

Eljárás cukor-epitopok előállítására

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, NSZK

A bejelentés napja: 1992. 06. 12.

Elsőbbsége: 1991. 06. 13. (P 41 19 472/4) NSZK

K I V O N A T

Eljárás $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú, (I) általános triszacharidok sztereoszelektív előállítására - az (I) általános képletben

R jelentése H, $R'CH_2-$,

R' jelentése H vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy halogénatommal, OH-, alkil- vagy -O-alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport

S jelentése spacer és

X jelentése N_3 vagy $-NHCOCH_3$ -

laktózból. Az eljárásra jellemző, hogy

ii. *i. laktózt D-laktállal alakítanak,*
D-laktállból részleges alkilezéssel az új (II) általános képletű laktállszármazékokat nyerjük, ahol

R jelentése $R'CH_2$ vagy $-CH_2CH=CH_2$,

R^1 jelentése H, $R'CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, vagy $R'-C(O)$ és

R' jelentése a fenti,

iii. az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben R^1 jelentése hidrogénatom és R jelentése $-CH_2-CH=CH_2$, $R'CH_2$ -csoportokkal teljesen védett monoallilvegyületté alakítjuk;

iv. a monoallilvegyületet azido-nitrátozással sztereoszelektíven (III) általános képletű azido-laktózszármazékká (ahol R jelentése $R'CH_2-$ és R' jelen-

tése a fenti) reagáltatják;

- v. a (III) általános képletű vegyület glüko-izomerjét vagy (IV) általános képletű azido-laktóz-származékká ~~(az először keletkező allilvegyületről az allilcso-~~ portot lehasítva hidroxilmentes vegyületet ^{kapunk}) alakítják, amelyben a szililcsoport β -konfigurációjú; vagy sztereoszelektíven (V) általános képletű, aktivált azido-laktóz-származékká reagáltatják, amelyben a triklóracetimidát-csoport előnyösen α -konfigurációjú, és a (IV), valamint az (V) általános képletben R^1 jelentése $R'CH_2-$, R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és R' jelentése a fent megadott;
- vi. a (IV) vagy (V) általános képletű diszacharidot galaktopiranozilcsoport bevezetésével és a glükopiranozilgyűrű -O-S spacer-csoporttal történő szubsztituálásával olyan (I) általános képletű vegyületté alakítják, amelyben R jelentése $R'CH_2-$, X jelentése N_3 , S jelentése β -konfigurációjú spacer-csoport és R' jelentése a fenti, és
- vii. kivánt esetben az azido-csoportot $-NHCOCH_3$ csoporttá és az OR-csoportokat OH-csoporttá redukálják.

1967/12

4

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

35317

1967/12

62305

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft

Budapest

Eljárás cukor-epitopok előállítására

MERCK PATENT GmbH, D-6100 Darmstadt, Németország

Feltaláló:

Dr. KINZY, Willy, Inzlingen, Németország

A bejelentés napja: 1992. 06. 12.

A bejelentés elsőbbsége: 1991. 06. 13. (P 41 19 472-1, DE)

A találmány tárgya új eljárás Gal- $\alpha(1-3)$ /Gal- $\beta(1-4)$ -GlcNac-triszacharidok és $\beta(1-3)$ -kapcsolódású oligolaktóz-amin-származékok alkilezett glikálon keresztű történő sztereoszelektív előállítására.

Közelebbről a találmány $\alpha(1-3)$, $\beta(1-4)$ konfigurációjú, (I) általános képletű triszacharidok sztereoszelektív előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben

- R jelentése H, $R'CH_2-$,
 R' jelentése H vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy halogénatommal, OH-, alkil- vagy -O-alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport
 S jelentése spacer és
 X jelentése N_3 vagy $-NHCOCH_3$.

Az eljárásra jellemző, hogy

- i. laktózt D-laktállá alakítunk,
- ii. D-laktálból részleges alkilezéssel az új (II) általános képletű laktál-származékokat nyerjük, ahol
 R jelentése $R'CH_2$ vagy $-CH_2CH=CH_2$,
 R^1 jelentése H, $R'CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, vagy $R'-C(O)$ és
 R' jelentése a fenti,
- iii. az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R jelentése $-CH_2-CH=CH_2$, $R'CH_2$ -csoportokkal teljesen védett monoallilvegyületté alakítjuk;
- iv. a monoallilvegyületet azido-nitrátózással sztereoszelektíve (III) általános képletű azido-laktóz-származékká (ahol R jelentése $R'CH_2-$ és R' jelen-

- tése a fenti) reagáltatjuk;
- v. a (III) általános képletű vegyület glüko-izomerjét vagy (IV) általános képletű azido-laktóz-származékká (ez először keletkező allilvegyületről az allilcsoportot lehasítva hidroxilmentes vegyületet kapunk) alakítjuk, amelyben a szililcsoport β -konfigurációjú; vagy sztereoszelektíve (V) általános képletű aktivált azido-laktóz-származékká reagáltatjuk, amelyben a triklóracetimidát-csoport előnyösen α -konfigurációjú, és a (IV), valamint az (V) általános képletben R^1 jelentése $R'CH_2-$, R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és R' jelentése a fent megadott;
- vi. a (IV) vagy (V) általános képletű diszacharidot galaktopiranozilcsoport bevezetésével és a glükopiranozilgyűrű -O-S spacer-csoporttal történő szubsztituálásával olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R jelentése $R'CH_2-$, X jelentése N_3 , S jelentése β -konfigurációjú spacer-csoport és R' jelentése a fenti, és
- vii. kivánt esetben az azido-csoportot $-NHCOCH_3$ csoporttá és az OR-csoportokat OH-csoporttá redukáljuk. A találmány továbbá az új, $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú (VI) általános képletű triszacharidokra is vonatkozik, mely képletben R jelentése $R'CH_2-$, Y jelentése $\beta-O-SiR^2_3$ vagy $\alpha-OC(NH)CCl_3$ és R' jelentése a fenti.

A találmány további tárgyát az új, β (1-4) konfigurációjú (VII) általános képletű diszacharidok képzik, ahol a (VII) általános képletben S jelentése $-(CH_2)_n-COOR'$ képletű spacer-csoport, amelyben R' 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent, n értéke 4-től 12-ig terjedő egész szám, R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom, R^1 jelentése $R'CH_2$ -csoport és X jelentése azido- vagy $-NHCOCH_3$ képletű csoport és R' jelentése a fent megadott.

Végül a találmány tárgyához az új, β -kapcsolódású (VIII) általános képletű oligolaktóz-aminok is tartoznak. A (VIII) általános képletben

R jelentése H, allilcsoport,
 R^1 jelentése H, $R'CH_2$ -,
X jelentése N_3 , $-NHCOCH_3$,
Y jelentése $\beta-O-SiR^2_3$, $\alpha-O-C(=NH)CCl_3$ és
 R_2 jelentése 1-4 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport és
m értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám és
 R' jelentése a fenti.

Az (I) általános képletű vegyületek ismertek (Garegg és mktsai /1985/, Carbohydrate Res. 136, 207-213). E vegyületek triszacharid-komponense epitopot alkot, amely humán tumorsejteken kifejeződik, míg normális sejtek ezeket az epi-topokat vagy egyáltalán nem, vagy csak igen csekély mennyiségben termelik (pl. Galili /1983/, Lancet 2, 358-360). Ennek megfelelően az ilyen epitop hapténként működhet és antitesteket kiválthat, amelyek tumorok vagy tumoráttételek terápiás kezelésének lehetséges leendő hatóanyagaiként,

vagy a test saját, tumorsejtekkel szemben védekező mechanizmusának serkentésére használhatók fel (pl. Castronovo és mktasai (1989), J. Natl. Cancer Inst. 81 /3/, 212-216).

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben spacer-csoport lehetővé teszi a proteinmátrixokhoz való kapcsolódást, tehát gyógyászatilag értékes anyagok, előállításuk érdemes célkitűzés. Eddig egy konkrét (I) általános képletű vegyületet sikerült előállítani (Garegg és mktasai, l.c.). Az ismert szintézis azonban igen sok közbenső lépésen keresztül vezet, ami ipari alkalmazását jelentősen korlátozza. A sok lépcső miatt természetesen az összhozam nem magas, másrészt a sztereoszelektivitással szemben támasztott követelmények igen magasak.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületeket hatékony, sztereoszelektív és viszonylag rövid szintétissel könnyen állíthatjuk elő a kereskedelembe hozzáférhető laktózból, feltéve, hogy a szintézist az eddig nem ismert, részben alkilezett (II) általános képletű glikálon keresztül vezetjük, a védett glikálok kettőskötését azidonitrátozzuk és a könnyedén lehasítható triklóracetimidát- illetve terc-butil-dimetil-szilil-csoport bevezetésével megfelelő donor-, illetve akceptor-molekulát képzünk, amely megfelelő monoszachariddal az (I) általános képletű vegyületekké, vagypedig a megfelelő donor/akceptor-diszachariddal, előnyösen trimetilszililtrifluormetánszulfonát behatására új $\beta(1-3)$ kapcsolódású, (VIII) általános képletű tetra-, ill. oligolaktóz-aminokká reagálhat.

Azt találtuk továbbá, hogy az új (II) általános képletű vegyületek különösen jó hozammal dibutil-ónoxid jelenlétében állíthatjuk elő D-laktálból. Azt is tapasztaltuk, hogy a (II) általános képletű vegyületek mellett a (VI) és (VII) általános képletű vegyületek is értékes közbenső termékek az (I) általános képletű vegyületek szintézisében.

A találmány szerinti eljárásnak kiváló a sztereoselektivitása, emellett laktózból kiindulva csupán 15 szintézislépésből áll, szemben Garegg eljárásával (l.c.), amely 23 lépésből áll.

Az alábbiakban R, R', R¹, R'', X, Y és S jelentése a fent megadott, ha mást nem kötünk ki.

R és R¹ jelentése a képlettől függően H, R'CH₂-, R'C(O)- vagy -CH₂-CH=CH₂; R' jelentése H vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy halogénatommal, OH-, alkil- vagy -O-alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport. Az R' alkilcsoport lehet metil-, etil-, n-propil- és izopropilcsoport.

R'CH₂- esetén R' előnyös jelentése szubsztituálatlan vagy szubsztituált, előnyösen azonban szubsztituálatlan fenilcsoport. Ha R' jelentése azonban szubsztituált fenilcsoport, a fenilcsoport egyszeresen vagy többszörösen lehet szubsztituált. A mezitilcsoportot kivéve előnyös, ha csak egy szubsztituens van rajta. Szubsztituensként az alábbiak jöhetnek számításba: F, Cl, Br, OH, 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy -O-alkilcsoport. A legelőnyösebb szubsztituensek a fluoratom, a hidroxilcsoport és a metilcsoport.

Az alábbiakban a találmány szerinti eljárást általánosan írjuk le. A szénhidrátkémia szabványmódszereivel végzett eljárási lépéseket, például alkalmas védőcsoportok bevezetését és lehasítását nem részletezzük közelebbről, hanem az alábbi irodalomra utalunk: T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1981, John Wiley & Sons; *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. I-VIII, Academic Press).

Először a laktózt ismert módon D-laktállá alakítjuk (Kent és mktsai /1977/, *J. Fluorine Chem.* 10, 455-478). D-laktál olyan (II) általános képletű vegyület, amelyben az összes R, R¹ és R' csoport jelentése hidrogénatom. A találmány szerinti eljárás során előnyösen alkalmazott dibutil-ón-módszer (Wagner és mktsai (1974), *J. Org. Chem.* 39, 24; Auge és mktsai (1976), *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 375-376; Nashed /1977/, *Carbohydr. Res.* 56, 325-336) olyan (II) általános képletű vegyületeket eredményez, amelyekben csupán az R csoport alkilezett, míg az OR¹ csoportok szabad hidroxilcsoportként vannak jelen. Előnyösen allil-szubsztrátumokat használunk, így a monoallilezett (II) általános képletű vegyület (R = -CH₂-CH=CH₂, R¹ = H) képződik. A reakció során melléktermékként csekély hozamban a (II) általános képletű vegyületek di-O-alkilezett származékai is keletkeznek. A részleges alkilezés regio-kémiájának meghatározására a reakciótermékeket önmagában ismert módon peracilezzük, illetve triklóracetilizocianáttal kezeljük és NMR-szinképüket vizsgáljuk. Az előnyben részesített (II) általános képletű ve-

gyületet ($R = -CH_2-CH=CH_2$, $R^1 = H$) kromatográfiás tisztítás után 58-65 %-os hozamban kapjuk tiszta kristályos anyag alakjában. Az alkalmazott oldószer a melléktermékek részarányát befolyásolhatja: például a (II) általános képletű vegyület di-O-alkilezett származékának hozama nagyobb, ha benzol helyett toluolt alkalmazunk. A (II) általános képletű mono- illetve dialkilezett laktálok stannilezési módszer segítségével való előállíthatósága ellentétben áll az egyéb glikálok ugyanazzal a módszerrel végzett alkilezés során szerzett tapasztalatokkal (Mereyala és mktsei /1989/, Carbohydr. Res. 187, 154-158).

A (II) általános képletű vegyület szabad OH-csoportjait alkilezzük, előnyösen benzilezzük. Ez szabvány módszerek segítségével, például alkil-(vagy benzil)-bromiddal tetrahidrofuránban. Közel kvantitatív hozamban kapjuk a teljesen védett (II) általános képletű laktálok. Előnyösen (II) általános képletű vegyületként a minoallilezett laktált alkalmazzuk.

A teljesen védett vegyületet ezek után önmagában ismert módon azidonitrátozzuk (Lemieux és mktsei /1979/, Can. J. Chem. 57, 1244-1251). A közbelső termékként képződött nitrátészter hasításával kapjuk a (III) általános képletű, 1-OH-csoportoktól mentes azido-laktóz-származékot, előnyösen a megfelelő monoallilezett vegyületet.

A (IV) általános képletű akceptoregység előállítása céljából az előnyösen monoallilezett (III) általános képletű vegyületet szabvány módszerrel, például terc-butil-dimetil-

szilil-kloriddal (TBDMSCl) az anomer OH-csoportban szililezzük.

A reakció sztereoszelektíve vezet a β -szililezett vegyületekhez; ezek epimerelegy (glüko/manno = 1,5-2,5:1) formájában vannak jelen. Az epimer-elegyet kromatográfiásan, például közepes nyomású folyadék kromatográfiásan (MPLC) ismert módszerek segítségével (pl. Jung és mkt. /1989/, Liebig's Ann. Chem., 1099-1106) szétválaszthatjuk, és az egyes komponenseket tisztíthatjuk. A szintézis következő lépéseiben a glüko-konfigurációjú epimert részesítjük előnyben.

A (IV) általános képletű β -konfigurációjú szilil-származékok allilcsoportját szelektív módszerrel szabad OH-csoporttá alakítjuk, például Wilkinson-katalizátor alkalmazásával (Maranduba és mkt. /1985/, Carbohydr. Res. 135 330) és a közbelső termékként keletkező propilén-származék higany(II)oxid/higany(II)kloriddal végzett hasításával. Így kiváló hozamban kapjuk az előnyös (IV) általános képletű laktózamin-származékokat, amelyben R hidrogénatomot jelent.

A leírtak szerint előállítható (IV) általános képletű akceptoregységet most az irodalom szerint előállított per-O-benzilezett vagy más módon védett α -galaktopiranozil-triklóracetimidáttal (Wegmann és mkt. /1987/, J. Carbohydr. Chem. 6 (3), 357-375), előnyösen trimetil-szilil-trifluormetánszulfonát jelenlétében sztereoszelektíve az új, $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú, (VI) általános képletű triszachariddá alakítjuk, ahol Y jelentése $-\text{OSiR}_2$ képletű csoport, előnyösen β -konfigurációjú -OTBDMS-csoportot je-

lent. A hozam 75-80 %. Egyéb használatos Lewis-savak, pl. bórtrifluorid-dietiléter, ón(II)-klorid, cink-klorid, cink-klorid-etarát, titántetraklorid vagy p-toluolszulfonsav katalitikus mennyiségben szintén alkalmazható. A glikozidos β -O-SiR₂₃ ill. β -O-TBDMS-csoportot sztereoszelektíve kicseréljük α -konfigurációjú triklóracetimidátcsoporttal oly módon, hogy az akceptorcsoportot lehasítjuk, miközben szabad 1-OH-csoport alakul ki. Konkrétan ehhez a lépéshez tetrabutil-ammónium-fluoridot vagy más, erre a célra alkalmas savas vegyületet alkalmazunk. Ezt követően a vegyületet lúgos körülmények között (pl. nátrium-hidrid vagy K₂CO₃ vagy Cs₂CO₃ segítségével) triklóracetonitrillel reagáltatjuk. Ennek során kizárólag az új, α -konfigurációjú (VI) általános képletű triklóracetimidátok keletkeznek 70-80 %-os hozammal.

A (VI) általános képletű triklóracetimidátot most az S-OH képletű spacer-reagenssel nempoláros oldószerben, előnyösen diklór-metán és n-hexán elegyében, katalizátor, előnyösen bórtrifluorid-dietiléter jelenlétében sztereoszelektíve az (I) általános képletű, β -glikozid-kapcsolódású azido-vegyületté reagáltatjuk. A hozam 70-80 %.

Az azidocsoportot kívánt esetben ismert módon, például nátrium-bór-hidriddel redukálhatjuk és ezt követően pl. ecetsavanhidriddel acetilezhetjük (X = -NHCOCH₃). Az olyan (I) általános képletű vegyületeket, amelyekben R jelentése hidrogénatom és X jelentése -NHCOCH₃ csoport, úgy állítjuk elő az acetilezett vegyületből, hogy ezt hidrogenolitikusan dezalkilezzük, előnyösen debenzilezzük, például palládium-

csontszén jelenlétében, etil-acetát/etanol/víz elegyében végzett hidrogenezésével. Ez a vegyület hapténként különösen alkalmas.

A találmány szerinti eljárás egy alternatív kiviteli módja szerint az (V) általános képletű vegyületek segítségével a szintézis folytatható még. Az (V) általános képletű vegyületeket ismert módon állíthatjuk elő a (III) általános képletű vegyületet triklóracetonitrillel és nátriumhidriddel reagltatva. Ennek során a megfelelő diszacharidoknak főleg az α -triklóracetimidátja keletkezik.

A keletkezett epimer-elegyet (glüko/manno) a fent már említett módon könnyen szétválaszthatjuk. A további reagáltatásokat a glüko-izomerrel végezzük.

Az eljárásnak ezen változata szerint az S spacer-csoportot már a diszacharid lépcsőjén visszük be a fent leírt módszerrel. Az új, (VII) általános képletű vegyületeket kapjuk, amelyeken a spacer-csoport szintén β -konfigurációjú.

A (VII) általános képletű védett diszacharid-spacerszármazékok allilcsoportját a fent említett módszerrel redukáljuk, miközben a szabad OH-csoport keletkezik. Az így kapott (VII) általános képletű vegyületet per-O-benzilezett vagy másmilyen módon védett α -galaktopiranozil-triklóracetimidáttal a fent már leírtak szerint az adott esetben dezalkilezett, (az eredeti azido-helyen) -NHCOCH_3 -szubsztituált (I) általános képletű triszachariddá reagáltatjuk. Az $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú, 60-70 %-os hozammal keletkező ve-

győletek mellett még 16-20 %-os hozammal a megfelelő, de $\beta(1-3), \beta(1-4)$ -konfigurációjú triszacharidok is képződnek.

A (IV) általános képletű vegyületeket keresztül vezető szintézist azonban előnyben részesítjük, egyrészt mert nem keletkeznek $\beta(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú termékek, hanem kizárólag a kívánt $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú vegyületek, másrészt mert a spacer-csoport bevitelének a hozama nagyobb.

Az (V) általános képletű azido-laktóz-származékok és a (IV) általános képletű laktózamin-akceptorok fontos köz-benső termékek az új, $\beta(1-3)$ -kapcsolódású (VIII) általános képletű oligolaktóz-aminok szintézisében. Az ilyen laktóz-aminoknak fontos szerepe lehet determinánsként tumorantigéneken.

A találmány értelmében a (VIII) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy a (IV) általános képletű vegyületet ($R = H$) az (V) általános képletű vegyülettel, előnyösen trimetilszilil-trifluormetánszulfonát jelenlétében például diklór-metán és n-hexán elegyében reagáltatjuk. A trimetilszilil-trifluormetánszulfonát helyett más, fent felsorolt Lewis-savak is alkalmasak, katalitikus mennyiségben. Először kizárólag a $\beta(1-3)$ -kapcsolódású, (VIII) általános képletű tetraszacharidok ($Y = \beta-O-TBDMS$, $R =$ allil-csoport, $m = 1$) keletkeznek 70-80 %-os hozamban. A fent leírt dezallilezést és egy újabb (V) általános képletű molekulával végzett reagáltatást ismételve a megfelelő hexaszacharidhoz ($m = 2$) jutunk. Analóg módon a megfelelő okta- ($m = 3$) és dekaszacharidok ($m = 4$) is képezhetők.

Az értékes (I) általános képletű vegyületekhez vezető találmány szerinti eljárás jellemzői összefoglalva az alábbiak:

- a stannilező módszer alkalmazása a mostaáig ismert analóg szintézisekkel ellentétben biztosítja a részben alkilezett, védett új D-laktálokat, amelyek értékes közbenső termékek;
- a triklóracetimidát módszer egyes reakciólépésekben szélsőségesen nagy sztereoszelektivitást tesz lehetővé;
- a spacer csoportot az eljárás előnyös kiviteli módja szerint csak egy késői fázisban vezetjük be a molekulába (szemben a technika legközelebbi állását képező Garegg féle eljárással), ezzel javul sztereoszelektivitás és a hozam;
- az eljárás az új, $\beta(1-3)$ -kapcsolódású, a gyógyászat számára fontos oligolaktóz-amidokhoz is vezet.

Az alábbiakban az eljárást konkrét példák alapján közelebbről ismertetjük. Az alábbi kromatográfiás anyagokat alkalmaztuk:

1. Vékonyréteg kromatográfia: Kieselgel 60 F-254 (E. Merck, Darmstadt, Németország, detektálás 15 %-os kénsavval
2. Oszlopkromatográfia: Kieselgel 60, 0,063-0,200 nm
E. Merck, Darmstadt, Németország
3. Középmagasnyomású folyadékkromatográfia (MPLC) Kieselgel LiChroPrep Si 60, 15-25 μ
4. HPLC: Kieselgel LC-8 (Shimadzu, Japan)

1. példa

4-O-(3-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-D-arabino-hex-1-enitol

600 mg (1,94 mmol) D-laktál és 1 g (4 mmol) dibutil-
ónoxid vízmentes benzollal készített elegyét kb. 20 órán át
visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Utána az oldatot mintegy
20 ml-re betöményítjük és 700 mg (2,0 mmol) tetrabutilammó-
nium-jodidot, valamint 1 ml (8,0 mmol) benzil-bromidot ada-
golunk. Az oldatot további három órán át visszafolyató hűtő
alatt forraljuk. Az oldószert 1-2 Pa nyomáson ledesztillál-
juk, és a sárga maradékot kovasavgéll oszlopon tisztítjuk
(eluálószer: etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegye). A
0,39 R_f -értékű frakciót szárazra pároljuk. 400 mg sárgás
szörpet kapunk, amely etil-acetátból kristályosodik. A cím-
szerinti termék a (II) általános képletnek felel meg.
 R_f (TLC): 0,39 etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegye
op.: 175 °C , $[\alpha]_D +42,9^\circ$ (c = 1, kloroform).

2. példa

**4-O-(3,6-di-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-D-arabino-hex-1-
enitol; (II) általános képletű**

308 mg (1,0 mmol) D-laktál és 0,5 g (2 mmol) dibutil-
ónoxid vízmentes toluollal készített elegyét kb. 17 órán át
visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Utána az oldatot mintegy
20 ml-re betöményítjük és 369 mg (1,0 mmol) tetrabutilammó-
nium-jodidot, valamint 0,5 ml (4 mmol) benzil-bromidot ada-
golunk. Az oldatot további négy órán át visszafolyató hűtő
alatt forraljuk. Az oldószert 1-2 Pa nyomáson ledesztillál-
juk, és a sárga maradékot kovasavgéll oszlopon tisztítjuk

(eluálószer: etil-acetát és metanol 1:0 ...9:1 arányú gradiense) A főfrakció (etil-acetát: metanol = 9:1 mellett az R_f -érték 0,70) 180 mg (33 %). A következő, kisebb frakció 90 mg (23 %) az 1. példa szerint készített vegyületből tartalmazza.

3. példa

4-O-(3,6-di-O-allil- β -D-galaktopiranozil)-D-arabino-hex-1-enitol; (II) általános képletű

40 g (0,130 mol) D-laktál és 64,6 g (0,259 mol) dibutilónoxid 1100 ml vízmentes benzollal készített elegyét kb. 17 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A reakció teljessé tétele érdekében molekulaszűrőt (4 A) is adagolunk, és a forralást még 2 órán át folytatjuk. Az oldatot térfogatának mintegy egyharmadára bepároljuk, és 47,8 g (0,130 mol) tetrabutylammónium-jodidot, valamint 31,4 g (0,259 mol) allil-bromidot adagolunk. Az elegyet még 4 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, utána további reakció már nem tapasztalható (TLC: etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegye). Az oldószert ledesztilláljuk, és a maradékot diklór-metánban felvesszük. A szerves fázist vízzel többszörösen extraháljuk, és a vizes fázist bepároljuk. Sárga maradékot (69 g) kapunk, amelyet kovasavgélen oszlopkromatográfiás módon tisztítjuk (etil-acetát és metanol 9:1 arányú elegye). Az első eluált frakció ($R_f = 0.67$) tartalmazza a cím szerinti terméket (7 g, 12 %) $[\alpha]_D +40,9^\circ$ ($c=1$, CCl_3)

A főfrakció ($R_f = 0,31$, 28 g, 60 %) 4-O-(3-O-allil- β -D-galaktopiranozil)-D-arabino-hex-1-enitolt tartalmaz,

amely szintén (II) általános képletű. Etilacetátos átkristályosítás után:

R_f-érték (TLC): 0,45 (etil-acetát/metanol 85:15)

op.: 148-149 °C [α]_D +41,3° (c = 1, kloroform)

4. példa

3,6-di-O-benzil-4-O(2,4,6-tri-O-benzil-3-O-allil-β-D-galakto-piranozil)-D-arabino-hex-1-enitol (II)

A 3. példa szerint előállított monoallil-származék (12,0 g, 34,4 mmol) 750 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített szuszpenziójához argon védőgázléggör alatt kis adagokban 6x1,65 g (69 mmol) nátrium-hidridet és 6x10,2 ml (86 mmol) benzil-bromidot adunk erélyes keverés közben. Az elegyet refluxhőmérsékletre melegítjük és katalitikus mennyiségben adunk hozzá tetrabutil-ammónium-jodidot és 18-6-koronaétert. Az elegyet kb. 19 órán át 60 °C tartjuk, miközben hidrogén fejlődik. Utána a reakció megáll (ellenőrzés vékonyréteg kromatográfián). Az elegyet szobahőmérsékletre lehütjük, majd szűrjük. A szűrlethez aprított jeget adunk. Az oldatot dietil-éterrel többszörösen extraháljuk. A szerves fázist semlegesítjük, NaCl-oldattal többszörösen mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. A maradékot kovasavgélen tisztítjuk (eluálószer: petroléter, majd etilacetát) a folyékony szennyeződések eltávolítására. A további tisztítás Flash-kromatográfián történik (petroléter/etilacetát 85:15). 26 g (95 %) cím szerinti terméket kapunk sárga szörp alakjában.

R_f (TLC): 0,40 (petroléter/etilacetát 8:20)

$[\alpha]_D -13,8^\circ$ ($c = 1$, kloroform).

5. példa

2-Azido-3,6-di-O-benzil-4-O-(3-O-allil-2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-2-dezoxi- β -D-glükopiranoz

4,0 g (5 mmol) 4. példa szerinti vegyület 60 ml vízmentes acetonitrillel készített oldatát argon légkör alatt -30°C -ra hűtjük, és erélyes keverés közben 6,85 g (12,5 mmol) cérium-ammónium-nitrátot, valamint 0,41 g (6,26 mmol) nátrium-azidot adagolunk. Az elegyet 17 órán át -30°C -on, utána 3 órán át -20°C -on hagyjuk, végül szűrjük, a maradékot dietil-éterrel kirázzuk, a szűrlethez jeget adunk és a szerves fázist NaCl-oldattal semlegesre mossuk. Az oldószert alacsony hőmérsékleten elpárologtatjuk. A sárga maradékot ko-vasavgélen petroléter/etilacetát 8:2 arányú elegyével tisztítjuk. Az oldószer ledesztillálása után világossárga szörp alakjában kapjuk a (III) képletű vegyület intermediere képződött azidonitrátjainak izomer elegyét. Ezt az elegyet (17,8 g, 19,7 mmol) 200 ml dioxánban oldjuk, és az oldathoz 17,8 g nátrium-nitrit 70 ml vízzel készített oldatát adjuk. 7-8 óra alatt a reakció végbemegy (ellenőrzés vékonyréteg kromatográfián). Az elegyet jégre öntjük és dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk és flash-kromatográfián (petroléter/etilacetát 3:1) tisztítjuk. A (III) általános képletnek megfelelő cím szerinti terméket 8,6 g (51 %) mennyiségben kapjuk.

R_f -érték (TLC): 0,18 (petroléter/etilacetát 3:1)

$[\alpha]_D = 10,8^\circ$ ($c = 1$, kloroform)

6. példa

terc-butildimetilszilil-4-O-(3-O-allil-2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranosil)-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranosid ; (IV) általános képletű

6,7 g (7,8 mmol) 5. példa szerinti vegyület vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához 800 mg (11,7 mmol) imidazolt és 1,53 g (10,2 mmol) terc-butildimetil-szililkloridot adunk. Az oldatot szobahőmérsékleten kb. 18 órán át keverjük. A még megmaradt kiindulási anyagok elreagáltására 2,06 g (7,8 mmol) terc-butildimetil-szilil-trifluor-metánszulfonátot és további 800 mg (11,7 mmol) imidazolt adunk, és az elegyet még 18 órán át 60°C -on keverjük. Ezt követően az elegyet bepároljuk, diklór-metánnal hígítjuk, hideg vízzel többszörösen mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd újból bepároljuk. A nyers terméket kovasavgélen kromatografáljuk (petroléter/etilacetát 3:1), és az epimer-elegyet (gluco/manno) flash-kromatográfián (petroléter/etilacetát 9:1) szétválasztjuk. A cím szerinti terméket 3,5 g (46 %) mennyiségben kapjuk szintelen, nyúlós folyadék alakjában.

R_f -érték (TLC): 0,20 (petroléter/etilacetát 9:1)

$[\alpha]_D = -17,2^\circ$ ($c = 1$, kloroform)

7. példa

terc-butil-dimetil-szilil-2-azido-3,6-di-O-benzil-(2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranosil)-2-dezoxi- β -D-glükopiranosid ; (IV) általános képletű

- 20 -

4,9 g (5,0 mmol) 6. példa szerint előállított vegyület etanol, toluol és víz 8:3:1 arányú elegyének 360 ml-jével készített oldatához 0,69 g (0,75 mmol) trisz(trifenilfoszfin)-ródiom-(I)kloridot adunk és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt 2 órán keresztül forraljuk. Az enyhén sárgás oldatot betöményítjük, 300 ml diklór-metánnal hígítjuk, a szerves fázist semlegesre mossuk, majd bepároljuk. A maradékot aceton és víz 10:1 arányú elegyének 200 ml-jében felvesszük, és 162 mg (0,75 mmol) higany(II)oxidot, valamint 6,8 g (25 mmol) higany(II)kloridot adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 400 ml diklór-metánban felvesszük. A szerves fázist vízzel, vizes káliumjodid-oldattal és újból vízzel többszörösen, semlegesre mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd bepároljuk. A barna maradékot flash-kromatográfiásan tisztítjuk (petroléter/etilacetát 8:2). 4,0 g (86%) cím szerinti terméket kapunk szörp alakjában

R_f -érték (TLC); 0,50 (petroléter/etilacetát 3:11)

$[\alpha]_D -18,6$ ($c = 1$, kloroform)

8. példa

terc-butil-dimetil-szilil-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$ 3))-O-(2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4))-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid; (VI) általános képletű vegyület

2,06 g (4,415 mmol) 7. példa szerint előállított, gondosan szárított vegyület és 3,025 g (4,415 mmol) α -ga-

laktopiranozil-triklór-acetimidát 44 ml vízmentes dietil-éterrel készített elegyéhez -20 °C-on, argon védőgáz alatt trimetil-szilil-trifluormetánszulfonát oldatát (0,1 M, 0,5 ml, hígítva 1 ml dietil-éterrel) csepegtetjük. Öt óra elteltével szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk, és az elegyet szűrjük. Bepárlás után a maradékot flash-kromatográfiásan (petroléter/etilacetát 8:2) tisztítjuk. 2,4 g (75 %) hozammal kapjuk a cím szerinti terméket szörp alakjában.

R_f -érték (TLC): 0,23 (petroléter/etilacetát 6:4)

$[\alpha]_D = +17,5^\circ$ ($c = 1$, kloroform)

9. példa

O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil-(1 $\rightarrow$))-O-(2,-4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil-triklóracetimidát; (VI) általános képletű vegyület

1,82 g (1,25 mmol) 8. példa szerint előllított, gondosan szárított vegyület 40 ml száraz tetrahidrofuránnal készített elegyéhez -20 °C-on argon védőgáz alatt tetra-butyl-ammónium-fluorid (0,1 M, 2,5 ml, hígítva 5 ml tetrahidrofuránnal) oldatát csepegtetjük. Két óra elteltével az elegyet jégre öntjük és dietil-éterrel erélyesen extraháljuk. A szerves fázist NaCl-oldattal és vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, és a maradékot kromatografáljuk (petroléter/etilacetát 7:3).

A sárga szörpet beszáritjuk (1,4 g, 1,05 mmol), majd 35 ml diklór-metánban felvesszük. Argon védőgáz alatt 1,5 ml (15,8 mmol) triklór-acetonitrilt és 10x25 mg (1,05 mmol) nátrium-

hidridet adagolunk. A szuszpenziót 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd szűrjük, betöményítjük és flash-kromatográfiásan (petroléter/etilacetát 8:2) tisztítjuk. 1,1 g (70 %) cím szerinti terméket kapunk sárga szörp alakjában. R_f -érték (TLC): 0,48 (petroléter/etilacetát 7:3)
 $[\alpha]_D = +30,0^\circ$ (c=1, kloroform)

10. példa

8-etoxikarbonil-okt-1-il-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (I) általános képletű vegyület

2.93 g (1,97 mmol) 9. példa szerint előállított, jól szárított vegyület és 800 mg (4,0 mmol) 8-etoxi-karbonil-oktanol diklór-metán és n-hexán 1:1 arányú elegyének 36 ml-jével készített elegyéhez argon alatt, -15°C -on bórtri-fluorid-dietyl-éter oldatát (0,1 M, 16,5 ml 3 ml oldószer-elegyben /diklór-metán/n-hexán 1:2) adjuk. Mintegy 5 óra elteltével az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát adagolásával semlegesítjük, szűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot kromatografáljuk (petroléter/etilacetát 6:4). 2,6 g (85 %) cím szerinti terméket kapunk szörp alakjában.

11. példa

8-etoxikarbonil-okt-1-il-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 3)-O-(2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-O-2-acetamido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (I) általános képletű vegyület

246 mg (0,16 mmol) 10. példa szerint előállított ve-

gyület és 2 ml dioxán 4 t% nikkellorid-hexaahidrátot, valamint 2 t% bórsavat tartalmazó etanolos oldatának 50 ml-jével készített elegyéhez nátrium-bór-hidrid telített etanolos oldatát csepegtetjük, míg az összes kiindulási anyag el nem reagált (kb. 8 óra). 1,5 ml ecetsavanhidrid adagolása után az elegyet 4 °C-on még 2 napig keverjük. A szuszpenziót jeges vízzel hígítjuk és diklór-metánnal többszörösen extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és vákuumban bepároljuk. MPLC kromatográfiás tisztítás után (petroléter/etilacetát 6:4) 242 mg (100 %) cím szerinti terméket kapunk szörp alakjában.

R_f -érték (TLC): 0,28 (petroléter/etilacetát 6:4)

12. példa

8-Etoxi-karbonil-okt-1-il-O- α -D-galakto-piranozil-(1-->3)- β -D-galakto-piranozil-(1-->4)-O-2-acetamido-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid; (I) általános képletű vegyület

83 mg (54 mmol) 11. példa szerint előállított vegyület 11 ml oldószerrel (etil-acetát/etanol/víz/ecetsav = 7:3:1:0.5) készített oldatához katalitikus mennyiségű palládium csontszenet adunk, és az elegyet hidrogéngázzal redukáljuk. Mintegy 12 óra elteltével a reakció befejeződött, az elegyet szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk és a maradékot MPLC kromatográfiásan (diklór-metán/metanol 1:1) tisztítjuk. Az oldószer eltávolítása után 30 mg (77 %) cím szerinti terméket kapunk amorf anyag alakjában.

R_f -érték (TLC): 0,16 ° (etil-acetát, metanol, víz 8:2:1).

13. példa

O-[4-O-(3-O-allil-2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- α -D-glükopiranozil]-triklór-acetimidát (V) általános képletű vegyület

500 mf (0,58 mmol) 5. példa szerinti vegyület 20 ml diklór-metánnal készített oldatához argon védőgáz alatt 0,58 ml (5,8 mmol) triklór-acetonitrilt és 6x13,9 mg (0,58 mmol) nátrium-hidridet adunk. A szuszpenziót szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, szűrjük, bepároljuk és szilícium-dioxidon át szűrjük (petroléter/etilacetát 6:4). A kapott epimerelegy (glüko/manno) MPLC kromatográfiásan (petroléter/dietil-éter 3:2) tisztítjuk. 280 mg (48 %) cím szerinti terméket kapunk. op.: 66-67 °C; R_f -érték (TLC): 0,50 (petroléter/etilacetát 3:2)

$[\alpha]_D = +27,1^\circ$ (c=1, kloroform)

14. példa

8-Etoxi-karbonil-okt-1-il-O-2-azido-3,6-di-o-benzil-4-O-(3-O-allil-2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (VII) általános képletű vegyület

200 mg (0,20 mmol) 13. példa szerint előállított vegyület és 98 mg (0,20 mmol) 8-etoxi-karbonil-oktanol diklór-metán és n-hexán 1:4 arányú elegyének 10 ml-jével készített oldatához -20 °C-on, argon légkör alatt bórtrifluorid-dietil-éter (0,1 M) diklór-metános oldatát (0,5 ml 2 ml n-hexánban) adjuk. Hőrom óra elteltével az oldatot szilárd nátrium-hidrogén-karbonát adagolásával semlegesítjük, szűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot

szilícium-dioxidon át szűrve, valamint MPLC kromatográfiásan (petroléter/etilacetát 4:1) tisztítjuk. 115 g (55 %) cím szerinti terméket kapunk.

R_f -érték (TLC): 0,32 (petroléter/etilacetát 4:1)

$[\alpha]_D = -14,8^\circ$ (c = 1, kloroform)

15. példa

8-Etoxi-karbonil-okt-1-il-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-4-O-(2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (VII) általános képl. vegyület

535 mg (0,513 mmol) 14. példa szerint előállított vegyület 30 ml oldószereleggyel (toluol/etanol/víz 3:8:2) készített oldatához 72 mg (0,08 mmol) trisz(trifenil-foszfin)-ródiom(I)kloridot adunk. Az elegyet visszafolyatós hűtő alatt három órán át forraljuk, utána kiindulási anyag már nem mutatható ki. Az elegyet bepároljuk, a maradékot diklór-metánban oldjuk, vízzel mossuk, újból bepároljuk, majd aceton és víz 10:1 arányú elegyének 20 ml-jében feloldjuk. Ezt követően 17 mg (0,078 mmol) higany(II)oxidot és 706 mg (2,60 mmol) higany(II)kloridot adagolunk. Az elegyet szobahőmérsékleten egy órán át állni hagyjuk, majd betöményítjük, diklór-metánnal hígítjuk, a szerves fázist vízzel és kálium-jodid-oldattal mossuk, szárítjuk és bepároljuk. A maradékot flash kromatográfiásan (petroléter/etilacetát 8:2) tisztítjuk. 455 mg (89 %) cím szerinti terméket kapunk sűrű folyadék alakjában.

R_f -érték (TLC): 0,42 (petroléter/etilacetát 7:3)

$[\alpha]_D = -17,7$ (c = 1, kloroform)

16. példa

8-Etoxi-karbonil-okt-1-il-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- α -D-galaktopiranozil)-(1-->3)-O-(2,4,6-tri-O-benzil-D-galaktopiranozil)-(1-->4)-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (I) ált. képl. vegyület és

8-Etoxi-karbonil-okt-1-il-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1-->3)-O-(2,4,6-tri-O-benzil-D-galaktopiranozil)-(1-->4)-O-2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid

141 g (0,141 mmol) 15. példa szerinti vegyület és 116 mg (0,17 mmol) α -galaktopiranozil-triklór-acetimidát 3 ml vízmentes dietil-éterrel készített oldatához szobahőmérsékleten, argon védőgáz alatt trimetil-szilil-trifluorometán-szulfonát oldatát (0,1 M, 0,2 ml, 1 ml dietil-éterrel hígítva) csepegtetjük. Három óra elteltével szilárd nátriumhidrogén-karbonátot adagolunk, az elegyet szűrjük és bepároljuk. A maradékot MPLC kromatográfiásan (petroléter/dietil-éter 1:1) tisztítjuk. 170 mg (79 %) izomerelegyet kapunk, amelyet ismételt kromatográfiás eljárással szétválasztható. Az α -izomer 61 %-ot, a megfelelő nemkívánatos β -izomer 17 %-ot tesz ki

R_f -érték (TLC) α -izomer: 0,21 (petroléter/etilacetát 6:4)

R_f -érték (TLC) β -izomer: 0,28 (petroléter/etilacetát 6:4)

17. példa

terc-butil-dimetil-szilil-O-(3-O-allil-2,4,6-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranozil)-(1-->4)-O-(2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozil)-(1-->3)-O-(2,4,6-tri-O-benzil- β -

- 27 -

D-galaktopiranozil-(1-->4)-O-(2-azido-3,6-di-O-benzil-2-dezoxi- β -D-glükopiranozid (VIII) általános képl. vegyület

200 mg (0,20 mmol) 13. példa szerint előállított donorvegyület és 186 mg (0,20 mmol) 7. példa szerint előállított akceptorvegyület kb. 3 ml diklór-metánnal készített oldatát argon védőgáz alatt -20 °C-ra lehütjük és 8 ml n-hexánt adunk hozzá. A reakciót trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonát (0,1 M, diklór-metán) n-hexános oldatának cseppenkénti adagolásával indítjuk. Mintegy egy óra elteltével az oldatot az előző példákban leírtak szerint mossuk, semlegesítjük, szűrjük és bepároljuk. A maradékot kovasavgélen át szűrjük, majd MPLC kromatográfiásan (petroléter/etilacetát 8:2) tisztítjuk. 255 mg (72 %) cím szerinti terméket kapunk szörp alakjában.

R_f-érték (TLC): 0,37 (petroléter/etilacetát 8:2)

[α]_D = -33,5 (c = 1, kloroform)

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú, (I) általános triszacharidok sztereoszelektív előállítására - az (I) általános képletben

R jelentése H, $R'CH_2-$,

R' jelentése H vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport vagy szubsztituálatlan vagy halogénatommal, OH-, alkil- vagy -O-alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport

S jelentése spacer és

X jelentése N_3 vagy $-NHCOCH_3$ -

laktózból, azzal j e l l e m e z v e,

i. laktózt D-laktállá alakítunk,

ii. D-laktálból részleges alkilezéssel az új (II) általános képletű laktál-származékokat nyerjük, ahol

R jelentése $R'CH_2$ vagy $-CH_2CH=CH_2$,

R^1 jelentése H, $R'CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, vagy $R'-C(O)$ és

R' jelentése a fenti,

iii. az olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyekben R^1 jelentése hidrogénatom és R jelentése $-CH_2-CH=CH_2$, $R'CH_2$ -csoportokkal teljesen védett monoallilvegyületté alakítjuk;

iv. a monoallilvegyületet azido-nitrátózással sztereoszelektíve (III) általános képletű azido-laktóz-származékká (ahol R jelentése $R'CH_2-$ és R' jelentése a fenti) reagáltatjuk;

v. a (III) általános képletű vegyület glúko-izomerjét vagy (IV) általános képletű azido-laktóz-származékká

(az először keletkező allilvegyületről az allilcsoportot lehasítva hidroxilmentes vegyületet kapunk) alakítjuk, amelyben a szililcsoport β -konfigurációjú; vagy sztereoszelektíve (V) általános képletű aktivált azido-laktóz-származékká reagáltatjuk, amelyben a triklóracetimidát-csoport előnyösen α -konfigurációjú, és a (IV), valamint az (V) általános képletben R^1 jelentése $R'CH_2-$, R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom és R^2 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és R' jelentése a fent megadott;

- vi. a (IV) vagy (V) általános képletű diszacharidot galaktopiranozilcsoport bevezetésével és a glükopiranozilgyűrű -O-S spacer-csoporttal történő szubsztituálásával olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyben R jelentése $R'CH_2-$, X jelentése N_3 , S jelentése β -konfigurációjú spacer-csoport és R' jelentése a fenti, és
- vii. kívánt esetben az azido-csoportot $-NHCOCH_3$ csoporttá és az OR-csoportokat OH-csoporttá redukáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az ii. eljáráslépést dibutil-ónoxid jelenlétében kivitelezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vi. eljáráslépésben a (IV) általános képletű diszacharidot α -galaktopiranozil-triklóracetimidáttal sztereoszelektíve $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú, (VI) ál-

talános képletű vegyületté alakítjuk, ezt követően a β -állású O-szilil-csoportot α -állású $\text{OC}(=\text{NH})\text{CCl}_3$ -csoporttal lecseréljük, és az így kapott vegyületet spacer-reagenssel (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, és a (VI) általános képletben R jelentése $\text{R}'\text{CH}_2$ -, Y jelentése α -O-SiR₃- vagy α -OC(=NH)CCl₃ csoport és R' és R² jelentése az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a vi. eljáráslépésben az (V) általános képletű diszacharidot spacer-reagenssel (VII) általános képletű vegyületté alakítjuk, ahol R¹ jelentése $\text{R}'\text{CH}_2$ -csoport, R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom, X jelentése azido-csoport vagy -NHCOCH₃ és S jelentése Spacer-csoport és R' jelentése az 1. igénypontban megadott, az allilcsoportokat lehasítjuk és a kapott, hidroxilmentes vegyületet α -galaktopiranozil-triklór-acetimidáttal (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

5. Az 1-4. igénypont bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy spacer-reagensként S-OH általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben S jelentése $-(\text{CH}_2)_n\text{-COOR}''$ általános képletű csoport, amelyben R'' 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent és n értéke 4-től 12-ig terjedő egész szám.

6. Az 1. igénypont szerinti új (II) általános képletű laktál-származékok.

7. Eljárás (II) általános képletű laktálok előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen glikált, előnyösen

D-laktált dibutil-ónoxiddal és R-Hal képletű vegyülettel
- ahol R allil- vagy R'CH₂- csoportot, Hal Cl-, Br-, F- vagy
J-atomot jelent és R' jelentése az 1. igénypontban megadott
- reagáltatunk.

8. A 3. igénypont szerinti, (VI) általános képletű,
 $\alpha(1-3), \beta(1-4)$ konfigurációjú új triszacharidok.

9. A 4. igénypont szerinti, (VII) általános képletű
 $\beta(1-4)$ konfigurációjú új diszacharidok, mely képletben S
jelentése $-(CH_2)_n-COOR''$ általános képletű spacer-csoport
és R'' jelentése a megadott.

10. Új (VIII) általános képletű, β -kapcsolódású
oligolaktózaminok, amelyek általános képletében

R jelentése allilcsoport vagy hidrogénatom,
R¹ jelentése hidrogénatom vagy R'CH₂- csoport,
X jelentése N₃ vagy -NHCOCH₃
Y jelentése $\beta-O-SiR^2_3$, $\alpha-O-(=NH)CCl_3$
R² 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy fenilcsoportot
 jelent,
m értéke 1-től 4-ig terjedő egész szám és
R' jelentése az 1. igénypontban megadott.

11. Eljárás a 10. igénypont szerinti, (VIII) általános képletű vegyületek sztereoszelektív előállítására laktózból, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypontban rögzített i-v. eljáráslépéseket elvégezzük, és a kapott, R helyén hidrogénatomot tartalmazó (IV) általános képletű vegyületet egy (V) általános képletű vegyülettel Lewis-sav, előnyösen trimetil-szilil-trifluor-metánszulfonát segítségével (VIII)

általános képletű tetraszachariddá ($m = 1$) reagáltatjuk és kivánt esetben a tetraszacharidot egy vagy több (V) általános képletű vegyülettel analóg módon a megfelelő oligoszachariddal ($m > 1$) alakítjuk.

2 oldal alba

[Handwritten signature]

A meghatalmazott:

[Handwritten signature]
 DANUSIA
 Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
 9.

1 1 1967/92

A

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

353 17

2/1

15



