

DEBRECENI EGYETEM TERMÉSZETTUDOMÁNYI KAR
SZERVES KÉMIAI TANSZÉK

Dr. Györgydeák Zoltán

*Anomer glikopiranozil-azidok és N¹-glikopiranozilamino-guanidinek
előállítása, reaktivitása és konformációs sajátágaik vizsgálata*

*Tudományos eredmények összefoglalása
az MTA Doktora cím elnyeréséért*

Debrecen, 2002.

8382



TARTALOM

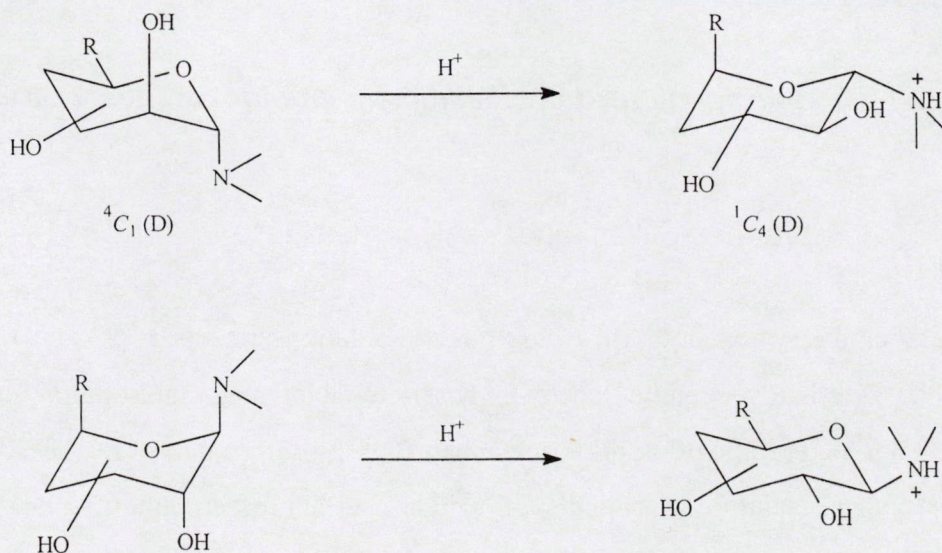
1. ELŐZMÉNYEK ÉS KUTATÁSI CÉLKITŰZÉSEK -----	2
2. ALKALMAZOTT VIZSGÁLATI MÓDSZEREK -----	3
3. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK -----	3
3.1. Glikopiranozil-azidok előállítására kidolgozott módszerek -----	3
3.1.1. 1,2- <i>transz</i> -Glikopiranozil-azidok előállítása -----	3
3.1.2. 1,2- <i>cisz</i> -Glikopiranozil-azidok előállítása -----	10
3.1.2.1. S _N 2-típusú átalakítások-----	10
3.1.2.2. 1,2- <i>cisz</i> -Azidok előállítása 2-es helyzetben nem résztvevő csoport esetén -----	14
3.2. A glikopiranozil-azidok szerkezete és konformációs sajátosságai -----	17
3.3. Glikopiranozil-azidok kémiai átalakításai -----	18
3.3.1. Az anomer-, és inverz anomer-effektus befolyása az <i>N</i> -szubsztituált pentopiranozidok konformációs viselkedésére-----	18
3.3.2. Glikozil-azidok átalakításai foszfinokkal és foszfittal. Anomer glikozilaminok és iminek előállítása -----	20
3.3.3. Glikozil karbodiimidek és ciánamidok szintézise -----	25
3.3.4. <i>N</i> ¹ -Glikopiranozil-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsavészterek szintézise, és felhasználásuk O-glikozidok előállítására -----	26
3.3.5. Aldózok reakciója aminoguanidinnel -----	27
4. AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSI LEHETŐSÉGEI -----	29
5. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS -----	30
6. IRODALOM -----	30

FÜGGELÉK (Az összeállítás alapjául szolgáló közlemények)

1. Előzmények és kutatási célkitűzések

A szénhidrátok alapköveiként tekintett gyűrűs -furanoid és piranoid- szerkezetű monoszacharidok jellemzője az anomer effektus, mely azt mondja ki, hogy az 1-es szénatomon található elektronegatív szubsztituens (OR vagy X) stabilabb axiális elrendeződés esetén, mint ekvatoriális helyzetben. E jelenség kísérleti tanulmányozása számos érdekes fejezettel gyarapította a sztereokémiát, illetve a szénhidrátkémiát: elemezték a kötésben fellépő dipólok taszítását és a negatív hiperkonjugációs kölcsönhatást. Magyarázták az effektust szabad elektronpárok kölcsönhatásával és a dipólok taszító és vonzóerejével: az elektron-delokalizációs erőkből, valamint térbeli tényezőkből létrejött kombinációs magyarázat szolgál manapság a legkielégítőbb magyarázattal az effektust illetően.

A fellépő hatások újabb színfolttal gyarapodtak az inverz anomer-effektus megismerésével. A gyűrűs szénhidrátok -elsősorban is a piranozidok C-1-es atomján helyet foglaló nitrogéntartalmú szubsztituensek (glikozil-aminok, -amidok vagy nukleozidok)- parciális töltésváltozásának vagy protonálódásának a hatása Lemieux úttörő megfigyelése szerint a piranóz-gyűrű konformációjának megváltozásával jár. A protonálás hatására az anomer-effektus megfordulását figyelhetjük meg, azaz a stabilabb axiális helyzetet elfoglaló csoportok a pozitívvá tett N-szubsztituens miatt ekvatoriális helyzet elfoglalására törekszenek, amely a kedvezményezett, pl. 4C_1 -(**D**)-konformációból a vegyületeket az 1C_4 -(**D**)-konformációba kényszeríti, mely folyamat ${}^1\text{H-NMR}$ -spektroszkópai mérés-módszerekkel követhető (1. ábra):



1. ábra

Az anomer szénatom különféle nitrogéntartalmú funkciós csoportjainak kialakítására alkalmasnak véltem az azido-csoportot, mely az ismert azid-átalakítások révén sokoldalúan továbbalakítható. Ez a változatos szerepe az azido-csoportnak képezi a gerincét vizsgálataimnak a glikopiranozil-azidok előállítása, szerkezetvizsgálata és szintetikus felhasználhatósága terén.

A könnyen áttekinthető, idevágó irodalomból ismert munkák rendszerezése (v. ö. [10]) azt mutatta, hogy a glikozil-azidok néhány képviselője volt csak ismeretes. Előállításuk halogénból a használt ezüst-azid veszélyes volta, illetve az akkoriban még nem használt dipoláros aprotikus oldószerek hiányában nehézkes eljárásnak bizonyult.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

Az itt ismertetni kívánt kutatómunka során a modern preparatív szerves kémia rendelkezésre álló makro- és félmikro-módszereit alkalmaztam. Az előállított termékeket kristályosítással és normál-, valamint közepes nyomású oszlopkromatográfiával tisztítottuk, minőségüket vékonyrétegekromatográfiával ellenőriztük.

Az új vegyületeket fizikai állandóik (olvadáspont, forgatóképesség) mérésével, spektroszkópiai adatainak felvételével (^1H - és ^{13}C -NMR, cirkulárdikroizmus, röntgen-diffrakciós adatok) és elemanalízis elvégzésével jellemeztük.

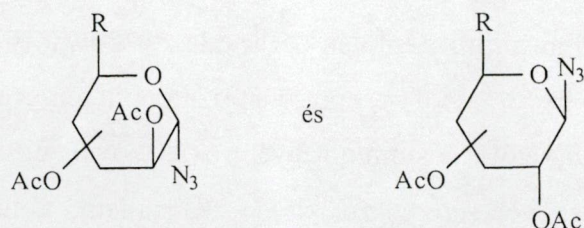
3. Új tudományos eredmények

3.1. Glikopiranozil-azidok előállítására kidolgozott módszerek

3.1.1. 1,2-*transz*-Glikopiranozil-azidok előállítása

A címben megadott 1,2-*transz*-glikozil-azidok szintézisét (2. ábra) a trimetilszilil-azid hozzáférhetősége tette lehetővé. Kísérleteimben megállapítottam, hogy acilezett pento- vagy hexopiranozidok diklórmetánban vagy kloroformban oldva készségesen reagálnak az anomer szénatomon trimetilszilil-aziddal a 2. ábrán bemutatott azidokká [1,3,5,8,9,10,13]. Az átalakítást bórtrifluorid-éterát vagy ón(IV)-klorid katalizálja. Ezzel a módszerrel a négy lehetséges 1,2-*transz*-D-pentopiranozil-azidot (2. ábra) és hat hexopiranozil-analógot igen

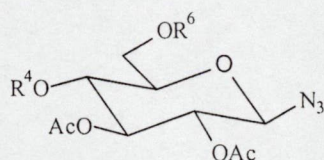
jó termeléssel állítottam elő [1] acilezett piranozidokból. Ugyanilyen jó hozam volt megfigyelhető benzoilezett D-mannopiranoz esetében [3]. A természetben előforduló 6-dezoxi-hexózokból rövid, 1 órás átalakítás adja az L-rhamnózból, L-fukózból és D-kinovózból a kívánt glikozil-azidokat, melyek szintén új vegyületek [5].



R = H, CH₂OAc, CH₃
Ac = acil (acetil, benzoil)

2. ábra

Eredményesen használtuk a módszert peracetilezett, redukáló diszacharidoknak (genciobióz, cellobióz, melibióz, maltóz, laktóz) 1,2-*transz*-1-azido-diszacharidokká történő átalakításához [9] (3. ábra):



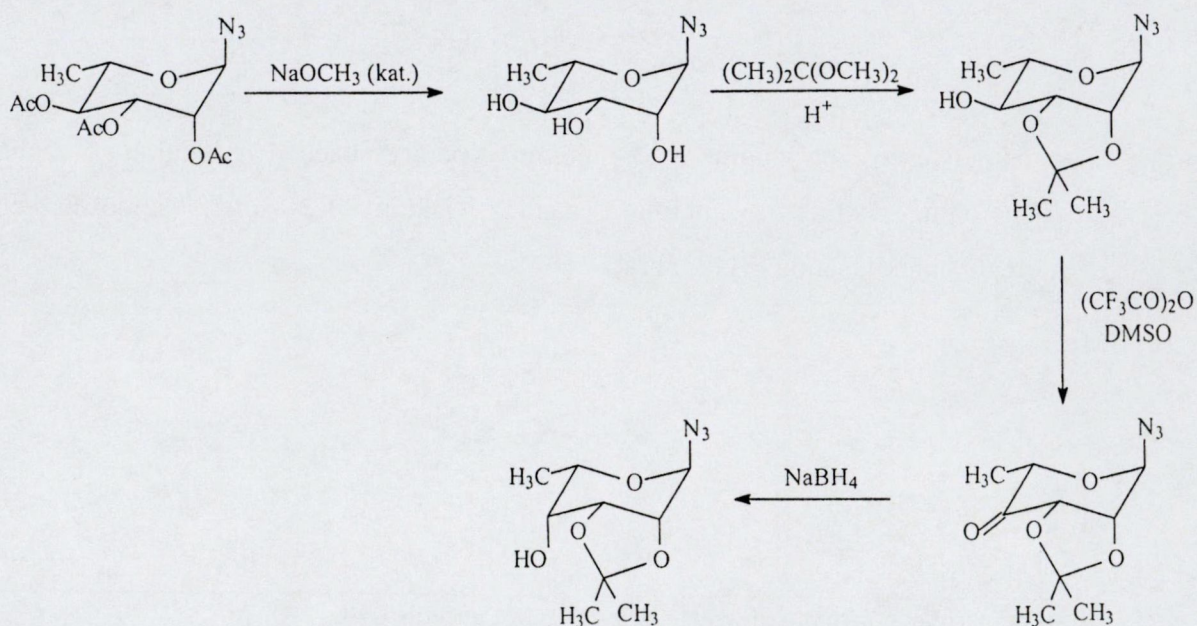
azid	R ⁴	R ⁶
β-hepta- <i>O</i> -acetil-maltozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-α-D-glükopiranozil	Ac
β-hepta- <i>O</i> -acetil-laktozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glükopiranozil	Ac
β-hepta- <i>O</i> -acetil-cellobiozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galaktopiranozil	Ac
β-hepta- <i>O</i> -acetil-melibiozil-azid	Ac	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-galaktopiranozil
β-hepta- <i>O</i> -acetil-genciobiozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil-β-D-glükopiranozil	Ac

3. ábra

Bármelyik azidra megállapítható volt, hogy nem robbanékony és évtizedekig tárolható napfény kizárásával.

A Lewis-sav által katalizált reakció lefutását oxokarbénium-ion keletkezésével magyaráztam, mely a Tipson-Baker-szabálynak megfelelően *transz*-felyülást szenved: a glikozil-azid keletkezése egyértelmű folyamat.

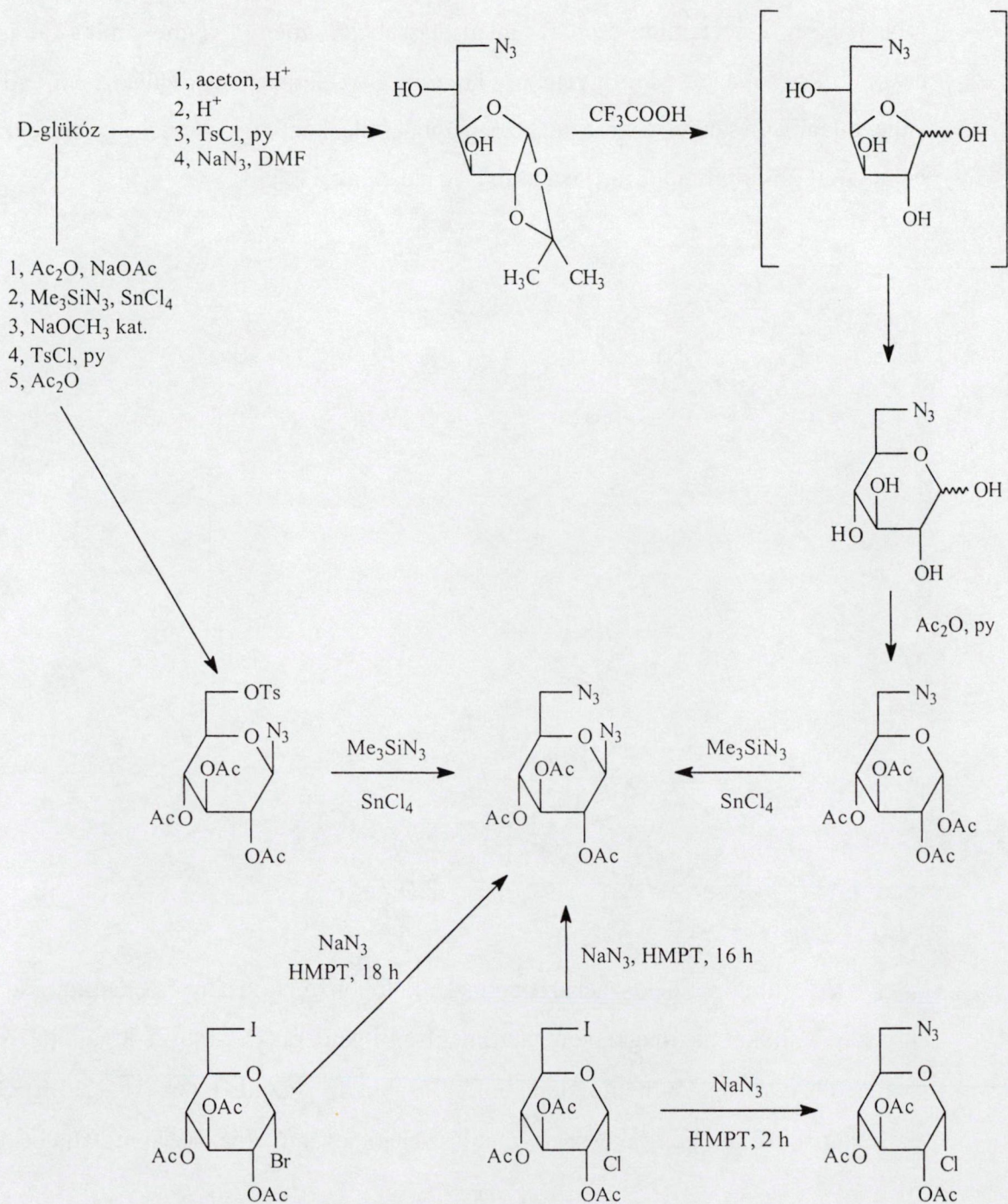
A természetben elő nem forduló konfigurációjú 6-dezoxi-L-talopiranozil-azidok az előbbieken 89 %-os hozammal nyert 2,3,4-tri-O-acetil- α -L-rhamnopyranozil-azidból nyertem az alábbi úton: Zemplén-dezacetilezést követően az acetálcsoportokhoz kedvező térállású 2-es és 3-as OH-csoportokat izopropilidén-acetállá alakítottam. A szabadon maradt OH-funkciót Yoshimura-Swern-oxidációval ulozil-aziddá alakítva a terméket NaBH_4 segítségével sztereoszelektíven redukáltam: a hidrid-anion támadása az ábrán bemutatott axiális OH-csoportot tartalmazó *talo*-azidot eredményezi (4. ábra):



4. ábra

A szabad OH-csoportot tartalmazó vegyületből az α -L-talopiranozil-azid származékai is előállíthatók [5].

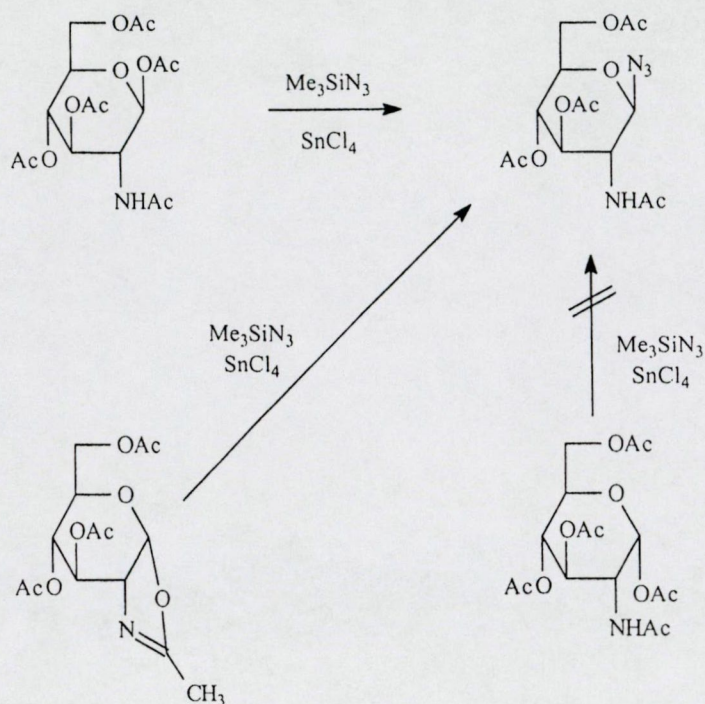
Könnyen megoldható volt a 6-szubsztituált hexopiranozil-azidok előállítása is az előbbi elv alkalmazásával [8]: a D-glüko-sorban a 2,3,4-tri-O-acetil-6-azido-6-dezoxi- β -D-glükopiranozil-azidhoz vezető átalakításokat az 5. ábra foglalja össze:



5. ábra

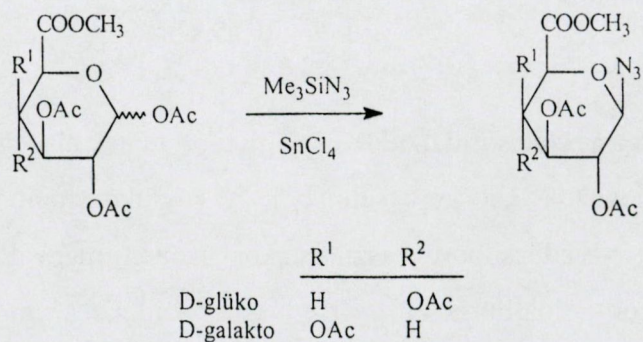
A természetes glikozidok és *N*-glikoproteinek alapegységeként előforduló 2-amino-2-dezoxi-hexózok két képviselőjéből, a D-glukózaminból és a D-galaktózaminból a megfelelő *N*-védőcsoport használatakor szintén megvalósítható volt a kívánt azidoszarmazékok előállítása [6]. Ezek az azidok a modern glikoprotein-szintézisek kulcsvegyületeit képezik. *N*-acetyl- vagy *N*-ftaloil-D-glukózamint, illetve *N*-acetyl-D-galaktózamin β -peracetilezett piranoziddá alakítva a kapott észterek trimetilszilil-aziddal, SnCl_4 -katalízis segítségével 1,2-*transz*-2-acilamino-2-dezoxi-azidokká alakíthatók: a

folyamat a 2-acetamido-csoport miatt lassabban megy végbe, mint a megfelelő hexopiranozidoknál. Megfigyeltem, hogy az α -peracetyl-vegyület nem ad azidot, változatlanul visszanyerhető a reakcióelegyből. Elsőként figyeltem meg, hogy a 6. ábrán bemutatott glükopirano[1,2-*d*]oxazolin is aziddá alakul [6]:



6. ábra

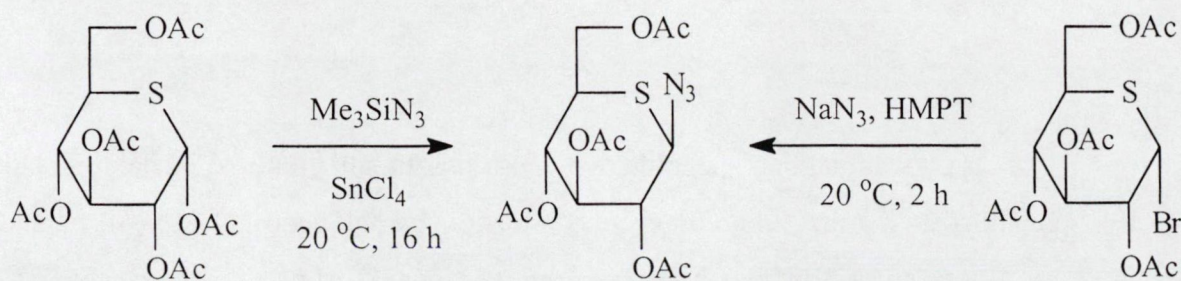
A glikopeptidok/szacharopeptidok különböző típusainak előállítására alkalmas uronsav-azidokat is megkaptam a trimetilszilil-azid ón(IV)-klorid kiváltotta reakcióban peracetylizett uronsav-metilészterekből. A 7. ábra az 1-azido-1-dezoxi-2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-galakto-, ill. -glükopiránuronsav metilészter jó hozamú előállítását mutatja be [12].



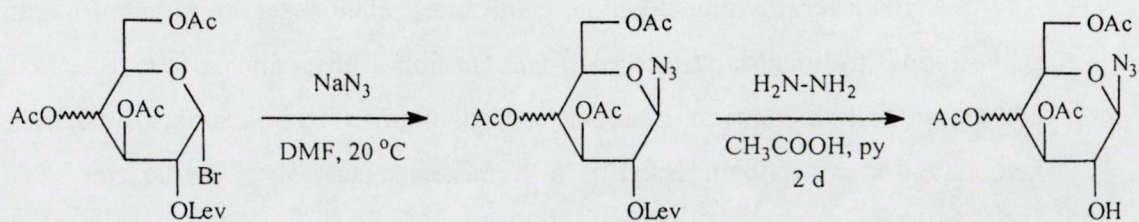
7. ábra

A módszer további alkalmazására adott lehetőséget az N-acetil-neuraminsav (5-aceta-mido-3,5-didezoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-ulopiránoszonsav) használata, ahol a kva-terner reakciócentrum szerepét vizsgálhattam az azid-csoport bevitelének sztereokémiájával kapcsolatban. Sikerült a természetes savból a metilészter per-O,N-acetil-származékának előállítására “egyfazék-eljárást” kidolgoznom. Figyelemreméltó volt, hogy a C-3-dezoxi-funkció ellenére igen jó hozammal, egységesen nyertem a 2-azido-5-acetamid-4,7,8,9-tetra-O-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero-β-D-galakto-non-2-ulopirán-oszonsav metilésztert, melynek anomer konfigurációját az α-anomerrel (3.2. fejezet, 17.ábra) összehasonlítás révén tudtam egyértelműen hozzárendelni [15].

Az 1,2-transz-glikopiranozil-azidok sorába illesztettem egy gyűrűs tiocukor, az 5-tio-D-glükopiranoz aziddá történő átalakítását is [16]. A trimetilszilil-azid és a penta-O-acetil-5-tio-α-D-glükopiranoz SnCl₄-katalizált átalakítása mérsékelt hozammal adja a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio-β-D-glükopiranozil-azidot. Ennél a folyamatnál jobb hozammal kapjuk a kívánt terméket, ha dipoláris aprotikus oldószerben reagáltatjuk a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio-α-D-glükopiranozil-bromidot nátrium-aziddal (8. ábra):



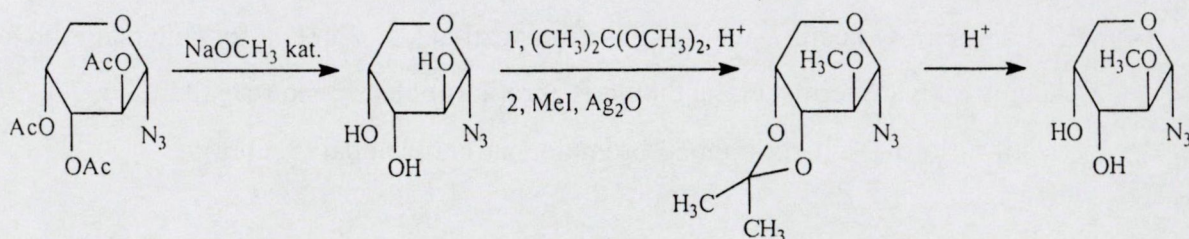
Módszeremet felhasználtam a 2-es helyzetben szabad glüko-, és galaktopiranozil-azidok 1,2-transz-anomerjeinek előállítására is. Az ismert 2-O-levulinoil-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-glüko-ill. -galaktopiranozil-bromidokból kaptam a megfelelő azidokat, majd a levulinoil-csoportot az acetil mellől el tudtam távolítani hidrazin-hidráttal piridínium-acetáttal puffertolt közegben (9. ábra). A szabad OH-csoportot tartalmazó vegyületek metilezése az egyébként bonyolultabban hozzáférhető 2-O-metiléterekhez vezetett [4].



Lev = $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$

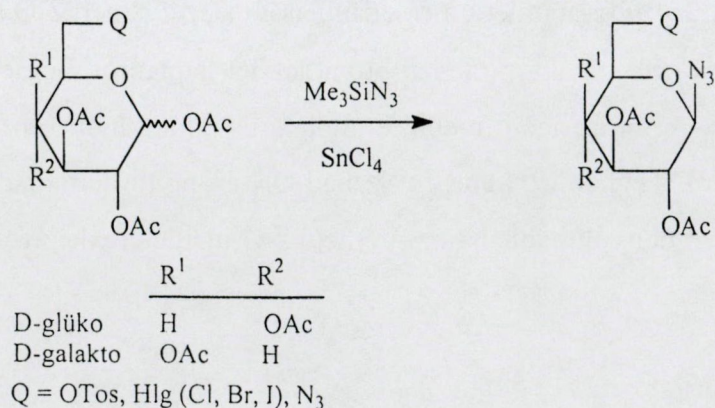
9. ábra

A pentopiranozil-azidok körében a 2-O-metil-arabinopiranozil-azidot állítottam elő hasonló módon, mikoris a szabad azidot 3,4-O-izopropilidén-származékká alakítottam, melyből metil-jodiddal megkapható volt a 10. ábrán bemutatott célvegyület [4]:



10. ábra

A továbbiakban megoldottam a 6-szubsztituált glüko- és galaktopiranozil-azidok előállítását is: a megfelelő 6-helyzetben tozil- vagy halogeno-galakto-, ill. -glükopiranozil-azid peracetil-származékai készségesen képződnek trimetilszilil-azid és ón(IV)-klorid hatására (11. ábra) (v.ö. [5]). Ezen az úton a 6-azido-glikopiranozil-azidok két képviselőjét is sikerült megkapnom.



11. ábra

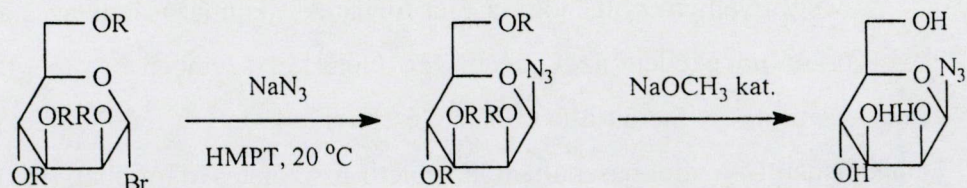
Megfigyelhető volt, hogy a 6-O-tozilátok alkalmazásakor az átalakítás időtartama 10-14 órára növekedett az O-acetil-vegyületekkel szemben. A megfelelő 1,6-diazidok kíméletesen elkészíthetők a szulfonsav-észterekből vagy a halogenidekből is: a nukleofil átalakításban Li-azidot használtam hexametil-foszforsav-triamidban (HMPT-ben).

A 6-azido-2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glükopiranozil-azid előállítása során észleltem, hogy a 6-dezoxi-6-jód-2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-klorid használata esetén sikerül az átalakítást két lépésben lefolytatni, és az átmenetileg képződő 6-azido-2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot el tudtam különíteni. Ez a klorid is átalakító természetesen azid-ionnal HMPT-ben a kívánt diaziddá [8]. Mindezeket az átalakításokat a 5. ábrán láthatjuk.

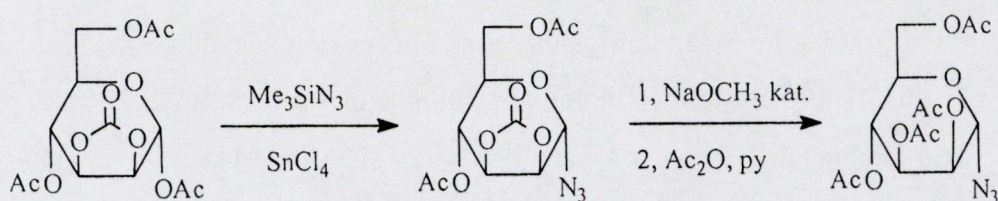
3.1.2. 1,2-*cisz*-Glikopiranozil-azidok előállítása

3.1.2.1. S_N2-típusú átalakítások

Vizsgálataim megindításakor az egyetlen ilyen ismert vegyület a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-azid volt, melynek előállítása hosszadalmas és nem általánosítható utat követ. A célul kitűzött 1,2-*cisz*-konfigurációjú azidokat a kísérleteim során úgy tudtam előállítani, hogy a hexametil-foszforsav-triamid, mint újonnan alkalmazott dipoláris aprotikus oldószer alkalmazását próbáltam meg a glikopiranozil-haloidok azid-ionnal kiváltott nukleofil szubsztitúciójában. Ebben az átalakításban a korábban használt dimetil-formamid, formamid és dimetil-szulfoxid alkalmasságát tanulmányozva megállapíthattam, hogy átmenetileg oxokarbénium-ion keletkezik, melyet az alkalmazott azid-ion mindig 1,2-*transz*-azid keletkezése közben nyitott fel. A HMPT segítségével meg lehet előzni az oxokarbénium-ion képződését és formálisan S_N2-reakcióban kapjuk a halogenózból az azidot. Ilymódon azokra a védett glikozil-haloidokra van szükség a tervezett átalakításokhoz, melyek 1,2-*transz*-konfigurációjúak. Az acetilezett és benzoilezett α -D-mannopiranozil-bromidok ennek értelmében valóban S_N2-folyamatban adták a várt 1,2-*cisz*-azidokat (12. ábra). A szabad β -D-mannopiranozil-azid szerkezet-vizsgálata is igazolta az 1,2-*cisz*-konfigurációt, ilymódon a három munkacsoport által is tévesen β -nak vélt vegyületet elő tudtam állítani és bizonyítottam a korábban nyert vegyület valójában α -konfigurációját. Hozzáférhető az α -azid a résztvevő csoportot nem tartalmazó 1,4,6-tri-O-acetil-2,3-O-karbonil- α -D-mannopiranózból is [3]. Az e téren elvégzett átalakításokat a 12. ábra foglalja össze:

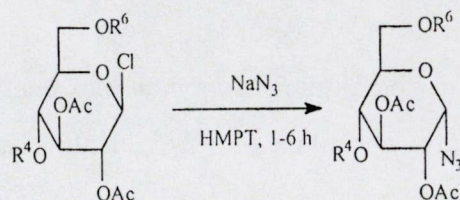


R = CH₃CO-, C₆H₅CO-



12. ábra

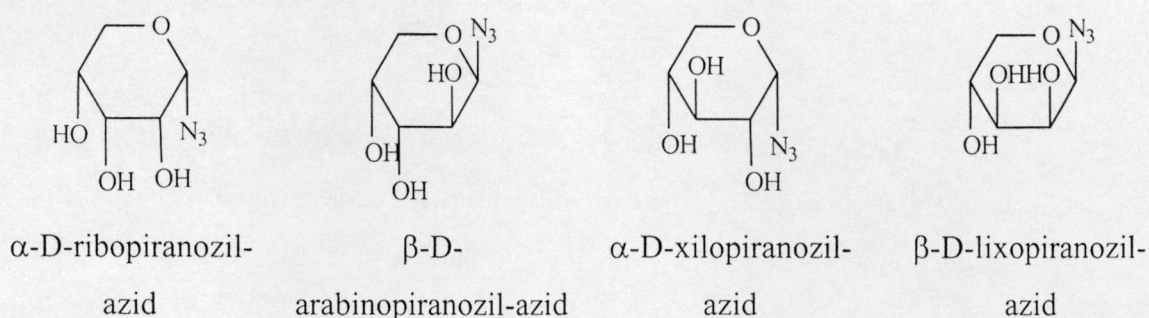
A folyamatot alaposan megvizsgálva megállapítottam, hogy a végrehajtott átalakítás általánosítható. Ily módon megkaptam a 13. ábrán feltüntetett 1,2-*cisz*-azidokat a megfelelő rendszerint ismert- acetilezett 1,2-*transz*-glükopiranozil-haloidokból. Kedvezőnek bizonyult [6,8] a glükopiranozil-kloridok használata.



azid	R ⁴	R ⁶
2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glükopiranozil-azid	Ac	Ac
α -hepta- <i>O</i> -acetyl-maltozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- α -D-glükopiranozil	Ac
α -hepta- <i>O</i> -acetyl-laktozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil	Ac
α -hepta- <i>O</i> -acetyl-cellobiozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galaktopiranozil	Ac
α -hepta- <i>O</i> -acetyl-melibiozil-azid	Ac	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-galaktopiranozil
β -hepta- <i>O</i> -acetyl-genciobiozil-azid	2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil	Ac

13. ábra

A szerkezetvizsgálatokhoz -összehasonlító anyagként is- szükséges volt a pentopiranoz-sor 1,2-*cisz*-azidjainak az előállítását. Az ennek megfelelő 1,2-*transz*-kloridokat a peracetyl-származékokból kinetikus reakcióban, AlCl_3 használatával állítottam elő. Az így nyert kloridok instabilitása miatt [7] az aziddá történő továbbalakítást késedelem nélkül el kell végezni. A módszer kidolgozása lehetővé tette mind a 4 lehetséges 1,2-*cisz*-pentopiranozil-azid előállítását, mikoris a kapott tri-O-acetyl-származékokból Zemplén-dezacetilezéssel nyertem a szabad azidokat (14. ábra):

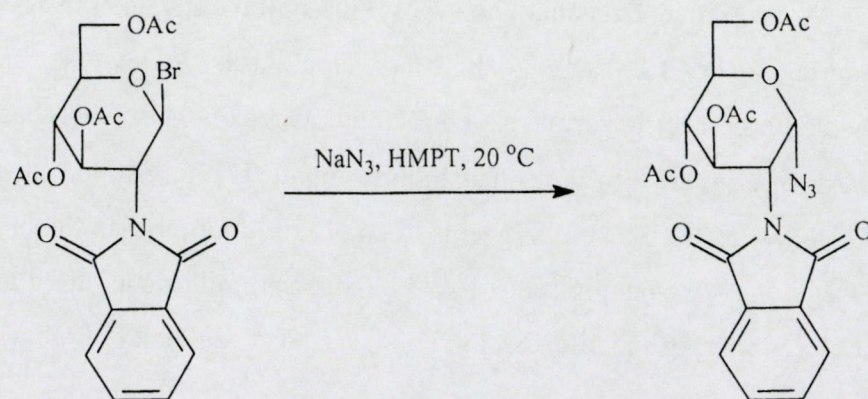


14. ábra

Az *arabino*-sorban nem volt ismeretes semmilyen α -halogenóz. Megállapítottam, hogy az 1,2,3,4-tetra-O-acetyl- β -D-arabinopiranoz és az AlCl_3 reakciójában keletkezik az igen labilis 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-arabinopiranozil-klorid, de néhány óra leforgása alatt exszikkátorban tartva is izomerizál a stabilis β -kloriddá.

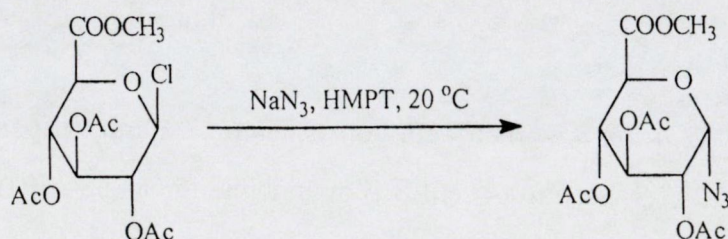
A vizsgált diszaccaridok körében is (13. ábra) célszerűnek bizonyult a kinetikus termékként keletkező -az 1,2-*cisz*-azidok előállításához szükséges- kloridok jellemzéséről lemondani, és az okta-O-acetyl-diszaccaridok kloriddá alakítása során kísérletileg optimálisnak talált időpont után a reakcióelegyben lévő nyersterméket késedelem nélkül az állékony 1,2-*cisz*-aziddá alakítani [9].

A 2-amino-2-dezoxi-hexózok körében egy esetben sikerült a fenti $\text{S}_{\text{N}}2$ -típusú átalakítás megvalósítása [6]: a 3,4,6-tri-O-acetyl-2-dezoxi-2-ftálimido- β -D-glükopiranozil-bromid hozzáférhető, az α -anomertől frakcionált kristályosítással elválasztató halogenóz, melyből elkészítettem az eddig egyetlen ismert 1,2-*cisz*-aminocukor-azidot (15. ábra) 74 %-os hozammal:



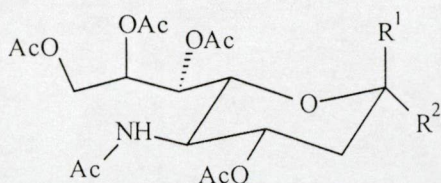
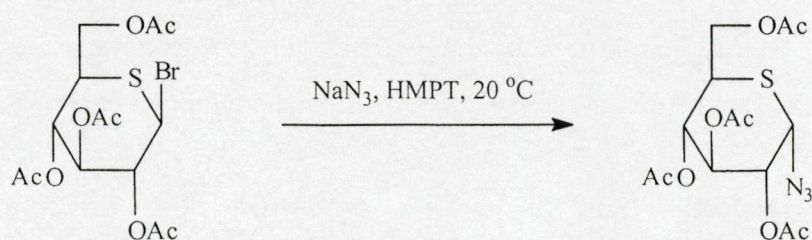
15. ábra

Az uronsavakból származtatható glikozil-azidokra is kiterjeszhető volt a fentiekben vázolt átalakítás. A 2,3,4-tri-O-acetil-1-klór- β -D-glükopiránuronsav-metilészterből az új azido-vegyület mérsékelt hozammal előállítható a 16. ábrán bemutatott módon [12]:



16. ábra

Az 1,2-*cisz*-glikopiranozil-azidok terén megvalósítottam végezetül a 2,3,4,6-tetra-O-acetil-5-tio- α -D-glükopiranozil-azid [16] valamint a 2-azido-5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetil-3,5-didezoxi-D-glicero- α -D-galakto-non-2-ulopiránoszonsav metilészter [15] előállítását is (17. ábra). Nehézséget az előbbinél a megfelelő halogénóz rendkívül kis hozammal járó előállítása jelenti, míg az utóbbinál a szükséges klorid és a termék relatíve jó vízoldhatósága zavaró a preparatív munkában.



$R^1 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^2 = \text{N}_3$ α -"neuraminil"-azid

$R^1 = \text{N}_3, R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ β -"neuraminil"-azid

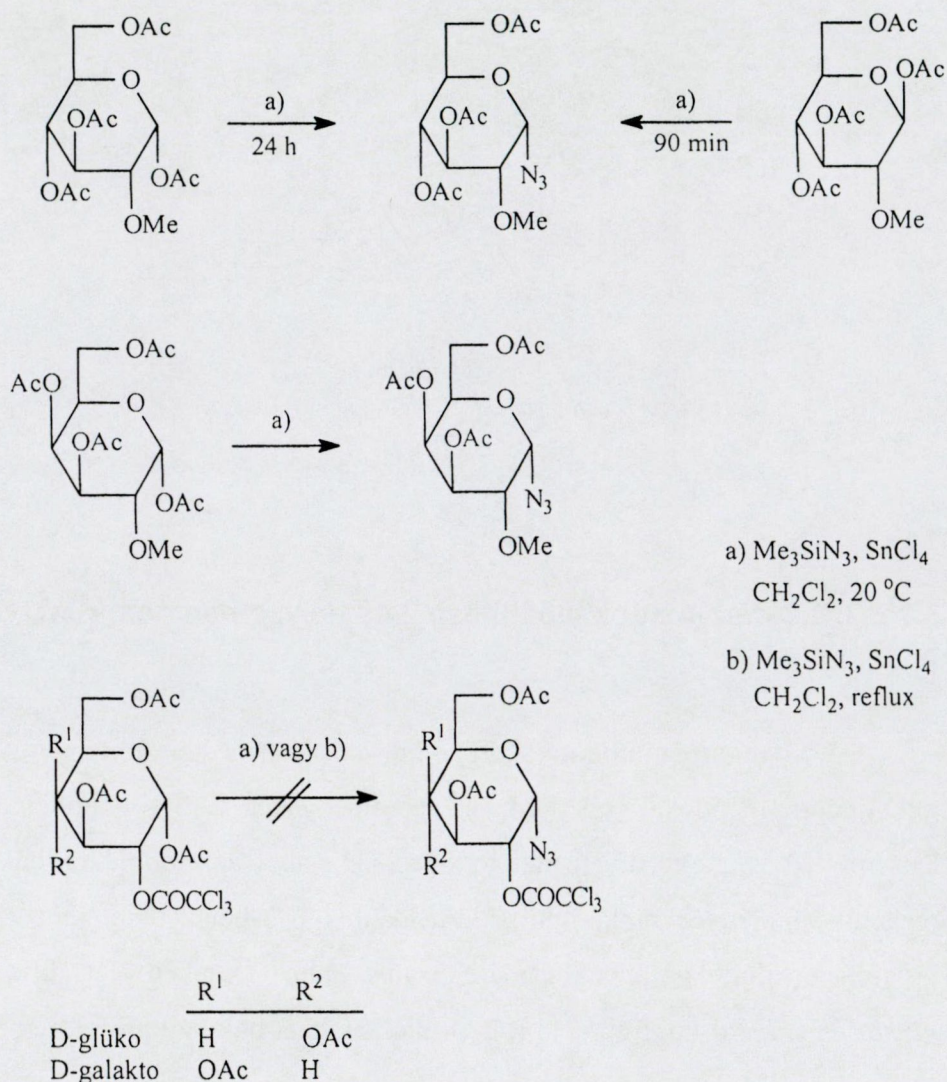
17. ábra

3.1.2.2. 1,2-*cisz*-Azidok előállítása 2-es helyzetben nem résztvevő csoport esetén

Az oxokarbénium/dioxokarbénium-ion intermedier képződése révén 1,2-*transz*-glikopiranozil-azidokat nyertem, az eredményeket a 3.1. pontban foglaltam össze. Kézenfekvő volt egy olyan utat is kipróbálni, ahol az előbbiekez hasonlóan $\text{S}_{\text{N}}2$ -típusú reakciókörülményeket alakítunk ki, például a C-2-helyzetben nem résztvevő csoportot tartalmazó kiindulási anyagot alkalmazunk. Ennek az elképzelésnek a megvalósítására a *glükó*- és *galakto*-konfigurációjú 2-O-metilétereket használtam fel peracetilezett formában [4].

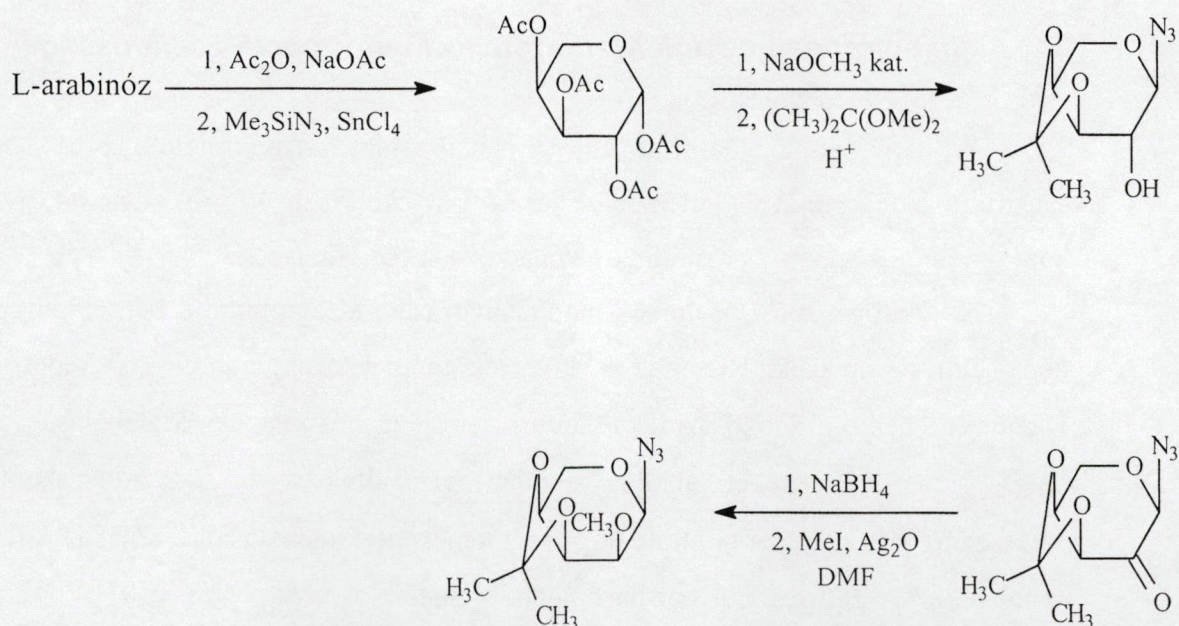
A 18. ábrán a *glükó*-sorra bemutatott átalakítás eredménnyel járt és megkaphatók voltak a kizárólagos 1,2-*cisz*-termékként képződő 2-O-metil-glükopiranozil-azidok. Az anomer szénatomon végbemenő folyamatra hatással van a kiindulási anyag konfigurációja: 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-metil- β -D-glükopiranozóból 90 perc alatt képződik az ábrázolt α -azid, míg az α -pentaacetát átalakításához azonos körülményeket választva 1 nap szükséges. Ily módon bizonyítottnak vehető, hogy inverzióval zajlik a 2-O-metil- α -azidok képződése. Preparatív szempontból tehát kihasználhatjuk ezt a megfigyelést és nem szükséges a tiszta anomereket előállítani ahhoz, hogy a terméket megkapjuk: elegendőnek bizonyult a szintetikusán egyszerűbben kapható α, β -1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-O-metil-D-glükopiranozóból kiindulni [4].

Megfigyeltük továbbá, hogy a 2-es helyzetű triklóracetil-csoport esetében a kívánt átalakítás sem a *glüko*-, sem a *galakto*-sorban nem megy végbe (18. ábra).



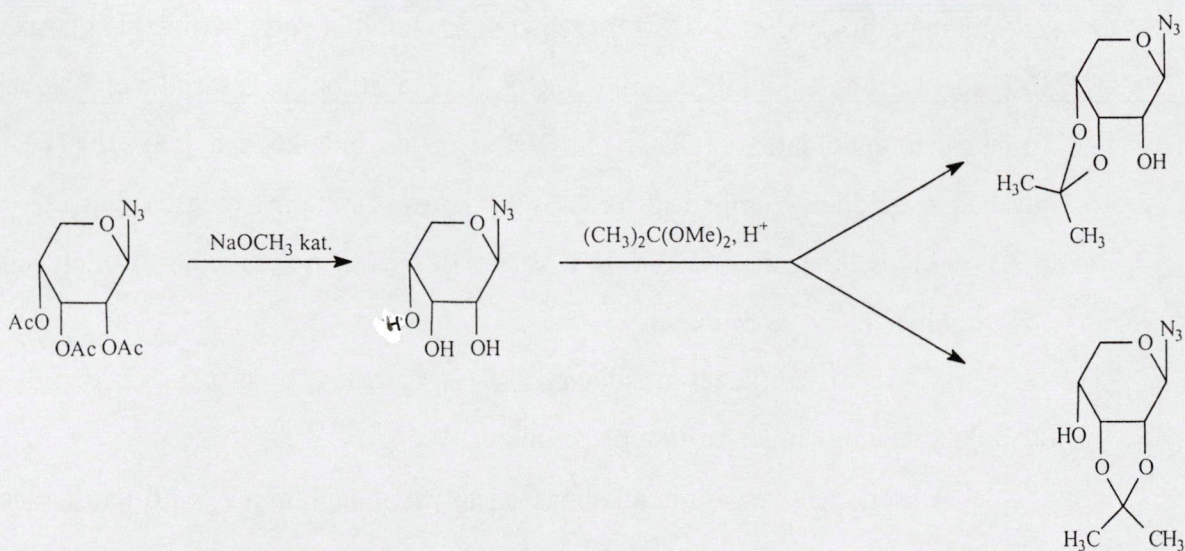
18. ábra

Az azidok előállítása során a ritka pentózként számontartott L-ribóz nem állt rendelkezésemre. A 19. ábrán bemutatott átalakítással sikerült az 1,2-*cisz*-piranozil-azid-származékát, a 3,4-O-izopropilidén-2-O-metil- α -L-ribopiranozil-azidot előállítani a 3. ábrán kialakított elv alkalmazásával. A szintetizált α -L-arabinopiranozil-azid acetálozása és az ezt követő oxidáció és redukció simán eredményezte a bemutatott L-sorbéli azidszármazékot:



19. ábra

Megmutattam -egyszerűség kedvéért a tükörképi β -D-ribopiranozil-azidon, hogy a közvetlen út a 2-O-metiléter előállításához nem alkalmas [4]. Ha ugyanis a β -D-ribopiranozil-azidot ismert módon 2,2-dimetoxi-propánnal acetállá alakítjuk, akkor a szükséges 3,4-O-izopropilidén- és a nem kívánt 2,3-O-izopropilidén-származék együtt keletkezik 10:26 arányban, és a helyzetizomereket kromatográfiásan nem sikerül szétválasztani (20. ábra):



20. ábra

3.2. A glikopiranozil-azidok szerkezete és konformációs sajátosságai

A nagyszámú előállított glikopiranozil-azidot a megfelelő ^1H - és ^{13}C -NMR-spektrumok felvételével jellemeztük és a kiértékeléssel átfogó adatokat nyertünk a konfigurációjukra, konformációjukra vonatkozóan oldatfázisban.

A konformációs viszonyok tanulmányozására a legjobban a pentopiranozil-azidok képviselői alkalmasak. Bemutattuk, hogy az anomer-effektus fontos szerepet játszik az acetilezett pentopiranozil-azidok konformációs egyensúlyának kialakulásában [1]. A $J_{\text{H}_4,\text{H}_5}$ -csatolási értékeket alapul véve megvizsgáltuk a fenti azidok konformációs viselkedését [1,7], és azt találtuk, hogy az anomer-effektus hatását illetően az azido-csoport mintegy az O-acetil-csoporthoz hasonlóan viselkedik.

A sztereoelektron-jelenségek megnyilvánulnak a glikopiranozil-azidok által mutatott *exo*-anomer-effektus esetében is. Vizsgáltuk az azid oktáns-szabályt az acetilezett glikopiranozil-azidok cirkulárdikroizmusát mérve, és megállapítottuk, hogy a szabályt sikeresen lehet a glikopiranozil-azidokra alkalmazni [1]. Így az α -piranozil-azidok negatív Cotton-effektust mutatnak. Kimutattuk továbbá, hogy ez független a piranozgyűrű aktuális konformációjától. Méréstechnikai nehézségek léptek fel a β -D-mannopiranozil-azid származékainak CD-viselkedésével kapcsolatban [3].

A szerkezeti sajátosságok tanulmányozását elvégeztük a 2,3,4-tri-O-acetil- β -D-arabinopiranozil-azid röntgenszerkezet-vizsgálata segítségével. A monoklin kristály adatai azt mutatták, hogy ideális $^1\text{C}_4$ (D)-szék konformációjú a vegyületünk [11], azaz az N₃- és C-4 acetil-csoport axiálisan, míg a C-2, C-3 acetilek ekvatoriálisan helyezkednek el. Érdekes, hogy oldatban (CDCl_3 és C_6D_6) éppen ellenkező a helyzet [7]. A korábban vizsgált α -aziddal szemben itt az O-5-C-1 kötés (140.8pm) megrövidült (az α -nál 142.7 pm), és kiemelkedő az O-5-C-1-N-1-N-2 torziós szög értéke (-39.8°), amely sokkal kisebb az α -anomer 75.6° -os értékénél.

A kristályszerkezet meghatározása is igazolta, hogy az 1,2-*cisz*-glikopiranozil-azidoknál is megvan az *exo*-anomer-effektus.

A szerkezetvizsgálatra alkalmas kristályokat kaptam a 2,3,4,6-tera-O-acetil-5-tio- β -D-glükopiranozil-azidból is. A szerkezetvizsgálat azt mutatta, hogy a molekula az oldatfázissal egyező $^4\text{C}_1$ -(D)-konformációjú. Összevetve az oxigén-analagonokkal, a gyűrűt alkotó C-1 és C-5 között helyet foglaló S-atom kifelé "nyomja", bővíti a gyűrűt, így az S-1-C-1 kötés hossza 182.7 pm és az S-1-C-1-N-1-N-2 torziós szög -67.3° .

Az oldatban végzett konformációs vizsgálatokat az a cél vezette, hogy általánosítható következtetéseket lehessen levonni az 1,2-*cisz*- és 1,2-*transz*-azidok NMR-spektroszkópiai viselkedését illetően. A gyűrűs acetál-csoportot is tartalmazó molekulák esetében megfigyelhető volt, hogy a piranóz-gyűrűvel kondenzált dioxolán-gyűrű torzulást okoz a megszokott szék/kád-konformációnál. Az acetyl- vagy benzoil- védőcsoportot tartalmazó azidok jól jellemezhetőek voltak a δ_{H-1} és a $J_{H1,H2}$ -értékekkel [1,3,4,5,7,10,12,16], illetve a ^{13}C -spektrumok vizsgálatában érvényesnek bizonyult a csatolási állandókra az

$$^1J_{\text{C1,Hekv}} \approx ^1J_{\text{C1,Hax}} + 10 \text{ Hz}$$

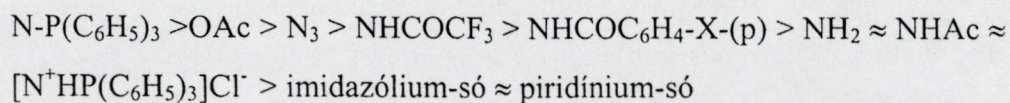
szabály [6].

Úgy találtuk, hogy a H-3_{ax} proton csatolási értékei jellegzetesek az anomer neuraminil-azidoknál: az α -anomer esetében ez a C-1 és a C-2 irányában is nagy érték, míg a β -anomernél ugyanezek kis értéket mutatnak.

3.3. Glikopiranozil-azidok kémiai átalakításai

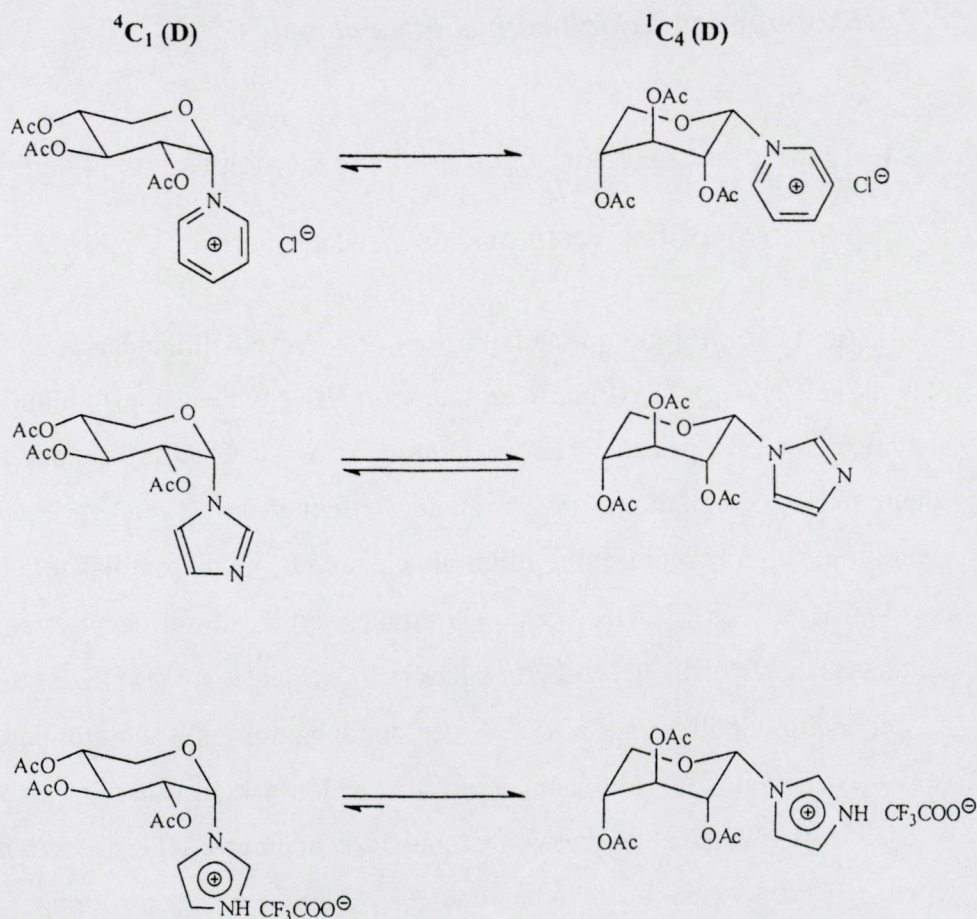
3.3.1. Az anomer-, és inverz anomer-effektus befolyása az *N*-szubsztituált pentopiranozidok konformációs viselkedésére

Az 1,2-*transz*-glikopiranozil-azidok könnyű előállíthatóságának birtokában hozzá tudunk kezdeni egy nagyobb, *N*-en szubsztituált vegyületcsoport előállításához. Ezekről a vegyületektől azt vártuk, hogy konformációs viselkedésük tanulmányozásával új ismereteket nyerhetünk az inverz anomer-effektus természetére vonatkozóan. Ehhez a pentopiranozil-sor képviselőit állítottuk elő abból a megfontolásból, hogy a hexopiranozokon lévő 5-ös CH₂OH -csoport a piranóz-gyűrű konformációját erőteljesen befolyásolja, azaz ekvatoriális helyzet elfoglalására törekszik (l. 1. ábra). Szerettük volna megfelelő vegyületek előállítása révén az *N*-pentopiranozidok nitrogén-atomjának elektronegatív vagy -pozitív jellegét változtatni, hogy ily módon a konformerek viszonyának meghatározása révén következtetéseket vonhassunk le az anomer-effektus megnyilvánulása tekintetében. E törekvésünkben központi helyet kapott az azid-csoport, melyből számos vegyülettípust lehet előállítani. A kapott -főképp 1,2-*transz*-vegyületek a négy lehetséges D-pentopiranoz esetén az alábbi csökkenő sorrendben mutattak anomer-effektust [2]:



Egy gyakorlati megnyilvánulását figyeltük meg az anomer-effektusnak az α -mannopiranozil-azid acetilezett származékának redukciójakor [2]. A katalitikus hidrogénezés és az azt követő acetilezés az *N*-1-acetamido-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -*D*-mannopiranozt adja, azaz az acetamido-csoport gyenge anomer-effektusa a stabilabb származékhoz vezető reakciót nem tudja ellensúlyozni (1. 3.3.2. fejezet).

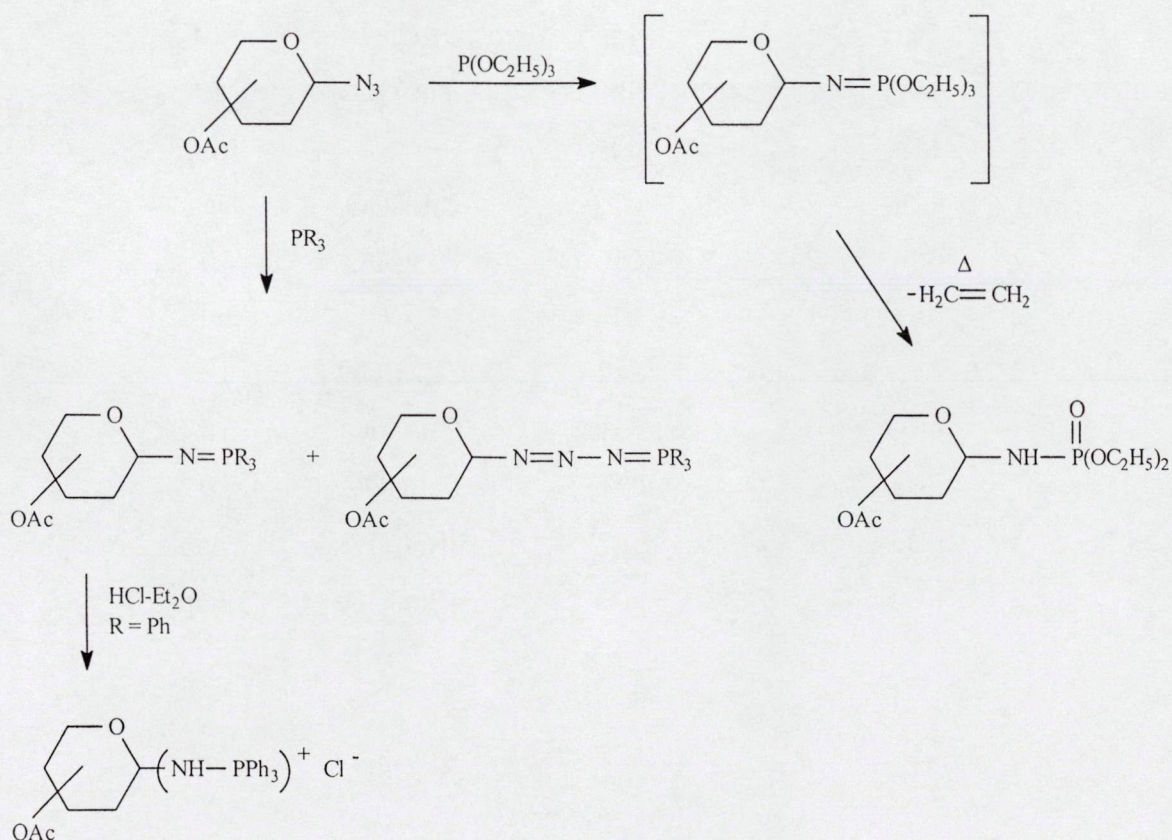
Munkám eredményeképpen mintegy középen állónak tekinthetjük az amino-csoportot, melynél se anomer- se inverz anomer-effektus nem lép fel. Az *N*-(tri-*O*-acetil- α -*D*-xilopiranozil)piridínium-kloridnál és a protonált 1-(tri-*O*-acetil- α -*D*-xilopiranozil)-imidazolnál megfigyelhető volt az inverz anomer-effektus fellépte. Ez oly módon mutatkozik meg, hogy a fenti α -xilo-vegyületek a triaxiális szubsztituenseket hordozó ${}^1\text{C}_4(\text{D})$ -konformációba billennek át [4]. Ezeket a konformációkat a 21. ábrán mutatom be:



21. ábra

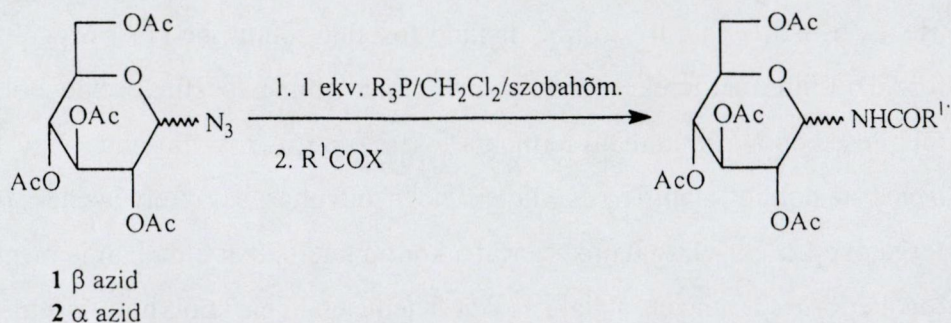
3.3.2. Glikozil-azidok átalakításai foszfinokkal és foszfittal. Anomer glikozilaminok és iminek előállítása

Vizsgálataink e körben arra irányultak, hogy van-e mód a korábban már előállított [4] glikozil-triaril-foszfiniminek, az ún. Staudinger-reakciótermékek felhasználására glikozil-amidok sztereoselektív szintézisében. A vizsgálatainkba a trifenil-, tri-n-butil-, trietil-, trimetil- és a trisz-dimetilamino-foszfint vontuk be [17]. Megállapíthattuk, hogy a foszfazid-intermediereket csak a trisz-dimetilamino-foszfin esetében lehet megkapni, a többi esetben a kimutatható termék a foszfinimin. A foszfiniminek úgy 1,2-*cisz*- mint 1,2-*transz*-azidokból stabilis vegyületeknek bizonyultak és az elvégzett $^1\text{H-NMR}$ - és optikai forgatóképességi vizsgálatok szerint a konfigurációjukat oldatban is megtartják. A 22. ábra foglalja össze a végzett átalakításokat. Kiemelendő ezekből, hogy trietil-foszfít hatására az elsődlegesen keletkező termékek termikus reakciójával a monoszacharidok körében ismeretlen aminofoszfonsav-dietil-észterek keletkeznek, és etilén távozik. A foszfinimin sósavas sóit száraz éterben sósavval állítottam elő [4].



22. ábra

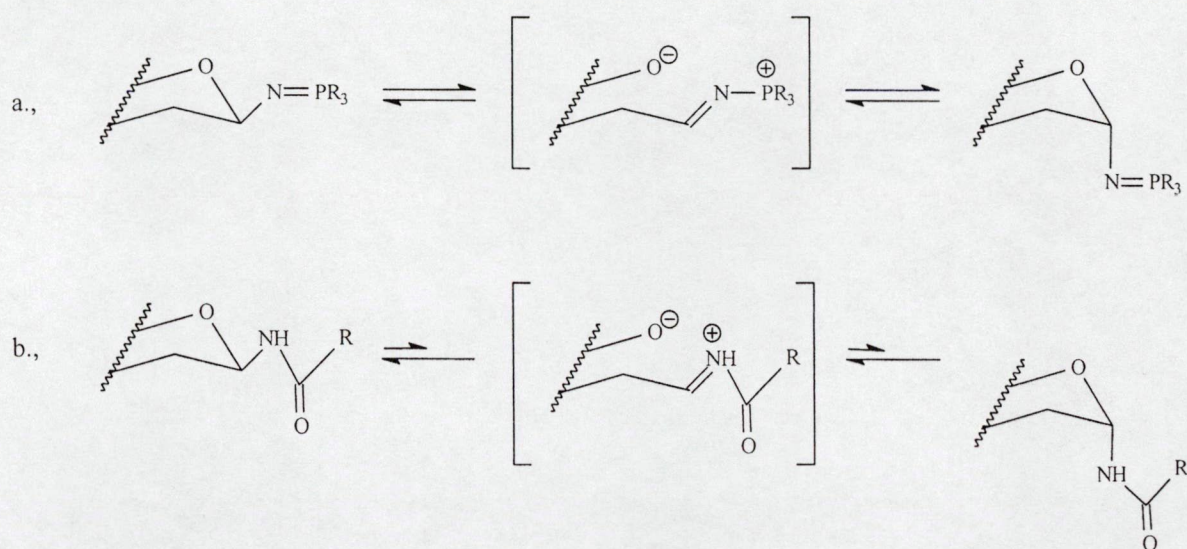
A foszfiniminek acilezése savhaloidokkal gyors folyamat [1], melynek vizsgálatokor megállapítottuk, hogy a glikozil-trimetil-foszfiniminek rendelkeznek a preparatív céljainknak legmegfelelőbb sajátságokkal [7]; nevezetesen a használt apoláros oldószer(ek)ben oldódtak, és reakciókészségük kedvezőnek mutatkozott. Amidokká alakításuk savhaloidokkal és savanhidridekkel eredményesen elvégezhető volt (23. ábra).



Azid	R	Reagensek			Reakcióidő (perc)	Termék (izolált hozam, %)	
		ekv.	R ¹	X		α -amid	β -amid
1	Ph	2	Ph	Cl	120	-	82
2	Me	1	Ph	PhCOO	180	-	74
2	Me	1	Ph	Cl	150	58 ^a	
1	nBu	2	CF ₃	CF ₃ COO	15	-	76
2	nBu	2	CF ₃	CF ₃ COO	30	52	9
2	Ph	2	CF ₃	CF ₃ COO	60	68	19
2	Me	1	CCl ₃	CCl ₃ COO	10	69	-
1	nBu	2	CH ₃	CH ₃ COO	15	-	72
2	nBu	2	CH ₃	CH ₃ COO	30	-	72
1	nBu	2	tBu	tBuCOO	7 nap	-	15
2	nBu	8	tBu	tBuCOO	3 nap	5	21
1	Me	1		Cl	15	-	84
1	Me	1		Cl	15	-	55

^a itt a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glükopiranozil-kloridot izoláltuk

Jelentősége az új eljárásnak, hogy használatakor nem szükséges az aminokat külön előállítani, mely eddig szükséges volt (l. pl. a [10] felsorolását). A trimetil-foszfinimidek acilezése gyors folyamat, azonban az 1,2-*transz*-származékok gyorsabban alakulnak át az 1,2-*cisz*-termékekhez képest - ez a folyamat követhető kromatográfiásan vagy spektroszkópiailag. Ily módon a kapott termékek akkor is 1,2-*transz*-amidok, ha 1,2-*cisz*-azidokat alkalmazunk. Az ok abban kesesendő, hogy az átalakulás során mód van a 24. ábra szerint a piranóz-gyűrű felnyílására:



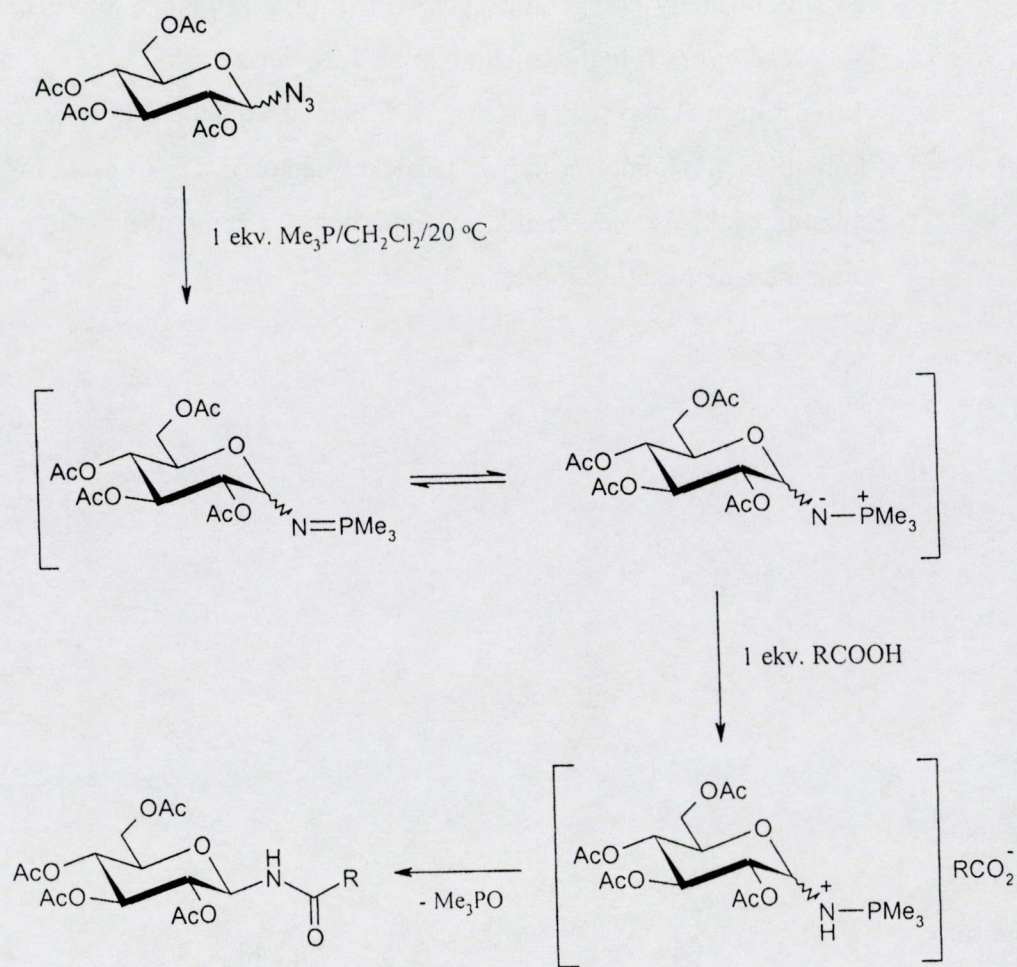
24. ábra

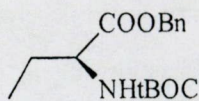
Más feltételezésekkel szemben megállapítható volt, hogy a gyűrűfelnyílás a már kialakult amid esetén megy végbe (24. ábra b., út): mindegyre a forgatóképesség változásának követéséből következtettünk.

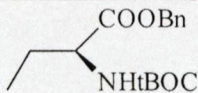
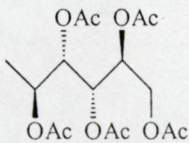
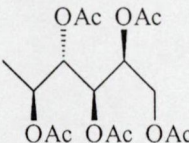
A 3.3.1. pontban bemutatott eredmények szerint a keletkező termék konfigurációját az amid-csoport anomer-effektusa határozza meg: a *glüko*- és a *galakto*-sorban ez a gyenge effektus a β -anomerek kialakulását kedvezményezi.

Sikerült az 1,2-*cisz*-konfigurációt megtartanunk az átalakításnál oly módon, hogy erősen elektronegatív csoportot tartalmazó acilező ágenszt használtunk: a trifluor- és triklór-acetamidok mindkét anomer azidpárból szelektíven elkészíthetők [17].

Jelentős előrelépést értem el a glikozil-amidok előállításában akkor, amikor a trimetil-foszfiniminek rendkívüli bázicitását, valamint a lehető legkisebb térkitöltését vettük figyelembe, ill. használtuk ki. Ugyanis már alacsony hőmérsékleten, egyszerűen savakkal is végbemegy az acilezési reakció, és a termék kinyerése is egyszerű: az oldószer és a trimetilfoszfin-oxid kidesztillálható a termék mellől (25. ábra).



Azid	R	Reakcióidő (óra)	Termék (izolált hozam, %)
α-azid	Ph	48	91
	pCl-C ₆ H ₄	19	47
	pMe-C ₆ H ₄	18	41
	pNO ₂ -C ₆ H ₄	48	23
			18

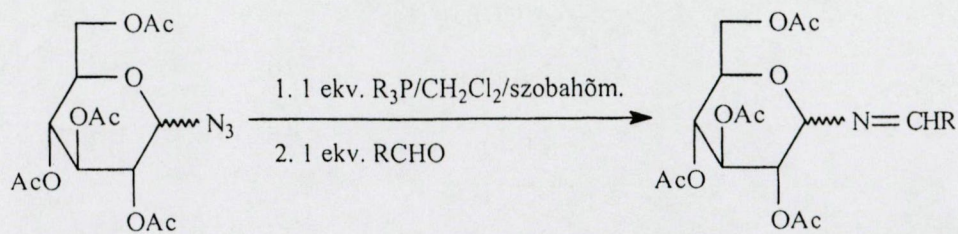
β-azid		16	83
	Ph	15	82
	pCl-C ₆ H ₄	16	83
	pMe-C ₆ H ₄	24	85
	pNO ₂ -C ₆ H ₄	16	57
	Et	3	52
	Me	3	58
		24	a
		24	a

^a komplex reakcióelegy

25. ábra

A fenti, 25. ábra összefoglalja a vizsgálati eredményeket. Az alkalmazott savak közül figyelemreméltó az N-terc.-butoxikarbonil-L-aszparaginsav N¹-benzilésztere. Acilezéshez történő sikeres felhasználása azt mutatja, hogy glikopeptidek képzése terén is végrehajtható a trimetil-foszfiminek acilezése. Más szóval, a glikopeptid készítéséhez nem szükséges aktivált aminosav vagy komplikált és költséges kapcsoló ágens és nincs szükség a melléktermékek sokaságának az eltávolítására.

A trimetil-foszfiminek további kedvező alkalmazását jelenti, hogy aza-Wittig-reakcióban is előnyösen alkalmazhatók, ilymódon glikozil-imineket is egyszerűen megkaphatunk belőlük. Nincs szükség feleslegben vett reagensre és a termék kinyerése is egyszerű [17]. A kiindulási azid anomer-konfigurációját változtatva megállapítottam, hogy az amidképzéshez hasonlóan a végtermék 1,2-*transz*-konfigurációjú Schiff-bázis, azonban tribrom-acetaldehidet használva a keletkező imin megtartja az alkalmazott azid anomer konfigurációját. A 26. ábra a *glüko*-sorban kapott eredményeket mutatja be:



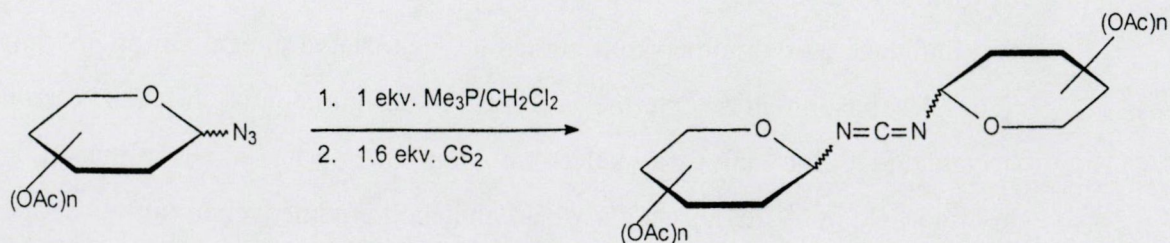
1 β azid
2 α azid

Azid	R	Reakcióidő (perc)	Termék (izolált hozam, %)
2	Ph	180	87, <i>béta</i>
1	Ph	10	81, <i>béta</i>
2	pCl-C ₆ H ₄	10	75, <i>béta</i>
1	pCl-C ₆ H ₄	10	73, <i>béta</i>
2	CBr ₃	60	53, <i>alfa</i>
1	CBr ₃	10	95, <i>béta</i>

26. ábra

3.3.3. Glikozil karbodiimidek és cianamidok szintézise

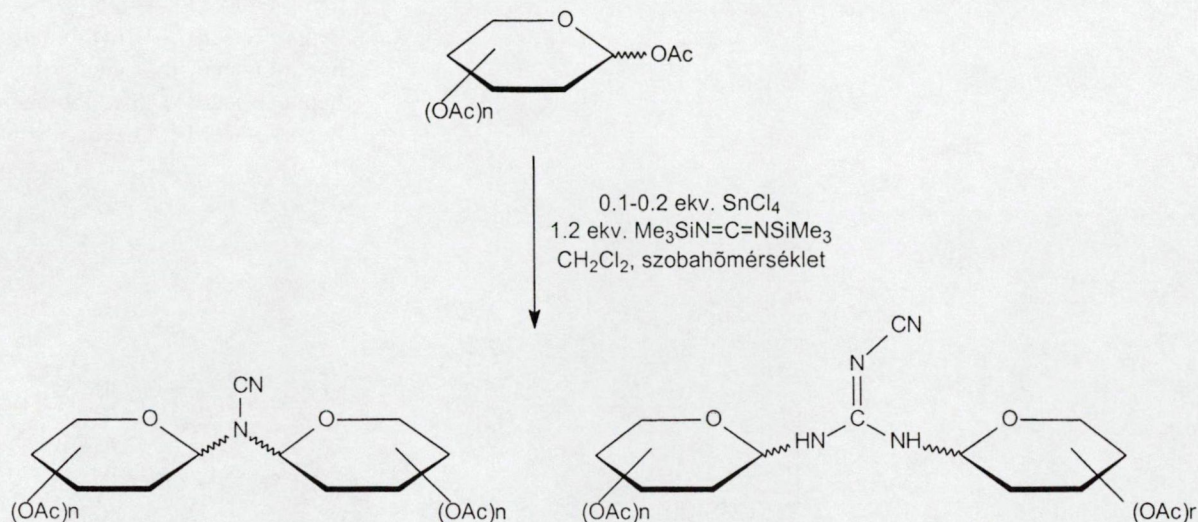
A kapott glikopiranozil-trimetilfoszfinimidek lehetőséget nyújtottak a 27. ábrán bemutatott karbodiimidek szintézisére is. A termékek kinyerése rendkívül egyszerű, és jók a hozamok 1,2-*transz*-foszfiniminekből.



27. ábra

Új reakciót sikerült felfedezni, amikor az azid-szintézisben használt elvet kívántuk karbodiimidek előállítására felhasználni. A bisz-trimetilszilil-karbodiimid SnCl₄-dal kiváltott

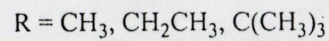
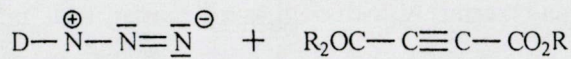
glikozilezése a 28. ábrán bemutatott séma szerint *N,N*-bisz-glikozil-ciánamidokhoz vezetett. Kimutattuk, hogy a reakció közbenső termékei a karbodiimidek, mert azok SnCl_4 -dal történő kezelése az izomer ciánamidokhoz vezetett. Melléktermékeként a karbodiimidekre történő újabb szilil-karbodiimid -addícióval *N,N'*-bisz-glikopiranozil-*N''*-cianoguanidineket kaptunk:



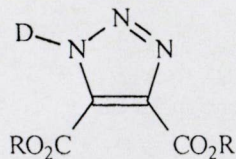
28. ábra.

3.3.4. *N*¹-Glikopiranozil-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsavészterek szintézise, és felhasználásuk O-glikozidok előállítására

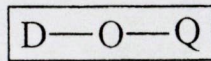
Az inverz anomer-effektus tanulmányozásához elkészítettünk néhány 1,3-dipoláris cikloaddícióval előállítható *N*¹-glikopiranozil-1,2,3-triazol-4,5-dikarbonsavésztert [4], melyekhez szintetizáltuk a 3. ábrán látható 1,2-*transz*- és 1,2-*cisz*-glikobiozil-azidokból a megfelelő 1,2,3-triazol-dikarbonsav-észtereket (29. ábra). A célunk [14] egy Kunz által felismert O-glikozid-szintézis kiterjesztése volt: egyrészt rendelkezésünkre álltak az anomer triazol-észterek, másrészt ezek glikobiózokból készültek. A trimetilszilil-trifluormetánszulfonáttal kiváltott O-glikozid-szintézis kiváló hozammal zajlott le, azonban mindkét anomerből mindig csak az 1,2-*transz*-glikobiozil peracetátja volt nyerhető: nyomokban sem volt a másik anomer jelen a reakcióban. A folyamat így módon nagy valószínűséggel glikozílium-ion képződésével magyarázható. A folyamatban megfigyelhető volt az 1,2-*cisz*-eduktok esetében (triazol-képzés, valamint -glikozilezés) a térbeli gátlás okozta sokkal lassabb átalakulás.



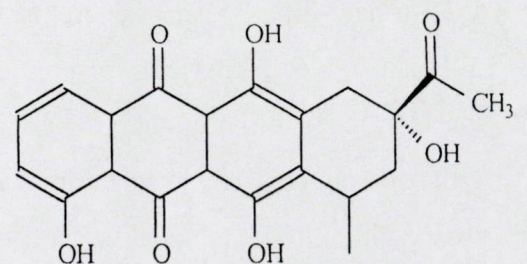
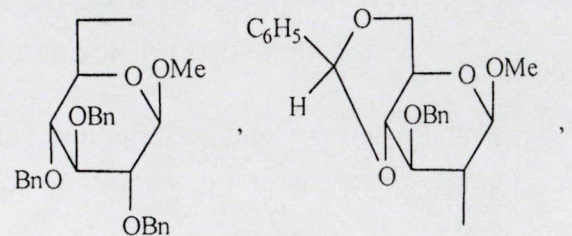
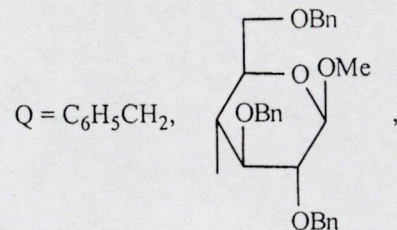
Δ , toluol



Q-OH
TMS-triflát



D = hepta-O-acetil- α -D-laktozil-
hepta-O-acetil- β -D-laktozil-
hepta-O-acetil- α -D-maltozil-
hepta-O-acetil- β -D-maltozil-
hepta-O-acetil- α -D-melibiozil-
hepta-O-acetil- β -D-melibiozil-
hepta-O-acetil- α -D-cellobiozil-
hepta-O-acetil- β -D-cellobiozil-



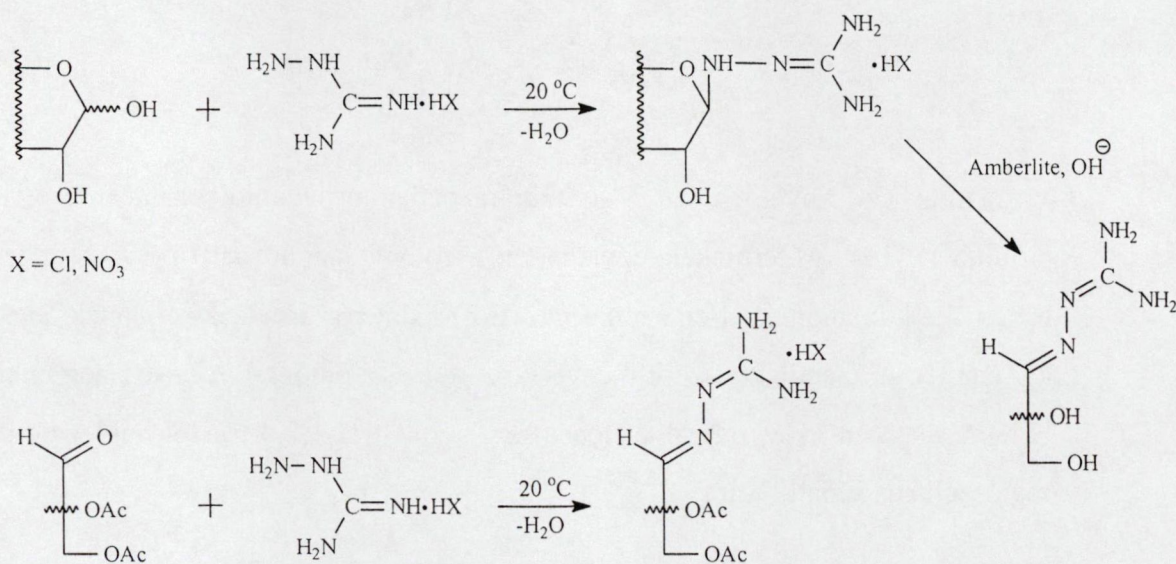
29. ábra

3.3.5. Aldózok reakciója aminoguanidinnel

Különleges sajátságú vegyületekhez jutottunk, amikor azt vizsgáltuk, hogy az aminoguanidin (és sói) miképpen reagálnak egyszerű cukrokkal, elsősorban aldózokkal. A könnyen végbemenő átalakulás termékeinek szerkezetvizsgálata mellett szándékunkban volt ráirányítani a figyelmet a kísérletes orvostudományban is használatos folyamatra,

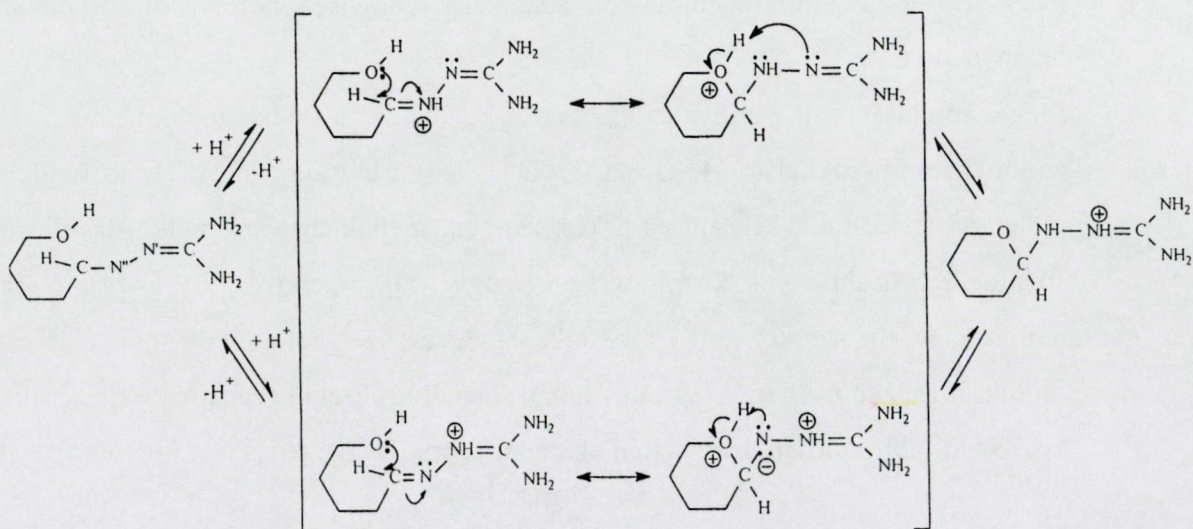
mely szerint az aminoguanidin-sók adagolása előnyösen befolyásolja a cukorbetegség bizonyos fajtáit.

Megállapítható volt, hogy az aldózok kondenzációs reakcióba lépnek [19,20] az aminoguanidin-sókkal (a HNO₃-, vagy a HCl-só a célszerű, a HCO₃-só rendkívül rossz oldhatóságával tűnik ki), ám ez a készségesen, melléktermékek nélkül lezajló átalakulás fiziológias körülmények között is végbemegy [20]. A ciklikus 1,2-*transz*-N¹-(piranozil-amino)guanidin szerkezetet a forgatóképesség és az NMR-spektrumok elemzésével alátudtuk támasztani, és így az irodalomban fennálló, pusztán reakció lezajlását megállapító közlést ki tudtuk bővíteni az alábbi általános szerkezet megadásával (30. ábra):



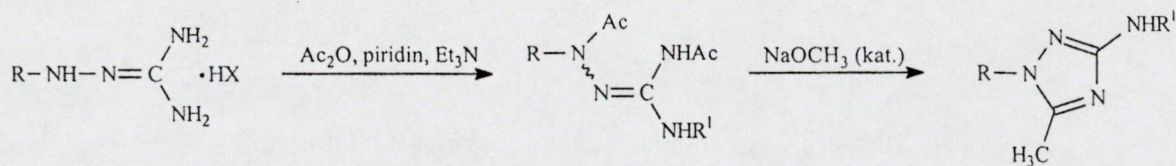
30. ábra

A sókat ioncserélő gyantával szabad bázissá alakítottam. A stabil, szilárd termékek szerkezetvizsgálata azt mutatta, hogy kizárólag nyíltlancú, (E)-konfigurációjú guanilhidrazonokkal (hidrazin-karboximidamidokkal, diaminometilén-hidrazinokkal) állunk szemben, mely szerkezetet oldatban is állékonynak találtunk napokon át (30. ábra). Ezek a bázisok tehát kitérnek a várható anomerizáció alól azért, hogy nyílt, aldehidcukor formába mennek át. Ilyen N-tartalmú szénhidrát-származékok közül ezek voltak az első példák az irodalomban. Az acetilezett nyílt lánccú formát a megfelelő aldózokból egységes (E)-konfigurációjú vegyületekként megkaphatjuk (30. ábra). A két forma átalakulását az alábbi elképzeléssel kíséreltük meg magyarázni:



31. ábra

Vizsgáltuk ezt követően az N^1 -(glikopiranozilamino)guanidinek acetilezési reakcióját piridinben [19]. A termékek egyike sem bizonyult azonosnak a 30. ábra termékeivel, hanem [19] az anomer N-en acetilezett, (E/Z)-izomer származékok jönnek létre, melyeket a Zemplén-dezacetilezés körülményei között a 3-amino-1H-1,2,4-triazol nukleozidjaivá tudtam alakítani [19]. Ezáltal lehetőség nyílik 1H-1,2,4-triazol-nukleozid-analógonok regioselektív előállítására:



R = β -D-glükopiranozil, β -D-galaktopiranozil, α -L-arabinopiranozil
 X = nitrát, klorid
 R¹ = Ac vagy H

32. ábra

4. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Vizsgálataim a nitrogéntartalmú szénhidrátok körében felmerült konformációs probléma, az inverz anomer-effektus megismerésére irányultak. E célból sikerült a kulcsvegyületekként felhasznált 1,2-*cisz*- és 1,2-*transz*-glikopiranozil-azidokra általános és könnyen kivitelezhető szintézisutakat kidolgozni. Az Acros hat glikopiranozil-azidot a

katalógusába is felvett 1995-ben. A módszereket a Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry, a Houben-Weyl megfelelő kötetei, az Essentials of Carbohydrate Chemistry (J. F. Robyt, Springer Verlag, 1998), valamint a The Carbohydrates, Vol.Ib (Ed.W. Pigman és D. Horton, Academic Press, 1980) is ismertetik. Kísérleti eredményeinket az inverz anomer-effektusra vonatkozóan Szarek legújában (1996, 2001) saját mérésekkel is bizonyítottnak találta. Az idézettségi lista erre vonatkozóan további adatokat is tartalmaz.

Az N^1 -(glikozilamino)guanidin-sók antivirális és rákellenes hatást nem mutattak a Rhône-Poulenc, az EGIS Gyógyszergyár és a National Institutes of Health biztosította tesztekben.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a Kossuth Lajos Tudományegyetem Szerves Kémiai Tanszékének és a MTA Antibiotikumkémiai Kutatócsoportjának vezetőit, Dr. Bognár Rezső, Dr. Makleit Sándor, Dr. Sztaricskai Ferenc és Dr. Antus Sándor professzorokat, akik kutató-, és oktatómunkámban támogattak.

Köszönetemet fejezem ki Dr. Hans Paulsen és Dr. Joachim Thiem professzoroknak, akiktől a szénhidrátkémiában biztatást, tanácsokat és lehetőséget kaptam ötleteim kivitelezéséhez. Az itt összefoglalt eredmények megszületésében jelentős munkájuk van technikusaimnak, diákjaimnak, Ph.D. hallgatóimnak, a közlemények szerzői között megtalálható kollegáimnak, akik a spektroszkópiai kutatásokkal tették teljessé a munkámat.

A kutatás pénzügyi háttérét az MTA, a DAAD, a Humboldt-Alapítvány és az OTKA, valamint a Művelődési és Közoktatásügyi Minisztérium biztosította.

6. Irodalom

1. H. Paulsen, Z. Györgydeák, M. Friedmann: Konformationsanalyse, III exo-Anomerer Effekt und Circular dichroismus von Glycopyranosylaziden, *Chemische Berichte* **107**, 1568-1578 (1974).
2. H. Paulsen, Z. Györgydeák, M. Friedmann: Konformationsanalyse, V. Einfluss des anomeren und inversen anomeren Effektes auf Konformationsgleichgewichte von N-substituierten N- Pentopyranosiden, *Chemische Berichte* **107**, 1590-1613 (1974).

3. Z. Györgydeák, H. Paulsen: Synthese von β -Mannopyranosylaziden; Untersuchung der anomeren Strukturen, *Liebigs Annalen der Chemie* **1977**, 1987-1991.
4. Z. Györgydeák, I. Ling, R. Bognár: Darstellung der anomeren 2-O-Methyl- α - und - β -pyranosylazide, *Liebigs Annalen der Chemie* **1983**, 279-289.
5. Z. Györgydeák, L. Szilágyi: Darstellung und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopie Untersuchung anomerer 6-Desoxy-hexopyranosylazide, *Liebigs Annalen der Chemie* **1985**, 103-112.
6. L. Szilágyi, Z. Györgydeák: A $^{13}\text{C-NMR}$ Investigation of Glycosyl Azides and Other Azido Sugars: Stereochemical Influences on the One-bond ^{13}C ^1H -Coupling Constants, *Carbohydrate Research* **143**, 21-41(1985).
7. Z. Györgydeák, L. Szilágyi: Darstellung und Konformation der 1,2-*cis*-Pentopyranosylazide, *Liebigs Annalen der Chemie* **1986**, 1393-1397.
8. Z. Györgydeák, L. Szilágyi: Einfache Synthesen der anomeren, an C-6 modifizierten Galacto- und Glucopyranosylazide, *Liebigs Annalen der Chemie* **1987**, 235-241.
9. Cs. Pető, Gy. Batta, Z. Györgydeák, F. Sztaricskai: Zur Darstellung der Anomeren des Hepta-O- acetylcellobiosyl-, -lactosyl-, -maltosyl- und -melibiosylazids, *Liebigs Annalen der Chemie* **1991**, 505-507.
10. Z. Györgydeák, L. Szilágyi, H. Paulsen: Synthesis, structure and reactions of glycosyl azides, *Journal of Carbohydrate Chemistry* **12**, 139-163 (1993).
11. P. Luger, Z. Györgydeák: Crystal and molecular structure of 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-arabinopyranosyl azide, *Carbohydrate Research* **247**, 305-308 (1993).
12. Z. Györgydeák, J. Thiem: Synthesis of methyl (D-glycopyranosyl azide)uronates, *Carbohydrate Research* **268**, 85-92 (1995).
13. Z. Györgydeák: Glycopyranosyl Azides Synthesis and preparative uses, *Acros Organics Acta* **1**, 74-75 (1995).
14. Cs. Pető, Gy. Batta, Z. Györgydeák, F. Sztaricskai: Glycoside Synthesis with Anomeric 1-N-Glycobiosyl-1,2,3-triazoles, *Journal of Carbohydrate Chemistry* **15**, 465-483 (1996).
15. Z. Györgydeák, L. Szilágyi, Z. Dinya, J. Jekő: Practical route to the anomeric methyl (5-acetamido-4,7,8,9-tetra-O-acetyl-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-uloopyranosyl)onate azides, *Carbohydrate Research* **291**, 183-187 (1996).
16. M. Katona-Strumpel, J. Buschmann, L. Szilágyi, Z. Györgydeák: Synthesis and structural studies of the anomeric 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-5-thio-D-glucopyranosyl-azides, *Carbohydrate Research* **318**, 91-97 (1999).

17. L. Kovács, E. Ósz, V. Domokos, W. Holzer, Z. Györgydeák: An easy access to anomeric glycosyl amides and imines (Schiff bases) via transformation of glycopyranosyl trimethylphosphinimides, *Tetrahedron* **57**, 4609-4621 (2001).
18. L. Kovács, E. Ósz, Z. Györgydeák: Convenient syntheses of symmetric and asymmetric glycosyl carbodiimides and *N,N*-bis glycosyl cyanamides *Carbohydrate Research* közlésre beküldve
19. L. Szilágyi, Z. Györgydeák, H. Duddeck: Aldose-Aminoguanidine Condensation Products: Syntheses and NMR Studies, *Carbohydrate Research* **158**, 67-79 (1986).
20. Z. Györgydeák, W. Holzer, J. Thiem: Cyclization reactions of N¹-(glycopyranosylamino)guanidines, *Carbohydrate Research* **302**, 229-235 (1997).

FÜGGELÉK

Az összeállítás alapjául szolgáló közlemények a tárgyalás sorrendjében