

Válasz

Prof. Dr. Novák Zoltán egyetemi tanár opponensi véleményére

a „D- és L-hexózekből felépülő oligoszacharidok szintézise és biológiai jellemzése” című
MTA Doktori Értekezésemmel kapcsolatban

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Önnek gyors, alapos és támogató bírálatát, valamint az elismerő megjegyzéseket, melyeket kutatási munkámmal és kutatói teljesítményemmel kapcsolatban megfogalmazott. A bírálatban felmerülő kérdésekre, illetve észrevételekre az alábbiakban szeretnék válaszolni.

1. Az idraparinux első szintézise során (40. és 41. ábra) a **98**-as iduronsav akceptor előállítása 12 lépésben, alacsony (20% alatti) összhozammal valósult meg. Mely lépések voltak a legkritikusabbak, és milyen mellékreakciók okozhatták a hozamcsökkenést?

Válasz: Az L-iduronsav egység szintézisének egyik legkritikusabb lépése a **30**-as vegyület savas hidrolízise során képződő (1,2-di-O-izopropilidén csoport eltávolítása és az 5,6-epoxid felnyitása egy lépésben) **31**-es hemiacetál származék benzaldehiddel történő reakciója volt. A reakciókat, irodalmi példákat (van Boeckel, C. A. A. *et al.*, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 293-321; Chen, C. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3875-3879.) követve valósítottuk meg. A savas hidrolízis egy komplex termékelegyet eredményezett, mely egyaránt tartalmazta a 3-O-metil-L-idóz α/β -piranóz- és α/β -furanózcyclopentén, valamint nyílt láncú formáját is egy komplex egyensúlyi rendszerben. VRK alapján volt egy főtermék a rendszerben, mely vélhetőleg **31**-es piranózcyclopentén származék volt, de ennek arányát nem határoztuk meg. Ezt követően a nyers termékelegyet oldottuk benzaldehidben, és savas körülmények között kialakítottuk a 4,6-O-benzilidén származékokat. Itt az előző termékelegynek megfelelően képződött a 3-O-metil-L-idóz α/β -piranóz- és α/β -furanózcyclopentén formából az összes lehetséges 4,6-O-acetál (Kuszmán, J. *et al.*, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1569-1579.), valamint egyéb 1,2/5,6-diacetálok is. A meglehetősen összetett termékelegyet oszlopkromatográfián szétválasztva főtermékként a **200**-as vegyületet izoláltuk anomer-

keverékként, viszont csak 51%-os hozammal. Ebben a reakcióban elvesztettük az anyagunk közel 50%-át. A többi reakcióhoz képest alacsonyabb hozamú átalakítás volt még volt továbbá a C-6-OH oxidációja karbonsavvá, valamint a metilészter kialakítása. Az észterképzési reakció diazometánnal kiváló hatékonysággal ment végbe, a veszteség az oxidációs lépés során képződő bomlástermékekből származott, azonban itt nem vizsgáltuk a képződő melléktermékek szerkezetét és a bomlás okát.

2. Az uronsav-észtereket tartalmazó származékok (pl. **191**) glikozilezési reakcióban történő átalakítása szintén csökkent hatékonysággal ment végbe. Próbáltak-e a triklóracetimidát helyett más, erősebben aktiválható donorokat (pl. *N*-fenil-trifluoracetimidátot) alkalmazni a kapcsolási hozamok javítása érdekében?

Válasz: Kutatásunk során nem próbáltunk a triklóracetimidát helyett más, aktívabb donorokat (pl. *N*-fenil-trifluoracetimidátot) alkalmazni a kapcsolási reakciók során. Kísérleteinkben halogén- (jellemzően bróm) cukrokat, tioglikozidokat és triklóracetimidát donorokat használtunk a glikozilezési lépések során. Ezen csoportok reaktivitása és aktiválhatósága eltérő, függ az adott molekula típusától és az alkalmazott védőcsoportoktól is. Az általunk használt védőcsoport stratégia mellett ezek a körülmények jól optimalizálhatók voltak. A három csoport közül talán a legaktívabb a triklóracetimidát csoport, savérzékenységére jellemző, hogy sokszor oszlopkormatográfiásan nem is tisztítható, mert elbomlik, viszont könnyek kialakítható és szelektíven aktiválható glikozilezési reakcióban. Yu és munkatársai (Yu et al., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2405-2407.) előállítottak számos trifluoracetimidát donort és publikációjukban beszámolnak arról, hogy ezek a donorok jóval stabilabbak, +4 °C-on még hetek múlva sem mutatták bomlás jelét. Továbbá, a szerzők leírása alapján, ezen származékok kiválóan használhatóak voltak glikozilezési reakciókban, hasonló körülmények között, mint a triklóracetimidát származékok. Ezek alapján mindenképp érdekes lehet kipróbálni a javasolt lehetőséget a jövőben tervezett glikozilezési reakciókban.

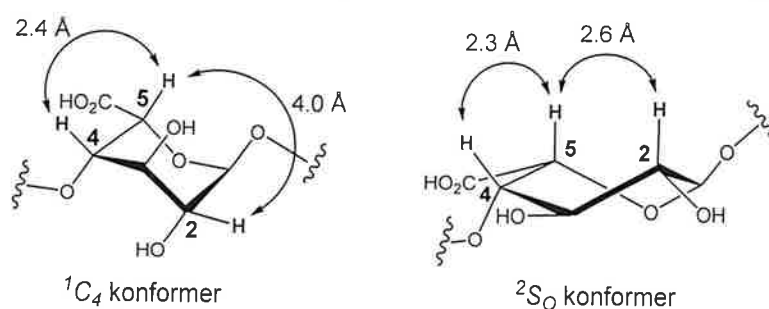
3. A 44. ábrán a primer helyzetű TBDMS csoport TBDPS-re cserélése jelentősen javította a glikozilezés hozamát a savas körülmények közötti nagyobb stabilitás miatt. Felmerült-e esetleg a kutatások során, pivaloil vagy más, térben erősen gátolt észtercsoport alkalmazása ebben a pozícióban?

Válasz: Az idraparinux szintézise során az ortogonális védőcsoport mintázatot úgy választottuk meg, hogy az alkalmas legyen a végcsoportok megfelelő kialakítására. Ennek érdekében, a végtermékben szulfátészter csoportokat hordozó hidroxilokat benzil éter csoporttal védtük, a metil csoportokat hordozó –OH-kat pedig acetil csoporttal maszkíroztuk a szintézis során. Az oligoszacharid szinten kialakítandó karboxil csoportok helyét, vagyis a megfelelő egységek primer hidroxil csoportjait ideiglenesen 2-naftilmetil-éter csoporttal védtük, mely szelektíven eltávolítható volt mind a benzil, mind az acetil csoportok mellől. A szilil védőcsoportok használata azért került előtérbe, mert kiválóan és szelektíven használható primer hidroxilok védelmére és szelektíven, jó hozammal eltávolítható a többi, általunk alkalmazott védőcsoport mellől. Nagy térkitöltésű észter csoportok (mint pl. a pivaloil is) használata nem merült fel a szintézis során. Ugyan szelektíven kialakítható lett volna, de eltávolítása az acetil csoportok mellől nem biztos, hogy kellő szelektivitással megoldható lett volna. Egyszerűbb választásnak bizonyult a szilil csoport. Viszont nagy térkitöltésű éter csoportok, mint pl. a tritil-csoport, szóba jöhetett volna, bár savérzékenysége miatt vélhetően nem bírta volna a glikozilezés körülményeit.

4. A 6-dezoxi-L-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok esetében a véralvadásgátló hatás drasztikusan csökkent. NMR spektroszkópiai vagy számítási kémiai módszerekkel vizsgálták-e, és ha igen, számszerűsítették-e a bioaktív $^2S_0$ konformer arányának csökkenését a natív L-iduronsav tartalmú vegyületekhez képest?

Válasz: Vizsgálataink során számítási kémiai módszerekkel nem, NMR spektroszkópiai módszerekkel viszont elemeztük az L-talóz rész konformációs állapotát a szintetizált pentaszacharidokban. A heparin analóg oligoszacharidokban az L-iduronsav és az L-iduronsav-2-szulfát egységek az $^1C_4$, $^2S_0$ és $^4C_1$ konformerek dinamikus egyensúlyában fordulnak elő, ahol az $^1C_4$ szék és a $^2S_0$ ferde csónak a domináns konformációs formák. Minden konformer egyedi, három kötésből álló proton-proton csatolási állandóval, $^3J(H,H)$ rendelkezik, amelyeket Liu és munkatársai már kiszámítottak (Hsied, P.-H. *et al.*, *Sci. Rep.*, **2016**, *6*, 29602). A funkcionálisan legkritikusabb **G** egység (L-iduronsav) konformációs viselkedésének vizsgálata és a ferde csónak ($^2S_0$) konformer relatív populációjának felmérése érdekében, amelyről ismert, hogy elengedhetetlen az antitrombinhoz való kötődéshez, megmértük a szerkezetileg releváns $^3J(H,H)$ csatolásokat az új *talo*-származékok (**262**, **263**, **265**) esetében, és összehasonlítottuk az irodalmi számított értékekkel, valamint az idraparinux (Herczeg, M. *et al.*, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 10643-10652.) megfelelő adataival. A

konformerek eloszlását ^1H - ^1H NOE analízissel is vizsgáltuk. A NOE keresztcsúcs-intenzitások egyedülállóan érzékenyek a ferde csónak konformer jelenlétének kimutatására, mivel a H-2 és H-5 protonok közötti atomtávolság a $^2\text{S}_0$ konformációs formában jelentősen eltér (2,6 Å) az $^1\text{C}_4$ -hez képest (4,0 Å). A $^2\text{S}_0$ konformerben a rövidebb H-2 - H-5 protonok közötti távolság erősebb NOE intenzitást eredményez. Liu és munkatársai kimutatták, hogy a $^3J(\text{H,H})$ csatolások elemzésével együtt a H-2 - H-5 és H-4 - H-5 NOE intenzitások aránya felhasználható az L-iduronsav egység konformer populációjának becslésére. Amint az 1. táblázatban látható, az egyes *talo* analógok $^3J(1,2)$ és $^3J(2,3)$ értékei lényegesen kisebbek, mint az idraparinuxban mért értékek, ami arra utal, hogy a biológiailag kedvező $^2\text{S}_0$ konformer relatív populációja erősen lecsökken a *talo*-származékokban, és a konformációs egyensúly a funkcionálisan kevésbé előnyös $^1\text{C}_4$ szék konformer felé tolódik el. A H-2 - H-5 és H-4 - H-5 NOE intenzitás arányok elemzése szintén megerősíti a konformációs egyensúly ezen eltolódását. A NOE arányok kis értékei, 0,1 és 0,2 között, arra utalnak, hogy a D_2O oldatban valóban létezik egy fő $^1\text{C}_4$ szék konformer, amelynek nagyobb az atomtávolsága a H-2 és H-5 között, és ennek megfelelően gyengébb a H-2 - H-5 NOE keresztcsúcs.



	Számolt értékek Zárt konformáció [a]			Mért értékek Származék			
	$^4\text{C}_1$	$^1\text{C}_4$	$^2\text{S}_0$	Idraparinux	262	263	265
$^3J(1,2)$	7.85	1.35	5.55	2.6	< 1.0	1.6	1.6
$^3J(2,3)$	8.03	2.04	8.48	5.5	3.0	3.6	3.2
$^3J(3,4)$	8.50	2.19	4.82	2.2	3.0	3.7	jelátfedés miatt nem meghatározható
Arány: H2-H5/H4-H5 NOE-k	0.03	0.05	0.53	0.5	0.1	0.1	< 0.2

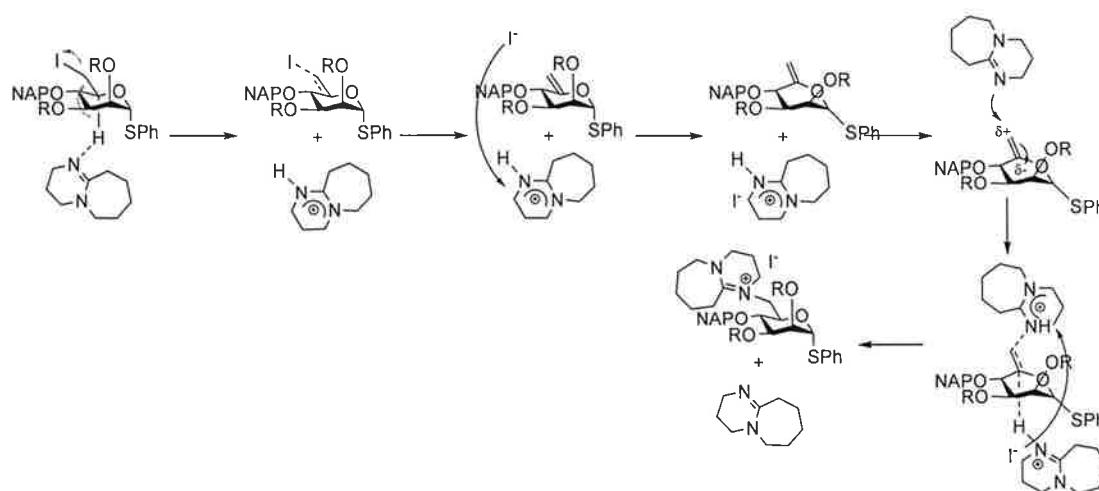
[a] A $^3J(\text{H,H})$ értékek számított értékei Amber 14 programmal, GLYCAM06 paraméterrel.

1. táblázat: $^3J(\text{H,H})$ csatolások [Hz] és a vonatkozó NOE intenzitások aránya, az L-iduronsav egységre számolva rögzített konformációs állapotban.

5. A DBU-val indukált HI eliminációs reakciók (pl. a **267** → **270** folyamat) során kompetitív nukleofil szubsztitúció játszódott le. Milyen mechanizmus alapján képződnek ezek a

kvaterner amidínium sók, és hogyan magyarázható, hogy az R1 és R2 védőcsoportok eltérő módon befolyásolták a **270-272** illetve a DBU-indukált elimináció során **273-275** kialakulásának hatékonyságát?

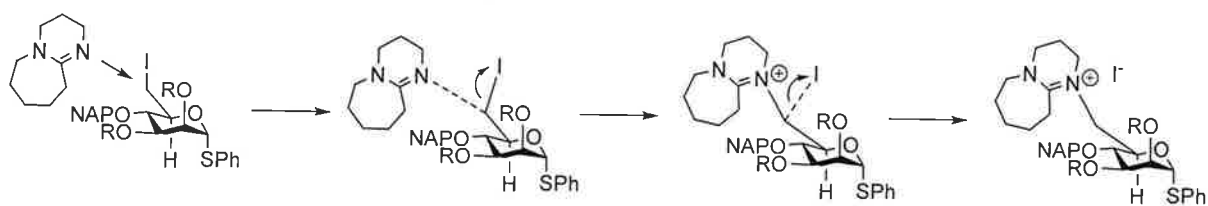
Válasz: Ugyan nem vizsgáltuk a lehetséges mechanizmusokat, de irodalmi példákat alapul véve elméletileg két lehetséges útvonalon is lejátszódhat a szubsztitúció. Az első lehetőség egy kétlépéses (elimináció + addíció) reakció kombináció (Lammers, H. *et al.*, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, (3), 865-870.; Johnson, M. G. *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, (40), 7003-7006.). A reakció első lépés a DBU-val kiváltott HI elimináció lesz, amely az 5,6-telítetlen származékot eredményezi (ami a tervezett eliminációs reakciónak felel meg, E2 mechanizmusnak megfelelően, **1. ábra**). A reakcióban a DBU protonálódik a szénhidrát C-5-helyzetű H-atomjának lehasításával és az így képződő amidínium ion a kilépő jodid ion megkötésével stabilizálódik. Feltehetően a használt védőcsoportoknak (elektronszívó vagy kevésbé elektronküldő csoportok), a szénhidrát vázban lévő oxigénnek és a szénhidrát váz konfigurációjának köszönhetően az így kialakult exociklusos metilén csoport elektrofilebbé válhat (az alkalmazott védőcsoportok és a konfiguráció függvényében), és sztérikusan is kevésbé lesz gátolt helyzetben ($sp^3 \rightarrow sp^2$ hibridállapot változás a szénhidrát vázban lévő C-5 esetén). Ebből kifolyólag ez az aktívabb (elektronhiányosabb) exometilén elreagálhat egy második DBU molekula imin nitrogén atomjával (nukleofil addíciós lépés), kialakítva így egy kvaterner amidínium köztiterméket, amely aztán a reakcióelegyben jelen lévő I^- iont csapdába ejtve stabilizálódik. A rendszerben lévő, DBU-hoz kapcsolódó hidrogén pedig protonálni fogja a szénhidrát rész C-5-ös helyzetű szénatomját. Ennek köszönhetően pedig kialakulnak a megfelelő, stabil kvaterner amidínium sók.



1. ábra. A kvaterner amidínium sók képződésének feltételezett mechanizmusa I.

Habár ez az addíció aktivált, elektronhiányos kettőskötést igényel, és esetünkben az exoglikál kettőskötése nem feltétlenül elektronhiányos, így ez a mechanizmus kevésbé valószínű, de további vizsgálatok nélkül nem zárható ki.

A másik lehetőség, melyet publikációnkban is feltételezünk (Demeter, F., *et al.*, *Synthesis*, **2023**, 55, 1087-1111.), hogy a DBU reagens nemcsak erős bázisként, hanem gyenge nukleofilként is viselkedik (Baidya, M. *et al.*, *Chem. Commun.* **2008**, 15, 1792-1794) a reakcióban és egy versengés alakul ki a két reakciótípus (elimináció és nukleofil szubsztitúció) között (**2. ábra**). Amennyiben az eliminációs reakció sztérikusan gátoltá válik úgy kerül egyre jobban előtérbe a nukleofil szubsztitúció (pl.: a *D-allo* származékok esetében már jórészt csak szubsztitúció játszódott le). A nukleofil szubsztitúció vélhetően S_N2 -es mechanizmus alapján játszódik le, egy egylépcsős folyamatban, ahol a DBU molekula imin nitrogén atomjával támadja a szénhidrátszármazék C-6-os helyzetű szénét, leszorítva onnan a jodid iont, kialakítva így egy kvaterner amidínium köztiterméket, amely aztán a reakcióelegyben jelen lévő I^- iont csapdába ejtve stabilizálódik.



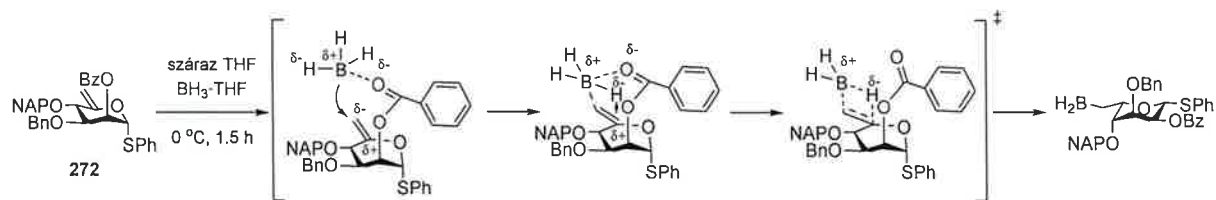
2. ábra. A kvaterner amidínium sók képződésének feltételezett mechanizmusa II.

Ebben az esetben a védőcsoportoknak sztérikusan gátló hatása lehet, nehezebben hozzáférhetővé teheti a C-5-ös hidrogént, gátolva így az eliminációt, továbbá függően az elektronküldő – elektronszívó tulajdonságuktól, befolyásolhatják a C-6-os szénatom elektrofilitását.

6. Az exociklusos alkének hidroborálása során (C-5 epimerizáció) a szomszédos észtercsoportok jelenléte javította az *L*-konfigurációjú izomerek irányába mutató sztereoszelektivitást. Milyen átmeneti állapoton keresztül érvényesül a benzoil csoport karbonil oxigénjének irányító, kelátképző hatása?

Válasz: A *D-manno* → *L-gulo* átalakítás során legnagyobb hozamot és a legjobb *L-gulo* szelektivitást a C-2 helyzetben benzoil csoportot tartalmazó **278**-as vegyülettel értük el. A megnövekedett szelektivitás feltételezhető magyarázata, hogy a C-2-es helyzetű észtercsoport karbonil csoportja egy kelát komplexet alakít ki a borán reagenssel és ezen kapcsolat

segítségével koordinálja a hidrid donort a molekula felső felületére, ami elősegíti a hidrid donációt a felső oldalról a C-5 szénatomra. Karbonil oxigénnel nem rendelkező éter csoportok ezt a kapcsolatot nem képesek kialakítani, így nem érvényesülhet ez a plusz irányító hatás a C-5 epimerizációs reakció során.



3. ábra. A feltételezett borán-kelát komplex szerkezete.

7. A **286**-os származék L-szelektriddel történő redukciója L-*gulo* és L-*allo* (4:1) keveréket adott. A C-6-O fémkoordinációjára vonatkozó hipotézisüket (amely ellentétes a Cram-moddal) alá tudják-e támasztani valamilyen irodalmi analógiával vagy NMR bizonyítékkal?

Válasz: A **286**-os vegyület redukciójában megfigyelt alacsony és ellentétes sztereoszelektivitás meglepő volt számunkra, azonban a kérdéses reakció esetén NMR méréseket nem készítettünk a Cram-moddal ellentétes C-6-O fémkoordinációját bizonyítandó. Viszont az irodalom áttekintése feltárt néhány hasonló példát, ahol a szomszédos észter csoport jelenlétében végzett redukció során nem figyeltek meg kelát képződést (Frihed, T. G. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7924-7939; Chang, C.-W. T. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7019-7023; Lichtenthaler, F. W. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6728-6734.). Ezek alapján a legvalószínűbb ok az lehet, hogy az észter csoporttal védett oxigén nem rendelkezik kelátképző képességgel az észter csoport elektronszívó tulajdonságai miatt. Ebben az esetben a fém O-6-hoz való koordinációja az alsó oldalon valószínűbb, ami megkönnyíti a hidrid támadását a molekula felső oldaláról.

8. A **294**-es altrozid származék NaH-dal történő dehidrojódozása során E2 elimináció helyett dezacilezés és 2,6-anhidro-altrozid képződés történt. Miért dominál ez a folyamat, és milyen szerepe van ebben a C-2 észtercsoport térállásának?

Válasz: A 2,6-anhidro-altrozid domináns képződése ebben a reakcióban arra utal, hogy vélhetően az észterhasítás megelőzi az eliminációs reakciót, és a képződött 6-jód-2,3-diol köztitermék inkább intramolekuláris nukleofil szubsztitúciót szenvedett el a 2-OH-val, mint E2 eliminációs reakciót a NaH-del, köszönhetően az erősen bázikus közegnek. Ugyanis erős

bázikus körülmények között elsőként az összes észter csoport hidrolizálni fog, és a *cisz*-konfigurációban lévő C-2-es hidroxil és a C-6-os jodid intramolekuláris S_N2 mechanizmusú éterképzési lépésen megy keresztül, kialakítva így a tiofenil-2,6-anhidro- α -D-altrozid származékot. A C-2-es hidroxil térállása azért meghatározó ezen folyamat során, mert *cisz*-helyzetben térben közel kerülhet egymáshoz a C-2-es és C-6-os pozíció és lehetőség lesz az intramolekuláris nukleofil szubsztitúcióra, míg *trans*-állású C-2-es –OH esetén térben távol kerül egymástól ez a két csoport és nem lesz lehetőség az intramolekuláris reakcióra. Meg kell jegyezni azonban azt is, hogy amikor ugyanezt a körülményt alkalmaztuk a feniltio-2,3-dibenzoil-6-jód- α -D-mannozidra, az intramolekuláris ciklizáció a C-3-as hidroxil és a C-6-os jodid között játszódott le és így egy 3,6-anhidro származék keletkezett. Irodalmi példákból (Rosenfeld, D. A. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 2201-2206; Haskins, W. T. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 628-632.) kiderül, hogy amikor a C-2-es és C-3-as hidroxilok, valamint a C-6-os helyzetű jól távozó csoport (pl.: tozilát, jodid) a cukorgyűrű ugyanazon oldalán található, a báziskatalizált intramolekuláris ciklizáció [3,2,1] oktán (3,6-anhidro) származékokat eredményez a [2,2,2] oktán (2,6-anhidro) származékokkal szemben.

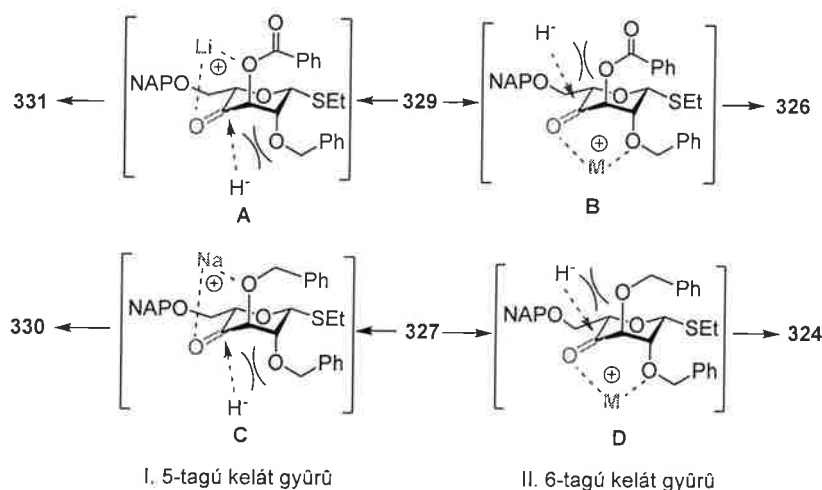
9. A 304-es származék Mitsunobu-reakciója során az epimerizációval párhuzamosan jelentős mennyiségű 4-dezoxi-4,5-telítetlen melléktermék képződött elimináció révén. A reakciókörülmények (hőmérséklet, oldószer, vagy a foszfin sztérikus és elektronikus tulajdonságai) finomhangolásával minimalizálható lett volna ez a nemkívánatos folyamat?

Válasz: A kérdéses 4-dezoxi-4,5-telítetlen melléktermék vélhetően az antiperiplanáris 5-H_{axiális} és az oxifoszfóniumion közttermék E2 eliminációjával keletkezett, amit feltehetően sztérikus okok és az észtercsoport jelenléte segít elő (Frihed, T. G. *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7924-7939; Alfredsson, G. *et al.*, *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 724-726; Piacenza, L. P. L. *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1985**, 703-709). Sajnos nekünk nem volt lehetőségünk optimalizálni ezt a reakció, mivel kevés kiindulási anyag állt csak rendelkezésünkre, mire elértünk ehhez az átalakításhoz. Vélhetően azonban a hőmérsékelt csökkentése kedvezően befolyásolhatta volna az eliminációs reakció háttérbe szorítását (szobahőmérséklet helyett 0 °C vagy még hidegebb), itt azonban azt is figyelembe kell venni, hogy mennyivel lett volna lassabb (az így sem túl gyors; 15 órá) a reakció az alacsonyabb hőmérsékleten. Érdekes lehetett volna továbbá az alkalmazott oldószert (toluol) esetleg más oldószerezrel (THF, dietil-éter) helyettesíteni. A foszfin reagens sztérikus és elektronikus tulajdonságainak változtatása is befolyásolhatja a lejátszódó reakciót, azonban tovább növelve

ezen reagens reakciókészségét jobban kifejeződhet az eliminációs mellékreakció. Ha azonban szterikus okokra vagy a benzoli csoport jelenlétére vezethető vissza az eliminációs reakció kifejeződése, akkor a C-3-as helyzetben lévő védőcsoportot kell megváltoztatni a mellékreakció visszaszorítása érdekében.

10. A **327**-es és **329**-es 4-ulóz származékok (55. ábra) NaBH_4 és L-szelektrid redukciója érdekes sztereoszelektivitást mutatott. Hogyan magyarázható szerkezetileg, hogy a kisebb térkitöltésű NaBH_4 a teljesen éterrel védett **327**-es vegyületnél adta az L-*altro* származékot, míg a nagy térkitöltésű L-szelektrid a kiindulási L-*ido* formát eredményezte?

Válasz: Az oxidáció-redukció alapú epimerizáció sztereokémiai kimenetelét általában Cram kelát modellje alapján magyarázhatjuk. E modell szerint a redukálószer féme kelátot képez a karbonil csoporttal és a szomszédos alkoxi/aciloxi-csoporttal (öttagú kelátok **A** és **C**), és a kelátgyűrű szterikus kontrollja miatt a hidridion-belépés az ellenkező oldalon kedvezményezett. A **329**-es vegyület L-szelektriddel történő redukciójakor a reakció vélhetően ennek alapján ment végbe, de a többi redukciós lépés során ellentétes sztereoszelektivitást figyeltünk meg. Ez feltételezhetően a C-2-es alkoxi-csoport axiális helyzetével magyarázható, amely lehetővé teszi egy 6-tagú kelát gyűrű kialakulását is a szénhidrát váz alsó térrészen (**4. ábra**, hattagú kelátok **B** és **D**), így a hidrid támadása viszont a cukor gyűrű felső felületéről válik kedvezőbbé. A reakciókból kapott termék összetételek azt mutatták, hogy a **327**-es ulóz származék redukciója során a 6-tagú kelát képződése kedvezőbb, függetlenül az alkalmazott redukálószertől, ami a nem kívánt **324**-es L-*ido* származék domináns vagy kizárólagos képződéséhez vezetett. A **329**-es 4-ulóz származék esetében az L-szelektrid az öttagú kelát képződését segíti elő, míg NaBH_4 alkalmazása esetén a redukció kizárólag a hattagú kelát köztiterméken keresztül játszódik le.



4. ábra: A redukciók sztereoselektivitásának magyarázata a Cram-féle kelátmodell alapján.

11. A 71. ábrán bemutatott diramnofid szintézis során a **406**-os diszacharid glikozilezése közel 1:1 arányú α/β anomer keveréket (**408** és **409**) eredményezett. Bár az oszlopkromatográfiás szétválasztás sikeres volt, felmerült-e a C-2 pozícióban lévő benzilcsoport cseréje olyan ideiglenes nagyobb térkitöltéssel rendelkező csoportra, ami csupán szterikus gátlással javítaná az α -szelektivitást?

Válasz: A **406**-os α -(1,2)-kötésű diramnofid származék redukáló végi egységének C-2-es pozíciójában lévő α -kötésű ramnofid egység nem-résztevő csoportként vesz részt a glikozilezési reakcióban, így nem fejt ki irányító hatást a kialakuló glikozidos kötés térállására. Szterikusan gátolhatja ugyan a molekula alsó oldaláról, de a termékösszetételt nézve (közel 1:1 arányú α/β glikozidok) látható, hogy nem érvényesül semmilyen irányító hatás. Vélhetően a két ramnofid egység úgy helyezkedik el egymáshoz képest, hogy az első egység glikozidos centrumának alsó oldala is elérhető marad és ez a térbeli elhelyezkedés stabil marad a kapcsolási reakció során. Ebből kifolyólag a C-2-es helyzetű benzil csoport cseréje sem befolyásolná a glikozilezési lépés kimenetelét, mert térben túl messze kerül az aktivált anomer centrumtól és nem tudna érvényesülni a méretéből adódó árnyékoló hatása.

12. A tajvani kutatókkal végzett lektin-kötési vizsgálatok (72. ábra) kimutatták, hogy az rHPL lektin erősebben kötődik az α -(1,3)-kötésű diramnofidhoz. Milyen 3D konformációs vagy hidrogénhíd-képzési különbségekkel magyarázható ez a megnövekedett affinitás az α -(1,2)-kötésű analóggal szemben?

Válasz: A kötődési erősséget közvetlen enzimhez kötött immunszorbens vizsgálattal (ELISA) végezték el a tajvani kutatók. Ezen mérések eredményéből következtettünk arra, hogy az α -(1,3)-kötésű diramnolipid nagyobb affinitással kötődik az rHPL lektinhez. Olyan vizsgálatokat, melyből kiderülne, hogy milyen 3D konformációs vagy hidrogénhíd-képzési különbségek lehetnek ennek a megnövekedett kötődési erősségnek az okai, sajnos nem végeztünk.

Végezetül ismételen köszönöm Tisztelt Bírálónak az értekezésem gondos értékelését, támogató véleményét, valamint az építő jellegű feltett kérdéseket.

2026. szeptember 08.

Tisztelettel:



Dr. Herczeg Mihály

