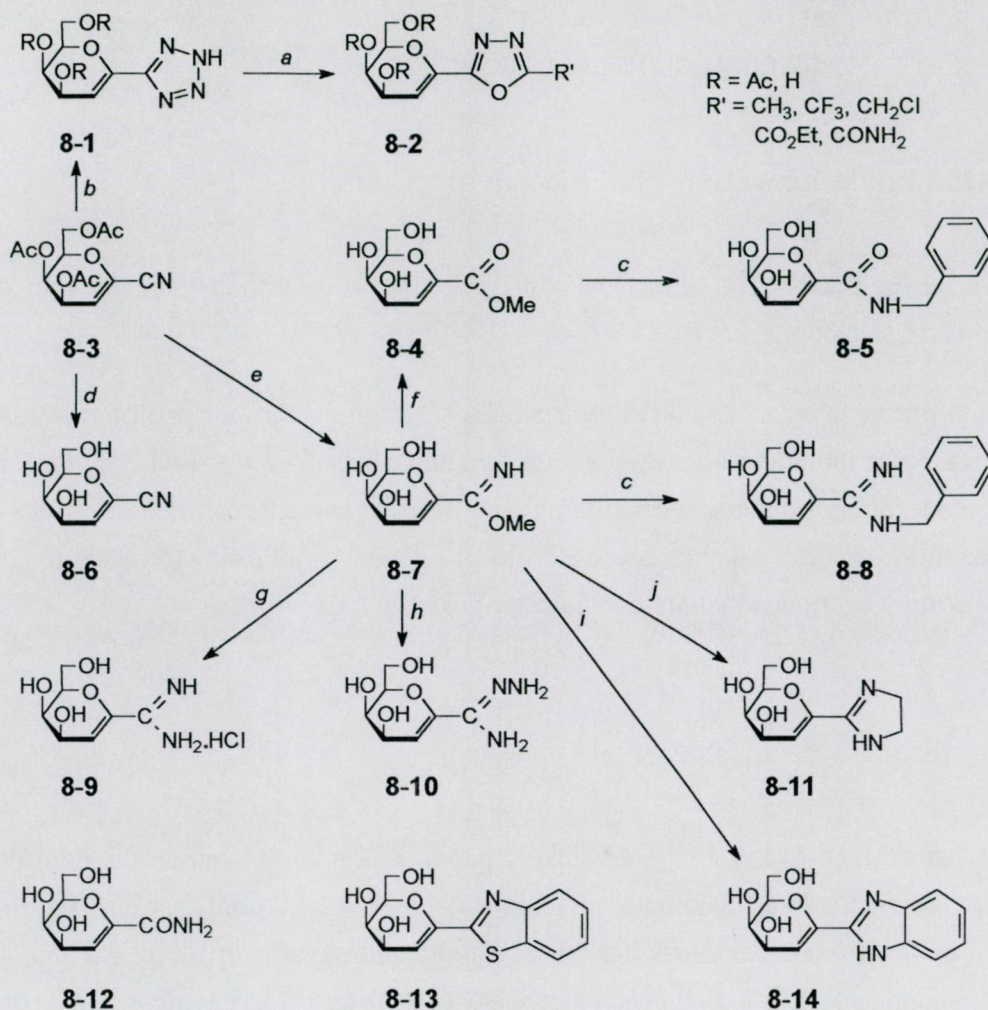
- a) A Zn/N-bázis reagensrendszert sikerrel alkalmaztuk 1-C-szubsztituált-glikálok redukzív eliminációval történő előállítására (6-3 → 6-4) is.^[57,XI,97,I,98,II,99,VII]
- b) Megfelelő aglikont tartalmazó C-glikozil származékok esetén az anomer proton savassága lehetővé teszi a bázis indukálta közvetlen ecetsav eliminációt is (6-5 → 6-4).^[99,VII] Ezek a reakciók azonban többnyire mérsékelt kitermeléssel, kevésbé tiszta termékhez vezettek. Az a) pontban említett módszer alkalmazása a kerülő út ellenére is jobb hozamot, és további reakciókra általában tisztítás nélkül használható terméket ad (pl.^[57,XI]).

4.2.2.2. A C-aglikon átalakításaival

- a) Az 1-ciano-D-galaktál (8-3) korábbi munkáinkból ismert módon a 8-1 tetrazollá, ez utóbbi pedig a 8-2 oxadiazolokká alakítható. Ezekből és a 4.2.2.1. pont szerint készített galaktálokból az acetil védőcsoportok Zemplén-féle eltávolításával nyertük az enzimátikus vizsgálatokra alkalmas 8-1 és 8-2 (R = H), illetve a 8-6, 8-12 és 8-13 vegyületeket.^[99,VII]
- b) További galaktál származékok előállítására alkalmas iminoétert kaptunk az 1-ciano-D-galaktál szobahőmérsékleten végzett elszappanosításával (8-3 → 8-7). Ezután 8-7 helyettesítési és gyűrűzárási reakcióival készítettük el a 8-4, 8-5, 8-8-8-11 és 8-14 vegyületeket.^[57,XI,100,X]

4.2.3. GALAKTOZIL- ÉS GALAKTÁL TÍPUSÚ C-GLIKOZIL-SZÁRMAZÉKOK ENZIMGÁTLÓ HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

- a) A vizsgált vegyületek többsége az *E. coli* β-D-galaktózidáz kompetitív inhibitora. A D-galaktál sorban a 8-8 származék ($K_i = 6 \mu\text{M}$, a szabad bázisra számolva 8.3 nM), míg a D-galaktózil sorban a 2-(β-D-galaktopiranozil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol ($K_i = 15 \mu\text{M}$) a leghatásosabb gátlószer (a részletes adatokat lásd a vonatkozó közlemény^[57,XI] 1. Táblázatában).



8. szkéma.

a $\text{R}'\text{COCl}$ vagy $(\text{R}'\text{CO})_2\text{O}$; b NH_4N_3 ; c PhCH_2NH_2 ; d NaOMe , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$;
 e NaOMe , MeOH , szobahőm.; f H^+ (Amberlyst 15), H_2O ; g NH_4Cl ; h $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$;
 i 1,2-diamino-benzol; j 1,2-diamino-etán

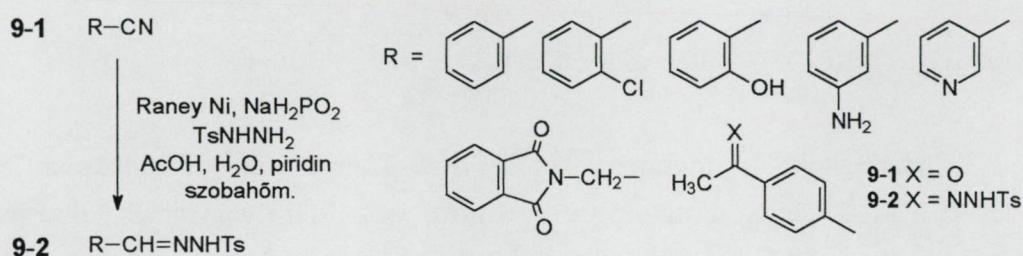
b) Az azonos vagy hasonló aglikont tartalmazó β -D-galaktozil- és D-galaktál típusú inhibitorok hatását összehasonlítva megállapítható, hogy az 1,2-telítetlen kötés bevitele általában nem növeli (egyes esetekben csökkenti) a gátlást. Az aglikon bázicitása és/vagy hidrofób jellege sokkal fontosabb a gátlás erősségének meghatározásában, mint a cukorrész konformációja. Ez utóbbi csak akkor játszik lényeges szerepet, ha az elektrosztatikus és/vagy hidrofób effektusok nem fedik el a hatását.^[57,XI]

4.2.4. ÚJ ELJÁRÁS EXO-GLIKÁLOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Az *exo*-glikálok mind szintetikus,^[101-104] mind biológiai^[105] szempontból igen fontos vegyületcsalád, egyebek között glikozidázgátló hatásuk is van^[21] (vö. 1. Táblázat, 13.)

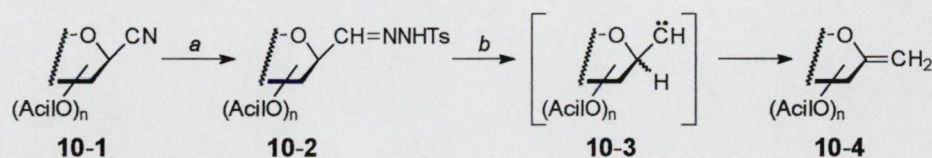
E vegyületcsoport előállítására vezetünk be egy új módszert, amely glikozil-metilén karbén beékelődési reakcióján alapul (vö. 1. szkéma).

- a) Új, egyszerű, egy edényben végezhető eljárást dolgoztunk ki nitrilek (**9-1**) aldehid tozilhidrazonokká (**9-2**) történő átalakítására^[106,XXVII] (9. szkéma).



9. szkéma.

- b) Az előző eljárással több glikozil-cianidot a megfelelő *C*-glikozil-aldehid tozilhidrazonná alakítottunk (**10-1** → **10-2**).^[107,XXVIII] Ezek a vegyületek a *C*-glikozil iminek (amelyek közül eddig csak *C*-glikozil-aldoximokat írtak le^[108-110]) egyszerűen hozzáférhető, új képviselői.



10. szkéma.

a Raney Ni, NaH₂PO₂, TsNHNH₂, AcOH, H₂O, piridin, szobahőm.; b NaH, dioxán, reflux.

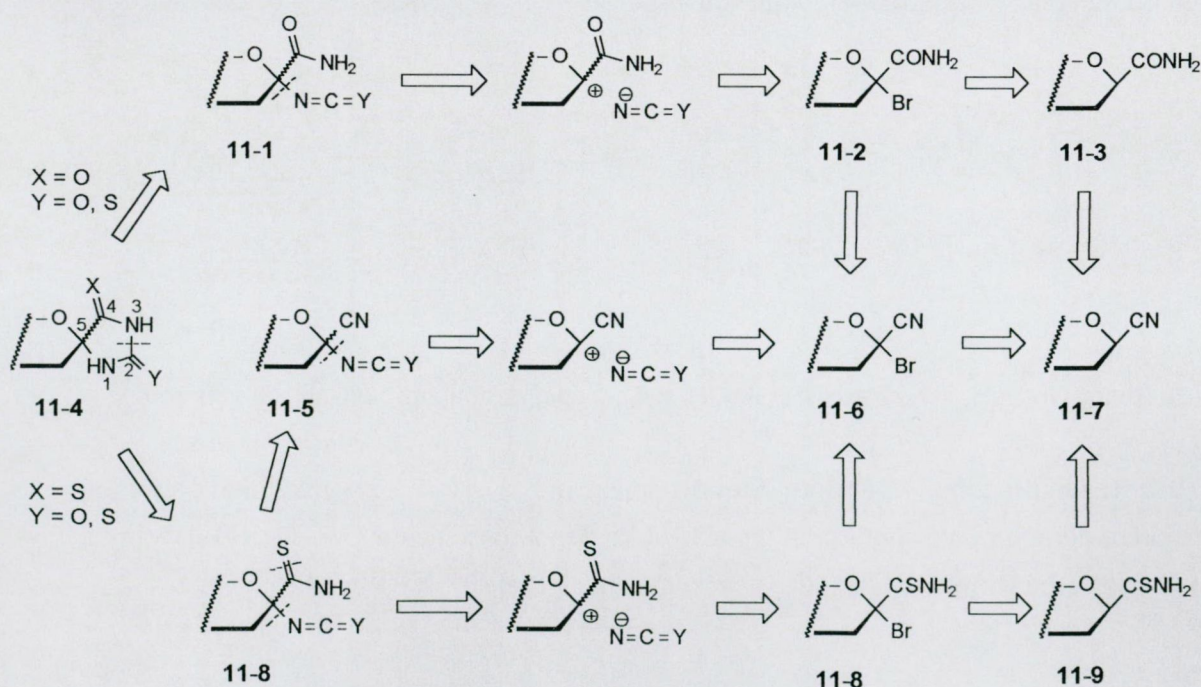
- c) A **10-2** tozilhidrazonok Bamford–Stevens reakciója a **10-4** *exo*-glikálokat egyedüli termékként adta, ami azt mutatja, hogy a **10-3** karbének esetében a C-1–O-5(O-4) vagy a C-1–C-2 kötésbe történő beékelődés nem kedvezményezett.^[107,XXVIII]

4.3. Glikozilidén-spiro-heterociklusok előállítása

A glikozilidén-spiro-heterociklusok számos képviselőjével találkozhatunk az irodalomban (korábban mi is készítettünk ilyen származékokat^[111]). E vegyülettípus iránt az utóbbi évtizedben nőtt meg az érdeklődés, miután felfedezték a (+)hydantocidint, egy természetes eredetű, ribofuranozilidén-spiro-hidantoin szerkezetű, nem toxikus herbicidet.^[112,113] Később felismerték, hogy a glükopiranozilidén-spiro-hidantoin egyik anomerje a vércukorszint beállításáért felelős enzim, a glikogén foszforiláz ma ismert legjobb inhibitora^[45] (3. Táblázat, 6.). Az ilyen szerkezetű vegyületek tehát mind a növényvédelem, mind a diabetes gyógyászata területén fontos szerephez juthatnak.

4.3.1. ANOMER BIFUNKCIÓS SZÁRMAZÉKOKBÓL

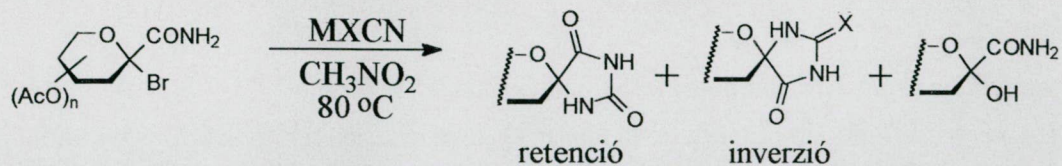
A spiro-hidantoinok és mono- valamint ditio-analagonjaik előállításának retroszintetikus tervét a 11. szkémán mutatom be. A 4-tio és a 2,4-ditio vegyületek szintézisének kulcsintermedierjeivel, a **11-5** és a **11-8** származékokkal kapcsolatos — de nem a várt eredményt hozó — kísérleteket a 4.1.1.1.b) és 4.1.2.2. pontokban ismertettem. E helyütt az “alapvegyület” és 2-tio származéka előállításával kapcsolatos munkáinkat tekintem át, amelyek során egyéb, analóg biciklusok is készültek. Vizsgálataink megkezdésekor közölték a (+)hydantocidin D-ribózból kiinduló, hasonló elvű szintézisét,^[114] amely támaszkodik a mi korábbi publikációinkra.



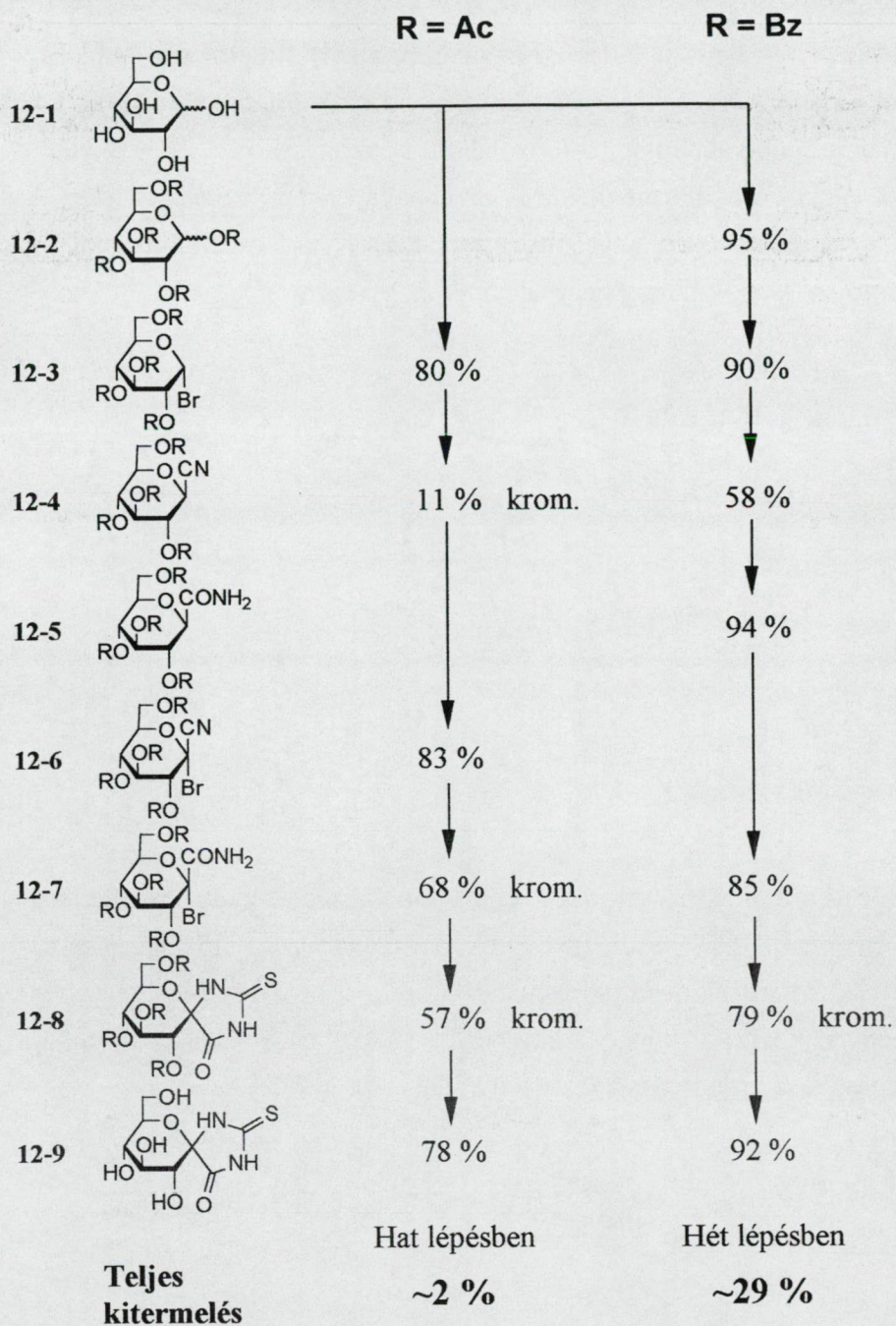
4.3.1.1. Hidantoinok és 2-tio-hidantoinok

- a) A glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok előállításának kulcslépése a 11-2 bróm-amidok reakciója (tio)cianát ionokkal, ami a feltételezhető 11-1 köztitermékek gyűrűzárásával adja a 11-4 célvegyületeket.^[44,XVI,70,XIV,115,XXVI] Az így elkészített spiro-biciklusokat a 4. Táblázatban tüntettem fel. A reakciók sajátos sztereoselektivitást mutattak, amennyiben OCN^- ionnal főtermékként a retenciós vegyületet kaptuk, míg SCN^- estén csak inverziós származék keletkezett valamennyi konfigurációban.
- b) Az előző pontban említett, meglepő sztereokémiai jelenség értelmezése végett kísérleteket végeztünk a reakciók mechanizmusának felderítésére különböző kationok és oldószerek alkalmazásával, illetve gyökfogók jelenlétében. Megállapítottuk, hogy a hidantoinok keletkezése nagy valószínűséggel glikozilgyökök részvételével történik, ami magyarázza a retenciót, míg a tiohidantoinok esetén konvencionális bimolekulás nukleofil szubsztitúció történik inverzióval. Ez a kísérletsorozat lehetőséget adott a melléktermék hidroxí-amid típusú vegyületek képződésének értelmezésére is. A hidrolitikus képződésmód egyértelmű kizárása után arra a következtetésre jutottunk, hogy ezek az intermedier glikozilgyökök oxigénnel való reakciójában képződnek. Az oxigén kizárása és elemi kén gyökfogóként való alkalmazása lehetővé tette a melléktermék arányának jelentős csökkentését is^[115,XXVI] (4. Táblázat: 9., 13.).
- c) A D-glüko konfigurációjú spiro-tiohidantoin (12-9) jó biológiai hatása miatt (lásd d) pont) szintézismódszert dolgoztunk ki ennek nagyléptékű előállítására benzoil védőcsoportok alkalmazásával^[58,XXII,59,XXIV] (12. szkéma). A benzoilezett származékok kiváló kristályosodási hajlama, valamint a reakciók nagyfokú szelektivitása elkerülhetővé tette a kromatográfiás tisztításokat, ami a vegyület előállítását jelentősen egyszerűsítette, összhozamát pedig megnövelte.
- d) A 12-9 glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin májból és vázizomból izolált glikogén foszforiláz enzimek egyik legjobb inhibitorának mutatkozott, és ez a hatása gyakorlatilag azonos az eddig ismert leghatásosabb vegyületével^[44,XVI,115,XXVI] (vö. 3. Táblázat: 6. és 8.). A xilopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok nem gátolták az izom glikogén foszforilázt, ami az 5- CH_2OH csoportnak a kötődésben játszott kiemelt szerepére utal.^[115,XXVI] A glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoin igen hatásos a glikogén foszforiláz májextraktumban történő defoszforilációjának (inaktiválásának) elősegítésében, illetve *in vivo* intravénás adagolással is jelentősen csökkenti a májban mérhető glikogén foszforiláz aktivitást.^[58,XXII] Ezek alapján feltételezhető, hogy ez a vegyület és analogonjai hatásosak lehetnek, mint potenciális hipoglikémiás szerek.

4. Táblázat: Glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok előállítása



Sor-szám	Kiindulási anyag	M	X	Izolált hozam [%]			Ref.
				(Termékarány a nyerste-mékben ¹ H NMR alapján)			
1.		Ag	O	54	--	35	[70,XIV]
2.		K	O	--	--	--	
3.		Ag	S	--	67	23	
4.		K	S	--	47 (1)	nem izoláltuk (1)	
5.		Ag	O	40	10	35	[70,XIV]
6.		Ag	S	--	75	12	
7.		Ag	O	25	4	53	[44,XVI,
8.		Ag	S	--	57	19	115,XXVI]
9.		K	S	--	79	4	
		+ elemi kén, N ₂ atm.					
10.		Ag	O	(1)	(1)	(2)	[115,XXVI]
11.		Ag	O*	15	7	27	
		*50 °C		(2)	(1)	(1)	
12.		K	S	--	(1)	(2)	
13.		K	S	--	64	15	
		+ elemi kén, N ₂ atm.			(2)	(1)	



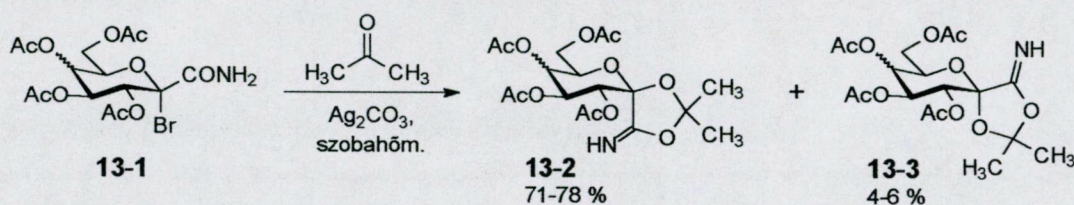
12. szkéma.

4.3.1.2. Tiazolinok és tiazolidinek

Az acetilezett 1-tiocianáto-1-dezoxi-D-galaktopiranozil-cianidok mindkét anomerje kénhidrogénnel galaktopiranozilidén-spiro-tiazolinok és -tiazolidinek képződését eredményezte.^[73,XVII]

4.3.1.3. Dioxolánok

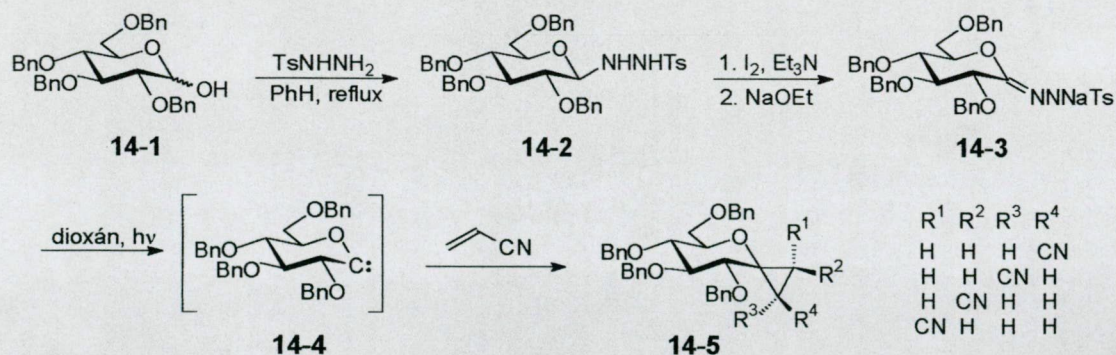
Az acetilezett C-(1-bróm-1-dezoxi-D-glikopiranozil)formamidok (13-1) aceton jelenlétében végzett Koenigs–Knorr típusú átalakításaiban elsőként figyeltük meg az oldószer beépülését a termékbe glikozilidén-spiro-dioxolánok képződésekor.^[75,XIX] Egyéb nukleofil távollétében a 13-2 képződött főtermékként, és az epimer 13-3 is izolálható volt. A reakció sztereoszelektivitása ellentétes az acetonitril beépüléssel járó átalakuláséhoz képest (4.1.3.2.). Ezekre a sajátosságokra még nem találtunk magyarázatot.



13. szkéma.

4.3.2. GLIKOZILIDÉN-KARBÉNEKEN ÁT

A glikozilidén-karbének az anomer centrumon sajátos ambifil reaktivitást mutató intermedierek.^[116] Ezek generálására alkalmas prekursorok egyszerű előállítását oldottuk meg *N*-β-D-glükopiranozil-*N'*-tozil-hidrazin oxidációjával (14-2 → 14-3). A 14-4 karbén generálása fotolitikus körülmények között történt, és akrilnitril jelenlétében a 14-5 spiro-ciklopropánok valamennyi lehetséges diasztereomerje keletkezett.^[117,V]



14. szkéma.

5. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS ÉRTÉKELÉSE, ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK, KITEKINTÉS

Az anomer bifunkciós monoszacharid származékok újabb képviselőinek előállításával továbbfejlesztettük a preparatív szénhidrátkémia eszköztárát, és szintetikusán, valamint biológiai szempontból is hasznos vegyületeket készítettünk. Ezek közül kiemelem az anomer α -aminosav származékokat, melyek gliko- és peptidomimetikumok irányába továbbvezető szintézisutakat nyithatnak meg. Publikált eljárásainkat már többen alkalmazzák (ld. idézettségi lista).

A sztereoelektron hatások feltérképezése a fenti a vegyületekben az anomer effektusok vizsgálatának új területét jelöli ki. Jóllehet jelenleg még az adatgyűjtési fázisban vagyunk, annyi előrevetíthető, hogy az elektronos kölcsönhatásokon túl a szubsztituensek szterikus és egyéb sajátosságai (pl. hidrogénkötés kialakítása) is fontos szerepet játszanak az anomer bifunkciós származékok konfigurációs és konformációs egyensúlyainak kialakulásakor.

Új, általánosan alkalmazható módszereket dolgoztunk ki glikálok és 1-C-szubsztituált származékaik szintézisére. A Zn/N-bázis eljárást kísérleti egyszerűsége, az alkalmazott reagensek relatív olcsósága, és a termékek igen nagy tisztasága miatt már széles körben alkalmazzák (ld. idézettségi lista), illetve ipari felhasználásáról is tudomásom van. A módszert egy újabb szénhidrátkémiai tankönyvben már idézet nélküli alapeljárásként említik.^[118]

Az előbbieket szerint készített D-galaktál származékok lehetővé tették a glikozidáz enzimek glikálokkal történő gátlásának részletes vizsgálatát, és az inhibíció kialakulását megszabó szerkezeti tényezők megismerését. Hasonló vizsgálatokról a mi közleményünkkel egy időben számoltak be.^[119]

Általános módszert fejlesztettünk ki glikopiranozilidén-spiro-(tio)hidantoinok előállítására. Ennek keretében megvalósítottuk a vércukorszint beállításáért közvetlenül felelős enzim, a glikogén foszforiláz egyik legjobb inhibitorának, egy glükopiranozilidén-spiro-tiohidantoinnak egyszerű szintézisét. Az eljárás módosításával a vegyület grammos tételben történő előállítását, illetve a további léptéknövelés lehetőségét is kidolgoztuk. Biológiai hatásai alapján ez a vegyület potenciális hipoglikémiás szer lehet.

Új, az anomer centrumon oldószerbeépüléssel járó reakciókat fedeztünk fel destabilizált glikoziliumionokat szolgáltató monoszacharid származékok átalakításainak tanulmányozása során.

A szénhidrátok anomer centrumán és ahhoz kapcsolódóan korábban nem alkalmazott, tozilhidrazon típusú karbén prekursorokat állítottunk elő, melyek reakcióival glikozilidén-spiro-ciklopropánokat, illetve — egy új szintézismódszer bevezetésével — *exo*-glikálokat készítettünk. Ehhez megoldottuk a nitrilek aldehid tozilhidrazonokká történő egy lépéses átalakítását is. A szénhidrátok tozilhidrazonjai számos egyéb átalakítási lehetőséget is kínálnak,

melyek közül a jelen összefüggésekben a C-glikozil-, illetve az anomer aminosavak készítését említem.

Glikozil-nitrén intermediereken keresztül cukor analóg oxazepineket állítottunk elő, melyek az eredeti szénhidrát valamennyi aszimmetria-centrumát tartalmazzák. Várhatóan az analóg karbéneken át héttagú gyűrűs glikálok készítése is lehetséges lesz.

6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönet illeti a Kossuth Lajos Tudományegyetem (Debreceni Egyetem) Szerves Kémiai Tanszékének vezető professzorait, **Dr. Makleit Sándor** és **Dr. Antus Sándor** egyetemi tanárokat, akik oktató- és kutatómunkámat támogatták.

Dr. Farkas István egyetemi tanár, aki mellett a szénhidrátkémiai kutatások szépségét megismerhettem, a most bemutatott munkák többségét már nyugdíjasként kísérté figyelemmel. Azonban a mellette elsajátított szemlélet, a tőle ellesett módszerek jelentősen segítettek a célok meghatározásában és a kísérleti megvalósításban.

Mint minden kémiai kutatás, a jelen tézisekben összefoglalt eredmények is csapatmunka gyümölcsei. Ezekben a diplomamunkájukat készítő hallgatók, a doktoranduszok, a biztos spektroszkópiai és analitikai, valamint biokémiai háttérrel nyújtó kollégák is részesek, akiknek a neve a közlemények szerzői között olvasható.

Szeretném kiemelni és külön megköszönni **Tóth Sándorné** és **Kóder Lászlóné** vegyésztechnikusok odaadó munkáját, akik a nem ritkán igen fáradtságos szénhidrátkémiai szintézisek egy részét végezték.

A kutatást pénzügyileg az **Országos Tudományos Kutatási Alap (OTKA I/3. 1721; T19339, T19413, T23138, T32124, T33130)** és a **Művelődési és Közoktatási Minisztérium (MKM K + F 13/94, 175/95, 233/96; FKFP 423/2000)**, illetve a biológiai vizsgálatok területén az **Egészségügyi Tudományos Tanács (ETT T-02/150/98, 01/2000)**, és a **Zsigmond Diabetes Alapítvány** támogat(ja)ta. A Lyoni Claude Bernard Egyetem kutatóival immár több mint tíz évre visszatekintő kooperáció az **MTA-CNRS Együttműködési Megállapodás**, valamint a **Magyar-Francia Kormányközi Tét Egyezmény** keretében kap(ott) támogatást.

7. IRODALOM

- [1] Lehmann J., *Kohlenhydrate - Chemie und Biologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1996.
- [2] Varki A., *Glycobiology* **1993**, *3*, 97-130.
- [3] Dwek R. A., *Biochem. Soc. Trans.* **1995**, *23*, 1-25.
- [4] Dwek R. A., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
- [5] Khan S. H., O'Neill R. A., *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1996.
- [6] Hanessian S., *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, New York, 1997.
- [7] Boons G. J., *Carbohydrate Chemistry*, Blackie Academic and Professional, London, 1998.
- [8] Györgydeák Z., Pelyvás I., *Monosaccharide Sugars - Chemical Synthesis by Chain Elongation, Degradation and Epimerization*, Academic Press, San Diego, 1998.
- [9] Musser J. H., Fügedi P., Anderson M. B. in *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Vol. 1 (Szerk.: Wolff M. E.), John Wiley & Sons, New York, 1995, pp. 901-947.
- [10] Hanessian S., *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon, New York, 1983.
- [11] Collins P. M., Ferrier R. J., *Monosaccharides - Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley & Sons, Chichester, 1995.
- [12] Bols M., *Carbohydrate Building Blocks*, John Wiley & Sons, New York, 1996.
- [13] Gabius H.-J., Gabius S., *Glycosciences*, Chapman & Hall, London, 1997.
- [14] Wong C.-H., Whitesides G. M. in *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*, Pergamon, 1994, pp. 252-311.
- [15] El Ashry E. S. H., Rashed N., Shobier A. H. S., *Pharmazie* **2000**, *55*, 251-262.
- [16] El Ashry E. S. H., Rashed N., Shobier A. H. S., *Pharmazie* **2000**, *55*, 331-348.
- [17] El Ashry E. S. H., Rashed N., Shobier A. H. S., *Pharmazie* **2000**, *55*, 403-415.
- [18] Winchester B., Fleet G. W. J., *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210.

- [19] Asano N., Nash R. J., Molyneux R. J., Fleet G. W. J., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1-36.
- [20] Winchester B., Fleet G. W. J., *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 471-483.
- [21] Legler G., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319-384.
- [22] Zechel D. L., Withers S. G., *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 11-18.
- [23] Bols M., *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8.
- [24] Lalégerie P., Legler G., Yon J. M., *Biochimie* **1982**, *64*, 977-1000.
- [25] Withers S. G., *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 1-11.
- [26] Ly H. D., Howard S., Shum K., He S., Zhu A., Withers S. G., *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 539-547.
- [27] Braun C., Brayer G. D., Withers S. G., *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26778-26781.
- [28] Konstantinidis A., Sinnott M. L., *Biochem. J.* **1991**, *279*, 587-593.
- [29] Srinivasan K., Konstantinidis A., Sinnott M. L., Hall B. G., *Biochem. J.* **1993**, *291*, 15-17.
- [30] Pakulski Z., *Pol. J. Chem.* **1996**, *70*, 667-707.
- [31] Hoberg J. O., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12631-12670.
- [32] Johnson L. N., *FASEB J.* **1992**, *6*, 2274-2282.
- [33] Martin J. L., Veluraja K., Ross K., Johnson L. N., Fleet G. W. J., Ramsden N. G., Bruce I., Orchard M. G., Oikonomakos N. G., Papageorgiou A. C., Leonidas D. D., Tsitoura H. S., *Biochemistry* **1991**, *30*, 10101-10116.
- [34] Johnson L. N., Acharya K. R., Jordan M. D., McLaughlin P. J., *J. Mol. Biol.* **1990**, *211*, 645-661.
- [35] Martin W. H., Hoover D. J., Armento S. J., Stock I. A., McPherson R. K., Danley D. E., Stevenson R. W., Barrett E. J., Treadway J. L., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 1776-1781.
- [36] Rath V. L., Ammirati M., Danley D. E., Ekstrom J. L., Gibbs E. M., Hynes T. R., Mathiowetz A. M., McPherson R. K., Olson T. V., Treadway J. L., Hoover D. J., *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 677-682.
- [37] Oikonomakos N. G., Skamnaki V. T., Tsitsanou K. E., Gavalas N. G., Johnson L. N., *Structure* **2000**, *8*, 575-584.

- [38] Hoover D. J., Lefkowitz-Snow S., Burgess-Henry J. L., Martin W. H., Armento S. J., Stock I. A., McPherson R. K., Genereux P. E., Gibbs E. M., Treadway J. L., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2934-2938.
- [39] Oikonomakos N. G., Schnier J. B., Zographos S. E., Skamnaki V. T., Tsitsanou K. E., Johnson L. N., *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 34566-34573.
- [40] Oikonomakos N. G., Tsitsanou K. E., Zographos S. E., Skamnaki V. T., Goldmann S., Bischoff H., *Protein Sci.* **1999**, *8*, 1930-1945.
- [41] Fosgerau K., Westergaard N., Quistorff B., Grunnet N., Kristiansen M., Lundgren K., *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, *380*, 274-284.
- [42] Watson K. A., Mitchell E. P., Johnson L. N., Cruciani G., Son J. C., Bichard C. J. F., Fleet G. W. J., Oikonomakos N. G., Kontou M., Zographos S. E., *Acta Cryst.* **1995**, *D51*, 458-472.
- [43] Krülle T. M., Fuente C., Watson K. A., Gregoriou M., Johnson L. N., Tsitsanou K. E., Zographos S. E., Oikonomakos N. G., Fleet G. W. J., *Synlett* **1997**, 211-213.
- [44]→**XVI** Ósz E., Somsák L., Szilágyi L., Kovács L., Docsa T., Tóth B., Gergely P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1385-1390.
- [45] Bichard C. J. F., Mitchell E. P., Wormald M. R., Watson K. A., Johnson L. N., Zographos S. E., Koutra D. D., Oikonomakos N. G., Fleet G. W. J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2145-2148.
- [46] Krülle T. M., Watson K. A., Gregoriou M., Johnson L. N., Crook S., Watkin D. J., Griffith R. C., Nash R. J., Tsitsanou K. E., Zographos S. E., Oikonomakos N. G., Fleet G. W. J., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8291-8294.
- [47] Fuente C., Krülle T. M., Watson K. A., Gregoriou M., Johnson L. N., Tsitsanou K. E., Zographos S. E., Oikonomakos N. G., Fleet G. W. J., *Synlett* **1997**, 485-487.
- [48] Watson K. A., Mitchell E. P., Johnson L. N., Son J. C., Bichard C. J. F., Orchard M. G., Fleet G. W. J., Oikonomakos N. G., Leonidas D. D., Kontou M., Papageorgiou A., *Biochemistry* **1994**, *33*, 5745-5758.
- [49] Gregoriou M., Noble M. E. M., Watson K. A., Garman E. F., Krülle T. M., Fuente C., Fleet G. W. J., Oikonomakos N. G., Johnson L. N., *Protein Sci.* **1998**, *7*, 915-927.
- [50] Oikonomakos N. G., Kontou M., Zographos S. E., Watson K. A., Johnson L. N., Bichard C. J. F., Fleet G. W. J., Acharya K. R., *Protein Sci.* **1995**, *4*, 2469-2477.
- [51] Agasimundin Y. S., Mumper M. W., Hosmane R. S., *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 911-923.
- [52] Pastor M., Cruciani G., Clementi S., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1455-1464.

- [53] Oikonomakos N. G., Kontou M., Zographos S. E., Tsitoura H. S., Johnson L. N., Watson K. A., Mitchell E. P., Fleet G. W. J., Son J. C., Bichard C. J. F., Leonidas D. D., Acharya K. R., *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin.* **1994**, 185-192.
- [54] Taylor C. M., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11317-11362.
- [55]→**XII** Somsák L., Sós E., Györgydeák Z., Praly J.-P., Descotes G., *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9121-9136.
- [56] Somsák L., Ferrier R. J., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1991**, *49*, 37-92.
- [57]→**XI** Kiss L., Somsák L., *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 43-52.
- [58]→**XXII** Somsák L., Nagy V., Docsa T., Tóth B., Gergely P., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 405-408.
- [59]→**XXIV** Somsák L., Nagy V., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1719-1727; Corrigendum 2247.
- [60] Kurzer F., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1982**, *32*, 285-398.
- [61] Wilkins D. J., Bradley P. A. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol. 4 (Szerk.: Katritzky A. R., Rees C. W., Scriven E. F. V.), Pergamon, Exeter, 1996, pp. 307-354.
- [62] Kikuchi D., Sakaguchi S., Ishii Y., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6023-6026.
- [63] Adinolfi M., Barone G., Guariniello L., Iadonisi A., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.
- [64]→**XXIX** Ósz E., Czifrák K., Deim T., Szilágyi L., Bényei A., Somsák L., *Tetrahedron* közlésre beküldve.
- [65] Czifrák K., *TDK dolgozat*, Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen, 2000.
- [66]→**III** Praly J.-P., Somsák L., Mahmoud S. H., El Kharraf Z., Descotes G., Farkas I., *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 201-216.
- [67]→**IV** Praly J.-P., Di Stéfano C., Somsák L., Descotes G., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 200-201.
- [68] Viehe H. G., Merényi R., Stella L., Janousek Z., *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 982-997.
- [69] Viehe H. G., Janousek Z., Merényi R., *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148-154.

- [70]→**XIV** Ősz E., Sós E., Somsák L., Szilágyi L., Dinya Z., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5813-5824.
- [71] Somsák L., Papp E., Batta G., Farkas I., *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 173-178.
- [72]→**XV** Gyóllai V., Somsák L., Györgydeák Z., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13267-13276.
- [73]→**XVII** Ősz E., Szilágyi L., Somsák L., Bényei A.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2419-2430.
- [74] Deim T., *Diplomamunka*, Kossuth Lajos Tudományegyetem, Szerves Kémiai Tanszék, Debrecen, 1999.
- [75]→**XIX** Somsák L., Kovács L., Gyóllai V., Ősz E., *Chem. Comm.* **1999**, 591-592.
- [76] Allen P. Z., *Meth. Carbohydr. Chem.* **1962**, *1*, 372.
- [77]→**VIII** Praly J.-P., Di Stéfano C., Descotes G., Faure R., Somsák L., Eperjesi I., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3329-3332.
- [78]→**XXIII** Praly J.-P., Di Stéfano C., Somsák L., *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 533-537.
- [79]→**XX** Gyóllai V., Somsák L., Szilágyi L., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3969-3972.
- [80] Deslongchamps P., *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1983.
- [81] Kirby A. J., *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, 1983.
- [82] Tvaroška I., Bleha T., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1989**, *47*, 45-123.
- [83] Thatcher G. R. J., *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, American Chemical Society, Washington, DC, 1993.
- [84] Graczyk P. P., Mikolajczyk M. in *Topics in Stereochemistry*, Vol. 21 (Szerk.: Eliel E. L., Wilen S. H.), John Wiley & Sons, New York, 1994, pp. 159-349.
- [85] Juaristi E., Cuevas G., *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton, 1995.
- [86] Perrin C. L., *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11901-11935.
- [87]→**XXI** Praly J.-P., Di Stéfano C., Somsák L., Hollósi M., Majer Z., Voelter W., *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 901-911.
- [88] Somsák L., Szabó M., *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 755-759.

- [89] Bényei A., Somsák L., nem közölt eredmények.
- [90] Tolstikov A. G., Tolstikov G. A., *Usp. Khim.* **1993**, *62*, 621-643.
- [91] Seeberger P. H., Bilodeau M. T., Danishefsky S. J., *Aldrichim. Acta* **1997**, *30*, 75-92.
- [92]→**XXV** Somsák L., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
- [93]→**VI** Somsák L., Németh I., *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 679-684.
- [94]→**XIII** Somsák L., Madaj J., Wiśniewski A., *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1075-1087.
- [95]→**IX** Kovács G., Gyarmati J., Somsák L., Micskei K., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1293-1296.
- [96]→**XVIII** Kovács G., Tóth K., Dinya Z., Somsák L., Micskei K., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5253-5264.
- [97]→**I** Somsák L., *Carbohydr. Res.* **1989**, *195*, C1-C2.
- [98]→**II** Somsák L., Bajza I., Batta G., *Liebigs Ann.* **1990**, 1265-1268.
- [99]→**VII** Mahmoud S. H., Somsák L., Farkas I., *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 91-104.
- [100]→**X** Somsák L., *Carbohydr. Res.* **1996**, *286*, 167-171.
- [101] Johnson C. R., Johns B. A., *Synlett* **1997**, 1406-1408.
- [102] Vidal T., Haudrechy A., Langlois Y., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5677-5680.
- [103] Campbell A. D., Paterson D. E., Raynham T. M., Taylor R. J. K., *Chem. Comm.* **1999**, 1599-1600.
- [104] Smoliakova I. P., *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 589-608.
- [105] Postema M. H. D., *C-Glycoside Synthesis*, CRC Press, Boca Raton, 1995, pp. 353-355.
- [106]→**XXVII** Tóth M., Somsák L., *Tetrahedron Lett.* közlésre elfogadva.
- [107]→**XXVIII** Tóth M., Somsák L., *Chem. Comm.* közlésre beküldve.
- [108] Kim S., Lee I. Y., Yoon J.-Y., Oh D. H., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5138-5139.
- [109] Pham-Huu D.-P., Petrušova M., BeMiller J. N., Petruš L., *Synlett* **1998**, 1319-1320.

- [110] Pham-Huu D.-P., Petrušova M., BeMiller J. N., Petruš L., *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 93-110.
- [111] Somsák L., Batta G., Farkas I., Párkányi L., Kálmán A., Somogyi Á., *J. Chem. Res., S* **1986**, 436-437.
- [112] Nakajima M., Itoi K., Takamatsu Y., Kinoshita T., Okazaki T., Kawakubo K., Shindo M., Honma T., Tohjigamori M., Haneishi T., *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293.
- [113] Haruyama H., Takayama T., Kinoshita T., Kondo M., Nakajima M., Haneishi T., *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1991**, 1637-1640.
- [114] Harrington P., Jung M. E., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5145-5148.
- [115]→~~XXVI~~ Somsák L., Kovács L., Tóth M., Ősz E., Szilágyi L., Györgydeák Z., Dinya Z., Docsa T., Tóth B., Gergely P., *J. Med. Chem.* közlésre beküldve.
- [116] Vasella A. in *Bioorganic Chemistry: Carbohydrates*, (Szerk.: Hecht S. M.), Oxford University Press, New York, 1999, pp. 56-88 and 556-559. *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 279399z.
- [117]→~~V~~ Somsák L., Praly J.-P., Descotes G., *Synlett* **1992**, 119-120.
- [118] Lindhorst T. K., *Essentials of Carbohydrate Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000, pp. 134-135.
- [119] Lai E. C. K., Morris S. A., Street I. P., Withers S. G., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1929-1937.
- [120] Kovács J., Pintér I., Kajtár-Peredy M., Somsák L., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15041-15050.
- [121] Dondoni A., Marra A., *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4395-4421.
- [122]→~~XXX~~ Somsák L., Czifrák K., Deim T., Szilágyi L., Bényei A., *Tetrahedron: Asymmetry* közlésre beküldve.

FÜGGELÉK

**Az összeállítás alapjául szolgáló eredeti közlemények*
megjelenésük időrendjében római számozással ellátva**

* A **XXV** áttekintő cikkből terjedelmi okok miatt csak a témához kapcsolódó oldalakat csatolom.