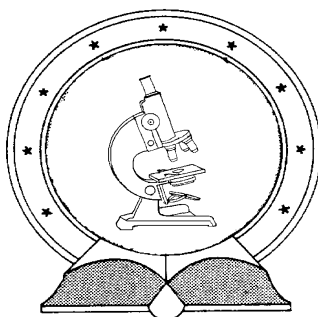


DE-TTK



1949

**Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új
szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Herczeg Mihály

Témavezető: Prof. Dr. Lipták András

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi Doktori Tanács

Kémiai Doktori Iskola

Debrecen, 2011.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi Doktori Tanács Kémiai Doktori Iskola *Szénhidrátok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem Természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen, 2011. március 21.

.....
Herczeg Mihály

Tanúsítom, hogy **Herczeg Mihály** doktorjelölt 2007 - 2010 között a fent megnevezett Doktori Iskola *Szénhidrátok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2011. március 21.

.....
Prof. Dr. Lipták András
témavezető

Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban

Írta: Herczeg Mihály okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Természettudományi és Technológiai Kar
Kémiai Doktori Iskolája K/5 programja (Szénhidrátok kémiája és kémiai
biológiája) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Lipták András

A doktori szigorlati bizottság:

elnök:	Dr. Kéki Sándor.....	
tagok:	Dr. Sente Lajos	
	Dr. E. Kövér Katalin....	

A doktori szigorlat időpontja: 2010. 10. 25.

Az értekezés bírálói:

Dr.	
Dr.	

A bírálóbizottság:

elnök:	Dr.	
tagok:	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	
	Dr.	

Az értekezés védésének időpontja: 2011. 07. 13.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik doktori munkám elkészítése során a segítségemre voltak.

Köszönetemet elsősorban *Prof. Dr. Lipták András* Akadémikus Úrnak szeretném kifejezni, aki eme dolgozat elkészítésének feltételeit biztosította, laboratóriumi és elméleti munkámat az elejétől fogva figyelemmel kísérte és azokat hasznos tanácsaival elősegítette.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Antus Sándor* Akadémikus Úrnak, a Szénhidrátkémia Kutatócsoport vezetőjének, hogy munkám elvégzését lehetővé tette.

Köszönet illeti *Dr. Borbás Anikó* tudományos főmunkatársat, aki munkám során mindvégig segített, támogatott és tanított, beszélgetéseinkkel pedig kellemessé tette a laboratórium légkörét.

Köszönettel tartozom *Dr. Lázár László* tudományos munkatársnak, *Dr. Fekete Anikó* tudományos főmunkatársnak és *Dr. Csávás Magdolna* tudományos munkatársnak, akikhez munkám során bármikor fordulhattam segítségért, és tanácsaikkal elősegítették dolgozatom elkészülését, valamint *Jánossy Lóránt*, *Kovácsné Tóth Emese* és *Varga Mariann* vegyésztechnikusoknak a munkám során nyújtott segítségükért.

Köszönetemet fejezem ki *Prof. Dr. E. Kövér Katalin* egyetemi tanárnak és *Balla Sára* vegyésztechnikusnak vegyületeim NMR-spektrumainak felvételéért, *Dr. Kiss Attila* tudományos munkatársnak az elemanalízisek elkészítéséért és *Dr. Bereczky Zsuzsanna* egyetemi adjunktusnak a Xa faktor gátlás-mérésekben nyújtott segítségéért.

Külön köszönet *Prof. Dr. Patonay Tamás* tanszékvezető egyetemi tanárnak és a Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának segítségükért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani *Kedvesemnek*, *Szüleimnek*, *Testvéreimnek* és *Barátaimnak* végtelen türelmükért és támogatásukért.

Tartalomjegyzék

1. BEVEZETÉS	1
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	3
2.1. A véralvadás mechanizmusa	3
2.2. A heparin bioszintézise és szerkezete	4
2.3. Heparin-analóg pentaszacharidok	6
2.4. Az idraparinux első szintézise	11
2.5. Az idraparinux újabb szintézise	17
2.6. Szulfonsav funkció kialakításának lehetőségei szénhidrátokon	23
2.6.1. A természetben előforduló szénhidrát-szulfonsav származék	23
2.6.2. Szintetikus szénhidrát-szulfonsavak	23
2.6.2.1. Szulfonsavak kialakítása nukleofil szubsztitúcióval	24
2.6.2.2. Szulfonsavak kialakítása nátrium-hidrogén-szulfid addícióval	24
2.6.2.3. Anomer helyzetű metánszulfonsav kialakítása szulfonsav-tartalmú karbanionnal	26
2.6.2.4. Szénhidrát-metánszulfonsavak szintézise C=C kötés kialakítását követő NaHSO ₃ addícióval	26
2.6.2.5. Szénhidrát-metánszulfonsavak szintézise Wadsworth-Horner- Emmons reakcióval	27
3. SAJÁT VIZSGÁLATOK	30
3.1. Célkitűzések	30
3.2. Az idraparinux szintézise	31
3.3. Az idraparinux szulfonsav mimetikumainak szintézise	42
3.3.1. A pentaszacharid-diszulfonsav előállítása	42
3.3.2. A pentaszacharid-triszulfonsav előállítása	46
3.4. Az iduronsav egység konformációjának meghatározása	50
3.5. A szintetizált pentaszacharidok Xa faktor gátlása	51
4. KÍSÉRLETI RÉSZ	54
5. ÖSSZEFOGLALÁS	100
6. SUMMARY	103
7. IRODALOMJEGYZÉK	108
8. FÜGGELÉK	122

1. BEVEZETÉS

Mindennapjaink szerves részét képezik a „cukrok”, de a szénhidrátok nemcsak a köznap életünkben töltenek be meghatározó helyet, hanem a tudomány színpadán is fontos szerep jut számukra. Az 1970-es évekig a „cukroknak” többnyire szerkezeti szerepet tulajdonítottak (vázanyagok), illetve az anyagcsere folyamatok szubsztrátumainak tekintették őket. A biokémia és a molekuláris biológia intenzív fejlődése során a szénhidrátok biológiai szerepe jelentősen átértékelődött. Felismerték, hogy különböző szénhidrátszármazékok a sejtek felületén elhelyezkedő glikokonjugátumok részeként biztosítják a sejt-sejt, sejt-külvilág, sejt-vírus közötti kommunikációs folyamatokat. A szemléletváltást a szerkezetvizsgálati módszerek lendületes fejlődése is elősegítette. Azonban az elválasztás-technikai módszerek finomítása és a szerkezet-felderítési módszerek fejlettsége ellenére is nagy kihívást jelent a különböző biológiai rendszerekből izolált, sokszor igen komplex összetételű glikokonjugátumok és szénhidrátok analízise.

A szintetikus szénhidrátkémia egyik alapfeladata feltételezett szerkezetű, jelentős biológiai aktivitással bíró szénhidrát alapú vegyületek szintézise, illetve ismert szerkezetű hatóanyagok analogonjainak az előállítása. A kívánt struktúrájú molekulák szintézisével olyan adatokhoz juthatunk, melyek alapján eldönthető a feltételezett szerkezet helyessége és további vizsgálatokkal információt nyerhetünk a szénhidrát származék azon egységeiről, funkciós csoportjairól, melyek fontos szerepet játszanak az adott biológiai folyamatban.

A véralvadás folyamata egy összetett faktorrendszeren alapszik, és a nem kívánt alvadási folyamat elkerülésében (klinikai megelőzésében) alapvető fontosságú vegyület volt a természetes forrásból izolált heparin, mely egy heterogén összetételű poliszacharid. A nem megfelelő tisztaságú izolátum sok esetben sejtes immunválaszra készítette a befogadó szervezetet, ezért intenzív

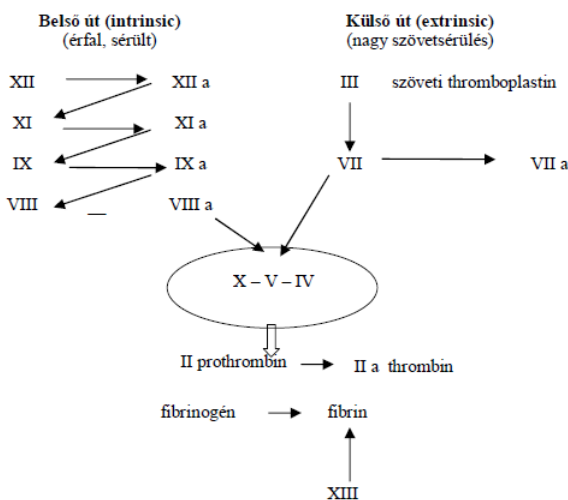
kutatás indult a szintetikus előállításra. Több kutatócsoport is sikeresen előállított olyan heparin-analóg származékokat, melyek a heparinhoz képest kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában régóta folynak olyan kutatások, melyek során szulfátészter-csoportokat helyettesítenek szulfonsav- vagy metánszulfonsav-csoportokkal adott molekulákban. Ezen kísérletek folytatásaként heparin-analóg oligoszacharid-szulfonsavak szintézisét terveztük; doktori kutatásaimat ezen a területen végeztem. A munka során olyan véralvadásgátló oligoszacharidokat állítottunk elő, melyek a heparin aktív részeként azonosított pentaszacharid analógjának tekinthetők. Modell vegyületnek az irodalomból már ismert idraparinuxot választottuk, melynek szintézisét új utakon sikerült megvalósítani. Továbbá szintetizáltunk két olyan pentaszacharidot, melyek adott glükóz egységeinek C-6 helyzetében, az idraparinuxtól eltérően, a szulfátészter csoportokat bioizoszter szulfonátometil-csoportokkal helyettesítettük, és vizsgáltuk ezen molekulák véralvadásgátló hatását is. A kapott eredmények alapjául szolgálhatnak további farmakológiai vizsgálatoknak és új szintetikus gyógyszerkészítmények kifejlesztésének is.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A véralvadás mechanizmusa

Régóta ismeretes, hogy a szervezetből kikerülő vér rövid idő elteltével megalvad¹. Az alvadék polimer fehérjehálózathból (fibrinháló) és a fibrinszálak közötti véresejtekből áll. A fibrinháló megjelenése egy többlépcsős folyamat eredménye, melynek során az egyes lépésekben egy-egy proenzim alakul át aktív enzimmé. Ezt az egyre gyorsuló folyamatot nevezzük „alvadási kaszkádnak”. Maga az alvadási folyamat pozitív visszacsatolással rendelkezik.



1. ábra: A véralvadás mechanizmusa

A véralvadás folyamata megindul seb keletkezése után a sérült szövetekben egy úgynevezett külső („extrinsic”) úton. Ez a rövidebb és a gyorsabb út, ami a III faktor aktiválódásával indul. Érfal sérülése esetén viszont a XII faktor aktiválódásával indul a belső („intrinsic”) út, ami több faktor aktiválásához kötött, hosszabb folyamat (**1. ábra**). A két folyamat csak a kezdeti lépésekben különbözik egymástól, más faktorok aktiválódnak, de a folyamat

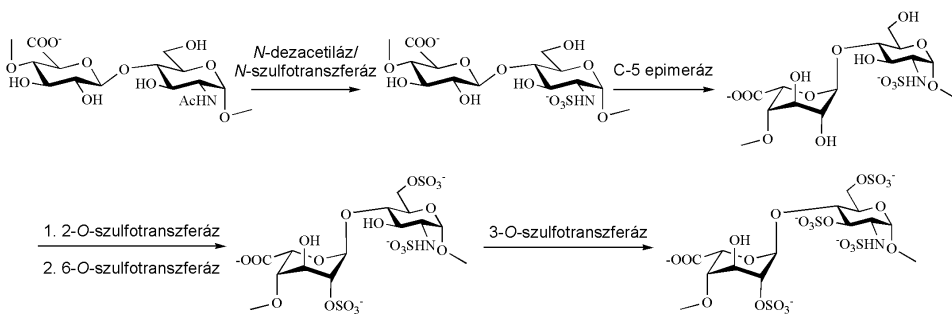
további lépései már megegyeznek. Az alvadás kulcslépése a protrombin átalakulása trombinná, melyet a Xa faktor iniciál. A kialakuló komplexben a Xa az aktív enzim, a protrombin pedig a szubsztrátum. Az V faktor aktív formája egy regulátorfehérje, mely a komponensek megfelelő térbeli elhelyezkedését biztosítja. Az aktív komplex lipidfelületen alakul ki Ca^{2+} (IV faktor) jelenlétében. Az így aktiválódott trombin elősegíti a fibrinogén-fibrin átalakulást. A fiziológias alvadásszabályozás fontos eleme, hogy a trombin csak addig fejtsse ki hatását, amíg szükséges. Az inaktiválást a vérplazma egyik fehérjéje, az antitrombin III (AT-III) végzi, mely a trombin enzimátikus hatását irreverzibilisen felfüggeszti². Az AT-III affinitása a trombin molekulához önmagában kicsi, de heparin jelenlétében a folyamat jelentősen felgyorsul (kb. 2000-szeresére). Tehát a heparin a trombin inaktiválásának elősegítésével gátolja a fibrin kialakulását és ebből következően a véralvadást.

2.2. A heparin bioszintézise és szerkezete

A heparin glükózamin és hexuronsav egységekből felépülő polianionos lineáris poliszacharid, a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban fordul elő proteoglikánok formájában. A heparin sokféle biológiai aktivitással rendelkezik³, különböző fehérjékhez kötődve képes szabályozni ezen proteinek biológiai működését⁴. A kötődésben nagy szerepe van a poliszacharid anionos csoportjai (szulfát- és karboxil-csoportok) és az aminosavak között kialakuló erős ionos kölcsönhatásoknak. A heparin a vér bazofil granulocitáiban és a szöveti hízósejtekben keletkezik proteoglikánként, és ezen sejtek degranulációja során válik szabaddá. A vázprotein, ami nagyszámú szerin és glicin aminosavat tartalmaz, az endoplazmatikus retikulumban, az oligoszacharid rész pedig a Golgi-hálózatban képződik. A glükózaminoglikán rész $\beta\text{-D-GlcpA-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-D-Galp-(1}\rightarrow\text{3)-}\beta\text{-D-Galp-(1}\rightarrow\text{4)-}\beta\text{-D-Xylp-(1}\rightarrow\text{Ser)}$ ^{3,4} szerkezetű tetraszacharid részen keresztül kapcsolódik a szerinhez. Ez a tetraszacharid kötőrégió

valamennyi proteoglikánban azonos. Ehhez a tetraszacharid kötő-részhez, a bioszintézis folytatása során, kapcsolódik egy aminocukor. Amennyiben ez az aminocukor D-glükózamin, akkor glükózaminoglikán (heparin, heparán-szulfát) szintetizálódik, ha D-galaktózamin, akkor galaktózaminoglikán (kondroitin-szulfát, dermatán-szulfát) képződik.

A heparin bioszintézisének lépései jelentős mértékben tisztázottak. Ismert, hogy az első D-glükózamin rész után váltakozva épülnek be a D-glükuronsav és D-glükózamin egységek. A monoszacharid egységek a megfelelő UDP-cukorról kerülnek a poliszacharid lánc nem-redukáló végére. A glikozilezést egy enzimfehérje katalizálja, mely kétféle glikozil transzferáz aktivitással rendelkezik (GlcA-transzferáz és GlcNAc-transzferáz). A szénhidrátlánc szintézise kb. 300 monoszacharid egység beépülése után ér véget. A lánchosszabbítással párhuzamosan folyik a már beépült egységek módosítása (2. ábra).



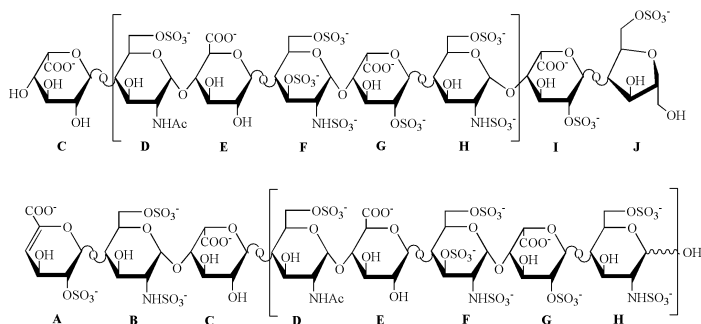
2. ábra: A heparin bioszintézise

Ebben a folyamatban először az *N*-acetyl csoportok jelentős része *N*-szulfátra cserélődik, amit egy *N*-deacetyláz/*N*-szulfotranszferáz enzim hajt végre, majd ezután a C-5 epimeráz enzim a D-glükuronsav egységek nagy hányadát átalakítja L-iduronsavvá. Ezt követően szulfatálódnak az uronsavak O-2, majd a glükózaminok O-6 és O-3 pozíciói a megfelelő szulfotranszferáz enzim segítségével. Ezekben a reakciókban szulfátdonorként 3'-foszfoadenozin-5'-foszfoszulfát szerepel. A heparin bioszintézisére jellemző egyfajta „tökéletlenség”, ugyanis a fenti lépések nem mennek végbe teljes mértékben. Ez

vezet a heparin nagymértékű heterogenitásához. Ez a „tökéletlenség” azonban korántsem véletlenszerű, a szerkezeti diverzitás a bioszintézis során igen jelentős mértékben ellenőrzött^{5,6}.

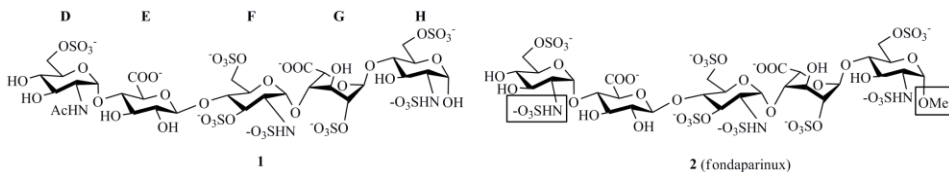
2.3. Heparin-analóg pentaszacharidok

A heparint 1937 óta alkalmazzák a gyógyászatban, mint antitrombotikus hatóanyagot. A nagy molekulású heparint sertésbélből izolálták és tisztították, de a nagy felületi töltése miatt az izolátum gyakran fehérje fragmentumokat tartalmazott. Ezek a fehérje-maradékok pedig sejtes immunválaszra készíthették a befogadó szervezetet, ami komoly allergiás reakciókat okozhatott. A nehézkes tisztítási eljárás és a véralvadásgátló hatás javításának céljából több gyógyszergyártó cég komoly kutatásokba kezdett, melynek eredményeként az 1980-as években azonosították a heparin azon minimális egységét, amely az antitrombin III fehérje (AT-III) aktiválása révén képes véralvadásgátló hatást kifejteni⁷. A nagy molekulású heparint különböző irányított fragmentációs eljárásoknak vetették alá (salétromsavas hidrolízis ill. enzimatis lebonatás *Flavobacterium heparinum*-ból izolált heparinázzal), és vizsgálták az így kapott kisebb moltömegű részek aktivitását⁷. Megfigyelték, hogy azon egységek, amelyeknek megmaradt a véralvadásgátló hatása, mindig tartalmaztak egy pentaszacharid részt (**DEFGH** pentaszacharid, **3. ábra**).



3. ábra: A heparin fragmentumai

A kutatás folytatásaként előállították ezt az aktív pentaszacharidot (**1**) kb. 60 lépéses szintézissel, de csak alacsony hozamot sikerült elérni és a termék sem volt kellő tisztaságú (**4. ábra**)⁸⁻¹¹.



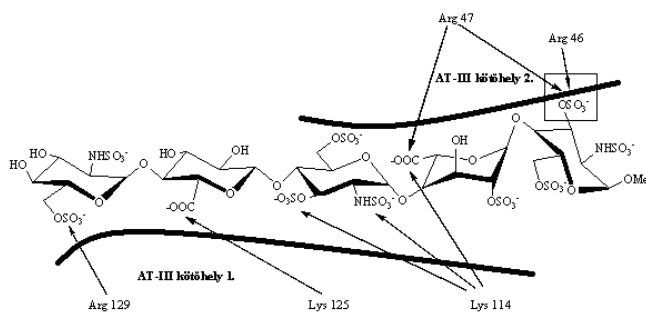
4. ábra: A heparin antitrombin-kötő pentaszacharid egysége (**1**) és szintetikus analógja (**2**, fondaparinux)

Ezután kiterjedt kutatásokat folytattak annak felderítésére, hogy melyek azok a csoportok a pentaszacharidon belül, melyek meglepte feltétlenül szükséges a biológiai aktivitáshoz, és melyek azok a csoportok, amelyek megváltoztathatók, vagy a szintézis egyszerűsítése végett elhagyhatók.

Az első és egyben nagy jelentőséggel bíró változtatás az volt, hogy a redukáló végi egységet α -metil-glikoziddá alakították, elkerülve ezzel az anomerizációt. Ezzel a módosítással sikeresen kiküszöbölték továbbá, hogy a szintézis során alkalmazott hidrogénezés körülményei között könnyen képződő amino-csoportok reagáljanak a redukáló végi aldehido-formával, így meggátolták a dimerek és trimerek képződését⁷. További egyszerűsítést jelentett, hogy a **D** egységen található *N*-acetil-csoportot *N*-szulfátra cserélték. A heparin AT-III kötő pentaszacharid-egységének e két módosítást tartalmazó analogonját (**2**) francia és holland kutatók 55 lépéses kémiai szintézissel állították elő¹². A vegyület gyógyszerre fejlesztése a Sanofi és az Organon gyógyszergyárak együttműködésével valósult meg, és 2001-ben került forgalomba Arixtra néven. A klinikai vizsgálatok folyamán kiderült, hogy a szintézis során bevezetett változtatások kedvezően befolyásolták a molekula biológiai aktivitását. A molekula felezési ideje emberben 17 órának bizonyult ez azt jelentette, hogy napi 2.5 mg hatóanyag bevitel elég volt a véralvadás gátlásához (Nem frakcionált heparinnál 30-120 perc, kis molekula heparinnál 3-5 óra a felezési

idő). A klinikai vizsgálatok során az is kiderült, hogy a heparinnal ellentétben az aktív pentaszacharid rész (1) és különböző származékai (pl.: 2) a trombint nem gátolják. A pentaszacharid származékok indirekt módon, az antitrombin aktiválásával gátolják a Xa faktort, tehát szelektív Xa gátlók², mivel a gátolt Xa faktor nem tudja katalizálni a protrombin trombinná alakulását.

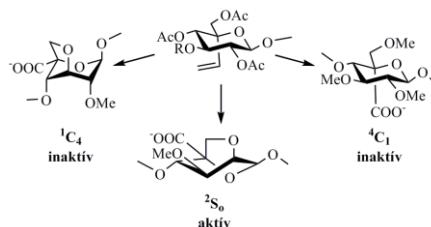
Röntgendiffrakciós vizsgálatokkal tanulmányozták, hogy a szénhidrát rész és a fehérje közötti kapcsolat milyen kötéseken keresztül jön létre, és megállapították, hogy a pentaszacharid negatív töltésű csoportjai ionos kötéssel kapcsolódnak az AT-III faktor lizin és arginin egységeinek protonált aminocsoportjaihoz¹³. A kutatások során kiderült, hogy a redukáló végi glükózamin egység 3-as hidroxiljának közelében az antitrombin második kötőhelyén két arginin egység is található (Arg 46, Arg 47), amelyek képesek lehetnek további sóhid kialakítására, ami feltételezhetően stabilabb pentaszacharid-antitrombin komplexet eredményezne. Előállították a fondaparinux (2) 3-O-szulfatált származékát és röntgendiffrakciós mérésekkel bebizonyították, hogy az új SO_3^- -csoport sóhidat képez a 46. arginin aminocsoportjával, ami jelentősen megnövelte a kötéseerőséget (5. ábra)^{14,15}.



5. ábra: A 3-O-szulfátcsoporttal módosított pentaszacharid kapcsolódása az AT-III faktorhoz

Vizsgálatokkal igazolták, hogy az iduronsav egység háromféle konformációban fordulhat elő a leggyakrabban, és a különböző konformációban

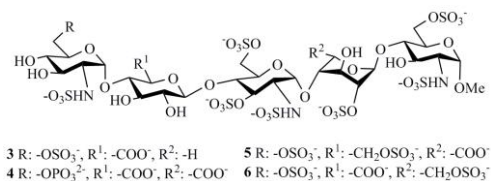
rögzített származékok (**6. ábra**) beépítésével sikerült meghatározniuk, hogy a biológia aktivitáshoz a $^2S_0$ konformáció szükséges^{7,16-18}. Különböző mértékben szulfatált oligoszacharidok NMR vizsgálata alapján megállapították azt is, hogy az iduronsavhoz kapcsolódó **H** és **F** glükózamin egységek szulfatációs foka nagymértékben befolyásolja az iduronsav téralkatát^{19,20}.



6. ábra: Az iduronsav egység rögzített konformációjú származékai

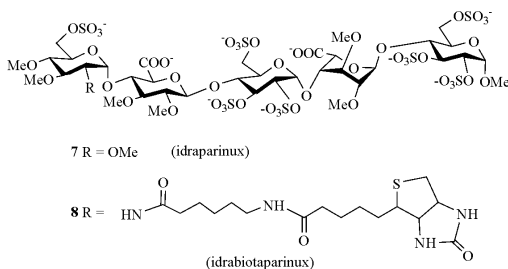
Az eddigi eredmények tükrében vizsgálni kezdték, hogy milyen változtatásokkal lehetne tovább növelni a szelektív Xa gátlást és a felezési időt, és egyúttal egyszerűsíteni a szintézist. Különböző szerkezetű analogonokat szintetizáltak⁷, melyek vizsgálata után arra a következtetésre jutottak, hogy a 3-O-szulfátészter-csoport az **F** egységen és a 6-O-szulfátészter-csoport a **H** egységen feltétlenül szükséges az aktivitáshoz²¹⁻²⁵, a **G** egység 2-O-szulfát-csoportja pedig elhagyható²⁶. A karboxil-csoportok (**3**)²⁷ vagy az *N*-szulfát-csoportok²⁸ elhagyása a gátló képesség elvesztéséhez vezetett, viszont a **D** egység *N*-acetyl-csoportja elhagyható anélkül, hogy jelentősen változna a molekula aktivitása. Azt is megvizsgálták, hogy a karboxil- és szulfátészter-csoportok helyettesíthetők-e más anionos csoportokkal. Végrehajtottak szulfát-foszfát cserét a **D** egység 6-os pozíciójában (**4**)²⁹, de ez az aktivitás elvesztéséhez vezetett éppúgy, mint a karboxil csoport helyettesítése szulfátészterrel ($\text{COO}^- \rightarrow \text{CH}_2\text{OSO}_3^-$ csere, **5**, **6**)³⁰ (**7. ábra**). Kiderült viszont, hogy az *N*-szulfát-csoportokat lehet helyettesíteni *O*-szulfát-csoportokkal^{31,32}. Megfigyelték továbbá azt is, hogy a szabad hidroxilcsoportok részleges vagy teljes metilezése sem rontja le a biológiai aktivitást.

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása



7. ábra: Alacsony aktivitású módosított pentaszacharidok szerkezete

Mindezen tapasztalatok tükrében a kutatás a nem-glikózaminoglikán típusú molekulák felé fordult, és a szelektív Xa gátló pentaszacharidok egy új generációját eredményezte (**8. ábra**). A második generációs nem-glikózaminoglikán típusú antitrombotikumok vezérmolekulájának tekinthető az idraparinux (**7**)³³, amely nagyobb antikoaguláns aktivitással és hosszabb felezési idővel rendelkezik, mint a fondaparinux. Az idraparinux fejlesztését 2009-ben, a klinikai vizsgálatok III. fázisában leállították, mivel rendkívül hosszú felezési ideje miatt az esetenként fellépő vérzékenységet nem tudták kezelni.

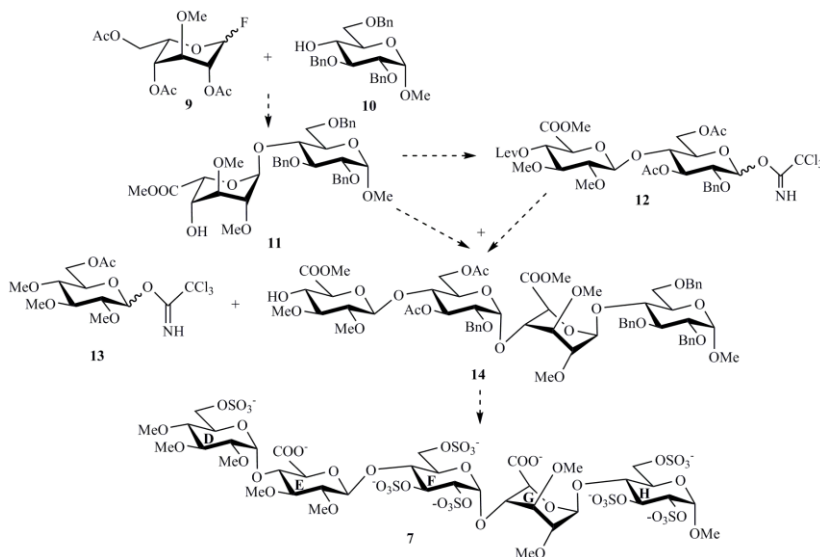


8. ábra: Nem-glikózaminoglikán analógok

Jelenleg egy módosított származéka, az idrabiotaiparinux (**8**) klinikai tesztelése van folyamatban^{34,35}. Az idrabiotaiparinux az idraparinux-szal azonos véralvadásgátló hatást mutat, és elődjéhez képest nagy előnye, hogy létezik ellenszere. A specifikus ellenszer (antidotum) az avidin nevű fehérje, amely gyorsan kiürülő komplexet képez az idrabiotaiparinux-szal. Így az esetlegesen, mellékhatásként fellépő vérzékenység avidin beadásával azonnal megszüntethető.

2.4. Az idraparinux első szintézise

Az idraparinux szintézisét két eltérő úton is megvalósították. A molekulát elsőként van Boeckel és munkatársai írták le 1994-ben³³. A fondaparinuxhoz képest több változtatást is végrehajtottak a molekulán: szulfatálták a redukáló végi egység 3-as pozícióját, megnövelve ezzel az ionos kölcsönhatások kialakulásának lehetőségét, az *N*-szulfát csoportokat *O*-szulfátra cserélték, ami jelentősen megkönnyítette a szintézist, valamint a szabad hidroxilcsoportokat metilezték. Ez utóbbi változtatással egyrészt sikerült fokozniuk a pentaszacharid lipidoldékonyságát, másrészt tovább egyszerűsödött a szintézis. A molekula előállítását az alábbi szintetikus terv alapján valósították meg (9. ábra).

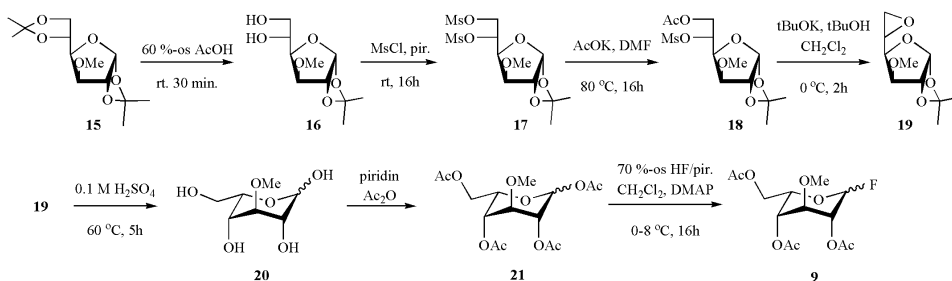


9. ábra: Az idraparinux szintézisterve

A **9** fluor-idóz donor és a **10** monoszacharid akceptor felhasználásával állították elő a **11** L-iduronsav tartalmú diszacharidot. A **12** D-glükuronsav tartalmú molekulához a **11** diszacharid egység epimerizációjával jutottak. A **14** tetraszacharidot 2+2-es blokk szintézissel állították elő a **12** diszacharid donor és

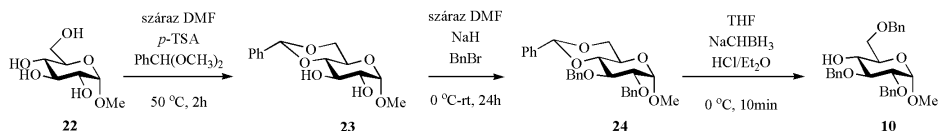
a **11** diszacharid akceptor felhasználásával. Végül a védett pentaszacharidot a **13** monoszacharid donorból és a **14** tetraszacharid akzeptorból állították elő.

A pentaszacharid szintézisét az L-idóz előállításával kezdték (**10. ábra**)³⁶. Ehhez diaceton-glükózból kiindulva szintetizálták az 1,2:5,6-di-O-izopropilidén-3-O-metil- α -D-glükofuranózt (**15**), majd savas hidrolízissel szelektíven eltávolították az 5,6-O-izopropilidén csoportot (**16**). Az így kapott szabad hidroxilcsoportokat metánszulfonsav-kloriddal mezilezték (**17**), majd DMF-ban káliumacetáttal reagáltatva lecserélték a 6-os helyzetű mezil-csoportot acetilcsoportra (**18**), végül lúgos körülmények között kialakították az 5,6-epoxi-származékot (**19**). Az L-ido-származék epoxid gyűrűjét savas körülmények között nyitották, és a képződő 3-O-metil-L-idopiranozból (**20**) ecetsavanhidriddel piridinben nyerték a **21** vegyületet. Ebből a származékból HF-dal állították elő a **9** idopiranozil-fluorid származékot.



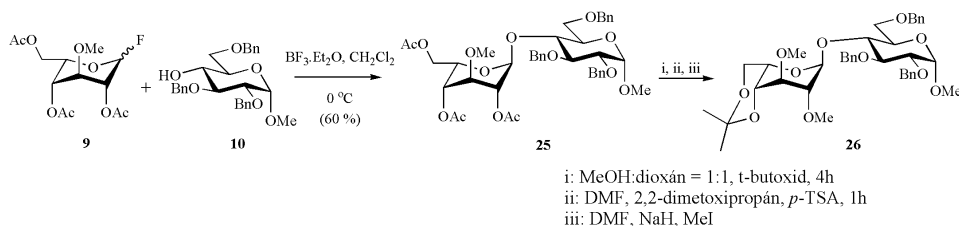
10. ábra: Az L-idopiranozil-fluorid szintézise

Ezután az irodalomból már jól ismert akceptor molekula (**10**) előállítása következett (**11. ábra**)³⁷. Metil- α -D-glükopiranozidból kiindulva előállították a **23** 4,6-O-benzilidén származékot, majd a szabadon maradt hidroxilcsoportokat benzilezték lúgos körülmények között (**24**). A benzilidén gyűrű nyitását NaCNBH₃-HCl elegy alkalmazásával végezve kapták a **10** vegyületet.



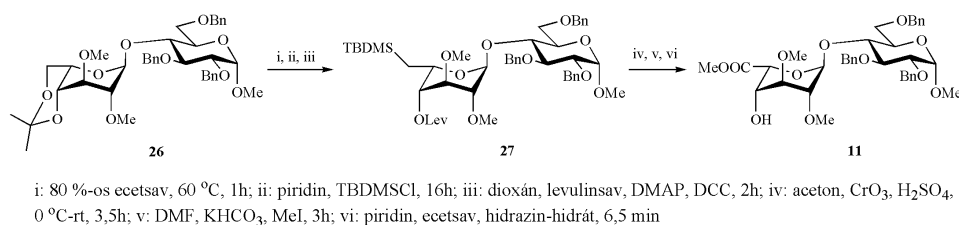
11. ábra: A redukáló végi egység (**H**) szintézise

A **9** és **10** vegyület reakciójával, 0 °C-on, BF₃·Et₂O promoter jelenlétében, jó hozammal nyerték a **25** diszacharidot (**12. ábra**). Az acetilcsoportok eltávolítása után a 4-es és 6-os hidroxilokat ideiglenesen izopropilidén-acetállal védtek⁸, majd a szabadon maradt hidroxilcsoport metilezésével nyerték a **26** vegyületet.



12. ábra: A GH diszacharid előállítása és átalakítása

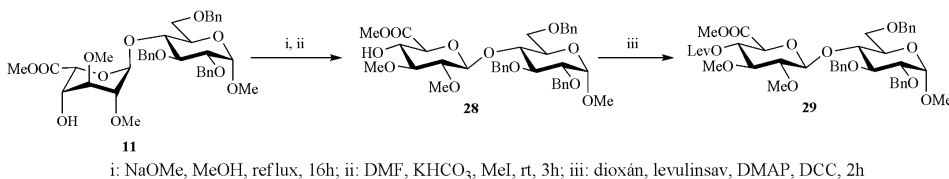
Az izopropilidén-csoportot savas hidrolízissel távolították el (**13. ábra**), majd szelektíven védtek a 6-os hidroxilcsoportot *t*-butil-dimetilszilil-csoporttal (TBDMS). A 4-OH csoport levulinoilezésével jutottak a **27** vegyülethez, melyet Jones-reagenssel oxidáltak (a 6'-O-TBDMS-csoport *in situ* lehasadt), majd lúgos körülmények között észteresítették a karbonsav funkciót. Végül a levulinoil-csoport eltávolításával előállították az iduronsav egységet tartalmazó GH diszacharid akceptort (**11**).



13. ábra: A GH diszacharid átalakítása

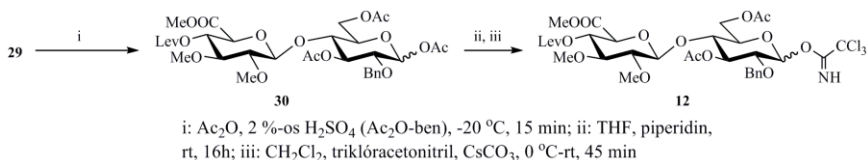
A szintézis egyik kulcslépése a **11** diszacharid L-iduronsav-metilészter egységének átalakítása D-glükuronsav egységgé (**14. ábra**). A reakció hajtóereje az, hogy a *glüko*-konfigurációjú termék alacsonyabb energiaszintet képvisel, mint az *ido*-származék. Az epimerizációt NaOMe-tal metanolban végezték reflux hőmérsékleten, és 80%-os hozammal nyerték a glükuronsav-tartalmú diszacharidot. A vízmentes körülmények ellenére azonban részben hidrolizált a

karbonsav-metilészter is, ezért KHCO_3 -os közegben MeI-dal visszaészterestették a karboxil-csoportot (**28**). Végül a szabad hidroxilcsoport levulinoilezésével előállították a teljesen védett glükuronsav tartalmú diszacharidot (**29**). Az izomerizáció során kulcsfontosságú volt, hogy az uronsav 4-OH csoportja szabad legyen, így elkerülhető volt a β -elimináció, ami az uronsavak jellemző mellékreakciója lúgos közegben.



14. ábra: A glükuronsav tartalmú diszacharid szintézise

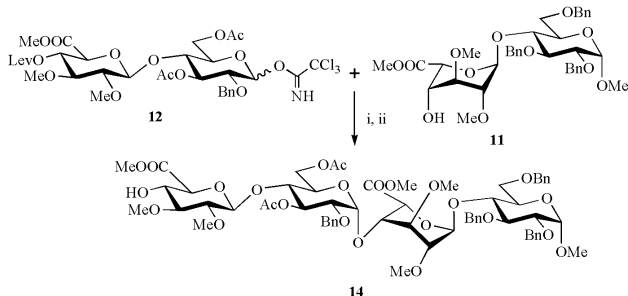
A pentaszacharid előállításának másik kritikus lépése a **29** molekula acetolízise volt (**15. ábra**). Elsőként triflourecetsav-ecetsavanhidrid-ecetsav 3.5:25:1 elegyével próbálkoztak, de túl hosszúnak adódott a reakcióidő (2 nap)³⁸, ezért a reakciót 2% H_2SO_4 -at tartalmazó ecetsavanhidridben hajtották végre $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 15 perc alatt. Az alkalmazott körülmények között az anomer metil-csoporton kívül a glükóz rész 3- és 6-O-benzil-csoportja is acetilcsoportra cserélődött, viszont a további szintézisekhez feltétlenül szükséges 2-O-benzil-csoport nem reagált (**30**). Ezután THF-ban piperidin alkalmazásával szelektíven eltávolították az anomer acetilcsoportot, és a hemiacetált CsCO_3 jelenlétében átalakították a **12** imidáttá³⁹.



15. ábra: A glükuronsav tartalmú diszacharid donorrá alakítása

A **11** iduronsav tartalmú akceptor molekulát glikozilezték a **12** glükuronsav tartalmú donor molekulával (**16. ábra**). A reakcióelegyből csak α -kötésű terméket izolálták. Ezt követően a levulinoil-csoport szelektív

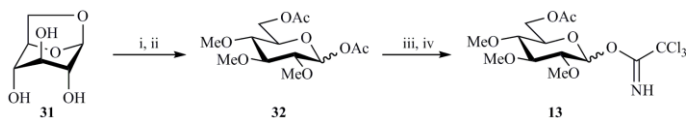
eltávolításával sikeresen szintetizálták az **EFGH** tetraszacharid akceptort (**14**).



i: CH_2Cl_2 , TMSOTf, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min; ii: piridin, ecetsav, hidrazin-hidrát, 6,5 min

16. ábra: Az **EFGH** tetraszacharid akceptor szintézise

A **D** egység előállításához a **31** vegyületet metilezték DMF-ban lúgos körülmények között MeI-dal, majd trifluorecetsav-ecetsavanhidrides közegben kivitelezett acetolízissel előállították a **32** molekulát (**17. ábra**). Szelektíven eltávolították az anomer acetilcsoportot, és a képződött hemiacetált imidáttá alakították (**13**).

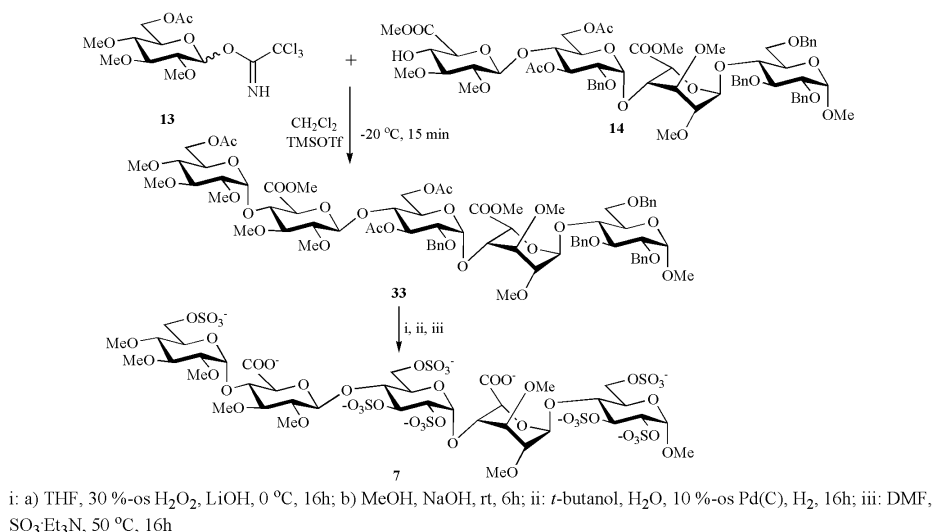


i: DMF, NaH, MeI, $0\text{ }^\circ\text{C}$ -rt, 20 min; ii: Ac_2O , F_3CCOOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$ -rt, 3h; iii: THF, piperidin, rt, 16h; iv: CH_2Cl_2 , triklóracetonitril, CsCO_3 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ -rt, 45 min

17. ábra: A **D** egység szintézise

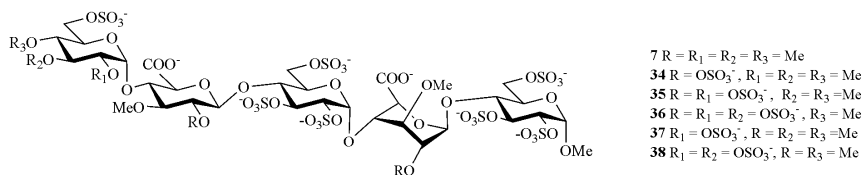
A **13** triklóracetimidát donort TMSOTf promoter jelenlétében kapcsolták a **14** tetraszacharid akceptorhoz (**18. ábra**). A reakcióban jó hozammal izolálták a védett pentaszacharidot (**33**). A védőcsoportok eltávolítása során elsőként a karbonsav-észterek hidrolízisét hajtották végre. Azért, hogy az uronsav egységek 4,5-helyzetében elkerüljék a β -eliminációs reakciót, a hidrolízist THF-ban H_2O_2 és LiOH reagensekkel végezték⁴⁰, majd Zemplén körülmények között dezacetilezték. A benzilcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel távolították el t -BuOH- H_2O elegyben. Végül $\text{SO}_3\cdot\text{Et}_3\text{N}$ reagens alkalmazásával alakították ki a szulfátészter-csoportokat (**7**).

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása



18. ábra: A védett pentaszacharid szintézise és átalakítása

Ezen a reakcióúton az idraparinux szintézise 42 lépést igényelt. Az itt bemutatott molekula mellett a szerzők még 5 hasonló szerkezetű pentaszacharid (**34-38**) előállítását írták le ebben a közleményben³³. A hozamokat azonban nem minden esetben adták meg, ezért erre az idraparinux szintézisre összhozam nem számolható. A szintetizált molekulák (**19. ábrán**) adott pozícióban további szulfátészter-csoportokat tartalmaztak.



19. ábra: A van Boeckel és munkatársai által előállított pentaszacharidok szerkezete

A biológiai vizsgálatok során meghatározták ezen pentaszacharidok anti-Xa aktivitását, felezési idejét és kötődési hajlamukat az AT-III faktorhoz. Az általuk közölt értékeket az **1. táblázatban** foglaltam össze. A vizsgálatok alapján az idraparinux bizonyult a leghatékonyabb nem-glükózaminoglikán típusú véralvadásgátló pentaszacharidnak.

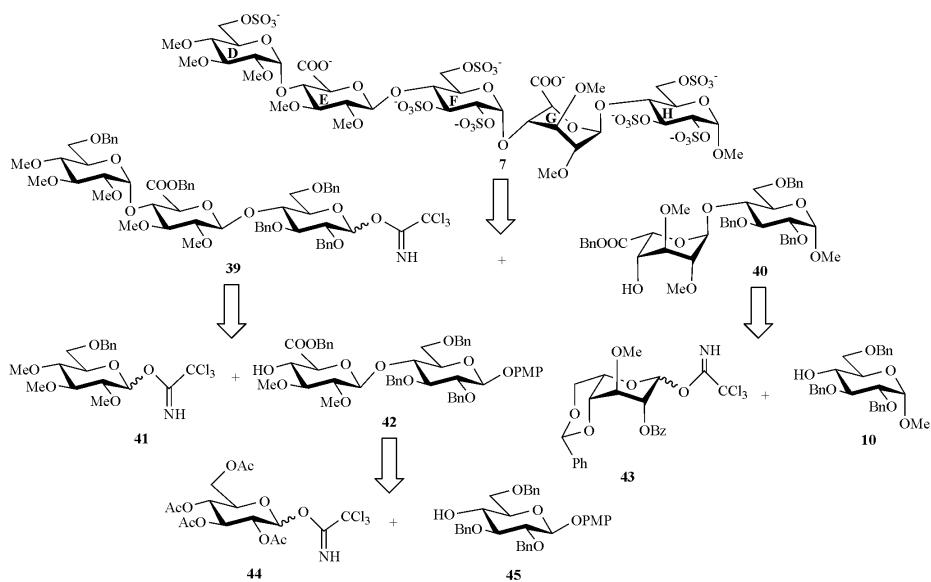
Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

Pentaszacharid	Anti-Xa aktivitás (U/mg)	Kötődési hajlam (Kd) (nM)	Eliminációs T _{1/2} (h)
2	700	754	0.7
7	1611	13	10.9
34	1217	36	5.1
35	1159	53	2.2
36	1184	75	1.6
37	1318	36	7.8
38	1404	30	5.7

1. táblázat: A van Boeckel és munkatársai által előállított pentaszacharidok (**2**, **7**, **34-38**) biológiai aktivitása

2.5. Az idraparinux újabb szintézise

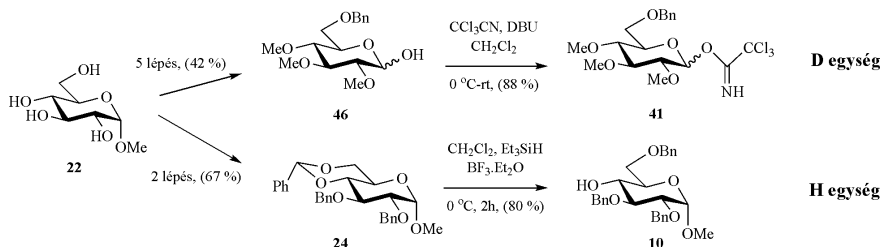
2009-ben kínai kutatók publikáltak egy újabb és általuk hatékonyabbnak mondott szintézisutat az idraparinux előállítására, melyet az alábbi retroszintetikus elemzés alapján valósítottak meg (**20. ábra**)⁴².



20. ábra: Az idraparinux retroszintetikus analízise

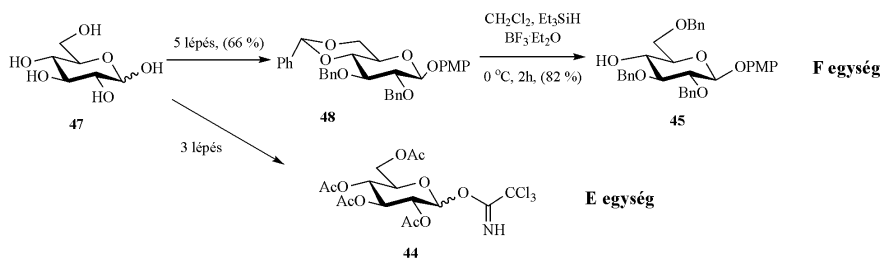
A pentaszacharidot az **F** és a **G** egységek közötti glikozidos kötés mentén egy triszacharid donorra (**39**) és egy diszacharid akceptorra (**40**) bontották. A védett triszacharid előállítását a **41** monoszacharid-imidát és a **42** glükuronsav tartalmú diszacharid akceptor kapcsolásával tervezték. A **42** diszacharidot a **44** és **45** monoszacharidokra bontották. Az iduronsav tartalmú diszacharidot (**40**) a **43** L-idóz származék és az irodalomból jól ismert **10** monoszacharid kapcsolásával kívánták előállítani. Mindkét uronsav funkció kialakítását diszacharid szinten tervezték.

A szintézist a **D** és **H** monoszacharid építőelemek előállításával kezdték, amelyek közös kiindulási vegyülete a metil- α -D-glükopiranozid volt (**21. ábra**). A **46** vegyületet Pinilla és munkatársai leírása alapján⁴³ szintetizálták 5 lépésben, majd a hemiacetálból kialakították a triklóracetimidát donort (**41**). A **24** vegyületet 2 lépésben állították elő⁴⁴, majd a 4,6-O-benzilidén gyűrű nyitását⁴⁵ $\text{Et}_3\text{SiH}\cdot\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ elegyével végezve nyerték a redukáló végi egységet (**10**).



21. ábra: A **D** és **H** egységek szintézise

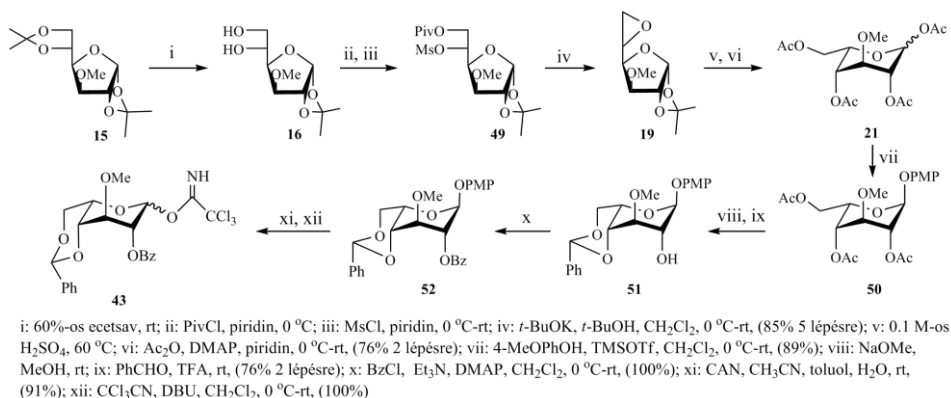
Az **F** egységet D-glükózból kiindulva állították elő (**22. ábra**). Ehhez Meijer és munkatársai leírátát felhasználva szintetizálták a **48** vegyületet⁴⁶.



22. ábra: Az **E** és **F** egységek szintézise

Majd az előzőekben említett gyűrűnyitási körülményeket alkalmazva⁴⁵ előállították a **45** akceptort. Az **E** egységet (**44**) is D-glükózból kiindulva szintetizálták Schmidt és munkatársai nyomán⁴⁷.

Az L-idóz építőelem szintézise a **16** vegyületig megegyezett van Boeckel-ék munkájával (**23. ábra**). Ezután a primer hidroxilcsoportot szelektíven védtek pivaloil-csoporttal, majd a szabad hidroxilcsoportot mezilezték (**49**)⁴⁸.

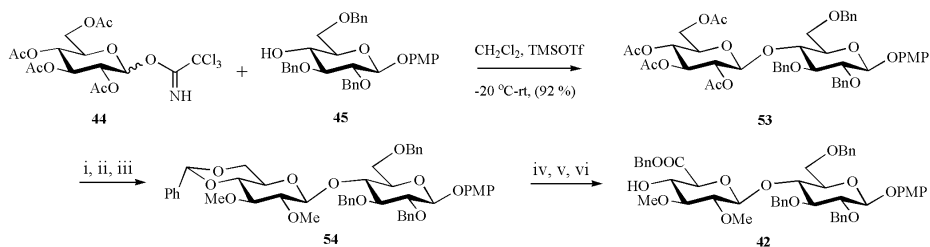


23. ábra: A védett L-idóz (**G** egység) szintézise

Kálium-*t*-butiláttal *t*-BuOH-CH₂Cl₂ elegyében állították elő a **19** epoxi-származékot⁴⁹, majd a gyűrű savas nyitását követően a szabad hidroxilcsoportokat acetilezték piridinben ecetsavanhidriddel (**21**), és a termékből 4-metoxifenil glikozidot képeztek TMSOTf promoter jelenlétében (**51**). Az acetilcsoportokat Zemplan körülmények között távolították el, majd benzaldehidben trifluorecetsav alkalmazásával kialakították a 4,6-*O*-benzilidén-csoportot és a szabad hidroxilcsoportot benzoil-csoporttal védtek (**52**). Oxidatív körülmények között eltávolították az anomer 4-metoxifenil-csoportot, majd DBU és triklóracetonitril reagensek alkalmazásával a hemiacetált átalakították imidáttá (**43**).

Ezt követően előállították a glükuronsav egységet tartalmazó diszacharidot a **45** monoszacharid akceptor és a **44** monoszacharid donor reakciójával száraz CH₂Cl₂-ban TMSOTf promoter jelenlétében (**24. ábra**).

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása

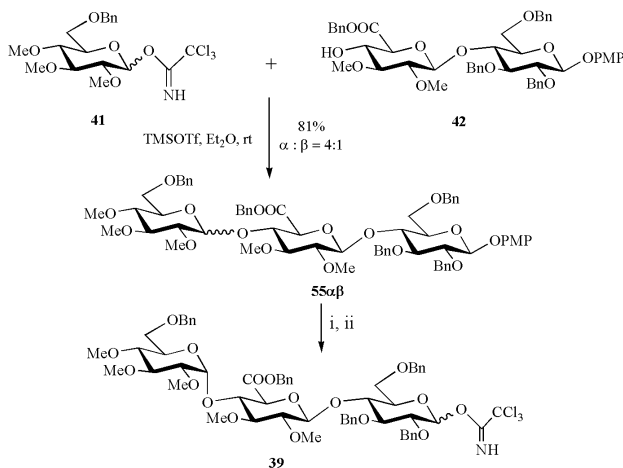


i: NaOMe, MeOH, rt; ii: PhCH(OMe)₂, *p*-TSA, DMF, 50 °C, (95% 2 lépésre); iii: Me₂SO₄, NaH, DMF, 0 °C-rt, (100 %); iv: 75%-os ecetsav, 75 °C; v: TEMPO, KBr, NaHCO₃, TBAB, Aliquate 336, Ca(ClO)₂, CH₂Cl₂, 0°C; vi: BnBr, KHCO₃, DMF, rt, (75% 3 lépésre)

24. ábra: Az EF diszacharid előállítása

Zemplén körülmények között eltávolították az acetilcsoportokat és a 4'-, 6'-hidroxilokat átmenetileg benzilidén-acetál formában védték. A szabadon maradt hidroxilcsoportokat lúgos körülmények között Me₂SO₄-tal metilezték (**54**), majd 75%-os ecetsavban melegítve eltávolították a benzilidén-acetált. A képződött diol primer hidroxilcsoportját szelektíven oxidálták TEMPO és Ca(ClO)₂ reagensekkel, fázistranszfer katalizátor jelenlétében, kétfázisú közegben, végül BnBr-dal lúgos közegben észteresítették a karboxil-csoportot (**42**).

A **41** nem redukáló végi monoszacharid donorral glikozilezték a **42** diszacharid akceptort TMSOTf promoter alkalmazásával (**25. ábra**).

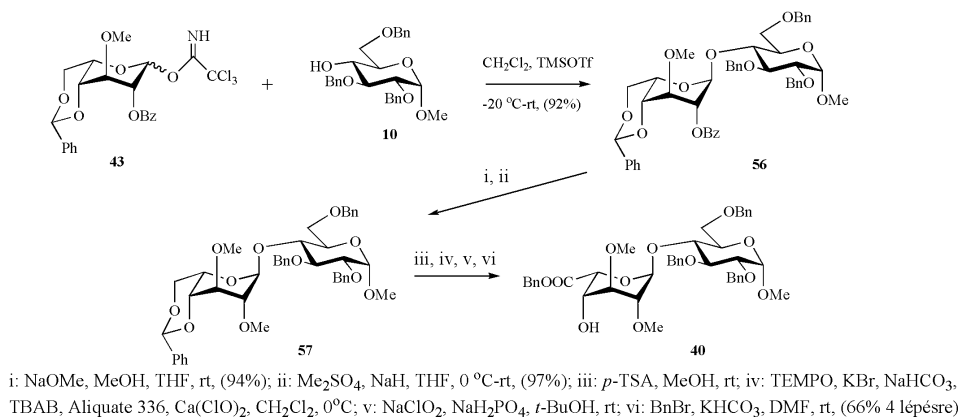


i: CAN, CH₃CN, toluol, H₂O, rt, (72%); ii: CCl₃CN, DBU, CH₂Cl₂, rt, (98%)

25. ábra: A DEF triszacharid szintézise és donorrá alakítása

A reakcióban a **D** és **E** egységek között α - és β -interglikozidos kötés is kialakult, így az **55** triszacharid sztereoizomerek keverékeként képződött ($\alpha:\beta=4:1$). A kromatográfias elválasztás után a tiszta α -izomerről oxidatív körülmények között eltávolították az anomer 4-metoxifenil-csoportot, majd glikozil triklóracetimidáttá alakították a molekulát (**39**).

A **GH** diszacharid egység szintézisének első lépéseként a **43** L-idóz donorral glikozilezték a **10** monoszacharid akceptort TMSOTf aktivátor jelenlétében (**26. ábra**), és jó hozammal izolálták az **56** diszacharidot.



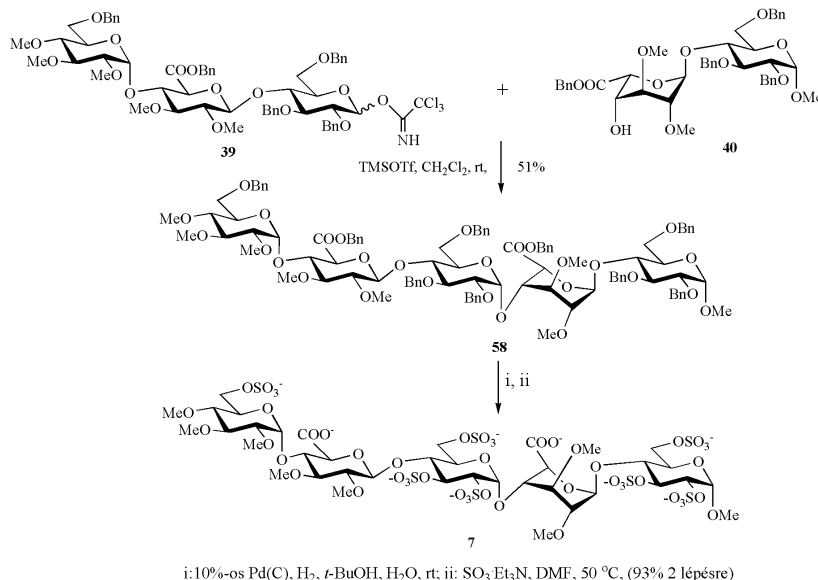
26. ábra: A **GH** diszacharid előállítása és akceptorrá alakítása

Ezután katalitikus mennyiségű NaOMe-tal eltávolították a benzoilcsoportot, majd a szabad hidroxilcsoportot lúgos körülmények között metilezték Me₂SO₄-tal (**57**). Hidrolizálták a benzilidén-acetált, a képződő diol primer hidroxilcsoportját szelektíven oxidálták TEMPO és Ca(ClO)₂ reagensekkel, majd BnBr-dal lúgos körülmények között kialakították a benzil-észtert (**40**).

A **39** triszacharid donor és a **40** diszacharid akceptor kapcsolásával közepes hozammal állították elő a védett pentaszacharidot (**58**), TMSOTf promoter felhasználásával (**27. ábra**). A benzil-étereket és -észtereket katalitikus hidrogénezéssel távolították el *t*-BuOH-ban, végül DMF-ban SO₃·Et₃N komplex-szel végzett észteresítéssel nyerték az idraparinuxot (**7**).

A teljes szintézis 51 lépés volt D-glükózból és metil- α -D-

glükopiranozidból kiindulva, amelyre a szerzők 4%-os összhozamot adtak meg.



27. ábra: A védett pentaszacharid előállítása és átalakítása

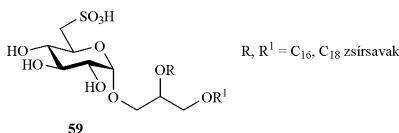
A két szintézist összehasonlítva elmondható, hogy az L-idóz előállítása hasonlóképpen történt, a molekula 2-es helyzetében résztvevő csoportot alkalmazták annak érdekében, hogy biztosítsák a glikozilezési reakció sztereoselektivitását, és az így előállított L-idóz származékot donorként használva nyerték a **GH** diszacharidot. Az uronsav funkció kialakítását mindkét kutatócsoport diszacharid szinten végezte el, ez a stratégia azonban megnövelte a védőcsoport-manipulációk számát, mivel a későbbi uronsav egység 4,6-diolját átmenetileg védeni kellett. Van Boeckel és munkatársai az iduronsav tartalmú **GH** diszacharidból epimerizációval jutottak el az **EF** diszacharidhoz, ami jelentősen lerövidítette a szintézisutat, míg a kínai kutatók a glükuronsavat tartalmazó diszacharid egységet két külön szintetizált monoszacharid egységből állították elő. Chen és munkatársai által a karbonsav védelmére alkalmazott benzil-észter nagy előnye, hogy a szintézis végén az eltávolítása nem igényel külön reakciót, szemben a van Boeckel-ék által alkalmazott metil-észterrel. A továbbiakban mindkét csoport akceptorként használta az uronsav tartalmú

diszacharidokat, mely kedvezően befolyásolta a glikozilezések sztereoszelektivitását. A kínai kutatók szintézise hosszabb, de leírásuk alapján jobb lett az előállítás összhozama, amit azonban a két cikk alapján nem tudunk megfelelően összehasonlítani, mivel a holland kutatók nem minden lépésre adták meg a kitermelést.

2.6. Szulfonsav funkció kialakításának lehetőségei szénhidrátokon

2.6.1. A természetben előforduló szénhidrát-szulfonsav származék

Eddigi ismereteink szerint a természetben egyetlen cukor-szulfonsav, a glükóz 6-C-szulfonsav származéka fordul elő, mely diacil-gliceridek formájában a fotoszintetizáló szervezetek kloroplastisz membránjának állandó építőeleme. A vegyületsalád első képviselőjét 1959-ben izolálták⁵⁰ egy *Chlorella pyrenoidosa* nevű zöld algából (**28. ábra**). Ezt követően számos hasonló szerkezetű származékot nyertek különböző tengeri növényekből, algákból, valamint egy nitrogén-kötő baktériumból is⁵¹. A szulfokinovozil-mono- és diacilgliceridek (**59**) eukarióta DNS polimeráz gátlók⁵², tumorelles hatásúak⁵³, P-szelektin inhibitorok⁵⁴, és antivirális hatásuk révén meggátolják a HIV vírus gazdasejtbe való bejutását⁵⁵.



28. ábra: A szulfokinovozil-mono- és diacilgliceridek szerkezete

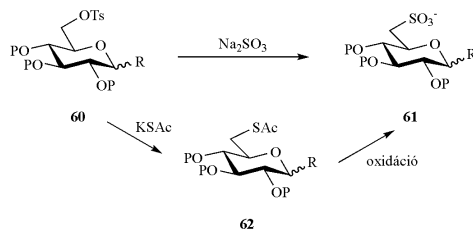
2.6.2. Szintetikus szénhidrát-szulfonsavak

Az első szintetikus cukor-szulfonsavak a szulfokinovóz származékai

voltak. Ezekben a vegyületekben az SO_3^- -csoport közvetlenül kapcsolódik a cukorvázhoz ($-\text{OH} \rightarrow \text{SO}_3^-$ csere). Jóval később írtak le olyan származékokat, amelyekben a szulfonsavcsoport egy metilénhídon keresztül kötődik a szénhidrát egységhez ($-\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{SO}_3^-$ csere). Az alábbiakban ilyen csoportosításban tekintem át a szénhidrátok szulfonsav- és metánszulfonsav-származékainak szintézisét.

2.6.2.1. Szulfonsavak kialakítása nukleofil szubsztitúcióval

Hexózok 6-szulfonsav származékai nukleofil szubsztitúcióval könnyen előállíthatók, mivel egy nem-királis szénatomon kell kialakítani a szén-kén kötést (**29. ábra**)⁵⁶⁻⁵⁸. A szintézis két úton is megvalósítható. Az első eljárás szerint a glükóz 6-os helyzetű távozó csoportját nátrium-szulfittal reagáltatva közvetlenül a szulfonsavat kapták (**61**). A másik úton kálium-tioacetáttal végzik a nukleofil szubsztitúciót, és a képződő 6-dezoxi-6-tioacetil származékból (**62**) oxidációval nyerik a szulfonsav-származékot (**91**). Az előbbi úton valósították meg a szulfokinovóz-glikolipidek szintézisét Gigg és munkatársai⁵⁹.

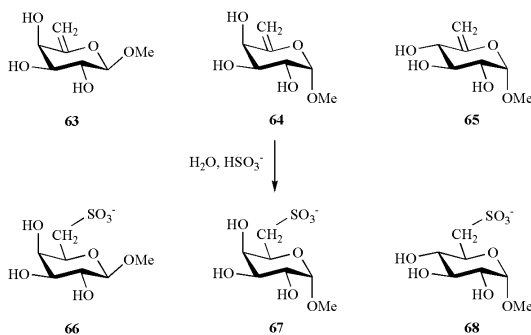


29. ábra: A szulfokinovóz-glikolipidek cukorrészének szintézise

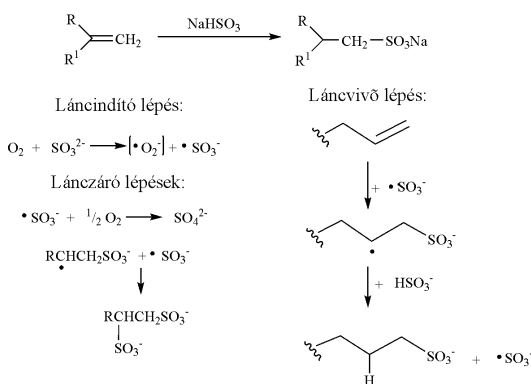
2.6.2.2. Szulfonsavak kialakítása nátrium-hidrogén-szulfit addícióval

A szulfonsav funkció kialakítására általánosan elterjedt módszer a terminális szén-szén kettős kötésre történő nátrium-hidrogén-szulfit addíció. Szénhidrátokon allil-szubsztituenseken és 5-ös helyzetű *exo*-metilén csoportokon alakítottak ki ezzel a módszerrel szulfonsav-csoportot. Ezekben a

reakciókban az *in situ* képződő szulfit gyökanion minden esetben a terminális szénhez kötődik⁶⁰⁻⁶⁴. Szénhidrátok *exo*-metilén csoportján (**63-65**) végrehajtott addíciónál kialakul egy új kiralitáscentrum, ezért két termék képződése várható. Gyakorlati tapasztalatok azonban azt mutatják, hogy az addíció nemcsak regio-, hanem sztereoszelektív is, mivel a szulfonsav-csoport ekvatoriális térállása kedvezőbb (**30. ábra**). α -Glikozidok esetében kizárólag a D-sorba tartozó termékeket izolálták, a **63** β -glikozidból azonban a **66** főtermék mellett az L-sorba tartozó melléktermék is képződött, amit az $^1C_4$ konformációban⁶⁴ érvényesülő, stabilizáló anomer-effektussal magyaráztak a szerzők. Az itt bemutatott reakciók, vizes közegben, szabad cukrokra voltak leírva, és a szerzők nem alkalmaztak iniciátort, bár a cikk elég szűkszavúan nyilatkozik az alkalmazott reakciókörülményekről.



30. ábra: Szulfit-addíció szabad cukrokra

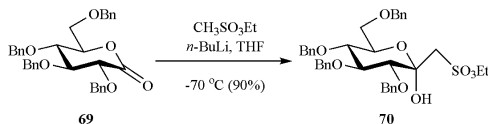


31. ábra: A gyökös szulfit addíció mechanizmusa

A nátrium-hidrogén-szulfít addíció mechanizmusa a **31. ábrán** látható. A reakció első lépése a szulfít-gyökanion kialakulása gyök-iniciátor hatására. A láncvivő lépésben a szulfít-gyökanion addicionálódik a kettős kötés terminális szénjére, majd a keletkező szekunder gyök hidrogént vesz fel a HSO_3^- aniontól, ezzel stabilizálódik, és közben egy újabb szulfít gyökaniont generál. A lánczáró lépésekben a szulfít-gyökanion elreagál egy oxigénnel vagy egy szekunder gyököt tartalmazó molekulával. A reakcióban szulfonsav só képződik.

2.6.2.3. Anomer helyzetű metánszulfonsav kialakítása szulfonsav-tartalmú karbanionnal

Az eddig bemutatott szénhidrátszármazékok esetében a szulfonsav-csoport mindig közvetlenül a cukorvázhoz kapcsolódott. Van lehetőség azonban CH_2SO_3^- -csoport bevitelére is hidroxilcsoportok helyére. Szénhidrátokon az első metánszulfonsav-csoport kialakítási módszert a Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban dolgozták ki⁶⁵⁻⁶⁷. Védett aldonsavlaktonból (**69**) karbanion addíciós reakcióval sztereoszelektív módon nyerték az 1-dezoxi-1-etoxiszulfonilmetil származék α -izomerjét (**70**) (**32. ábra**). A módszer előnye, hogy a reakcióban az etoxiszulfonilmetil-csoport beépülése mellett az anomer hidroxilcsoport is regenerálódik, ami további átalakításokra ad lehetőséget.

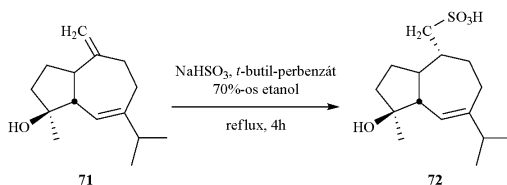


32. ábra: Metánszulfonsav funkció kialakítása karbanion addícióval

2.6.2.4. Szénhidrát-metánszulfonsavak szintézise C=C kötés kialakítását követő NaHSO_3 addícióval

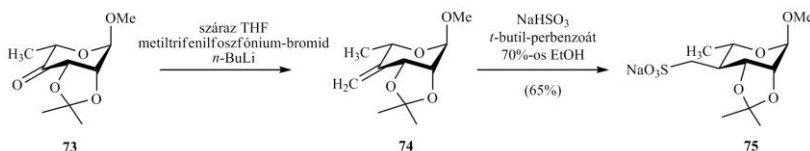
Japán kutatók a **71** *exo*-metilén származékokra addicionáltattak hidrogén-szulfidot 70%-os etanolban *t*-butil-perbenzoát iniciátor jelenlétében (**33. ábra**) és

kizárólag a **72** vegyület képződését tapasztalták⁶⁸. Az itt alkalmazott enyhe reakció-körülmények védett szénhidrát származékok átalakítására is alkalmasnak bizonyultak.



33. ábra: Addíció *exo*-metilén származékra

A szénhidrátvázhoz kapcsolódó szulfonsavmetil csoport kialakításához először szén-szén kettős kötést kellett kialakítani. A **73** ramnozid-származékból (**34. ábra**) Wittig reakcióval előállították a **74** *exo*-metilén származékot. Ezt követően az *exo*-metilén terminális szénatomjához NaHSO_3 reagens alkalmazásával gyökös addíciós reakcióban kapsolták a szulfonsav-csoportot, előállítva így a **75** metánszulfonsav származékot⁶⁹.



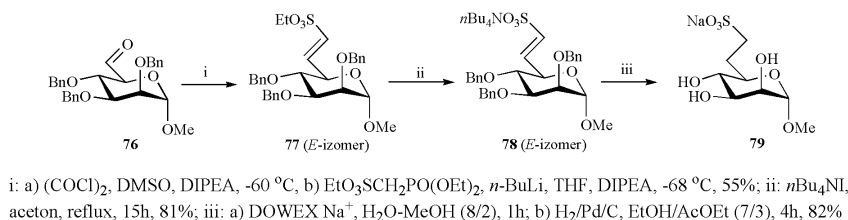
34. ábra: Metánszulfonsav funkció kialakítása Wittig reakciót követő gyökös addícióval

2.6.2.5. Szénhidrát-metánszulfonsavak szintézise Wadsworth-Horner-Emmons reakcióval

Szulfonátometil-csoport bevitele lehetséges a szénhidrát karbonil származékán végrehajtott addíciós-eliminációs reakcióval is. Morére és munkatársai kiterjedten foglalkoztak mannóz-6-foszfátok foszfonát- és szulfonát analógjainak szintézisével (**35. ábra**)⁷⁰⁻⁷², majd vizsgálták az így előállított vegyületek biológiai aktivitását is. Metil- α -D-mannopiranozidból kiindulva előállították annak 6-aldehido származékát (**76**), majd Wadsworth-Horner-Emmons reakcióban reagáltatták etil-(dietil-foszforil)-metánszulfonáttal *n*-BuLi

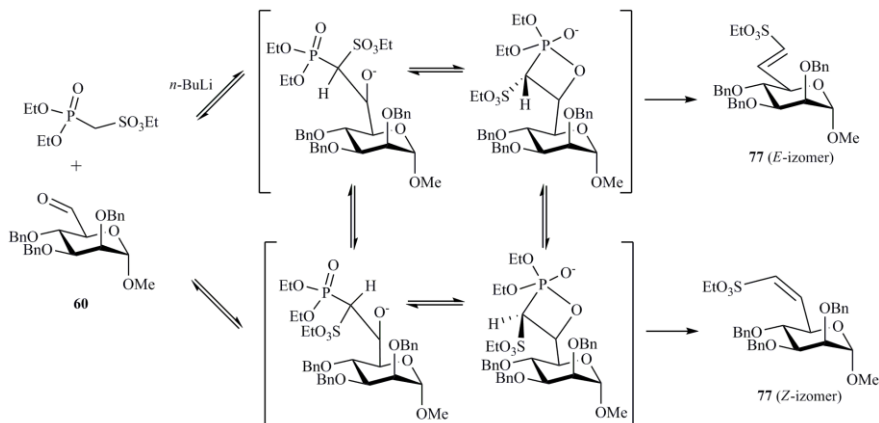
Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

jelenlétében, száraz THF-ban, $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. A reakcióban a **77** telítetlen vegyület *E*-izomerje képződött. Az észter védőcsoportot tetra-butil-ammónium-jodiddal távolították el S_{N} reakcióban (**78**), a keletkezett Bu_4N^+ -sót Dowex Na^+ ioncserélő gyantával nátrium sóvá alakították, és végül katalitikus hidrogénezéssel telítették a kettős kötést, és egyúttal eltávolították a benzil-csoportokat is (**79**).



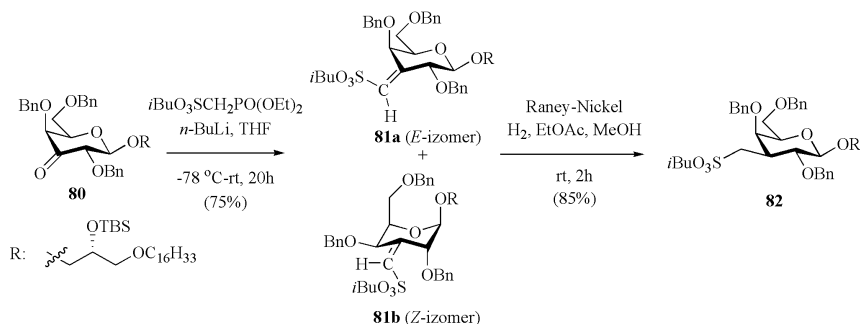
35. ábra: Szulfonátometil-csoport bevitele mannóz származékra

A reakció mechanizmusa a **36. ábrán** látható. Az etil-(dietil-foszforil)-metánszulfonát CH_2 -csoportja *n*-BuLi hatására deprotonálódik és a képződő karbanion nukleofil támadást indít a karbonil szénre. A $\text{C}=\text{O}$ kettős kötés felhasadásával a reagens kapcsolódik a karbonil szénhez, majd a foszfor és a negatív töltésű oxigén között kialakuló kötéssel egy négycentrumos átmeneti állapot stabilizálódik. Ezután egy eliminációs lépésben lehasad a foszforsav rész és kialakul a szén-szén kettős kötés. A reakcióban a stabilabb *E*-izomer képződése kedvezményezett, és nagy előnye, hogy közvetlenül szulfonsav-észter kialakítására alkalmas.



36. ábra: A Wadsworth-Horner-Emmons reakció mechanizmusa

A galaktóz-3-O-szulfátot tartalmazó természetes glikolipid szulfonátometil analógjának bioizoszter szulfonsav-analógját 2010-ben szintetizálták Wadsworth-Horner-Emmons reakcióval (**37. ábra**)⁷³. Ebben az esetben szekunder helyzetű -OSO₃⁻-csoportot helyettesítettek -CH₂SO₃⁻-csoporttal. A reakció nem volt sztereoszelektív, kétféle termék képződését figyelték meg (**81a** és **b**), melyek szerkezetét NMR mérésekkel bizonyították. Az izomerelegyből a kettős kötés katalitikus hidrogénezésével egységesen a kívánt **82** vegyület képződött.



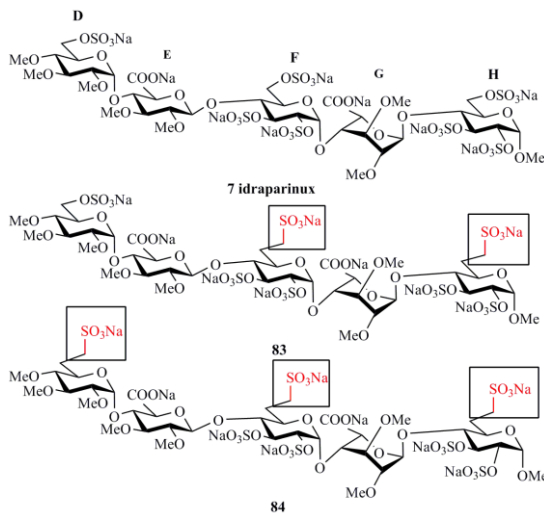
37. ábra: Szulfonátometil-csoport bevitele szekunder szénatomra

3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

3.1. Célkitűzések

A véralvadásgátló hatású heparinoid pentaszacharidok kifejlesztése során végzett hatás-szerkezet összefüggés vizsgálatokból tudjuk, hogy a szénhidrát anionos csoportjai és a fehérje bázikus aminosavai közötti sóhidak biztosítják a megfelelő stabilitású komplex kialakulását, ezért kulcsfontosságúak az antitrombin aktiválásában. A különböző módosított analógokkal végzett mérésekből az is kiderült, hogy az anionos csoportoknak nemcsak a töltése, hanem a minősége is kulcsfontosságú. A karboxil-csoportok nem helyettesíthetők szulfátészterekkel, a szulfátészterek pedig nem helyettesíthetők foszfátészterekkel - az ilyen módosítások teljesen hatástalan vegyületeket eredményeztek. Mindeddig nem vizsgálták, hogy a szulfátészterek helyettesíthetők-e szulfonsavakkal.

Célul tűztük ki, hogy előállítjuk a legjobb antikoaguláns hatású szintetikus heparinoid pentaszacharid, az idraparinux bioizoszter szulfonsav mimetikumait. Feltételeztük, hogy a szulfonsav-sók is biztosíthatják a biológiai aktivitáshoz szükséges ionos kötések kialakulását, ráadásul ellenállnak a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatásának, ezért tovább képesek a szervezetben maradni. Az idraparinux a **D**, **F** és **H** glükóz egységén tartalmaz szulfátészter-csoportokat, melyek közül a 6-O-szulfát-csoportokat terveztük metánszulfonsav csoportra cserélni. A szulfonsav mimetikumok szintézisével párhuzamosan az idraparinux (7) előállítását is terveztük, kettős céllal: 1. biológiai vizsgálatokhoz referencia molekulaként szolgálhat; 2. a szintézis során használt építőelemek és szintetikus tapasztalatok felhasználhatók a szulfonsavak szintézisénel. Dolgozatomban az idraparinux (7) újabb szintézisét, valamint két szulfonsav mimetikumának (**83** és **84**) előállítását mutatom be (**38. ábra**).



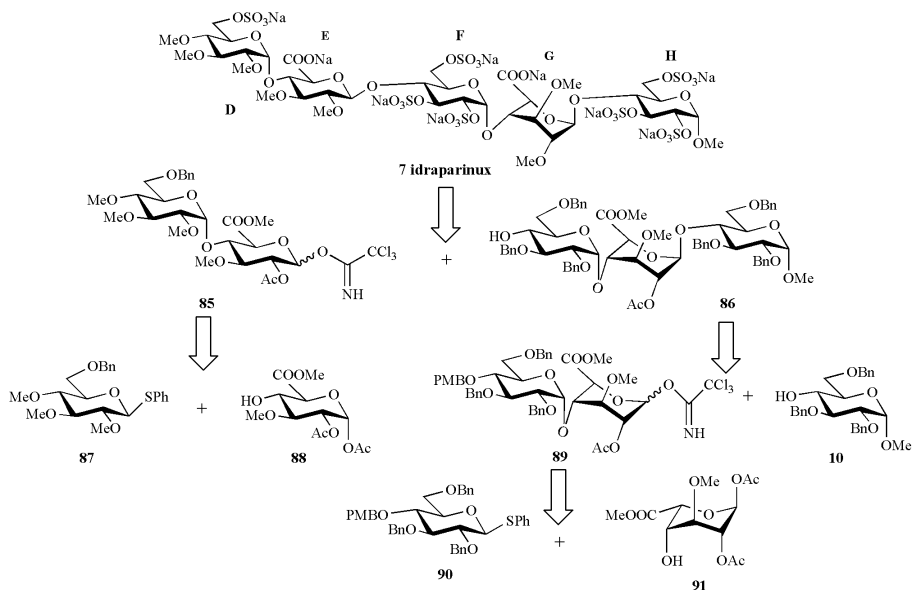
38. ábra: A szintetizálni kívánt antitrombotikus hatású pentaszacharidok szerkezete

3.2. Az idraparinux szintézise

A munkát az idraparinux szintézisével kezdtük. Retroszintetikus analízis alapján (39. ábra) a 2+3-as blokk szintézist tartottuk célszerűnek a **85** diszacharid donor (DE egység) és a **86** triszacharid akceptor (FGH egység) felhasználásával. A triszacharid akceptort egy iduronsav tartalmú diszacharid donorra (**89**) és a **10** monoszacharid akceptorra bontottuk. Mindkét uronsav egységet monoszacharid akceptorként (**88**, **91**) terveztük előállítani.

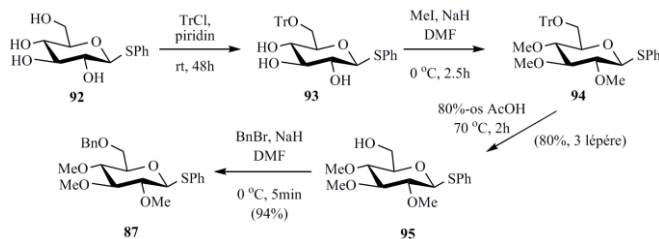
A védőcsoportokat úgy választottuk meg, hogy azokat a hidroxilcsoportokat, amelyek a végtermékben szulfatálva vannak, benzilcsoportokkal védtük. Igyekeztünk a lehető legkorábban kialakítani a metilcsoportokat, ahol pedig a kapcsolás miatt résztvevő csoportra volt szükség, ott acetilcsoportokat alkalmaztunk.

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása



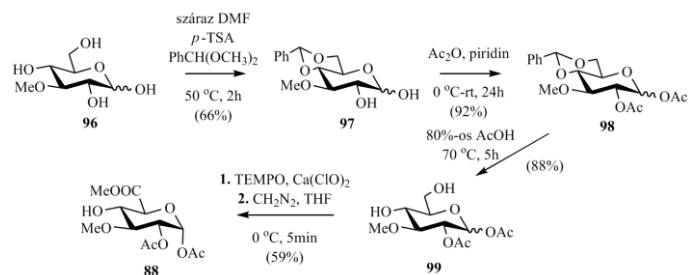
39. ábra: Az idraparinux retroszintetikus analízise

Elsőként a **DE** diszacharid egységet (**85**) szintetizáltuk. Ehhez először a **D** egységet (**87**) mint monoszacharid donort állítottuk elő feniltio-glükózidból (**92**) kiindulva (**40. ábra**). A primer hidroxilcsoportot szelektíven védtük trifenilmetil-csoporttal (**93**)⁷⁴, majd a szabad hidroxilokat metileztük lúgos körülmények között MeI-dal (**94**). A tritil-csoportot savas hidrolízissel távolítottuk el (**95**)^{75,76}, és az így felszabadított primer hidroxilcsoportot benzilcsoporttal védtük (**87**).



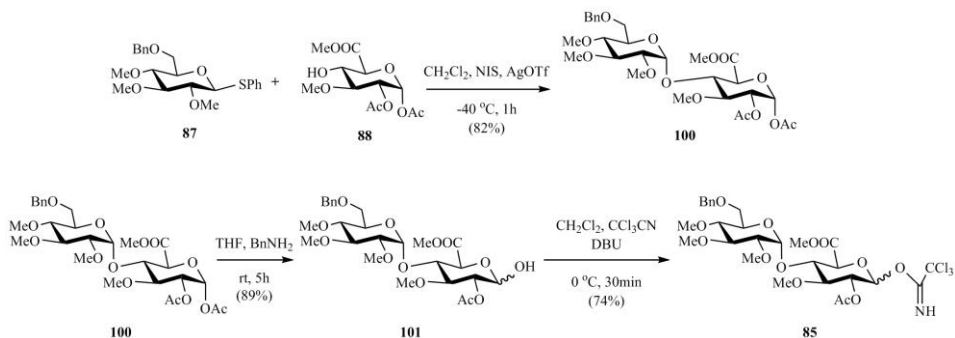
40. ábra: A **D** egység mint monoszacharid donor szintézise

Ezután következett a glükuronsav egység szintézise, melyet a **41. ábrán** látható módon valósítottunk meg. A 3-O-metil-D-glükózból (**96**) kiindulva előállítottuk annak 4,6-O-benzilidén acetálját (**97**)⁷⁷, majd piridinben ecetsavanhidriddel acetileztük a szabad hidroxilcsoportokat (**98**), és savas körülmények között eltávolítottuk a benzilidén-acetált (**99**). Az acetilezési reakcióban képződött anomereket a tisztítási lépések során sikeresen elválasztottuk. A képződő diol primer hidroxilcsoportját szelektíven oxidáltuk $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ és TEMPO reagensekkel^{78,79} telített NaHCO_3 -oldatban, és végül a képződött karbonsavat diazometán éteres oldatával THF-ban észteresítettük (**88**).



41. ábra: Az E egység mint monoszacharid akceptor szintézise

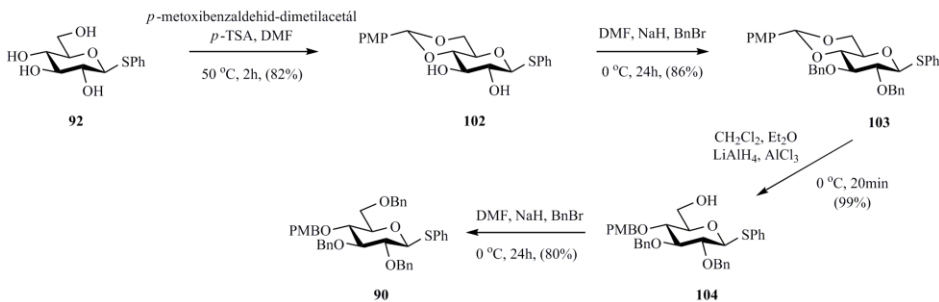
A **87** és **88** monoszacharidok kapcsolását száraz CH_2Cl_2 -ban valósítottuk meg AgOTf promotor jelenlétében (**42. ábra**), -40°C -on, így jó hozammal és kiváló sztereoszelektivitással nyertük a **100** diszacharidot⁸⁰.



42. ábra: A DE diszacharid szintézise és donorrá alakítása

Ezt követően szelektíven eltávolítottuk az anomer acetilcsoportot BnNH₂-nal THF-ban (**101**), és a hemiacetálból imidátot⁸¹ képezve nyertük a **85** diszacharid donort.

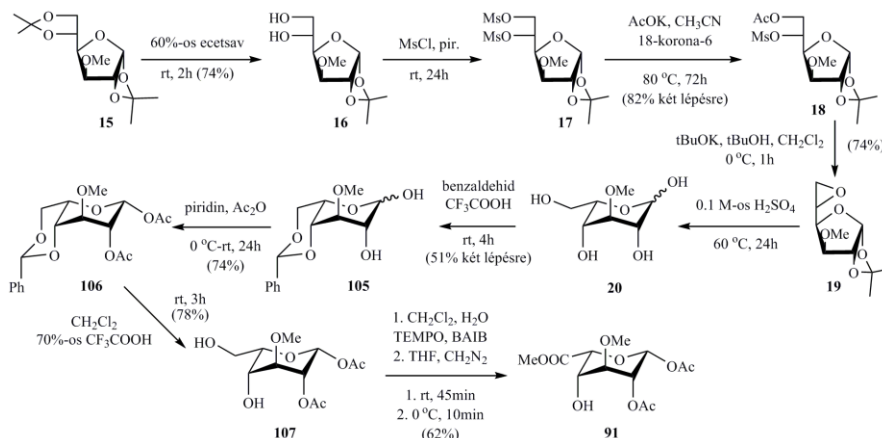
Az **F** egység szintézisét a **92** molekulából kiindulva valósítottuk meg a **43. ábrán** látható módon. Kialakítottuk a 4,6-*O*-(4-metoxibenzilidén)-acetált (**102**)⁸², és a szabad hidroxilcsoportokat BnBr-dal benzileztük lúgos körülmények között (**103**)^{83,84}. LiAlH₄ és AlCl₃ reagensek 3:1 arányú keverékével szelektíven nyitottuk az acetál gyűrűt (**104**)⁸⁵, majd a szabad primer hidroxilcsoportot benzilcsoporttal védve jutottunk el a **90** molekulához, melyet később glikozil donorként alkalmaztunk.



43. ábra: Az **F** egység szintézise

Az iduronsav akceptort az irodalomból már ismert reakciókkal állítottuk elő (**44. ábra**)^{8,42}. A **15** vegyületből kiindulva savas körülmények között szelektíven eltávolítottuk az 5,6-*O*-izopropilidén-csoportot (**16**), majd a szabad hidroxilcsoportokat mezileztük (**17**). A 6-os helyzetű mezil-csoportot kálium-acetáttal acetonitrilben fázistranszfer körülmények között szelektíven acetilcsoportra cseréltük (**18**), majd kialakítottuk az 5,6-epoxidot *t*-BuOK-tal CH₂Cl₂ és *t*-BuOH elegyében (**19**). Az epoxid gyűrű nyitását 0.1 M-os H₂SO₄-oldat alkalmazásával végeztük el. A reakcióban az 1,2-*O*-izopropilidén-csoport is hidrolizált, így felszabadult az anomer hidroxilcsoport. Ez egy komplex termékelegyet eredményezett, mely egyaránt tartalmazta a 3-*O*-metil-L-idóz α/β -piranóz- és α/β -furanózgyűrűs, valamint nyílt láncú formáját is egy egyensúlyi

rendszerben. Főtermékként a **20** piranózgyűrűs származék képződött. A nyers termékelegyet oldottuk benzaldehidben, savas körülmények között előállítottuk a 4,6-*O*-benzilidén származékokat és főtermékként a **105** vegyületet izoláltuk anomer-keverékként⁸⁶. A szabad hidroxilcsoportok acetilezése után a képződött anomereket oszlopkromatográfiásan el tudtuk választani egymástól, így tisztán és jó hozammal izoláltuk a **106** β-*L*-idopiranóz származékot. A benzilidén-acetált savas körülmények között távolítottuk el (**107**), és a primer hidroxilcsoportot szelektíven oxidáltuk TEMPO és *bisz*-acetoxi-jódbenzol (BAIB) reagensekkel⁸⁷. A képződött karbonsavat THF-ban diazometán éteres oldatával észteressítettük (**91**).

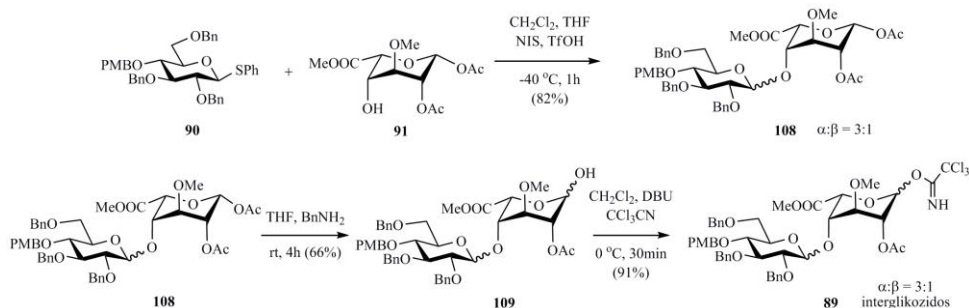


44. ábra: Az *L*-iduronsav (**G** egység) szintézise

Az így előállított iduronsav származékot (**91**) először akceptorként alkalmaztuk, és sikeresen glikozileztük (**45. ábra**) a **90** monoszacharid donorral NIS/TfOH promoter jelenlétében száraz CH₂Cl₂-ban. A reakcióban jó hozammal képződött a **108** diszacharid, a sztereoszelektivitás azonban nem bizonyult túl jónak, a kialakult glikozidos kötés α és β orientációban is keletkezett, 3:1 arányban. Az anomereket diszacharid szinten nem tudtuk elválasztani, ezért megkíséreltük a donorra alakítást a keverékből kiindulva. Elsőként szelektíven eltávolítottuk az anomer acetilcsoportot THF-ban BnNH₂-nal (**109**), majd a

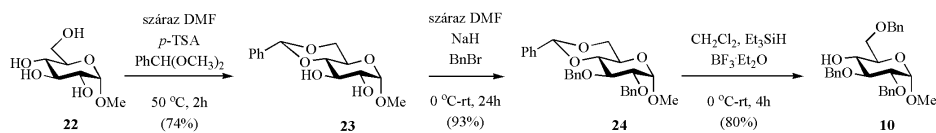
Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

képződő hemiacetált átalakítottuk triklóracetimidoil-származékká (**89**).



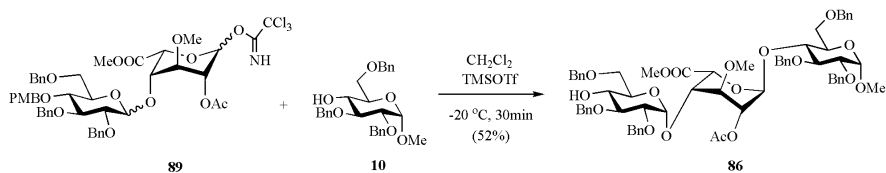
45. ábra: Az FG diszacharid szintézise és donorrá alakítása

A H egységet (**10**⁸⁸) az irodalomból már jól ismert módon állítottuk elő (**46. ábra**). A **22** vegyületből benzaldehid-dimetilacetállal savas katalízis mellett kialakítottuk a **23** molekulát, melynek a szabad hidroxilcsoportjait lúgos körülmények között benzileztük BnBr-dal (**24**). A benzilidén gyűrű Et₃SiH és BF₃·Et₂O keverékével végzett regioszelektív redukciójával^{44,45} kaptuk a 6-benziléter származékot (**10**).



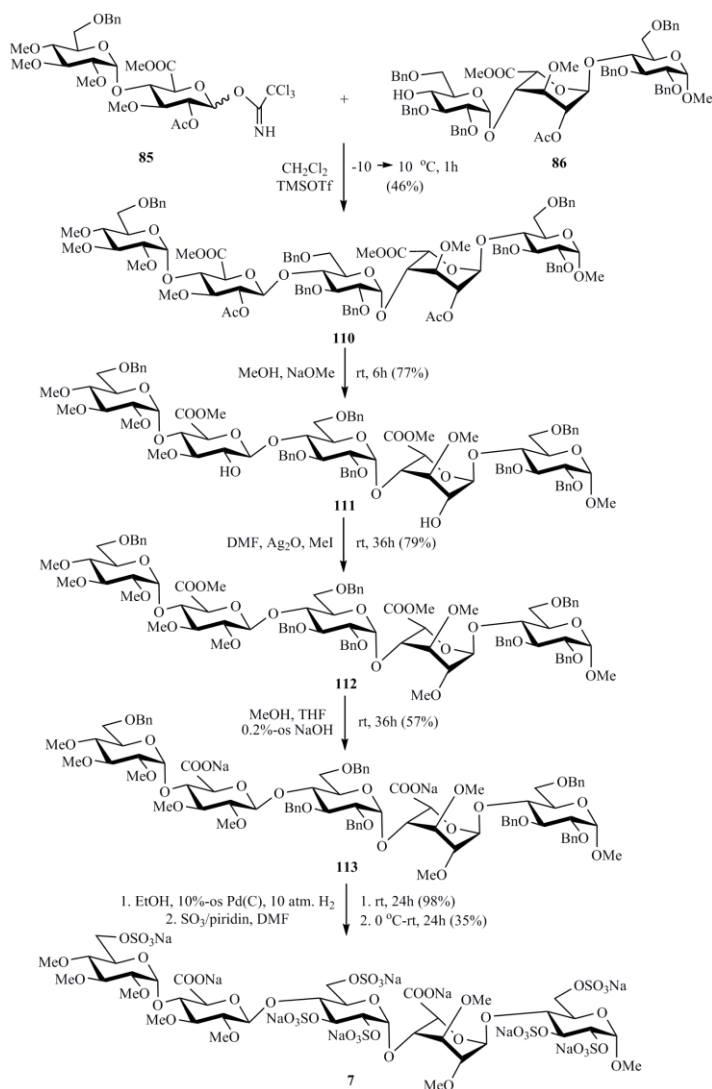
46. ábra: A H egység szintézise

A **87** diszacharid donor és a **10** monoszacharid akceptor kapcsolásával állítottuk elő az FGH triszacharid akceptort (**86**), TMSOTf promotert alkalmazva, száraz CH₂Cl₂-ban (**47. ábra**)^{89,90}.



47. ábra: Az FGH triszacharid akceptor szintézise

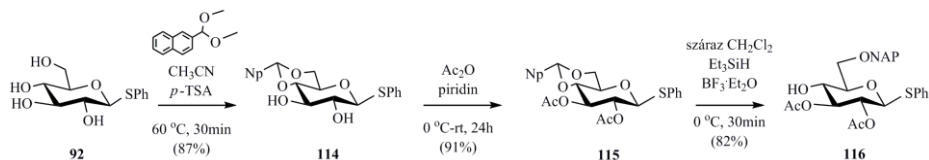
Az alkalmazott körülmények között az **F** egység 4-es helyzetében lévő *p*-metoxibenzil-csoport lehasadt, így a triszacharid további átalakítást már nem igényelt, közvetlenül használható volt a szintézis során. Az új glikozidos kötés szelektíven csak α -konfigurációban képződött, a főtermékként keletkezett **86** vegyületet el tudtuk választani a minor komponenstől, amelyben az **F** és **G** egységek β -interglikozidos kötással kapcsolódtak össze.



48. ábra: Az idraparinux előállítása [2+3] blokkszintézissel

A védett pentaszacharidot (**110**) a **85** diszacharid donor és a **86** triszacharid akceptor kapcsolásával állítottuk elő száraz CH_2Cl_2 -ban TMSOTf promoter alkalmazásával (**48. ábra**). A donor kis reaktivitása miatt csak közepes hozamot sikerült elérni (2.5 ekv. donorfelesleg esetén is maradt elreagálatlan akceptor). A teljesen védett pentaszacharidról először Zemplén körülmények között eltávolítottuk az acetilcsoportokat (**111**), és a szabad hidroxilcsoportokat metileztük, Ag_2O jelenlétében⁹¹, MeI-dal (**112**). Azért volt szükség ilyen enyhe körülményekre, hogy elkerüljük az eliminációt az uronsav egységek 4 és 5 szénatomjai között, ami erősen lúgos közegben bekövetkezett volna. A metilezési reakció után hidrolizáltuk a karbonsav-metilésztereket 0.2 M-os NaOH-oldat alkalmazásával (**113**), majd katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzilcsoportokat, és a felszabaduló hidroxilcsoportokat szulfatáltuk SO_3 :piridin komplex felhasználásával (**7**)³³. Így sikeresen szintetizáltuk az idraparinuxot, az irodalmi példáktól eltérő új módszerrel.

A 2+3-as kapcsolás során szembesültünk azzal a problémával, hogy uronsavak, főként a glükuronsav, kevésbé jól használhatók donorként, csökkent reaktivitásuk miatt. A jobb hozam elérése céljából kidolgoztunk az idraparinux előállítására egy új reakcióutat, ami szerint az **E** egységet glükóz formában építjük be a pentaszacharidba, és pentaszacharid szinten alakítjuk át glükuronsavvá. A szintézishez egy karbonsav funkciót nem tartalmazó monoszacharid akceptorra volt szükségünk, amit a **92** tioglikozidból állítottunk elő (**49. ábra**).

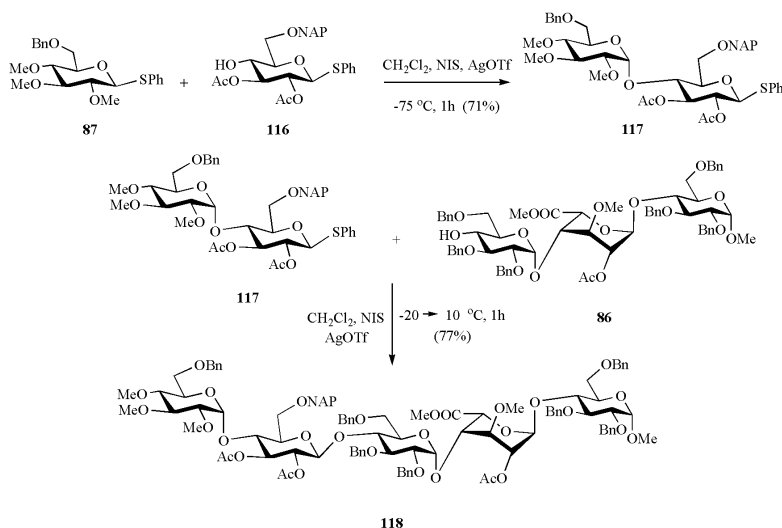


49. ábra: Az uronsavat nem tartalmazó **E** egység szintézise

A kiindulási vegyületet reagáltattuk 2-naftaldehid-dimetilacetállal savas körülmények között, a képződött **114** vegyület szabad hidroxilcsoportjait

acetileztük piridinben ecetsavanhidriddel, majd a (2-naftil)metilén gyűrű szelektív nyitásával jutottunk el a **116** molekulához, melyet először akceptorként alkalmaztunk.

A **116** glükozidot reagáltattuk a már meglévő **87** monoszacharid donorral -75 °C-on, száraz CH₂Cl₂-ban NIS-AgOTf promoter jelenlétében (50. ábra). A glikozilezés különlegessége, hogy az alkalmazott alacsony hőmérsékleten szelektíven csak a **87** tioglikozid aktiválódott, az észter védőcsoportokkal ellátott, ezért kisebb reaktivitású **116** molekula kizárólag akceptorként szerepelt a reakcióban. A kemoszelektív glikozilezés jó hozammal és sztereoszelektivitással eredményezte a **117** diszacharidot, amelyet közvetlenül tudtunk használni donorként. Ezt követően a **117** diszacharid donorral glikozileztük a **86** triszacharid akceptort száraz CH₂Cl₂-ban, -20 °C-on, NIS-AgOTf aktiválás mellett. A reakcióban jó hozammal képződött a várt **118** pentaszacharid.

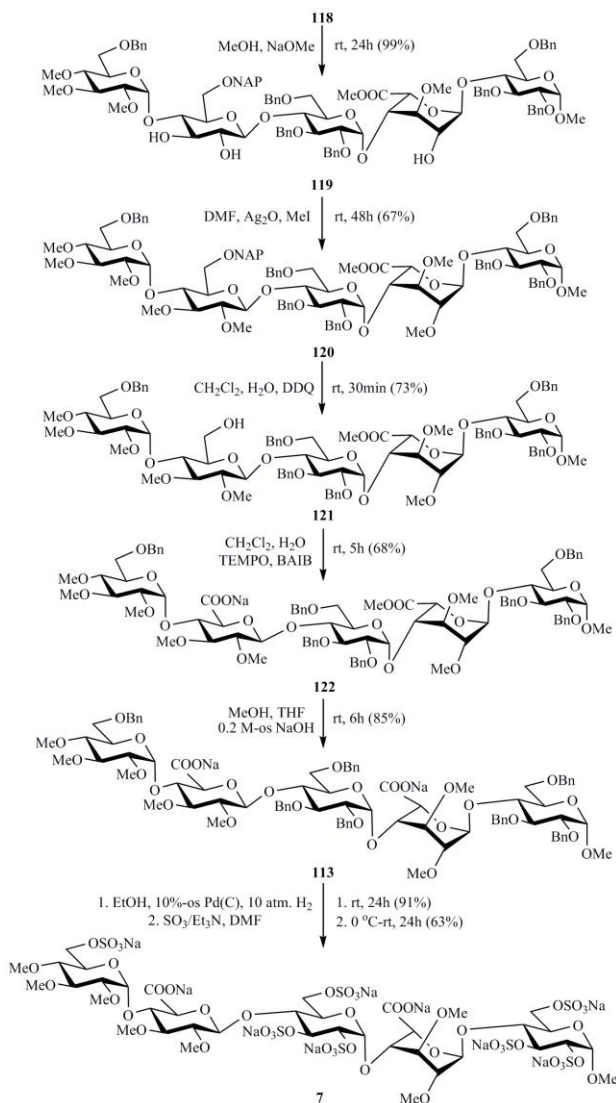


50. ábra: Az idraparinux újabb szintézise I.

Ezután következett a metiléterek és a karboxilcsoport kialakítása (51. ábra). Az acetilcsoportok Zemplén szerinti eltávolítása (**119**) után a szabad

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása

hidroxilcsoportokat metileztük Ag_2O reagens jelenlétében MeI-dal (**120**), majd szelektíven eltávolítottuk az **E** egység 6-os helyzetű (2-naftil)metil-csoportját oxidatív körülmények között, DDQ-val (**121**).



51. ábra: Az idraparinux újabb szintézise II.

A felszabadult 6-OH-t oxidáltuk TEMPO és BAIB reagensekkel, vizes CH_2Cl_2 -ban fázistranszfer körülmények között (**122**), majd 0.2 M-os NaOH oldattal

hidrolizáltuk az iduronsav egységen a karbonsav-metilésztert előállítva a pentaszacharid dinátrium sóját (**113**). A benzil védőcsoportokat katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el, és a felszabadult hidroxilcsoportokat szulfatáltuk $\text{SO}_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ komplex alkalmazásával, így a második szintézisúton is sikeresen előállítottuk az idraparinuxot (**7**).

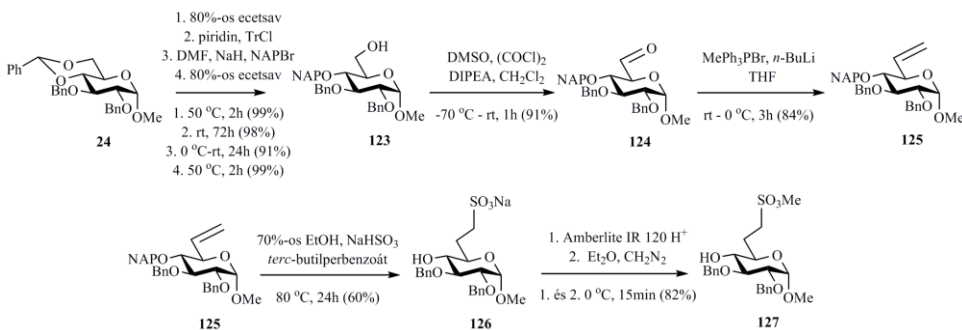
Az első reakcióút 43 lépést igényelt, a szintézis legkritikusabb része az L-iduronsav származék előállítása volt. Irodalmi analógia alapján az epimerizáció furanózgyűrűs formában történt. A furanózgyűrűt rögzítő 1,2-O-izopropilidén-csoport savas hidrolízisét követően a furanóz- és piranózgyűrűs izomerek egyensúlyi elegye képződött, ezért csak alacsony hozammal sikerült előállítani a szükséges idopiranóz származékot. Az uronsavakkal végzett glikozilezések során azt figyeltük meg, hogy az L-iduronsav származék jól használható volt donorként, ami az axiális térállású csoportok jelenlétével magyarázható. Viszont a D-glükuronsav származékkal végzett glikozilezés nem eredményezett jó hozamot. Ez az uronsavak csökkent reaktivitásával hozható összefüggésbe, ugyanis a karboxil-csoport elektronszívó hatása miatt csökken a molekula reakciókészsége. Ezért újabb szintézisutat dolgoztunk ki, és a 2+3 kapcsolást glükuronsavat nem tartalmazó diszacharid donorral is elvégeztük. Ezzel a diszachariddal a glikozilezési lépés hozamát 77%-ra javítottuk. Sikeres volt a glükuronsav kialakítása is pentaszacharid szinten végzett oxidációval, így a második reakciósorral rövidebb úton, 41 lépésben, és jobb hozammal állítottuk elő az idraparinuxot. Az irodalmi példákkal összehasonlítva elmondhatjuk, hogy olyan reakcióutat sikerült kidolgozni, mely egyszerűen előállítható monoszacharid-egységeket igényel, és az elágazó szintézisutaknak köszönhetően kevesebb lépésbe került a pentaszacharid összeállítása. Nagy előnye továbbá a második módszernek, hogy a glükuronsav kialakítása pentaszacharid szinten történt, elkerülve ezzel az uronsav egység donorként való felhasználását.

3.3. Az idraparinux szulfonsav mimetikumainak szintézise

3.3.1. A pentaszacharid-diszulfonsav előállítása

A pentaszacharid-diszulfonsav (**83**) előállítása az idraparinux szintézissel párhuzamosan történt, a **39. ábrán** bemutatott retroszintetikus analízis alapján, a **85** glükuronsav-tartalmú diszacharid donor felhasználásával. A szintézis kulcslépése a szulfonátometil-csoportok bevitele a kiválasztott egységekre, amit monoszacharid szinten valósítottunk meg, kétféle módon.

A **H** egység szintézise a **24** molekulából indult (**52. ábra**). Savas körülmények között eltávolítottuk a benzilidén védőcsoportot, majd a 6-os hidroxilcsoportot szelektíven védtük trifenilmetil-csoporttal, a 4-es hidroxilt alkileztük (2-naftil)metilbromid reagenssel lúgos közegben, majd savas közegben eltávolítottuk a tritil-csoportot.

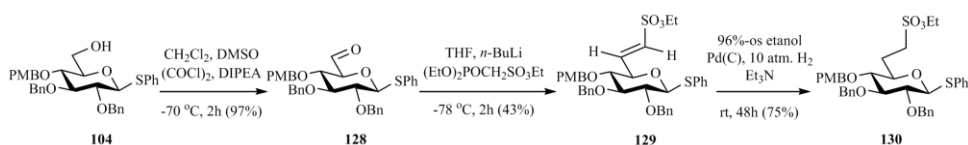


52. ábra: A **H** egység szulfonsav analógjának szintézise

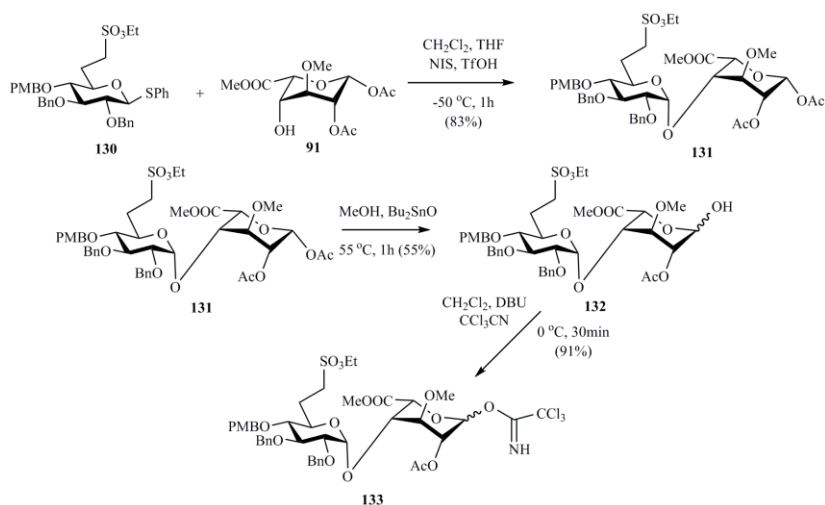
Így jutottunk el az **123**⁹² molekulához, melyből Swern-oxidációval kaptuk a 6-aldehyd származékot (**124**), amelyen Wittig-reakcióval kialakítottuk a C-C kettős kötést (**125**). A szulfonsav-csoport kialakítása szulfít-addícióval történt a kettős kötésre, így a szulfonátometil-csoportot tartalmazó származék Na-sójához jutottunk (**126**). Az addíció körülményei között az ideiglenes védőcsoportként alkalmazott NAP-éter is lehasadt, ami kedvező volt, mert így felszabadult a

glikozilezendő 4-es hidroxilcsoport. A szulfonsav felszabadítása után diazometánnal kialakítottuk a szulfonsavmetilésztert, és az így nyert **127**⁹³ monoszacharidot a későbbiekben akceptorként alkalmaztuk.

Az **F** egység donor formában történő előállítására a fenti reakcióút nem volt alkalmas, mivel a szulfidaddíció során használt *t*-Bu-perbenzoát a feniltio aglikon oxidációját eredményezte volna. Ezért olyan módszert kellett keresni, ami nem okoz ilyen melléreakciókat. A **104** molekulából kiindulva Swern-oxidációval (**53. ábra**) előállítottuk az aldehid származékot (**128**), majd Wadsworth-Horner-Emmons körülmények között⁷², közvetlen addíciós-eliminációs reakcióban, sikeresen előállítottuk a **129** telítetlen szulfonsavetilészter-származékot. Ezután a kettős kötés Et₃N jelenlétében végrehajtott szelektív hidrogénezésével jutottunk el a **130** molekulához.



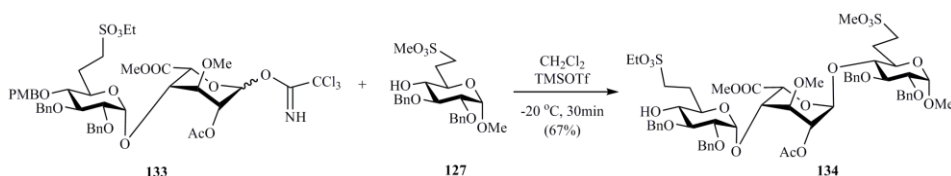
53. ábra: A szulfonsav tartalmú **F** egység szintézise



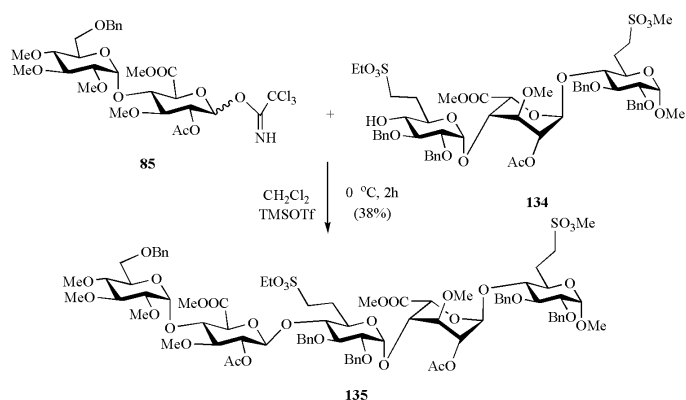
54. ábra: A szulfonsav tartalmú **FG** egység szintézise és donorrá alakítása

A **130** tioglikozid és a már korábban előállított iduronsav akceptor (**91**) reakciójában, száraz CH_2Cl_2 -ban, NIS-TfOH aktivátor alkalmazásával, szelektíven és jó hozammal képződött az α -interglikozidos kötést tartalmazó diszacharid (**131**) (**54. ábra**). A kiváló α -szelektivitás a 7-es C-hez kapcsolódó szulfonsav-etilészter csoport jelenlétével magyarázható.

Az anomer acetilcsoportot Bu_2SnO -dal szelektíven eltávolítottuk⁹⁴ (**132**), majd triklóracetonitrillel lúgos közegben előállítottuk az imidát donort (**133**), amit száraz CH_2Cl_2 -ban TMSOTf promoter jelenlétében a **127** szulfonsavas akceptorhoz kapcsoltunk (**55. ábra**). A reakcióban jó hozammal képződött a kívánt α -interglikozidos kötést tartalmazó triszacharid (**134**). Az alkalmazott reakciókörülmények között az **F** egység 4-es helyzetében lévő 4-metoxibenzil-csoport lehasadt, így a triszacharid további átalakítást már nem igényelt, közvetlenül használható volt akceptorként a következő lépésben.

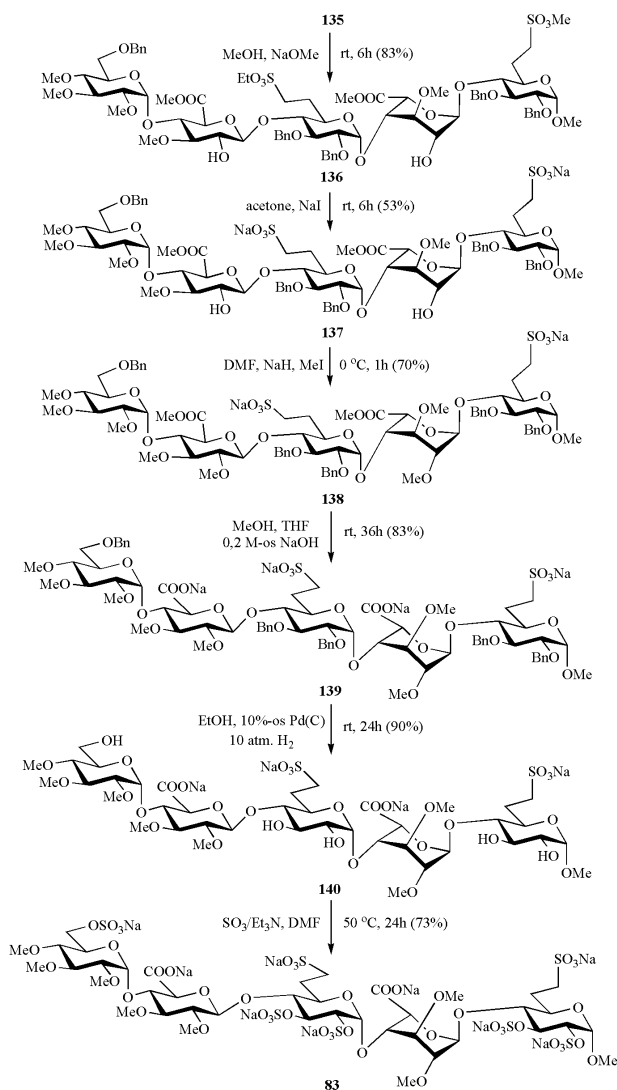


55. ábra: A diszulfonsav tartalmú **FGH** triszacharid akceptor szintézise



56. ábra: A diszulfonsav tartalmú védett pentaszacharid (**135**) szintézise

A 2+3-as kapcsolás (**85+134**) száraz CH_2Cl_2 -ban, 0°C -on, TMSOTf promoter alkalmazásával, mérsékelt hozammal eredményezte a **135** védett pentaszacharidot (**56. ábra**). Ezt követően Zemplén körülmények között eltávolítottuk az acetilcsoportokat (**136**), majd nukleofil szubsztitúciós reakcióban NaI-dal Na-sóvá alakítottuk a szulfonsav-észtereket (**137**) (**57. ábra**). A szabad hidroxilcsoportokat NaH jelenlétében, MeI-dal metileztük (**138**).

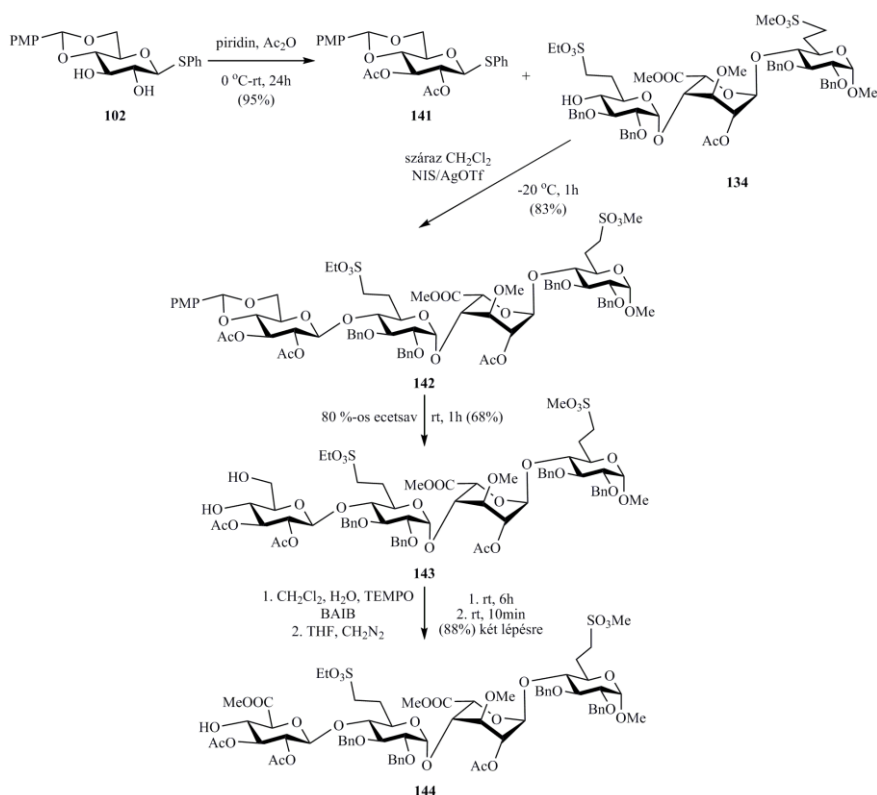


57. ábra: A védett pentaszacharid-diszulfonsav átalakítása

A karbonsav-metilésztereket lúgos közegben hidrolizáltuk (**139**), majd katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzilcsoportokat (**140**), és az így felszabaduló hidroxilcsoportokat szulfatáltuk $\text{SO}_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ komplex felhasználásával. Ezzel sikeresen előállítottuk [2+3] blokkszintézissel az idraparinux bioizoszter szulfonsav-csoportokat tartalmazó első mimetikumát, a **83** pentaszacharid-diszulfonsavat.

3.3.2. A pentaszacharid-triszulfonsav előállítása

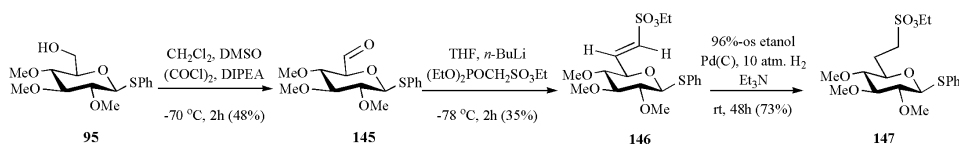
Az első két pentaszacharid szintéziséből leszűrve a tapasztalatokat a három szulfonsav-csoportot tartalmazó mimetikum szintézisét a korábbiaktól eltérő módon, [1+1+3]–as szintézissel valósítottuk meg (**58. ábra**).



58. ábra: Az EFGH tetraszacharid akceptor szintézise

Ehhez előállítottuk a **141**⁹⁵ monoszacharid donort a **102** molekula piridinben történő acetilezésével. Az így kapott új építőelemet kapcsoltuk a már korábban előállított **134** triszacharid-diszulfonsav akceptorhoz száraz CH₂Cl₂-ban NIS-AgOTf promoter alkalmazásával. A -20 °C-on aktivált reakcióban jó hozammal kaptuk a várt tetraszacharidot (**142**). Ezután savas közegben eltávolítottuk a 4-metoxibenzilidén-csoportot (**143**), szelektíven oxidáltuk az **E** egység 6-os helyzetű hidroxilcsoportját, TEMPO és BAIB reagensek alkalmazásával vizes CH₂Cl₂-ban, fázistranszfer körülmények között, majd a keletkező karbonsavat diazometán éteres oldatával észtereszítettük, így eljutottunk a **144** tetraszacharid akceptorhoz.

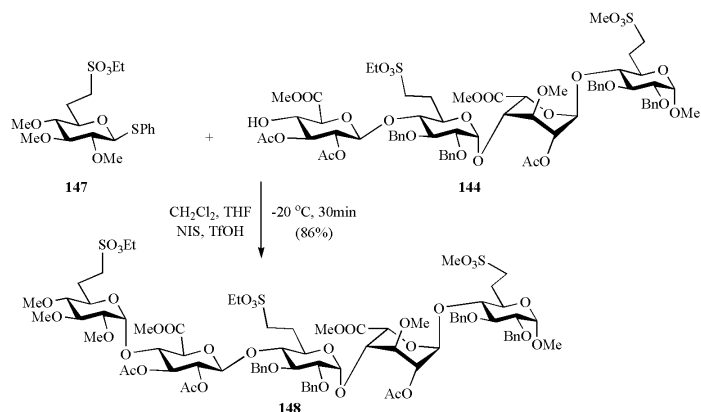
A szulfonsav tartalmú **D** egység szintézisét a már korábban előállított **95** molekulából kiindulva hajtottuk végre (**59. ábra**). Elsőként Swern-oxidációval előállítottuk a 6-aldehid származékot (**145**). Ezután Wadsworth-Horner-Emmons reakcióban, mérsékelt hozammal kialakítottuk a szulfonsav-etilészter csoportot tartalmazó telítetlen származékot (**146**), majd a kettős kötés bázis jelenlétében végrehajtott szelektív hidrogénezésével jutottunk el a **147** molekulához. A két alacsony hozamú lépés miatt ezt a reakciósort a későbbiekben érdemes lesz más védőcsoport-stratégiával is megvalósítani a hatékonyabb szintézis érdekében.



59. ábra: A szulfonsav tartalmú **D** egység szintézise

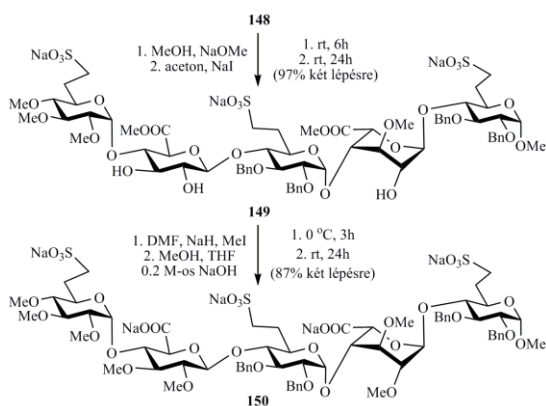
A védett három szulfonsav-csoportot tartalmazó pentaszacharidot a **147** monoszacharid donor és a **144** tetraszacharid akceptor kapcsolásával állítottuk elő (**60. ábra**), száraz CH₂Cl₂-ban, NIS/TfOH aktivátorok mellett, -20 °C-on. A reakcióban kiváló hozammal és sztereoszelektivitással csak a várt α-interglikozidos kötésű pentaszacharidot izoláltuk (**148**).

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása



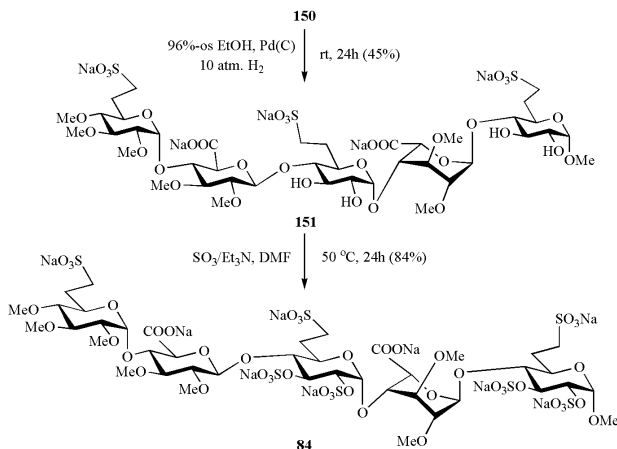
60. ábra: A védett triszulfonsavas pentaszacharid (**146**) előállítása

Miután sikeresen előállítottuk a három szulfonsav-csoportot tartalmazó védett pentaszacharidot (**148**) következhetett a végleges csoportok kialakítása (**61. ábra**). Ehhez elsőként Zemplén körülmények között eltávolítottuk az acetylcsoportokat az **E** és **G** egységekről, és a nyersterméket acetonban NaI-dal reagáltattuk, így a szulfonsav-észtereket Na-sóvá alakítottuk (**149**). A szabad hidroxilcsoportokat NaH jelenlétében MeI-dal metileztük és a karbonsav-metilésztereket 0.2 M-os NaOH-oldattal MeOH-THF elegyben hidrolizálva nyertük a **150** penta-nátrium sót.



61. ábra: A védett triszulfonsavas pentaszacharid átalakítása I.

A benzil-étereket katalitikus hidrogénezéssel távolítottuk el (**151**) (**62. ábra**). Végül a felszabadult hidroxilcsoportokat $\text{SO}_3\cdot\text{Et}_3\text{N}$ komplex-szel észteresítettük. Így sikeresen előállítottuk a mindhárom glükóz egység 6-os helyzetében szulfonátometil-csoportot tartalmazó idraparinux-analóg pentaszacharidot (**84**).

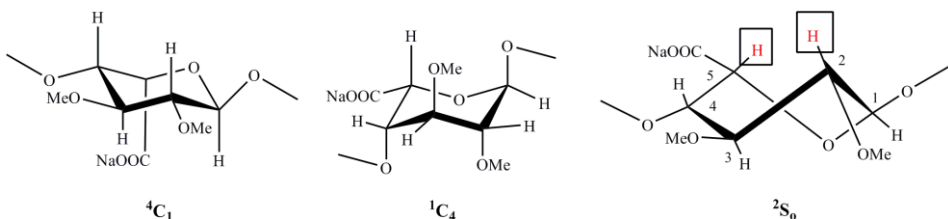


62. ábra: A védett triszulfonsavas pentaszacharid átalakítása II.

A pentaszacharid-diszulfonsav (**83**) [2+3]-as blokk szintézisét és a pentaszacharid-triszulfonsav (**84**) [1+1+3]-as szintézisét összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy az utóbbi vegyülethez választott szintézis-stratégia volt a hatékonyabb. A diszulfonsav mimetikum teljes szintézise 53 lépést igényelt, a glükuronsav egység külön szintézise és ebből kifolyólag a **DE** egység előállítása hosszadalmas volt, és az uronsav tartalmú **DE** donorral csak ~40%-os hozamot sikerült elérni a 3+2 kapcsolási lépésben. A pentaszacharid-triszulfonsavat 50 lépéses szintézissel állítottuk elő. Nagy előnye ennek az útnak, hogy az **E** egységet glükózként kapcsoltuk a triszacharid akceptorhoz, majd tetraszacharid-szinten jó hozammal tudtuk uronsavvá alakítani; jelentősen lerövidítette a szintézist, hogy az **E** és **F** építőelemet közös intermedieren keresztül állítottuk elő.

3.4. Az iduronsav egység konformációjának meghatározása

Irodalmi példák alapján ismert, hogy a heparin származékok antitrombotikus aktivitásához nélkülözhetetlen, hogy az iduronsav egység döntően ${}^2S_0$ konformációban legyen. Az iduronsav rész gyűrűje ilyen tekintetben flexibilisnek tekinthető, és könnyen kialakulhat egy konformációs egyensúly a ${}^4C_1$ - ${}^2S_0$ - ${}^1C_4$ konformerek között¹⁹. A gátló hatással rendelkező pentaszacharidban fontos szerepe van a **G** egységgel szomszédos egységeken levő szulfátésztercsoportoknak az aktív konformáció fenntartásában. Ezért fontosnak tartottuk az általunk előállított származékok esetében is meghatározni az iduronsav rész konformációját. Ennek érdekében elkészítettük a pentaszacharidok ${}^1H$, ${}^{13}C$, COSY, HSQC, TOCSY és ROESY spektrumait. A lehetséges legteljesebb asszignáció után egyértelműen tudtuk azonosítani a **G** egységhez tartozó jeleket a spektrumban. Az iduronsav egységek lehetséges szerkezetei¹⁸, az irodalmi¹⁷, és az általunk mért csatolási állandói a **63. ábrán** láthatóak.



Irodalmi csatolási állandók ¹⁷ (Hz) (G egység)			Mért csatolási állandók(Hz) (7, 83, 84 pentaszacharidok G egysége)		
${}^4C_1$	${}^1C_4$	${}^2S_0$	7	83	84
$J_{1,2}$ 7.8	0.0	2.8	2.6	2.8	3.6
$J_{2,3}$ 9.0	3.7	5.3	5.5	5.1	~8-9
$J_{3,4}$ 9.5	5.5	3.5	2.2	3.1	~2-3

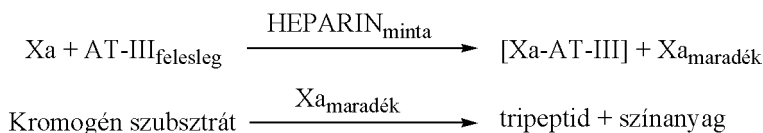
63. ábra: Az iduronsav egységek szerkezete és csatolási állandói

A csatolási állandók alapján jól látható, hogy az általunk előállított **7** és **83** származékok esetében jó egyezés figyelhető meg az irodalmi adatokkal, és

feltételezhetjük, hogy a két pentaszacharid iduronsav egységében fennálló konformációs egyensúlyban a ${}^2S_0$ konformáció a leggyakoribb. További bizonyíték, hogy a ROESY spektrum alapján sikerült beazonosítani egy keresztcúscot a **G** egység 2-es és 5-ös protonjai között, ami csak a ${}^2S_0$ konformáció fennállása esetén lehetséges. Megfigyelhető azonban az is, hogy a **84** vegyület esetében eltérés tapasztalhat az irodalomban megadott értékekhez képest, ami alapján feltételezhető, hogy a három szulfonsav-csoportot tartalmazó mimetikum esetében az iduronsav egység konformációs állapota eltérő.

3.5. A szintetizált pentaszacharidok Xa faktor gátlása

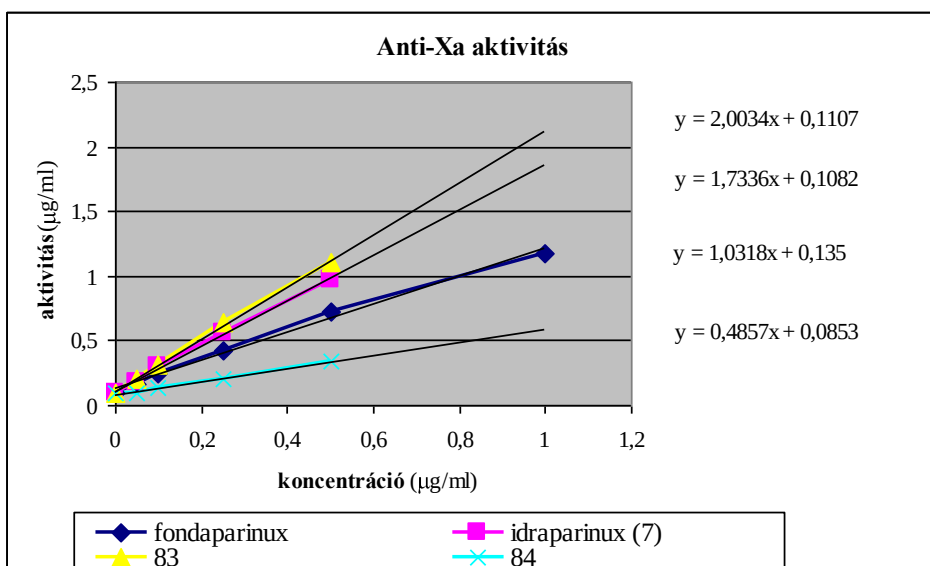
Vizsgáltuk az előállított pentaszacharidok véralvadás-gátló hatását humán vérplazmán. A méréseket a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetével együttműködve közösen végeztük el. Az aktivitások meghatározása Siemens BCS[®] XP SYSTEM műszerrel történt a Berichrom[®] Heparin módszer szerint (**64. ábra**). A teszt inkubációs fázisa alatt a Xa faktor inaktiválódik az AT-III faktor hatására, a reakciót a heparin (és esetünkben a pentaszacharid is) katalizálja. Az inkubációs fázis után feleslegben visszamaradt Xa faktor meghatározhatóvá válik a kinetikus teszthez használt kromogén szubsztrát segítségével



64. ábra: A véralvadás-gátlás meghatározásának módszere

A mérések során meghatároztuk a fondaparinux, az általunk előállított idraparinux (**7**) és a két szulfonsav-tartalmú pentaszacharid (**83**, **84**) anti-Xa aktivitását. A mért értékeket a koncentráció függvényében ábráztuk (**1**.

grafikon) és a mérési pontokra illesztett egyenesek meredekségéből meghatároztuk a heparinhoz viszonyított fajlagos anti-Xa aktivitásokat (**2. táblázat**). A heparin-származékok koncentrációját nemzetközi heparin standardra vonatkoztatva adják meg egység (Unit)/ml értékben; a fondaparinux esetén 1 U/ml ~1 mg/ml koncentrációnak felel meg. Mivel a kapott adatok heparinra vannak vonatkoztatva, ezért a gátló hatás annál jobb, minél nagyobb a mért érték.



1. grafikon: A mért Xa faktor gátlási értékek

	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
fondaparinux	1031
idraparinux (7)	1733
pentaszacharid-diszulfonsav (83)	2003
pentaszacharid-triszulfonsav (84)	485

2. táblázat: A pentaszacharidok anti-Xa aktivitása

A táblázat adataiból jól látható, hogy az **E** és **F** egység 6-os helyzetében levő szulfátészter-csoportok helyettesítése szulfonátometil-csoporttal nem rontotta le a véralvadásgátló hatást, sőt a pentaszacharid-diszulfonsav aktivitása kis mértékben jobbnak bizonyult, mint az idraparinux aktivitása. A **D** egység 6-os helyzetében végrehajtott csere viszont kedvezőtlenül befolyásolta a pentaszacharid-triszulfonsav gátló hatását, ami jó összhangban van az NMR mérések alapján meghatározott iduronsav egység konformációs állapotával. Az eredményekből látható, hogy a Xa faktor gátlás nagymértékben függ az adott pozíciókban levő negatív töltésű csoportok jellegétől is. A továbbiakban érdekes lehet más biológia vizsgálatokat is elvégezni (pl.: enzimatisz stabilitás, eliminációs felezési idő, kötődési affinitás, dokkolási mérések) annak érdekében, hogy alaposabban megismerhessük az új származékok minden tulajdonságát, és megpróbáljunk még hatékonyabb véralvadásgátló hatással rendelkező vegyületeket szintetizálni.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, a termékek tisztaságát is így ellenőriztük. A vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) rétegen végeztük, a használt oldószer az R_f érték után szerepel. Az anyagok detektálására UV-lámpa fénye ($\lambda_1 = 254$ nm és $\lambda_2 = 366$ nm), illetve 5%-os etanolos kénsavoldatba történő merítés és 140 °C-ra melegítés szolgált. Oszlopkromatográfiás tisztításhoz és elválasztáshoz Szilika gél 60 (Merck 0.063-0.200 mm), Sephadex LH-20 és G-25 (Sigma-Aldrich, Bead size 25-100 μ) gélt alkalmaztunk. A szerves oldatokat MgSO₄-tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson, 40 °C-os vízfürdő alkalmazásával pároltuk be. Az alacsony hőmérsékletű reakciók esetében a hűtőközeget aceton folyékony nitrogén elegyével, Dewar-edényben biztosítottuk. Az optikai forgatóképesség mérések Perkin-Elmer 241 fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Az olvadáspontokat Kofler készülékben határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az NMR spektrumok felvétele Bruker AC-200 (¹H 200.13 MHz, ¹³C 50.32 MHz), Bruker DRX-360 (¹H 360.13 MHz, ¹³C 90.56 MHz), Bruker DRX-400 (¹H 400.13 MHz, ¹³C 100.03 MHz), és Bruker DRX-500 (¹H 500.13 MHz, ¹³C 125.76 MHz) spektrométeren készültek CDCl₃, CD₃OD vagy D₂O oldószerben Me₄Si belső standard alkalmazásával (Me₄Si: 0.00 ppm ¹H; CDCl₃: 77.00 ppm ¹³C). A használt oldószereket az egyes vegyületek leírásánál adjuk meg. A MALDI-TOF MS mérések BIFLEX III (Bruker) tömegspektrométeren pozitív reflektrom módban történtek. A mátrix 2,4,6-trihidroxi-acetofenon (THAP) telített MeCN-es oldata volt. Az ESI-TOF MS spektrumok felvétele MicroTOF-Q (Bruker) készüléken zajlott, pozitív reflektrom módban. Az elemanalízisek Elementar Vario Micro Cube (CHNS) műszerrel lettek meghatározva. A vegyületek leírását az általános módszerek után, növekvő szám szerint adtam meg.

A Xa faktor gátlás mérése:

A pentaszacharidokból 100 µg/ml koncentrációjú törzsoldatokat készítettünk fiziológiás sóoldat felhasználásával. A méréseket 0.05-0.5 µg/ml koncentrációtartományban végeztük, 4 koncentráció-értéken, ehhez a törzsoldatot fiziológiás sóoldattal hígítottuk, majd 50 µl mintát adtunk 950 µl humán vérplazmához.

A mért minta összetétele:

- 15 µl pentaszacharid tartalmú plazma minta
- 15 µl AT-III reagens
- 150 µl Xa faktor reagens
- 20 µl víz

Majd 1 perc inkubálás következett +37 °C-on, végül 30 µl kromogén szubsztrát hozzáadását követően meghatároztuk az abszorbancia változást 405 nm-en. A kalibráció heparin standardra történt.

Általános módszerek:

A) Általános eljárás bázikus közegben végrehajtott metilezési és benzilezési reakcióra (24, 87, 94, 90, 103, 138, 150)

1.0 mmol szénhidrátszármazékot (23, 93, 95, 102, 104, 137, 149) oldottunk száraz DMF-ban (9 ml), lehűtöttük 0 °C-ra és óvatosan adtunk hozzá előzőleg *n*-hexánnal mosott, NaH-et (2 ekv./OH), kevertettük 30 percig 0 °C-on, és adtunk hozzá MeI-et (1.5 ekv./OH) vagy BnBr-et (1.2 ekv./OH). Metilezés esetén 2 óra, benzilezés esetén 24 óra kevertetés után adtunk az elegyhez MeOH-t (1 ml), kevertettük 15 percig, majd csökkentett nyomáson bepároltuk. A párlási maradékot oldottuk CH₂Cl₂-ban, vízzel semlegesre mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk.

B) Általános eljárás semleges közegben végrehajtott metilezési reakcióra (112, 120)

0.1 mmol pentaszacharidot (**111, 119**) oldottunk 3 ml száraz DMF-ban, adtunk hozzá frissen preparált Ag_2O -t (0.8 mmol, 4 ekv./OH) és MeI-ot (0.4 mmol, 2 ekv./OH) és szobahőmérsékleten kevertettük 48 órán át. Miután a reakció lejártszódott, az elegyet Celite[®]-rétegen szűrtük, és bepároltuk.

C) Általános módszer acetilezési reakcióra (98, 106, 115, 141)

0.04 mol szénhidrátszármazékot (**97, 105, 114, 102**) oldottunk 120 ml piridinben, lehűtöttük 0 °C-ra, adtunk hozzá 60 ml Ac_2O -et, és kevertettük 24 órán át. A reakció lejártszódása után bepároltuk az elegyet, a párlási maradékot oldottuk CH_2Cl_2 -ban, mostuk vízzel, 2 x 1 N-os HCl-oldattal, vízzel, telített NaHCO_3 -oldattal és vízzel semlegesre, MgSO_4 -on szárítottuk és bepároltuk.

D) Általános módszer oxidációs reakció kivitelezésére (karbonsav-észter kialakítás) (91, 122, 144)

0.033 mol szénhidrátszármazékot (**107, 121, 143**) oldottunk 110 ml CH_2Cl_2 és 55 ml H_2O elegyében, adtunk hozzá TEMPO-t (0.0066 mol, 0.2 ekv.) és BAIB-ot (0.066 mol, 2 ekv.), majd szobahőmérsékleten kevertettük 45 percig. A reakció lejártszódása után semlegesítettük $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal, extraháltuk 3 x EtOAc-tal, a szerves fázist szárítottuk, és bepároltuk. A párlási maradékot oldottuk 150 ml THF-ban, lehűtöttük 0 °C-ra és adtunk hozzá diazometános éteres oldatot a sárga szín állandósulásáig. A reakció lejártszódása után ecetsavval elbontottuk a maradék diazometánt, és bepároltuk az elegyet.

E) Általános eljárás anomer acetil-csoport szelektív eltávolítására (101, 109)

3.3 mmol szénhidrátszármazékot (**100, 108**) oldottunk 20 ml THF-ban, adtunk hozzá 1.16 ml BnNH_2 -t (13.2 mmol, 4 ekv.), és szobahőmérsékleten kevertettük 5 órán át. Amikor a reakció lejártszódott, az elegyet 1 N-os HCl-oldatra öntöttük (15 ml), és extraháltuk 3 x CH_2Cl_2 -nal. A szerves fázist semlegesre mostuk

vízzel, NaHCO_3 -oldattal és vízzel, szárítottuk, és bepároltuk.

F) Általános eljárás triklóracetimidát-csoport kialakítására (85, 89, 133)

2.7 mmol hemiacetált (**101, 109, 132**) oldottunk 16 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, lehűtöttük 0°C -ra, adtunk hozzá CCl_3CN -t (40.5 mmol, 15 ekv.) és 111 μl DBU-t. 0°C -on kevertettük 15 percig, majd a teljes konverzió után bepároltuk az elegyet.

G) Általános módszer Zemplén-dezacetilezésre (111, 119, 136, 148)

0.14 mmol pentaszacharidot (**110, 118, 135, 149**) oldottunk 5 ml MeOH-ban, adtunk hozzá 1.5 mg NaOMe-ot (0.028 mmol, 0.2 ekv.), és szobahőmérsékleten kevertettük 6 órán át. A reakció lejátszódása után a szulfonátometil-csoportot tartalmazó molekulák esetében ecetsavval, a szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó molekulák esetében Amberlite IR 120 H^+ ioncserélő gyantával semlegesítettük az elegyet, majd a gyanta (ahol alkalmaztuk) szűrését követően bepároltuk.

H) Általános eljárás karbonsav-metilészter eltávolítására (113, 139, 150)

0.055 mmol pentaszacharidot (**112, 122, 138, 149**) oldottunk 1 ml THF és 1 ml MeOH elegyében, adtunk hozzá 1 ml 0.2 M-os NaOH-oldatot és kevertettük 24 órán át szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után az elegyet ecetsavval semlegesítettük és bepároltuk.

I) Általános módszer benzilcsoportok eltávolítására katalitikus hidrogénezéssel (7, 140, 151)

0.057 mmol pentaszacharidot (**113, 139, 150**) oldottunk 6 ml 96%-os etanolban, majd hidrogénező bombacsőbe adtunk hozzá 60 mg 10%-os Pd(C)-et és 200 μl ecetsavat tettünk az elegyhez. A lezárt bombát hidrogénnel feltöltöttük 10 atm. nyomásra, és kevertettük 24 órán át. A reakció végbemenetele után hígítottuk az elegyet MeOH-lal, Celite[®]-rétegen kiszűrtük a katalizátort, és bepároltuk.

J) Általános eljárás szulfátészter-csoportok kialakítására (7, 83, 84)

0.05 mmol pentaszacharidot (**113, 140, 151**) oldottunk 2.5 ml száraz DMF-ban, adtunk hozzá 227 mg $\text{SO}_3\text{-Et}_3\text{N}$ komplexet (1.25 mmol, 5 ekv./OH) és 50 °C-on kevertettük 24 órán át. A reakció lejátszódása után semlegesítettük 525 mg NaHCO_3 (6,25 mmol, 525 mg) vizes oldatával, és bepároltuk.

K) Általános leírás Swern-oxidációra (124, 128, 145)

5.68 ml (0.08 mol, 4 ekv.) DMSO-ot elegyítettünk 67 ml száraz CH_2Cl_2 -nal, argon atmoszféra alatt, lehűtöttük -70 °C-ra és lassú ütemben hozzácepegtettünk 3.49 ml (0.04 mol, 2 ekv.) oxalil-kloridot. Kevertettük 15 percig, majd -70 °C-on tartva a rendszert hozzáadtunk 54 ml száraz CH_2Cl_2 -ban oldott 6.4 g (0.02 mol) monoszacharidot (**95, 104, 123**), és kevertettük az adott hőfokon 30 percig. Ezután adtunk hozzá 34.8 ml (0.2 mol, 10 ekv.) DIPEA-t és hagytuk felmelegedni szobahőmérsékletre. Hígítottuk az elegyet diklórmetánnal, semlegesre mostuk 2 x 1 N-os HCl-oldattal és vízzel, szárítottuk MgSO_4 -on, és bepároltuk.

L) Általános módszer Wadsworth-Horner-Emmons reakció kivitelezésére (129, 146)

Irodalmi leírás alapján $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{SO}_3\text{Et}$ reagenst készítettünk⁹⁶. 2.2 g (9.6 mmol, 1 ekv.) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{SO}_3\text{Et}$ reagenst oldottunk 24 ml frissen desztillált, száraz THF-ban, lehűtöttük -78 °C-ra és óvatosan hozzácepegtettünk 4 ml 2.5 M-os *n*-BuLi hexános oldatát (9.6 mmol, 1 ekv.). Kevertettük az elegyet 20 percig, majd hozzáadtunk 3 g (9.6 mmol) aldehid származékot (**128, 145**) 24 ml száraz THF-ban oldva, és -78 °C-on kevertettük 45 percig. Ezután hagytuk az elegyet felmelegedni szobahőmérsékletre és kevertettük még egy órán át. A reakció lejátszódása után hígítottuk diklórmetánnal, vízzel semlegesre mostuk, szárítottuk, és bepároltuk.

M) Általános eljárás kettős kötés szelektív hidrogénezésére (130, 147)

3.28 mmol szulfonilmetilén-származékot (**129**, **146**) oldottunk 60 ml 96%-os etanolban, adtunk hozzá 145 mg 10%-os Pd(C)-et és 100 µl Et₃N-t. Hidrogén atmoszférában, légköri nyomáson kevertettük 48 órán át. A reakció lejátszódása után hígítottuk az elegyet metanollal, Celite[®]-rétegen szűrtük, és bepároltuk.

N) Általános előírás diazometán előállítására:

1.5 mol metil-amin-hidrokloridot és 5 mol karbamidot 400 ml vízben oldottunk, és refluxáltattuk 3 órán át. 1.6 mol nátrium-nitrit hozzáadása után a -10 °C-ra lehűtött oldatot 600 g jég és 110 g tömény kénsav jég-konyhasó keverékével lehűtött elegyéhez kevertetés közben lassan hozzáfolyattuk. A leváló nitrozovegyületet szűrtük, és jeges vízzel mostuk.

Erlenmeyer-lombikba 10 ml hűtött 40%-os NaOH-oldatot és 100 ml étert öntöttük, és lehűtöttük 0 °C-ra. Az edény állandó rázása közben 0.1 mol nitrozometil-karbamidot adagoltunk kis részletekben az elegyhez. A hőmérsékletet nem engedtuk +5 °C fölé. 10 perccel az utolsó hozzátétel után az éteres diazometán oldatot leöntöttük, és 3 órán át kevés szilárd nátrium-hidroxiddal szárítottuk.

(6-O-Benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α,β -D-glükopiranozil-1-O-triklóracetimidát)-uronát] (85)

1.95 g **101**-et oldottunk 16 ml száraz CH₂Cl₂-ban és reagáltattuk 3.42 ml CCl₃CN-rel **F** körülmények között. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-aceton + 1% Et₃N). **Hozam:** 1.35 g (74%) szirup. [α]_D +11.3 (*c* 0.11, CHCl₃); *R*_f 0.56 (95:5 CH₂Cl₂-aceton); *Anal.*: Számított: C₂₈H₃₈Cl₃NO₁₃ (701.14): C, 47.84; H, 5.45. Mért: C, 47.80; H, 5.39.

Metil-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozid) (86)

268 mg (0.577 mmol) **10** monoszacharid akceptort és 830 mg (0.860 mmol, 1.5

ekv.) **89** diszacharid donort oldottunk 22 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát és kevertettük szobahőmérsékleten 15 percig, majd lehűtöttük -20°C -ra, és aktiváltuk 21 μl TMSOTf 780 μl száraz CH_2Cl_2 -ban elkészített oldatával. Kevertetés közben hagytuk felmelegedni 0°C -ra. Amikor VRK alapján (6:4 *n*-hexán-EtOAc) az akceptor elfogyott, az elegyet Et_3N -nal semlegesítettük, szűrtük és bepároltuk. A nyerstermékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (55:45 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 340 mg (52%). $[\alpha]_{\text{D}} +2.3$ (*c* 0.10, CHCl_3); R_f 0.52 (55:45 *n*-hexán-EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) 7.34-7.20 (m, 30H, arom.), 5.19 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.3$ Hz, H-1'), 4.90-4.87 (m, 3H, PhCH_2 , H-1''), 4.85-4.64 (m, 7H), 4.58-4.47 (m, 6H, 2 x PhCH_2 , H-1), 3.91-3.89 (m, 2H, H-4, H-4'), 3.86-3.83 (m, 1H, H-3), 3.81-3.78 (m, 1H, H-5''), 3.72-3.62 (m, 7H, H-4'', H-3', H-3'', H-5, H-6a,b, H-6''a), 3.57-3.51 (m, 2H, H-6''b, H-2), 3.48-3.44 (m, 1H, H-2''), 3.38, 3.36, 3.33 (3 x s, 9H, 3 x OCH_3), 2.49 (s, 1H, OH), 1.92 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) 169.8, 169.2 (2 x CO), 138.9, 138.6, 137.9, 137.8, 137.7 (5 x C_q arom.), 128.3-126.8 (arom.), 98.9 (C-1''), 97.9 (C-1), 97.6 (C-1'), 80.7 (C-3'), 79.8 (C-3), 79.6 (C-2), 79.2 (C-2''), 76.6 (C-3''), 74.9, 74.6 (C-4, C-4'), 71.0 (C-4''), 70.52 (C-5''), 69.9 (C-5), 68.9 (C-5'), 68.6 (C-2'), 74.8, 73.4, 73.2, 72.9 (6 x PhCH_2), 69.1 (C-6''), 68.2 (C-6), 58.6, 55.0, 51.5 (3 x OCH_3), 20.8 (CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 1165.53 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 1165.48). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{65}\text{H}_{74}\text{O}_{18}$ (1142.49): C, 68.29; H, 6.52. Mért: C, 68.37; H, 6.51.

Fenil-6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil-1-tio- β -D-glükopiranozid (87)

A **95**^{75,76} (3.7 g, 15.64 mmol) monoszacharidot benzileztük **A** módszer alapján. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (7:3 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 5.2 g (94%) színtelen szirup. $[\alpha]_{\text{D}} -45.0$ (*c* 0.14, CHCl_3); R_f 0.33 (6:4 *n*-hexán-EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.57-7.10 (m, 10H, arom.), 4.61-4.54 (m, 2H, PhCH_2), 4.50 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 3.76 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, $J_{6a,6b} = 10.9$ Hz, H-6a), 3.68 (dd, 1H, $J_{5,6b} = 5.0$ Hz, H-6b), 3.64, 3.60, 3.50 (3 x s, 9H, 3 x CH_3), 3.35 (m, 1H, H-5), 3.22 (t, 1H, $J_{3,4} = 8.8$ Hz, H-3), 3.17 (t, 1H,

$J_{4,5}$ = 9.4 Hz, H-4), 3.05 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 8.6 Hz, H-2); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 138.3-127.3 (arom.), 88.6 (C-1), 87.0, 82.4, 79.4, 78.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.3 (PhCH_2), 69.1 (C-6), 60.9, 60.7, 60.4 (3 x s, 9H, 3 x CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 427.16 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 427.15). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ (404.52): C, 65.32; H, 6.98; S, 7.93. Mért: C, 65.34; H, 7.01; S, 7.96.

Metil-(1,2-di-O-acetil-3-O-metil- α -D-glükopiranoz)-uronát (88)

5.46 g (17.38 mmol) **99**-et oldottunk 31 ml CH_2Cl_2 -ban, adtunk hozzá 80 mg TEMPO-t, 1.12 g KBr-ot, 467 mg tetra-butyl-ammónium-bromidot és 20 ml telített NaHCO_3 -oldatot. A reakcióelegyet lehűtöttük 0 °C-ra, és kis adagokban hozzáadtunk 8.8 g kalcium-hipokloritot. Teljes konverzió után 21 ml telített NaCl oldatot, és kis adagokban 8 g (3 ekv.) NaHSO_3 -ot adtunk hozzá. Kevergettük még 5 percig, majd pH~3-ig ecetsavat adagoltunk az elegyhez. Etil-acetáttal hígítottuk, a szerves fázist elválasztottuk, és a visszamaradt vizes fázist még kétszer mostuk EtOAc-tal. Az egyesített szerves fázist szárítottuk, bepároltuk. Az így kapott nyersterméket oldottuk THF-ban, és 0 °C-on diazometán éteres oldatát adagoltuk hozzá, amíg az oldat színe tartósan sárga nem maradt. A reakcióelegyet bepároltuk, és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (8:2 CH_2Cl_2 -MeOH). **Hozam:** 3.2 g (59%) szintelen szirup. $[\alpha]_D^{+92.1}$ (c 0.18, CHCl_3); R_f 0.39 (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 6.33 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.5 Hz, H-1), 4.95 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, H-2), 4.29 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 9.9 Hz, H-5), 3.90 (ddd, 1H, $J_{3,4}$ = 8.9 Hz, H-4), 3.84 (s, 3H, COOCH_3), 3.65-3.61 (m, 4H, H-3, OCH_3), 3.22 (d, 1H, OH), 2.17, 2.08 (2 x s, 6H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 169.7, 168.7 (3 x CO), 89.4 (C-1), 79.4, 72.4, 71.3, 70.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.0 (OCH_3), 52.3 (COOCH_3), 20.8, 20.7 (2 x CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 329.08 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 329.08). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_9$ (306.27): C, 47.06; H, 5.92. Mért: C, 47.11; H, 5.93.

[2,3,6-Tri-O-benzil-4-O-(4-metoxibenzil)- α,β -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α,β -L-idopiranozil-1-O-triklóracetimidát)-

uronát] (89)

780 mg **109**-et oldottunk 14 ml száraz CH_2Cl_2 -ban, és reagáltattunk 1.8 ml CCl_3CN -rel **F** körülmények között. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (6:4 *n*-hexán-aceton + 1% Et_3N). **Hozam:** 830 mg (91%) szirup. $[\alpha]_{\text{D}} -0.3$ (*c* 0.12, CHCl_3); R_f 0.59 (6:4 *n*-hexán-aceton + 1% Et_3N); MALDI-TOF: mért: m/z 982.32 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 982.23). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{NO}_{14}$ (959.25): C, 58.72; H, 5.45. Mért: C, 58.78; H, 5.50.

Fenil-2,3,6,tri-O-benzil-4-O-(4-metoxibenzil)-1-tio- β -D-glükopiranozid (90)

A **104** monoszacharidot (4.6 g, 0.008 mmol) benzileztük **A** módszer alapján. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (6:4 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 4.2 g (80%) szintelen szirup. $[\alpha]_{\text{D}} -0.4$ (*c* 0.22, CHCl_3); R_f 0.72 (6:4 *n*-hexán-EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.58-6.80 (m, 24H, arom.), 4.88-4.54 (m, 9H, H-1, 3 x PhCH_2), 3.73 (s, 3H, CH_3), 3.75-3.48 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_{a,b}); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 138.3, 138.1, 137.9, 133.7, 130.0 (C_q arom.), 131.7-113.7 (arom.), 87.3 (C-1), 86.6, 80.6, 78.9, 77.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 75.3, 74.6, 73.2 (PhCH_2), 68.8 (C-6), 55.1 (OCH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 685.23 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 685.26). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{S}$ (662.83): C, 74.29; H, 6.39; S, 4.84. Mért: C, 74.32; H, 6.44; S, 4.86.

Metil-(1,2-di-O-acetil-3-O-metil- β -L-idopiranoz)-uronát (91)

9.12 g (0.033 mmol) **107** diolt oxidáltuk **D** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH_2Cl_2 -aceton). **Hozam:** 6.2 g (62%) szintelen szirup. $[\alpha]_{\text{D}} +2.4$ (*c* 0.24, CHCl_3); R_f 0.52 (9:1 CH_2Cl_2 -aceton); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 6.01 (s, 1H, H-1), 5.13 (s, 1H, H-2), 4.65 (s, 1H, H-5), 4.01 (d, 1H, $J=7.7$ Hz, H-4), 3.82 (s, 3H, COOCH_3), 3.66 (t, 1H, H-3), 3.52 (s, 3H, OCH_3), 2.98 (d, 1H, $J=11.1$ Hz, H-4-OH), 2.16, 2.10 (2 x s, 6H, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 169.0, 168.3, 168.2 (3 x CO), 89.9 (C-1), 77.2, 75.1, 67.0, 66.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 58.5 (OCH_3), 52.3

(COOCH₃), 20.6 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 329.07 [M+Na]⁺ (Számított: 329.08). *Anal.*: Számított: C₁₂H₁₈O₉ (306.27): C, 47.06; H, 5.92. Mért: C, 47.10; H, 5.95.

Fenil-2,3,4-tri-O-metil-6-O-trifenilmetil-1-tio-β-D-glükopiranozid (94)

Az irodalomból ismert **93**⁷⁴ származékot (5.8 g, 0.01 mol) feloldottuk 165 ml DMF-ban, és **A** módszer szerint reagáltattuk. A nyersterméket a következő reakciónál tisztítás nélkül használtuk fel. $[\alpha]_D$ -30.0 (c 0.18, CHCl₃); R_f 0.42 (8:2 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.70-7.17 (m, 20H, arom.), 4.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 9.2 Hz, H-1), 3.62, 3.61 (2 x s, 6H, 2 x CH₃), 3.47 (dd, 1H, H-6a), 3.35-3.11 (m, 8H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6b, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 143.8-126.8 (arom.), 88.6 (C-1), 86.8, 82.2, 79.4, 78.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 86.3 (C_q arom.), 62.3 (C-6), 60.9, 60.6, 60.3 (3 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 579.22 [M+Na]⁺ (Számított: 579.22). *Anal.*: Számított: C₃₄H₃₆O₅S (556.71): C, 73.35; H, 6.52; S, 5.76. Mért: C, 73.36; H, 6.53; S, 5.78.

Fenil-2,3,4-tri-O-metil-1-tio-β-D-glükopiranozid (95)

Az előző reakcióban kapott **94**-et 70 ml 80%-os ecetsavban oldottuk fel, és két órán keresztül kevertettük 70 °C-on. A kivált csapadékot szűrtük, és az oldatot bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (3:1 CH₂Cl₂-EtOAc). **Hozam:** 4.65 g (80%, két lépésre) fehér kristály. O.p.: 82 °C; $[\alpha]_D$ -47.8 (c 0.11, CHCl₃); R_f 0.37 (14:1 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.50-7.23 (m, 5H, arom.), 4.55 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 9.8 Hz, H-1), 3.85 (m, 1H, H-6a), 3.69 (m, 1H, H-6b), 3.65, 3.61, 3.54 (3 x s, 9H, 3 x CH₃), 3.27-3.21 (m, 2H, H-3, H-5), 3.13 (t, 1H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.3 Hz, H-4), 3.02 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 8.7 Hz, H-2), 2.33 (t, 1H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 133.4-127.4 (arom.), 88.3 (C-1), 86.9, 82.5, 79.3, 79.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.9 (C-6), 60.9, 60.8, 60.5 (3 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 337.11 [M+Na]⁺ (Számított: 337.49). *Anal.*: Számított: C₁₅H₂₂O₅S (314.40): C, 57.30; H, 7.05; S,

10.20. Mért: C, 57.34; H, 7.09; S, 10.22.

1,2-Di-O-acetil-3-O-metil- α,β -D-glükopiránóz (99)

8.33 g (22.7 mmol) **98**-at oldottunk 50 ml 80%-os ecetsavban. A reakcióelegyet 70 °C-on kevertettük 5 órán keresztül. A reakció lejátszódása után bepároltuk az oldatot, majd oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-MeOH).

Hozam: 5.56 g (88%) színtelen szirup. $[\alpha]_D +108.2$ (c 0.17, CHCl₃); R_f 0.26 (95:5 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz): δ (ppm) 6.22 (d, 1H, $J_{1,2}=3.5$ Hz, H-1 _{α}), 5.63 (d, ~0.1H, $J_{1,2}=8.3$ Hz, H-1 _{β}), 4.77 (m, 1H, H-2 _{α,β}), 3.79-3.31 (m, 8H), 2.13, 2.04 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C-NMR (CD₃OD, 90 MHz): δ (ppm) 171.8, 171.1 (2 x CO), 91.0 (C-1 _{α}), 82.1, 76.3, 73.2, 70.5 (C-2 _{α} , C-3 _{α} , C-4 _{α} és C-5 _{α}), 62.0 (C-6 _{α}), 61.3, 20.8, 20.7 (3 x CH_{3 α}); MALDI-TOF: mért: m/z 301.09 [M+Na]⁺ (Számított: 301.09). *Anal.*: Számított: C₁₁H₁₈O₈ (278.26): C, 47.48; H, 6.52. Mért: C, 47.49; H, 6.55.

(6-O-Benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(1,2-di-O-acetil-3-O-metil- α -D-glükopiránóz)-uronát] (100)

1.5 g (5 mmol) **88** monoszacharid akceptort glikozileztünk 3.23 g (8 mmol, 1.6 ekv.) **87** monoszacharid donorral, 60 ml száraz CH₂Cl₂-ban, 3.8 g (16.8 mmol, 2.1 ekv.) NIS és 500 mg (1.92 mmol, 0.24 ekv.) AgOTf aktiválás mellett, -45 °C-on. A reakcióelegyet kevertettük 1 órán át, majd 1.5 ml piridinnel leállítottuk a reakciót, hígítottuk CH₂Cl₂-nal, Celite®-rétegen szűrtük, vízzel semlegesre mostuk, szárítottuk, és vákuumban bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1. 6:4 *n*-hexán-aceton; 2. 9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 1.18 g (40%) szirup. $[\alpha]_D +142.2$ (c 0.21, CHCl₃); R_f 0.49 (7:3 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.35-7.27 (m, 5H, arom.), 6.27 (d, 1H, $J_{1,2}=3.5$ Hz, H-1), 5.48 (d, 1H, $J_{1',2'}=3.7$ Hz, H-1'), 4.98 (dd, 1H, $J_{2,3}=9.8$ Hz, H-2), 4.66-4.50 (m, 2H, CH₂Ph), 4.35 (d, 1H, $J_{4,5}=9.8$ Hz, H-5), 4.09 (t, 1H, $J_{3,4}=9.2$ Hz, H-4), 3.83 (t, 1H, H-3), 3.70-3.27 (m, 20H, H-3', H-4', H-5', H-6a', H-6b', 5 x OCH₃), 3.19 (dd, 1H, $J_{2',3'}=9.5$ Hz, H-2'), 2.15,

2.07 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.6-168.6 (3 x CO), 138.0-127.5 (arom.), 97.1 (C-1'), 89.2 (C-1), 83.2 (C-3'), 81.4 (C-2'), 80.4 (C-3), 78.9 (C-4'), 74.0 (C-4), 73.4 (CH₂Ph), 72.3 (C-5), 71.1 (C-2), 70.8 (C-5'), 67.7 (C-6'), 60.7, 60.3, 60.1, 59.4 (4 x OCH₃), 52.6 (COOCH₃), 20.8, 20.6 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 623.23 [M+Na]⁺ (Számított: 623.23). *Anal.*: Számított: C₂₈H₄₀O₁₄ (600.24): C, 55.99; H, 6.71. Mért: C, 56.02; H, 6.72.

(6-*O*-Benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -D-glükopiranóz)-uronát] (101)

1.95 g (3.3 mmol) **100**-at reagáltattunk 1.44 ml BnNH₂-nal 20 ml THF-ban **E** módszer szerint. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (6:4 *n*-hexán-aceton). **Hozam:** 1.49 g (89%) szirup. [α]_D +129.9 (*c* 0.13, CHCl₃); *R*_f 0.38 (6:4 *n*-hexán-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.34-7.27 (m, 5H, arom.), 5.46-5.42 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H, H-2), 4.68-4.63 (m, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.18-4.07 (m, 6H), 3.67, 3.54, 3.43 (3 x s, 15H, 5 x OCH₃), 3.18 (dd, 1H, H-2'), 2.13 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.3, 169.9 (2 x CO), 138.0 (C_q arom.), 128.2-127.5 (arom.), 96.9 (C-1), 90.3 (C-1'), 82.8, 81.8, 79.6, 79.0, 74.7, 70.6, 69.9 (vázszenek), 73.4 (PhCH₂), 67.6 (C-6), 60.5, 60.3, 59.6, 52.3 (5 x OCH₃), 21.0 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 581.34 [M+Na]⁺ (Számított: 581.22). *Anal.*: Számított: C₂₆H₃₈O₁₃ (558.23): C, 55.91; H, 6.86. Mért: C, 55.89; H, 6.84.

4,6-*O*-Benzilidén-3-*O*-metil- α,β -L-idopiranóz (105)

Az irodalomból ismert **20**³⁶ származékot (15.4 g, 0.079 mmol) oldottuk benzaldehidben (50 ml), adtunk hozzá 2.5 ml CF₃COOH-at, és szobahőmérsékleten kevertettük 4 órán át. Amikor VRK alapján (6:4 *n*-hexán-aceton) a reakció lejártszódot, semlegesítettük trietilaminnal (7.5 ml), hígítottuk diklórmétánnal, vízzel semlegesre mostuk, MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk. A bepárlási maradékot 2 x 175 ml *n*-hexánnal eldörzsöltünk, és dekantáltuk. A nyerste termék oszlopkromatográfiás tisztítása után szirupos terméket kaptunk.

Hozam: 11.39 g (51%). $[\alpha]_D$ -1.4 (*c* 0.11, CHCl₃); R_f 0.37 (6:4 *n*-hexán-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.57-7.34 (m, 5H, arom.), 5.52 (s, 0.4H, PhCH α), 5.50 (s, 1H, PhCH₂ β), 5.20 (s, 0.4H, H-1 α), 4.93 (s, 1H, H-1 β), 4.35 (m, 1.4H, H-6 $\alpha\beta$), 4.09 (m, 3.5H), 3.70 (m, 4H), 3.50 (s, 1.2H, OCH₃ α), 3.44 (s, 3H, OCH₃ β); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 137.2 (C_q arom.), 133.4, 130.1, 129.3, 128.3, 125.9 (arom.), 101.5 (PhCH₂ α), 101.4 (PhCH₂ β), 95.9 (C-1 α), 92.3 (C-1 β), 77.6, 72.9, 67.2, 66.2 (C-2, C-3, C-4, C-5 β), 77.3, 72.6, 64.9, 59.1 (C-2, C-3, C-4, C-5 α), 58.8 (OCH₃ α), 58.4 (OCH₃ β); MALDI-TOF: mért: *m/z* 305.28 [M+Na]⁺ (Számított: 305.10). *Anal.*: Számított: C₁₄H₁₈O₆ (282.29): C, 59.57; H, 6.43. Mért: C, 59.61; H, 6.45.

1,2-Di-O-acetil-4,6-O-benzilidén-3-O-metil- α,β -L-idopiranoz (106)

11.3 g (0.04 mmol) **105** diolt acetileztünk C módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. **Hozam:** 14.38 g, (98% α,β) színtelen szirup.

β : $[\alpha]_D$ +0.1 (*c* 0.17, CHCl₃); R_f 0.40 (6:4 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.54-7.33 (m, 5H, arom.), 6.02 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 1.2 Hz, H-1), 5.50 (s, 1H, PhCH₂), 4.98 (s, 1H, H-2), 4.34 (d, 1H, H-6a), 4.06 (dd, 1H, H-6b), 3.95-3.72 (m, 3H), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 2.11, 2.08 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.5, 168.9 (2 x CO), 137.7 (C_q arom.), 128.9, 127.8, 126.2 (arom.), 100.8 (PhCH), 89.8 (C-1), 76.8, 71.3, 67.2, 65.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 69.1 (C-6), 58.4 (OCH₃), 20.8 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 389.07 [M+Na]⁺ (Számított: 389.12).

α : $[\alpha]_D$ -6.8 (*c* 0.13, CHCl₃); R_f 0.33 (6:4 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.51-7.33 (m, 5H, arom.), 6.20 (s, 1H, H-1), 5.52 (s, 1H, PhCH₂), 4.94 (s, 1H, H-2), 4.27 (d, 1H, H-6a), 4.06 (dd, 2H, H-6b), 3.95 (s, 1H), 3.58 (d, 1H), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 2.09, 2.04 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.6, 168.7 (2 x CO), 137.7 (C_q arom.), 128.7, 127.8, 125.9 (arom.), 100.5 (PhCH), 91.8 (C-1), 75.3, 72.2, 67.2, 64.8, 61.3 (C-

2, C-3, C-4, C-5), 68.9 (C-6), 57.8 (OCH₃), 20.7, 20.6 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 389.07 [M+Na]⁺ (Számított: 389.12). *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₂O₈ (366.36): C, 59.01; H, 6.05. Mért: C, 58.96; H, 6.01.

1,2-Di-O-acetil-3-O-metil-β-L-idopiranóz (107)

A benzilidén-acetált (**106**, 15.78 g, 0.043 mmol) oldottuk 450 ml CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 52 ml 70%-os CF₃COOH-t, és szobahőmérsékleten kevertettük 3 órán keresztül. A reakció lejátszódás után NaHCO₃-oldattal semlegesítettük, hígítottuk CH₂Cl₂-nal, elválasztottuk a fázisokat, a vizes fázist mostuk 3 x diklórmétánnal, a szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, bepároltuk, a párlási maradékot szuszpendáltattuk *n*-hexánban, dekantáltuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása után szirupos terméket kaptunk. **Hozam:** 9.32 g (78%). [α]_D +0.2 (c 0.24, MeOH); R_f 0.43 (7:3 CH₂Cl₂-acetone); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 5.98 (s, 1H, H-1), 5.08 (s, 1H, H-2), 4.8-4.03 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 2H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.61 (t, 1H), 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.16, 2.10 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.3, 168.6 (2 x CO), 90.3 (C-1), 77.4, 75.8, 76.1, 66.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 61.5 (C-6), 58.3 (OCH₃), 20.5 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 301.26 [M+Na]⁺ (Számított: 301.09). *Anal.*: Számított: C₁₁H₁₈O₈ (278.26): C, 47.48; H, 6.52. Mért: C, 47.50; H, 6.55.

[2,3,6-Tri-O-benzil-4-O-(4-metoxibenzil)-α,β-D-glükopiranozil]-(1→4)-[metil-(1,2-di-O-acetil-3-O-metil-β-L-idopiranóz)-uronát] (108)

678 mg (2.21 mmol) **91** akceptort és 2.2 g (3.32 mmol, 1.5 ekv.) **90** donort oldottunk 60 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát és szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig, majd lehűtöttük -45 °C-ra, és aktiváltuk 971 mg (4.31 mmol, 1.3 ekv.) NIS és 88 μl (0.99 mmol, 0.3 ekv.) TfOH 2.3 ml száraz THF-ban elkészített oldatával. A reakcióelegyet kevertetés közben hagytuk felmelegedni -10 °C-ra. Amikor VRK alapján (6:4 *n*-hexán-EtOAc) az akceptor elfogyott, az elegyet Et₃N-nal semlegesítettük,

szűrtük, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1. 6:4 *n*-hexán-EtOAc; 2. 99:1 CH₂Cl₂-MeOH). **Hozam:** 1.3 g (82%, α:β=3:1) szirup. [α]_D +1.8 (c 0.07, CHCl₃); R_f 0.38 (6:4 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.40-6.78 (m, 19H, arom.), 6.01 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz, H-1β), 5.97 (d, 1H, *J*= 1.5 Hz, H-1α), 4.96-4.38 (m, 17H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.89-3.82 (m, 3H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.67-3.59 (m, 6H), 3.48-3.36 (m, 8H), 2.12, 2.08 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.7, 168.9, 168.2 (3 x CO), 159.4-113.6 (arom.), 105.3 (C-1β), 100.2, 99.9 (2 x C-1'α), 91.6 (C-1β), 90.2 (C-1α), 90.1 (C-1β), 84.7, 82.4, 81.8, 79.67, 76.3, 75.6, 74.9, 74.8, 71.3, 69.8, 66.6, 66.3 (vázszenek), 75.4, 74.3, 73.8, 73.5 (4 x PhCH₂), 69.3, 68.0 (2 x C-6'), 58.6, 55.2, 52.4 (OCH₃), 21.2, 20.9 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 881.32 [M+Na]⁺ (Számított: 881.34). *Anal.*: Számított: C₄₇H₅₄O₁₅ (858.35): C, 65.72; H, 6.34. Mért: C, 65.79; H, 6.35.

[2,3,6-Tri-*O*-benzil-4-*O*-(4-metoxibenzil)-α,β-D-glükopiranozil]-(1→4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil-α,β-L-idopiranoz)-uronát] (109)

1.3 g (1.5 mmol) **108**-at reagáltattunk 580 μl BnNH₂-nal 10 ml THF-ban **E** módszer szerint. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 810 mg (66%) szirup. [α]_D +0.2 (c 0.15, CHCl₃); R_f 0.40 (6:4 *n*-hexán-aceton); MALDI-TOF: mért: *m/z* 839.27 [M+Na]⁺ (Számított: 839.32). *Anal.*: Számított: C₄₅H₅₂O₁₄ (816.34): C, 66.16; H, 6.42. Mért: C, 66.22; H, 6.49.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil-α-D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil-α-D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil-α-L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil-α-D-glükopiranozid) (110)

340 mg (0.3 mmol) **86** triszacharid akceptort és 421 mg (0.6 mmol, 2 ekv.) **85** diszacharid donort oldottunk 15 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å

darabos molekulaszítást, és szobahőmérsékleten kevertettük 30 percig, majd lehűtöttük -10 °C-ra, és aktiváltuk 11 µl TMSOTf (0.06 mmol, 0.1 ekv.) 300 µl száraz CH₂Cl₂-ban elkészített oldatával. Kevertetés közben hagytuk felmelegedni az elegyet +5 °C-ra. Amikor VRK alapján (1:1 *n*-hexán-EtOAc) az akceptor elfogyott az elegyet hígítottuk diklórmetánnal, mostuk vízzel, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre, szárítottuk, és vákuumban bepárooltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 228 mg (46%). [α]_D +5.8 (c 0.11, CHCl₃); R_f 0.35 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.49-7.39 (m, 35H, arom.), 5.49 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.10-4.45 (m, 18H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.83, 3.77, 3.65, 3.59, 3.57, 3.52, 3.48, 3.47 (8 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.83-3.47 (m, 17H), 3.36-3.30 (m, 2H), 2.09 (s, 6H, 2 x CH₃), ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.8, 169.2, 168.5, 167.8 (4 x CO), 138.7, 138.0, 137.8, 137.6, 137.3 (7 x C_q arom.), 128.4-126.6 (arom.), 100.0, 99.1, 97.6, 97.3, 96.6 (5 x C-1), 83.0, 82.8, 81.2, 79.6, 79.5, 79.2, 78.7, 78.5, 76.4, 74.8, 74.5, 74.3, 72.0, 70.6, 69.8, 68.7, 68.0 (vázszenek), 73.3, 73.1, 73.0 (7 x PhCH₂), 67.8, 67.5, 66.7 (3 x C-6), 60.3, 60.1, 58.7, 58.3, 54.8, 52.0, 51.5 (8 x OCH₃), 20.7, 20.5 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1705.78 [M+Na]⁺ (Számított: 1705.70). *Anal.:* Számított: C₉₁H₁₁₀O₃₀ (1682.71): C, 64.91; H, 6.58. Mért: C, 64.82; H, 6.50.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(3-*O*-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid) (111)

228 mg (0.14 mmol) **110**-es vegyületet dezacetileztük **G** körülmények között. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. **Hozam:** 160 mg (77%) szirup. [α]_D +5.2 (c 0.11, CHCl₃); R_f 0.47 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.38-7.24 (m, 35H, arom.), 5.43 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz), 5.15 (s, 1H), 4.97-4.94 (m, 2H), 4.80, 4.75 (m, 2H), 4.65-4.45 (m, 13H), 4.35 (d, *J* = 7.5 Hz,

1H), 3.98-3.85 (m, 7H), 3.82-3.64 (m, 9H), 3.63-3.25 (m, 5H), 3.61, 3.55, 3.50, 3.49, 3.43, 3.37, 3.33, 3.28 (8 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.20-3.12 (m, 4H), 2.13 (s, 2H, OH); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.6, 168.3 (2 x CO), 139.9, 138.7, 137.9, 137.8, 137.5, 137.3, 137.1 (7 x C_q arom.), 128.4-126.7 (arom.), 102.6, 100.7, 97.7, 96.4, 95.5 (5 x C-1), 84.7, 82.9, 81.3, 80.0, 79.5, 78.6, 77.7, 74.4, 74.3, 74.1, 73.9, 71.4, 70.5, 70.2, 69.9, 66.8, 65.8 (vázszenek), 75.0, 73.4, 73.2, 73.1 (7 x PhCH₂), 68.5, 67.7, 67.6 (3 x C-6), 60.5, 60.2, 59.7, 58.8, 57.6, 54.9, 52.1, 51.7 (8 x OCH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1621.57 [M+Na]⁺ (Számított: 1621.68). *Anal.*: Számított: C₈₇H₁₀₆O₂₈ (1598.69): C, 65.32; H, 6.68. Mért: C, 65.25; H, 6.60.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2,3-di-*O*-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2,3-di-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid) (112)

160 mg (0.1 mmol) **111**-et oldottunk 3 ml száraz DMF-ban, és **B** módszer szerint reagáltattuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 97 mg (79%). [α]_D +6.6 (*c* 0.08, CHCl₃); *R*_f 0.42 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.36-7.20 (m, 35H, arom.), 5.44 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz), 5.29 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz), 5.12 (d, 1H, *J*= 3.2 Hz), 4.95-4.54 (m, 12H), 4.49-4.41 (m, 4H), 4.27 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 10H), 3.75-3.64 (m, 6H), 3.60-3.29 (m, 5H), 3.63, 3.57, 3.53, 3.48, 3.46, 3.44, 3.43, 3.37 (10 x s, 30H, 10 x OCH₃), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.98-2.92 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.6, 168.5 (2 x CO), 139.0, 138.9, 138.2, 138.0, 137.7 (7 x C_q arom.), 128.5-126.9 (arom.), 102.9, 99.9, 98.7, 98.1, 96.6 (5 x C-1), 85.3, 83.8, 83.4, 83.1, 81.4, 80.5, 80.1, 79.3, 78.7, 78.4, 77.5, 76.5, 75.5, 74.3, 72.4, 70.8, 70.5, 70.1 (vázszenek), 73.5, 73.4, 73.2, 72.7 (7 x PhCH₂), 67.9, 67.7, 67.2 (3 x C-6), 60.6, 60.2, 60.1, 59.1, 55.2, 52.1, 51.4 (10 x OCH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1649.71 [M+Na]⁺ (Számított: 1649.71). *Anal.*: Számított: C₈₉H₁₁₀O₂₈ (1626.72): C, 65.67; H, 6.81. Mért: C, 65.53; H, 6.72.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-*O*-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid) (113)

85 mg (0.052 mmol) **112**-et oldottunk 1 ml THF és 1 ml MeOH elegyében, és **H** módszer alapján hidrolizáltattuk a metilésztereket. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (95:5 CH₂Cl₂-MeOH). **Hozam:** 73 mg (85%) fehér por. $[\alpha]_D +6.3$ (*c* 0.03, MeOH); *R_f* 0.38 (95:5 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz): δ (ppm) 7.37-7.21 (m, 35H, arom.), 5.41 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz), 5.21 (d, 1H, *J*= 5.5 Hz), 5.08 (d, 1H, *J*= 3.4 Hz), 4.99 (d, 1H, *J*= 10.8 Hz), 4.89-4.40 (m, 16H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.88-3.63 (m, 12H), 3.61-3.30 (m, 2H), 3.58, 3.52, 3.48, 3.45, 3.41, 3.36, 3.33 (8 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.29-2.94 (m, 9H); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz): δ (ppm) 140.3, 139.8, 139.7, 139.6, 139.4 (7 x C_q arom.), 129.8-128.3 (35C, arom.), 104.1, 101.1, 99.0, 97.9 (5 x C-1), 86.9, 85.5, 84.4, 83.1, 81.1, 81.0, 80.4, 80.3, 78.6, 77.8, 76.8, 72.1, 71.9, 71.7 (vázszenek), 76.6, 76.2, 74.6, 74.5, 74.1 (7 x PhCH₂), 69.6, 69.4, 69.0 (3 x C-6), 61.2, 61.1, 60.9, 60.7, 60.3, 59.8, 55.6 (8 x OCH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1621.65 [M+Na]⁺ (Számított: 1621.69). *Anal.*: Számított: C₈₇H₁₀₄Na₂O₂₈ (1642.65): C, 63.57; H, 6.38. Mért: C, 63.60; H, 6.41.

Fenil-4,6-*O*-(2-naftil)metilén-1-tio- β -D-glükopiranozid (114)

5 g (0.018 mol) **92**-t oldottunk 150 ml acetonitrilben, adtunk hozzá 5.57 g (0.027 mol, 1.5 ekv.) 2-naftaldehid-dimetilacetált és 180 mg *p*-TSA-at, majd 60 °C-on kevertettük 30 percig. A reakció lejátszódása után hígítottuk diklórmetánnal, mostuk vízzel, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre, MgSO₄-on szárítottuk, és bepároltuk. A nyersterméket etanolból kristályosítottuk át. **Hozam:** 6.5 g (87%) fehér kristály. O.p.: 200-203 °C; $[\alpha]_D -4.3$ (*c* 0.31, CHCl₃); *R_f* 0.73 (9:1 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.96-7.27 (m, 12H, arom.), 5.69 (s, 1H, NAPCH₂), 4.70 (d, 1H, *J*= 9.7 Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, H-6a), 3.79 (t,

1H), 3.72 (t, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.32 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 136.2-125.0 (arom.), 102.8 (NAPCH₂), 89.8 (C-1), 81.8, 76.0, 74.3, 71.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 69.6 (C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 433.28 [M+Na]⁺ (Számított: 433.11). *Anal.*: Számított: C₂₃H₂₂O₅S (410.22): C, 67.30; H, 5.40; S, 7.81. Mért: C, 67.21; H, 5.45; S, 7.79.

Fenil-2,3-di-O-acetil-4,6-O-(2-naftil)metilén-1-tio-β-D-glükopiranozid (115)

3 g (7.3 mmol) **114** diolt acetileztük **C** módszer szerint. A terméket EtOAc-ból kristályosítottuk. **Hozam:** 3.3 g (91%) fehér kristály. O.p.: 150-151 °C; [α]_D -4.9 (c 0.13, CHCl₃); R_f 0.71 (98:2 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.88-7.32 (m, 12H, arom.), 5.60 (s, 1H, NAPCH₂), 5.36 (t, 1H), 5.02 (t, 1H), 4.81 (d, 1H, J= 9.9 Hz), 4.40 (dd, 1H, H-6a), 3.81 (t, 1H), 3.69 (t, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.09, 2.02 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.9, 169.4 (2 x CO), 134.0-123.5 (arom.), 101.6 (NAPCH), 86.4 (C-1), 78.0, 72.8, 70.7, 70.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 68.4 (C-6), 20.7 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 517.22 [M+Na]⁺ (Számított: 517.13). *Anal.*: Számított: C₂₇H₂₆O₇S (494.14): C, 65.57; H, 5.30; S, 6.48. Mért: C, 65.60; H, 5.32; S, 6.49.

Fenil-2,3-di-O-acetil-6-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-D-glükopiranozid (116)

1.57 g (3.167 mmol) **115**-öt oldottunk 23 ml száraz CH₂Cl₂-ban, lehűtöttük az oldatot 0 °C-ra, adtunk hozzá 6.1 ml (38.00 mmol, 12 ekv.) Et₃SiH-t és 796 μl (6.33 mmol, 2 ekv.) BF₃·Et₂O-ot. Kevergettük 30 percig, majd amikor VRK alapján (98:2 CH₂Cl₂-aceton) a kiindulási anyag elfogyott, hígítottuk diklórmétánnal, vízzel, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mostuk, a szerves fázist szárítottuk, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (96:4 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 1.28 g (82%) szintelen szirup. [α]_D -2.9 (c 0.34, CHCl₃); R_f 0.18 (98:2 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.82-7.23 (m, 12H, arom.), 5.08, 4.94 (2 x t, 2H, H-2, H-3), 4.71 (m, 3H), 3.81 (d, 2H, H-4, H-5), 3.72 (m, 1H, H-6a), 3.55 (m, 1H, H-6b), 3.12 (d,

¹H, H-4-OH), 2.07, 2.05 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 171.2, 169.5 (2 x CO), 135.0-125.5 (arom.), 85.6 (C-1), 78.5, 76.6, 70.0, 69.9 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.7 (NAPCH₂), 69.8 (C-6), 20.7 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 519.19 [M+Na]⁺ (Számított: 519.14). *Anal.*: Számított: C₂₇H₂₈O₇S (496.57): C, 65.31; H, 5.68; S, 6.46. Mért: C, 65.33; H, 5.70; S, 6.48.

Fenil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil-α-D-glükopiranozil)-(1→4)-[2,3-di-O-acetil-6-O-(2-naftilmetil)-1-tio-β-D-glükopiranozid] (117)

600 mg (1.21 mmol) **116** akceptort és 733 mg (1.81 mmol, 1.5 ekv.) **87** donort oldottunk 30 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük -90 °C-ra, és aktiváltuk a következő eleggyel: 449 mg (1.33 mmol, 1.1 ekv.) NIS-et oldottunk 600 µl száraz THF-ban és elegyítettük 112 mg (0.29 mmol, 0.24 ekv.) AgOTf 600 µl száraz toluolban elkészített oldatával. Kevertetés közben hagytuk az elegyet felmelegedni -75 °C-ig, majd amikor VRK (7:3 *n*-hexán-aceton) alapján a donor molekula elfogyott, a reakciót 100 µl piridinnel állítottuk le. Hígítottuk diklórmetánnal, kiráztuk Na₂S₂O₃-oldattal, majd NaHCO₃-oldattal, és vízzel semlegesre mostuk, a szerves fázist szárítottuk, és bepároltuk. **Hozam:** 680 mg (71%) szintelen szirup. [α]_D +2.8 (c 0.45, CHCl₃); *R_f* 0.38 (95:5 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 8.02-7.37 (m, 17H, arom.), 5.50 (t, 1H, *J*= 9.1 Hz, H-3), 5.28 (d, 1H, *J*= 3.5 Hz, H-1'), 5.10 (t, 1H, *J*= 9.4 Hz, H-2), 4.89-4.85 (m, 3H, PhCH₂, H-1), 4.63, 4.46 (2 x d, 2H, NAPCH₂), 4.11 (t, 1H, H-4), 4.10, 4.02 (2 x m, 2H, H-6a,b), 3.82 (m, 1H, H-5), 3.79 (m, 1H, H-5'), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (m, 2H, H-6'a,b), 3.59, 3.58 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃), 3.55 (m, 1H, H-3'), 3.34 (t, 1H, *J*= 9.3 Hz, H-4'), 3.25 (dd, 1H, *J*_{1',2'}= 3.5 Hz, *J*_{2',3'}= 9.7 Hz, H-2'), 2.25, 2.19 (2 x s, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169.7, 169.4 (2 x CO), 137.9-125.5 (arom.), 97.7 (C-1'), 85.1 (C-1), 83.0 (C-3'), 81.6 (C-2'), 79.1 (C-4'), 79.0 (C-5), 75.7 (C-3), 74.3 (C-4), 71.1 (C-5'), 70.5 (C-2), 73.32, 73.17 (2 x CH₂), 68.6 (C-6), 68.3 (C-6'), 60.5,

60.2, 59.1 (3 x OCH₃), 20.8, 20.6 (2 x CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 813.27 [M+Na]⁺ (Számított: 813.29). *Anal.*: Számított: C₄₃H₅₀O₁₂S (790.30): C, 65.30; H, 6.37. Mért: C, 65.26; H, 6.33.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid) (118)

380 mg (0.33 mmol) **86** triszacharid akceptort és 391 mg (0.495 mmol, 1.5 ekv.) **117** diszacharid donort oldottunk 12 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük -20 °C-ra, és aktiváltuk a következő eleggyel: 133 mg (0.594 mmol, 1.2 ekv.) NIS-et oldottunk 300 µl száraz THF-ban, és elegyítettük 31 mg (0.119 mmol, 0.24 ekv.) AgOTf 300 µl száraz toluolban elkészített oldatával. Kevertetés közben hagytuk az elegyet felmelegedni 0 °C-ra, majd amikor VRK (1:1 *n*-hexán-EtOAc) alapján a donor molekula elfogyott, a reakciót 50 µl piridinnel állítottuk le. Hígítottuk diklórmétánnal, kiráztuk Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal, és vízzel semlegesre mostuk, a szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. **Hozam:** 465 mg (77%) szirup. [α]_D +4.3 (*c* 0.12, CHCl₃); *R*_f 0.42 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.79-7.11 (m, 42H, arom.) 5.15 (d, 1H, *J*= 2.5 Hz), 5.08-5.05 (m, 3H), 4.88-4.25 (m, 18H), 3.95-3.83 (m, 5H), 3.74-3.62 (m, 10H), 3.55-3.51 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 6H), 3.58, 3.41, 3.40, 3.34, 3.33, 3.31 (6 x s, 18H, 6 x OCH₃), 3.29-3.05 (m, 3H), 2.01, 1.90, 1.88 (3 x s, 9H, 3 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.9, 169.7, 169.4 (4C, 4 x CO), 139.2, 128.9, 138.1, 138.0, 137.9, 137.8, 137.4, 135.9, 133.1, 132.7 (9 x C_q arom.), 128.6-125.4 (arom.), 99.5, 99.4, 97.8, 97.6, 97.7 (5 x C-1), 83.0, 81.7, 79.8, 79.6, 79.5, 79.1, 79.0, 76.4, 76.2, 74.9, 74.8, 72.4, 71.1, 70.8, 70.0, 68.9, 68.2 (vázszenek), 73.6, 73.5, 73.3, 73.2, 73.1 (6 x PhCH₂, NAPCH₂), 68.7, 68.3, 68.1, 67.1 (4 x C-6), 60.5, 60.2, 59.0, 58.5, 55.0,

51.5 (6 x OCH₃), 20.9, 20.8, 20.5 (3 x CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1846.07 [M+Na]⁺ (Számított: 1845.76). *Anal.*: Számított: C₁₀₂H₁₁₈O₃₀ (1822.77): C, 67.16; H, 6.52. Mért: C, 67.28; H, 6.68.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[6-O-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozid) (119)

460 mg (0.25 mmol) **118**-at dezacetileztük **G** körülmények között. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 423 mg (99%) szirup. $[\alpha]_D$ +4.7 (c 0.17, CHCl₃); R_f 0.52 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.79-7.15 (m, 42H, arom.), 5.16 (s, 1H), 5.04-4.93 (m, 4H), 4.81-4.33 (m, 17H), 3.99-3.75 (m, 12H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.63-3.37 (m, 11H), 3.60, 3.53, 3.42, 3.35, 3.32, 3.28 (6 x s, 18H, 6 x OCH₃), 3.20-3.15 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.5 (CO), 138.9, 138.7, 137.7, 137.6, 137.5, 137.4, 137.3, 135.9 (10 x C_q arom.), 128.3-125.4 (arom.), 102.2, 100.6, 100.0, 97.6, 95.5 (5 x C-1), 83.6, 82.4, 81.5, 80.2, 79.9, 79.4, 79.1, 77.6, 76.0, 75.8, 74.4, 74.2, 73.4, 71.2, 70.9, 70.3, 69.9, 66.7, 65.7 (vázszenek), 74.8, 74.3, 73.8, 73.2, 73.1, 72.9 (7 x PhCH₂, NAPCH₂), 68.6, 68.5, 68.1, 67.6 (4 x C-6), 64.0, 60.1, 59.8, 57.4, 54.8, 51.6 (6 x OCH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1719.99 [M+Na]⁺ (Számított: 1719.73). *Anal.*: Számított: C₉₆H₁₁₂O₂₇ (1696.74): C, 67.91; H, 6.65. Mért: C, 68.11; H, 6.82.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[2,3-di-O-metil-6-O-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozid) (120)

410 mg (0.25 mmol) **119**-et oldottunk 7.5 ml száraz DMF-ban és **B** módszer szerint reagáltattuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 n -

hexán-EtOAc). **Hozam:** 212 mg (67%). $[\alpha]_D +5.7$ (c 0.11, CHCl₃); R_f 0.47 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.77-7.12 (m, 42H, arom.), 5.60 (d, 1H, J = 3.5 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 4.89-4.32 (m, 18H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.99-3.72 (m, 15H), 3.64-3.35 (m, 5H), 3.60, 3.59, 3.54, 3.50, 3.47, 3.45, 3.39, 3.36 (9 x s, 27H, 9 x OCH₃), 3.27-3.15 (m, 4H), 3.02-2.97 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.5 (CO), 139.2, 138.9, 138.1, 138.0, 137.8, 137.6, 136.1, 133.0, 132.6 (C_q arom.), 128.3-125.3 (arom.), 102.4, 99.8, 98.6, 98.0, 96.0 (5 x C-1), 86.3, 84.6, 83.2, 81.6, 80.4, 79.9, 79.2, 79.0, 78.5, 76.4, 76.3, 74.4, 72.3, 72.2, 70.9, 70.5, 70.1 (vázszenek), 75.3, 74.5, 73.4, 73.2, 73.1, 73.0, 72.6 (7 x PhCH₂, NAPCH₂), 69.1, 67.8, 67.3 (4 x C-6), 60.5, 60.4, 60.1, 60.0, 59.9, 59.5, 59.2, 55.0, 51.2 (9 x OCH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1762.06 [M+Na]⁺ (Számított: 1762.97). *Anal.*: Számított: C₉₉H₁₁₈O₂₇ (1738.79): C, 68.34; H, 6.84. Számított: C, 68.21; H, 6.97.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-*O*-metil- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2,3-di-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid) (121)

200 mg (0.115 mmol), **120**-at oldottunk 1.8 ml CH₂Cl₂ és 0.2 ml H₂O elegyében, adtunk hozzá 39 mg DDQ-t, és szobahőmérsékleten erőteljesen kevertettük 30 percig. A reakció lejátszódása után hígítottuk diklórmetánnal, kiráztuk NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre, a szerves fázist szárítottuk, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 134 mg (73%) szirup. $[\alpha]_D +7.1$ (c 0.09, CHCl₃); R_f 0.54 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.38-7.16 (m, 35H, arom.), 5.51 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 6.7 Hz), 5.12 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 4.90-4.51 (m, 15H), 4.44 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 4.25 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 3.89-3.78 (m, 8H), 3.74-3.67 (m, 5H), 3.65-3.35 (m, 8H), 3.62, 3.58, 3.55, 3.49, 3.48, 3.46, 3.44, 3.43, 3.36 (9 x s, 27H, 9 x OCH₃), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.97-2.93 (m, 2H), 1.52 (m, 1H, OH);

^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 169.5 (CO), 138.9, 138.8, 138.2, 138.0, 137.8, 137.6 (7 x C_q arom.), 128.3-127.0 (arom.), 102.5, 99.8, 98.6, 98.1, 96.5 (5 x C-1), 86.2, 84.7, 83.3, 83.2, 81.6, 80.4, 80.0, 79.3, 79.2, 78.6, 77.0, 76.4, 75.6, 74.0, 73.0, 72.3, 70.9, 70.8, 70.1 (vázszenek), 75.3, 75.0, 73.4, 73.3, 73.2, 73.1, 72.7 (7 x PhCH_2), 68.3, 67.9, 67.2, 61.7 (4 x C-6), 60.6, 60.4, 60.2, 60.0, 59.8, 59.4, 55.1, 51.3 (9 x OCH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 1622.11 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 1622.79). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{88}\text{H}_{110}\text{O}_{27}$ (1598.72): C, 66.07; H, 6.93. Mért: C, 66.21; H, 7.03.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-benzil- α -D-glükopiranozid) (122)

130 mg (0.08 mmol) **121**-et oxidáltunk **D** módszer szerint. A nyerterméket nem alakítottuk metilészterré, hanem só formában oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (85:15 $\rightarrow$ 8:2 CH_2Cl_2 -aceton). **Hozam:** 90 mg (68%) szirup. $[\alpha]_D^{+25}$ +6.7 (c 0.05, CHCl_3); R_f 0.47 (85:15 CH_2Cl_2 -aceton); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.36-7.17 (m, 35H, arom.), 5.38 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.27 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 4.87-4.41 (m, 18H), 4.32 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.87-3.79 (m, 9H), 3.71-3.67 (m, 6H), 3.65-3.35 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.98-2.90 (m, 2H), 3.63, 3.61, 3.57, 3.53, 3.47, 3.45, 3.44, 3.40, 3.36 (9 x s, 27H, 9 x OCH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 169.6, 169.0 (2 x CO), 139.0, 138.6, 138.2, 138.1, 137.6 (7 x C_q arom.), 128.5-127.1 (arom.), 102.3, 99.8, 98.6, 98.1, 97.2 (5 x C-1), 85.0, 84.0, 83.2, 82.8, 81.6, 80.4, 80.0, 79.5, 79.3, 78.9, 78.6, 76.4, 76.0, 75.5, 73.8, 72.3, 70.8, 70.4, 70.1 (vázszenek), 75.4, 75.0, 73.4, 73.3, 73.2, 72.7 (7 x PhCH_2), 69.0, 67.9, 67.2 (3 x C-6), 60.6, 60.4, 60.1, 59.3, 55.2, 51.3 (9 x OCH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 1657.99 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 1657.67). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{88}\text{H}_{107}\text{NaO}_{28}$ (1634.68): C, 64.61; H, 6.59. Mért: C, 64.75; H, 6.69.

Metil-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio- α -D-glüko-hexodialdo-1,5-piranozid (124)

500 mg (0.971 mmol) **123**⁹²-at oxidáltunk **K** körülmények között. A kapott aldehidet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (8:2 CH₂Cl₂-EtOAc). **Hozam:** 444 mg (91%) szirup. [α]_D -6.8 (c 0.11, CHCl₃); *R*_f 0.57 (9:1 CH₂Cl₂-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 9.68 (s, 1H, HCO), 7.87-7.26 (m, 17H, arom.), 5.03-4.61 (m, 7H, H-1, 3 x PhCH₂), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 197.4 (HCO), 138.4, 137.7, 134.8, 133.1, 133.0 (5 x C_q arom.), 128.4-126.1 (arom.), 98.3 (C-1), 81.7, 79.2, 77.7, 74.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.8, 75.0 (2 x PhCH₂), 73.5 (NAPCH₂), 55.7 (OCH₃); *Anal.*: Számított: C₃₂H₃₂O₆ (512.22): C, 74.98; H, 6.29. Mért: C, 74.79; H, 6.12.

Metil-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-4-O-(2-naftil)metil-6-C-metilén- α -D-glükopiranozid (125)

12.5 g (0.035 mol, 1.3 ekv.) metil-trifenil-foszfóniumbromidot oldottunk 115 ml száraz THF-ban, argon atmoszférában kevertetés közben adtunk hozzá 14 ml *n*-butil-lítiumot (0.1 M-os hexános oldatban), és kevertettük 30 percig szobahőmérsékleten, majd lehűtöttük 0 °C-ra, és hozzáadtunk 56 ml száraz THF-ban oldott 14 g (0.027 mol) **124** aldehidet, és kevertettük 2 órán át. Amikor a reakció VRK (7:3 *n*-hexán-EtOAc) alapján lejátszódott, adtunk az elegyhez 70 ml desztillált vizet, és kevertettük 30 percig, majd CH₂Cl₂-nal extraháltuk, vízzel semlegesre mostuk, szárítottuk, és bepároltuk. A kapott terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (7:3 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 11.675 g (84%) színtelen szirup. [α]_D -17.2 (c 0.09, CHCl₃); *R*_f 0.66 (9:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.78-7.23 (m, 17H, arom.), 5.95-5.91 (m, 1H, CH), 5.49-4.41 (m, 2H, CH₂), 5.04-4.60 (m, 7H, H-1, 3 x PhCH₂), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.32 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 138.7, 138.1, 135.6, 133.2, 132.9 (5 x C_q arom.), 135.2 (CH), 128.3-125.9 (arom.), 118.0 (CH₂), 98.0 (C-1), 82.2, 81.6,

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

79.8, 71.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.7, 75.0 (2 x PhCH₂), 73.2 (NAPCH₂), 55.1 (OCH₃); *Anal.*: Számított: C₃₃H₃₄O₅ (510.24): C, 77.62; H, 6.71. Mért: C, 77.62; H, 6.70.

Metil-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-(nátrium-szulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (126)

2.0 g (3.91 mmol) **125** metilén-származékot oldottunk 150 ml 70%-os etanolban, adtunk hozzá 10.26 g porított NaHSO₃-ot és 1.5 ml *t*-butil-perbenzoátot, és 80 °C-on kevertettük 6 órán át. Amikor a kiindulási anyag VRK (85:15 CH₂Cl₂-MeOH) alapján elfogyott, hagytuk lehűlni az elegyet, kevés etanollal hígítottuk, a kivált sókat szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A párlási maradékot oldottuk kevés vízben és mostuk 3 x éterrel. A semleges vizes fázishoz adtunk Et₃N-t és kiráztuk 3 x CH₂Cl₂-nal, a diklórmétános fázist szárítottuk, bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiásan (85:15 CH₂Cl₂-MeOH) tisztítottuk. A kapott terméket oldottuk MeOH-ban, Amberlite IR 120 H⁺ gyantával felszabadítottuk a szulfonsavat és Na-sóvá alakítottuk NaHCO₃-oldattal. **Hozam:** 1.052 g (60%) szirup. [α]_D +45.7 (*c* 0.15, MeOH); *R*_f 0.41 (85:15 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz): δ (ppm) 7.38-7.24 (m, 10H, arom.), 4.88-4.59 (m, 5H, H-1, 2 x PhCH₂), 3.69 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-3), 3.59-3.53 (m, 1H, H-5), 3.45 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, *J*_{2,3} = 9.6 Hz, H-2), 3.34 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 3.06, 2.85 (2 x m, 2H, H-7a,b), 2.38, 1.89 (2 x m, 2H, H-6a,b); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz): δ (ppm) 140.3, 139.6 (2 x C_q arom.) 129.3-128.4 (arom.), 99.0 (C-1), 82.7, 81.1, 75.4, 71.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 76.3, 73.9 (2 x PhCH₂), 55.4 (OCH₃), 48.9 (C-7), 28.2 (C-6); MALDI-TOF: mért: *m/z* 497.11 [M+Na]⁺ (Számított: 497.12); *Anal.*: Számított: C₂₂H₂₇NaO₈S (474.13): C, 55.69; H, 5.74; S, 6.76. Mért: C, 55.65; H, 5.69; S, 6.71.

Metil-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-metoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid (127)

110 mg (0.199 mol) **126**-ot oldottunk 5 ml MeOH-ban, adtunk hozzá Amberlite

IR 120 H^+ gyantát, és kevertettük 20 percig szobahőmérsékleten, majd szűréssel eltávolítottuk a gyantát, lehűtöttük az elegyet 0 °C-ra, és adtunk hozzá 25 ml diazometános éteres oldatot. A reakció lejátszódása után bepároltuk az oldatot, és oszlopkromatográfiásan (9:1 CH_2Cl_2 -EtOAc) tisztítottuk. **Hozam:** 75 mg (82%) szirup. $[\alpha]_{\text{D}} +21.8$ (c 0.13, CHCl_3); R_f 0.43 (9:1 CH_2Cl_2 -EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.39-7.26 (m, 10H, arom.), 5.02-4.62 (m, 4H, 2 x PhCH_2), 4.54 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1), 3.85 (SO_3CH_3), 3.72 (t, 1H, $J = 9.2$ Hz, H-3), 3.58 (m, 1H, H-5), 3.47 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-2), 3.34 (s, 3H, OCH_3), 3.28-3.11 (m, 3H, H-5, H-7a,b), 2.39 (s, 1H, OH), 2.37, 1.25 (2 x m, 2H, H-6a,b); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 138.4, 137.7 (2 x C_q arom.), 128.5-127.9 (arom.), 97.9 (C-1), 80.8, 79.6, 73.2, 68.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.3, 73.0 (2 x PhCH_2), 55.3, 55.1 (2 x OCH_3), 45.8 (C-7), 25.9 (C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 489.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 489.16); Anal.: Számított: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{S}$ (466.17): C, 59.21; H, 6.48; S, 6.87. Mért: C, 59.19; H, 6.45; S, 6.84.

Fenil-2,3-di-O-benzil-4-O-(4-metoxibenzil)-1-tio- β -D-glüko-hexodialdo-1,5-piranozid (128)

3.0 g (5.24 mmol) **104**-et oxidáltunk **K** körülmények között. A kapott aldehidet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (98:2 CH_2Cl_2 -aceton). **Hozam:** 2.91 g (97%) szirup. $[\alpha]_{\text{D}} -1.6$ (c 0.20, CHCl_3); R_f 0.50 (98:2 CH_2Cl_2 -aceton); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 9.57 (s, 1H, HCO), 7.54-6.82 (m, 19H, arom.), 4.89-4.54 (m, 7H, H-1, 3 x PhCH_2), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.71-3.67 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 196.6 (HCO), 159.4, 137.9, 137.6, 132.8 (C_q arom.), 132.3-113.8 (arom.), 87.6 (C-1), 85.3, 81.5, 80.2, 76.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 75.3, 74.5 (3 x PhCH_2), 55.2 (OCH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 593.41 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 593.20); Anal.: Számított: $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{S}$ (570.21): C, 71.56; H, 6.00; S, 5.62. Mért: C, 71.58; H, 5.59; S, 5.63.

(E)-Fenil-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetilén-4-O-(4-metoxibenzil)-1-tio-β-D-glükopiranozid (129)

284 mg (0.5 mmol) **128** aldehidet reagáltattunk **L** módszer szerint. A kapott szulfonsavészter tartalmú molekulát oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (7:3 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 123 mg (43%) szirup. $[\alpha]_D +1.4$ (*c* 0.11, CHCl₃); *R_f* 0.47 (7:3 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.51-6.84 (m, 19H, arom.), 6.99 (dd, 1H, *J*_{5,6}= 3.5 Hz, *J*_{6,7}= 15.2 Hz, H-6), 6.53 (dd, 1H, *J*_{5,7}= 1.7 Hz, *J*_{6,7}= 15.2 Hz, H-7), 4.91-4.49 (m, 7H, H-1, 3 x PhCH₂), 4.10 (m, 2H, CH₂), 3.94 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (t, 1H), 3.48 (t, 1H), 3.30 (t, 1H), 1.33 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 159.4, 137.9, 137.5, 128.8 (5 x C_q arom.), 143.1 (C-6), 132.5-113.9 (arom.), 125.6 (C-7), 87.5 (C-1), 86.3, 80.5, 79.8, 76.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.7, 75.4, 74.9 (3 x PhCH₂), 66.8 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 14.7 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 699.14 [M+Na]⁺ (Számított: 699.21); *Anal.*: Számított: C₃₇H₄₀O₈S₂ (676.22); C, 65.66; H, 5.96; S, 9.47. Mért: C, 65.60; H, 5.92; S, 9.43.

Fenil-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-4-O-(4-metoxibenzil)-1-tio-β-D-glükopiranozid (130)

6.24 g (0.016 mol) **129**-et oldottunk 300 ml 96%-os etanolban és hidrogéneztek **M** módszer alapján. A kapott terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (7:3 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 4.7 g (75%) szirup. $[\alpha]_D +1.3$ (*c* 0.44, CHCl₃); *R_f* 0.38 (7:3 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.50-6.83 (m, 19H, arom.), 4.93-4.54 (m, 7H, H-1, 3 x PhCH₂), 4.16 (m, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (t, 1H), 3.47 (t, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.32, 1.83 (2 x m, 2H, H-6a,b), 1.33 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 159.4, 138.1, 137.7, 132.8, 129.6 (5 x C_q arom.), 132.8-113.8 (arom.), 87.1 (C-1), 86.4, 81.1, 80.2, 76.6 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.7, 75.4, 74.8 (3 x PhCH₂), 65.9 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 46.3 (C-7), 26.0 (C-6), 15.0 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 701.17 [M+Na]⁺ (Számított: 701.22); *Anal.*: Számított: C₃₇H₄₂O₈S₂ (678.23); C,

65.46; H, 6.24; S, 9.45. Mért: C, 65.50; H, 6.31; S, 9.49.

[2,3-Di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-4-O-(4-metoxibenzil)- α -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(1,2-di-O-acetil-3-O-metil- β -L-idopiranóz)-uronát] (131)

1.43 g (4.7 mmol) **91** akceptort és 4.7 g (7 mmol) **130** donort oldottunk 175 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1.5 g darabos 4 Å molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig. Ezután lehűtöttük -50 °C-ra, és az alábbi promoter eleggyel aktiváltuk: 2.05 g (91 mmol, 1.5 ekv.) NIS-et oldottunk 5 ml száraz THF-ban, és adtunk hozzá 185 μ l (2.1 mmol, 0.3 ekv.) TfOH-t. Kevertetés közben hagytuk felmelegedni -20 °C-ra. A reakció lejátszódása után semlegesítettük Et₃N-nal, hígítottuk az elegyet diklórmétánnal, mostuk vízzel, Na₂O₃-oldattal, és vízzel semlegesre, szárítottuk, és bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 4.01 g (83%). [α]_D +0.6 (c 0.27, CHCl₃); *R*_f 0.45 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.32-6.83 (m, 14H, arom.), 5.96 (d, 1H, *J*_{1,2}= 1.6 Hz, H-1), 4.98 (s, 1H, H-2), 4.90-4.75 (m, 4H, 2 x PhCH₂), 4.61-4.54 (m, 4H, H-1', H-5, PhCH₂), 4.27-4.21 (m, 2H, CH₂), 3.89-3.84 (m, 2H, H-3', H-4), 3.81-3.78 (m, 1H, H-3), 3.79, 3.76 (2 x s, 6H, 2 x OCH₃), 3.71-3.67 (m, 1H, H-5'), 3.40 (dd, 1H, *J*_{1',2'}= 3.1 Hz, *J*_{2',3'}= 9.8 Hz, H-2'), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.12 (m, 3H, H-4', H-7'a,b), 2.22, 1.81 (2 x m, H-6'a,b), 2.13, 2.11 (2 x s, 6H, 2 x AcCH₃), 1.36 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 170.6, 168.6, 168.1 (3 x CO), 159.2, 138.2, 137.7, 129.9 (4 x C_q arom.), 129.3-113.7 (arom.), 98.9 (C-1'), 90.1 (C-1), 81.4 (C-3'), 80.5 (C-4'), 79.8 (C-2'), 76.2 8 (C-3), 74.7 (C-5), 74.0 (C-4), 69.6 (C-5'), 65.8 (C-2), 75.4, 74.5, 73.9 (3 x PhCH₂), 66.1 (CH₂), 58.4, 55.2, 52.3 (3 x OCH₃), 46.3 (C-7'), 25.6 (C-6'), 21.1, 20.8 (2 x CH₃), 15.0 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 897.27 [M+Na]⁺ (Számított: 897.30); *Anal.*: Számított: C₄₃H₅₄O₁₇S (874.31): C, 59.03; H, 6.22; S, 3.66. Mért: C, 59.11; H, 6.34; S, 3.72.

[2,3-Di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-4-O-(4-metoxibenzil)- α -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α,β -L-idopiranozil)-uronát] (132)

45 mg (0.05 mmol) **131**-et oldottunk 900 μ l száraz MeOH-ban, adtunk hozzá 12 mg Bu_2SnO -t, és 55 $^\circ\text{C}$ -on kevertettük 2 órán keresztül. A reakció lejátszódása után bepároltunk az elegyet és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH_2Cl_2 -acetone). **Hozam:** 23 mg (54%, $\alpha:\beta\sim 1:1$) szirup. $[\alpha]_{\text{D}} +6.7$ (c 0.06, CHCl_3); R_f 0.37 (9:1 CH_2Cl_2 -acetone); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.32-6.82 (m, 28H, arom.), 5.25-4.51 (m, 18H), 4.25-4.23 (m, 4H, 2 x CH_2), 4.05-3.10 (m, 16H), 3.78, 3.77, 3.76 (3 x s, 4 x OCH_3), 2.15, 2.08 (2 x s, 2 x AcCH_3), 2.10, 1.63 (2 x m, 2 x H-6'a,b), 1.36, 1.35 (2 x s, 2 x CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 170.4, 169.5 (2 x CO), 138.2-113.8 (arom.), 99.2 (C-1'), 93.2, 91.8 (C-1 α,β), 81.5, 80.4, 80.0, 79.5, 75.9, 75.5, 69.6, 67.5, 67.0, 58.9, 58.1, 55.2, 52.5, 52.3 (vázszenek), 75.4, 74.5, 74.0, 73.5 (PhCH_2) 66.1 (CH_2), 46.4, 46.3 (2 x C-7'), 25.6 (C-6'), 21.1 (AcCH_3), 15.1 (CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 855.20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 855.29); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{O}_{16}\text{S}$ (832.91): C, 59.12; H, 6.29; S, 3.85. Mért: C, 59.03; H, 6.25; S, 3.71.

[2,3-Di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-4-O-(4-metoxibenzil)- α -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α,β -L-idopiranozil-1-O-triklóracetimidát)-uronát] (133)

1.9 g **132**-t oldottunk 32 ml CH_2Cl_2 -ban, és reagáltattunk 4.2 ml CCl_3CN -rel **F** körülmények között. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 2.00 g (91%) szirup. $[\alpha]_{\text{D}} +0.6$ (c 0.18, CHCl_3); R_f 0.63 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); MALDI-TOF: mért: m/z 998.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 998.20). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{NO}_{16}\text{S}$ (975.29): C, 52.85; H, 5.36; S, 3.28. Mért: C, 52.90; H, 5.41; S, 3.33.

Metil-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-metoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (134)

1.6 g (1.64 mmol) **133** diszacharid donort és 1.07 g (2.3 mmol, 1.4 ekv.) **127** monoszacharid akceptort oldottunk 48 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1.5 g 4 Å darabos molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük -20 °C-ra, aktiváltuk 39 μ l (0.164 mmol, 0.1 ekv.) TMSOTf 1.5 ml száraz CH₂Cl₂-ban készült oldatával, és kevertettük 1 órán át az adott hőfokon. Amikor a donor molekula VRK (1:1 *n*-hexán-EtOAc) alapján elfogyott, meghígítottuk az elegyet diklórmétánnal, mostuk vízzel, NaHCO₃-oldattal, és vízzel semlegesre, szárítottuk és bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (1:1 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 1.27 g (67%) szirup. $[\alpha]_D^{+2.0}$ (c 0.23, CHCl₃); R_f 0.38 (1:1 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) 7.53-7.44 (m, 20H, arom.), 5.39 (d, 1H, $J_{1',2'} = 2.8$ Hz, H-1), 5.11-5.03 (m, 3H, PhCH₂), 5.02-5.00 (m, 1H, H-2'), 4.98 (d, 1H, $J_{1'',2''} = 3.1$ Hz, H-1''), 4.95 (d, 1H, $J_{5',6'} = 3.0$ Hz, H-5'), 4.91-4.71 (m, 5H, PhCH₂), 4.63 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, H-1), 4.44-4.39 (m, 2H, CH₂), 4.06 (s, 4H, H-4', OCH₃), 3.99 (t, 1H, H-3), 3.90-3.78 (m, 4H, H-5, H-5'', H-3', H-3''), 3.72-3.70 (m, 1H, H-4), 3.66, 3.54, 3.50 (3 x s, 9H, 3 x OCH₃), 3.65-3.64 (m, 1H, H-2), 3.58-3.56 (m, 1H, H-2''), 3.53-3.49 (m, 1H, H-7a), 3.39-3.29 (m, 4H, H-4'', H-7''a,b, H-7b), 2.60 (s, 1H, H-4''-OH), 2.55 (m, 1H, H-6a), 2.45 (m, 1H, H-6''a), 2.18 (s, 3H, AcCH₃), 2.10 (m, 2H, H-6b, H-6''b), 1.55 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ (ppm) 169.9, 169.2 (2 x CO), 138.7, 138.3, 137.8, 137.7 (4 x C_q arom.), 128.5-127.1 (arom.), 98.5 (C-1''), 97.8 (C-1), 97.6 (C-1'), 80.5 (C-3''), 79.9 (C-2), 79.7 (C-2''), 79.2 (C-4), 76.7 (C-3'), 75.0, 74.9, 73.3, 73.1 (4 x PhCH₂), 74.3 (C-4'), 73.2 (C-4''), 69.8 (C-5''), 69.1 (C-5'), 68.2 (C-2'), 67.9 (C-5), 66.0 (CH₂), 58.3, 55.4, 55.3, 51.7 (4 x OCH₃), 46.1, 45.8 (C-7, C-7''), 25.7 (C-6, C-6''), 20.8 (AcCH₃), 14.9 (CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1183.19 [M+Na]⁺ (Számított: 1183.38). *Anal.:* Számított: C₅₆H₇₂O₂₂S₂ (1161.29): C, 57.92; H, 6.25; S, 5.52. Mért: C, 58.01; H, 6.41; S, 5.61.

Metil-(6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-metoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (135)

365 mg (0.52 mmol, 2 ekv.) **85** diszacharid donort és 300 mg (0.26 mmol) **134** triszacharid akceptort oldottunk 15 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük 0 °C-ra, aktiváltuk 10 µl (0.052 mmol, 0.1 ekv.) TMSOTf 300 µl száraz CH₂Cl₂-ban készült oldatával, és kevertettük 2 órán át az adott hőfokon. Amikor a donor molekula VRK (9:1 CH₂Cl₂-aceton) alapján elfogyott, meghígítottuk az elegyet diklórmétánnal, mostuk vízzel, NaHCO₃-oldattal, és vízzel semlegesre, szárítottuk és bepároltuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 167 mg (38%) szirup. [α]_D +5.2 (c 0.07, CHCl₃); R_f 0.51 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.33-7.18 (m, 25H, arom.), 5.36 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz), 5.17 (d, 1H, *J*=1.6 Hz), 4.93-4.44 (m, 16H), 4.3-4.24 (m, 2H, CH₂), 4.03 (t, 1H, *J*= 9.1 Hz), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.84-3.59 (m, 10H), 3.59, 3.48, 3.47, 3.42, 3.33, 3.29 (6 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.53-3.25 (m, 6H), 3.25-3.09 (m, 6H), 2.41-2.19 (m, 2H), 2.14, 2.03 (2 x s, 6H, 2 x AcCH₃), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.40 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.2, 169.3, 169.2, 168.0 (4 x CO), 138.9, 138.6, 137.9, 137.7, 137.6 (5 x C_q arom.), 128.3-126.9 (arom.), 101.4, 98.2, 97.7, 97.5, 96.8 (5 x C-1), 83.6, 82.9, 82.3, 81.2, 80.0, 79.6, 79.1, 79.0, 78.6, 78.2, 76.1, 74.5, 74.1, 72.5, 70.7, 68.9, 68.5, 67.9, 67.1 (vázszenek), 74.9, 73.6, 73.3 (4 x PhCH₂), 67.6 (C-6-D), 66.2 (CH₂), 60.5, 60.2, 59.4, 59.1, 58.1, 55.4, 55.3, 52.2, 51.8 (9 x OCH₃), 46.3, 45.8 (2 x C-7), 25.8, 25.4 (2 x C-6), 20.9, 20.7 (2 x AcCH₃), 15.0 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1723.79 [M+Na]⁺ (Számított: 1723.61). *Anal.:* Számított: C₈₂H₁₀₈O₃₄S₂ (1701.84): C, 57.87; H, 6.40; S, 3.77. Mért: C, 57.72; H, 6.32; S, 3.63.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(3-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-metoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (136)

330 mg (0.20 mmol) **135**-öt dezacetileztünk **G** körülmények között. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 261 mg (83%) szirup. $[\alpha]_D +4.7$ (c 0.09, CHCl₃); R_f 0.42 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.32-7.27 (m, 25H, arom.), 5.37 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 5.20 (s, 1H), 5.02-4.49 (m, 14H), 4.30-4.26 (m, 2H, CH₂), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84-3.61 (m, 7H), 3.59, 3.53, 3.50, 3.49, 3.47, 3.42, 3.39 (7 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.55-3.05 (m, 17H), 2.37, 1.97 (2 x m, 4H, H-6a,b-F,H), 1.39 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.6, 168.2 (2 x CO), 138.4, 138.3, 137.8, 137.6, 136.8 (5 x C_q arom.), 128.6-126.8 (arom.), 103.0, 100.4, 97.6, 96.4, 94.3 (5 x C-1), 84.9, 82.9, 81.2, 80.2, 79.5, 79.3, 78.9, 78.6, 78.2, 77.5, 74.7, 74.1, 73.3, 70.6, 70.5, 68.8, 67.9, 67.1, 65.2 (vázszenek), 74.9, 74.8, 73.9, 73.2, 73.1 (5 x PhCH₂), 67.5 (C-6-D), 66.0 (CH₂), 60.5, 60.1, 59.9, 59.0, 57.5, 55.3, 55.0, 52.1 (9 x OCH₃), 45.9, 45.8 (2 x C-7), 26.1, 25.0 (2 x C-6), 14.9 (CH₃), MALDI-TOF: mért: m/z 1640.01 [M+Na]⁺ (Számított: 1639.58). *Anal.*: Számított: C₇₈H₁₀₄O₃₂S₂ (1617.77): C, 57.91; H, 6.48; S, 3.96. Mért: C, 58.01; H, 6.57; S, 3.99.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(3-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (137)

93 mg (0.06 mmol) **136**-ot oldottunk 3.5 ml acetonban és adtunk hozzá 28 mg (0.18 mmol, 1.5 ekv./észter) NaI-ot, és szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán keresztül. A reakció lejátszódás után bepároltuk az elegyet, és Sephadex LH-20-

as gélen tisztítottuk metanol eluens alkalmazásával. **Hozam:** 49 mg (53%) szirup. $[\alpha]_D +5.9$ (c 0.05, CHCl_3); R_f 0.28 (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 360 MHz): δ (ppm) 7.33-7.21 (m, 25H, arom.), 5.37 (d, 1H, $J= 3.2$ Hz), 5.16 (s, 1H), 5.04-4.47 (m, 14H), 3.95-3.65 (m, 8H), 3.61, 3.54, 3.46, 3.43, 3.35 (5 x s, 24H, 8 x OCH_3), 3.49-2.85 (m, 17H), 2.38, 1.99 (2 x m, 4H, H-6a,b-F,H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 90 MHz): δ (ppm) 171.7, 170.5 (2 x CO), 140.5, 140.1, 139.5, 139.1 (5 x C_q arom.), 129.5-128.1 (arom.), 104.9, 102.2, 98.7, 97.6, 96.3 (5 x C-1), 87.3, 84.3, 82.8, 82.2, 82.1, 81.2, 80.6, 80.4, 79.2, 76.6, 76.2, 75.7, 73.0, 72.0, 70.7, 70.4, 69.6, 68.1 (vázszenek), 76.0, 74.8, 74.5, 73.9 (5 x PhCH_2), 69.3 (C-6-D), 61.0, 60.7, 59.3, 58.6, 55.7, 53.1, 52.9 (8 x OCH_3), 28.3, 27.8 (2 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1641.57 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 1641.50). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{75}\text{H}_{96}\text{Na}_2\text{O}_{32}\text{S}_2$ (1619.66): C, 55.62; H, 5.97; S, 3.96. Mért: C, 55.55; H, 5.89; S, 3.89.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (138)

48 mg (0.03 mmol) **137**-et oldottunk 1 ml száraz DMF-ban, és **A** módszer szerint reagáltattuk. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH). **Hozam:** 34 mg (70%). $[\alpha]_D +6.0$ (c 0.12, CHCl_3); R_f 0.44 (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH); ^1H NMR (CD_3OD , 360 MHz): δ (ppm) 7.46-7.36 (m, 25H, arom.) 5.50 (d, 1H, $J= 3.5$ Hz), 5.39 (d, 1H, $J= 3.5$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J= 3.1$ Hz), 5.10-4.61 (m, 13H), 4.01-3.80 (m, 10H), 3.73, 3.70, 3.69, 3.62, 3.58, 3.56, 3.52, 3.48 (8 x s, 30H, 10 x OCH_3), 3.71-3.46 (m, 5H), 3.44-2.99 (m, 10H), 2.59, 2.10 (2 x m, 4H, 2 x H-6a,b); ^{13}C NMR (CD_3OD , 90 MHz): δ (ppm) 171.4, 170.1 (2 x CO), 140.2, 139.9, 139.2, 139.1 (4 x C_q arom.), 129.2-128.0 (arom.), 104.5, 99.8, 98.5, 97.6, 97.2 (5 x C-1), 86.6, 85.1, 84.0, 82.9, 82.5, 81.6, 80.4, 80.0, 79.6, 78.4, 76.4, 75.3, 74.1, 71.8, 71.0, 70.9, 70.1 (vázszenek), 75.8, 74.3, 73.9 (5 x

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása

PhCH₂), 69.0 (C-6-D), 61.2, 61.0, 60.8, 59.9, 59.4, 55.6, 52.9, 52.8 (10 x OCH₃), 27.9, 27.5 (2 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1669.57 [M+Na]⁺ (Számított: 1669.53). *Anal.*: Számított: C₇₇H₁₀₀Na₂O₃₂S₂ (1647.71): C, 56.13; H, 6.12; S, 3.89. Mért: C, 56.09; H, 6.08, S, 3.81.

Metil-(6-O-benzil-2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (139)

117 mg (0.071 mmol) **138**-at oldottunk 2 ml THF és 2 ml MeOH elegyében, és eltávolítottuk a karbonsav-metilésztereket **H** módszer szerint. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (7:3 CH₂Cl₂-MeOH). **Hozam:** 98 mg (83%) fehér por. [α]_D +6.6 (c 0.14, MeOH); R_f 0.56 (7:3 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz): δ (ppm) 7.47-7.37 (m, 25H, arom.), 5.54 (s, 1H), 5.33-4.62 (m, 15H), 4.19-3.83 (m, 9H), 3.74, 3.69, 3.63, 3.57, 3.48 (5 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.77-3.31 (m, 6H), 3.27-2.68 (m, 10H), 2.51, 2.08 (2 x m, 4H, 2 x H-6a,b); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz): δ (ppm) 140.5, 139.8, 139.6, 139.5, 139.3 (5 x C_q arom.), 129.3-128.1 (arom.), 100.0, 98.6, 98.0 (5 x C-1), 86.9, 85.5, 84.3, 82.9, 82.6, 81.8, 81.0, 80.4, 80.3, 77.1, 71.9, 70.8, 70.5 (vázszenek), 76.3, 75.7, 74.5, 74.3, 73.8 (5 x PhCH₂), 69.3 (C-6-D), 61.3, 60.9, 60.6, 60.0, 59.5, 58.8, 55.6 (8 x OCH₃), 28.4, 28.2 (2 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1685.61 [M+Na]⁺ (Számított: 1685.47). *Anal.*: Számított: C₇₅H₉₄Na₄O₃₂S₂ (1663.62): C, 54.15; H, 5.70; S, 3.85. Mért: C, 54.01; H, 5.63; S, 3.76.

Metil-(2,3,4-tri-O-metil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (140)

95 mg (0.057 mmol) **139**-et debenzileztünk **I** körülmények között. A terméket Sephadex G-25 gélen tisztítottuk H₂O-ben. **Hozam:** 62 mg (90%) fehér por. $[\alpha]_D^{+6.9}$ (c 0.20, MeOH); R_f 0.19 (7:6:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O); ¹H NMR (D₂O, 360 MHz): δ (ppm) 5.46 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 5.13 (s, 1H), 4.78-4.75 (m, 2H), 4.61 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 4.12 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 10H), 3.66, 3.65, 3.62, 3.56, 3.54, 3.51, 3.40 (7 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.68-3.49 (m, 4H), 3.28-2.99 (m, 11H), 2.32, 1.93 (2 x m, 4H, 2 x C-6a,b); ¹³C NMR (D₂O, 90 MHz): δ (ppm) 175.5, 175.4 (2 x CO), 103.5, 100.5, 99.8, 96.8, 95.8 (5 x C-1), 86.6, 84.5, 84.0, 82.7, 82.6, 81.5, 79.2, 77.5, 77.1, 75.5, 74.9, 72.7, 72.6, 72.4, 72.2, 72.0, 71.6, 71.5, 70.2, 69.9 (vázszenek), 61.5, 61.1, 60.8, 60.3, 59.9, 59.8, 58.8, 56.0 (8 x OCH₃), 60.5 (C-6-D), 48.4, 48.2 (2 x C-7), 27.2, 26.9 (2 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1235.45 [M+Na]⁺ (Számított: 1235.23). *Anal.*: Számított: C₄₀H₆₄Na₄O₃₂S₂ (1213.01): C, 39.61; H, 5.32; S, 5.29. Mért: C, 39.53; H, 5.24; S, 5.19.

Metil-[2,3-di-O-acetil-4,6-O-(4-metoxibenzilidén)- β -D-glükopiranozil]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (142)

500 mg (0.43 mmol) **134** triszacharid akceptort és 368 mg (0.77 mmol, 1.8 ekv.) **141** monoszacharid donort oldottunk 17 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük -20 °C-ra, és aktiváltuk a következő eleggyel: 399 mg (1.78 mmol, 2.3 ekv.) NIS-et oldottunk 500 μ l száraz THF-ban és elegyítettük 72 mg (0.28 mmol, 0.36 ekv.) AgOTf 500 μ l száraz toluolban elkészített oldatával. Kevertettük 1 órán át, majd amikor VRK (95:5 CH₂Cl₂-aceton) alapján a donor molekula elfogyott, a reakciót 100 μ l Et₃N-nal állítottuk le. Hígítottuk diklórmetánnal, kiráztuk Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mostuk, a szerves fázist szárítottuk, és bepároltuk. **Hozam:** 543 mg

(83%) szirup. $[\alpha]_D +5.8$ (c 0.12, CHCl_3); R_f 0.42 (95:5 CH_2Cl_2 -aceton); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.33-6.83 (m, 24H, arom.), 5.31-5.18 (m, 3H), 4.94-4.46 (m, 14H), 4.29-4.27 (m, 2H, CH_2), 3.95-3.67 (m, 6H), 3.89, 3.76, 3.49, 3.33, 3.31 (5 x s, 15H, 5 x OCH_3), 3.54-3.13 (m, 12H), 2.67-2.29 (m, 4H, 2 x H-6a,b), 2.09, 2.04, 2.00 (3 x s, 9H, 3 x AcCH_3), 1.40 (t, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 170.0, 169.8, 169.6, 169.3 (4 x CO), 160.0, 138.7, 138.6, 137.7, 137.6, 129.0 (5 x C_q arom.), 128.3-126.5 (arom.), 113.4 (C_{ac}), 101.3, 98.1, 97.7, 97.5 (4 x C-1), 82.0, 80.1, 79.4, 79.1, 78.1, 77.9, 76.0, 74.0, 72.8, 71.9, 68.9, 68.5, 67.9, 67.2 (vázszenek), 74.9, 74.6, 73.7, 73.3 (4 x PhCH_2), 68.0 (C-6-E), 66.1 (CH_2), 58.1, 55.4, 55.2, 55.1, 51.8 (5 x OCH_3), 46.3, 45.8 (2 x C-7), 25.8, 25.4 (2 x C-6), 20.9, 20.6, 20.4 (3 x AcCH_3), 15.0 (CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 1547.37 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 1547.50). Anal.: Számított: $\text{C}_{74}\text{H}_{92}\text{O}_{30}\text{S}_2$ (1525.63): C, 58.26; H, 6.08; S, 4.20. Mért: C, 57.88; H, 5.91; S, 3.98.

Metil-(2,3-di-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (143)

660 mg (0.43 mmol) **142** tetraszacharidot oldottunk 14 ml 80%-os ecetsavban és szobahőmérsékleten kevertettük 1 órán át. A reakció lejátszódása után az elegyet bepároltuk és oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH).

Hozam: 417 mg (68%). $[\alpha]_D +13.7$ (c 0.11, CHCl_3); R_f 0.42 (95:5 CH_2Cl_2 -MeOH); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.32-7.28 (m, 20H, arom.), 5.16 (s, 1H), 4.97-4.53 (m, 14H), 4.46 (d, 1H, $J=2.7$ Hz), 4.31-4.25 (m, 2H, CH_2), 3.89, 3.47, 3.32, 3.30 (4 x s, 12H, 4 x OCH_3), 3.84-3.50 (m, 9H), 3.37-3.13 (m, 11H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.07, 2.04, 2.02 (3 x s, 9H, 3 x AcCH_3), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.39 (t, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 171.2, 170.1, 169.5, 169.3 (4 x CO), 138.6, 138.5, 137.7, 137.6 (4 x C_q arom.), 128.3-126.7 (arom.), 100.5, 98.2, 97.6, 97.4 (4 x C-1), 81.3, 80.1, 79.2, 79.1, 78.8, 78.0, 76.0,

75.5, 73.9, 71.7, 69.3, 69.1, 68.5, 67.9, 67.2 (vázszenek), 74.9, 74.8, 73.7, 73.3 (4 x PhCH₂), 66.2 (CH₂), 58.1, 55.4, 55.2, 51.7 (4 x OCH₃), 46.3, 45.7 (2 x C-7), 25.7, 25.2 (2 x C-6), 20.8, 20.6, 20.4 (3 x AcCH₃), 15.0 (CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1429.49 [M+Na]⁺ (Számított: 1429.46). *Anal.*: Számított: C₆₆H₈₆O₂₉S₂ (1407.50): C, 56.32; H, 6.16; S, 4.56. Mért: C, 55.99; H, 5.93; S, 4.11.

Metil-[metil-(2,3-di-O-acetil-β-D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-α-D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil-α-L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-α-D-glükopiranozid) (144)

400 mg (0.30 mmol) **143** tetraszacharid diolt szelektíven oxidáltunk **D** módszer szerint. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (85:15 CH₂Cl₂-aceton). **Hozam:** 359 mg (88%) szirup. [α]_D +11.2 (c 0.12, CHCl₃); *R*_f 0.56 (85:15 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.33-7.19 (m, 20H, arom.), 5.18 (s, 1H), 5.02-4.52 (m, 14H), 4.47 (d, 1H, *J* = 3.2 Hz), 4.28-4.22 (m, 2H, CH₂), 3.89, 3.55, 3.48, 3.33, 3.31 (5 x s, 15H, 5 x OCH₃), 3.84-3.66 (m, 8H), 3.50-3.10 (m, 9H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.07, 2.05, 2.02 (3 x s, 9H, 3 x AcCH₃), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.38 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 170.4, 170.1, 169.4, 169.2, 168.4 (5 x CO), 138.8, 138.5, 137.6, 137.5 (C_q arom.), 128.2-126.2 (arom.), 100.8, 98.0, 97.6, 97.4 (4 x C-1), 82.1, 80.0, 79.7, 79.0, 78.0, 76.0, 74.3, 74.1, 74.0, 71.5, 69.7, 68.7, 68.3, 67.7, 67.0 (vázszenek), 74.8, 74.1, 73.5, 73.1 (4 x PhCH₂), 66.1 (CH₂), 57.9, 55.3, 55.2, 52.3, 51.7 (5 x OCH₃), 46.2, 45.6 (2 x C-7), 25.7, 25.5 (2 x C-6), 20.8, 20.4, 20.3 (3 x AcCH₃), 14.8 (CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 1457.31 [M+Na]⁺ (Számított: 1457.45). *Anal.*: Számított: C₆₇H₈₆O₃₀S₂ (1435.51): C, 56.06; H, 6.04; S, 4.47. Mért: C, 55.72; H, 5.81; S, 4.05.

Fenil-2,3,4-tri-O-metil-1-tio-β-D-glüko-hexodialdo-1,5-piranozid (145)

6.4 g (0.02 mol) **95**-öt oxidáltunk **K** körülmények között. A kapott aldehidet oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂-EtOAc). **Hozam:** 3.07 g (48%)

szirup. $[\alpha]_D -97.2$ (c 0.12, CHCl_3); R_f 0.45 (9:1 CH_2Cl_2 -EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 9.64 (s, 1H, HCO), 7.54-7.21 (m, 5H, arom.), 4.63 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.4$ Hz, H-1), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.60, 3.58, 3.48 (3 x s, 9H, 3 x OCH_3), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 196.5 (HCO), 132.6 (C_q arom.), 132.1-127.6 (arom.), 86.8, 86.7, 81.5, 80.8, 78.7 (vázsszenek), 60.4, 59.9, 58.4 (3 x OCH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 335.27 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 335.09). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{S}$ (312.38): C, 57.67; H, 6.45; S, 10.26. Mért: C, 57.57; H, 6.34; S, 10.11.

(E)-Fenil-2,3,4-tri-O-metil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetilén-1-tio- β -D-glükopiranozid (146)

3.00 g (9.6 mmol) **145** aldehidet reagáltattunk **L** módszer szerint. A kapott szulfonsavészter tartalmú molekulát oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (65:35 n -hexán-EtOAc). **Hozam:** 1.38 g (35%) szirup. $[\alpha]_D -43.1$ (c 0.14, CHCl_3); R_f 0.52 (65:35 n -hexán-EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz): δ (ppm) 7.52-7.29 (m, 5H, arom.), 6.99 (dd, 1H, $J_{5,6} = 3.4$ Hz, $J_{6,7} = 15.2$ Hz, CH), 6.54 (dd, 1H, $J_{5,7} = 1.9$ Hz, $J_{6,7} = 15.2$ Hz, CH), 4.53 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.8$ Hz, H-1), 4.21-4.15 (m, 2H, CH_2), 3.88-3.84 (m, 1H, H-5), 3.64, 3.61, 3.52 (3 x s, 3 x OCH_3), 3.25 (t, 1H, $J = 8.9$ Hz), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 1.38 (t, CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz): δ (ppm) 143.2 (CH), 132.6-127.9 (arom.), 125.6 (CH), 88.2 (C-1), 87.0, 82.5, 82.0, 75.9 (vázsszenek), 66.8 (CH_2), 60.9, 60.7 (3 x OCH_3), 14.7 (CH_3); MALDI-TOF: mért: m/z 441.18 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (Számított: 441.10). *Anal.*: Számított: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$ (418.52): C, 51.66; H, 6.26; S, 15.32. Mért: C, 51.55; H, 6.21; S, 15.25.

Fenil-2,3,4-tri-O-metil-6-dezoxi-6-C-etoxiszulfonilmetil-1-tio- β -D-glükopiranozid (147)

1.37 g (3.28 mmol) **146**-ot oldottunk 60 ml 96%-os etanolban, és hidrogéneztek **M** módszer alapján. A kapott terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk

(65:35 *n*-hexán-EtOAc). **Hozam:** 1.00 g (73%) szirup. $[\alpha]_D$ -26.1 (*c* 0.34, CHCl₃); R_f 0.40 (65:35 *n*-hexán-EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.49-7.29 (m, 5H, arom.), 4.47 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 9.7 Hz, H-1), 4.23-4.17 (m, 2H, CH₂), 3.63, 3.60, 3.54 (3 x s, 3 x OCH₃), 3.22-3.12 (m, 3H), 3.06-2.98 (m, 2H), 2.84 (t, 1H), 2.37 (m, 1H, H-6a), 1.92 (m, 1H, H-6b), 1.36 (t, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 132.6-127.6 (arom.), 88.1 (C-1), 86.5, 83.1, 82.7, 76.3 (vázszenek), 66.0 (CH₂), 60.8, 60.7, 60.6 (3 x OCH₃), 46.3 (C-7), 26.0 (C-6), 14.9 (CH₃); MALDI-TOF: mért: m/z 443.24 [M+Na]⁺ (Számított: 443.12). *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₈O₇S₂ (420.54): C, 51.41; H, 6.71; S, 15.25. Mért: C, 51.57; H, 6.79; S, 15.33.

Metil-(2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2,3-di-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozil)-(1→4)-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-etoxiszulfonilmetil- α -D-glükopiranozid) (148)

350 mg (0.8 mmol) **144** tetraszacharid akceptort és 504 mg (1.2 mmol, 1.5 ekv.) **147** monoszacharid donort oldottunk 20 ml száraz CH₂Cl₂-ban, adtunk hozzá 1 g 4 Å darabos molekulaszitát, és kevertettük szobahőmérsékleten 30 percig, majd lehűtöttük -20 °C-ra, és aktiváltuk a következő eleggyel: 405 mg (1.8 mmol, 1.5 ekv.) NIS-et oldottunk 600 μ l száraz THF-ban, és adtunk hozzá 32 μ l (0.36 mmol, 0.3 ekv.) TMSOTf-ot. Kevertettük 1 órán át, majd amikor VRK (9:1 CH₂Cl₂-aceton) alapján a donor molekula elfogyott, meghígítottuk CH₂Cl₂-nal, szűrtük, kiráztuk Na₂S₂O₃-oldattal, NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mostuk, a szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. **Hozam:** 366 mg (86%) szirup. $[\alpha]_D$ +28.2 (*c* 0.12, CHCl₃); R_f 0.54 (9:1 CH₂Cl₂-aceton); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz): δ (ppm) 7.32-7.19 (m, 20H, arom.), 5.26-5.17 (m, 2H), 4.95-4.48 (m, 15H), 4.32-4.23 (m, 4H, 2 x CH₂), 4.03 (t, 1H, J = 9.2 Hz), 3.88 (s, 3H, OCH₃),

3.86-3.65 (m, 8H), 3.54, 3.51, 3.50, 3.47, 3.40, 3.33, 3.30 (7 x s, 21H, 7 x OCH₃), 3.39-3.07 (m, 10H), 2.98 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 2.8 Hz, $J_{2,3}$ = 9.6 Hz), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.42-2.20 (m, 3H), 2.07, 2.02 (2 x s, 9H, 3 x AcCH₃), 1.92-1.80 (m, 3H), 1.39 (t, 6H, 2 x CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz): δ (ppm) 169.8, 169.3, 169.1, 169.0, 167.4 (5 x CO), 138.6, 138.5, 137.5, 137.4 (4 x C_q arom.), 128.1-126.3 (arom.), 100.9, 97.9, 97.4, 97.3, 96.7 (5 x C-1), 82.7, 82.1, 81.2, 79.9, 79.6, 78.9, 78.8, 77.8, 75.8, 74.9, 74.1, 73.8, 73.3, 71.6, 69.0, 68.6, 68.2, 67.6, 66.8 (vázszenek), 74.6, 74.0, 73.4, 72.9 (4 x PhCH₂), 65.9 (2 x CH₂), 60.3, 60.2, 58.8, 57.8, 55.1, 52.2, 51.5 (8 x OCH₃), 46.0, 45.5 (3 x C-7), 25.6, 25.4 (3 x C-6), 20.6, 20.4, 20.2 (3 x AcCH₃), 14.7 (CH₃); MALDI-TOF: mért: *m/z* 1767.49 [M+Na]⁺ (Számított: 1767.56). *Anal.*: Számított: C₇₉H₁₀₈O₃₇S₃ (1745.88): C, 54.35; H, 6.24; S, 5.51. Mért: C, 54.09; H, 5.98; S, 5.38.

Metil-[nátrium-(2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1→4)-[metil-(β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-[nátrium-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1→4)-[metil-(3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1→4)-[nátrium-(2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (149)

350 mg (0.20 mmol) **148**-at dezacetileztünk **G** körülmények között. A nyerste-terméket (324 mg) oldottuk 12 ml acetonban, és adtunk hozzá 100 mg (0.9 mmol, 1.5 ekv./észter) NaI-ot, és szobahőmérsékleten kevertettük 24 órán keresztül. A reakció lejátszódás után bepároltuk az elegyet, és Sephadex LH-20 oszlopon tisztítottuk metanol eluens alkalmazásával. **Hozam** (két lépésre): 315 mg (97%) szirup. $[\alpha]_D +62.1$ (c 0.12, MeOH); R_f 0.24 (7:3 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (CD₃OD, 360 MHz): δ (ppm) 7.36-7.22 (m, 20H, arom.), 5.17-4.55 (m, 13H), 3.93-3.63 (m, 13H), 3.54, 3.52, 3.50, 3.48, 3.40, 3.35 (6 x s, 21H, 7 x OCH₃), 3.33-3.26 (m, 7H), 3.11-2.79 (m, 6H), 2.45-1.92 (m, 6H); ¹³C NMR (CD₃OD, 90 MHz): δ (ppm) 171.7, 170.4 (2 x CO), 129.5-128.2 (arom.), 105.1, 102.2, 98.4, 97.2, 94.9 (5 x C-1), 84.4, 83.9, 83.0, 82.6, 81.8, 81.0, 80.1, 80.0,

79.0, 77.7, 77.3, 75.5, 75.3, 71.3, 70.7, 70.5, 68.7, 66.4 (vázszenek), 75.9, 75.8, 74.8, 73.7 (4 x PhCH₂), 61.0, 60.8, 59.1, 58.4, 55.6, 53.2, 53.1 (7 x OCH₃), 48.5 (3 x C-7), 28.2, 28.1 (3 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1637.55 [M+Na]⁺ (Számított: 1637.40). *Anal.*: Számított: C₆₈H₈₉Na₃O₃₄S₃ (1615.58): C, 50.55; H, 5.55; S, 5.95. Mért: C, 50.38; H, 5.32; S, 5.71.

Metil-[nátrium-(2,3,4-tri-O-metil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (150)

120 mg (0.074 mmol) **149**-et oldottunk 2.5 ml száraz DMF-ban, és **A** módszer szerint reagáltattuk. A nyersterméket oldottuk 2 ml MeOH és 2 ml THF elegyében és eltávolítottuk a karbonsav-metilésztereket **H** módszer szerint. A terméket Sephadex gélen tisztítottuk metanol eluens alkalmazásával. **Hozam** (két lépésre): 108 mg (87%) fehér por. $[\alpha]_D +40.8$ (c 0.20, MeOH); R_f 0.61 (6:4 CH₂Cl₂-MeOH); ¹H NMR (D₂O, 360 MHz): δ (ppm) 7.44-7.24 (m, 20H, arom.), 5.54 (s, 1H), 5.10-4.52 (m, 13H), 3.99-3.71 (m, 11H), 3.71, 3.67, 3.66, 3.65, 3.61, 3.37 (6 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.52-2.97 (m, 14H), 2.50-1.99 (m, 6H); ¹³C NMR (D₂O, 90 MHz): δ (ppm) 175.2, 174.9 (2 x CO), 139.2, 138.9, 138.5, 138.3 (4 x C_q arom.), 129.7-128.7 (arom.), 103.5, 99.3, 97.8, 95.9, 95.2 (5 x C-1), 86.8, 84.2, 83.2, 82.2, 81.6, 80.6, 80.2, 79.7, 79.5, 79.4, 78.1, 77.6, 74.0, 71.5, 70.3, 69.7 (vázszenek), 75.6, 74.2, 73.4 (4 x PhCH₂), 61.4, 61.0, 60.3, 60.0, 59.9, 59.8, 58.9, 55.9 (8 x OCH₃), 48.3, 47.9 (3 x C-7), 27.4, 27.1 (3 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1696.11 [M+Na]⁺ (Számított: 1695.38). *Anal.*: Számított: C₆₉H₈₉Na₅O₃₄S₃ (1673.57): C, 49.52; H, 5.36; S, 5.75. Mért: C, 50.23; H, 5.41; S, 5.83.

Metil-[nátrium-(2,3,4-tri-O-metil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 $\rightarrow$ 4)-[nátrium-(6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (151)

100 mg (0.06 mmol) **150**-et debenzileztünk **I** körülmények között. A terméket Sephadex G-25 gélen tisztítottuk H₂O-ben. **Hozam:** 35 mg (45%) fehér por. $[\alpha]_D +72.2$ (c 0.11, MeOH); R_f 0.16 (7:6:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O); ¹H NMR (D₂O, 360 MHz): δ (ppm) 5.50 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.77-4.73 (m, 2H), 4.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.85-3.71 (m, 8H), 3.65, 3.63, 3.62, 3.55, 3.51, 3.40, 3.35 (7 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.47-3.25 (m, 6H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.41-1.83 (m, 6H, 3 x C-6a,b); ¹³C NMR (D₂O, 90 MHz): δ (ppm) 175.7, 175.3 (2 x CO), 103.5, 100.5, 99.9, 96.2, 95.9 (5 x C-1), 86.8, 84.5, 83.8, 83.3, 82.8, 82.3, 81.6, 77.6, 76.8, 75.8, 73.9, 72.7, 72.6, 72.4, 72.2, 71.7, 70.2, 69.9 (vázszenek), 61.6, 61.1, 60.5, 60.4, 59.9, 59.8, 58.9, 56.0 (8 x OCH₃), 48.3, 48.1 (3 x C-7), 27.2, 26.9 (3 x C-6); MALDI-TOF: mért: m/z 1335.25 [M+Na]⁺ (Számított: 1335.19). *Anal.:* Számított: C₄₁H₆₅Na₅O₃₄S₃ (1313.08): C, 38.14; H, 5.15; S, 7.45. Mért: C, 37.39; H, 4.81; S, 7.24.

Nona-nátrium-[metil-(2,3,4-tri-O-metil-6-O-szulfonáto- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-szulfonáto- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3,6-tri-O-szulfonáto- α -D-glükopiranozid)] (7)

73 mg (0.049 mmol) **113**-at debenzileztünk **I** körülmények között. A terméket Sephadex LH-20 gélen tisztítottuk metanol eluens alkalmazásával, majd oldottuk 2.5 ml száraz DMF-ban, és reagáltattuk **J** módszer alapján. A terméket Sephadex G-25 gélen tisztítottuk H₂O-ben. **Hozam** (két lépésre): 47 mg (63%) fehér por. $[\alpha]_D +5.1$ (c 0.11, MeOH); R_f 0.37 (6:7:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O); ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ (ppm) 5.49 (d, 1H, J = 3.5 Hz, H-1-D), 5.47 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H-1-

F), 5.23 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, H-5-G), 5.18 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, H-1-H), 5.06 (s, 1H, H-1-G), 4.69 (d, 1H, H-1-E), 4.64 (m, 1H, H-3-H), 4.56 (m, 1H, H-3-F), 4.40-4.36 (m, 3H, H-2-H, H-6a-H, H-6a-F), 4.32-4.26 (m, 5H, H-2-F, H-4-G, H-6a-D, H-6b-H, H-6b-F), 4.16-4.13 (m, 1H, H-6b-D), 4.10-4.08 (m, 2H, H-5-F, H-5-H), 3.97-3.85 (m, 5H, H-4-F, H-4-H, H-4-E, H-5-E, H-3-G), 3.79-3.77 (m, 1H, H-5-D), 3.65, 3.60, 3.58, 3.57, 3.55, 3.48 (6 x s, 24H, 8 x OCH₃), 3.54-3.52 (m, 2H, H-3-D, H-3-E), 3.46 (m, 1H, H-2-G), 3.37-3.29 (m, 3H, H-4-D, H-2-D, H-2-E); ¹³C NMR (D₂O, 125 MHz): δ (ppm) 173.9, 173.7 (2 x CO), 102.4 (C-1-E), 101.7 (C-1-G), 98.2 (C-1-H), 97.2 (2C, C-1-D, C-1-F), 86.0 (C-3-E), 83.6 (C-2-E), 82.8 (C-3-D), 81.2 (C-2-D), 79.0 (C-4-D), 78.1 (C-2-G), 76.9 (C-3-H), 76.8 (C-3-G), 76.6 (C-5-F), 76.5 (C-3-F), 76.4 (C-2-H), 75.9 (2C, C-2-F, C-4-H), 75.2 (C-4-E), 74.6 (C-4-G), 74.3 (C-4-F), 70.8 (C-5-F), 70.0 (C-5-D), 69.9 (C-5-H), 69.7 (C-5-G), 67.2, 66.8, 66.5 (3 x C-6), 61.4, 61.1, 60.9, 60.4, 59.8, 58.9, 56.2 (8 x OCH₃); ESI-MS: mért: m/z 817.9 [M-4Na+2H]²⁺, 537.6 [M-5Na+2H]³⁺. *Anal.*: Számított: C₃₈H₅₅Na₉O₄₉S₇ (1727.18): C, 26.43; H, 3.27; S, 13.00. Mért: C, 24.64; H, 4.26; S, 11.79.

Nona-nátrium-[metil-(2,3,4-tri-O-metil-6-O-szulfonáto- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-szulfonáto-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-szulfonáto-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozid)] (83)

60 mg (0.05 mmol) **140**-et oldottunk 2.5 ml száraz DMF-ban, és reagáltattuk **J** módszer alapján. A terméket Dowex Na⁺ ioncserélő gyantával nátrium sóvá alakítottuk, és Sephadex G-25 gélen tisztítottuk H₂O-ben. **Hozam:** 62 mg (73%) fehér por. $[\alpha]_D +5.3$ (c 0.11, MeOH); R_f 0.28 (6:7:1 CH₂Cl₂-MeOH-H₂O); ¹H NMR (D₂O, 500 MHz): δ (ppm) 5.47 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.2$ Hz, H-1-D), 5.41 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.6$ Hz, H-1-F), 5.26 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.3$ Hz, H-1-G), 5.13 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.3$ Hz, H-1-H), 4.86 (s, 1H, H-5-G), 4.68 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.7$ Hz, H-1-E), 4.62 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, H-3-H), 4.56 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.2$ Hz, H-3-F), 4.37 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz,

$J_{2,3}$ = 9.7 Hz, H-2-H), 4.33-4.27 (m, 2H, H-2-F, H-6a-D), 4.15-4.13 (m, 2H, H-6b-D, H-4-G), 4.03 (t, 1H, $J_{4,5}$ = 9.2 Hz, H-5-F), 3.94-3.88 (m, 3H, H-5-D, H-4-E, H-5-H), 3.84-3.75 (m, 4H, H-5-E, H-4-H, H-4-F, H-3-G), 3.67, 3.64, 3.63, 3.59, 3.57, 3.54 (6 x s, 24H, 8 x OCH_3), 3.61-3.55 (m, 3H, H-2-G, H-3-E, H-3-D), 3.36-3.29 (m, 3H, H-2-E, H-2-D, H-4-D), 3.02-2.98 (m, 4H, H-7a,b-F, H-7a,b-H), 2.44-2.37 (m, 2H, H-6a-F, H-6a-H), 2.03-1.96 (m, 2H, H-6b-F, H-6b-H); ^{13}C NMR (D_2O , 125 MHz): δ (ppm) 175.2, 175.1 (2 x CO), 102.8 (C-1-E), 101.3 (C-1-G), 97.9 (C-1-H), 96.9 (C-1-D), 94.5 (C-1-F), 86.6 (C-3-E), 83.9 (C-2-E), 82.8 (C-3-D), 81.4 (C-2-D), 79.4, 78.8, 77.7, 76.5 (C-5-E, C-4-H, C-4-F, C-3-G), 78.9 (C-4-D), 78.4 (C-2-G), 78.2 (C-3-H), 77.1 (C-3-F), 76.7 (C-2-H), 76.0 (C-2-F), 75.1 (C-4-E), 73.8 (C-4-G), 71.4 (C-5-G), 71.0 (C-5-F), 70.3, 69.6 (C-5-H, C-5-D), 66.9 (C-6-D), 61.3, 61.1, 60.8, 60.3, 60.2, 59.9, 58.9, 56.2 (8 x OCH_3), 48.2, 48.0 (C-7-F, C-7-H), 27.2, 27.0 (C-6-F, C-6-H); ESI-MS: mért: m/z 838.0 $[\text{M}-7\text{Na}]^{2-}$, 551.0 $[\text{M}-6\text{Na}]^{3-}$. Anal.: Számított: $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{Na}_9\text{O}_{47}\text{S}_7$ (1723.23): C, 27.88; H, 3.45; S, 13.03. Mért: C, 23.89; H, 4.37; S, 10.89.

Nona-nátrium-[metil-(2,3,4-tri-O-metil-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- β -D-glükopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-szulfonáto-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-metil- α -L-idopiranozil-uronát)-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-O-szulfonáto-6-dezoxi-6-C-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)] (84)

30 mg (0.023 mmol) **151**-et oldottunk 1.5 ml száraz DMF-ban, és reagáltattuk **J** módszer alapján. A terméket Dowex Na^+ ioncserélő gyantával nátrium sóvá alakítottuk, és Sephadex G-25 gélen tisztítottuk H_2O -ben. **Hozam:** 33 mg (84%) fehér por. $[\alpha]_{\text{D}} +5.1$ (c 0.07, H_2O); R_f 0.33 (6:7:1 CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O); ^1H NMR (D_2O , 500 MHz): δ (ppm) 5.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.3 Hz, H-1-D), 5.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.2 Hz, H-1-F), 5.13 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 3.3 Hz, H-1-H), 5.09 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 2.6 Hz, H-1-G), 4.79 (s, 1H, H-5-G), 4.68 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 7.5 Hz, H-1-E), 4.61 (t, 1H, $J_{2,3}$ = 9.3 Hz, H-3-H), 4.53 (t, 1H, $J_{2,3}$ = 9.4 Hz, H-3-F), 4.37 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, $J_{2,3}$ = 9.8 Hz, H-2-H), 4.33 (dd, 1H, $J_{1,2}$ = 3.2 Hz, $J_{2,3}$ = 10.0 Hz, H-2-F), 4.16 (s, 1H, H-

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

4-G), 4.06 (t, 1H, $J_{4,5} = 9.1$ Hz, H-5-F), 3.95-3.87 (m, 2H, H-4-E, H-5-H), 3.82-3.74 (m, 5H, H-5-D, H-5-E, H-4-H, H-4-F, H-3-G), 3.66, 3.62, 3.61, 3.58, 3.56, 3.55, 3.45 (7 x s, 24H, 8 x OCH_3), 3.61-3.55 (m, 3H, H-2-G, H-3-E, H-3-D), 3.33-3.29 (m, 2H, H-2-E, H-2-D), 3.19-2.99 (m, 7H, H-4-D, H-7a,b-D, H-7a,b-F, H-7a,b-H), 2.46-2.37 (m, 2H, H-6a-F, H-6a-H), 2.23-2.17 (m, 1H, H-6a-D), 2.04-1.96 (m, 2H, H-6b-F, H-6b-H), 1.92-1.86 (m, 1H, H-6b-D); ^{13}C NMR (D_2O , 125 MHz): δ (ppm) 175.8, 175.3 (2 x CO), 102.9 (C-1-E), 101.3 (C-1-G), 98.0 (C-1-H), 96.0 (C-1-D), 94.6 (C-1-F), 86.9 (C-3-E), 83.7 (C-2-E), 83.3 (C-4-D), 82.1 (C-3-D), 81.6 (C-2-D), 79.3 (C-2-G), 78.9 (C-4-H), 78.5, 78.3, 77.6 (C-5-E, C-4-F, C-3-G), 77.1 (C-3-H), 76.6 (C-3-F), 76.5 (C-2-H), 76.0 (C-2-F), 73.8 (C-4-E, C-4-G), 71.4 (C-5-G), 71.0 (C-5-F), 70.3 (C-5-H), 69.8 (C-5-D), 61.4, 61.1, 60.4, 60.3, 59.8, 58.9, 56.2 (8 x OCH_3), 48.2, 48.0 (C-7-D, C-7-F, C-7-H), 27.2, 27.0 (C-6-D, C-6-F, C-6-H). ESI-MS: mért: m/z 836.97 $[\text{M}+7\text{Na}]^{2-}$, 550.33 $[\text{M}+6\text{Na}]^{3-}$. *Anal.*: Számított: $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{Na}_9\text{O}_{46}\text{S}_7$ (1719.96): C, 28.61; H, 3.57; S, 13.04. Mért: C, 26.00; H, 4.34; S, 11.28.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A heparin glükózamin és hexuronsav (D-glükuronsav és L-iduronsav) egységekből felépülő polianionos lineáris poliszacharid, amely a sejtek felületén és az extracelluláris mátrixban proteoglikánok formájában fordul elő, és a fehérjékhez kötődve szabályozza azok biológiai működését. A kötődésért az oligoszacharid szulfátészter- és karboxilcsoportjai, valamint az aminosavak bázikus csoportjai között kialakuló erős ionos kölcsönhatások a felelősek. A heparin az 1940-es évektől a gyógyászatban legelterjedtebben használt véralvadásgátló. Az 1980-as években azonosították a poliszacharid azon minimális pentaszacharid részét (**1**), amely az antitrombin III fehérje (AT-III) aktiválásával a véralvadásgátló hatást kifejti. Francia és holland kutatók 55 lépéses kémiai szintézissel előállították a pentaszacharid módosított analógját (**2**), amely véralvadásgátló gyógyszerként 2001 óta van forgalomban Arixtra néven. Az újabb szintetikus antikoagulánsok egyik képviselője a nem glükózaminoglikán típusú idraparinux, amelyről a közelmúltban közölték, hogy aktivitása és felezési ideje nagyobb a korábbi pentaszacharidokénál, és így a heparinnál és az Arixtránál is hatékonyabb véralvadásgátló.

Kutatócsoportunk célul tűzte ki a szulfátészterek helyett bioizoszter szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin-analóg oligoszacharidok szintézisét. Feltételeztük, hogy a szulfonsav sók biztosíthatják a biológiai aktivitáshoz szükséges ionos kötések kialakulását, és mivel jobban ellenállnak a szulfatázok és az észterázok hidrolitikus hatásának, tovább képesek a szervezetben maradni.

E kutatások keretében előállítottuk az idraparinux két szulfonsav mimetikumát (**83**, **84**), amelyekben az **F**, **H** és a **D**, **F**, **H** glükóz egységek 6-O-szulfát-csoportjait metánszulfonsav-csoportra cseréltük. A szulfonsav mimetikumok szintézisével párhuzamosan az idraparinuxot (**7**) is előállítottuk,

hogy a biológiai vizsgálatokhoz referencia molekulaként alkalmazhassuk.

Az idraparinux szintézisét [2+3]-as blokk szintézissel valósítottuk meg két eltérő úton. Mindkét esetben az iduronsav tartalmú **FGH** triszacharidot (**86**) glikozileztük. A szintézishez elsőként a **85** glükuronsav tartalmú diszacharid donort használtuk, de csak alacsony hozamot (46%) tudtunk elérni az uronsav donor csökkent reaktivitása miatt. Ezért előállítottunk egy uronsavat nem tartalmazó diszacharid donort (**117**), amellyel rövidebb úton, és jobb hozammal (77%) sikerült szintetizálni a védett pentaszacharidot. Végül a védőcsoportok szükséges átalakításával, mindkét úton sikeresen állítottuk elő az idraparinuxot (**7**).

A két szulfonsav-csoportot tartalmazó pentaszacharidhoz metánszulfonsav-csoportot tartalmazó monoszacharid egységeket (**127**, **130**, **147**) állítottunk elő. A **H** egység (**127**) esetében NaHSO_3 addícióval, a **D** (**147**) és **F** (**130**) egységek esetében pedig Wadsworth-Horner-Emmons reakcióval alakítottuk ki a szulfonsav-csoportot. A **H** egységet csak akceptorként, a **D** egységet csak donorként, az **F** egységet pedig mindkét szerepben sikeresen használtuk.

Mindkét szulfonsav tartalmú pentaszacharid előállításához a két szulfonsav-csoportot tartalmazó **FGH** triszacharid egységet (**134**) használtuk fel. Mivel a **7** és a **83** molekulák szintézise párhuzamosan zajlott, ezért a két szulfonsav-csoportot tartalmazó pentaszacharid szintézisét is [2+3]-as blokk szintézissel valósítottuk meg. A szintézishez a **85** glükuronsav tartalmú diszacharid donort használtuk, és ebben az esetben is csak mérsékelt hozammal (38%) képződött a védett pentaszacharid (**135**). A további átalakítások kiváló hozammal mentek végbe, és sikeresen nyertük a két szulfonsav-csoportot tartalmazó célvegyületet (**83**).

A korábbi szintézisekből okulva a három szulfonsav-csoportot tartalmazó molekulát [1+1+3]-as szintézissel állítottuk elő. Az **FGH** triszacharid akceptort (**134**) glikozileztük a **141** monoszacharid donorral. Az így előállított tetraszacharidon szelektív oxidációval sikeresen kialakítottuk a glükuronsav

egységet, és az így kapott vegyületet (**144**) akceptorként használtuk. A **144** molekulát glikozileztük a **147** monoszacharid donorral, és a reakcióban jó hozammal (86%) és sztereoszelektivitással képződött a várt pentaszacharid (**148**). A védett pentaszacharidon elvégezve a szükséges átalakításokat sikeresen előállítottuk a három szulfonsav-csoportot tartalmazó származékot (**84**).

Humán plazmán végzett *in vitro* vizsgálattal meghatároztuk az általunk előállított pentaszacharidok Xa faktor gátló hatását.

	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
fondaparinux	1031
idraparinux (7)	1733
pentaszacharid-diszulfonsav (83)	2003
pentaszacharid-triszulfonsav (84)	485

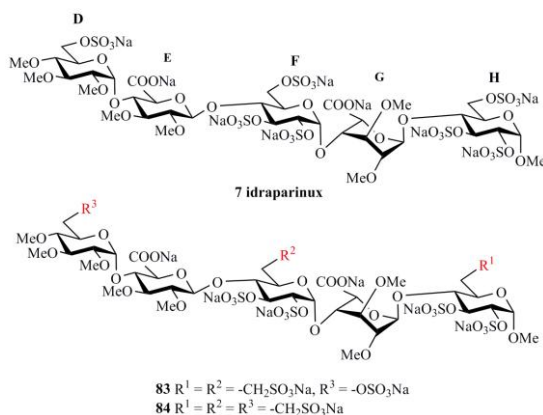
3. táblázat: A pentaszacharidok anti-Xa aktivitása

A két szulfonsav-csoportot tartalmazó mimetikum kiválóan, az idraparinuxot felülmúló mértékben gátolta a Xa faktort. Ugyanakkor a **D** egységen kialakított újabb szulfonsav-csoport az inhibíciós hatást nagymértékben lerontotta. A továbbiakban érdekes lehet más biológia vizsgálatokat is elvégezni (pl.: enzimatisz stabilitás, eliminációs felezési idő, kötődési affinitás, dokkolási mérések) annak érdekében, hogy alaposabban megismerhessük az új származékok minden tulajdonságát, és megpróbáljunk még hatékonyabb véralvadásgátló hatással rendelkező vegyületeket szintetizálni.

6. SUMMARY

Heparin, a highly sulfated linear polysaccharide belonging to the family of glycosaminoglycans is a well-known blood anticoagulant employed extensively in medical practice. The anticoagulant action of heparin arises from its ability to accelerate the inhibitory activity of antithrombin III (AT-III), a serine protease inhibitor that blocks thrombin and factor Xa in the blood-coagulation cascade. After identification of the exact sequence of heparin that associates with the AT-III (1) a concerted drug development program has been undertaken based on extensive structure-activity studies using synthetic oligosaccharides. These efforts resulted in fondaparinux (2), a synthetic pentasaccharide heparin analogue which is used as a new antithrombotic drug under the name Arixtra. Fondaparinux selectively inhibits factor Xa, and it has a longer half-life and a higher anti-Xa activity than heparin and low molecular-weight heparin. However, its synthesis represents a real challenge, due to the presence of D-glucuronic acid, L-iduronic acid and α -D-glucosamine, most of them being *N*- and *O*-sulfated on selected positions. Based on the observations of SAR studies that the *N*-sulfate groups could be replaced by *O*-sulfates, and the free hydroxyl groups could be masked with alkyl groups, a family of non-glycosaminoglycan derivatives was created. This second generation of antithrombotic pentasaccharides has simplified structures that are much easier to synthesize than fondaparinux. In addition, idraparinux (7), the most potent representative of these analogues possesses an increased anticoagulant activity and a longer duration of action. Structure-activity relationship studies on a series of synthetic analogues of heparin pentasaccharide revealed that the type of negatively charged groups is crucial, the carboxylate groups may not be exchanged for sulfate esters, and an essential sulfate moiety cannot be exchanged for a phosphate without affecting the activity. However, replacement

of the sulfate group with an isosteric sulfonatomethyl moiety has not been investigated until now. We envisaged that isosteric sulfonate analogues of the AT-III binding pentasaccharide of heparin might provide further information on structure–activity relationships and might afford bioactive derivatives. Bioisosteric sulfonic acid analogues of idraparinux carrying the sulfonatomethyl moieties at the position 6 of the **F** and **G** or **D**, **F** and **G** units were planned to be prepared. Idraparinux was also planned to be synthesized to gain reference compounds for biological investigations (**Scheme 65**).

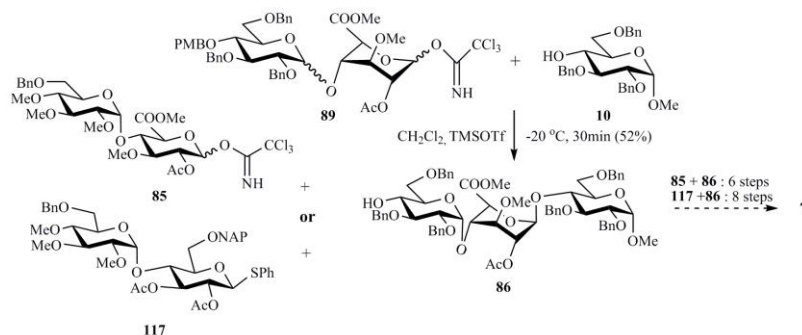


Scheme 65: The structure of the synthesized pentasaccharides

In this work two novel syntheses of idraparinux, as well as the preparation of its bioisosteric di- and trisulfonic acid analogues (**83** and **84**) were presented. For the synthesis of the pentasaccharide **7** first the iduronic acid-containing trisaccharide **86** was prepared (**Scheme 66**). Glycosylation of **10** with the disaccharide donor **89** upon trimethylsilyltriflate activation resulted in the trisaccharide **86** in good yield containing the α -linked isomer as the main product. Under these reaction conditions the 4-methoxybenzyl ether was hydrolysed and the obtained trisaccharide (**86**) could be used directly as an acceptor. Its glycosylation with the uronic acid-containing disaccharide donor (**85**) carrying a participating group at position 2 resulted in the desired pentasaccharide with moderate yield. Because of the low yield, another synthetic

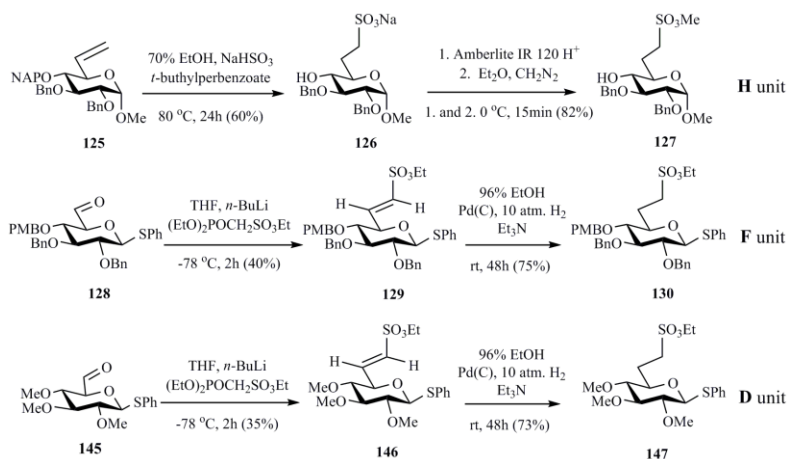
Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása

route applying a non-uronic acid disaccharide donor (**117**) was also elaborated. Glycosylation of the trisaccharide acceptor (**86**) with **117** upon NIS/AgOTf activation resulted in the protected pentasaccharide with good yield. After removal of the protecting groups and subsequent introduction of the required methyl ethers and sulfate esters idraparinux (**7**) was obtained successfully via both reaction paths.



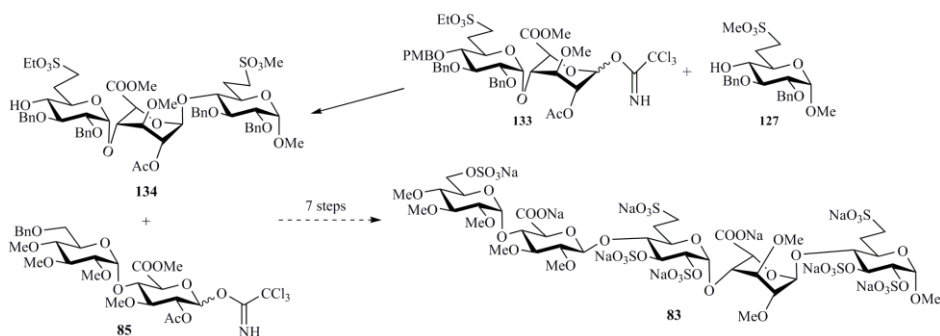
Scheme 66: Syntheses of idraparinux (**7**)

For the synthesis of the sulfonic acid containing pentasaccharides (**83**, **84**), we prepared three sulfonic acid-containing monosaccharide building blocks (**127**, **130** and **147**) (Scheme 67).



Scheme 67: Synthesis of the sulfonic acid-containing monosaccharides

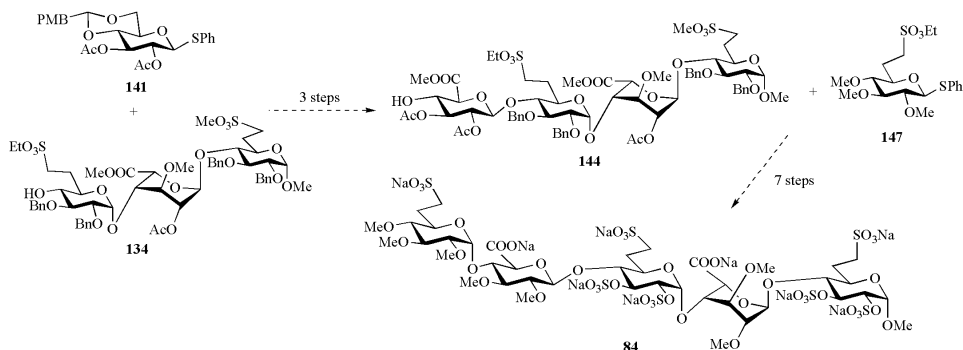
In the case of unit **H** we applied radical hydrogen-sulfite addition, and units **D** and **F** were synthesized by Wadsworth-Horner-Emmons reaction. Glycosylation of **127** with the disaccharide donor **133** upon trimethylsilyl triflate activation resulted in trisaccharide **134** with the desired α -interglycosidic linkage in good yield (**Scheme 68**). Under these reaction conditions the 4-methoxybenzyl ether was hydrolysed and the obtained trisaccharide could be used directly as an acceptor in the syntheses of both sulfonic acid containing pentasaccharides. Coupling of the trisaccharide acceptor **134** with the uronic acid containing disaccharide donor **85** upon trimethylsilyl triflate activation resulted in the desired disulfonic acid-containing pentasaccharide with moderate yield. After deprotection followed by introduction of the required methyl ethers and sulfate esters the pentasaccharide disulfonic acid (**83**) was obtained in acceptable yield.



Scheme 68: Synthesis of the disulfonic acid-containing pentasaccharide (**83**)

The trisulfonic acid-containing pentasaccharide was carried out by a [1+1+3] synthetic pathway (**Scheme 69**). First we prepared a tetrasaccharide (**142**) applying the trisaccharide acceptor **134** and the monosaccharide donor **141**. Carboxylic function of the terminal glucose unit of the tetrasaccharide was formed by selective oxidation to afford **144**. Its glycosylation with the monosaccharide donor **147** upon NIS/TfOH activation resulted in the protected pentasaccharide (**148**) with the desired α -interglycosidic linkage in good yield. After deacetylation and subsequent methylation followed by debenzylolation and

sulfation the pentasaccharide trisulfonic acid **84** was obtained in a good overall yield.



Scheme 69: Synthesis of the trisulfonic acid pentasaccharide (**84**)

The anti-Xa activity of the prepared pentasaccharides was measured by Berichrom Heparin assay on human plazma, in collaboration with the Institute of Clinical Biochemistry and Molecular Pathology of University of Debrecen. The pentasaccharide disulfonic acid displayed higher anti-Xa activity than idraparinux. However, the activity of the pentasaccharide trisulfonic acid was somewhat weaker than that of fondaparinux. The results demonstrate that sulfate esters can be replaced by isosteric sulfonic acids, and that the position of the replacement is very important.

	Anti-Xa activity (U/mg)
fondaparinux	1031
idraparinux (7)	1733
disulfonic acid containing pentasaccharide (83)	2003
trisulfonic acid containing pentasaccharide (84)	485

Table 4.: The anti-Xa activity of the pentasaccharides

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Fonyó, A., Az orvosi élettan tankönyve, *Medicina Kiadó* **1999**.
2. Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A., A synthetic antithrombin III binding pentasaccharide is now a drug! What comes next? *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118-3133.
3. Fügedi, P., The potential of the molecular diversity of heparin and heparan sulfate for drug development, *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 659-667.
4. Capila, I.; Linhardt, R. J., Heparin - Protein interactions, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2002**, *41*, 391-412.
5. Lindahl, U.; Kusche-Gullberg, M.; Kjellen, L., Regulated diversity of heparan sulfate, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 24979-24982.
6. Esko, J. D.; Lindahl, U., Molecular diversity of heparan sulfate, *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 169-173.
7. van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M., The Unique Antithrombin-III Binding Domain of Heparin - a Lead to New Synthetic Antithrombotics, *Angew. Chem.- Int. Edit.* **1993**, *32*, 1671-1690.
8. van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; Vos, J. N.; Dejong, A. J. M.; van Aelst, S. F.; van den Bosch, R. H.; Mertens, J. M. R.; van der Vlugt, F. A., Synthesis of a Pentasaccharide Corresponding to the Antithrombin-III Binding Fragment of Heparin, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 293-321.
9. Sinay, P.; Jacquinet, J. C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G., Total Synthesis of a Heparin Pentasaccharide Fragment Having High-Affinity for

- Antithrombin-III, *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, C5-C9.
10. Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Sinay, P.; Jacquinet, J. C.; Torri, G., Synthesis of Heparin Fragments - a Chemical Synthesis of the Pentasaccharide O-(2-Deoxy-2-Sulfamido-6-O-Sulfo- α -Deuterium-Glucopyranosyl)-(1-4)-O-(β -Deuterium-Glucopyranosyluronic Acid)-(1-4)-O-(2-Deoxy-2-Sulfamido-3,6-Di-O-Sulfo- α -Deuterium-Glucopyranosyl)-(1-4)-O-(2-O-Sulfo- α -L-Idopyranosyluronic Acid)-(1-4)-2-Deoxy-2-Sulfamido-6-O-Sulfo-Deuterium-Glucopyranose Decasodium Salt, a Heparin Fragment Having High-Affinity for Antithrombin-IIIa, *Carbohydr. Res.* **1986**, 147, 221-236.
 11. Ichikawa, Y., Monden, R., Kuzuhara, H., Synthesis of a heparin pentasaccharide fragment with a high affinity for antithrombin III employing cellobiose as a key starting material, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 611-614.
 12. Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Jacquinet, J. C.; Sinay, P.; Torri, G., Synthesis of Heparin Fragments - a Methyl α -Pentaoside with High-Affinity for Antithrombin-III, *Carbohydr. Res.* **1987**, 167, 67-75.
 13. Jin, L.; Abrahams, J.; Skinner, R.; Petitou, M.; Pike, R.; Carrell, R., 2.9 angstrom structures indicate mechanism of heparin binding and activation of antithrombin, *Thromb. Haemostasis.* **1997**, Oc763-Oc763.
 14. van Boeckel, C. A. A.; Beetz, T.; van Aelst, S. F., Synthesis of a Potent Antithrombin Activating Pentasaccharide - a New Heparin-Like Fragment Containing 2 3-O-Sulphated Glucosamines, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 803-806.

15. Carrie, D.; Caranobe, C.; Saivin, S.; Houin, G.; Petitou, M.; Lormeau, J. C.; van Boeckel, C.; Meuleman, D.; Boneu, B., Pharmacokinetic and Antithrombotic Properties of 2 Pentasaccharides with High-Affinity to Antithrombin-III in the Rabbit - Comparison with Cy216, *Blood* **1994**, *84*, 2571-2577.
16. Sakairi, N.; Basten, J. E. M.; van der Marel, G. A.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H., Synthesis of a conformationally constrained heparin-like pentasaccharide, *Chem.-Eur. J.* **1996**, *2*, 1007-1013.
17. Das, S. K.; Mallet, J. M.; Esnault, J.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Herault, J. P.; Herbert, J. M.; Petitou, M.; Sinay, P., Synthesis of conformationally locked L-iduronic acid derivatives: Direct evidence for a critical role of the skew-boat S-2(O) conformer in the activation of antithrombin by heparin, *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 4821-4834.
18. Das, S. K.; Mallet, J. M.; Esnault, J.; Driguez, P. A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Herault, J. P.; Herbert, J. M.; Petitou, M.; Sinay, P., Synthesis of conformationally locked carbohydrates: A skew-boat conformation of L-iduronic acid governs the antithrombotic activity of heparin, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2001**, *40*, 1670-1673.
19. Ferro, D. R.; Provasoli, A.; Ragazzi, M.; Casu, B.; Torri, G.; Bossennec, V.; Perly, B.; Sinay, P.; Petitou, M.; Choay, J., Conformer Populations of L-Iduronic Acid Residues in Glycosaminoglycan Sequences, *Carbohydr. Res.* **1990**, *195*, 157-167.
20. Hricovini, M.; Guerrini, M.; Bisio, A.; Torri, G.; Petitou, M.; Casu, B., Conformation of heparin pentasaccharide bound to

- antithrombin III, *Biochem. J.* **2001**, 359, 265-272.
21. Petitou, M., Synthetic Heparin Fragments - New and Efficient Tools for the Study of Heparin and Its Interactions, *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* **1984**, 26, 221-226.
 22. Choay, J., Biologic Studies on Chemically Synthesized Pentasaccharide and Tetrasaccharide Fragments, *Semin. Thromb. Hemost.* **1985**, 11, 81-85.
 23. Atha, D. H.; Lormeau, J. C.; Petitou, M.; Rosenberg, R. D.; Choay, J., Contribution of 3-O-Sulfated and 6-O-Sulfated Glucosamine Residues in the Heparin-Induced Conformational Change in Antithrombin-III, *Biochemistry* **1987**, 26, 6454-6461.
 24. Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Sinay, P., Binding of Heparin to Antithrombin-III - a Chemical Proof of the Critical Role Played by a 3-Sulfated 2-Amino-2-Deoxy-D-Glucose Residue, *Carbohydr. Res.* **1988**, 179, 163-172.
 25. Beetz, T.; van Boeckel, C. A. A., Synthesis of an Antithrombin Binding Heparin-Like Pentasaccharide Lacking 6-O-Sulfate at Its Reducing End, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5889-5892.
 26. Petitou, M.; Lormeau, J. C.; Choay, J., Interaction of Heparin and Antithrombin-III - the Role of O-Sulfate Groups, *Eur. J. Biochem.* **1988**, 176, 637-640.
 27. van Boeckel, C. A. A.; Lucas, H.; van Aelst, S. F.; van den Nieuwenhof, M. W. P.; Wagenaars, G. N.; Mellema, J. R., Synthesis and Conformational-Analysis Of an Analog of the Antithrombin-Binding Region of Heparin - the Role of the Carboxylate Function of α -L-Idopyranuronate, *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas*, **1987**, 106, 581-591.

28. Riesenfeld, J.; Thunberg, L.; Hook, M.; Lindahl, U., The Antithrombin-Binding Sequence of Heparin - Location of Essential *N*-Sulfate Groups, *J. Biol. Chem.* **1981**, 256, 2389-2394.
29. Vos, J. N.; Westerduin, P.; van Boeckel, C. A. A., Synthesis of a 6-O-Phosphorylated Analog of the Antithrombin-III Binding Sequence of Heparin - Replacement of One Essential Sulfate Group by a Phosphate Group Nullifies the Biological-Activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 143-146.
30. van Aelst, S. F.; van Boeckel, C. A. A., Synthesis of an Analog of the Antithrombin Binding Region of Heparin Containing α -L-Idopyranose, *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas*, **1987**, 106, 593-595.
31. Petitou, M.; Jaurand, G.; Derrien, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J., A New, Highly Potent, Heparin-Like Pentasaccharide Fragment Containing a Glucose Residue Instead of a Glucosamine, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 95-98.
32. Petitou, M.; Lormeau, J. C.; Choay, J., A New Synthetic Pentasaccharide with Increased Anti-Factor Xa Activity - Possible Role for Anionic Clusters in the Interaction of Heparin and Antithrombin-III, *Semin. Thromb. Hemost.* **1991**, 17, 143-146.
33. P. Westerduin, C. A. A. van Boeckel, J. E. M. Basten, M. A. Broekhoven, H. Lucas, A. Rood, H. van der Heijden, R. G. M. van Amsterdam, T. G. van Dinther, D. G. Meuleman, A. Visser, G. M. T. Vogel, J. B. L. Damm and G. T. Overklist, Feasible synthesis and biological properties of six 'non-glycosamino' glycan analogues of the antithrombin III binding heparin pentasaccharide, *Bioorg. Med. Chem.* **1994**, 2, 1267-1280.
34. Gomez-Outes, A.; Lecumberri, R.; Pozo, C.; Rocha, E., New

- Anticoagulants: Focus on Venous Thromboembolism, *Curr. Vasc. Pharmacol.* **2009**, 7, 309-329.
35. Savi, P.; Herault, J. P.; Duchaussoy, P.; Millet, L.; Schaeffer, P.; Petitou, M.; Bono, F.; Herbert, J. M., Reversible biotinylated oligosaccharides: a new approach for a better management of anticoagulant therapy, *J. Thromb. Haemost.* **2008**, 6, 1697-1706.
36. Jaurand, G.; Basten, J.; Lederman, I.; van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M., Biologically-Active Heparin-Like Fragments with a Non-Glycosamino Glycan Structure .1. A Pentasaccharide Containing a 3-Ortho-Methyl Iduronic Acid Unit, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 897-900.
37. Garegg, P. J.; Hultberg, H., A Novel, Reductive Ring-Opening of Carbohydrate Benzylidene Acetals, with Unusual Regioselectivity, *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, C10-C11.
38. Lucas, H.; Basten, J. E. M.; Konradsson, P.; van Boeckel, C. A. A., A Short Synthetic Route Towards a Biologically-Active Heparin-Like Pentasaccharide with a Pseudo-Alternating Sequence, *Angew. Chem.- Int. Ed.* **1993**, 32, 434-436.
39. Urban, F. J.; Moore, B. S.; Breitenbach, R., Synthesis of Tigogenyl β -O-Cellobioside Heptaacetate and Glycoside Tetraacetate Via Schmidt Trichloroacetimidate Method - Some New Observations, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4421-4424.
40. D. Evans, T. B. J. E., Contrasteric carboximide hydrolysis with lithum hydroperoxide, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6141-6144.
41. Teien, A. N.; Lie, M., Evaluation of an Amidolytic Heparin Assay Method - Increased Sensitivity by Adding Purified Antithrombin-III, *Thromb. Res.* **1977**, 10, 399-410.

42. Chen, C.; Yu, B. A., Efficient synthesis of Idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3875-3879.
43. Pinilla, I. M.; Martinez, M. B.; Galbis, J. A., Synthesis of 2,3,4,5-tetra-*O*-methyl-D-glucono-1,6-lactone as a monomer for the preparation of copolyesters, *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 549-555.
44. Elhalabi, J.; Rice, K. G., Thiosugar nucleotide analogues: synthesis of uridine 5'-(2,3,6-tri-*O*-acetyl-4-*S*-acetyl-4-thio- α -D-galactopyranosy-1-diphosphate), *Carbohydr. Res.* **2001**, *335*, 159-165.
45. Debenham, S. D.; Toone, E. J., Regioselective reduction of 4,6-*O*-benzylidenes using triethylsilane and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, *Tetrahedron:Asymmetry*. **2000**, *11*, 385-387.
46. Meijer, A.; Ellervik, U., Interhalogens (ICI/IBr_3) and AgOTf in thioglycoside activation; Synthesis of bislactam analogues of ganglioside GD3, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6249-6256.
47. Schmidt, R. R.; Michel, J., Facile Synthesis of α -*O*-Glycosyl and β -*O*-Glycosyl Imidates - Preparation of Glycosides and Disaccharides, *Angew. Chem.- Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-732.
48. Lee, J. C.; Lu, X. A.; Kulkarni, S. S.; Wen, Y. S.; Hung, S. C., Synthesis of heparin oligosaccharides, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 476-477.
49. van den Broek, L. A. G. M.; Vermaas, D. J.; Heskamp, B. M.; van Boeckel, C. A. A.; Tan, M. C. A. A.; Bolscher, J. G. M.; Ploegh, H. L.; van Kemenade, F. J.; Degoede, R. E. Y.; Miedema, F., Chemical Modification of Azasugars, Inhibitors of *N*-Glycoprotein-Processing Glycosidases and of HIV-I Infection -

- Review and Structure-Activity-Relationships, *Recl. Trav. Chim. Pays. Bas*, **1993**, *112*, 82-94.
50. A. A. Benson, H. D., and R. Wieser, A sulfolipid in plants, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1959**, *45*, 1582-1587.
51. Tang, Y.; Hollingsworth, R. I., Digalactosyl diacylglycerols, plant glycolipids rarely found in bacteria, are major membrane components of bacteroid forms of *Bradyrhizobium japonicum*, *Glycobiol.* **1997**, *7*, 935-942.
52. Mizushina, Y.; Watanabe, I.; Ohta, K.; Takemura, M.; Sahara, H.; Takahashi, N.; Gasa, S.; Sugawara, F.; Matsukage, A.; Yoshida, S.; Sakaguchi, K., Studies on inhibitors of mammalian DNA polymerase α and β -Sulfolipids from a pteridophyte, *Athyrium niponicum*, *Biochem. Pharmacol.* **1998**, *55*, 537-541.
53. Sahara, H.; Ishikawa, M.; Takahashi, N.; Ohtani, S.; Sato, N.; Gasa, S.; Akino, T.; Kikuchi, K., In vivo anti-tumour effect of 3'-sulphonoquinovosyl 1'-monoacylglyceride isolated from sea urchin (*Strongylocentrotus intermedius*) intestine, *Brit. J. Cancer.* **1997**, *75*, 324-332.
54. Golik, J.; Dickey, J. K.; Todderud, G.; Lee, D.; Alford, J.; Huang, S.; Klohr, S.; Eustice, D.; Aruffo, A.; Agler, M. L., Isolation and structure determination of sulfonoquinovosyl dipalmitoyl glyceride, a P-selectin receptor inhibitor from the alga *Dictyochloris fragrans*, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 387-389.
55. Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J., Synthesis of a Cyanobacterial Sulfolipid - Confirmation of Its Structure, Stereochemistry, and Anti-HIV-1 Activity, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 659-663.
56. B. Helferich, W. O., 6-Desoxy-methyl- α -D-glucosid-sulfonsaure

- (6), *Z. Physiol. Chem.* **1963**, 331, 114-117.
57. Hoch, M.; Heinz, E.; Schmidt, R. R., Synthesis of 6-Deoxy-6-Sulfo- α -D-Glucopyranosyl Phosphate 40, *Carbohydr. Res.* **1989**, 191, 21-28.
58. Robina, I.; Gomez-Bujedo, S.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Fuentes, J., Introduction of C-sulfonate groups into disaccharide derivatives, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 2379-2397.
59. Gigg, R.; Penglis, A. A. E.; Conant, R., Synthesis of 3-O-(α -D-Glucopyranosyl)-1,2-Di-O-Stearoyl-L-Glycerol, a Glucosyl Diglyceride, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1.* **1977**, 2014-2017.
60. M. S. Kharasc, E. M. M., F. R. Mayo, The peroxide effect in the addition of reagents to unsaturated compounds-XVIII. The addition and substitution of bisulfite, *J. Org. Chem.* **1938**, 3, 175-192.
61. Ch. J. Norton, N. F. S., M. J. Reuter, Alkanesulfonate synthesis I. Ion catalysis of sulfite radical-ion addition to olefins, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 4158-4165.
62. Wenz, G.; Hofler, T., Synthesis of highly water-soluble cyclodextrin sulfonates by addition of hydrogen sulfite to cyclodextrin allyl ethers, *Carbohydr Res* **1999**, 322, 153-165.
63. J. Lehmann, A. A. B., The plant sulfolipid IX. Sulfosugar synthesis from methyl hexoseenides, *J. Am. Chem. Soc* **1964**, 86, 4469-4472.
64. J. Lehmann, W. W., Zuckersulfonsauren. Teil I. Möglichkeiten der konformationsanalyse durch ^{35}S -bisulfitaddition an hex-5-enopyranoside, *Carbohydr. Res.* **1972**, 22, 23-25.
65. Szabó, Z. B.; Borbás, A.; Bajza, I.; Lipták, A.; Antus, S., A first

- synthesis of sulfonic acid analogues of *N*-acetylneuraminic acid, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1196-1198.
66. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Z.; Herczegh, P.; Agócs, A.; Lipták, A., Sulfonomethyl analogues of aldose-2-ulonic acids. Synthesis of a new sialyl Lewis X analogue, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3639-3642.
67. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Z.; Fehér, K.; Csávás, M.; Szilágyi, L.; Herczegh, P.; Lipták, A., Sulfonic acid analogues of the sialyl Lewis X tetrasaccharide, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2000**, 11, 549-566.
68. M. Yoshikawa, s. Y., H. Matsuda, N. Tanaka, J. Yamahara, N. Murakami, Crude drugs from aquatic plants V. On the constituents of *Alismatis rhizoma*. (3). Stereostructures of water-soluble bioactive sesquiterpenes, sulforientalols a, b, c, and d, from chinese *Alismatis rhizoma*, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 2430-2435.
69. Lázár, L.; Csávás, M.; Borbás, A.; Gyémánt, G.; Lipták, A., Synthesis of methyl 6-deoxy-4-O-(sodium sulfonato)- α -L-talopyranoside, its C-4 epimer and both isosteric [4-C-(potassium sulfonatomethyl)] derivatives, *Arkivoc* **2004**, 196-207.
70. Vidal, S.; Garcia, M.; Montero, J. L.; Morère, A., Synthesis and biological evaluation of new mannose 6-phosphate analogues, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 4051-4056.
71. Jeanjean, A.; Garcia, M.; Leydet, A.; Montero, J. L.; Morère, A., Synthesis and receptor binding affinity of carboxylate analogues of the mannose 6-phosphate recognition marker, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3575-3582.

72. Jeanjean, A.; Gary-Bobo, M.; Nirde, P.; Leiris, S.; Garcia, M.; Morère, A., Synthesis of new sulfonate and phosphonate derivatives for cation-independent mannose 6-phosphate receptor targeting, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6240-6243.
73. Franchini, L.; Compostella, F.; Colombo, D.; Panza, L.; Ronchetti, F., Synthesis of the Sulfonate Analogue of Seminolipid via Horner-Wadsworth-Emmons Olefination, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5363-5366.
74. Agarwal, A.; Vankar, Y. D., Selective deprotection of terminal isopropylidene acetals and trityl ethers using HClO₄ supported on silica gel, *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1661-1667.
75. Valverde, S.; Garcia, M.; Gomez, A. M.; Lopez, J. C., Template directed cyclo-glycosylation: A convenient approach to unsymmetrical isophthalic disaccharide esters. Influence of the spacer in the stereochemistry of the glycosylation, *Synlett* **2000**, *1*, 22-26.
76. Valverde, S.; Gomez, A. M.; Hernandez, A.; Herradon, B.; Lopez, J. C., A Novel Strategy for Regiocontrol and Stereocontrol in Glycosylation Reactions - Template-Directed Cyclo-Glycosylation of Monosaccharides, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, *19*, 2005-2006.
77. S. David, A. T., *C.R. Acad. Sci., Ser. C* **1974**, *279*, 1045-1047.
78. Davis, N. J.; Flitsch, S. L., Selective Oxidation of Monosaccharide Derivatives to Uronic-Acids, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1181-1184.
79. Zhou, Y.; Lin, F.; Chen, J. F.; Yu, B., Toward synthesis of the regular sequence of heparin: synthesis of two tetrasaccharide

- precursors, *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1619-1629.
80. Lázár, L.; Herczeg, M.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S., Synthesis of sulfonic acid analogues of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin binding domain of heparin, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6711-6714.
81. Lohman, G. J. S.; Hunt, D. K.; Hogermeier, J. A.; Seeberger, P. H., Synthesis of iduronic acid building blocks for the modular assembly of glycosaminoglycans, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7559-7561.
82. Yeung, B. K. S.; Hill, D. C.; Janicka, M.; Petillo, P. A., Synthesis of two hyaluronan trisaccharides, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1279-1282.
83. Hernandez-Torres, J. M.; Achkar, J.; Wei, A., Temperature-controlled regioselectivity in the reductive cleavage of *p*-methoxybenzylidene acetals, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7206-7211.
84. Boulineau, F. P.; Wei, A., Mirror-image carbohydrates: Synthesis of the unnatural enantiomer of a blood group trisaccharide, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3391-3399.
85. Long, X. T.; Deng, S.; Mattner, J. C.; Zang, Z.; Zhou, D.; McNary, N.; Goff, R. D.; Teyton, L.; Bendelac, A.; Savage, P. B., Synthesis and evaluation of stimulatory properties of Sphingomonadaceae glycolipids, *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 559-564.
86. Kuszmann, J.; Medgyes, G.; Boros, S., Synthesis of 2,5-anhydro-(β -D-glucopyranosyluronate)- and (α -L-idopyranosyluronate)-D-mannitol hexa-O-sulfonate hepta sodium salt, *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1569-1579.
87. van den Bos, L. J.; Codee, J. D. C.; van der Toorn, J. C.; Boltje, T.

- J.; van Boom, J. H.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A., Thioglycuronides: Synthesis and application in the assembly of acidic oligosaccharides, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2165-2168.
88. Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S., Reductive Ring Openings of Carbohydrate Benzylidene Acetals Using Borane-Trimethylamine and Aluminum-Chloride - Regioselectivity and Solvent Dependence, *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 305-311.
89. Tabeur, C.; Machetto, F.; Mallet, J. M.; Duchaussoy, P.; Petitou, M.; Sinay, P., L-iduronic acid derivatives as glycosyl donors, *Carbohydr. Res.* **1996**, 281, 253-276.
90. Noti, C.; de Paz, J. L.; Polito, L.; Seeberger, P. H., Preparation and use of microarrays containing synthetic heparin oligosaccharides for the rapid analysis of heparin-protein interactions, *Chem.-Eur. J.* **2006**, 12, 8664-8686.
91. Das, T.; Shashidhar, M. S., Silver(I) oxide assisted O-alkylation of 2,4-di-O-benzoyl-myo-inositol-1,3,5-orthoformate and its 6-O-substituted derivatives: Transannular participation of oxygen, *Carbohydr. Res.* **1997**, 297, 243-249.
92. Borbás, A.; Szabó, Z. B.; Szilágyi, L.; Bényei, A.; Lipták, A., Dioxane-type (2-naphthyl)methylene acetals of glycosides and their hydrogenolytic transformation into 6-O-and 4-O-(2-naphthyl)methyl (NAP) ethers, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5723-5732.
93. Herczeg, M.; Lázár, L.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S., Toward Synthesis of the Isosteric Sulfonate Analogues of the AT-III Binding Domain of Heparin, *Org. Lett.* **2009**, 11, 2619-2622.
94. Herzig, J.; Nudelman, A.; Gottlieb, H. E., Studies in Sugar Chemistry. 5. Methanolysis of Acetylated Sugars and Glycosides

- in the Presence of Tin Oxides and Alkoxides, *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, 21-28.
95. Jones, R. A.; Davidson, R.; Tran, A. T.; Smith, N.; Galan, M. C., Iodine-catalyzed one-pot acetalation-esterification reaction for the preparation of orthogonally protected glycosides, *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1842-1845.
96. Carretero, J. C.; Demillequand, M.; Ghosez, L., Synthesis of α,β -Unsaturated Sulfonates Via the Wittig-Horner Reaction, *Tetrahedron* **1987**, 43, 5125-5134.

8. FÜGGELÉK

I. Saját közlemények

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

- 1.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: **Toward Synthesis of the Isosteric Sulfonate Analogues of the AT-III Binding Domain of Heparin**, *Organic Letters*, **2009**, 11, 2619-2622.
- 2.) L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Fekete, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: **Synthesis of sulfonic acid analogues of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin binding domain of heparin**, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 6711–6714.

Egyéb témában megjelent közlemények:

- 1.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, A. Fekete, Gy. Batta, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: **Synthesis of three regioisomers of the pentasaccharide part of the Skp1 glycoprotein of *Dictyostelium discoideum***, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 808–820.

II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában

- 1.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of heparinoid disaccharide sulfonic acids, *3rd German-Hungarian Workshop, Paderborn, Germany, 15-17. May, 2008*, (előadás)
- 2.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of heparinoid disaccharide sulfonic acids, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 29-30. May, 2008*, (előadás)

- 3.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of 6-methylenesulfonic acid containing analogues of heparin fragments, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 29-30. May, 2008*, (előadás)
- 4.) Lázár László, **Herczeg Mihály**, Borbás Anikó, Lipták András, Antus Sándor: Szulfonsav tartalmú heparin analóg diszacharidok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008, június 19-21.* (előadás, konferencia kiadvány 38. old)
- 5.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of sulfonic acid analogues of heparinoid oligosaccharides, *4th Central European Conference: Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, 2008, 09. 08-11.* (előadás, konferencia kiadvány 34. old.)
- 6.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of isosteric sulfonate analogues of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 28-29. May, 2009*, (előadás)
- 7.) **Herczeg Mihály**, Lázár László, Borbás Anikó, Lipták András, Antus Sándor: Szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin-analóg oligoszacharidok szintézise, *Kémiai Előadói napok, Szeged, 2009, 10. 26-28.* (előadás, konferencia kiadvány 83. old.)
- 8.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus:, First sulfonic acid analogue of idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 27-28. May, 2010*, (előadás)

- 9.) A. Borbás, L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Lipták, S. Antus: Improved synthesis of sulfonic acid analogue of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrate Chemistry of the Hungarian Academy of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 27-28. May, 2010*, (előadás)
- 10.) **Herczeg M.**, Lázár L., Borbás A., Lipták A., Antus S.: 6-metilénszulfonsavat tartalmazó heparin analógok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2008, június 19-21.* (P-28, poszter, konferencia kiadvány 84. old.)
- 11.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of 6-methylenesulfonic acid containing analogues of heparin fragments, *4th Central European Conference, Dobogókő, Hungary, 8-11. September, 2008*, (poster, abstract book, page 86)
- 12.) **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of sulfonic acid analogues of heparinoid oligosaccharides, *15th European Carbohydrate Symposium, Wien, Austria, 19-24. July, 2009*, (PA-030, poster, abstract book, page 212)
- 13.) **Herczeg M.**, Lázár L., Borbás A., Lipták A., Antus S.: 6-Szulfonátometil tartalmú heparin-analóg pentaszacharid szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2010, június 30.- július 2.* (P-18, poszter, konferencia kiadvány 108. old.)
- 14.) Lázár L., **Herczeg M.**, Borbás A., Lipták A., Antus S.: Szulfonsav-tartalmú heparinoid triszacharidok szintézise, *MKE Vegyészkonferencia, Hajdúszoboszló, 2010, június 30.- július 2.* (P-36, poszter, konferencia kiadvány 126. old.)

- 15.) L. Lázár, **M. Herczeg**, A. Borbás, A. Lipták, S. Antus: Synthesis of sulfonic acid analogues of the nonreducing-end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin, *25th International Carbohydrate Symposium, Tokyo, Japan, 1-6. august, 2010*, (A-P5-126, poster, abstract book, page 272)
- 16.) A. Borbás, **M. Herczeg**, L. Lázár, A. Lipták, S. Antus: First sulfonic acid analogue of idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide, *XXIst International Symposium on Medicinal Chemistry, Brussels, Belgium, 5-9. Septembre, 2010*, (PC-292, poster, abstract book, page 186)

III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témában

- 1.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, M. Csávás, A. Borbás, Gy. Batta, A. Lipták: Synthetic Studies on the Pentasaccharide Side-Chain of the Skp1 Glycoprotein Found in *Dictyostelium discoideum*, *2nd German-Hungarian Workshop, Debrecen, Hungary, 4.-9. April, 2006*, (előadás)
- 2.) Z. B. Szabó, **M. Herczeg**, A. Borbás, Gy. Batta, A. Lipták: Synthesis of the Pentasaccharide Side-chain of the Skp1 Glycoprotein in *Dictyostelium discoideum*, *Annual Meeting of Committee of Carbohydrates Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences, Mátrafüred, Hungary, 05. 31.-06. 02. 2006*, (előadás)
- 3.) Szabó B. Z., **Herczeg M.**, Borbás A., Batta Gy., Lipták A.: A citoplazmában előforduló pentaszacharid szénhidrát-résznének szintézise, *Centenárium Vegyészkonferencia, Sopron, 2007, május 29.-06. 01.* (P-57, poszter, konferencia kiadvány 375. old.)

III. Rövidítések jegyzéke:

- δ - kémiai eltolódás
- $[\alpha]_D$ - optikai forgatóképesség érték
- Ac - acetyl
- Ac_2O - ecetsavanhidrid
- AcOH - ecetsav
- AgOTf - ezüst-triflát
- *Anal.* - elemanalízis
- arom. - aromás
- Arg - arginin
- AT-III - antitrombin III
- Å – Angström
- BAIB – bisz-acetoxi-jódbenzol
- Bn - benzil
- BnBr – benzilbromid
- BnNH_2 - benzilamin
- Bu - *n*-butyl
- Bu_2SnO – dibutil-ónoxid
- *c* - koncentráció
- CAN - cérium-ammónium-nitrát
- COSY - **C**ORrelated **S**pectroscop**Y** (korrelált spektroszkópia)
- C_q - kvaterner szén
- d - duplett
- DBU - 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
- DCC - diciklohexil-karbodiimid
- dd - dupla duplett
- ddd - dupla-dupla-duplett
- DDQ - 5,6-diciano-2,3-diklór-1,4-benzokinon
- DMAP - *N,N*-dimetilamino-piridin
- DMSO - dimetil-szulfoxid
- DMF - *N,N*-dimetilformamid

Herczeg Mihály: Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analagonjainak előállítása

- ekv. - ekvivalens
- ESI-QTOF - **E**lectron**S**pray **I**onization-**Q**uadrupole **T**ime **O**f **F**light tömegspektrometria
- Et – etil
- Et₃N - trietilamin
- EtOAc - etil-acetát
- Galp - galaktopiranoz
- GalNAc - N-acetil-galaktózamin
- Glcp - glükopiranoz
- GlcpA - glükuronsav
- GlcpNAc - N-acetil-glükózamin
- HSQC - **H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence
- ip - izopropil
- J - csatolási állandó
- LMWH - **L**ow **M**olecular **W**eight **H**eparin (alacsony molekulásúlyú heparin)
- m - multiplett
- MALDI-TOF MS - **M**atrix **A**ssisted **L**aser **D**esorption and **I**onization-**T**ime **O**f **F**light tömegspektrometria
- Me - metil
- MeI - metil-jodid
- MeCN - acetonitril
- MeOH - metanol
- Me₂SO₄ - dimetilszulfát
- MsCl - mezil-klorid
- n - normál (szénlánc)
- NaOMe - nátriummetilát
- NAP - (2-naftil)metil éter
- NAPBr - 2-brómmetil-naftalin
- n-BuLi – normál-butillítium
- NIS - N-jód-szukcinimid
- NMR - mágneses magrezonancia spektroszkópia

- o.p. - olvadáspont
- Ph - fenil
- PhS - feniltio
- PMB - *para*-metoxibenzil
- ppm - milliomod rész (parts per million)
- *p*-TSA - *para*-toluol-szulfonsav
- R_f - retenció faktor
- ROESY - **R**otating frame **O**verhause **E**ffect **S**pectroscop**Y**
- rt - room temperature (szobahőmérséklet)
- s - szinglett
- Ser – szerin
- $\text{SO}_3\cdot\text{Et}_3\text{N}$ – kéntrioxid-trietilamin komplex
- t - triplett
- TBDMSCl - terc-butil-dimetilszili-klorid
- TEMPO - 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinil-oxil
- TfOH - trifluor-metánszulfonsav
- THF - tetrahidrofurán
- TMSOTf - trimetilszilil-trifluormetánszulfonát
- TOCSY - **T**Otal **C**orrelated **S**pectroscopy
- Tr - trifenilmetil
- U - unit (egység)
- UDP - uridindifoszfát
- VRK - vékonyréteg-kromatográfia
- Xylp - xilopiranozid