

Glikomimetikumok szintézise

TÓTH Marietta*

Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar, Szerves Kémiai Tanszék, 4010 Debrecen, Pf. 20.

1. Bevezetés

1.1. Szénhidrátok szerepe az élő szervezetben

Az utóbbi három évtizedben a szénhidrátok biológiai szerepéről gyökeresen új felfogás alakult ki.¹ Míg korábban úgy gondolták, hogy a szénhidrátok a szervezetben csupán vázanyag, illetve (tartalék)tápanyag funkciót töltenek be, mára kiderült, hogy szerepük, jelentőségük valójában ennél sokkal nagyobb. A szénhidrátszármazékok: oligoszacharidok és konjugátumaik (glikolipidek és glikoproteinek) a főszereplői olyan, az élő sejtek felületén lejátszódó folyamatoknak, mint például a sejtadhézió, a sejtosztódás kontakt gátlása, vírusok, baktériumok, hormonok, toxinok megkötődése a sejteken, az immunválasz kialakulása, az ivarsejtek egymásra találása stb.² Az említett jelenségek minél alaposabb megértéséhez a kulcsfontosságú szénhidrátok biológiai szerepének molekuláris szintű megismerése vihet közelebb. Ezekhez a biológiai, biokémiai vizsgálódásokhoz a szénhidrátszármazékok nagyobb mennyiségére van szükség, melyek természetes forrásokból már nem izolálhatók. Ezért az adott vegyületek, illetve azok alkotóelemeinek kémiai szintézise, valamint az ezekkel szerkezetükben és vagy hatásukban analóg vegyületek (mimetikumok) előállítására a szerkezet-hatás összefüggések megismerése szempontjából elengedhetetlen.

1.2. Glikozidázok és glikozil-transzferázok

Valamennyi biológiailag jelentős szénhidrátszármazék felépítésében és lebontásában alapvető a glikozidos kötések képződése és hasadása. Az ilyen folyamatokat glikozil-transzferáz és glikozid-hidroláz (glikozidáz) enzimek katalizálják. A glikozidázok fontos szerepet játszanak számos alapvető biológiai folyamatban, mint például a tápanyaglebontás és felszívódás szabályozásában, a glikoproteinek katabolizmusában és ezek transláció utáni módosításában. A glikozil-transzferázok a szervezetben előforduló komplex szénhidrátok, glikokonjugátumok bioszintézisében vesznek részt. Feladatuk a szénhidrátmolekulák (mono- vagy oligoszacharidok) lipidekhez, fehérjékhez és más szénhidrátokhoz való kapcsolása. A glikozil-transzferáz enzimeknek egyebek mellett szerepük van a sejtadhézióban, valamint a baktériumok és növények sejtfalának bioszintézisében.³ A glikoenzimeknek ma már számos inhibitora ismert, amelyek egy része reverzibilisen, más részük pedig irreverzibilisen kötődik. A reverzibilis inhibitorok átmenetileg, de a szubsztrátumhoz képest erősebben kötődnek az enzimhez, míg az irreverzibilis inhibitorok az enzim peptidláncainak valamelyik funkciós csoportjával (csoportjaival) hoznak létre kovalens kötést. A reverzibilis és az irreverzibilis inhibitorok egyaránt széles alkalmazási területekkel rendelkeznek, melyeket alább Winchester és Fleet írása alapján foglalunk össze röviden.⁴

A glikozidázgátlók fontos szerepet játszanak a glikozidázok enzimológiájának felderítésében. Segítségükkel lehetővé válik az enzimműködés molekuláris mechanizmusának megismerése és tanulmányozása. A szubsztrátumok és a reverzibilis inhibitorok szerkezetének és hatásának összevetése alapján a működési mechanizmusra, az irreverzibilis inhibitorokkal megjelölt aminosavak azonosítása alapján pedig az aktív centrumot kialakító peptidfragmentumok szerkezetére következtethetünk. A glikozidázgátlók alkalmasak lehetnek azon biológiai folyamatok módosítására vagy blokkolására, amelyekben a glikozidáz enzimek vesznek részt. Így például a lizoszomális glikozidázok gátlása örökletes enzimhiányból származó betegségek modellezésére ad lehetőséget. A „processing” glikozidázok (a glikoproteinek transláció utáni módosításában vesznek részt) gátlásával módosított glikoproteinek szintézise valósítható meg. A glikozidázgátlók gyógyászatban való alkalmazása is nagy lehetőségeket rejt magában. Megfigyelték ugyanis, hogy mind a katabolitikus, mind a „processing” glikozidázok részt vesznek a normál sejt rákos sejté váló átalakulásában, valamint a daganatos sejt osztódásában. Sok tumoros sejt a normálistól eltérő glikozilezést mutat a glikozil transzferázok eltérő viselkedése miatt, és régóta tudják, hogy a daganatos beteg szérumában megemelkednek a glikozidáz szintek. Ennek megfelelően aktívan kutatják a glikozidázgátlók használatát a rák kezelési stratégiájaként. Szintén fontos az a tapasztalat, amely szerint a „processing” glikozidázok inhibitorai képesek megváltoztatni a vírus glikoproteinek glikozilezését, és bár ez a vírusok fertőzőképességét általánosságban nem befolyásolja, van néhány fontos kivétel. Így például a „processing” α -glikozidáz I és II néhány inhibitora lecsökkenti az AIDS kialakulásáért felelős HIV-vírus fertőzőképességét. Az ismert inhibitorok egy része előfordul a természetben, más részük pedig szintetikus eredetű. E gátlószerek a glikomimetikumok egyik fontos csoportját alkotják, melyek előállítása a modern szénhidrátkémia egyik fontos feladata. Ennek révén például terápiás vagy biotechnológiai célokra alkalmazható vegyületek nyerhetők.

2. Anhidro-aldiminek szintézise

A glikozidáz, illetve glikozil-transzferáz enzimek működési mechanizmusának megismeréséhez elengedhetetlen a megfelelő inhibitorok szintézise, ilyenek például a C-glikozil- származékok, melyek egyebek mellett anhidro-aldiminek átalakításával nyerhetők.

Annak ellenére, hogy az imin-típusú vegyületek átalakítási lehetőségei igen sokfélék – nukleofilek, valamint gyökök

*Tel.: +36-52-512-900/22474; fax: +36-52-512-744; e-mail: toth.marietta@science.unideb.hu

Az új „*egyáltal reakció*” során a nitrilt Raney-nikkel és nátrium-hipofoszfít jelenlétében víz–ecetsav–piridin elegyben szobahőmérsékleten vagy 40 °C-on tozil-hidrazin csapdázó ágens mellett redukáltuk. Az eljárást sikerrel alkalmaztuk számos anhidro-aldonitril (**1a-f**) esetén. A kívánt termékeket (**2a-f**) közepes és jó hozammal izoláltuk.¹⁵⁻¹⁷

Az anhidro-aldóz-tozilhidrazonok sikeres szintézise után a reakciót kiterjesztettük egyéb imin típusú származékok előállítására is. Tozil-hidrazin helyett benzoil-hidrazint alkalmazva a **3a,d,f,g** anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonokat,¹⁹ míg szemikarbazid jelenlétében a **4a,d,f,g** anhidro-aldóz-szemikarbazonokat,¹⁹ míg etil-karbazát és amino-guanidin jelenlétében az **5a**,¹⁹ illetve a **6f** származékot izoláltuk (1. Táblázat).

A módszer oximok, hidrazonok és fenil-hidrazonok, valamint Schiff-bázisok előállítására nem volt alkalmazható. A

kísérleti eredmények alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy az anhidro-aldonitrilek könnyen átalakíthatók a megfelelő anhidro-aldóz-hidrazonokká elektronszívó szubsztituenst (pl.: $-\text{SO}_2\text{Ar}$, $-\text{COR}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$) hordozó hidrazin jelenlétében Raney-nikkel/nátrium-hipofoszfittal végzett redukció során.

Mivel szintetikus szempontból az anhidro-aldóz-oxim származékok igen jelentősek,²⁰⁻²² ezért célunk volt kidolgozni egy új, általános szintézist e vegyületek előállítására. Kísérleteink során az anhidro-aldóz-szemikarbazonokat hidroxil-amin hidroklorid, illetve *O*-benzil-hidroxil-amin hidroklorid jelenlétében alakítottuk át a megfelelő **7a,d,f** és **8a,d,f** oximokká (2. Táblázat). Az anhidro-aldóz-oximokat diasztereomer keverékként izoláltuk, oszlopkromatográfiás elválasztásukat nem sikerült megoldani.¹⁹ Az anhidro-aldóz-szemikarbazonok ecetsavban tioszemikarbaziddal végzett reakciója jó hozammal szolgáltatta a **9a**¹⁹ és **9f** származékot (2. Táblázat).

2. Táblázat. Anhidro-aldóz-szemikarbazonok átalakítása anhidro-aldóz-oximokká és *O*-benzil-(anhidro-aldóz)-oximokká.

$\text{Gly}-(\text{RO})_n-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{absz. CH}_3\text{CN, absz. piridin, 25 }^\circ\text{C}]{\text{RNH}_2 \cdot \text{HCl (4 ekv.)}}$

$\text{Gly}-(\text{RO})_n-\text{CH}=\text{NR}$

R = OH **7a,d,f**
 R = OBn **8a,d,f**
 R = NHC(S)NH₂ **9a,f**

Sorszám	Gly	Diasztereomer arány		Diasztereomer arány		Diasztereomer arány	
		(E/Z) R= OH	R= OH	(E/Z) R= OBn	R= OBn	R= NHC(S)NH ₂	
1		7 : 1	7a (65)	13 : 1	8a (96)	9a (84 ^{a,b})	
2		-	-	11 : 1	8a (90 ^a)	-	
3		5 : 1	7d (91)	5 : 1	8d (79)	-	
4		-	-	10 : 1	8d (79 ^a)	-	
5		20 : 1	7f (96)	7 : 1	8f (84)	9f (85 ^{a,c})	

^a Oldószer: AcOH.

^b Reakcióhőmérséklet: 40 °C.

^c Reakcióhőmérséklet: 70 °C.

3. *Exo*-glikálok szintézise

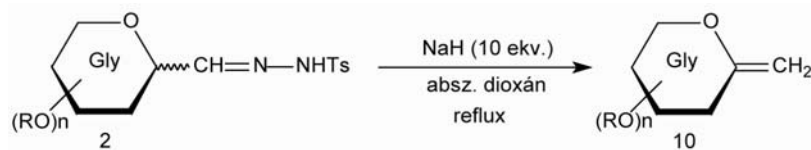
Az *exo*-glikálok (2,5- vagy 2,6-anhidro-1-dezoxi-hex- vagy -hept-1-enitok), melyek maguk is glikozidáz inhibitorok, igen fontos szénhidrátszármazékok. Gyakori kiindulási anyagok például a *C*-glikozil vegyületek, glikopiranozolidén-spiro-heterociklusok és más biológiailag fontos származékok előállításánál.²³

Az *exo*-glikálok szintézisére számos eljárás ismert az irodalomból: cukor laktonok olefinezése Tebbe reagenssel,²⁴ hidrogén-halogenid elimináció *C*-glikozil-jódmétánokból,^{25,26} glikozil-szulfonok Ramberg-Bäcklund átrendeződése,²⁷ hogy csak a leggyakrabban alkalmazott módszereket említsük. Az előbb említett eljárások azonban többnyire csak benzil vagy szilil védőcsoport mellett

alkalmazhatóak köszönhetően a gyakran igen erősen bázikus közegnek, illetve az alkalmazott fémorganikus vegyületeknek. Célunk volt tehát egy olyan általános eljárás kifejlesztése, amely acil védőcsoportok jelenléte mellett teszi lehetővé az *exo*-glikálok szintézisét.

Az *exo*-glikálok előállítását az anhidro-aldóz-tozil-hidrazonok (**2a,c,d,f**) Bamford-Stevens reakciójával végeztük (3. Táblázat). A reakció lényege, hogy az anhidro-aldóz-tozil-hidrazonokból nátrium-hidriddel sót képzünk, ebből termikus úton karbént generálunk, mely az anomer centrumon lévő C-H kötésbe ékelődve a megfelelő *exo*-glikált (**10a,c,d,f**) szolgáltatja jó hozammal.^{16,17,28}

3. Táblázat Exo-glikálok szintézise.



Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)	Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)
1		10a (82)	3		10d (86)
2		10c (74)	4		10f (72)

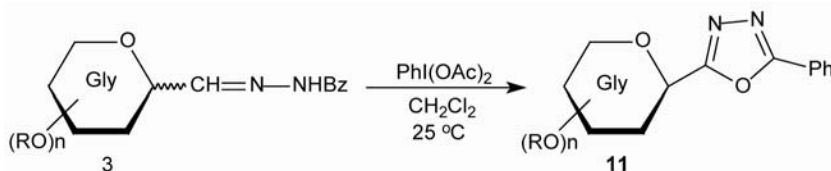
4. Anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonok oxidatív gyűrűzárása

Laboratóriumunkban több mint egy évtizede folynak kutatások a glikogén foszforiláz enzim glükóz analóg inhibitorainak²⁹ szintézise terén. A glikogén foszforiláz enzim hatékony inhibitorai egyebek mellett az *N*-acil-(β -D-glükopiranozil)-aminok,³⁰ melyekben a cukor és az aglikon részt egy amid egység köti össze. Az irodalomból ismert, hogy az amid csoport bioizoszterei többek között az 1,3,4-oxadiazolok.³¹ Ezen előzmények alapján felmerült az igény

olyan szénhidrát analogonok szintézisére, ahol az amid egységet 1,3,4-oxadiazol gyűrűvel helyettesítjük.

Ismert, hogy az aldehid-benzoil-hidrazonok oxidatív körülmények között (pl. fenil-jodozónium-diacetát (PIDA)) 1,3,4-oxadiazolokká alakíthatók.³² Ennek ismeretében megvalósítottuk a 2-(2',3',4',6'-tetra-*O*-benzoil- β -D-glükopiranozil)-5-fenil-1,3,4-oxadiazol (**11f**) szintézisét a megfelelő **3f** anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonból kiindulva.³³ A reakciót a későbbiekben sikeresen kiterjesztettük egyéb cukorkonfigurációkra is (**11a,d,g** 4. Táblázat).³³

4. Táblázat. Anhidro-aldóz-benzoil-hidrazonok oxidatív gyűrűzárása.



Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)	Sorszám	Gly	Izolált hozam (%)
1		11a (78)	3		11f (91)
2		11d (57)	4		11g (67)

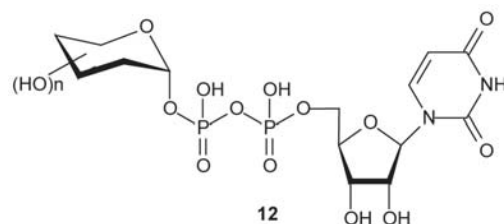
5. Terminális nitrogénjein glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok, valamint *N*-glikozilezett allofánsav-5'-uridilészterek előállítás

A glikozil-transzferáz enzimek számos alapvető biológiai folyamatban játszanak fontos szerepet. Érthető hát, hogy nagy az igény olyan molekulák szintézisére, melyek a glikozil-transzferázok potenciális inhibitorai. Ezek segítségével ugyanis egyrészt képet kaphatunk az enzimek működési mechanizmusáról, másrészt terápiás alkalmazásuk is nagy lehetőségeket rejt magában. Szerepük lehet például a rák, és egyes lizoszomális tárolási betegségek (pl. Gaucher és Tay-Sachs kór) gyógyításában.³

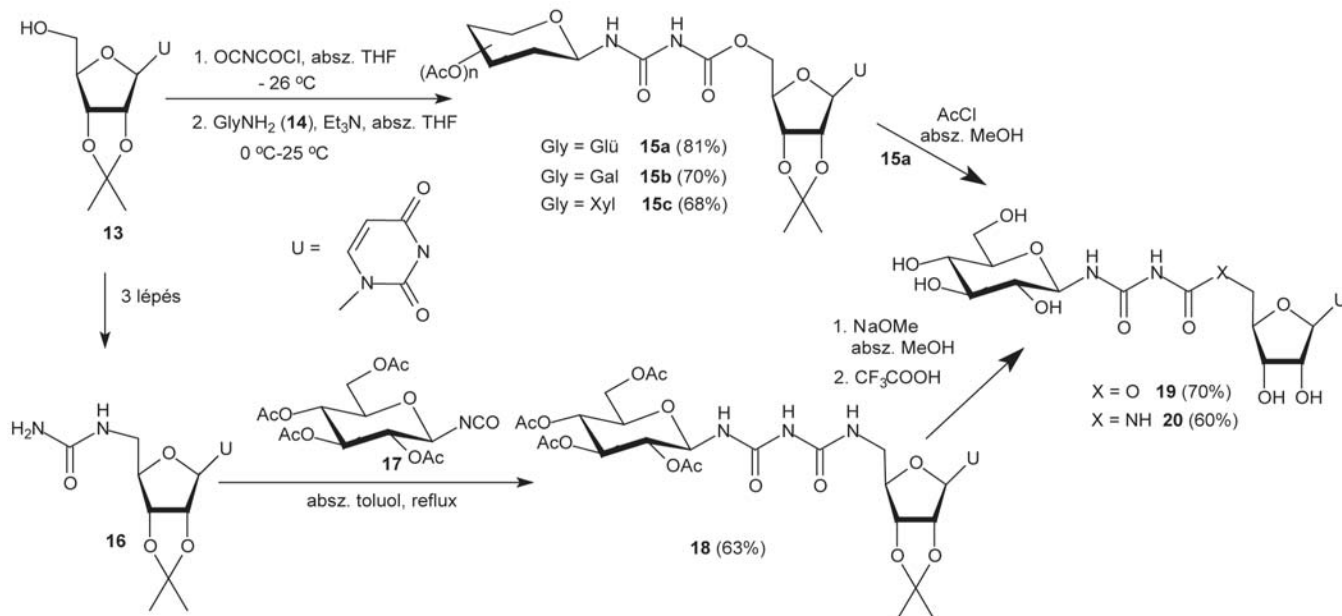
A glikozil-transzferázok természetes szubsztátumai egyebek mellett a különböző UDP-cukrok (uridil-difoszfomonoszacharidok, **12**, 1. Ábra).³⁴ Kutatásaink során a biuret és allofánsav olyan szénhidrátszármazékainak szintézisét terveztük, melyek szerkezetükben utánozzák az UDP-cukrokat.

A **15a-c** allofánsavésztereket a reakciókörülmények optimalizálása után jó hozammal izoláltuk a **13** uridin származék, a megfelelő glikopiranozil-amin (**14a-c**) és a kereskedelmi forgalomban kapható bielektrofil reagens, a klór-karbonil-izocianát reakciójában. A **15a** vegyület védőcsoportjainak eltávolítása után a **19** származékot

nyertük 70%-os hozammal.³⁵ A **18** biuret származékot a **16** karbamidból állítottuk elő 63% hozammal, majd 2 lépésben alakítottuk át a **20** védetlen származékká (2. Ábra).³⁵ Az előállított vegyületek a glikozil-transzferáz inhibitorok modell vegyületeként szolgálnak. Tervezzük a megfelelő α -D származékok szintézisét, melyek potenciális glikozil-transzferáz inhibitorok.



1. Ábra. UDP-cukrok általános képlete.



2. Ábra. Terminális nitrogénjein glikozilezett, illetve 5'-uridilezett biuret származékok, valamint N-glikozilezett alfofánsav-5'-uridilezettek előállítása.

Köszönetnyilvánítás

Az anhidro-aldiminek, exo-glikálok, valamint a biuret és alfofánsavészterek szintézisét az OTKA (D45927) támogatta, míg a folyamatban lévő munkák az OTKA CK77712, illetve a TÁMOP 4.2.1./B-09/1/KONV-2010-0007 projektek keretében (utóbbi esetén az Új Magyarország Fejlesztési Terven keresztül az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap és az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával) valósulnak meg.

Hivatkozások

- Lehmann, J. *Carbohydrates, Structures and Biology*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.
- Varki, A.; Cummings R. D.; Esko J. F.; Freeze, H. H.; Stanley, P.; Bertozzi, C. R.; Hart, G. W.; Etzler M. E. *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, **2008**.
- Wagner, G. K.; Pesnot T. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1939-1949.
- Whinchester, B.; Fleet G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210.
- Chamberlin, A. R.; Shepcock II, J. E. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A. Ed.; John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 4953-4958.
- Dumić, M.; Korunčev, D.; Kovačević, K.; Polak, L.; Kolbah, D. In *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Klamann, D.; Hagemann, H. Eds.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1990**, 434-631.
- Szabó, I. F.; Farkas, I.; Somsák, L.; Bognár R. *Acta. Chim. Acad. Sci. Hung.* **1981**, *106*, 61.
- Reed, L. A.; Ito, Y.; Masamune S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6468-6470.
- Dietrich, H.; Schmidt R. R. *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 161-176.
- Sánchez, M. E. L.; Michelet, V.; Besnier, I.; Genêt, J. P. *Synlett* **1994**, 705-708.
- Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 737-740.
- Dondoni, A.; Scherrmann, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7319-7322.
- López, M.-T. G.; De las Heras, F. G.; Félix, A. S. *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 273-279.
- Dettinger, H.-M.; Kurz, G.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1979**, *74*, 301-307.
- Tóth, M.; Somsák, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2723-2725.
- Tóth, M.; Somsák, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 942-943.
- Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4039-4046.
- Tóth, M.; Somsák, L.; Goyard, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, CRC Press, nyomdában
- Tóth, M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1319-1325.
- Baker, K. W. J.; Gibb, A.; March, A. R.; Paton, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4065-4068.
- Baker, K. W. J.; Horner, K. S.; Moggach, S. A.; Paton, R. M.; Smellie, I. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8913-8916.
- Smellie, I. A. S.; Moggach, S. A.; Paton, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 95-97.
- Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263-292.
- Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395-398.

25. Brockhaus, M.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 21-31.
26. Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141-146.
27. Griffin, F. K.; Murphy, P. V.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8179-8182.
28. Tóth, M.; Kun, S.; Somsák, L.; Goyard, D. *Carbohydrate Chemistry: Proven Methods*, CRC Press, nyomdában.
29. Somsák, L.; Czifrák, K.; Tóth, M.; Bokor, É.; Chrysin, E. D.; Alexacou, K.-M.; Hales, J. M.; Lazoura, E.; Leonidas, D. D.; Zographos, E. S.; Oikonomakos, N. G. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2933-2983.
30. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843-2848.
31. Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
32. Yang, R.-Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3381-3383.
33. Tóth, M.; Kun, S.; Bokor, É.; Benlifa, M.; Tallec, G.; Vidal, S.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L.; Praly, J.-P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4773-4785.
34. Lairson, L. L.; Henrissat, B.; Davies, G. J.; Withers, S. G. *Ann. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 521-555.
35. Tóth, M.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 163-167.

Synthesis of Glycomimetics

Recognition of the essential roles of carbohydrates in various biological events has brought about an enormous development in synthetic carbohydrate chemistry. To get better insights into the action of carbohydrate derivatives in living organisms the molecules of natural origin as well as their counterparts with similar biological effects and/or chemical structure (the so-called mimetics) need to be prepared in large amounts by chemical syntheses. The formation and cleavage of the glycosidic bonds are essential in the construction and degradation of biologically important carbohydrate derivatives. These processes are catalysed by glycosyl-transferases and glycoside-hydrolases (glycosidases). Inhibitors of these enzymes are widely used in the study of the molecular mechanism of the enzyme function and for mapping the active site. Inhibitor compounds are potent drug candidates in a variety of diseases. Although there are lots of possibilities for the transformation of imine derivatives – nucleophilic additions to the C=N bond, inter- and intramolecular addition of radicals to the C=N bond, cycloaddition reactions, Mannich-type reactions, Bamford-Stevens reaction of tosylhydrazones etc. – this type of molecules is little known in the carbohydrate field. The addition reactions can provide new routes to the synthesis of many glycobiologically important derivatives, such as C-glycosyl-amino-acids, C-glycosides, C-disaccharides, and the potential glycosyl-transferase inhibitor C-glycosyl-methyl-phosphonates, as well. Cycloaddition reactions to the C=N bond can also be important in the synthesis of sugar--lactam derivatives. To achieve these goals we worked out a general method for the synthesis of aldehyde-tosylhydrazones from nitriles. In the new *one-pot* reaction nitriles were reduced by Raney-Ni and

sodium-hypophosphite in water–acetic-acid–pyridine in the presence of tosylhydrazine, as trapping agent. The method was applied for several anhydro-aldonitriles and the desired products were isolated in good yields.

Using benzoylhydrazine as trapping agent anhydro-aldonitriles were transformed to the corresponding benzoylhydrazone derivatives, while with semicarbazide and ethyl-carbazate the anhydro-aldose-semicarbazones and ethoxycarbonylhydrazone were prepared in good yields. The method proved not suitable for the preparation of oximes and Schiff-bases. The synthesis of *O*-benzyl-(anhydro-aldose)-oximes, anhydro-aldose-oximes, and anhydro-aldose-thiosemicarbazones was achieved by transimination reactions of anhydro-aldose-semicarbazones. The thermolytic version of the Bamford-Stevens reaction of anhydro-aldose-tosylhydrazones using NaH as base in dry dioxane at reflux temperature provided *exo*-glycals in very good yields. This method represents a new route to the synthetically and glycobiologically important *exo*-glycals with acyl protecting groups. Oxidative ring closure reaction of anhydro-aldose-benzoylhydrazones provided 2-(β -D-glycopyranosyl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole derivatives as precursors of potent glycogene phosphorylase inhibitors. As model compounds for glycosyl transferase inhibitors (5'-uridyl)-4-(β -D-glycopyranosyl)-allophanates were prepared in the reaction of 2',3'-*O*-isopropylidene-uridine with *O*-peracetylated β -D-gluco-, galacto-, and xylopyranosylamines and OCNCOCl. The reaction of glucopyranosyl isocyanate and *N*-(2',3'-*O*-isopropylidene-5'-uridyl)urea gave the protected biuret derivative. Deprotection of the β -D-gluco configured allophanate and biuret was carried out by standard methods.