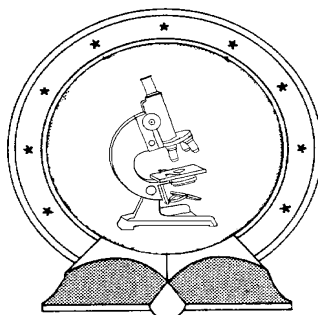


DE-TTK



1949

VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÁSÚ PENTASZACHARIDOK MODULÁRIS SZINTÉZISE

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Mező Erika

Témavezető: Dr. Borbás Anikó

DEBRECENI EGYETEM
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Doktori Iskola
Debrecen, 2015.

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

Debrecen, 2015.09.16.

.....

Mező Erika

Tanúsítom, hogy **Mező Erika** doktorjelölt 2011 - 2014 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 javaslom.

Debrecen, 2015.09.16.

.....

Dr. Borbás Anikó
témavezető

VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÁSÚ PENTASZACHARIDOK MODULÁRIS SZINTÉZISE

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

Írta: **Mező Erika** okleveles vegyész

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

Témavezető: Dr. Borbás Anikó

A doktori szigorlati bizottság:

| | | |
|--------|-------------------|-------|
| elnök: | Dr. Kéki Sándor | |
| tagok: | Dr. Szenté Lajos | |
| | Dr. Kövér Katalin | |

A doktori szigorlat időpontja: 2015. 01. 27.

Az értekezés bírálói:

| | |
|-----------------------|-------|
| Dr. Kerékgyártó János | |
| Dr. Kuszmann János | |

A bírálóbizottság:

| | | |
|--------|----------|-------|
| elnök: | Dr. | |
| tagok: | Dr. | |
| | Dr. | |
| | Dr. | |
| | Dr. | |

Az értekezés védésének időpontja: 2015.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

Elsősorban köszönetemet szeretném kifejezni témaveztőmnek *Dr. Borbás Anikó* egyetemi docensnek, aki eme dolgozat elkészítésének feltételeit biztosította, laboratóriumi és elméleti munkámat az elejétől fogva figyelemmel kísérte és azokat hasznos tanácsaival elősegítette.

Köszönettel tartozom *Dr. Herczeg Mihály* tanársegédnek, aki türelemmel támogatott és segített munkámban, beszélgetéseinkkel pedig kellemessé tette a laboratórium légkörét.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. E. Kövér Katalin* egyetemi tanárnak és *Tímári István* PhD hallgatónak pentaszacharid származékaim NMR-vizsgálatáért, *Dr. Komáromi István* tudományos főmunkatársnak vegyületeim molekulamodellezéséért, *Dr. Bakai-Bereczki Ilona* tudományos munkatársnak vegyületeim tömegméréseiért, *Varga Mariann* vegyésztechnikusnak a forgatásértékek méréséért és *Dr. Kiss Attila* tudományos munkatársnak az elemanalízisek elvégzéséért.

Köszönömet fejezem ki *Eszenyi Dániel* PhD hallgatónak, *Demeter Fruzsina* MSc hallgatónak, valamint az *E322-es labor valamennyi tagjának*, hogy a szürke hétköznapiakat színesebbé varázsolták, és egy igazi baráti légkört alakítottunk ki.

Hálával tartozom a *Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának és hallgatójának* a segítségükért.

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

Szeretnék köszönetet mondani a *Richter Gedeon Gyógyszergyár Kuratóriumának* predoktori ösztöndíjam odaítéléséért.

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

A kutatás részben a **TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001** azonosító számú *Nemzeti Kiválóság Program – Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése országos program* című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

TARTALOMJEGYZÉK

| | |
|---|------------|
| 1. BEVEZETÉS | 1 |
| 2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS | 2 |
| 2.1. A véralvadás | 2 |
| 2.2. Véralvadásgátlók | 4 |
| 2.2.1. A heparin | 4 |
| 2.2.2. Heparin-származékok, indirekt FXa inhibitorok | 5 |
| 2.2.3. K vitamin antagonisták, kumarinok | 8 |
| 2.2.4. Direkt trombin inhibitorok | 10 |
| 2.2.4. Direkt Xa faktor gátlók | 12 |
| 2.3. Oligoszacharidok szintézise | 13 |
| 2.3.1. Az anomer konfiguráció | 13 |
| 2.3.2 A glikozidos kötés kialakítása | 14 |
| 2.3.3. Glikozil donorok, glikozilezési módszerek | 20 |
| 2.3.3.1. Hemiacetálok | 21 |
| 2.3.3.2. Glikozil-bromidok/kloridok | 21 |
| 2.3.3.3. Glikozil-fluoridok | 22 |
| 2.3.3.4. Glikozil-imidátok | 23 |
| 2.3.3.5. n-pentenil-glikozidok | 25 |
| 2.3.3.6. Tioglikozidok | 25 |
| 2.3.3.7. Egyéb glikozil-donorok | 27 |
| 2.3.4. Aglikon transzfer | 28 |
| 3. SAJÁT VIZSGÁLATOK | 31 |
| 3.1. Célkitűzések | 31 |
| 3.2. A pentaszacharidok szintézisének terve | 33 |
| 3.3. A monoszacharidok szintézise | 36 |
| 3.3.1. Az iduronsav és glükuronsav prekursorai | 36 |
| 3.3.2. A H-egységek szintézise | 37 |
| 3.3.3. Az F-egységek szintézise | 41 |
| 3.3.4 A D-egységek szintézise | 44 |
| 3.4. A védett pentaszacharidok felépítése | 46 |
| 3.4.1. A DE diszacharid donorok szintézise | 46 |
| 3.4.2. Az FGH diszacharid akceptorok szintézise | 48 |
| 3.4.3. Védett pentaszacharidok előállítása [2+3] blokk szintézissel | 50 |
| 3.4.4. Új reakcióút kidolgozása: az L-idóz tartalmú pentaszacharid szintézise .. | 51 |
| 3.5. A pentaszacharid-triszulfonsav új szintézise | 53 |
| 3.6. A pentaszacharid-triszulfonsav szabad állapotú és antitrombinhoz kötött konformációja | 54 |
| 3.7. Az idraparinux új szulfonsav mimetikumának szintézise | 56 |
| 4. KÍSÉRLETI RÉSZ | 58 |
| 4.1. ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK: | 59 |
| 4.2. RECEPTEK: | 63 |
| 5. ÖSSZEFOGLALÁS | 103 |
| 6. SUMMARY | 106 |
| 7. IRODALOMJEGYZÉK | 110 |
| 8. FÜGGELÉK | 117 |
| I. Saját közlemények | 117 |
| II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában | 117 |
| III. Konferencia előadások és poszterek egyéb témában | 119 |
| IV. Rövidítések jegyzéke | 120 |

1. BEVEZETÉS

A tromboembóliás megbetegedések a vezető halálokok közé tartoznak a fejlett országokban. A leggyakoribb rendellenességek közé tartozik a vénás tromboembólia (VTE), mely magába foglalja a mélyvénás trombózist (DVP) és a tüdőembóliát (PE). A 2013-as adatok szerint az EU-ban minden századik ember szenved ilyen típusú megbetegedésben,¹ és mintegy fél millió ember életét követeli évente. Hozzávetőlegesen a kórházi halálozások tizedéért is ezek a kórok felelősek.² Ezek a betegségek kísérő problémaként is jelentkezhetnek más rendellenességek, például artériás fibrózis (AF) mellett. Az AF a szívritmuszavar egyik súlyos formája, mely akár végzetes is lehet. Átlagosan a népesség közel 2%-a szenved ilyen típusú betegségben, és főleg az idősebb korosztályt érinti.³ Megnövekedett kockázati tényezőként szerepel a pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, cukorbetegség, korábbi agyvérzés, átmeneti ischaemiás roham és a 65 év feletti életkor.

A problémát az érfal sérülése okozza, aminek során thrombus (vérrög) képződik, és ez súlyos esetben az ér elzáródásához, azaz trombózishoz vezet. A rögképződés kialakulhat műtétek során, de külső beavatkozás nélkül is. A leggyakoribb okok a mozgásszegény életmód, az elhízás, genetikai hajlam, de a különböző hormontartalmú gyógyszerek és élvezeti cikkek is befolyásoló tényezők lehetnek. Embólia akkor alakul ki, amikor a vérrög leszakad az érfalról, és vándorolni kezd a vérkeringés segítségével, majd egy sokkal kisebb átmérőjű érszakaszt elzár.¹ Ezen betegségek megelőzésére és kezelésére véralvadásgátlókat alkalmaznak. Ezért a jó terápiás tulajdonságú, biztonságosan alkalmazható véralvadásgátló vegyületeknek a kutatása és fejlesztése igen fontos.⁴ Az elsőként alkalmazott két típus, a heparin- és a kumarin-származékok klinikai alkalmazása közel 80 éves múltra tekint vissza, és máig a leggyakrabban alkalmazott szerek közé tartoznak.

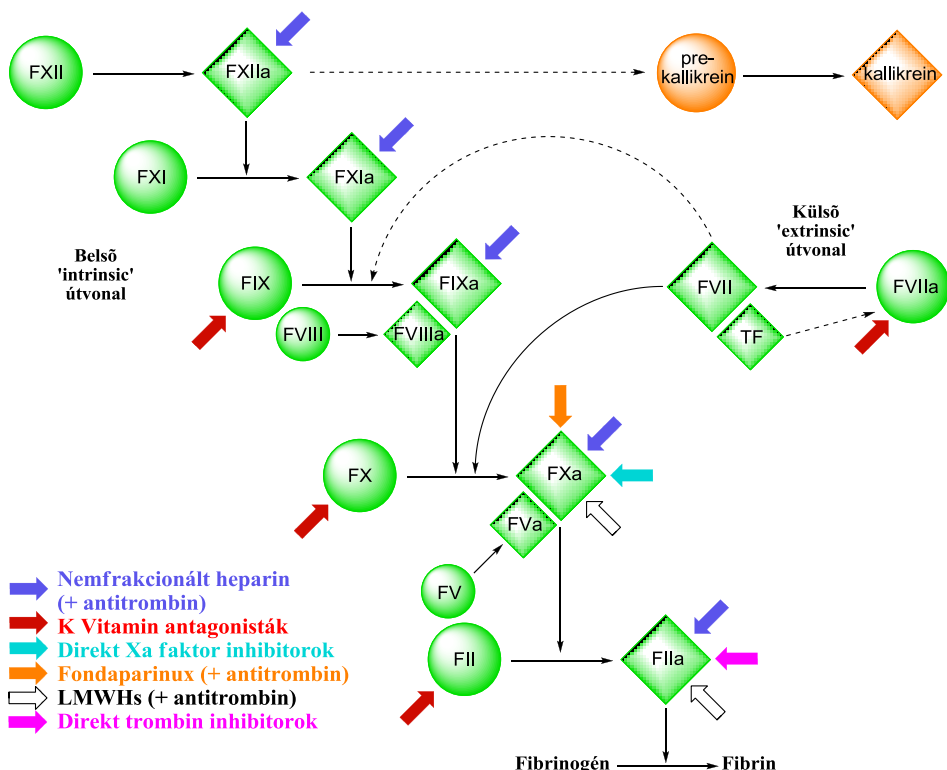
¹ Embóliát a vérrög mellett más tényező is kiválthat, például zsír, levegő vagy baktérium is.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1. A véralvadás

A homeosztázis az élő szervezet egyik fontos védekezési mechanizmusa, ami megvéd az életet fenyegető, súlyos vérvesztéstől a szöveti sérülést követően. Az érfal sérülése egy pozitív visszacsatoláson keresztül különböző válaszfolyamatokat indít be, és egy bonyolult véralvadási kaszkádrendszer alakul ki, ami két útvonalon is aktiválódik. (1. ábra). A folyamat működése során a különböző véralvadási faktorok (többségükben szerin proteáz enzimek) a következő faktor pro-formáját alakítják át aktív formává. Az egyes faktorokat római számokkal, az aktivált formákat a szám után írt kis 'a' betűvel szokás jelölni.

A belső („intrinsic”) útvonal a Hageman faktor (FXII) aktivációjával indul el, majd az enzim aktivált formája hasítja a XI-es faktort, valamint a prekallikreint (óriásfehérje). A képződő kallikrein felelős többek között a vérnyomás szabályzásáért valamint a bőr hámlásáért is. A vérnyomás csökkenése által a véráramlás sebessége szintén csökken, ez pedig kedvez a véralvadásnak. Ezzel egyidejűleg az aktivált FXI egy újabb szerin proteáz enzimet aktivál, majd ez a folyamat szekvenciálisan halad végig egészen a X-es faktorig (Stuart-Prower faktor), amely összeköti a külső és belső útvonalat. Ez az enzim (FXa) felelős a protrombin (FII) aktiválásáért. Az aktivált trombin (FIIa) hasítja a fibrinogént, és a képződő fibrin, valamint a szintén trombin által aktivált vérlemezkék együttesen képezik az alvadt vért. Az úgynevezett külső útvonal („extrinsic”, szöveti faktor útvonala) sokkal rövidebb, mint az előző, és a kiváltó tényező az endothélium sérülése vagy a hipoxiát (oxigénhiányos állapot) okozó csökkent véráram. Ilyen esetben a sérült szövet környezetében az endothélium sejtjeiből szöveti faktor (TF: tissue factor vagy FIII faktor) szabadul fel, ami komplexet képez a VII faktorról, és a képződő komplex aktiválja az X-es faktort. Ezt követően a külső és belső útvonal összekapcsolódik.⁵



1. ábra: A véralkadási kaskád egyszerűsített ábrája és a lehetséges beavatkozási pontok⁶

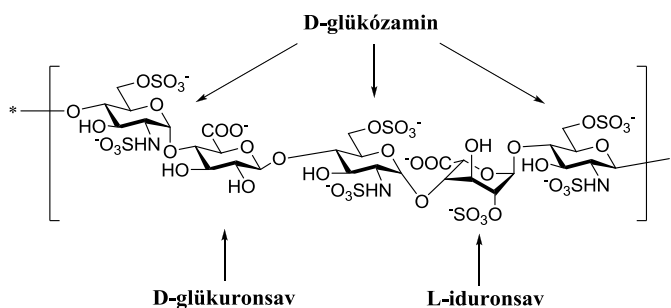
A véralkadási kaskádrendszer fontos eleme a szabályozhatóság, mely több visszacsatolás által és regulátorfehérjék segítségével valósul meg. A szöveti faktor (TF) útvonalának inhibitora például korlátozza a szöveti faktor képződését. Egy másik szabályozó fehérje az antitrombin III (AT) pedig valamennyi szerin proteáz enzimet (trombin, IXa, Xa, XIa és XIIIa faktorok) képes gátolni. A trombinhoz irreverzibilisen kötődik, gátolva azt annak feladatában, azaz a fibrinogén aktiválásában. Fontos megemlíteni, hogy az AT önmagában csak kis mértékben képes kötődni a trombinhoz, ugyanakkor heparinok (glikózaminoglikánok) jelenlétében az affinitása közel 2000-szeresére növelhető. Ezen kívül még számos regulátor enzim szabályozza az alvadásképződést. Ezeket a szabályzó anyagokat antikoagulánsoknak vagy más néven véralkadásgátlóknak nevezzük.

2.2. Vérálvadásgátlók

2.2.1. A heparin

A klinikailag legrégebben alkalmazott vérálvadásgátlók egyike a heparin. A nem frakcionált heparint (UFH) már 1937 óta alkalmazzák trombózis megelőzésére és kezelésére a gyógyászatban. A vegyületet először 1915-ben izolálták a kutya májából (a máj latinul *hepar*).

A heparin a szulfatált glikózaminoglikánok (GAGs) családjába tartozik. Szerkezetét tekintve egy nagy molekulatömegű (12-15 kDa), heterogén, lineáris és polianionos poliszacharid, mely hexuronsavak (L-iduronsav és D-glükuronsav ~9:1 arányban) és különböző mértékben szulfatált D-glükózamin egységek ismétlődéséből épül fel 1→4 glikozidos kötéssel (**2. ábra**).⁴



2. ábra: A heparin oligoszacharid egy részletének szerkezete

A heparin, amely az emberi szervezetben is termelődik, vérálvadásgátló hatását az antitrombinhoz kötődve fejt ki. Templátként szolgál az antitrombin és a trombin közötti kötés kialakulásában. Reverzibilisen kötődik az antitrombinhoz, miközben megváltoztatja annak térbeli szerkezetét, elősegítve a trombinhoz történő kötődést. Egy hármass komplex alakul ki, amiben a trombin és az AT irreverzibilisen kötődik egymáshoz. Ezután a feladatát ellátva a heparin lehasad a komplexről, és visszamarad az AT-hoz kötött trombin. Mivel a heparin csak az antitrombinon keresztül képes gátolni, indirekt inhibitornak tekinthető.

A heparin véralvadásgátlóként való alkalmazása során több probléma is felmerül. Hatása nem korlátozódik egy alvadási faktorra, ezért nem célzottan szabályoz (1. **ábra**). Heterogén jellegéből következik, hogy az izolált heparin keverék pontos összetétele nem ismert. Mivel a heparin poliszacharidok csak egyes rövid, specifikus szerkezetű szakaszai felelősek a véralvadásgátlásért, ezért minden egyes heparin adagot a dózishangolás céljából faktorozni kell. További gondot jelent, hogy használata során vérzési komplikációk léphetnek fel, legsúlyosabb esetben heparin indukálta trombocitopénia (HIT: kórosan alacsony vérlemezke szám).

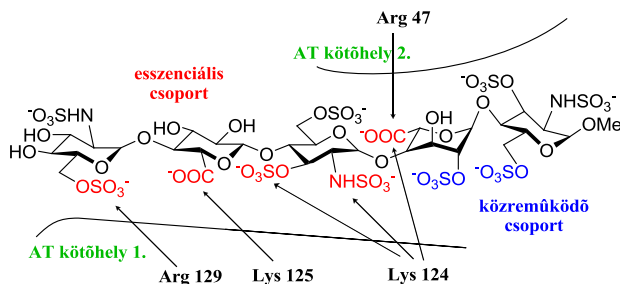
A gyógyszer minőségű heparint állati szövetekből izolálják (pl. sertés bélből vagy marha tüdőből), majd ezt követően tisztítják. Mivel a készítményben maradhatnak más típusú glikózaminoglikánok (dermatán szulfát, kondroitin szulfát),^{7,8} valamint különböző fehérje szennyezők, a használatuk során immunválasz alakulhat ki a betegnél. Jóllehet a parenterális adagolhatóság további nehézséget okoz, ez a probléma elhanyagolható, ha a beteg megtanulja az injekciós tű használatát.

2.2.2. Heparin-származékok, indirekt FXa inhibitorok

A heparin poliszacharid alkalmazásakor fellépő legsúlyosabb mellékhatás, a Heparin Indukálta Trombocitopénia (HIT) kockázata minimálisra csökkenthető a frakcionált heparinokkal. A nagy molekulásúlyú heparint különböző irányított fragmentációs eljárásoknak alávetve (salétromsavas hidrolízis illetve enzimatisz lebontás *Flavobacterium heparinum*-ból izolált heparinázzal) állítják elő a kis molekulatömegű heparinokat (low molecular weight heparins - LMWHs),^{9,10} melyek molekulatömege 2 és 3 kDa között mozog. Összehasonlítva a nem frakcionált heparinnal azt tapasztalták, hogy a csökkenő molekulatömeggel párhuzamosan csökkent a trombingátló tulajdonság, ugyanakkor nőtt a Xa faktor ellenes hatás. A fél-életidejük

gyógyszer 2001-ben került forgalomba Arixtra[®] néven. A vegyület egyszerűbb szintézisére a mai napig folynak kutatások.¹⁸⁻²⁰

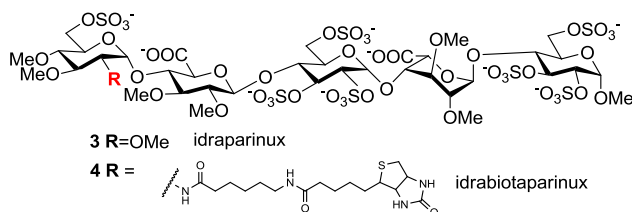
Egyszerűbb szerkezetű és hosszabb hatású (felezési idejű) hatóanyagok kifejlesztése céljából elindult a szénhidrát-fehérje kötődés tanulmányozása. A farmakofór csoportok tanulmányozása során ismertté vált, hogy a pentaszacharid néhány anionos jellegű csoportja (szulfát, karboxilát) esszenciális az AT-kötődés szempontjából. Ezek erős ionos kölcsönhatásokat alakítanak ki a fehérje lizin illetve arginin protonált amino-csoportjaival, stabil komplexet létrehozva. A vizsgálat során fedezték fel, hogy a **H**-egység 3-as helyzetében kialakított szulfátészter csoport ionos kötést tud kialakítani az antitrombin 46-os argininjével, ami jelentősen növeli a pentaszacharid-AT komplex stabilitását (4. ábra).¹⁵



4. ábra: Az aktív pentaszacharid ionos kölcsönhatásai az antitrombinnal

A vizsgálatok során kiderült, hogy az *N*-szulfátok *O*-szulfátokra cserélhetők a hatás elvesztése nélkül. Ez az eredmény vezetett el a második generációs, nem glikózaminoglikán típusú vegyületek szintéziséhez, amely típus vezérmolekulájává az idraparinux (3) vált.^{21,22} Ennél a pentaszacharid származéknál a szabad OH-csoportokat metilezték, az *N*-szulfátokat pedig *O*-szulfátokra cserélték. A módosítások lényegesen leegyszerűsítették a szintézist és nem rontottak a vegyület aktivitásán, sőt jelentősen megnövelték azt. Kiváló antikoaguláns hatása miatt elegendő volt a heti egy alkalommal

történő adagolása (2.5 mg/hét). A kimagasló biológiai hatás kiváltásában az ionos kötések mellett a hidrofób kölcsönhatások is jelentősen közrejátszanak.



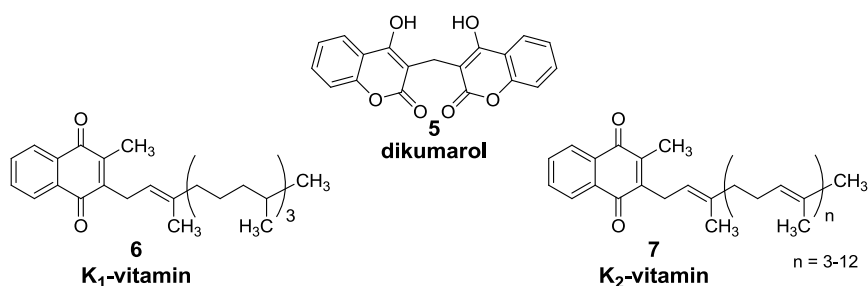
5. ábra: Az idraparinux és az idrabiotaiparinux szerkezete

A vegyület egyetlen hátrányát a hosszú felezési ideje jelenti. Klinikai vizsgálatokban a felezési időt ~66 napra becsülték emberben. Néhány esetben fellépő vérékenység a megnövekedett fél-életidő miatt kezelhetetlennek bizonyult. Annak ellenére, hogy magának az idraparinuxnak a klinikai vizsgálatait a III. fázisban lezárták,²³ a módosítására irányuló kísérletek nem szüntek meg. Egyik módosított származéka, az idrabiotaiparinux²⁴ (4) hasonló farmakokinetikai profillal rendelkezik. Ugyanakkor a **D**-egység kettes pozíciójában levő biotin lehetővé teszi a vegyület azonnali inaktiválását, és vesén keresztüli kiürülését avidin beadása után. Habár az idrabiotaiparinux rendelkezik antidótummal, és így előnyösebb az idraparinuxszal szemben, a Sanofi-Aventis ennek a vegyületnek is leállította a fejlesztését.

2.2.3. K vitamin antagonisták, kumarinok

A heparin származékok mellett a másik legrégebben alkalmazott antikoaguláns típusba a kumarin-származékok tartoznak. A kumarin felfedezése az 1920-as évek elejére tehető. Kanadai állatorvosok számoltak be tehenek pusztulásáról ismeretlen okból történő tüdővérzésben. Mint kiderült, az állatállomány csökkenéséért a rothadó szénában keletkező dikumarol (5) volt a felelős. A vegyületet 1939-ben sikerült izolálni az édes lóheréből, és a 40-es években Link munkásságának köszönhetően fény derült a dikumarol K vitamin

antagonista sajátságára. A K vitaminok (**6** és **7**) elengedhetetlenek a II-es, VII-es, IX-es és X-es faktorok májbeli képződéséhez. A dikumarol a K-vitamin-epoxid reduktáz enzim gátlása révén megakadályozza ezeknek az enzimeknek a funkcionálisan aktív formában való képződését, ezáltal pedig véralvadásgátló hatást fejt ki.



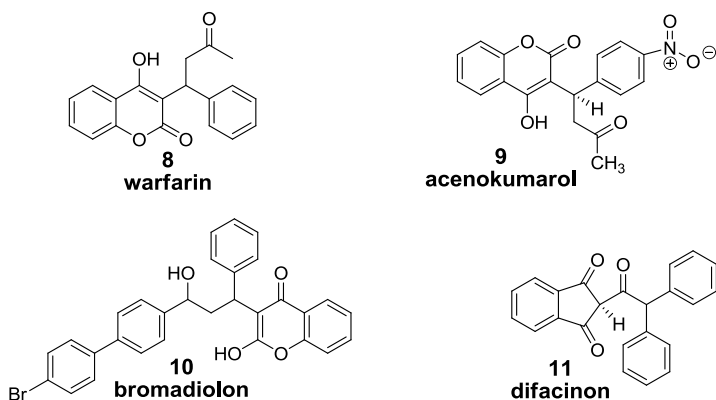
6. ábra: A dikumarol és a K-vitaminok kémiai szerkezete

A warfarin racém elegyét (**8**) mint kumarin származékot, a 40-es évektől alkalmazzák antikoagulánsként, a terápiának azonban több hátránya is van. A készítmény terápiás ablaka szűk, rendszeres kontrollt igényel, reakcióba lép ételekkel és gyógyszerekkel, hatása lassan alakul ki (maximumát 3-4 napon belül éri el), és lassan szűnik meg.ⁱ A warfarin legkevésbé előnyös tulajdonsága, hogy a vegyület metabolizmusát génpolimorfizmusok is befolyásolják, így megjósolhatatlan a farmakokinetika és -dinamika, ami miatt gyakoriak a vérzéses szövödmények. Ebből következik, hogy minden betegnél dózishangolást kell elvégezni, és az alkalmazás állandó monitorozást igényel.^{4,24}

Magyarországon jelenleg a warfarin (Warfarin Orion[®]) mellett az acenokumarol²⁵ (**9**) van kereskedelmi forgalomban Syncumar[®] néven. A warfarinhoz hasonló módon fejt ki véralvadásgátló hatását, farmakodinamikai és -kinetikai profilja is hasonló hozzá. A bromadiolon (**10**) egy második generációs 4-hidroxikumarin-származék, amit véralvadásgátló és K-vitamin antagonistá hatása miatt rágcsálóirtóként (biocid) is használnak. A difacinon (**11**,

ⁱ Lassan kialakuló hatása miatt a mai napig alkalmazzák patkányméregként.

más néven difenadion) alkalmazása szintén erre a két felhasználási területre terjed ki.



7. ábra: K Vitamin antagonisták kémiai szerkezete

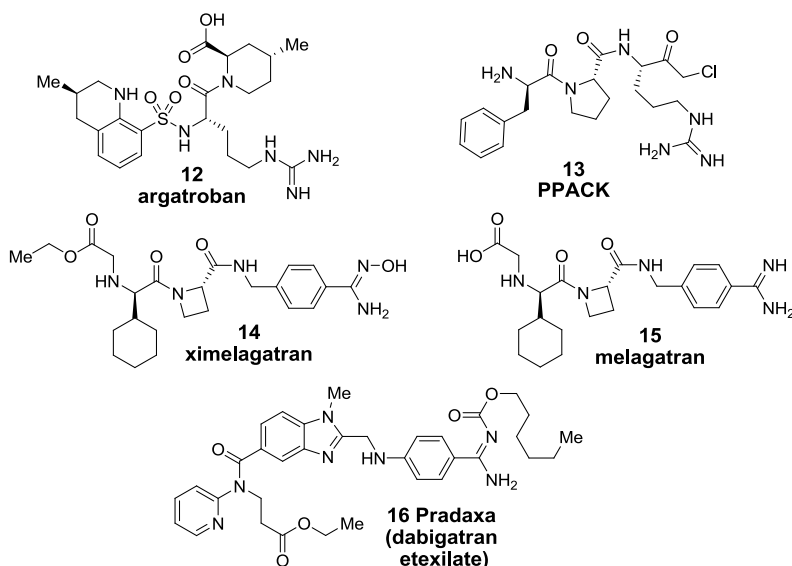
2.2.4. Direkt trombin inhibitorok

A véralvadási kaszkád egyik potenciális beavatkozási pontja a trombin, így az új antikoagulánsok kutatásának egyik irányvonalát a közvetlen trombin inhibitorok jelentik. A jelenkori direkt trombin gátlók a hirudin nevű fehérje fejlesztéséből nőttek ki.

Az orvosi piócát (*Hirudo medicinalis*) szinte minden kultúra használta különböző orvosi célokra, például visszérproblémák és vérbőség kezelésére. A véralvadásgátlással kapcsolatos első feljegyzések azonban csak a 19. század végére tehetők. Megfigyelték, hogy a piócacsípést követően nehezen lehetett csillapítani a vérzést. Jacoby a pióca fejéből véralvadásgátló hatású hatóanyagot izolált, és ezt az anyagot később a pióca után elnevezték hirudinnak. Szerkezetét tekintve ez egy 65 aminosavat tartalmazó polipeptid. A trombin fibrinogén kötőhelyéhez kötődik irreverzibilisen, ráadásul gátolja a trombin aktív centrumát is. Így bivalens és nagy szelektivitású antikoagulánsnak tekinthető.⁵ A heparin származékokkal szemben a hirudin előnye, hogy nincs szükség az antitrombinra, ezért direkt gátlószernek minősül. F. Markwardt az 1960-as években további

tanulmányokat folytatott a hirudinnal kapcsolatban, és kullancsból egy másik polipeptid típusú vegyületet (idoxin) is izolált.

Már az 1980-as évek közepén fáradoztak a hirudin rekombináns változatának létrehozásán és egyszerűbb szerkezetű mimetikumok előállításán. Az első vegyületek, a hirudinhoz hasonlóan direkt bivalens reverzibilis trombingátlók voltak rövid fél-életidővel (kb. 25 perc). Ilyen például a bivalirudin. A bivaluridin kötődése reverzibilis. A trombin hasítani képes, és a képződött fragmensek affinitása kicsi a trombinhoz. A bivaluridin életideje rövid és a szerkezetből gyorsan kiürül, így az előbbi okból gyakori adagolást igényel.



8. ábra: Közvetlen trombingátló hatású molekulák szerkezete

A kutatás az orális készítmények terén a kis molekulatömegű molekulák ($<500 \text{ g mol}^{-1}$) fejlesztése irányába indult el, mivel azok képesek a gyomron keresztül felszívódni és bejutni a véráramba. Ilyenek voltak az első monovalens inhibitorok, amelyek csak a trombin aktív centrumához kötődnek. Mivel az aktív centrumban a trombin a fibrinogént az arginin és glicin aminosavak között hasítja, az újabb terápiás készítmények bázikus arginin származékok voltak.

Ennek a generációnak az egyetlen tagja, ami végigjutott a klinikai fejlesztésen az argatroban **(12)** volt, ami viszont csak parenterálisan adagolható **(8. ábra)**.

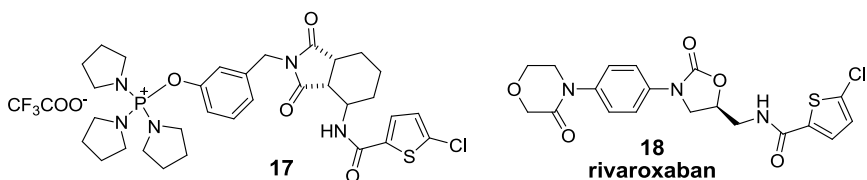
A tripeptid típusú készítmények közül a PPACK **(13)** bizonyult a leghatékonyabb inhibitornak mely a trombint irreverzibilisen gátolja. Az első ilyen trombin inhibitor, ami eljutott a klinikai vizsgálatokig a ximelagatran **(14, Exanta)**. Erősen lipofil sajátosságának köszönhetően jól használható prodrug, ami a felszívódást követően gyorsan lebomlik aktív metabolitjára, a melagatranra **(15)**. Májmérgező hatása miatt azonban 2006-ban leállították a fejlesztését.

2008-ban a Boehringer Ingelheim piacra dobta az első orálisan adagolható direkt trombin inhibitor Pradaxa[®] (dabigatran etexilate, **16**) néven. A dabigatran egy prodrug, melynek aktív metabolitja észteráz-közvetített hidrolízis által gyorsan szabadul fel. Ez a vegyület hatékony, szelektív, kompetitív, reverzibilis direkt inhibitor. Gátolja a szabad trombint, a fibrinhez kötődött trombint, valamint a vérlemezkék trombin által kiváltott aggregációját.⁵

2.2.4. Direkt Xa faktor gátlók

A heparin származékok indirekt inhibitorai a Xa faktornak, de az elmúlt évtizedben megjelentek az orális direkt Xa-gátlók is. Ezek a vegyületek nem igényelnek antitrombint a biológiai hatás kiváltásához, így közvetlenül gátolják a véralvadást. A Xa faktort nem csak a plazmában és a protrombinképző komplexben, hanem a thrombusban is gátolják, mivel kis molekulatömegük révén oda is penetrálnak. A vegyületek fejlesztésénél figyelembe vették, hogy a korábban ismert potenciális FXa inhibitorok amidint vagy más erősen bázikus csoportot tartalmaznak, melyek a természetes szubsztrát (protrombin) arginin mimetikumaként szolgálnak. Másik szempont az orális biohosszfelezési idő volt. Elsőként egy foszfónium-sót **(17)** próbáltak ki, mely kiválóan gátolta a Xa faktort, ugyanakkor az erős bázikusság miatt az orális hasznosulása elégtelen volt. Számos változtatás után jutottak el a rivaroxabanhoz **(18)**, egy

ortoszubsztituált morfolinon származékhoz. A vegyület orálisan adagolható és *in vitro* (~10000-szer nagyobb szelektivitás más szerin proteáz inhibitorral szemben) és *in vivo* körülmények között is hatékonynak bizonyult. Biztonságosnak és jól tolerálhatónak mutatkozott széles dózistartományban. Magyarországon gyógyszerkészítményként Xarelto[®] néven került forgalomba. Az egyetlen hátránya talán az antidotum hiánya lehet, azonban gyorsan kiürül a szervezetből (felezési ideje 6 óra). Jelenleg az egyik leggyakrabban alkalmazott vegyület pitvar-fibrillációban szenvedő betegek kezelésére.⁶



9. ábra: Direkt (közvetlen) Xa inhibitorok szerkezete

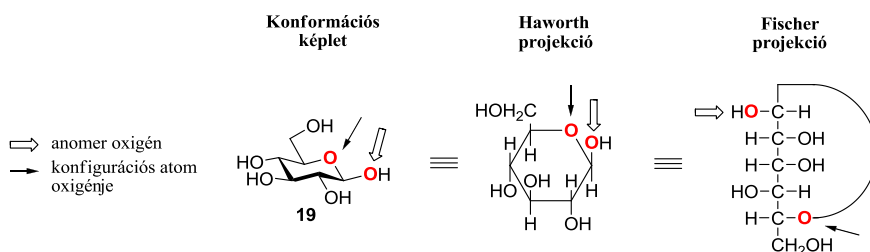
2.3. Oligoszacharidok szintézise

2.3.1. Az anomer konfiguráció

Az oligoszacharidokban a monomer egységek glikozidos kötésekkel keresztül kapcsolódnak egymáshoz. A glikozilezési reakciókban azt az egységet, amelyik a glikozidos szénatomjával vesz részt a kötés kialakításában glikozil donornak nevezzük, és glikozil akceptornak azt, amelyik valamelyik hidroxilcsoportján keresztül kapcsolódik. A glikozidos kötés kialakulása során kétféle sztereoizomer képződése lehetséges, attól függően, hogy a glikozil donor anomer pozíciójában,ⁱ milyen a kialakuló kötés térállása. A képződő sztereoizomerek α - és β -anomerek lehetnek, ezek definiálása az anomer

ⁱ A monoszacharidok a legtöbb esetben gyűrűs formában vannak jelen a természetben. A hemiacetálos gyűrűzárás során keletkező kiralitáscentrumot anomer centrumnak nevezik.

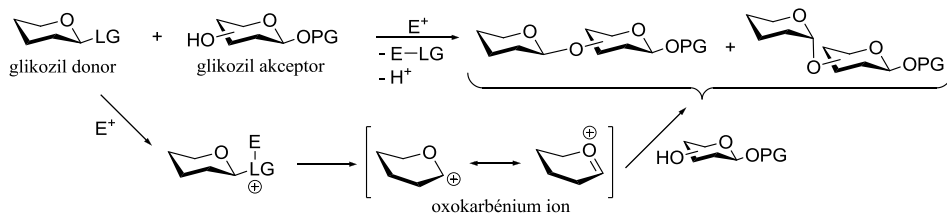
szénatom és a konfigurációs atomⁱ közötti kapcsolat alapján történik. Az α -anomerben a konfigurációs atom oxigénje és az anomer oxigén egy oldalon helyezkedik el a Fischer projekcióban, a β -anomerben pedig ellentétes elhelyezkedésűek.



10. ábra: Anomer konfiguráció meghatározása a β -D-glükopiranoz (19) példáján

2.3.2 A glikozidos kötés kialakítása

A legtöbb esetben a glikozilezési reakció mechanizmusa S_N1 . A reakció első lépése a glikozil donor aktiválása, vagyis az anomer csoport lehasadása egy elektrofil támadást követően. A képződő glikozilium kation (oxokarbénium ion) ezután reagál az akceptor megfelelő hidroxilcsoportjával. Az anomer centrum mindkét irányból megközelíthető az akceptor molekula számára, és így α - és β -anomer is képződhet (11. ábra).

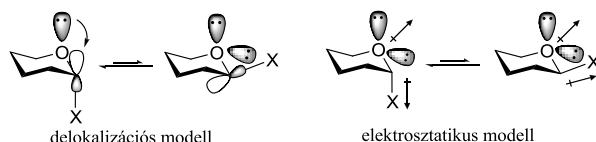


11. ábra: A glikozilezési reakció

ⁱ A konfigurációs atom a legnagyobb helyetszámu kiralitás centrum, és ez határozza meg, hogy a vegyület a D vagy L sorozatba tartozik. Ha a Fischer projekcióban a konfigurációs atomhoz kapcsolódó oxigén jobb oldalt helyezkedik el, akkor a cukor a D-sorozathoz tartozik.

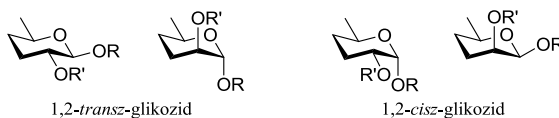
Látható, hogy a donor anomer konfigurációja nincs hatással a kialakuló kötés térállására. A glikozilezés sztereoselektivitását közvetlenül az anomer effektus, és a donor anomercentrumának szomszédságában jelenlévő csoport résztvevő vagy nem résztvevő jellege határozza meg.

A delokalizációs modell szerint az anomer effektus egy stabilizáló kölcsönhatás, ami az axiális térállású glikozidos kötés kialakulásának kedvez. Az elmélet szerint a gyűrűs oxigénatom nemkötő elektronpárja (HOMO: n) és a glikozidos kötés lazító pályája (LUMO: σ^*) között átlapolás valósul meg, és a kialakuló delokalizáció elősegíti az axiális kötés kialakulását. Az elektrosztatikus modell szerint minél elektronegatívabb az X-csoport, annál kedvezőbb az axiális térállás. Ennek az oka, hogy axiális helyzetben kisebb elektrosztatikus taszítás érvényesül a parciálisan negatív X-csoport és a gyűrűs oxigénatom nemkötő elektronpárja között.



12. ábra: Az anomer effektus

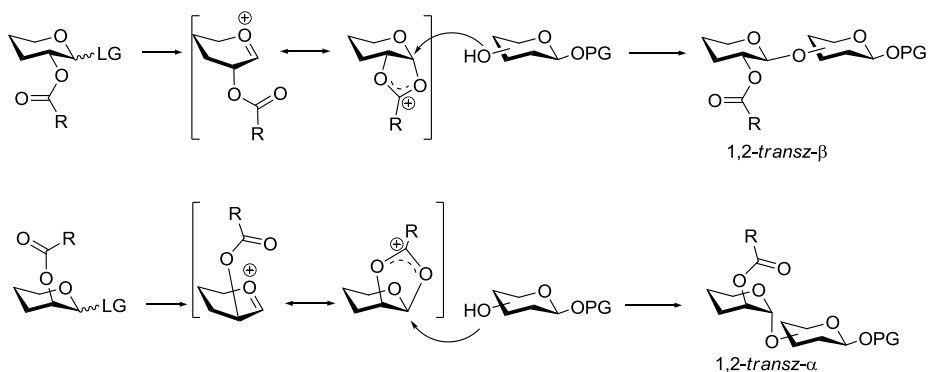
A glikozidos kötés és a szomszédos C-2 szubsztituens térállása alapján a következő kötéstípusokat különböztethetjük meg (13. ábra):



13. ábra: A glikozidos kötés típusai

- β -1,2-*transz*-glikozidok (pl. β -D-glüko- és galaktopiranozidok)
- α -1,2-*transz*-glikozidok (pl. α -D-manno- és α -L-ramnopiranozidok)
- α -1,2-*cisz*-glikozidok (pl. α -D-glüko-, galaktopiranozidok)
- β -1,2-*cisz*-glikozidok (pl. β -D-mannopiranozid)

A résztvevő jelleggel rendelkező szomszédos csoportok (észter típusú, leggyakrabban acetyl) az 1,2-*transz*-glikozidok képződésének kedveznek. A glikozil donorból aktiválás hatására intramolekuláris reakcióban gyűrűs dioxokarbénium-ion képződik, ami lefedi az anomer centrum egyik oldalát. Ezután a nukleofil csak az ellenkező irányból képes megközelíteni az anomer centrumot és a képződő glikozilezett termék 1,2-*transz* térállású lesz. Glikozilezési reakciókban C-2 szomszédos csoport közreműködésével β -1,2-*transz*-glikozidok (pl. β -D-glüko- és galaktopiranozidok) és α -1,2-*transz*-glikozidok (pl. α -D-mannopiranozidok) szintetizálhatóak (14. ábra).



14. ábra: A C-2 résztvevő csoport irányító hatása

Könnyen belátható, hogy a szomszédos csoport nem résztvevő jellege szükséges, de nem elégséges feltétele az 1,2-*cisz*-glikozidok előállításának. Az anomer effektus irányító hatása miatt az α -D-glükózidos és galaktózidos kötés viszonylag könnyen alakul ki, ugyanakkor β -1,2-*cisz*-glikozidos kötés (pl. β -D-mannozidok) kialakulását az anomer effektus nem segíti elő, mert az ellentétes izomer képződésének kedvez. Mivel C-2 résztvevő csoporttal sem irányítható, így a glikozilezés során az ilyen típusú glikozidos kötések kialakítása jelenti a legnagyobb kihívást.

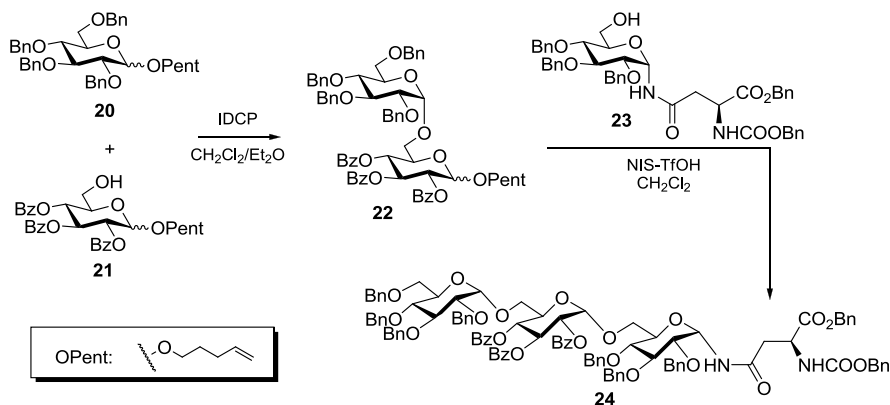
Mai ismereteink szerint a glikozilezési reakció sztereokémiai kimenetelét döntően a donor molekulából képződő oxokarbénium ion

konformációja határozza meg.²⁶⁻²⁸ Ha a legalacsonyabb energiájú konformációban a glikozidos centrum inkább az α -oldalról közelíthető meg, akkor α -szelektivitás érvényesül, ellenkező esetben pedig β -szelektivitás. Az intermedier konformációja mellett más paraméterek is képesek befolyásolni a reakció kimenetelét, így a glikozid-képzési reakció alapos tervezést igényel.

Glikozilezési reakcióban mindig két polifunkciós vegyületet szeretnénk reagáltatni egymással, ez pedig szükségessé teszi a megfelelő védőcsoportok alkalmazását. Egy adott glikozil donorhoz alaposan meg kell tervezni a glikozil akceptort (vagy fordítva), melyeknek a reaktivitása egymáshoz van hangolva. Az akceptor glikozilezendő hidroxiljának kivételével valamennyi OH-csoportot megfelelően védeni kell, ahogyan a glikozil donor összes alkoholos hidroxilcsoportját is. Figyelembe kell venni, hogy a donor esetében alkalmazott védőcsoportok elektronos hatásuk révén befolyásolhatják a különböző konformerek energiataralmát. Így az anomer centrumtól távol elhelyezkedő csoportok is rendelkezhetnek irányító hatással.

Az úgynevezett „armed-disarmed” (felfegyverzett-lefegyverzett)²⁹ elmélet alapján az elektronküldő csoportokkal ellátott donorok (armed) szelektíven aktiválhatóak olyan donorok mellett melyek elektronszívó-csoportot (disarmed) tartalmaznak.³⁰ Az elektronszívó csoportok jelenlétében a pozitív töltéssel rendelkező oxokarbénium intermedier destabilizálódik, és ez a hatás annál erősebb, minél közelebb helyezkedik el az elektronszívó csoport. Ez a módszer kiválóan alkalmazható one-pot szintéziseknél, ahol például szelektíven aktiválhatunk egy benzilezett, armed *n*-pentenil glikozid donort (**20**) az ugyanolyan távozócsoportot tartalmazó acilezett, disarmed akceptor (**21**) jelenlétében. Ennek köszönhetően a disarmed pentenil donor szabad hidroxilcsoportja szelektíven glikozilezhető az armed donorral. A glikozidos kötés kialakulása után újabb akceptort (**23**) adva a reakcióelegyhez a kevésbé reaktív donor (**22**) is aktiválható egy erősebb promoter rendszer³¹ vagy polárosabb oldószer hozzáadása³² után (**15. ábra**).

A védőcsoportok megfelelő megválasztásával az akceptor molekula reaktivitása szintén befolyásolható. Az elektronküldő sajátosságú védőcsoportok növelik a molekula nukleofil jellegét, és így reaktívabbá teszik.

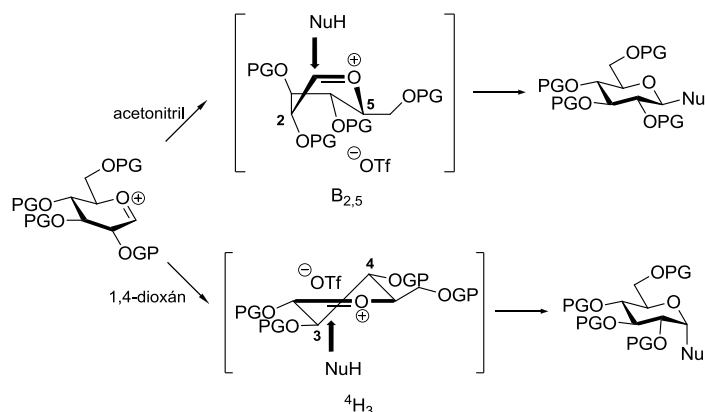


15. ábra: Armed-disarmed donorok glikozilezési reakciója

Az oldószer megválasztása szintén fontos része a glikozilezések tervezésének. Nem csak reakcióközegként vesznek részt a reakcióban (bár lényeges, hogy oldja az akceptort és a donort is), de befolyásolhatják a molekulák reaktivitását és a reakció sztereoszelektivitását is. Az oldószer polaritása alapvetően a reakció sebességét befolyásolja. A poláros oldószerek stabilizálják a töltéssel rendelkező intermedier képződését, így gyorsítják a reakciót.³³ A sztereoszelektivitás befolyásolását az átmeneti állapotok konformációs állapotának különböző mértékű stabilizációjával képesek elérni (16. ábra).²⁶⁻²⁸

Glükózil-triflát modell kvantumkémiai és molekuladinamikai számításaiból kapott eredmények alapján az acetonitrilben végzett glikozilezés során az aktív oxokarbénium ion legalacsonyabb energiaállapotú formája a B_{2,5} kád konformáció, amelyhez α -oldalról koordinálódik a triflát-ellenion és az intermediert az akceptor csak β -oldalról képes megközelíteni. Éter típusú

oldószerekben azonban a 4H_3 félszék konformáció a stabil, melyhez β -oldali ellenion tartozik így az intermedier csak az ellenkező irányból támadható.



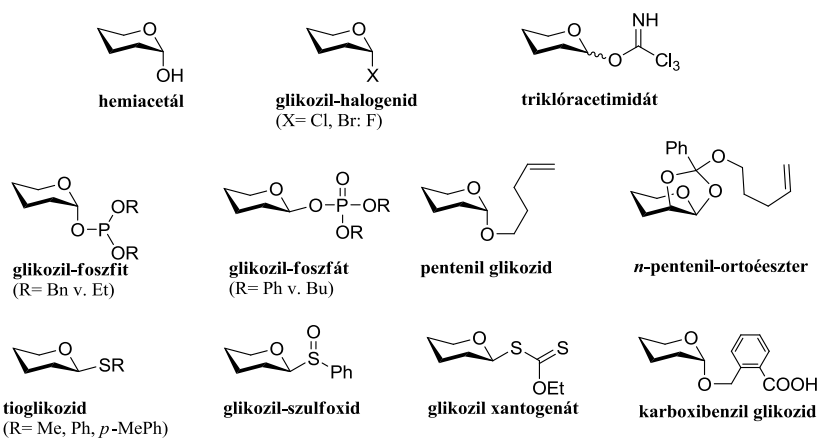
16. ábra: Az oldószerek sztereoirányító hatásának magyarázata a *konformer és ellenion eloszlás hipotézis*²⁶ alapján

A glikozilezési reakciók megvalósíthatóak szinte minden hőmérsékleten. A hőmérséklet megválasztását a kiindulási anyagok stabilitása és reaktivitása határozza meg. A kevésbé reaktív donorok/promoter rendszerek esetében a magas hőmérséklet szükséges, míg reaktívabb rendszerek esetében alacsonyabb hőmérséklet is elegendő. Az alacsony hőmérséklet előnye, hogy elkerülhetők a mellékreakciók, például a védőcsoportok lehasadása. A hőmérséklet is befolyással lehet a reakció sztereoselektivitására. Az alacsonyabb hőmérséklet a kinetikus terméknek kedvez, míg magasabb hőmérsékleten a termodinamikailag stabilabb termék a kedvezményezett.

A glikozilezési reakciók nagyon érzékenyek a reakcióközeg nedvességtartalmára. A víz maga is potenciális nukleofil, ez pedig nemkívánatos mellékreakciókhoz vezethet. Ezért a reakciókat megelőzően a kiindulási anyagokat, oldószereket és eszközöket alaposan meg kell szárítani. A reakciót többnyire aktivált molekulaszita (kristályos alumíniumszilikátok) jelenlétében végzik a nedvességtartalom csökkentése céljából.

2.3.3. Glikozil donorok, glikozilezési módszerek

A glikozilezési reakció lejátszódásához szükséges, hogy a donor anomer pozíciójában könnyen aktiválható, jól távozócsoport legyen. Így ennek a csoportnak a megválasztása kulcsfontosságú a glikozilezés hatékonysága szempontjából. Abban az esetben, ha a szintetizálni kívánt oligoszacharidot tovább kívánjuk építeni és donorként használni, az akceptor molekulát olyan anomer védőcsoporttal kell ellátni, ami jó távozócsoport vagy könnyen azzá alakítható.



17. ábra: Leggyakoribb anomer-helyzetű távozócsoportok

A glikozil donorok egyik nagy csoportját képezik azok a vegyületek, melyek nagyon jó távozócsoporttal vannak ellátva (pl.: glikozil-imidátok, bromidok, kloridok, foszfítok). Ezek kialakítása általában közvetlenül a glikozilezés előtt történik és csak donorként alkalmazhatóak. A másik nagy csoportot képezik a „stabil” vagy potenciális távozócsoportok (pl. fluoridion, pentenil-, alkil/ariltio- vagy foszfátcsoporthoz). Ezek előnye, hogy anomer védőcsoportok is, így egyfelől alkalmazhatóak akceptoron is, másrészt viszont megfelelő aktiválást követően jó távozócsoporttá alakíthatók, vagy akár le is cserélhetők valamilyen más jó távozócsoportra (17. ábra)

2.3.3.1. Hemiacetátok

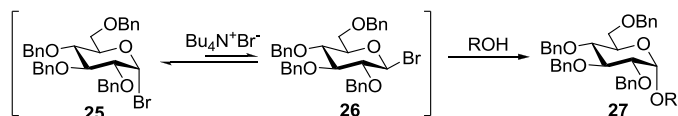
A klasszikus Fischer-féle glikozilezés³⁴ során szabad cukrok és alkoholok savkatalizált egyensúlyi reakcióban glikozidokká alakíthatóak. A savkoncentráció és a reakcióidő változtatásával befolyásolható a képződő glikozid gyűrű-tagszáma és a reakció sztereoselektivitása. A nagy savkoncentráció és a hosszú reakcióidő a termodinamikailag stabilabb piranóz gyűrűnek és α -glikozid kialakulásának kedvez.

Ez a módszer csak egyszerű glikozidok előállítására alkalmas, és főleg oligoszacharidok kiindulási anyagainak nagy mennyiségben történő előállítására használják. Bonyolultabb szerkezetű oligoszacharidok is szintetizálhatóak difenil-szulfoxid és trifluormetánszulfonsav-anhidrid hozzáadásával úgynevezett dehidratív glikozilezési reakcióban. Ebben az esetben a hemiacetátból nagyon hatékony donor (glikozil-szulfónium-triflát) képződik *in situ*.³⁵

2.3.3.2. Glikozil-bromidok/kloridok

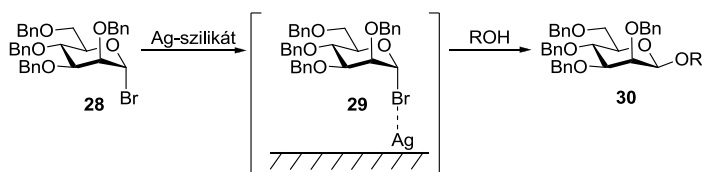
Bonyolultabb glikozidok szintézisére először glikozil-bromidokat és -kloridokat alkalmaztak donorokként, és hosszú időn keresztül csak ezek voltak hozzáférhetőek. Előnyük, hogy jelentős reaktivitással és elfogadható stabilitással rendelkeznek, de mindkét tulajdonságot jelentősen befolyásolják a molekulán alkalmazott védőcsoportok. A Koenigs-Knorr³⁶⁻³⁸ reakció az egyik legkorábbi glikozilezési módszer, melynek során nehézfém-sók (pl.: Ag_2CO_3 , AgO , HgBr_2 ,³⁹ CdCO_3)⁴⁰ jelenlétében reagáltatják a glikozil halogenidet az akceptorral. Számos aktivátort használtak, de az első jelentős előrelépést az oldható promoterek bevezetése jelentette: Zemplén $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ -ot,⁴¹ Helfrich^{42,43} aprotikus poláros oldószerben savmegkötő jelenlétében $\text{Hg}(\text{CN})_2$ katalizátort használt.⁴² A leghatékonyabb nehézfém-só katalizátornak az AgOTf ⁴⁴⁻⁴⁷ bizonyult, mellyel a reakció sztereoselektivitását is jelentősen lehetett növelni. Lemieux⁴⁸ vezette be az *in situ* anomerizáción alapuló glikozilezési módszert, mely kiválóan alkalmas α -1,2-*cis*-glikozidok előállítására (18. ábra). A módszer lényege egy Bu_4NBr

által katalizált egyensúly, ami a termodinamikailag stabilabb α -halogenid és a reakcióelegyben kis koncentrációban jelenlevő, reaktívabb β -anomer között valósul meg. A β -halogenidből *cisz*-glikozid képződik, mivel az ehhez vezető átmeneti állapot energiája a legalacsonyabb.



18. ábra: *In situ* anomerizáció keresztül végbemenő glikozilezés

A glikozil-bromidok reaktív akceptorokkal reagáltatva alkalmasak lehetnek β -1,2-*cisz*-glikozidok előállítására is. Aktivátorként oldhatatlan ezüst-szilikátokat alkalmaznak. Ebben az esetben a szénhidrát molekula a bróm atomon keresztül koordinálódik az ezüsthöz, és így leárnyékolja a molekula α -oldalát. A nukleofil csak az ellenkező irányból, a β -oldalról érkezik, és így β -mannozidok nyerhetők (19. ábra). A reakció hátránya, hogy általában nem teljesen sztereoselektív.



19. ábra: β -mannozidok előállítása

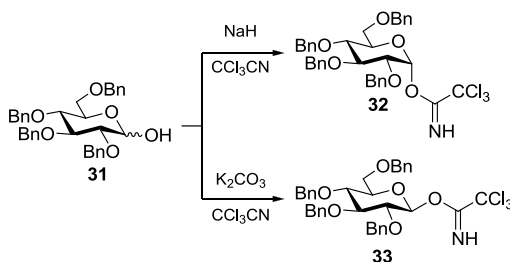
2.3.3.3. Glikozil-fluoridok

A glikozil-fluoridok⁴⁹⁻⁵⁰ a bromidokhoz/kloridokhoz képest sokkal stabilabbak és kevésbé reaktívak. Így a hagyományos Koenigs-Knorr reakcióban nem alkalmazhatóak, ugyanakkor nagyobb stabilitásuk miatt előfordulhatnak akzeptorként is. Aktiválásuk speciális körülmények között történik, fluorofil Lewis-savakat igényel. Az első ilyen aktivátor SnCl_2 és AgClO_4 kombinációja

volt, de később alkalmaztak TMSOTf-ot,⁵¹ Tf₂O-et,⁵² BF₃·Et₂O-ot⁵³ és számos ritkaföldfém-sót⁵⁴ is.

2.3.3.4. Glikozil-imidátok

A glikozil-imidátok széles körben alkalmazott donorok, a legismertebb képviselőjük a Schmidt által kifejlesztett triklór-acetimidát (**32**, **33**).⁵⁴ Közepesen jó stabilitással rendelkező, oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítható származékok. Könnyű előállításuk és aktiválhatóságuk miatt igen hatékony donorok. Szintézisük közvetlenül a kapcsolást megelőzően történik hemiacetátból (**31**) és triklór-acetonitrilből bázis jelenlétében (**20. ábra**).



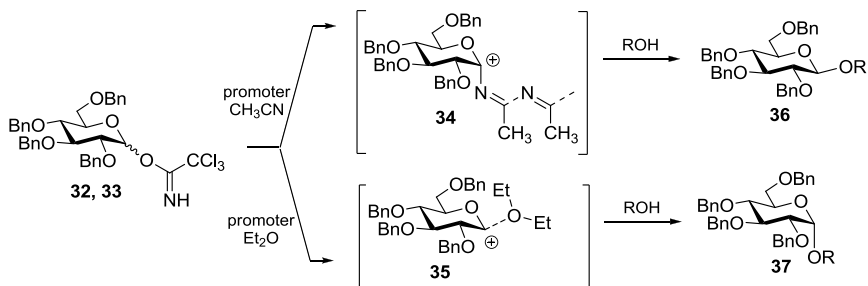
20. ábra: Triklór-acetimidátok előállítása

A reakció sztereoszelektivitása függ a bázis minőségétől: NaH aktiválás mellett a termodinamikailag stabilabb α -anomer képződik, K₂CO₃ bázis jelenlétében a képződő termék a β -anomer. Ha DBU-val aktiváljuk a reakciót, a két anomer keverékét kapjuk.

Aktiválásuk Lewis-savakkal történik, de a reakció sztereoszelektivitása erősen függ a reakció körülményeitől (a donor konfigurációjától, az alkalmazott promotertől és oldószertől). Kezdetben *p*-TsOH-at és BF₃·Et₂O-t⁵⁵ használtak katalizátorként, később számos más protikus és Lewis-savat (AgOTf,⁵⁶ ZnBr₂,⁵⁷ Sn(OTf)₂)⁵⁸ is kipróbáltak, és jelenleg a leggyakrabban alkalmazott promoter a TMSOTf.^{58,59} A triklór-acetimidátok glikozilezéseiről is elmondható, hogy C-2

résztevőcsoport jelenlétében, az 1,2-*transz*-glikozidok képződése a kedvezményezett.

A C-2 nem-résztevő csoportot tartalmazó vegyületek esetében, gyenge Lewis-savak jelenlétében és apoláris oldószerben alacsony hőmérsékleten végzett glikozilezés mechanizmusa inkább S_N2 jellegű, és inverzióval megy végbe. Magasabb hőmérsékleten függetlenül a donor konfigurációjától α -glikozidok képződése a kedvezményezett. Triklór-acetimidátok anomer keverékéből (**32**, **33**) is nagy sztereoszelektivitással állíthatók elő α -glikozidok (**36**) Et₂O oldószerben,⁶⁰ míg C-2 nem résztvevő csoport mellett acetonitrilben a β -glikozid (**37**) képződik (**21. ábra**). A reakciók sztereoszelektivitását korábban az oldószer α - (**34**) illetve β -oldali (**35**) részvételével magyarázták. A legújabb elméletek szerint (lásd **16. ábra**) a reakció sztereokémiai kimenetelét az oldószer nem közvetlenül, hanem az átmeneti állapotok különböző konformációs formáinak különböző mértékű stabilitásán keresztül befolyásolja.²⁶

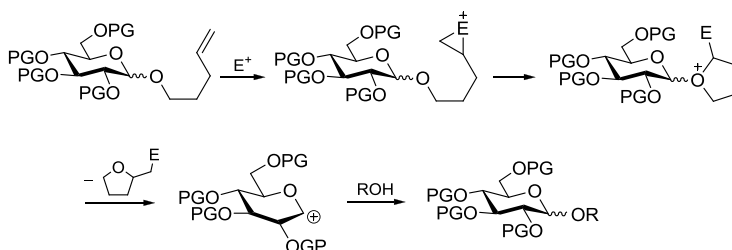


21. ábra: Oldószer sztereoszelektív hatása triklór-acetimidát donorokkal végzett glikozilezésekben

Triklór-acetimidát formában csökkent reaktivitású származékok (pl. uronsavak) valamint 2-amino-2-dezoxi vegyületek is hatékonyan alkalmazhatók glikozil donorként.⁶¹

2.3.3.5. *n*-pentenil-glikozidok

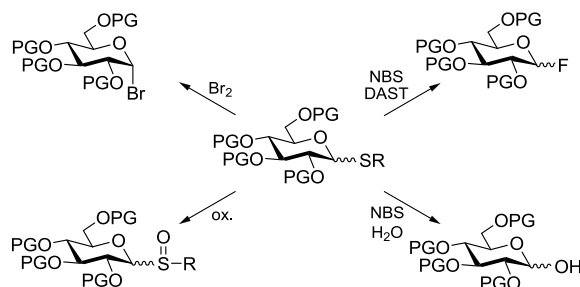
A stabil glikozil donorok egyik csoportját a Fraser-Reid által bevezetett *n*-pentenil-glikozidok jelentik. Nagy stabilitásuk ellenére könnyen aktiválhatóak a kettős kötés halogénezásával, majd egy ciklizációs és eliminációs reakciót követően generálódik az aktív glikozilium kation (**22. ábra**). A leggyakoribb katalizátorok az NBS, a jodónium dikollidin perklorát vagy NIS katalitikus mennyiségű protikus (TfOH) vagy Lewis-sav ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) jelenlétében. Ezeknél a donoroknál vezette be Fraser-Reid az említett armed-disarmed fogalompárt is (lásd **15. ábra**).²⁹



22. ábra: Az *n*-pentenil-glikozidok aktiválása

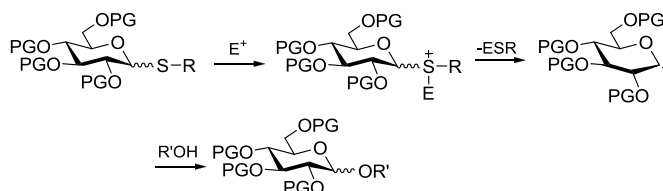
2.3.3.6. *Tioglikozidok*

A stabil glikozil donorok másik és talán a legsokoldalúbb csoportját a tioglikozidok alkotják. Szelektív aktiválhatóságuk és rendkívüli stabilitásuk számos kémiai manipulációval (védőcsoport-kémia és glikozilezési reakció egyaránt) szemben alkalmassá teszi őket arra, hogy akár akceptorként is használhatóak legyenek. Másik nagy előnyük, hogy közvetlenül átalakíthatóak más glikozil donorokká (**23. ábra**). Így elemi brómmal, könnyen képezhető a megfelelő glikozil-bromid, NBS jelenlétében DAST-tal a fluorozott termék,⁶² vízzel pedig a hemiacetált izolálhatjuk. A kénatom oxidációjára is lehetőség van, mely során glikozil-szulfoxidok és/vagy -szulfonok szintetizálásra van lehetőség.



23. ábra: Tioglikozidok átalakítása más glikozil donorokká

A leggyakrabban előforduló tioglikozidok a metiltio-,⁶³ etiltio-⁶³ és feniltio-⁶⁴ glikozidok. Aktiválásuk tiofil reagensekkel (tipikusan soft jellegű elektrofilek) történik enyhe reakciókörülmények között (24. ábra).



24. ábra: Tioglikozidok aktiválása

Az első katalizátorok nehézfémek sói voltak (HgSO_4 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, HgCl_2).⁶⁴ Mivel a hozamok nem voltak magasak, ezek a vegyületek nem bizonyultak elég hatékonynak ahhoz, hogy általános módszerként alkalmazhassák őket. A 80-as évek egyik jelentős előrelépése a Lönn által bevezetett MeOTf promoter volt. A módszer a kénatom metilezésén alapult. A másik irányvonalat továbbra is a soft elektrofilekkel történő aktiválás jelentette. Az első ilyen típusú aktivátorok a metilszulfanilező reagensek (pl. dimetil(metiltio)sulfónium-trifluormetánszulfonát DMTST)⁶⁵ voltak. Később használtak arilszenil típusú promotereket (*N*-fenilszenilftálimid-trimetilszililtriflát)⁶⁶ és számos halogénező szert (NBS,⁶⁷ NIS-TfOH⁶⁸) is. Az NIS-TfOH promoter kombináció még ma is az egyik legelterjedtebb módszer tioglikozidok aktiválásra, de elterjedtek olyan a kombinációk is, ahol a TfOH-t lecserélték különböző Lewis-savakra (TMSOTf,

AgOTf, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). A jódónium-ion forrás szintén lecserélhető egyéb, jódot tartalmazó reagensekre (jódbenzol, ICl, IBr).

2.3.3.7. Egyéb glikozil-donorok

Tioglikzidokból oxidációval (pl. *m*-CPBA,⁶⁹ *tert*-butilhidroperoxid,⁷⁰ NaOCl/metalloporfirinek⁷¹) glikozil-szulfoxidok⁷² szintetizálhatóak. A szulfoxidok a tioglikozidoknál és a szulfonoknál reaktívabb donorok, ezért a glikozilezési reakciókat alacsony hőmérsékleten végzik. Aktiválásukra leggyakrabban Tf_2O /DTBMP promoter elegyet alkalmaznak, de történhet TMSOTf/trietil-foszfát⁷³ reagensekkel is.

A *meta*-klórperbenzoesavval (*m*-CPBA) történő oxidáció során a glikozil-szulfoxid tovább oxidálódhat a megfelelő szulfonná. Az oxidáció más oxidálószerekkel is megvalósítható, pl. $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ reagensekkel semleges reakciókörülmények között.⁷⁴ A glikozil-szulfonok – összehasonlítva a szulfoxidokkal – kevésbé reaktív donorok. Piridil-szulfonok aktiválására $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ alkalmaznak.⁷⁵ Néhány glikozil-szulfon származékot potenciális antibakteriális szerként tartanak számon, mivel gátolják a bakteriális sejtfal bioszintézisét.⁷⁶

A Sinaÿ által bevezetett glikozil-ditiokarbonátok (xantogenátok) alkilszulfanilező promoterek (DMTST vagy metilszulfanil-triflát – MeSOTf ⁷⁷ vagy fenilszulfanil-triflát – PhSOTf ⁷⁸) jelenlétében hatékonyan aktiválható donorok.

A 2'-karboxibenzil-glikozidokat⁷⁹ (CB) észter formában alakítják ki. A sav-felszabadítást követően a karboxil-csoport aktiválása Tf_2O -del és 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridinnel (DTBMP) történik (**25. ábra**).



25. ábra: A 2'-karboxibenzil donorok aktiválása

A karboxibenzil-csoport vegyes anhidridet képez a TfOH-val majd egy intramolekuláris nukleofil támadást követően laktongyűrű formában lehasad a szénhidrát molekuláról, generálva az aktív glikozílium kationt. Az ilyen típusú donorok kiválóan alkalmasak β -mannozidok szintézisére.

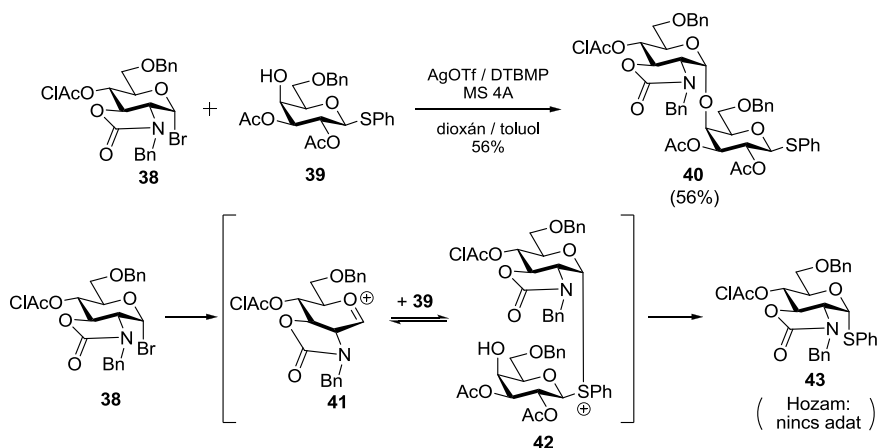
A glikozil-foszfátokat Hashimoto vezette be az oligoszacharid kémiába glikozil donorként.⁸⁰ A stabil donorok közé sorolhatóak, glikozilezési reakciókban akceptorként is alkalmazhatóak. Számos természetes vegyület szintézisére használják.

2.3.4. Aglikon transzfer

A tioglikozidokat széleskörűen alkalmazzák a többlépéses oligoszacharid szintézisekben glikozil donorként és akceptorként egyaránt. Ennek több oka is van, egyrészt könnyen alakíthatóak ki, másrészt a már említett stabilitásuk is kedvezővé teszi használatukat. Reaktívabb donorok (triklóracetimidát, halogenidek, szulfoxidok) szelektív aktiválása könnyen megvalósítható tioglikozid akceptorok jelenlétében a hőmérséklet és a promoter megfelelő megválasztásával. Szelektív aktiválhatóságuk további előnyt biztosít számukra.

A tioglikozidok sokoldalú alkalmazhatósága ellenére akceptorként történő használatuk során komoly problémát jelenthet az aglikon transzfer mellékreakció.^{81,82} Ilyenkor az alkil(aril)-szulfanil csoport az akceptor molekula anomer pozíciójából átvándorol a donor molekula anomer pozíciójába. Aglikon transzfer mellékreakciót tapasztaltak például Manabe és munkatársai a **39**-es feniltio-galaktozid akceptor glikozilezése során (**26. ábra**). A glikozil donor (**38**) aktiválását követően a glikozílium kation (**41**) kétféleképpen reagálhat az akceptor molekulával. Ha az akceptor a szabad hidroxilcsoportjával *O*-nukleofilként vesz részt a reakcióban, akkor a megfelelő diszacharid (**40**) képződik. Ugyanakkor az akceptor molekula *S*-nukleofilként is viselkedhet a reakcióban, ekkor egy szulfónium ion (**42**) alakul ki, amely kétféleképpen

alakulhat tovább. Ha a donor anomer szénatomja és a kén közötti kötés hasad, visszkapjuk az akceptor molekulát (**39**) és az aktivált donort (**41**). A másik esetben a kén és az akceptor anomer szene között hasad a kötés, és a reakcióban aglikon transzfer melléktermék (**43**) képződik.



26. ábra: A 40-es diszacharid előállítás (fent) és a glikozilezés során lejátszódott aglikon transzfer mellékreakció mechanizmusa (lent)⁸³

Számos tényező befolyásolhatja, hogy az akceptor *O*- vagy *S*-nukleofilként vesz részt a glikozilezésben.⁸⁴ A kompetitív reakciókban a kén és az oxigénatom relatív reaktivitása a kulcstényező. Az oxigén nukleofil jellegét befolyásolja, hogy ekvatoriális vagy axiális csoportról van-e szó. Függ az elhelyezkedésétől a gyűrűn, és a szomszédos csoportok méretétől és elektronos természetétől is. A kén nukleofilitását az aglikon szterikus és elektronos tulajdonsága határozza meg leginkább, ugyanakkor ugyanúgy befolyásolhatja az alkil-szulfanil csoport sztereokémiája (ekvatoriális vagy axiális) és a szomszéd csoport minősége is.

A reakció kimenetele függ a reakciókörülményektől is. Magasabb hőmérsékleten a termodinamikai kontroll érvényesül, ami az „erősebb” nukleofilnak kedvez. Hatással lehet a reakció kimenetelére az oldószer, az aktiváló reagens és a glikozil donor is. Alacsonyabb hőmérsékleten a kinetikus

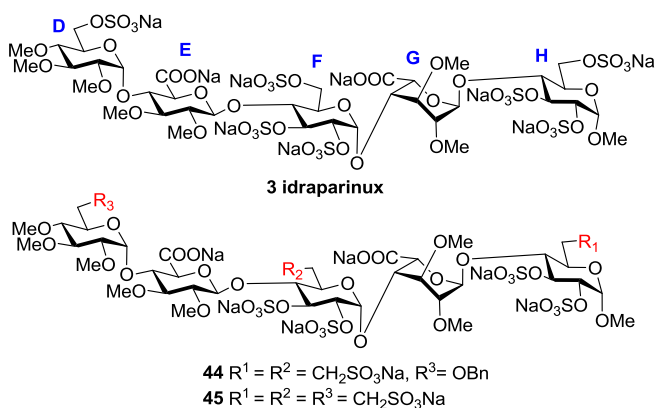
kontroll érvényesül és mivel a C-S kötés hasadása disarmed tioglikozidok esetén túl lassú, ebből következik, hogy nem történik transzfer glikozilezés.⁸⁵ Ezt a megközelítést kihasználva meggátolható a mellékreakció alacsonyabb hőmérsékleten.

Egy másik lehetőség a mellékreakció elkerülésére olyan akceptorok alkalmazása, melyek esetében a kénatom nagy térkitöltésű csoportot (pl. 2,6-dimetilfenil) tartalmaz.⁸⁴ Sztérikus okok miatt a donor molekula nem képes megközelíteni az akceptor molekula kénatomját, és így nem tud kialakulni a szulfónium kation.

3. SAJÁT VIZSGÁLATOK

3.1. Célkitűzések

A kutatócsoportunkban évek óta foglalkozunk heparin antikoagulánsok előállításával. Olyan oligoszacharid származékok szintézisét végezzük, melyek egyes szulfátészter-csoportjait izoszter szulfonátometil-csoportra cseréljük. Az ilyen csoportokat tartalmazó molekulák ellenállóbbá válhatnak az észterázok és szulfatázok hidrolitikus hasításával szemben, ezáltal biztosítva, hogy a molekula az aktív formájában maradjon a szervezetben. Az elmúlt években két vérálvadásgátló hatással rendelkező pentaszacharid-szulfonsavat (**44**, **45**) állítottak elő a kutatócsoportban, melyekben az **F**, **H** és a **D**, **F**, **H** glükóz egységek 6-*O*-szulfát-csoportjait szulfonátometil-csoportra cserélték (**27. ábra**).



27. ábra: Az idraparin és a korábban előállított pentaszacharidok szerkezete

Elvégezve ezeknek a vegyületeknek az *in vitro* vérálvadásgátló vizsgálatát, jelentős eltérést tapasztaltak a két molekula aktivitásában. A triszulfonsav (**45**) gyengébb, a diszulfonsav (**44**) pedig jobb aktivitást mutatott a referencia vegyületekhez (**2**, **3**) képest. (**1. táblázat**).⁸⁶

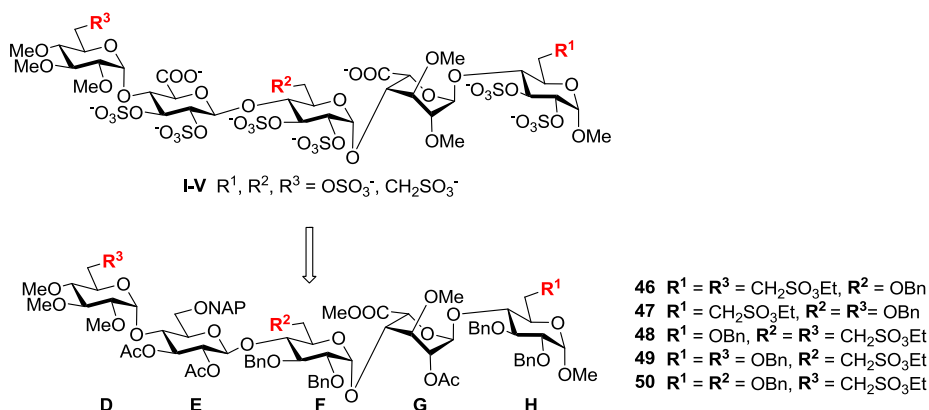
| | Anti-Xa aktivitás (U/mg) |
|--|--------------------------|
| Arixtra (2) | 1195±189 |
| idraparinux (3) | 1911±193 |
| pentaszacharid-diszulfonsav (44) | 2153±153 |
| pentaszacharid-triszulfonsav (45) | 384±139 |

1. táblázat: A pentaszacharidok heparinra vonatkoztatott Xa-gátló aktivitása

Nyilvánvalóvá vált, hogy a szulfátészter-csoportok cseréje jelentősen befolyásolja az aktivitást, és a lecserélt csoportok száma és pozíciója is meghatározó. A rutin NMR vizsgálatok alapján a **44-es** és **45-ös** vegyületek térszerkezete jelentősen eltér, és feltehetőleg ez okozza a vegyületek eltérő biológiai hatását. E feltételezés bizonyítása és a hatás-térszerkezet összefüggések pontosabb megértése céljából elhatároztuk a pentaszacharidok antitrombinnal való kölcsönhatásának részletes vizsgálatát. Mivel a pentaszacharid-triszulfonsavból (**45**) nem állt rendelkezésünkre a vizsgálatokhoz szükséges mennyiség, ezért **PhD kutatásaim során az egyik feladatom a 45-ös vegyület nagyobb mennyiségben történő előállítása volt, lehetőség szerint új, hatékonyabb útvonalon.**

A pentaszacharid-diszulfonsav kiváló antikoaguláns aktivitása arra készítetett minket, hogy folytassuk a kutatást, és további szulfonsav-izoszter származékokra is kiterjesszük a hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatát. Így célul tűztük ki az idraparinux primer helyzetű szulfátészter csoportjainak szisztematikus cseréjével valamennyi lehetséges mono- és diszulfonsavⁱ szintézisét (**28. ábra**). Ez öt új vegyületet jelent (**I-V**), amelyek szintézise a **46-50** védett pentaszacharidokból megvalósítható. **Következő feladatom ezen pentaszacharid-izoszter prekursorok (46-50) szintézise volt a további átalakításokhoz szükséges mennyiségben. Ezen feladat végrehajtására hatékony szintézistervet kellett kidolgoznom.**

ⁱ Az idraparinux 2-es és 3-as pozícióiban is lehetséges a szulfát-észter – szulfonátometil-csoport csere, azonban ez az értekezés ezen származékok szintézisét nem tárgyalja.

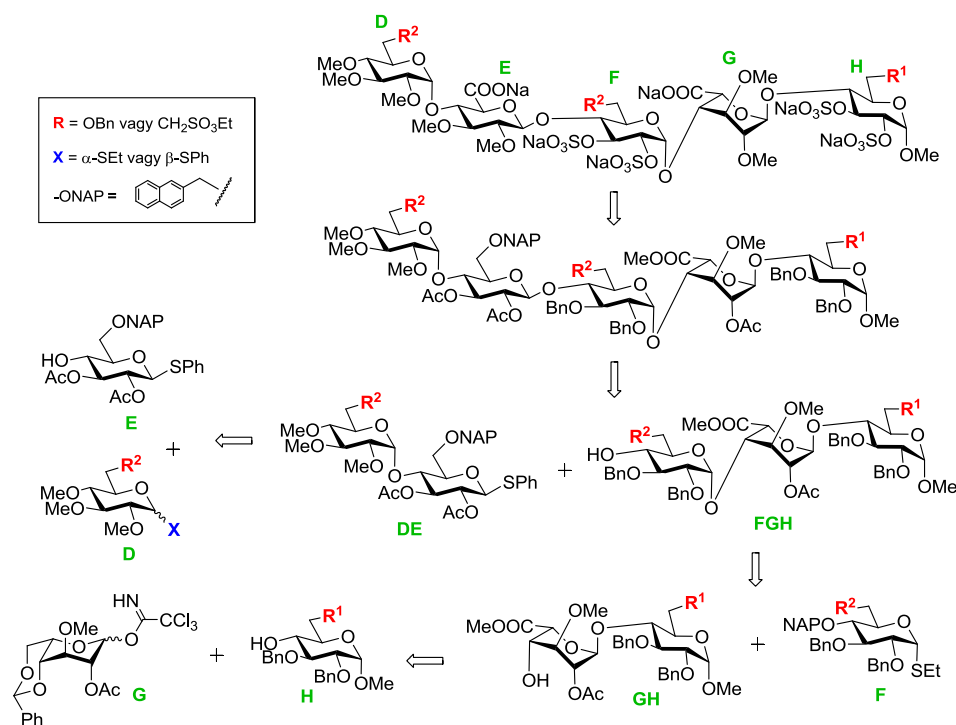


28. ábra: A tervezett pentaszacharid-szulfonsav izoszterek

3.2. A pentaszacharidok szintézisének terve

Minden pentaszacharid regioizomer szintézise önmagában közel 40 lépés, így az egyenkénti előállításuk nagy munka lenne, különösen akkor, ha minden származékot más-más úton, különböző építőelemekből állítanánk elő. Ezért a pentaszacharid sorozat retroszintetikus analízise alapján olyan moduláris szintézistervet dolgoztunk ki, amely közös szintetikus blokkokra épül (29. ábra), és ezek előállításához mindösszesen csak nyolc monoszacharidra van szükségünk (30. ábra). A szintézisek során állandó védőcsoportként benzil, ideiglenes védőcsoportként pedig acetil és 2-naftilmetil-csoportok használatát terveztük. A benziléterek nagy stabilitású védőcsoportok, ugyanakkor enyhe körülmények között eltávolíthatóak, lehetővé téve a szulfátészterek kialakítását a végtermékekben. Másik szerepük a F-egységeken az α -szelektivitás biztosítása a glikozilezési reakciókban. Az acetil védőcsoportok szelektíven eltávolíthatók a benziléterek mellől, így megvalósítható a metiléter-csoportok szelektív kialakítása a szükséges pozíciókban. Emellett a C2-helyzetű acetilek biztosítják a szelektív 1,2-*transz*- β -interglikozidos kötések kialakítását. Korábbi tapasztalatok azt mutatták, hogy a monoszacharid uronsav donorok csökkent reaktivitásuk miatt glikozilezési reakciókban csak korlátozottan alkalmazhatóak.⁸⁷ Ezért úgy döntöttünk, hogy a karboxil-csoportokat csak

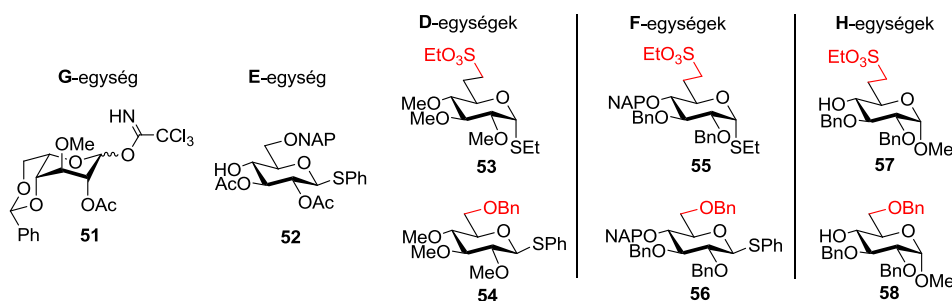
oligoszacharid szinten alakítjuk ki. A D-glükuronsav egység prekursor formájában a primer hidroxilcsoportot 2-naftilmetil-éterrel terveztük védeni, mivel az a benziléterek mellől szelektíven eltávolítható. Az L-idóz építőelemet (G egység) a GH diszacharidban kívántuk uronsavvá oxidálni.



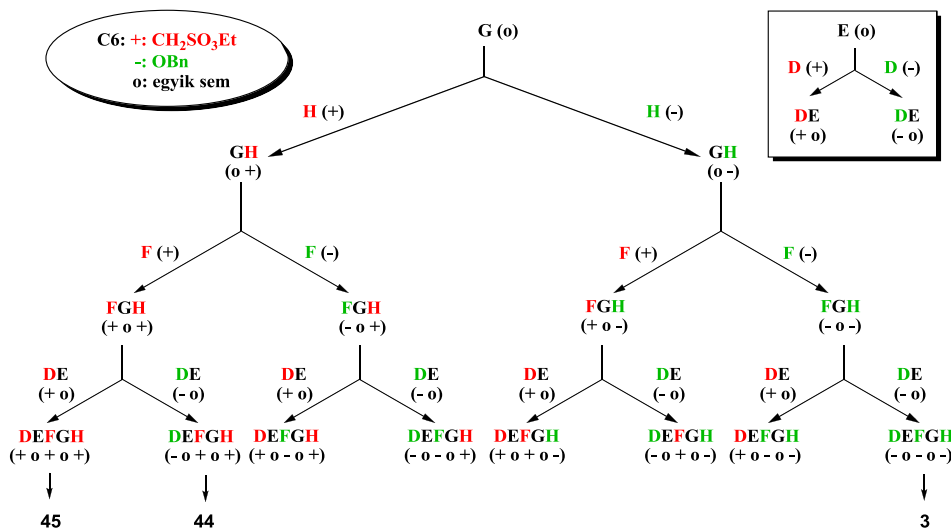
29. ábra: Szulfonátometil-csoport(ka)t tartalmazó pentaszacharidok retroszintetikus analízise

Ahogy a retroszintetikus ábra mutatja, a védett pentaszacharidok előállíthatók **DE** diszacharid donorok és **FGH** triszacharid akceptorok [2+3]-as kapcsolásával. A **DE** diszacharid donor tovább bontható egy glükuronsav prekursor akceptorra (**E**) és a megfelelő tioglikozid donorra (**D**). Az **FGH** triszacharid **F** monoszacharid donorra és az iduronsav-tartalmú **GH** diszacharid akceptorra tagolható. A **GH** diszacharid akceptor is tovább bontható egy iduronsav-prekursor donorra (**G**) és egy D-glükóz akceptorra (**H**).

Tehát a szintézis során szükségünk volt az L-iduronsav (**G**) és D-glükuronsav (**E**) egységek megfelelően védett prekursoraira (**51** és **52**), valamint a **D**-, **F**- és **H**-monomerek 6-szulfonátometil-csoporttal ellátott és szulfonsavat nem tartalmazó változataira (**53-58**, 30. ábra).



Ennek a nyolc monoszacharid építőelemnek a megfelelő kombinációjával előállíthatók a pentaszacharidok szintéziséhez szükséges di- és triszacharid blokkok (**DE**, **GH** és **FGH**).

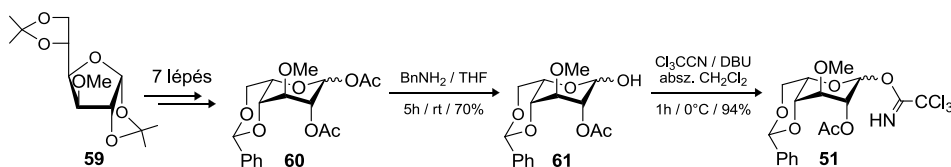


A pentaszacharid-sorozat szintézisének moduláris jellegét mutatja be a **31. ábra**. Látható, hogy a nyolc monoszacharid építőelemből osztásos technikával kétféle **DE** diszacharid és négyféle **FGH** triszacharid blokk állítható elő oly módon, hogy az uronsav prekursorokat (**G** és **E**) szulfonsav-tartalmú (+) és szulfonsavat nem tartalmazó (–) glükóz egységekkel kapcsoljuk össze. A **DE** diszacharid donorok és az **FGH** triszacharid akceptorok megfelelő kombinálásával sikeresen szintetizálható valamennyi védett pentaszacharid.

3.3. A monoszacharidok szintézise

3.3.1. Az iduronsav és glükuronsav prekursorai

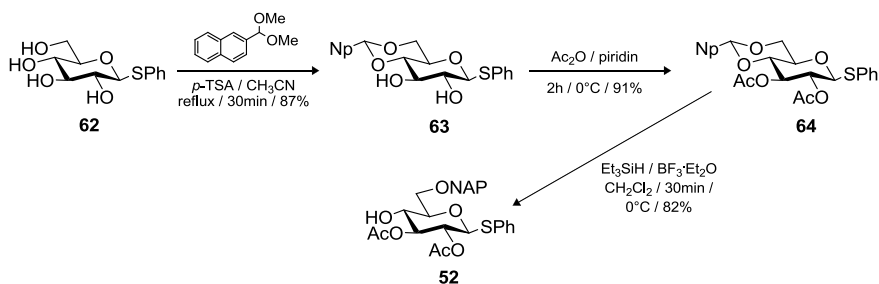
Az L-idóz egység (L-iduronsav prekursor) szintézisét 1,2:5,6-di-*O*-izopropilidén- α -D-glükofuranóz származékból (**59**) valósítottuk meg. Hét lépésben alakítottuk át a **60**-as vegyületté irodalmi példák alapján.^{11,22,87} A következő lépésben szelektíven eltávolítottuk az anomer acetil-csoportot, majd a képződött hemiacetálból (**61**) triklór-acetonitrillel képeztük a megfelelő triklór-acetimidát donor anomer keverék formájában (**51, 32. ábra**).



32. ábra: Az L-idóz (G-egység) szintézise

A glükuronsav prekursoraként (**E** egység) olyan vegyületre volt szükségünk, amelyet először akceptorként és a későbbiekben oligoszacharid szinten donorként (**DE** diszacharid) is alkalmazni tudunk. A választásunk a könnyen szintetizálható β -feniltio-glikozidra (**62**) esett. A vegyületet egy korábbi közleményünk alapján állítottuk elő (**33. ábra**).⁸⁸ A szabad tioglikozidot (**62**) első lépésben 2-naftaldehid-dimetilacetállal reagáltattuk savas körülmények között, és megkaptuk a megfelelő 4,6-acetál származékot (**63**). Ezt követően

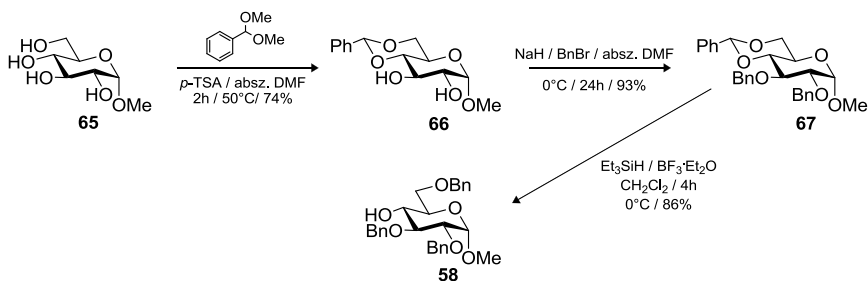
bázis katalizálta reakcióban a két szabad hidroxilcsoportot ecetsavanhidriddel acetileztük (**64**). A szintézis utolsó lépése az acetál-védőcsoport szelektív nyitása volt redukzív körülmények között, trietil-szilán és bór-trifluorid dietil-éterát reagens eleggyel (**52**). A 2-OAc csoporttól azt vártuk, hogy résztvevő jellege miatt a későbbi [2+3]-as glikozilezési lépésben biztosítja a reakció megfelelő sztereoszelektivitását.



33. ábra: Az E-egység szintézise

3.3.2. A H-egységek szintézise

A szulfonsav nélküli **H**-egység szintézisét korábbi munkánk alapján⁸⁹ a 4,6-*O*-benzilidén acetál (**66**) képzésével kezdtük metil- α -D-glükopiranozidból (**65**) kiindulva (34. ábra).



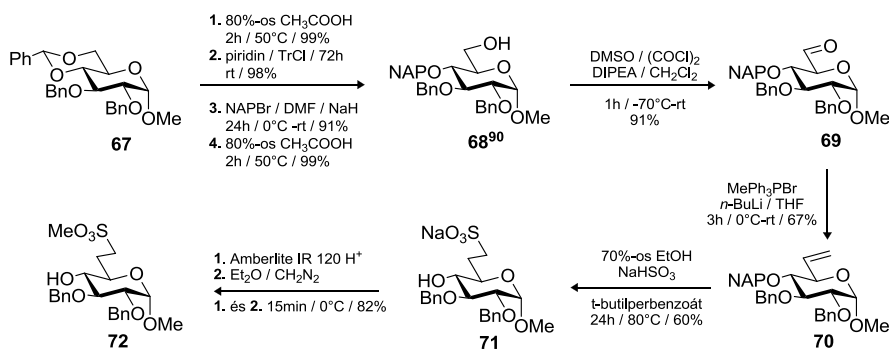
34. ábra: A szulfonsav nélküli H-egység szintézise

A következő lépésben bázikus közegben benzileztük a 2-es és 3-as hidroxilcsoportot benzil-bromiddal (**67**). A benzilidén gyűrű redukzív nyitásával

szelektíven felszabadítottuk a 4-es hidroxilcsoportot, megkapva így a tribenzilezett glikozil akceptort (**58**).⁸⁹

A pentaszacharidok előállításánál az egyik kulcslépést a szulfonátometil-csoportok bevitele jelenti, amit minden egység esetében monoszacharid szinten valósítottunk meg. A védett pentaszacharid származékok megfelelő mennyiségben (~1 gramm) történő szintéziséhezⁱ az építőelemeket 5-10 grammos tételben kellett előállítanunk. Ennek megvalósítására hatékony módszert kellett kidolgoznunk a szulfonátometil-csoport bevitelére.

A szulfonsav-tartalmú **H**-egység szintézisét korábban a **67**-es származékból kiindulva valósították meg a kutatócsoportban, a **35. ábrán** bemutatott módon.⁸⁶



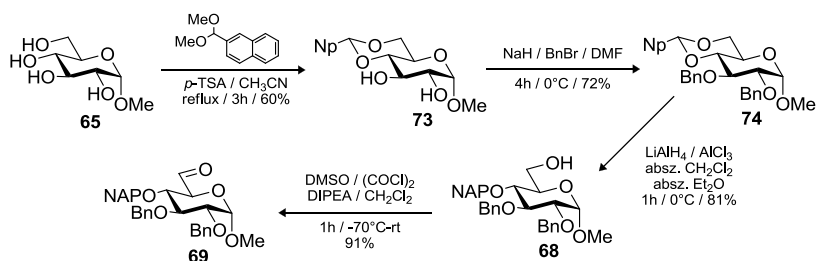
35. ábra: A szulfonsav-tartalmú **H**-egység korábbi szintézise hidrogénszulfid addícióval

A szulfonsav-funkció bevitele kettős kötésre történő NaHSO_3 addícióval történt, és a terméket só formájában (**71**) kapták meg. A só forma csak nagyon korlátozottan használható akceptorként, ezért a vegyületet metil-észterré (**72**) alakították. A szulfonátometil-csoport kialakítására a NaHSO_3 addíciós módszer a cukorgyűrű bármely pozíciójában alkalmazható, de jól látható, hogy a reakcióút viszonylag hosszú, és az egyes lépések után a vegyületek tisztítása

ⁱ Mivel pentaszacharid szinten még nyolclépéses átalakítás szükséges a végtermékig, ezért szükséges a védett pentaszacharidokból a ~1 grammos tétel előállítása.

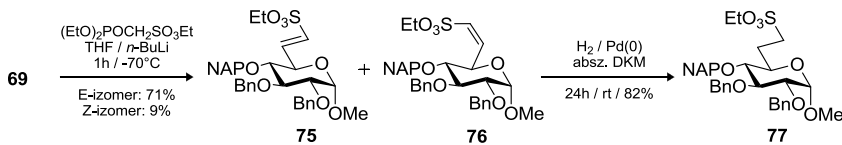
illetve izolálása körülményes. További hátrányt jelent, hogy tioglikozidokra nem alkalmazható, mivel az addíciós lépésben szükséges *t*-butil-perbenzoát az anomer csoport kénatomját is oxidálja.

A (Wittig)-Wadsworth-Horner-Emmons (WHE) reakció jól alkalmazható akár szekunder helyzetben is, és az előbbi módszerrel szemben tioglikozidok esetében is. A **H**-egység új szintéziséhez ezt a módszert választottuk. Ennél a reakcióútnál a kiindulási anyagunk a már korábban is használt **69**-es származék volt, ezt azonban egy új, a korábbinál három lépéssel rövidebb szintézisúton állítottuk elő (**36. ábra**).



36. ábra: A WHE-reakcióra alkalmas H-egység szintézise

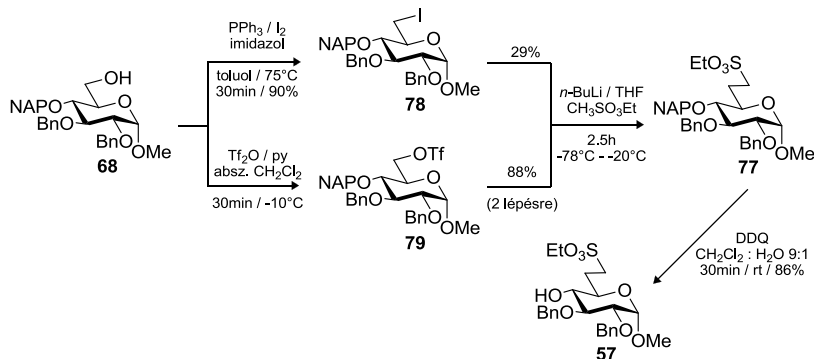
A **69**-es dialdóz WHE olefinezési reakciójában az *E*- és *Z*-izomerek (**75**, **76**) 8:1 arányú keveréke képződött (**37. ábra**). Mindkét vegyületet felhasználva a kettős kötés katalitikus hidrogénezésével jutottunk el a szulfonsav-tartalmú **H** építőelemhez (**77**).



37. ábra: WHE reakció szulfonátometil-csoport bevitelére

Habár a WHE reakcióval jó hozammal (utolsó 3 lépés összhozama: 64%) sikerült előállítani a vegyületet, úgy döntöttünk, hogy még egyszerűbb útvonalon, nukleofil szubsztitúcióval is megkíséreljük a szintézist. A nukleofil

szubsztitúciós reakció előnye, hogy mindössze két lépésben megvalósítható. Először a szabad hidroxilcsoportot jó távozócsoporttá alakítjuk, majd lítiált metánszulfonsav-etilészterrel ($\text{LiCH}_2\text{SO}_3\text{Et}$) végrehajtott nukleofil szubsztitúcióval kapcsoljuk a cukorgyűrűhöz a szulfonátometil-csoportot. Távozócsoportot tekintve a választásunk a gyakran alkalmazott jodidra és trifluormetán-szulfonátra (triflát) esett. Mindkét távozócsoport kialakítása jó hozammal ment végbe (**78**, **79**), és mindkettőből sikeresen szintetizáltuk a célvegyületet (**57**). A triflát származékkal kiváló hozammal játszódtott le a reakció, azonban a jód származék nem bizonyult elég reaktívnak, és a terméket csak gyenge hozammal sikerült kinyerni. 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinon (DMPU) hozzáadásával igyekeztünk növelni az alkilező ágens reaktivitását, viszont jelentős hozamnövekedést nem sikerült elérnünk. Ezért a célvegyület nagyobb mennyiségű szintézisére a trifláton keresztüli nukleofil szubsztitúciót választottuk (**38. ábra**).



38. ábra: WHE reakció szulfonátometil-csoport bevitelére

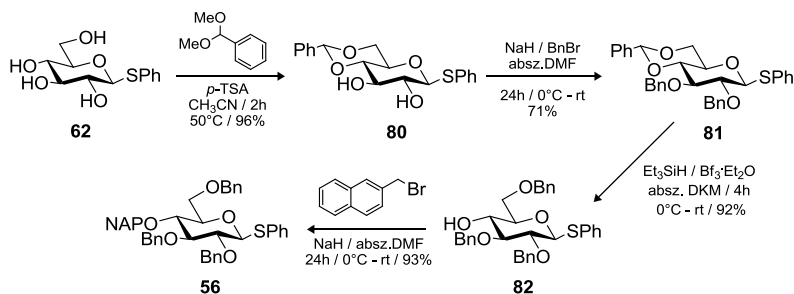
A triflátot bázikus körülmények között alakítottuk ki trifluormetánszulfonsav-anhidriddel (Trf_2O). A köztiterméket (**79**) tisztítás nélkül alakítottuk tovább a megfelelő szulfonsav származékká (**77**) kiváló hozammal. Mivel a molekulát glikozil akceptorként kívántuk használni az L-idóz egységgel (**51**) történő glikozilezésben, szükséges volt a 4-es helyzetű 2-naftilmetil csoport

eltávolítása. Ezt oxidatív körülmények között hajtottuk végre DDQ-val. A **79**-es vegyületet 8 grammos tételben sikerült izolálnunk.

Mivel ez a szintézisút bizonyult a legalkalmasabb módszernek a szulfonátometil-csoport bevitelére, a **D**- és **F**-egységek szulfonsav származékainak (**53**, **55**) szintézisére is ezt a módszert kívántuk felhasználni.

3.3.3. Az F-egységek szintézise

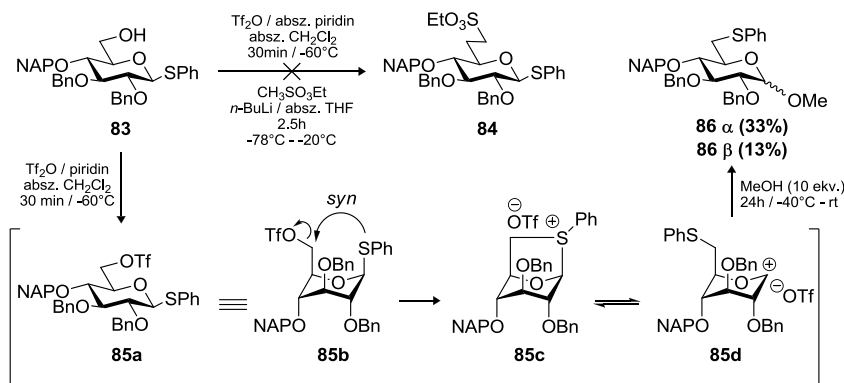
A szulfonátometil-csoport nélküli **F**-egységet fenil-1-tio- β -D-glükopiranozidból (**62**) állítottuk elő (**39. ábra**). Savkatalizált reakcióban képeztük a megfelelő 4,6-benzilidén acetált (**80**), majd benzileztük a szabad hidroxilcsoportokat benzil-bromiddal (**81**). Az acetálgűrű szelektív nyitását a 4-es pozícióban Et_3SiH és $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ reagensekkel végeztük el (**82**).⁹¹ A szabad hidroxilcsoport ideiglenes védelmére 2-naftilmetil csoportot alakítottunk ki, előállítva így a teljesen védett **56**-os glikozil donort.



39. ábra: Szulfonsav-funkció nélküli F-donor előállítása

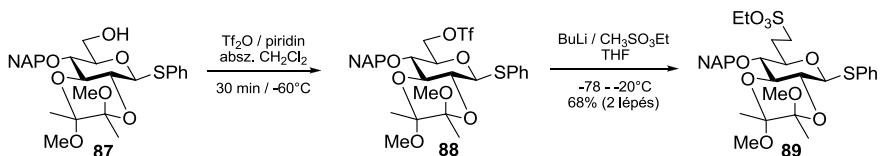
A szulfonsav-tartalmú **F** építőelemet a **83**-as fenil-1-tio- β -D-glükózidból próbáltuk előállítani, azonban a nukleofil szubsztitúciós módszer nem működött, a várt termék nem képződött (**40. ábra**). A későbbiekben kiderült, hogy a problémát egy intramolekuláris nukleofil reakció okozta. A 6-O-triflát származék képződését követően a gűrű átfordulhat a $^4\text{C}_1$ konformációból (**85a**) az $^1\text{C}_4$ konformációba (**85b**). Emiatt az anomer helyzetű fenilszulfonil-csoport

megfelelő közelségbe kerül a 6-os vázszénhez, és egy intramolekuláris nukleofil támadáson keresztül egy szulfóniumion (**85c**) alakulhat ki. Az anomer szén és a kén közötti kötés hasadásával 6-dezoxi-6-feniltio származék (**85d**) képződhet, amely egyensúlyban van a **85c** formával. A feltételezett mechanizmust alátámasztja, hogy metanol hozzáadása után izolálni tudtuk a **86**-os metil-*O*-glikozidot, ami α/β anomer keverék formájában képződött.



41. ábra: 1→6 Anomercsoport-vándorlás szulfónium ion intermedieren keresztül

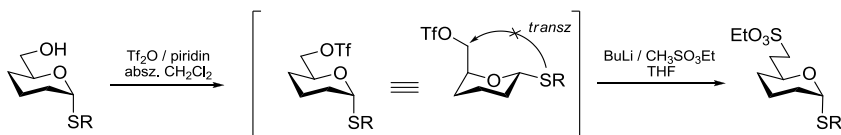
A mechanizmusból jól látható, hogy a nemkívánatos intramolekuláris reakciónak két feltétele van. Egyrészt a molekulának elég flexibilisnek kell lennie a ${}^4C_1 \rightarrow {}^1C_4$ konformációs változáshoz, másfelől az anomer csoportnak β -helyzetűnek kell lennie, hogy a fenilszulfanil-csoport megfelelő közelségbe kerülhessen a 6-os szénatomhoz. Ebből a feltevésből kiindulva két lehetséges megoldás van a probléma elkerülésére. Az egyik lehetőség, ha 4C_1 konformációban rögzítjük a cukorgyűrűt, meggátolva a konformáció inverzióját (41. ábra).



41. ábra: Szulfonsav bevitel nukleofil szubsztitúcióval dioxán típusú acetál védőcsoporttal ellátott β -tioglikozidon

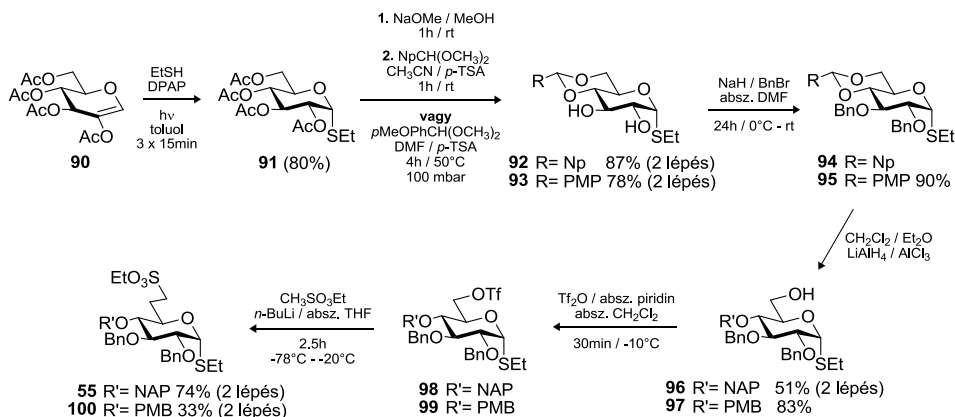
A szulfonsav-csoport bevitel a Ley-féle diacetál védőcsoporttal ellátott β -tioglikozidokon (**87**)⁹⁴ probléma nélkül megvalósítható volt. A **88**-as vegyület konformációja az acetálcsoportnak köszönhetően rögzítve van, és nem tud átfordulni az 1C_4 konformációba, így a melléreakció nem megy végbe.

Másik lehetőség az intramolekuláris nukleofil reakció elkerülésére az α -tioglikozidok alkalmazása (**42. ábra**). Az ilyen típusú vegyületeknél az alkilszulfanil-csoport 1C_4 konformációban sem kerül a C-6 csoporthoz megfelelő közelségbe ahhoz, hogy megtörténhessen a kompetitív intramolekuláris reakció.



42. ábra: Szulfonátometil bevitel nukleofil-cserés módszerrel α -tioglikozidok esetén

A nagyobb mennyiségű szulfonsav-tartalmú **F** egység szintézisét α -tioglikozid felhasználásával hajtottuk végre. A **91**-es α -etilthio származékot a megfelelő 2-acetoxi-glikálból állítottuk elő fotokatalitikus tioladdícióval. A szintézis során a 4-es hidroxilcsoport ideiglenes védelmére kétféle benzil-típusú védőcsoportot is kipróbáltunk (**43. ábra**).

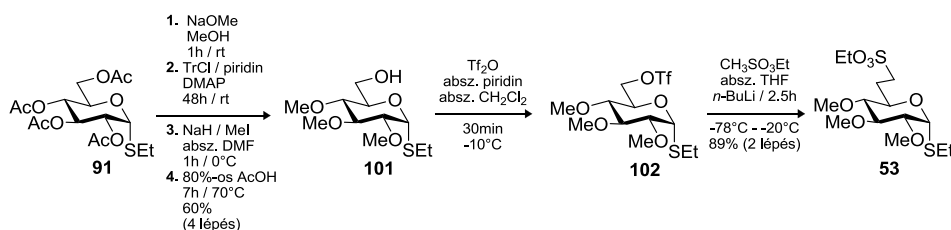


43. ábra: Az szulfonsavtartalmú **F** monoszacharid szintézise α -tioglikozidból kiindulva kétféle acetál védőcsoport alkalmazásával

Első lépésben a **91**-es α -tioglikozidról eltávolítottuk az acetyl-csoportokat, majd a szabad cukorból savas körülmények között képeztük a megfelelő *p*-metoxi-benzilidén- illetve 2-naftilmetilén-acetált (**92**, **93**). Következő lépésben kialakítottuk mindkét vegyületen a benzil-csoportokat. A teljesen védett vegyületek (**94**, **95**) acetálgűrűjét a 6-os helyzetben regioszelektíven nyitottuk redukív módszerrel (LiAlH_4 / AlCl_3), és a 6-OH származékokból képeztük a megfelelő triflátokat. A 2-naftilmetil-éter védőcsoportot tartalmazó **96**-os származék esetében jól működött a triflátképzés és a nukleofil szubsztitúció is, a végterméket jó hozammal sikerült kinyernünk. A *p*-metoxibenzil (PMB) származék (**97**) esetében már a triflát-képzésnél is jelentős bomlást tapasztaltunk, és a szulfonátometil-csoportot tartalmazó végterméket (**100**) csak gyenge hozammal sikerült izolálni. Így az **F** építőelem szintézisét nagyobb mennyiségben (~8 g) a 4-ONAP védőcsoport alkalmazásával valósítottuk meg.

3.3.4 A D-egységek szintézise

A szulfonsav-tartalmú **D** monoszacharid donor szintézisét a korábbi tapasztalatok alapján szintén a **91**-es α -tioglikozidból valósítottuk meg (**44. ábra**).

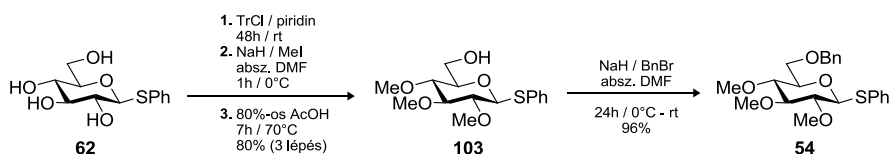


44. ábra: A szulfonsav-tartalmú **D** monoszacharid donor szintézise α -tioglikozidból nukleofil szubsztitúciós módszerrel

Az első lépésben eltávolítottuk az acetyl-csoportokat, majd szelektíven védjük a 6-os hidroxilt a nagy térkitöltésű trifenilmetil-csoporttal. A kapott vegyületet bázikus körülmények között metileztük, majd savas hidrolízissel

eltávolítottuk a tritil-csoportot. A szabad hidroxilcsoportot tartalmazó származékon (**101**) kialakítottuk a triflát távozócsoportot (**102**), majd nukleofil szubsztitúcióval elvégeztük a szulfonátometil-csoport bevitelét. A szulfonsav-tartalmú **D** monoszacharid donort (**53**) több mint 10 grammos tételben állítottuk elő kiváló hozammal.

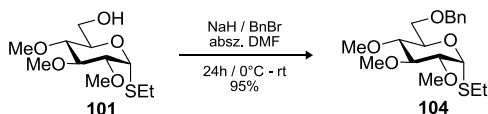
A szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó **D** monoszacharid donor (**54**) szintézisét fenil-1-tio- β -D-glükózidból (**62**) kiindulva végeztük el irodalmi példák alapján (**45. ábra**).⁹²



45. ábra: A szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó D elem szintézise feniltio-glükózid formában

A reakció első lépései ugyanazok voltak, mint a szulfonsav-tartalmú vegyület esetében. Először szelektíven védtük a 6-os pozíciót tritil-kloriddal, majd metileztük a szabad hidroxilcsoportokat. A tritil eltávolítását követően a **103**-as származékot bázikus körülmények között reagáltattuk benzil-bromiddal, előállítva így az **54**-es glikozil donort.

A szulfonsavat nem tartalmazó **D** glikozil donor szintézisét α -tioglikózidból is elvégeztük (**46. ábra**). Kiindulási anyagként a **101**-es származékot használtuk, melyből a 6-OH csoport benzilezésével kaptuk a **104**-es glikozil donort.

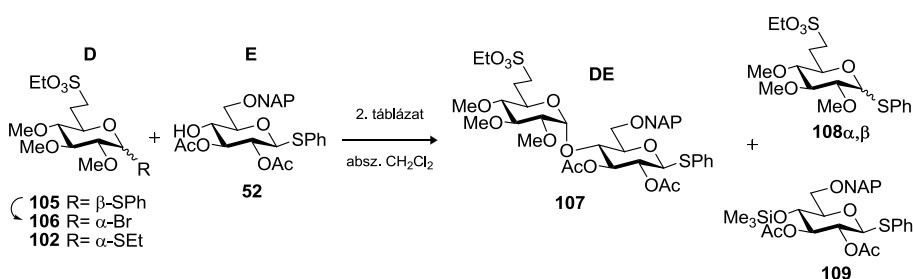


46. ábra: A szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó D építőelem szintézise etiltio-glükózid formában

3.4. A védett pentaszacharidok felépítése

3.4.1. A DE diszacharid donorok szintézise

A **D** egységen szulfonsavat tartalmazó pentaszacharidok (**45**, **46**, **48**, **50**) szintéziséhez szükségünk volt a **107**-es **DE** diszacharid donorra. Az **E** glükuronsav egység prekursoraként az **52**-es tioglikozid akceptort használtuk fel, amit különböző szulfonsav-tartalmú donorokkal (**102**, **105**⁸⁶, **106**) glikozileztünk (**47. ábra**, **2. táblázat**).

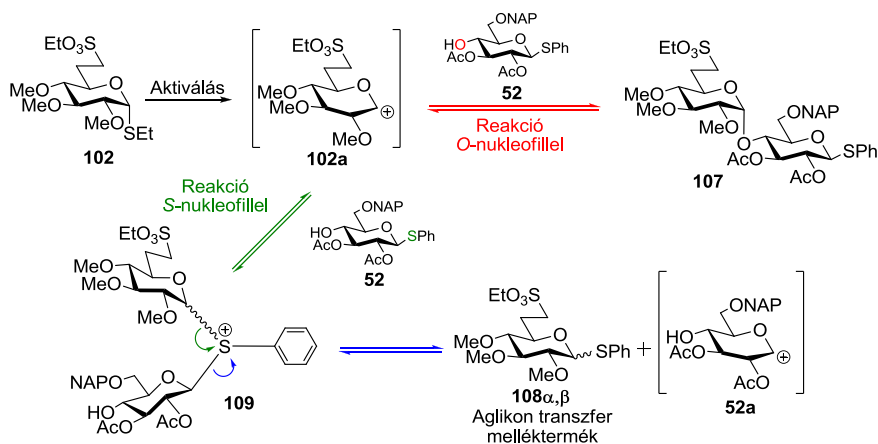


47. ábra: A szulfonsav-tartalmú **DE** diszacharid előállítás a szulfonátometil-csoportot tartalmazó **D** glikozil donorok és az **E** glikozil akceptor kapcsolásával

| | Donor | Promoter (ekv.) | T (°C) | Idő | Hozam (%) | Melléktermék |
|----------|------------------------------------|--------------------------|-----------|-------|-----------|--|
| 1 | $\beta\text{-SPh}$ (105) | NIS (1.1) – AgOTf (0.2) | –75 – –15 | 1.5h | 11 | 108α,β (9%) |
| 2 | $\alpha\text{-Br}$ (106) | AgOTf (1.5) | –30 | 1.5h | 21 | 108α,β (6%) |
| 3 | $\alpha\text{-SEt}$ (102) | NIS (1.5) – TfOH (0.1) | –75 – –50 | 3h | 31 | bomlástermék |
| 4 | $\alpha\text{-SEt}$ (102) | NIS (1.5) – TMSOTf (0.2) | –75 – –55 | 2h | 44 | 109 (8%) |
| 5 | $\alpha\text{-SEt}$ (102) | NIS (1.1) – AgOTf (0.2) | –75 – –55 | 45min | 66 | |
| 6 | $\alpha\text{-SEt}$ (102) | NIS (1.1) – AgOTf (0.2) | –75 – –65 | 45min | 89 | |

2. táblázat: A **D** glikozil donorokkal végzett kapcsolások reakció körülményei

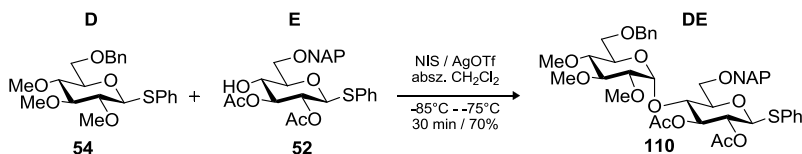
A felhasznált **52**-es tioglikozid akceptor disarmed jellege miatt a **105**-ös és **102**-es tioglikozid donorok szelektíven aktiválhatóak voltak az akceptor jelenlétében. A **105**-ös fenil-1-tio- β -D-glükózid származékkal és α -glükózil-bromiddal (**106**) végzett reakciók esetében (1. és 2. sorszámú reakció) glikozil transzfer melléktermék (**108 α,β**) képződését tapasztaltuk, ami gyakori mellékreakció tioglikozid akceptorokkal végzett glikozilezések során.⁸¹⁻⁸⁴



48. ábra: A glikozil transzfer mellékreakció mechanizmusa a DE diszacharid donor szintézise esetében

Ahogy a **48. ábra** mutatja, amikor a glikozil akceptor (**52**) *O*-nukleofilként reagál a reakcióban, a várt diszacharid termék (**107**) képződik. Abban az esetben viszont, amikor a kénatomjával vesz részt a reakcióban, a **109**-es szulfónium ion intermedier képződik. A vegyület kétféleképpen reagálhat tovább. Ha a $C_{\text{donor}}\text{-S}$ kötés bomlik fel, akkor visszakapjuk az eredeti állapotot. A $C_{\text{akceptor}}\text{-S}$ kötés hasadása során viszont a **108**-as glikozil transzfer melléktermék képződik, és mellette oxokarbénium ion (**52a**) alakul ki az akceptorból. A mellékreakciók elkerülése céljából, és a diszacharid hozamának növelése érdekében az α -tioglikoziddal végzett glikozilezést több promoter rendszerrel is megvizsgáltuk. A 4-es sorszámú reakció esetén TMSOTf volt az aktiválószer, és melléktermékként az akceptor 4-*O*-szililezett származékát (**109**) izoláltuk. A leghatékonyabb reakciónak az etil-1-tio- α -D-glükóziddal (**102**) végzett kapcsolás bizonyult, melyet NIS-AgOTf promoter rendszerrel aktiváltunk. Az aglikon transzfer mellékreakció elkerüléséhez minden bizonnyal hozzájárult az alacsony hőmérséklet és a rövid reakcióidő is. A diszacharid terméket (**107**) 89%-os hozammal nyertük ki, és további átalakítás nélkül használtuk fel a [2+3] glikozilezésekben.

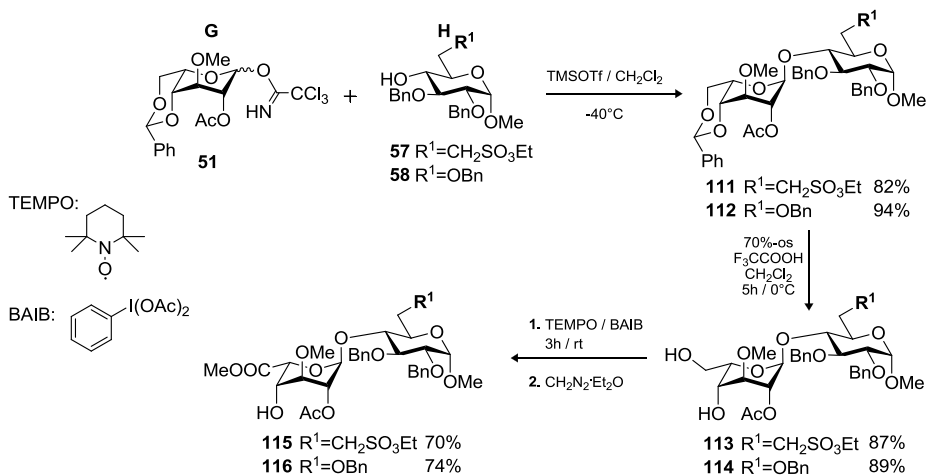
A **47-es** és **49-es** védett pentaszacharidok szintéziséhez szulfonsavat nem tartalmazó **DE** diszacharid donorra (**110**) volt szükségünk. A vegyületet az **52-es** tioglikozid akceptor és **54-es** glikozil donor kapcsolásával állítottuk elő korábbi tapasztalataink alapján (**49. ábra**).⁸⁸ Ebben az esetben a kemoselektív glikozilezés kiváló hozammal ment végbe, aglikon transzfer mellékreakciót nem tapasztaltunk.



49. ábra: A szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó DE diszacharid donor szintézise

3.4.2. Az FGH diszacharid akceptorok szintézise

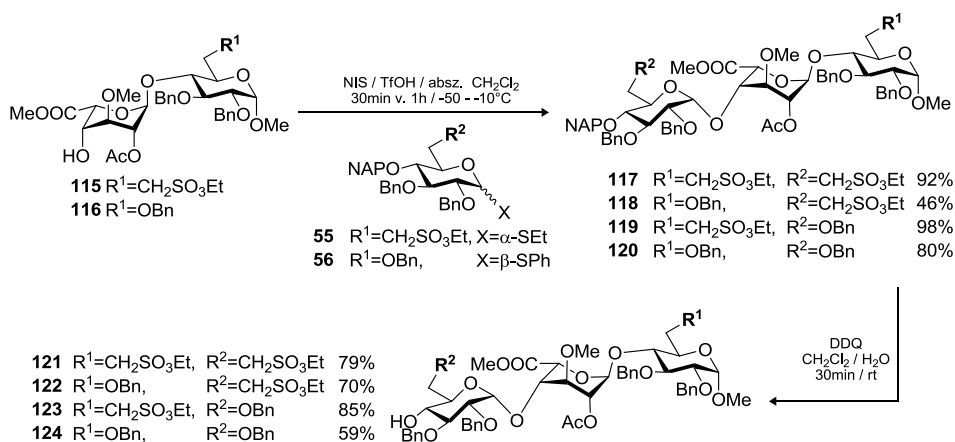
Az **FGH** triszacharidok szintéziséhez kétféle **GH** diszacharid akceptorra volt szükségünk (**50. ábra**). Az L-iduronsav prekursoraként az **51-es** idopiranozil származékot használtuk fel, melyet szulfonsav-tartalmú (**57**), illetve szulfonsavat nem tartalmazó (**58**) **H**-egységekkel kapcsolunk.



50. ábra: A GH diszacharid akceptorok szintézise

A kapcsolási reakciók aktiválására TMSOTf-ot alkalmaztunk. A glikozilezések kiváló hozammal és teljes sztereoszelektivitással mentek végbe. A kapott termékeket két lépésben alakítottuk tovább. Első lépésben savas hidrolízissel eltávolítottuk a 4,6-benzilidén-acetál védőcsoportot, majd TEMPO-BAIB reagensekkel szelektíven oxidáltuk az L-idóz egység 6-os szénatomját, előállítva így az iduronsav-tartalmú diszacharid akceptorokat (**115**, **116**).

A **115**-ös és **116**-os GH diszacharid akceptorokat sikeresen glikozileztük a szulfonsav-tartalmú α -tioglikoziddal (**55**), illetve a szulfonsavat nem tartalmazó β -tioglikozid donorral (**56**, **51. ábra**).



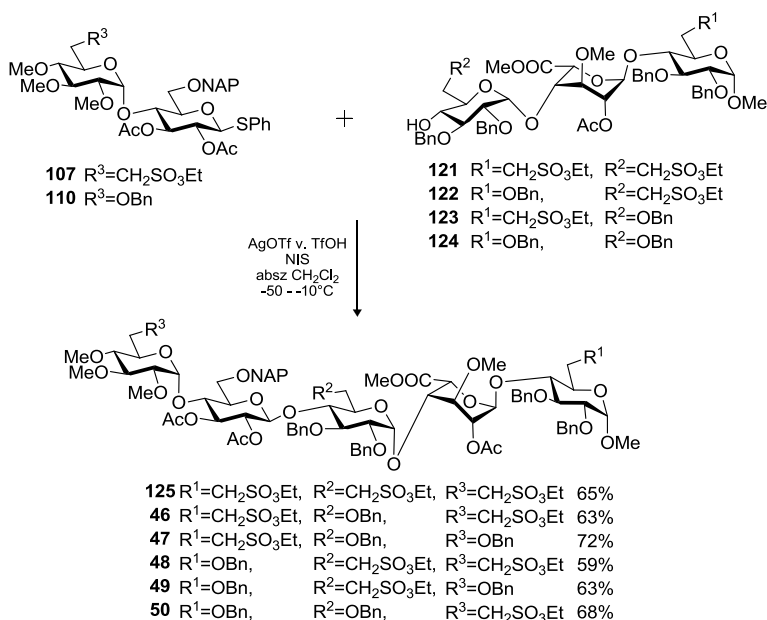
51. ábra: Az FGH építőelemek szintézise

A kapcsolások aktiválására TfOH-NIS promoter elegyet alkalmaztunk. A **118**-as vegyület kivételével valamennyi triszacharid termék kiváló hozammal és teljes sztereoszelektivitással képződött. A **118**-as triszacharid 46%-os hozamának növelése céljából a donor aktiválására a NIS-AgOTf promotert is kipróbáltuk, és a kitermelést 73%-ra tudtuk növelni. A következő lépésben valamennyi származék F-egységéről oxidatív körülmények között távolítottuk el a 2-naftilmetil-éter védőcsoportot. Az így kapott triszacharid akceptorokat (**121**, **122**, **123**, **124**) jó és közepes hozammal nyertük ki. A változó hozamok oka, hogy 30 perc alatt nem mindig volt teljes a konverzió. Ugyanakkor azt

tapasztaltuk, hogy a reakcióidőt nem célszerű megnövelni, mert akkor a NAP mellett a benzil-csoportok is lehasadása is megkezdődik.

3.4.3. Védett pentaszacharidok előállítása [2+3] blokkszintézissel

A négy **FGH** triszacharid akceptort (**121-124**) kombináltuk a **107**-es 6'-szulfonsav-tartalmú és a **110**-es 6'-*O*-benzil-tartalmú **DE** diszacharid donorokkal. A glikozilezési reakciókat diklórmétánban hajtottuk végre NIS-AgOTf (**47**, **48**, **49**, **50**), illetve NIS-TfOH (**46**, **48**, **125**) aktiválószerrel jelenlétében. Így jó hozammal megvalósítottuk a hat új védett pentaszacharid (**46-50** és **125**) szintézisét (**52. ábra**).



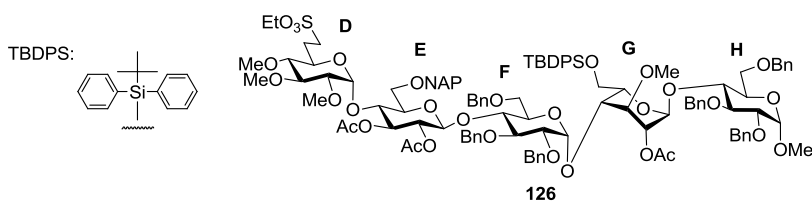
52. ábra: A DE diszacharid donorok kapcsolása az FGH triszacharid akceptorokkal

A **46-50** származékokból új mono- és diszulfonsav végtermékek állíthatók elő. A **125**-ös származék a korábban már előállított **45**-ös

pentaszacharid-triszulfonsav prekurzora, azonban ez is új vegyület.ⁱ A glikozilezési reakciók aktiválására TfOH-NIS és AgOTf-NIS promotor elegyeket alkalmaztunk. A reakciók 59-68%-os hozammal mentek végbe, és minden esetben kizárólag a kívánt β -interglikozidos kötés kialakulását tapasztaltuk.

3.4.4. Új reakcióút kidolgozása: az L-idóz tartalmú pentaszacharid szintézise

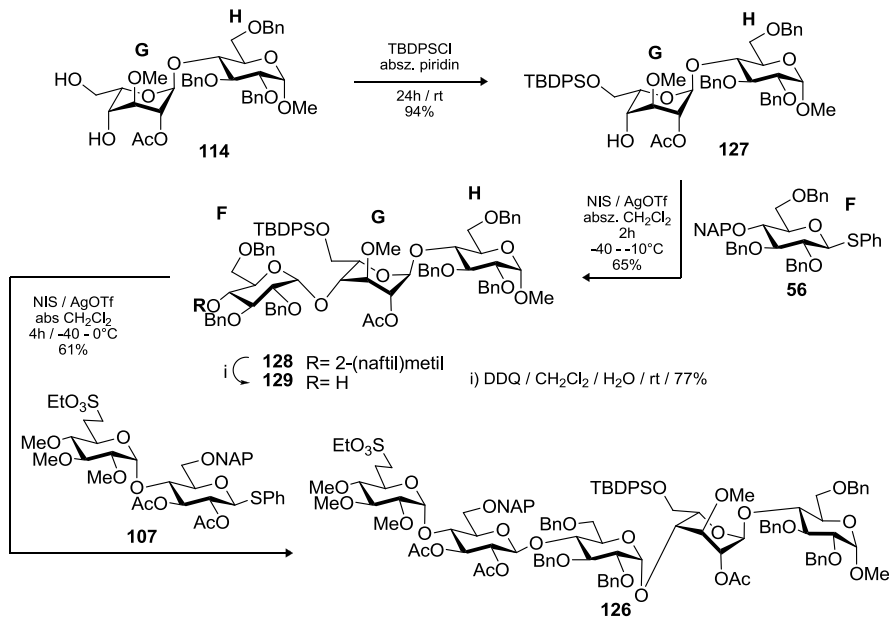
A hat védett pentaszacharid szintézise során az L-idóz építőelem L-iduronsavvá alakítását diszacharid szinten végeztük el, a D-glükuronsav kialakítását pedig pentaszacharid szinten. Munkánk során merült fel a kérdés, hogy szulfonsav-tartalmú származékok esetében az L-iduronsav és D-glükuronsav funkció egyidejű kialakítása megvalósítható-e pentaszacharid szinten, és ez vajon hogyan befolyásolja a molekula átalakítási reakcióit. Ezen kérdések megválaszolására előállítottuk az **126**-os vegyületet, melyben a **G** egység L-idóz formában van jelen (**53. ábra**). Ez a pentaszacharid az **50**-es iduronsav-tartalmú származék nem oxidált variánsának tekinthető, mindkettőből ugyanaz a pentaszacharid-monoszulfonsav végtermék állítható elő.



53. ábra: Uronsavat nem tartalmazó védett pentaszacharid-monoszulfonsav

ⁱ A korábbi szintézis más útvonalon történt. A korábban közölt, **125**-tel analóg pentaszacharid a **H**-egységén szulfonsav-metilészter csoportot tartalmazott, az **E**-egysége pedig glükuronsavként volt jelen a molekulában, mivel a glükóz glükuronsavvá történő átalakítása tetraszacharid szinten történt.

A **126**-os pentaszacharid előállításához a **107**-es szulfonsav-tartalmú **DE** diszacharid donorra és egy olyan **FGH** triszacharid akceptorra volt szükségünk, amely L-idóz egységet tartalmaz az L-iduronsav helyén (**54. ábra**).



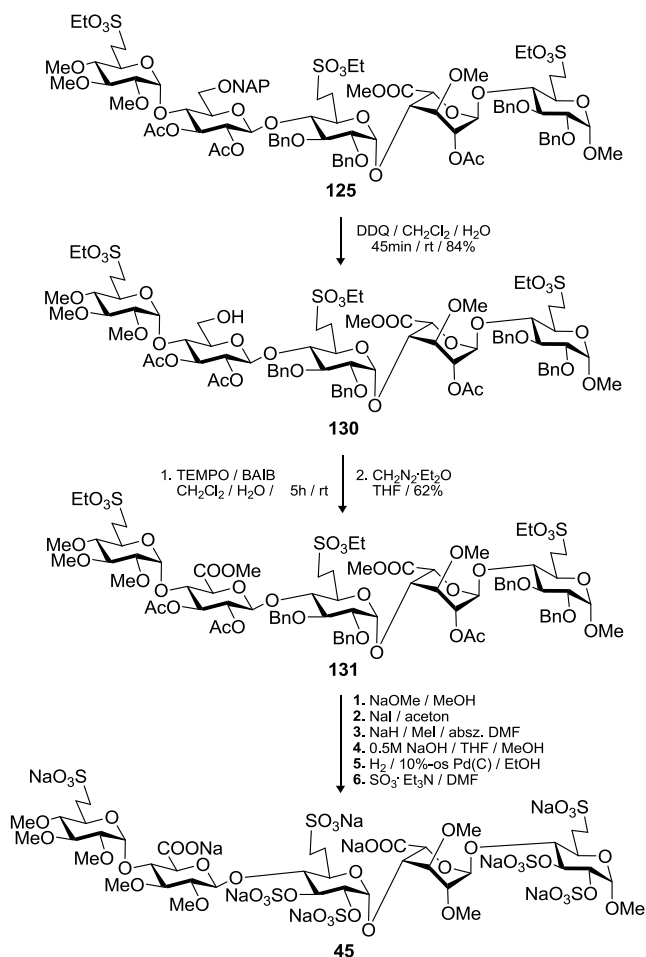
54. ábra: Uronsavat nem tartalmazó védett pentaszacharid-monoszulfonsav felépítése [3+2] blokk szintézissel

Az **FGH** triszacharid előállításához a korábban szintetizált **114**-es **GH** diszacharidot használtuk fel, melynek 6'-helyzetű hidroxilcsoportját az oxidáció helyett *tert*-butil-difenilszilil éter védőcsoporttal védtük. A kapott diszacharid akceptort (**127**) glikozileztük a szulfonátometil-csoportot nem tartalmazó **F**-egységgel (**56**), végül a **128**-as triszacharidról oxidatív módszerrel eltávolítottuk a 2-naftilmetil-étert, képezve így a megfelelő **129**-es akceptort. A triszacharidot az új útvonalon három lépésben 47%-os hozammal állítottuk elő a **114**-es diszacharid diolból kiindulva, míg az iduronsav-tartalmú analóg (**124**) előállításának összhozama négy lépésre (szelektív oxidáció, uronsav metilészter képzés, glikozilezés, 2-naftilmetil-éter eltávolítás) nézve 35% volt. Ezután a **129**-es **FGH** triszacharid akceptort glikozileztük a **107**-es **DE** diszacharid

donorral és 61%-os hozammal kaptuk az L-idóz tartalmú pentaszacharidot (**126**) teljesen sztereoszelektív módon. Az ezzel analóg L-iduronsavat tartalmazó **50**-es vegyületnél a glikozilezési lépés hozama 68% volt.

3.5. A pentaszacharid-triszulfonsav új szintézise

A védett pentaszacharidok előállítása mellett feladatunk volt a **45**-ös pentaszacharid-triszulfonsav újbóli szintézise a tervezett szénhidrát-fehérje kölcsönhatások NMR-vizsgálatához szükséges mennyiségben. Ezt a **125**-ös vegyületből valósítottam meg nyolc lépésben. A szükséges átalakításokat az **E**-egység módosításával kezdtük (**55. ábra**).

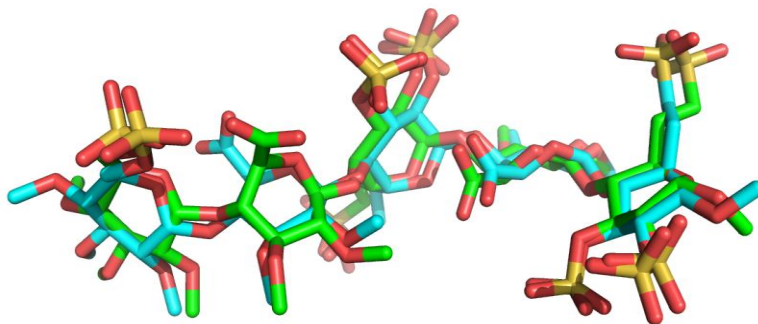


55. ábra: A védett pentaszacharid-triszulfonsav (**125**) átalakítása végtermékké

A 6-os pozícióból oxidatív úton távolítottuk el a 2-naftilmetil-étert, és a kapott vegyületet (**130**) karbonsavvá oxidáltuk TEMPO-BAIB reagensekkel. A vegyületet só formájában kaptuk meg, amit diazometán dietil-éteres oldatával metil-észterré (**131**) alakítottunk. Ettől a lépéstől kezdve a pentaszacharid-triszulfonsav korábbi szintézise során alkalmazott reakciókat követtük.⁸⁶ Zemplén módszerrel eltávolítottuk az acetil-csoportokat az **E**- illetve **G**-egységekről, majd a metánszulfonsav-csoportokat Na-sóvá alakítottuk. A szabad hidroxilcsoportokat MeI-dal metileztük bázikus körülmények között. Ezt követően az L-iduronsav és D-glükuronsav egységeket Na-só formába alakítottuk át. A benzil-éter csoportokat katalitikus hidrogénezéssel hasítottuk le, majd a felszabaduló hidroxilcsoportokat $\text{SO}_3^-\text{Et}_3\text{N}$ komplexszel szulfatáltuk. A tisztítások után a vegyületet Na-só formájában kaptuk meg közel 100 mg-os tételben. Az utolsó nyolc lépést 14%-os összhozammal sikerült megvalósítani.

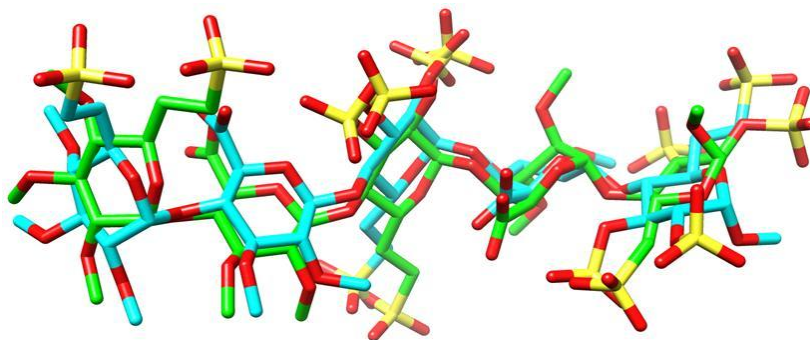
3.6. A pentaszacharid-triszulfonsav szabad állapotú és antitrombinhoz kötött konformációja

A **44**-es pentaszacharid-diszulfonsav és a **45**-ös pentaszacharid-triszulfonsav antitrombinnal való kölcsönhatásának vizsgálatát Prof. Dr. Kövér Katalin és munkatársai végezték el STD-NMR (Saturation-Transfer Difference – Nuclear Magnetic Resonance) módszerrel. A méréseket Bruker DRX-500 (^1H 500.13 MHz, ^{13}C 125.76 MHz) spektrométer készüléken végezték. Meghatározták a szabad állapotú, valamint fehérjéhez kötött szénhidrátok térszerkezeti paramétereit. A kapott adatokból Dr. Komáromi István és munkatársai elkészítették a vegyületek molekulamodelljét. A pentaszacharid-diszulfonsav (**44**) részletes NMR és in silico vizsgálata már korábban megtörtént a Herczeg Mihály által előállított vegyületből. A számolt molekulamodellekből (**56. ábra**) látható, hogy a diszulfonsav szabad és kötött formája gyakorlatilag ugyanazt a térbeli szerkezetet veszi fel. Ebből következik, hogy a molekula fehérjéhez történő kötődése nem igényel konformációs változást, és emiatt rendelkezhet a vegyület olyan jó véralvadásgátló hatással is.



56. ábra: A 44-es pentaszacharid-diszulfonsav antitrombinhoz kötött (kék) és szabad állapotú formájának (zöld) molekulamodellje

Korábban a triszulfonsav származékból (45) nem állt rendelkezésre elegendő mennyiség a fehérje-kötődési vizsgálatok elvégzéséhez, így összehasonlítást sem lehetett végezni a két vegyületen. Az általunk újra előállított pentaszacharid-triszulfonsavat felhasználva el tudták végezni az antitrombin-szénhidrát komplex NMR-vizsgálatát, és a kapott adatok alapján meghatározták a vegyület térbeli szerkezeteit. Az **57. ábrán** látszik, hogy a triszulfonsav kötött és szabad állapotának számított konformációja már korántsem mutat olyan tökéletes egyezést, mint ahogyan az a diszulfonsav származék esetében volt. Mivel a két konformáció között jelentős különbség van, ezért jelentős konformációs mozgás szükséges az antitrombinhoz történő bekötődéshez.



57. ábra: A 45-ös pentaszacharid-triszulfonsav antitrombinhoz kötött (kék) és szabad állapotú formájának (zöld) molekulamodellje

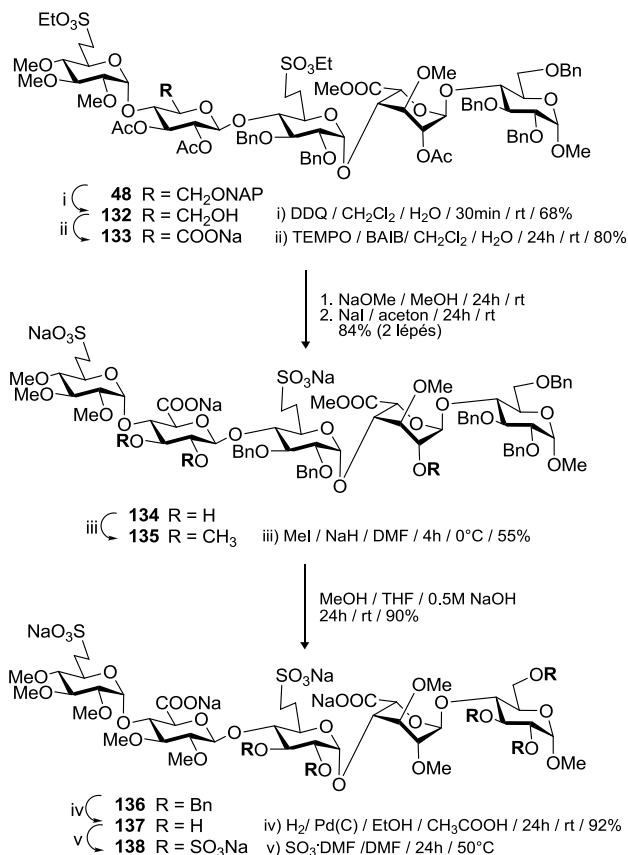
A kötött és szabad forma szuperpozíciójából látható, hogy a két forma közötti legnagyobb eltérések a **D**- és **H**-egységeken vannak. A pentaszacharid bekötődése a fehérjéhez a **DEF** triszacharidon indul meg,^{95, 96} így feltételezhető, hogy már a dokkolás megkezdődésénél vannak problémák. A pentaszacharid-triszulfonsav csak lassan kötődik be, vagy csak kis százalékban történik meg a molekula kötődése. Amennyiben a **DEF**-egység bekötődése megtörténik, újabb energiaigényes konformációs változás szükséges a **H**-egységen, hogy a teljes pentaszacharid pontosan illeszkedjék az antitrombinhoz. A részletes NMR és számolási vizsgálatok tehát alátámasztják azt a korábbi feltételezésünket, miszerint a molekula gyenge aktivitásának oka a térbeli szerkezetben keresendő.

3.7. Az idraparinux új szulfonsav mimetikumának szintézise

A jövőben szeretnénk a többi idraparinux mimetikumon is elvégezni a véralvadásgátló vizsgálatokat, hogy a szerkezet és hatás összefüggéséből további adatokhoz jussunk. A pentaszacharid prekursorok közül azokat a származékokat célszerű módosítani először, melyek **D**-egységükön tartalmazzák a szulfonátometil-csoportot, hasonlóan az **125**-ös származékhoz. Az ezen vegyületekből nyerhető végtermékek térbeli szerkezete bizonyulhat leginkább érdekesnek. Éppen ezért a védett pentaszacharidok közül a **48**-as diszulfonsav származék átalakítását már el is kezdtük (**58. ábra**). A vegyület módosítási reakciói egy kivétellel azonosak voltak a triszulfonsav származék reakcióival. Az első módosítás itt is az uronsav kiépítése volt. Ehhez eltávolítottuk a (2-naftil)metil védőcsoportot, és a kapott **132**-es vegyület szabad 6-os hidroxilcsoportot tartalmazó D-glükozid egységét uronsavvá oxidáltuk. A **133**-as vegyületet a triszulfonsav származékhoz hasonlóan Na-só formájában kaptuk meg. Ennél a vegyületnél viszont nem végeztük el az észteresítési reakciót, mivel a későbbiekben a vegyülettel úgyis soként dolgozunk tovább.ⁱ Az acetil-csoportok eltávolítása után elvégeztük a szulfonsav-észter hasítását NaI-

ⁱ Az észterképzési lépés kihagyása nem okozott problémát a következő reakciólépéseknél.

dal, és a **134**-es vegyületet Na-só formájában kaptuk meg. Ezt követően a szabad hidroxilcsoportokat metileztük MeI-dal, majd az L-iduronsav karbonsav-észter csoportját bázikus körülmények között elhidrolizáltuk (**136**). A következő lépésben katalitikus hidrogénezéssel eltávolítottuk a benzil-védőcsoportokat (**137**), majd a felszabaduló hidroxilokat $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ komplexszel szulfatáltuk. A **138**-as végtermék tisztítása folyamatban van. Ennek befejezése után tervezzük a részletes szerkezetfelderítését és véralvadásgátló hatásának vizsgálatát.



58. ábra: A védett pentaszacharid-diszulfonsav (**48**) átalakítása végtermékké

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

A reakciók lefutását és a vegyületek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) követtük. A VRK vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) rétegen végeztük, és a használt oldószereket az R_f értékek után tüntettük fel. Az anyagokat UV-lámpa fényével ($\lambda_1 = 254$ nm) és 5%-os etanolos kénsavoldatba mártással, majd hevítéssel (elroncsolással) detektáltuk. Az anyagok tisztítását és elválasztását átkristályosítással, oszlopkromatográfiával (Merck Szilika gél 60; 0.063-0.200 nm és 0.040-0.063 nm), géliszűréssel (Sigma-Aldrich Sephadex LH-20 és G-25; Bead size 25-100 μ m) és ioncserés kromatográfiával (Na^+ Dowex[®] 50WX4, 200-400 mesh) végeztük. A szerves oldatokat MgSO_4 -tal vagy Na_2SO_4 -tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson 35-40 °C-os vízfürdő segítségével pároltuk be. Az alacsony hőmérsékleten végzett reakciókat Dewar edényben végeztük, a hűtőközeg acetone és folyékony nitrogén elegye volt. Az optikai forgatóképesség mérések Perkin-Elmer 241 fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Az olvadáspontokat Kofler készüléken határoztuk meg, az értékek nem korrigáltak. Az NMR-spektrumok felvétele Bruker DRX-360 (^1H 360.13 MHz, ^{13}C 90.56 MHz) és Bruker DRX-400 (^1H 400.13 MHz, ^{13}C 100.03 MHz) spektrométeren készültek CDCl_3 , CD_3OD vagy D_2O oldószerben Me_4Si belső standard alkalmazásával (Me_4Si : 0.00 ppm ^1H , CDCl_3 : 77.00 ppm ^{13}C). A használt oldószereket az egyes vegyületek leírásánál adjuk meg. A MALDI-TOF MS mérések BIFLEX III (Bruker) tömegspektrométeren pozitív reflektoron módban történtek. A mátrix 2,5-dihidroxibenzoésav (DHB) telített MeOH-os oldata volt. Az ESI-TOF MS spektrumok felvétele MicroOTOF-Q (Bruker) készüléken zajlott, pozitív reflektoron módban. Az elemanalízisek Elementar Vario Micro Cube (CHNS-szén, hidrogén, nitrogén, kén) műszerrel lettek meghatározva.

4.1. ÁLTALÁNOS MÓDSZEREK:

A) Általános módszer trifluormetánszulfonát-csoport kialakítására (79, 88, 98, 99, 102)

1 mmol alkohol (68, 87, 96, 97, 101) száraz CH_2Cl_2 -os oldatához (2 ml) 0.25 ml száraz piridint adunk. Behűtjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra az oldatot, majd argon atmoszférában hozzáadunk 0.24 ml (1.4 mmol) trifluormetánszulfonsav-anhidrid száraz CH_2Cl_2 -os oldatát (0.7 ml). A teljes konverziót követően a reakcióelegyet hígítjuk CH_2Cl_2 -nal (25 ml), majd mossuk rendre 15 ml vízzel, 1 M-os HCl-oldattal, vízzel, telített NaHCO_3 -oldattal, majd ismét vízzel semlegesre. A szerves fázist szárítjuk, és $30\text{ }^\circ\text{C}$ -os vízfürdőn bepároljuk. A nyersterméket tisztítás nélkül használjuk fel a metánszulfonsav-csoport bevitelére.

B) Általános módszer szulfonátometil-csoport kialakítására a megfelelő triflát származékból (53, 55, 77, 89, 100)

A metánszulfonsav-etilészter (0.2 ml, 2 mmol) száraz THF-os oldatát (5 ml) behűtjük $-80\text{ }^\circ\text{C}$ -ra argon atmoszféra alatt, és 2.5 M-os *n*-BuLi (0.8 ml, 2 mmol) *n*-hexános oldatát adjuk hozzá. Miután a reakcióelegyet 30 percig kevertettük $-78\text{ }^\circ\text{C}$ -on, 1 mmol trifluormetánszulfonát-származék (102, 79, 88, 98, 99) száraz THF-os oldatát (2.5 ml) adagoljuk hozzá részletekben. A reakcióelegyet így kevertetjük 90 percig, mialatt a hőmérsékletet hagyjuk felemelkedni $-20\text{ }^\circ\text{C}$ -ra. A teljes konverziót követően a reakciót telített NH_4Cl -oldat hozzáadásával (10 ml) állítjuk le, majd EtOAc-tal (30 ml) hígítjuk. A szerves fázist mossuk telített NH_4Cl -oldattal (10 ml), vízzel (10 ml), telített NaCl-oldattal (10 ml), majd szárítjuk és bepároljuk.

C) Általános módszer (2-naftil)metil csoport eltávolítására (57, 121, 122, 123, 124, 129, 130, 132, 141)

1 mmol kiindulási anyag (77, 117, 118, 119, 120, 128, 125, 48, 140) 10 ml oldatához (9:1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) intenzív kevertetés közben hozzáadagolunk 1.5 mmol DDQ-t. A reakcióelegyet ~30-45 percig kevertetjük szobahőmérsék-

leten, majd mossuk NaHCO_3 -oldattal (15 ml) és vízzel (15 ml). A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk.

D) Általános módszer glikozilezésre tioglikozidból kiindulva TfOH-NIS promoter rendszer alkalmazásával (107, 117, 118, 119, 120, 125, 46, 48)

1.5 mmol tioglikozid (102, 55, 56, 107) és 1 mmol glikozil akceptor (52, 115, 116, 121, 122, 123) száraz CH_2Cl_2 -os (20 ml) oldatához 4 Å pórusméretű darabos molekulaszitát (0.10 g) adunk. A keverék oldatát argon atmoszféra alatt behűtjük -75 és -50 °C közé. Az oldatot 30 percig kevertetjük, mialatt a hőmérsékletet nem hagyjuk felemelkedni. Ezt követően hozzáadunk a glikozil donorra számolva 1.5 mmol NIS-et és 0.03 mmol TfOH-at 1 ml THF-ban feloldva. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni, amíg a reakció be nem indul. Ezt az oldat színváltozása jelzi (bebarnul). Teljes konverziót követően a reakcióelegyet Et_3N hozzáadásával semlegesítjük, majd hígítjuk CH_2Cl_2 -nal ~100 ml-re. A szerves fázist mossuk telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - és NaHCO_3 -oldatokkal (20-20 ml), majd vízzel semlegesre. Ezt követően szárítjuk a szerves fázist, és bepároljuk.

E) Általános módszer glikozilezésre tioglikozidból kiindulva AgOTf-NIS promoter rendszer alkalmazásával (107, 47, 48, 49, 50, 126, 128)

1.5 mmol tioglikozid (102, 110, 107, 56) és 1 mmol glikozil akceptor (52, 123, 122, 124, 127) száraz CH_2Cl_2 -os (20 ml) oldatához 4 Å-ös darabos molekulaszitát (0.10 g) adunk. A keverék oldatát argon atmoszféra alatt behűtjük -85 és -50 °C közé. Az oldatot 30 percig kevertetjük, mialatt a hőmérsékletet nem hagyjuk felemelkedni. Ezt követően hozzáadjuk a glikozil donorra számolt 1.5 mmol NIS 1 ml THF-os oldatát és 0.24 mmol AgOTf 1 ml toluolban készített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni, amíg a reakció be nem indul. Ezt az oldat színváltozása jelzi (bebarnul). Teljes konverziót követően a reakciót Et_3N -nal semlegesítjük, majd hígítjuk CH_2Cl_2 -nal ~100 ml-re. A kivált Ag-sókat Celite®-padon szűrjük és mossuk. A szűrletet bepároljuk.

F) Általános módszer glikozilezésre triklóracetimidát donorból kiindulva TMSOTf promoter alkalmazásával (111, 112)

1.5 mmol tioglikozid (**51**) és 1 mmol glikozil akceptor (**57, 58**) száraz CH_2Cl_2 -os (20 ml) oldatához 4 Å-ös darabos molekulaszitát (0.10 g) adunk. Az oldatot argon atmoszféra alatt behűjük -40°C -ra. Az oldatot 30 percig kevertetjük, mialatt a hőmérsékletet nem hagyjuk felemelkedni. Ezt követően hozzáadunk a glikozil donorra számolt 0.10 mmol TMSOTf-ot 1 ml THF-os oldatban oldva. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni, amíg a reakció be nem indul (VRK-val követjük). A teljes konverziót követően a reakcióelegyet hígítjuk CH_2Cl_2 -nal ~100 ml-re. A szerves fázist mossuk telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - és NaHCO_3 -oldatokkal (20-20 ml), majd semlegesre vízzel. Ezt követően szárítjuk a szerves fázist és bepároljuk.

G) Általános módszer pentaszacharidok Zemplén-dezacetilezésre (134, 139)

0.14 mmol kiindulási anyagot (**133, 126**) oldunk 5 ml MeOH-ban, adunk hozzá 1.5 mg NaOMe-ot (0.028 mmol, 0.2 ekv.), és szobahőmérsékleten kevertetjük 6 órán át. A reakció lejátszódása után ecetsavval semlegesítjük az elegyet. Az oldatot bepároljuk.

H) Általános eljárás bázikus közegben végrehajtott metilezési és benzilezési reakcióra (94, 95, 104, 135, 140)

1.0 mmol szénhidrátszármazékot (**92, 93, 134, 139**) oldunk száraz DMF-ban (9 ml), az oldatot lehűtjük 0°C -ra, és óvatosan adunk hozzá előzőleg *n*-hexánnal mosott, 60%-os NaH-et (2 ekv./OH). Az elegyet 30 percig kevertetjük 0°C -on, majd MeI-ot (1.5 ekv./OH) vagy BnBr-ot (1.2 ekv./OH) adunk hozzá. A reakcióidő metilezés esetén ~2-5 óra, benzilezés esetén ~24 óra. Az elegyhez MeOH-t (1 ml) adunk teljes konverzió esetén, kevertetjük 15 percig, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. A párlási maradékot oldjuk CH_2Cl_2 -ban (30 ml), vízzel semlegesre mossuk, a szerves fázist szárítjuk, bepároljuk.

I) Általános módszer aromás 4,6-acetálok 4-*O*-éterré alakítására redukatív gyűrűnyitási reakcióival (96, 97)

1 mmol 4,6-acetál származékot (**94, 95**) száraz CH_2Cl_2 (10 ml) és száraz Et_2O (4 ml) elegyében oldunk. Az oldatot behűtjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra, majd hozzáadjuk a LiAlH_4 (4.5 mmol) és AlCl_3 (1.5 mmol) száraz Et_2O -es oldatát (7 ml). A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -on, majd EtOAc -tal (100 ml) hígítjuk, és óvatosan vizet (30 ml) adagolunk hozzá. Az alumínium-sókat szűrjük, és mossuk. A szerves fázist szárítjuk, és bepároljuk.

J) Általános módszer acetál védőcsoportok eltávolítására (113, 114)

1 mmol kiindulási anyag (**111, 112**) CH_2Cl_2 -os oldatát behűtjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra, majd hozzáadunk 2.5 ml 70%-os trifluorecetsavat. A reakcióelegyet 5 órán keresztül kevertetjük és hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. A reakciót szilárd NaHCO_3 (2.7 g, 31 mmol) hozzáadásával állítjuk le, majd a reakcióelegyet hígítjuk CH_2Cl_2 -nal (30 ml). A szerves fázist mossuk vízzel (2 x 30 ml), majd szárítjuk és bepároljuk.

L) Általános módszer oxidációs reakció kivitelezésére (karbonsav-észter kialakítás) (115, 116, 131, 133)

1 mmol szénhidrátszármazékot (**113, 114, 130, 132**) oldunk 3.5 ml CH_2Cl_2 és 1.5 ml H_2O elegyében, adunk hozzá TEMPO-t (0.2 mmol, 0.2 ekv.) és BAIB-ot (2 mmol, 2 ekv.), majd szobahőmérsékleten kevertetjük 45 percig. A reakció lejártszódása után semlegesítjük $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal, extraháljuk háromszor EtOAc -tal, a szerves fázist szárítjuk, és bepároljuk. A párlási maradékot (**113, 114, 130**) oldjuk 4.5 ml THF-ban, lehűtjük $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra és adunk hozzá diazometános éteres oldatát a sárga szín állandósulásáig. A reakció lejártszódása után ecetsavval elbontjuk a maradék diazometánt, és bepároljuk az elegyet.

4.2. RECEPTEK:

2-*O*-Acetil-4,6-*O*-(benzilidén)-3-*O*-metil- α,β -L-idopiranoz (61)

0.02 mol kiindulási anyagot (**60**^{11,22,87}) oldottunk 200 ml THF-ban, majd kis adagokban hozzáadtunk 8 ml (0.07 mol, 3.5 ekv.) benzil-amint. Szobahőmérsékleten kevertettük 5 órán keresztül, majd a teljes konverzió után 1 M-os HCl oldattal (~300 ml) semlegesítettük. A vizes fázist háromszor extraháltuk EtOAc-tal. A szerves fázisokat egyesítettük, szárítottuk és bepároltuk. A kapott nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (9:1 CH₂Cl₂/aceton) **Hozam:** 4.65 g (70%), *R_f* 0.59 (8:2 CH₂Cl₂/aceton). A kapott színtelen szirupot anomer keverékként használtuk fel.

2-*O*-Acetil-4,6-*O*-(benzilidén)-3-*O*-metil- α,β -L-idopiranozil-1-*O*-triklór-acetimidát (51)

A **60**-as vegyület (4.59 g, 14.15 mmol) száraz CH₂Cl₂-os oldatát (85 ml) behűtöttük 0 °C-ra, majd hozzáadtunk 28 ml triklóracetonnitrilt (0.28 mmol) és 550 μ l DBU-t (0.85 mmol). A reakciót 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten, majd 30 °C-on koncentráltuk. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (80:18:2 CH₂Cl₂/EtOAc/Et₃N). **Hozam:** 6.25 g (94%) színtelen szirup. *R_f* 0.73 (8:2 CH₂Cl₂/EtOAc).

Metil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-etilszulfonátometilén-4-*O*-(2'-nafil)metil- α -D-glükopiranozid (75, 76)

472 mg (1.81 mmol, 1 ekv.) (EtO)₂POCH₂SO₃Et reagenst oldottunk 15 ml frissen desztillált, száraz THF-ban, és lehűtöttük -85 °C-ra. Óvatosan hozzácseppegettünk 812 μ l *n*-BuLi 1.6 M-os hexános oldatát (2 mmol, 1.1 ekv.). Az elegyet 20 percig kevertettük, majd hozzáadtunk 930 mg (1.81 mmol) **69-es**⁹³ dialdóz származék 5 ml száraz THF-os oldatát. A reakciót -80 °C-on kevertettük 45 percen keresztül. Ezután az elegyet hagytuk felmelegedni, és 1 óra múltával teljes konverziót tapasztaltunk. A reakcióelegyet hígítottuk CH₂Cl₂-nal, mostuk NH₄Cl telített oldatával, a szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. **Hozam: E-izomer (75):** 798 mg (71%) színtelen szirup, [α]_D -64.1 (*c* 0.15, CHCl₃), *R_f* 0.48 (7:3 *n*-hexán/EtOAc), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.74 (m, 3H, arom.), 7.69 (s, 1H, arom.), 7.52–7.19 (m, 13H, arom.), 7.07 (d, *J* = 15.2, 1H, CH), 6.47 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH), 5.02 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H, ArCH₂), 4.91–4.71 (m, 3H, ArCH₂), 4.66 (d, *J* = 12.1 Hz,

1H, ArCH₂), 4.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-1), 4.46–4.25 (m, 1H), 4.15–4.01 (m, 1H), 3.94–3.80 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 10.1, 2.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.28 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃), ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 144.3 (C-6), 138.5, 138.0, 134.7, 133.3, 133.2 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.1, 125.2 (C-7, 13 x arom.) 98.3 (C-1), 81.9, 80.5, 79.7 (C-2, C-3, C-4), 75.8, 75.3, 73.5 (ArCH₂), 68.5 (C-5), 66.7 (CH₂CH₃), 55.7 (OCH₃), 14.8 (CH₂CH₃).

Z-izomer (76): 98 mg (9%) színtelen szirup, [α]_D –49.6 (c 0.31, CHCl₃), *R*_f 0.40 (7:3 *n*-hexán/EtOAc), ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.75 (m, 3H, arom.), 7.69 (s, 1H, arom.), 7.48–7.41 (m, 2H, arom.), 7.37–7.26 (m, 11H, arom.), 6.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.02–4.97 (m, 2H, ArCH₂), 4.87–4.62 (m, 4H, ArCH₂), 4.55 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-1), 4.13–3.98 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 9.6, 3.4 Hz, 1H, H-2), 3.35 (dd, *J* = 10.1, 8.3 Hz, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃), ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (C-6), 139.0, 138.0, 135.2, 133.1, 132.9 (5C, C_q arom.), 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 128.0, 128.6, 126.9, 126.2, 126.1, 125.9, 125.8, 125.3, 125.1 (C-7, 13C, arom.), 98.4 (C-1), 81.4, 81.0, 79.8 (C-2, C-3, C-4), 75.8, 74.7, 73.3 (3 x ArCH₂), 67.0 (SO₃CH₂CH₃), 64.1 (C-5), 55.6 (OCH₃), 14.6 (SO₃CH₂CH₃). A **75,76**→**77** átalakítást a **79**-es származék receptje után adom meg.

Metil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-jód-4-*O*-(2'-naftil)metil-α-D-glükopiranozid (**78**)

765 mg trifenilfoszfint (2.9 mmol), 397 mg imidazolt (5.8 mmol) és 690 mg jódot (2.7 mmol) adtunk a **68**-as⁹⁰ származék (1 g, 1.9 mmol) száraz toluolos oldatához (16 ml). A reakcióelegyet 75 °C-ra melegítettük, és így kevertettük 30 percig. Az elegyhez hozzáadtuk 650 mg (7.7 mmol) NaHCO₃ 8 ml vízzel készült oldatát, és így kevertettük 5 percig. Ezután hozzáadtunk 15 ml telített Na₂S₂O₃-oldatot, és hígítottuk az elegyet 50 ml EtOAc-tal. A szerves fázist mostuk vízzel (2 x 25 ml), majd szárítottuk és bepárooltuk. A nyersterméket oldottuk Et₂O-ben (15 ml), és az oldatot hűtőszekrénybe helyeztük egy órára. A kicsapódott Ph₃PO-t szűrtük, és a szűrt oldatot bepárooltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. **Hozam:** 1.09 g (90%) fehér kristály. Op. 55–59 °C; *R*_f 0.46 (8:2 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D +12.8 (c 0.17, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.76 (m, 3H, arom.), 7.69 (s, 1H, arom.),

7.50–7.43 (m, 2H, arom.), 7.41–7.25 (m, 11H, arom.), 5.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, ArCH₂), 5.02 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.87–4.77 (m, 3H, H-1, 2 x ArCH₂), 4.67 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, ArCH₂), 4.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.08–4.02 (m, 1H), 3.56 (dd, $J_{2,3} = 9.6$ Hz, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, 1H, H-2), 3.53–3.44 (m, 2H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.32–3.28 (m, 1H), ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 138.2, 135.6, 133.4, 133.1 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 126.8, 126.3, 126.1, 125.9 (17C, arom.), 98.2 (C-1), 81.7, 81.6, 80.3, 69.4 (C-2, C-3, C-4, C-5) 75.9, 75.5, 73.5 (3 x ArCH₂), 55.7 (OCH₃), 7.9 (C-6) ppm; MALDI-TOF: mért: m/z 646.59 [M+Na]⁺ (számított 647.13), Anal.: Számított: C₃₂H₃₃INaO₅ (647.50) C, 52.08; H, 5.20; I, 26.20; O, 16.52. Mért: C, 51.92; H, 5.31.

Metil-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil-6-*O*-(trifluormetánszulfonil)- α -D-glükopiranozid (79)

A **68**-as vegyületet (9.5 g, 18.5 mmol) az **A módszer** szerint alakítottuk át a **79**-es trifláttá. A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel a következő lépéshez. R_f 0.78 (6:4 *n*-hexán/EtOAc).

Metil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-4-*O*-(2'-naftil)metil- α -D-glükopiranozid (77)

A megfelelő telítetlen származékból (75) kiindulva: A kiindulási anyagot (690 mg, 1.12 mmol) feloldottuk száraz CH₂Cl₂-ban (20 ml), majd argon atmoszféra alatt hozzáadtunk 70 mg Pd(C) katalizártort. Hidrogén atmoszférában, légköri nyomáson kevertettük 24 órán át. A reakció lejátszódása után hígítottuk az elegyet CH₂Cl₂-nal, Celite®-rétegen szűrtük, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 576 mg (82%), szintelen szirup.

A megfelelő 6-dezoxi-6-jód származékból (78) kiindulva: Metánszulfonsav-etilészter (325 μ l, 3.1 mmol) és 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-on (DMPU) (375 μ l, 3.1 mmol) száraz THF-os oldatát (10 ml) behűtöttük –80 °C-ra argon atmoszféra alatt, és hozzáadtunk 2.5 M-os *n*-BuLi hexános oldatát (1.25 ml, 3.1 mmol). 30 percig kevertettük –78 °C-on, majd a **77**-es vegyület (970 mg, 1.55 mmol) száraz THF-os oldatát (5 ml) adagoltuk hozzá kis részletekben. A reakcióelegyet 90 percig kevertettük, mialatt a hőmérsékletet

hagytuk felemelkedni $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. A reakciót 15 ml telített NH_4Cl -oldat hozzáadásával állítottuk le, majd hígítottuk 50 ml EtOAc-tal. A szerves fázist mostuk telített NH_4Cl -oldattal (15 ml), vízzel (15 ml), telített NaCl -oldattal (15 ml). Ezután szárítottuk és koncentráltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 253 mg (26%), színtelen szirup.

A megfelelő 6-*O*-triflát származékból kiindulva: A 79-es nyers triflát származékot (10.94 g) a **B módszer** alapján alakítottuk tovább a szulfonsav-tartalmú 77-es vegyületté. A terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 10.27 g (88%), színtelen szirup. $[\alpha]_{\text{D}} +20.73$ (c 0.04, CHCl_3); R_f 0.38 (65:35 *n*-hexán/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.81–7.28 (m, 17H, arom.), 5.06–4.75 (m, 6H, 2 x ArCH_2), 4.52 (d, 1H, $J_{1,2} = 3.4$ Hz, H-1), 4.15–4.09 (m, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.99 (t, 1H, $J_{2,3} = 9.4$ Hz, H-3), 3.71–3.65 (m, 1H, H-5), 3.50 (dd, 1H, $J_{1,2} = 3.5$ Hz, $J_{2,3} = 9.5$ Hz, H-2), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.26–3.15 (m, 2H, H-4, H-7_a), 3.09–3.01 (m, 1H, H-7_b), 2.41–2.32 (m, 1H, H-6_a), 1.90–1.79 (m, 1H, H-6_b), 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 90 MHz) δ 138.4, 137.9, 135.2, 133.1, 132.9 (5C, C_q arom.), 128.3–125.8 (17C, arom.), 97.8 (C-1), 81.7, 81.0, 79.9, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 75.1, 73.2 (3 x ArCH_2), 65.9 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 55.23 (OCH_3), 46.7 (C-7), 25.9 (C-6), 14.9 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 643.26 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 643.23), *Anal.*: Számított: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{NaO}_8\text{S}$ (620.24): C, 67.72; H, 6.49; S, 5.17. Mért: C, 67.89; H, 6.77; S, 5.83.

Metil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (57)

A 77-es vegyületet (390 mg, 0.63 mmol) a **C módszer** szerint alakítottuk át a megfelelő 57-es származékká. A nyersterméket oszlopkromatográfia segítségével tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 259 mg (86%) színtelen szirup. R_f 0.34 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}} +15.21$ (c 0.72, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.23 (m, 10H, arom.), 4.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.74–4.69 (m, 2H, PhCH_2), 4.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.54 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-1), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.72 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4), 3.57 (m, 1H, H-5), 3.45 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.29–3.15 (m, 2H, H-3, H-7_a), 3.09 (m, 1H, H-7_b), 2.72 (s, 1H, OH),

2.40–2.28 (m, 1H, H-6_a), 1.95–1.84 (m, 1H, H-6_b), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 137.9 (2C, C_q arom.), 128.4, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7 (10C, arom), 97.9 (C-1), 81.0, 79.6, 73.4, 68.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.2, 72.9 (2 x PhCH₂), 66.1 (SO₃CH₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 46.5 (C-7), 25.9 (C-6), 15.0 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 503.43 [M+Na]⁺ (számított 503.17), Anal.: Számított: C₂₄H₃₂O₈S (480.18): C, 59.98; H, 6.71; O, 26.63; S, 6.67. Mért: C, 60.06; H, 6.81; S, 6.55.

Fenil-2,3-*O*-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4-*O*-(2'-naftil)metil-6-*O*-(trifluormetánszulfonil)-1-tio-β-D-glükopiranozid (88)

A **87-es**⁹⁴ alkoholt (190 mg, 0.36 mmol) az **A módszer** szerint alakítottuk át a megfelelő 6-triflát származékká (**88**). A nyerterméket tisztítás nélkül használtuk fel a szulfonátometil-csoport bevitelére. R_f 0.59 (75:25 *n*-hexán/EtOAc)

Fenil-2,3-*O*-(2',3'-dimetoxibután-2',3'-diil)-4-*O*-(2'-naftil)metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-1-tio-β-D-glükopiranozid (89)

A **88-as** nyerterméket (240 mg) a **B módszer** szerint alakítottuk át a megfelelő **89-es** szulfonsav-etilészterre. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: 143 mg (63% két lépésre), szintelen szirup, $[\alpha]_D -79.25$ (c 0.05, CHCl₃); R_f 0.40 (75:25 *n*-hexán/EtOAc); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.83–7.24 (m, 12H, arom.), 5.10 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, NAPCH_{2a}), 4.81 (d, 1H, $J = 11.3$ Hz, NAPCH_{2b}), 4.72 (d, 1H, $J_{1,2} = 9.9$ Hz, H-1), 4.11–4.02 (m, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.94 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-4), 3.67 (t, 1H, $J_{3,4} = 9.5$ Hz, H-3), 3.41–3.39 (m, 2H, H-2, H-5), 3.30, 3.26 (2s, 6H, 2 x OCH₃), 3.07–2.97 (m, 2H, H-7_{a,b}), 2.46–2.38 (m, 1H, H-6_a), 1.93–1.88 (m, 1H, H-6_b), 1.38, 1.35 (2s, 6H, 2 x CH₃), 1.24 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 133.1, 132.9, 132.5 (4C, C_q arom.), 132.1–125.9 (12C, arom.), 100.0, 99.5 (2C, 2 x C_q), 84.5 (C-1), 77.9, 76.8, 75.2, 68.5 (4C, C-2, C-3, C-4, C-5), 74.9 (NAPCH₂), 65.9 (SO₃CH₂CH₃), 48.1, 47.8 (2C, 2 x OCH₃), 46.3 (C-7), 26.1 (C-6), 17.7, 17.5 (2C, 2 x CH₃), 14.9 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 655.26 [M+Na]⁺ (számított 655.20) Anal.: Számított: C₃₂H₄₀NaO₉S₂. (623.78): C, 60.74; H, 6.37; S, 10.13. Mért: C, 61.21; H, 6.99; S, 10.59.

Etil-4,6-*O*-(2'-naftil)metilén-1-tio- α -D-glükopiranozid (92)

A **91**-es származék (30.98 g, 79 mmol) MeOH-os oldatához hozzáadtunk 250 mg NaOMe-ot (4.6 mmol) és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 (H^+) ioncserélő gyantával semlegesítettük. A nyersterméket (23 g) oldottuk acetonitrilben (500 ml), hozzáadtunk 31 g 2-naftaldehid-dimetilacetált (0.15 mol, 1.5 ekv.) és 1.12 g *p*-toluolszulfonsat (6.5 mmol). Így kevertettük szobahőmérsékleten 1 órán keresztül. A reakcióelegyet telített $NaHCO_3$ -oldattal semlegesítettük, majd bepároltuk. A szilárd nyersterméket mostuk *n*-hexán/víz 1:1 elegyével (2 x 250 ml), majd a szilárd terméket szűrtük. A nyersterméket EtOAc-tal és *n*-hexánnal kristályosítottuk át. **Hozam:** 24.89 g (87% két lépésre) fehér por; Op.: 174–176 °C, $[\alpha]_D +213.66$ (*c* 0.23, $CHCl_3$); R_f 0.47 (95:5 CH_2Cl_2 / metanol); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3+CD_3OD$) δ 7.97–7.47 (m, 7H, arom.), 5.62 (s, 1H, Hac), 5.35 (d, 1H, $J_{1,2} = 2.3$ Hz, H-1), 4.31–4.23 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.83–3.74 (m, 3H), 3.51–3.47 (m, 1H), 2.61–2.58 (m, 2H, SCH_2CH_3), 1.28 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, SCH_2CH_3) ppm; ^{13}C NMR (90 MHz, $CDCl_3+CD_3OD$) δ 134.2, 133.4, 132.5 (3C, C_q arom.), 127.9–123.5 (7C, arom.), 101.6 (NAPCH), 86.2 (C-1), 81.7, 71.9, 71.0, 62.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 68.5 (C-6), 24.5 (SCH_2CH_3), 14.5 (SCH_2CH_3) ppm; MALDI-TOF: m/z 385.13 $[M+Na]^+$ (számított 385.11) Anal.: Számított: $C_{19}H_{22}O_5S$ (362.44): C, 62.96; H, 6.12; S, 8.85. Mért: C, 63.07; H, 6.21; S, 8.89.

Etil-4,6-*O*-(4'-metoxi)benzilidén-1-tio- α -D-glükopiranozid (93)

A **91**-es származék (22.04 g, 56.2 mmol) MeOH-os oldatához hozzáadtunk 250 mg NaOMe-ot (4.6 mmol) és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 (H^+) ioncserélő gyantával semlegesítettük. A nyersterméket (11.9 g) oldottuk DMF-ban (30 ml) és hozzáadtunk 10.4 ml 4-metoxibenzaldehid-dimetilacetált (58.9 mmol) és 149 mg *p*-toluolszulfonsavat (0.87 mmol). A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük 50 °C-on és 100 mbar-on, majd bepároltuk. A nyersterméket oldottuk CH_2Cl_2 -ban (150 ml), mostuk telített $NaHCO_3$ oldattal (30 ml), majd semlegesre desztillált vízzel (2 x 30 ml). A szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket CH_2Cl_2 -nal és *n*-hexánnal kristályosítottuk át. **Hozam:** 14.24 g (74% két lépésre) fehér kristály. Op. 120–124 °C; R_f 0.45 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +134.5$ (*c* 0.07, $CHCl_3$); IR ν_{max} (KBr) 3418, 2969, 2927,

1681, 1601, 1517, 1457, 1426, 1373, 1302, 1254, 1170, 1108, 1076, 1036, 979, 1036, 979, 830, 787, 634, 607 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H, arom.), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H, arom), 5.49 (s, 1H, ArCH), 5.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H, H-1), 4.30–4.14 (m, 2H), 4.02–3.69 (m, 4H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.72–2.66 (m, 2H, SCH_2CH_3), 1.33 (t, J = 7.4 Hz, 3H, SCH_2CH_3), ppm; ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 129.9 (2C, C_q arom.), 127.8, 113.9, (2C, arom.), 101.3 (PMPCH), 84.3 (C-1), 81.3, 78.8, 78.7, 62.8 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.2, 72.9, (2 x CH_2Ph), 68.9 (C-6), 55.5 (OCH_3), 26.1 (SCH_2CH_3), 15.2 (SCH_2CH_3) ppm; MALDI-TOF: m/z 365.17 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 365.10) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{S}$ (342.41): C, 56.12; H, 6.48; O, 28.04; S, 9.36. Mért: C, 56.17; H, 6.39; S, 9.42.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4,6-*O*-(2'-naftil)metilén-1-tio- α -D-glükopiranozid (94)

A **92**-es származékot (24.98 g, 69.0 mmol) a **H módszer**nek megfelelően benzileztük. A nyerterméket EtOAc/EtOH 1:2 arányú elegyből kristályosítottuk át. **Hozam**: 27.32 g (73%), fehér kristály. Op.: 122–124 °C; R_f 0.46 (8:2 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D$ +64.9 (c 0.38, CHCl_3); MALDI-TOF: m/z 565.13 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 565.20) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{S}$ (542.69): C, 73.04; H, 6.31; O, 14.74; S, 5.91. Mért: C, 73.93; H, 5.80; S, 5.98.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4,6-*O*-(4'-metoxi)benzilidén-1-tio- α -D-glükopiranozid (95)

A **93**-as származékot (14.00 g, 40.9 mmol) a **H módszer** szerint alakítottuk át a **95**-ös benzilezett származékká. A nyerterméket EtOAc/*n*-hexán 1:2 arányú elegyből kristályosítottuk át. **Hozam**: 19.24 g (90%), fehér kristály. Op.: 86–91 °C; R_f 0.46 (8:2 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D$ +81.2 (c 0.12, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr) 3442, 3065, 3033, 2898, 2864, 1614, 1517, 1496, 1455, 1423, 1367, 1303, 1252, 1214, 1171, 1091, 1031, 959, 931, 822 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.21 (m, 12H, arom.), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H, arom.), 5.50 (s, 1H, PMPCH), 5.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H, H-1), 4.88–4.67 (m, 4H, PhCH_2), 4.31–4.17 (m, 2H), 3.91 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84–3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.61–2.47 (m, 2H, SCH_2CH_3), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 3H, SCH_2CH_3) ppm; ^{13}C NMR (90 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 138.8, 137.9, 130.0 (4C, C_q arom.), 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 113.6, (14C, arom), 101.3 (PMPCH), 84.1 (C-1), 81.9, 79.0, 78.9, 62.9

(C-2, C-3, C-4, C-5), 75.3, 72.8, (2 x CH₂Ph), 68.9 (C-6), 55.3 (OCH₃), 23.8 (SCH₂CH₃), 14.9 (SCH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 545.11 [M+Na]⁺ (számított 545.20) *Anal.*: Számított: C₃₀H₃₄O₆S (522.65): C, 68.94; H, 6.56; O, 18.37; S, 6.14. Mért: C, 68.29; H, 6.52; S, 5.80.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil-1-tio- α -D-glükopiranozid (96)

A **94**-es acetált (24,45 g, 37.6 mmol) az **I módszernek** megfelelően alakítottuk át a **96**-os 6-OH származékká. A nyersterméket *n*-hexán/EtOAc elegyből kristályosítottuk át. **Hozam**: 19.30 g (70%), fehér kristály. Op.: 60–62 °C; R_f 0.33 (7:3 *n*-hexán/EtOAc); +98.95 (*c* 0.14, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.23 (m, 17H, arom.), 5.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-1), 5.00 (2d, J = 11.3 Hz, 2H, NAPCH₂), 4.79 (d, J = 11.1 Hz, 2h, BnCH₂), 4.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H, BnCH₂), 4.63 (d, J = 11.7 Hz, 1H, BnCH₂), 4.14–4.09 (m, 1H, H-5), 3.92 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.81–3.77 (m, 3H, H-2, H-6_a, H-6_b), 3.59 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 2.59–2.43 (m, 2H, SCH₂CH₃), 1.83 (s, 1H, OH), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H, SCH₂CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) 138.6, 137.7, 135.6, 133.1, 132.9 (5C, C_q, arom.), 128.3–125.8 (arom.), 82.9 (C-1), 82.3, 79.6, 77.2, 71.0 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 74.9, 72.3 (ArCH₂), 61.8 (C-6), 23.6 (SCH₂CH₃), 14.6 (SCH₂CH₃); MALDI-TOF: m/z 567.04 [M+Na]⁺ (számított 567.22) *Anal.*: Számított: C₃₃H₃₆O₅S (524.67): C, 72.77; H, 6.66; O, 14.69; S, 5.89. Mért: C, 73.21; H, 7.13; S, 5.47.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(4'-metoxi)benzil-1-tio- α -D-glükopiranozid (97)

A **95**-ös acetált (17.62 g, 32.5 mmol) az **I módszernek** megfelelően alakítottuk át a **97**-es 6-OH származékká. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (65:35 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: 14.18 g (83%), fehér kristály. Op.: 47–49 °C; R_f 0.33 (7:3 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D +112.1 (*c* 0.39, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.24 (m, 10H, arom.), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom.), 5.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-1), 4.95 (d, J = 10.9 Hz, 1H, ArCH₂), 4.79 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 2H, ArCH₂), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H, ArCH₂), 4.64 (d, J = 11.7 Hz, 1H, ArCH₂), 4.57 (d, J = 10.7 Hz, 1H, ArCH₂), 4.07–4.03 (m, 1H), 3.87 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.80–3.66 (m, 3H), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.51 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.60–2.42 (m, 2H, SCH₂CH₃), 1.76–1.68 (m, 1H, OH), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 3H, SCH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 138.9, 137.9, 130.4 (4C, C_q arom.), 129.7,

128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 114.0 (14C, arom.), 83.1 (C-1), 82.5, 79.8, 77.0, 71.2 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.7, 74.7, 72.4 (3 x ArCH₂), 62.0 (C-6), 55.3 (OCH₃), 23.8 (SCH₂CH₃), 14.8 (SCH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 547.04 [M+Na]⁺ (számított 547.21) *Anal.*: Számított: C₃₀H₃₆O₆S (524.67): C, 68.68; H, 6.92; O, 18.30; S, 6.11. Mért: C, 68.82; H, 6.77; S, 6.21.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)etil-6-*O*-(trifluormetánszulfonil)-1-tio- α -D-glükopiranozid (98)

A **96**-os vegyületet (514 mg, 1.00 mmol) az **A módszer** szerint alakítottuk át a megfelelő triflát származékká (**98**). A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel, *R_f* 0.33 (7:3 *n*-hexán/EtOAc).

Etil-2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(4'-metoxi)benzil-6-*O*-(trifluormetánszulfonil)-1-tio- α -D-glükopiranozid (99)

A **97**-es vegyületet (14.00 g, 26.7 mmol) az **A módszer** szerint alakítottuk át a megfelelő triflát származékká (**99**). A nyersterméket tisztítás nélkül használtuk fel, *R_f* 0.78 (7:3 *n*-hexán/EtOAc).

Etil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-4-*O*-(2'-naftil)etil-1-tio- α -D-glükopiranozid (55)

A **98**-as triflát származékot (nyertermék: 692 mg) a **B módszer**nek megfelelően alakítottuk át a szulfonsav-tartalmú **55**-ös vegyületté. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (65:35 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: 495 mg (80% két lépére), színtelen szirup. [α]_D +20.73 (*c* 0.04, CHCl₃); *R_f* 0.38 (65:35 *n*-hexán/EtOAc); ¹H NMR (CDCl₃, 360 MHz) δ 7.81–7.28 (m, 17H, arom), 5.06–4.75 (m, 6H, 2 x PhCH₂, NAPCH₂), 4.52 (d, 1H, *J*_{1,2} = 3.4 Hz, H-1), 4.15–4.09 (m, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.99 (t, 1H, *J*_{2,3} = 9.4 Hz, H-3), 3.71–3.65 (m, 1H, H-5), 3.50 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3.5 Hz, *J*_{2,3} = 9.5 Hz, H-2), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.26–3.15 (m, 2H, H-4, H-7_a), 3.09–3.01 (m, 1H, H-7_b), 2.41–2.32 (m, 1H, H-6_a), 1.90–1.79 (m, 1H, H-6_b), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ 138.4, 137.9, 135.2, 133.1, 132.9 (5C, C_q arom.), 128.3–125.8 (17C, arom.), 97.8 (C-1), 81.7, 81.0, 79.9, 68.1 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 75.1, 73.2 (3 x ArCH₂), 65.9 (SO₃CH₂CH₃), 55.23 (OCH₃), 46.7 (C-7), 25.9 (C-6), 14.9 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 673.36 [M+Na]⁺ (számított

673.23) *Anal.*: Számított: C₃₆H₄₂O₇S₂ (630.81): C, 66.43; H, 6.50; O, 17.21; S, 9.85. Mért: C, 66.22; H, 6.81; S, 9.59.

Etil-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-4-*O*-(4'-metoxi)benzil- α -D-glükopiranozid (100)

A **99**-es triflátot (nyerstermék: 17.31 g) a **B módszer** szerint alakítottuk a megfelelő szulfonátometil-csoportot tartalmazó származékká (**100**). A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: (5.56 g, 33%), színtelen olaj. *R_f* 0.59 (7:3 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D +95.17 (*c* 0.13, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.20 (m, 12H, arom.), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom.), 5.28 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, H-1), 4.95 (d, 1H, ArCH₂), 4.83–4.61 (m, 4H, ArCH₂), 4.54 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, ArCH₂), 4.27–4.17 (m, 2H, SO₃CH₂CH₃), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.83–3.73 (m, 2H), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.19–2.95 (m, 3H), 2.53–2.42 (m, 2H, SCH₂CH₃), 2.34–2.25 (m, 1H, H-6_a), 1.93–1.80 (m, 1H, H-6_b), 1.34, 1.26 (2t, 6H, SCH₂CH₃, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 138.6, 137.7, 129.9 (4C, C_q arom.), 129.8, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.9, 127.6, 113.9 (14C, arom.), 82.9 (C-1), 82.2, 80.3, 79.6, 68.7 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.6, 74.7, 72.3 (3 x ArCH₂), 66.0 (SO₃CH₂CH₃), 55.2 (OCH₃), 46.9 (C-7), 25.8 (C-6), 23.8 (SCH₂CH₃), 15.1 (SO₃CH₂CH₃), 14.7 (SCH₂CH₃), ppm; MALDI-TOF: *m/z* 653.30 [M+Na]⁺ (számított 653.22) *Anal.*: Számított: C₃₃H₄₂O₈S₂ (630.81): C, 62.83; H, 6.71; O, 20.29; S, 10.17. Mért: C, 62.89; H, 6.62; S, 10.24.

Etil-2,3,4-tri-*O*-metil-1-tio- α -D-glükopiranozid (101)

A **91**-es peracetilezett tioglikozid (40.02 g, 0.1 mol) MeOH-os (200 ml) oldatához katalitikus mennyiségű NaOMe-ot (500 mg) adtunk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet Amberlite IR-120 (H⁺) ioncserélő gyantával semlegesítettük 2 óra kevertetés után. A kapott szabad tioglikozid (22.78 g) piridines oldatához (100 ml) 57.00 g TrCl-ot (0.2 mol) adtunk, és 48 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását követően az elegyet bepároltuk és a megfelelő 6-*O*-tritol származékot (47.53 g) két részletben oldottuk DMF-ben (2 x 400 ml). 0 °C-on reakcióelegyenként hozzáadtunk 40.77 g 60%-os NaH-et (1.02 mol) és 151 ml MeI-ot (0.82 mol). A reakciót 1 óra kevertetést követően MeOH (2 x 45 ml) hozzáadásával állítottuk le. Az elegyeket 15 percig kevertettük így, majd koncentráltuk. A kapott

metilezett nyerste-terméket (két adag együtt: 56.21 g) oldottuk 80 %-os AcOH-ban (400 mL) és a reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük 30 °C-on. Ezután a reakcióelegyet bepároltuk. A kapott végterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. **Hozam:** 18.15 g (67% négy lépésre), fehér kristály, Mp.: 38–41 °C; $[\alpha]_D +270.21$ (*c* 0.523, CHCl₃); *R_f* 0.23 (98:2 CH₂Cl₂/CH₃OH); MALDI-TOF: *m/z* 289.21 [M+Na]⁺ (számított 289.11) *Anal.*: Számított: C₁₁H₂₂O₅S (266.35): C, 49.60; H, 8.33; O, 30.03; S, 12.04. Mért: C, 49.84; H, 8.11; S, 11.87.

Etil-2,3,4-tri-*O*-metil-6-*O*-(trifluormetánszulfonil)-1-tio- α -D-glükopiranozid (102)

A 101-es 6-OH származékból (10.50 g, 39.5 mmol) képeztük a megfelelő triflát vegyületet az **A módszer** szerint. A kapott 6-triflátot (13.59 g, 39.5 mmol) tisztítás nélkül reagáltattuk tovább.

Etil-2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-1-tio- α -D-glükopiranozid (53)

A 102-es triflát származékot a **B módszer**nek megfelelően alakítottuk át az 53-as szulfonátometil-tartalmú vegyületté. A nyerste-terméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. **Hozam:** 12.87 g (88% két lépésre) halványbarna olaj; *R_f* 0.50 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +139.49$ (*c* 3.27, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3635, 2936, 2835, 1445, 1352, 1174, 1089, 1006, 974, 920, 814, 643, 574, 529, 472 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (d, *J* = 5.4 Hz 1H, H-1), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.97–3.91 (m, 1H, *J* = 5.5 Hz, 9.6 Hz, H-5), 3.59, 3.56, 3.48 (3s, 9H, 3 x OCH₃), 3.45–3.41 (m, 1H, H-2), 3.34–3.24 (m, 2H, H-4, H-7_a), 3.13–3.05 (m, 1H, H-7_b), 2.83 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz, 8.8 Hz, H-3), 2.56–2.50 (m, 2H; SCH₂CH₃), 2.42–2.32 (m, 1H; H-6_a), 2.02–1.91 (m, 1H, H-6_b), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H; SO₃CH₂CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H; SCH₂CH₃), ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 83.5 (C-1), 83.2, 82.4, 81.3, 68.5 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.0 (SO₃CH₂CH₃), 60.6, 60.5, 57.9 (3 x OCH₃), 46.9 (C-7), 25.8 (C-6), 23.8 (SCH₂CH₃), 14.9 (SO₃CH₂CH₃), 14.5 (SCH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 395.08 [M+Na]⁺ (számított 395.12) *Anal.*: Számított: C₁₄H₂₈O₇S₂ (372.50): C, 45.14; H, 7.58; O, 30.07; S, 17.22. Mért: C, 44.97; H, 7.75; S, 17.43.

Etil-2,3,4-tri-*O*-metil-6-*O*-benzil-1-tio- α -D-glükopiranozid (104)

7.00 g (26.3 mmol) alkoholt (**101**) benzileztünk a **H módszer** szerint. A nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel (8:2 *n*-hexán/EtOAc) tisztítottuk. **Hozam:** 9.38 g (95%) színtelen szirup; R_f 0.62 (7:3 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +28.52$ (c 1.05, CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.23 (m, 5H, arom.), 5.50 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H-1), 4.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.51 (d, J = 12.1 Hz, 1H, PhCH₂), 4.11–4.02 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 3.69–3.54 (m, 1H), 3.60, 3.47, 3.47 (3s, 9H, 3 x OCH₃), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 2.64–2.46 (m, 1H, SCH₂CH₃), 1.27 (t, J = 7.4 Hz, 1H, SCH₂CH₃) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (91 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C_q, arom.), 128.3, 127.7, 127.6 (5C, arom.), 84.1 (C-1), 82.6, 81.5, 79.3, 70.4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.4 (PhCH₂), 68.7 (C-6), 60.8, 60.3, 58.1 (3 x OCH₃), 23.7 (SCH₂CH₃), 14.7 (SCH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 356.15 [M+Na]⁺ (számított 356.17) *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₈O₅S (356.48): C, 60.65; H, 7.92; O, 22.44; S, 8.99 Mért: C, 60.60; H, 7.90; S, 9.02.

Fenil-[6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopiranozil]-(1→4)-2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil-1-tio- β -D-glükopiranozid (**107**), Fenil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-2,3,4-tri-*O*-metil-1-tio- α,β -D-glükopiranozid (**108 α,β**) és Fenil-2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil-4-*O*-trimetilszilil-1-tio- α -D-glükopiranozid (**109**)

I. módszer: A **105**-ös glikozil donort (200 mg, 0.47 mmol), és az **52**-es glikozil akceptort (252 mg, 0.31 mmol) az **E módszer** szerint reagáltattuk egymással. 90 perc alatt hagytuk a reakció hőmérsékletét felemelkedni –75 °C-ról –15 °C-ra. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (1:1 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** **107**-es származék: 45 mg (11%); **108 α,β** -es származék: 17 mg (9%); mindkettő színtelen szirup.

II. módszer: A **105**-ös tioglikozid (200 mg, 0.47 mmol) száraz CH₂Cl₂-os (3 ml) oldatát behűtöttük 0 °C-ra argon atmoszféra alatt. 24 μ l Br₂-ot adtunk hozzá, és 30 percig kevertettük. A reakcióelegyet 30 °C-on bepároltuk majd kétszer hígítottuk toluóllal (2 x 5 ml) és ismét bepároltuk. Az így előállított glikozil bromidot valamint az **52**-es akceptort (252 mg, 0.31 mmol) oldottuk száraz CH₂Cl₂-ban (10 ml) és 4 Å-ös darabos molekulaszitát (500 mg) adtunk a keverék oldatához. Az oldatot 15 percig kevertettük szobahőmérsékleten, majd további

15 percig $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. AgOTf (185 mg, 0.70 mmol) toluolos oldatát (900 μl) adtuk hozzá, majd a hőmérsékletét hagytuk felemelkedni szobahőmérsékletre 90 perc alatt. A reakcióelegyet hígítottuk CH_2Cl_2 -nal (40 ml), majd a kivált sókat szűrtük Celite[®]-padon. A szűrletet mostuk telített NaHCO_3 -oldattal (15 ml) és vízzel (15 ml). A szerves fázist szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (1:1 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** **107**-es származék: 55 mg (21%) és **108 α,β** -es származék: 12 mg (6%).

III. módszer: A **102**-es tioglikozid donort (200 mg, 0.47 mmol), és az **52**-es tioglikozid akceptort (252 mg, 0.31 mmol) a **D módszer**nek megfelelően reagáltattuk egymással. A reakciót 3 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet hagytuk felemelkedni $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (55:45 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 165 mg (31%), szintelen szirup.

IV. módszer: 525 mg **102**-es tioglikozid (1.40 mmol) és 500 mg **52**-es glikozil akceptor (1.01 mmol) száraz CH_2Cl_2 -os (20 ml) oldatához 4 Å-ös darabos molekulaszitát (0.10 g) adtunk. Az oldatot argon atmoszféra alatt behűtöttük $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. 30 percig kevertettük az oldatot, mialatt a hőmérsékletet nem hagytuk felemelkedni. Ezt követően hozzáadtuk 0.20 mmol TMSOTf 1 ml-rel készített THF oldatát. A reakcióelegyet hagytuk felmelegedni $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. Az akceptor teljes konverzióját követően a reakcióelegyet hígítottuk CH_2Cl_2 -nal. A szerves fázist mostuk telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ - és NaHCO_3 -oldatokkal, majd semlegesre vízzel. Ezt követően szárítottuk a szerves fázist és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (55:45 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** **107**-es származék: 350 mg (44%) és **109**-es származék: 45 mg (8%); mindkettő szintelen szirup.

V. módszer: A **102**-es tioglikozid donort (113 mg, 0.30 mmol), és az **52**-es tioglikozid akceptort (100 mg, 0.20 mmol) az **E módszer** szerint reagáltattuk egymással. A reakciót 45 percen keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet hagytuk felemelkedni $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (55:45 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** **107**-es származék: 106 mg (66%); szintelen szirup.

VI. módszer: A **102-es** tioglikozid donort (5.00 g, 13.4 mmol), és az **52-es** tioglikozid akceptort (4.16 g, 8.39 mmol) az **E módszer** szerint reagáltattuk egymással. A reakciót 45 percen keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet hagytuk felemelkedni $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (55:45 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** **107-es** származék: 6.02 g (89%); színtelen szirup.

107-es vegyület: R_f 0.30 (55:45 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +28.29$ (c 0.48, CHCl_3); IR ν_{\max} (KBr): 3444, 3052, 2933, 1754, 1441, 1359, 1238, 1169, 1096, 1072, 1034, 997, 916, 820, 750 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.87–7.75, 7.52–7.45, 7.27–7.21 (3m, 12H, arom.), 5.29 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-3-E), 5.00 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz, H-1-D), 4.94 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2-E), 4.80–4.69 (m, 3H, H-1-E, ArCH_2), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.93 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4-E), 3.88–3.78 (m, 2H, H-6_a-E, H-6_b-E), 3.61–3.48 (m, 2H, H-5-E, H-5-D), 3.52, 3.49, 3.40 (3s, 9H; 3 x OCH_3), 3.43–3.31 (m, 1H, H-3-D), 3.23–3.12 (m, 1H, H-7_a-D), 3.05–2.93 (m, 2H; H-7_b-D, H-2-D), 2.71 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4-D), 2.28–2.19 (m, 1H, H-6_a-D), 2.07, 2.02 (2s, 6H, COCH_3), 1.93–1.79 (m, 1H, H-6_b-D), 1.27–1.23 (m, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 169.1 (2 x CO), 135.1, 132.9, 132.7, 131.6 (4C, C_q arom.), 132.9, 129.0, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 126.7, 126.2, 126.0, 125.9, (12C, arom.), 96.7 (C-1-D), 84.9 (C-1-E), 83.0 (C-4-E), 82.2 (C-3-D), 81.5 (C-2-D), 78.8 (C-5-E), 75.3 (C-3-E), 73.9 (C-4-E), 73.3 (ArCH_2), 70.2 (C-2-E), 69.0 (C-5-D), 67.7 (C-6-E), 65.7 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.2, 58.7 (3 x CH_3), 46.3 (C-7-D), 25.7 (C-6-D), 20.6, 20.4 (2 x CH_3CO), 14.7 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 828.95 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 829.25) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_{14}\text{S}_2$ (806.94): C, 58.05; H, 6.25; O, 27.76; S, 7.95. Mért: C, 57.87; H, 6.02; S, 8.10.

108 α,β anomerek: ($\alpha:\beta \sim 5:1$) R_f 0.36 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); IR ν_{\max} (KBr): 3630, 3516, 2979, 2934, 2834, 1752, 1444, 1353, 1239, 1173, 1090, 1002, 915, 816, 642, 575, 528, 472 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.49 (m, 2H, arom.), 7.36–7.22 (m, 3H, arom.), 5.78 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, H-1 $_{\alpha}$), 4.47 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-1 $_{\beta}$), 4.25–4.10 (m, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.92 (dt, $J = 9.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H, OC H_3), 3.62 (s, 1H), 3.59–3.49 (m, 8H), 3.44 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.23–3.13 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 2H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.43–2.27 (m, 1H), 1.97–1.78 (m, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.40–1.32 (m, 3H,

SO₃CH₂CH₃); ¹³C NMR (90 MHz, MeOD) δ 133.4 (1C, C_q arom.), 131.4, 129.1, 127.2 (5C, arom.), 84.7 (C-1_o), 83.7, 83.4, 81.7, 69.4 (C-2, C-3, C-4, C-5), 66.1 (SO₃CH₂CH₃), 61.0, 60.9, 58.3 (3 x OCH₃), 46.6 (C-7), 25.7 (C-6), 15.0 (SO₃CH₂CH₃); *Anal.*: Számított: C₁₈H₂₈O₇S₂ (420.54): C, 51.41; H, 6.71; O, 26.63; S, 15.25. Mért: C, 51.27; H, 6.65; S, 15.27.

109-es vegyület: *R_f* 0.77 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); IR ν_{\max} (KBr): 3056, 2925, 1754, 1583, 1509, 1478, 1440, 1371, 1237, 1050, 906, 876, 843, 748, 691, 608, 475 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 8.02–7.93, 7.69–7.59, 7.42–7.33 (3m, 12H, arom.), 5.26 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.95–4.84 (m, 3H), 4.03–3.84 (m, 3H), 3.71–3.64 (m, 1H), 2.22, 2.19 (2s, 6H, 2 x COCH₃), 0.21 (s, 9H, 3 x CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.8 (2 x CO), 135.8, 133.4, 133.1, 132.4 (4C, C_q arom.), 132.9, 129.0, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 126.3, 126.2, 125.9, 125.8 (12C, arom.), 85.7 (C-1), 80.5, 70.8, 69.3 (C-2, C-3, C-4, C-5), 73.7 (ArCH₂), 68.8 (C-6), 21.2, 20.9 (2 x COCH₃), 0.4 (3 x CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 591.18 [M+Na]⁺ (számított 591.05) *Anal.*: Számított: C₃₀H₃₆O₇SSi (568.75): C, 63.35; H, 6.38; O, 19.69; S, 5.64; Si, 4.94. Mért: C, 63.42; H, 6.46; S, 5.58.

Metil-[2-*O*-acetil-4,6-*O*-(benzilidén)-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil]-(1→4)-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (111)

Az **57**-es glikozil akceptort (4.85 g, 10.1 mmol) az **F módszer**nek megfelelően glikozileztük az **51**-es triklóracetimidát donorral (6.25 g, 13.3 mmol). A reakciót 1 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet hagytuk felemelkedni –40 °C-ról –15 °C-ra. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 6.58 g (82%), fehér kristály. *Op.*: 119–124 °C; *R_f* 0.30 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D –4.03 (*c* 0.59, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3444, 2983, 2935, 2907, 2837, 1747, 1637, 1628, 1508, 1497, 1454, 1397, 1370, 1356, 1237, 1168, 1139, 1101, 1046, 1005 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.24 (m, 15H, arom), 5.33 (s, 1H, PhCH), 5.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1-H), 5.04 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, PhCH₂), 4.93 (dd, *J* = 4.5, 2.5 Hz, 1H, H-2-G), 4.78–4.62 (m, 3H, PhCH₂), 4.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1-H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.92–3.72 (m, 5H), 3.54–3.43 (m, 3H), 3.49, 3.34 (2s, 6H, 2 x OCH₃), 3.33–3.21 (m, 2H), 3.15–3.05 (m, 1H, H-7_b-H), 2.43–2.31 (m, 1H, H-6_a-H), 2.05 (s, 3H, COCH₃), 1.97–1.85 (m, 1H, H-6_b-H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz,

3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 170.11 (CO), 138.9, 138.1, 138.0 (4C, C_q arom.), 129.0, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 126.3 (15C, arom), 100.5 (PhCH), 98.1, 97.9 (C-1-G, C-1-H), 80.4, 79.6, 77.6, 77.1, 73.5, 68.4, 67.3 60.5, (C-2-G, C-2-H, C-3-G, C-3-H, C-4-G, C-4-H, C-5-G, C 5 H), 75.5, 73.4 (2 x PhCH₂), 69.2 (C-6-G), 66.1 (SO₃CH₂CH₃), 58.3, 55.5 (2 x OCH₃), 46.8 (C-7-H), 26.1 (C-6-H), 20.9 (COCH₃), 15.2 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 809.30 [M+Na]⁺ (számított 809.28) *Anal.*: Számított: C₄₀H₅₀O₁₄S (786.88): C: 61.05; H, 6.40; O, 28.47; S, 4.07. Mért: C: 61.23; H, 6.44; S, 3.87.

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

Az **58**-as glikozil akceptort (1.85 g, 4.00 mmol) az **F** módszernek megfelelően glikozileztük az **51**-es triklóracetimidát donorral (2.80 g, 5.97 mmol). A reakciót 30 percen keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet hagytuk felemelkedni –40 °C-ról –15 °C-ra. A nyersterméket *n*-hexán/EtOAc 3:1 elegyből kristályosítottuk át. **Hozam:** 2.87 g (94%), fehér kristály. *Op.*: 108–113 °C; *R_f* 0.46 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D –12.43 (*c* 0.57, CHCl₃); IR *v*_{max} (KBr): 3445, 3088, 3063, 3032, 2929, 2901, 2868, 1740, 1497, 1454, 1398, 1368, 1245, 1170, 1140, 1103, 1047, 913, 829 cm^{–1}; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.47–7.45 (m, 2H, arom.), 7.37–7.22 (m, 18H, arom.), 5.29 (s, 1H, ArCH), 5.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, ArCH₂), 5.02 (s, 1H), 4.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.79–4.64 (m, 3H), 4.62–4.59 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.98–3.56 (m, 9H), 3.50–4.44 (m, 1H) 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H, COCH₃); ¹³C NMR (91 MHz, MeOD) δ 170.1 (COCH₃), 139.1, 138.3, 138.1, 137.9 (4C, C_q arom.), 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 126.3 (20C, arom.), 100.5 (PhCH), 98.00, 97.4 (C-1, C-1'), 80.1, 80.00, 77.1, 73.4, 72.8, 70.2, 67.1, 59.6 (C-2-G, C-2-H, C-3-G, C-3-H, C-4-G, C-4-H, C-5-G, C-5-H), 75.3, 73.3 (3 x PhCH₂), 69.1, 68.4 (C-6-G, C-6-H), 58.1, 55.14 (2 x OCH₃), 21.00 (COCH₃); MALDI-TOF: *m/z* 793.34 [M+Na]⁺ (számított 793.32) *Anal.*: Számított: C₄₄H₅₀O₁₂ (770.86): C, 68.56; H, 6.54; O, 24.91. Mért: C: 68.53; H, 6.54.

Metil-[2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (113)

A **111**-es vegyületről (2.75 g, 3.5 mmol) a **J módszer** szerint távolítottuk el a benzilidénacetál védőcsoportot. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (*I.* 93:7 CH₂Cl₂/aceton; *II.* 95:5 CH₂Cl₂/MeOH) tisztítottuk. **Hozam:** 2.13 g (87%), szintelen szirup. *R_f* 0.39 (85:15 CH₂Cl₂/aceton); [α]_D +5.12 (*c* 3.25, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3466, 3061, 3031, 2937, 2906, 2837, 1743, 1497, 1455, 1370, 1356, 1221, 1166, 1103, 1044, 1000, cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.27 (m, 10H, arom.), 5.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, PhCH₂), 4.92 (s, 1H, H-2-G), 4.88 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz, H-1-G), 4.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, PhCH₂), 4.70–4.64 (m, 2H, PhCH₂), 4.50 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1-H), 4.33–4.23 (m, 3H), 3.86 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.57–3.46 (m, 3H), 3.51, 3.34 (2s, 6H, OCH₃), 3.42–3.27 (m, 3H), 3.20–3.08 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H, H-6_a), 2.08 (s, 3H, COCH₃), 2.04 (s, 1H, OH), 1.99–1.87 (m, 1H, H-6_b), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 169.4 (CO), 138.2, 137.9 (2C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 128.0 (10C, arom.), 100.1, 97.8 (C-1, C-1'), 80.4, 79.7, 77.6, 76.5, 68.3, 67.6, 67.1, 67.1 (C-2-G, C-2-H, C-3-G, C-3-H, C-4-G, C-4-H, C-5-G, C-5-H), 76.0, 73.5 (PhCH₂), 66.2 (SO₃CH₂CH₃), 62.7 (C-6-G), 58.3, 55.5 (2 x OCH₃), 46.5 (C-7-H), 25.8 (C-6-H), 21.0 (COCH₃), 15.2 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 721.26 [M+Na]⁺ (számított 721.25) *Anal.*: Számított: C₃₃H₄₆O₁₄S (698.77): C, 56.72; H, 6.64; O, 32.05; S, 4.59. Mért: C, 56.82; H, 6.57; S, 4.66.

Metil-[2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (114)

A **112**-es vegyületről (2.70 g, 3.5 mmol) a **J módszer** szerint távolítottuk el a benzilidénacetál védőcsoportot. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (9:1 CH₂Cl₂/aceton) tisztítottuk. **Hozam:** 2.14 g (89%), szintelen szirup. *R_f* 0.45 (9:1 CH₂Cl₂/aceton); [α]_D –8.9 (*c* 0.12, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3464, 3087, 3063, 3030, 2933, 2369, 2349, 2318, 2246, 1737, 1496, 1454, 1371, 1320, 1234, 1167, 1103, 1027, 911, 739, 698, 609, 466, 418 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.25 (m, 15H, arom.), 5.08–4.50 (m, 9H, 3 x PhCH₂, H-1-H, H-1-G, H-2-G), 4.27–4.24 (m, 1H), 3.98–3.84 (m, 2H), 3.77–3.72 (m, 2H), 3.65–3.57 (m, 2H), 3.52–3.49 (m, 4H), 3.39–3.27 (m, 5H), 3.12–3.09 (m, 1H), 2.65–2.62 (m, 1H), 1.99 (s, 3H, COCH₃), 1.69 (s, 1H, OH) ppm; ¹³C NMR (90 MHz,

CDCl_3) δ 169.3 (CO), 138.2, 137.8, 137.7 (3C, C_q arom.), 128.3–127.3 (15C, arom.), 97.8, 96.8 (C-1-H, C-1-G), 80.2, 80.0, 77.4, 72.7, 70.0, 67.7, 66.5, 66.2 (C-2-G, C-2-H, C-3-G, C-3-H, C-4-G, C-4-H, C-5-G, C-5-H), 75.9, 73.2, 73.0 (3C, 3 x PhCH_2), 68.2 (C-6-H), 62.4 (C-6-G), 57.9 (OCH_3 , C-3-G), 55.0 (OCH_3 , C-1-H), 20.8 (COCH_3) ppm; MALDI-TOF: m/z 705.37 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 705.29) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$ (698.77): C, 65.09; H, 6.79; O, 28.12. Mért: C, 65.33; H, 6.87.

Metil-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 \rightarrow 4)-2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (115)

A **113**-as diolt (865 mg, 1.24 mmol) az **L módszer**nek megfelelően oxidáltuk. A nyerterméket oszlopkromatográfiával (6:4 *n*-hexán/aceton) tisztítottuk. **Hozam:** 627 mg (70%), színtelen szirup. R_f 0.44 (6:4 *n*-hexán/aceton); $[\alpha]_D +5.91$ (c 1.00, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3480, 2985, 2938, 2838, 1745, 1637, 1630, 1497, 1455, 1371, 1357, 1221, 1166, 1104, 1045, 1003 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.28 (m, 10H, arom.), 5.13 (s, 1H, H-1-G), 4.96–4.93 (m, 2H, PhCH_2 , H-5-G), 4.88 (s, 1H, H-2-G), 4.85–4.80, 4.73–4.67, 4.58–4.52 (3m, 3H, PhCH_2), 4.47 (s, 1H, H-1-H), 4.32–4.27 (m, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.94 (s, 1H, H-4-G), 3.85–3.74 (m, 2H, H-3-H, H-5-H), 3.56–3.45 (m, 3H, H-2-H, H-3-G, H-4-H), 3.51, 3.49, 3.33 (3s, 9H, 3 x OCH_3), 3.37–3.27 (m, 1H, H-7_a), 3.16–3.74 (m, 1H, H-7_b), 2.71 (s, 1H, OH), 2.42–2.36 (m, 1H, H-6_a), 2.07 (s, 3H, COCH_3), 1.97–1.89 (m, 1H, H-6_b), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (90 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 168.9 (2 x CO), 138.6, 137.7 (2C, C_q arom.), 128.3, 128.0, 127.8, 127.3, 127.0 (10C, arom.), 97.6 (C-1-H), 97.5 (C-1-G), 80.2, 77.9, 76.5, (C-2-H, C-3-G, C-4-H), 79.1 (C-3-H), 74.9, 73.2 (2 x PhCH_2), 68.1 (C-5-G), 67.8 (C-5-H), 66.9 (C-4-G), 66.6 (C-2-G), 65.9 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.1, 55.4, 51.9 (3 x OCH_3), 46.4 (C-7-H), 25.8 (C-6-H), 20.7 (COCH_3), 15.0 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 749.21 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 749.29) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_{15}\text{S}$ (726.26): C, 56.19; H, 6.38; O, 33.02; S, 4.41. Mért: C, 56.04; H, 6.23; S, 4.56.

Metil-[metil-(2-*O*-acetyl-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-uronát]-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (116)

A **114**-es diolt (3.20 g, 4.7 mmol) az **L módszer**nek megfelelően oxidáltuk uronsavig. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3

n-hexán/aceton). **Hozam:** 2.47 g (74%), színtelen szirup. R_f 0.36 (7:3 *n*-hexán/aceton); $[\alpha]_D -2.67$ (c 1.00, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3480, 3474, 3031, 2936, 2902, 1744, 1633, 1496, 1454, 1372, 1225, 1167, 1103, 1045, 911, 890, 854, 740, 700, 605 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.20 (m, 15H, arom.), 5.08 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.56–4.49 (m, 4H), 3.99–3.80 (m, 3H), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.67–3.62 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.50–3.44 (m, 1H), 3.47, 3.40, 3.34 (3s, 9H, 3 x CH_3), 2.68 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, OH), 2.01 (s, 3H, COCH_3) ppm; ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 169.2 (COOCH_3 , COCH_3), 139.0, 138.0, 138.0 (3C, C_q arom.), 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.6, 127.2 127.0 (15C, arom.), 98.0, 97.6 (C-1-H, C-1-G), 80.3, 79.7, 76.8, 74.7, 70.1, 68.0, 67.2, 67.1 (C-2-G, C-2-H, C-3-G, C-3-H, C-4-G, C-4-H, C-5-G, C-5-H), 74.8, 73.4, 73.3 (3 x PhCH_2), 68.5 (C-6-H), 58.1 (OCH_3 , C-3-G), 55.2 (OCH_3 , C-1-H), 51.9 (COOCH_3), 21.00 (COCH_3) ppm; MALDI-TOF: m/z 733.16 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 733.28); Anal.: Számított: $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}_{13}$ (710.29): C, 64.21; H, 6.52; O, 29.26. Mért: C, 64.28; H, 6.55.

Metil-[2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (117)

A **115**-ös diszacharid akceptort (700 mg, 0.96 mmol) a **D** módszer szerint glikozileztük az **55**-ös⁹⁴ monoszacharid donorral (940 mg, 1.45 mmol). A reakciót 3 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet -60°C -ról -50°C -ra engedjük felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (1:1 *n*-hexán/aceton). **Hozam:** 1.17 g (92%), színtelen szirup. R_f 0.42 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +15.51$ (c 0.20, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3439, 3061, 3031, 2983, 2934, 1739, 1604, 1497, 1455, 1356, 1238, 1166, 1105, 1070, 1048, 1029, 1001, 1070 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 8.01–7.82 (m, 4H, arom.), 7.66–7.38 (m, 23H, arom.), 5.41 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-1-G), 5.25–5.14 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, ArCH_2), 5.05–4.90 (m, 7H), 4.90–4.79 (m, 2H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, ArCH_2), 4.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.19–3.83 (m, 7H), 3.73–3.44 (m, 12H), 3.44–3.24 (m, 4H, 2 x H-7_{a,b}), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (s, 3H, COCH_3), 2.17–2.00 (m, 2H), 1.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (90 MHz,

CDCl_3) δ 170.1, 169.4 (2 x CO), 138.9, 138.4, 138.0, 138.0, 135.5, 133.2, 133.0 (7C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 126.4, 126.2, 126.0, 125.7 (27C, arom.), 98.7, 97.9, 97.8 (3 x C-1), 81.4, 81.1, 80.3, 79.4, 78.3, 76.6, 74.5, 69.6, 68.7, 68.1, 67.7 (12C, vázszenek), 75.4, 75.1, 75.0, 73.6, 73.4 (5 x ArCH_2), 66.2, 66.1 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.4, 55.5, 51.9 (3 x OCH_3), 46.6, 46.4 (2 x C-7), 26.0, 25.9 (2 x C-6), 21.0 (COCH_3), 15.1, 15.0 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 1337.25 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1337.46) *Anal.*: Számított: $\text{C}_{68}\text{H}_{82}\text{O}_{22}\text{S}_2$ (1315.50): C, 62.09; H, 6.28; O, 26.76; S, 4.87. Mért: C, 61.97; H, 6.15; S, 4.96.

Metil-[2,3-di-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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)

I. módszer: A **116**-os diszacharid akceptort (2.80 g, 3.94 mmol) a **D** módszer szerint glikozileztük az **55**-ös⁹⁴ monoszacharid donorral (3.85 g, 5.91 mmol). A reakciót 1 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet -60°C -ról -50°C -ra engedjük felemelkedni. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 2.35g (46%). A tisztítást követően 1.11 g (1.41 mmol) diszacharid akceptort (**116**) nyertünk vissza.

II. módszer: A **116**-os diszacharid akceptort (1.11 g, 1.41 mmol) az **F** módszer szerint glikozileztük az **55**-ös monoszacharid donorral⁹⁴ (1.37 g, 2.11 mmol). A reakciót 1 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet -60°C -ról -50°C -ra engedjük felemelkedni. A nyerterméket oszlopkromatográfiával (7:3 *n*-hexán/EtOAc) tisztítottuk. **Hozam:** 1.47 g (73%), fehér hab. R_f 0.34 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +11.30$ (c 0.81, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3447, 3087, 3061, 3030, 2933, 1763, 1737, 1636, 1604, 1497, 1455, 1369, 1357, 1238, 1169, 1107, 1028, 1002, 917, 857 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.66 (m, 4H, arom.), 7.49–7.42 (m, 2H, arom.), 7.39–7.16 (m, 26H, arom.), 5.13 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, ArCH_2), 4.93 (m, 2H), 4.85–4.72 (m, 7H), 4.66 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.60–4.54 (m, 3H), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.96–3.61 (m, 9H), 3.54 (dd, $J = 9.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.44–3.34 (m, 1H), 3.41, 3.36, 3.34 (3s, 9H, 3 x OCH_3), 3.24–3.05 (m, 3H), 2.36–2.24 (m, 1H, H-7_a), 2.00–1.83 (m, 4H, COCH_3 , H-7_b), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.4 (2 x CO), 139.1, 138.4, 138.1, 138.1, 138.1, 135.6, 133.3,

133.0 (8C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 126.5, 126.2, 126.0, 125.7 (32C, arom.), 98.7, 98.0, 97.7 (3 x C-1), 81.5, 81.2, 80.4, 80.2, 79.8, 76.5, 74.7, 74.7, 70.1, 69.5, 68.3, 67.7 (12C, vázszenek), 75.5, 75.1, 74.9, 73.6, 73.4, 73.4 (6 x ArCH₂), 68.5 (C-6-F), 66.2 (SO₃CH₂CH₃), 58.3, 55.2, 51.8 (3 x OCH₃), 46.5 (C-7-H), 25.9 (C-6-H), 21.1 (COCH₃), 15.1 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1321.57 [M+Na]⁺ (számított 1321.50); *Anal.*: Számított: C₇₂H₈₂O₂₀S (1298.51): C, 66.55; H, 6.36; O, 24.62; S, 2.47. Mért: C, 66.62; H, 6.40; S, 2.45.

Metil-[2,3,6-tri-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil- 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*-(etilszulfonátometil)- α -D-glüko-piranozid (119)

A **115**-ös diszacharid akceptort (620 mg, 0.85 mmol) a **D módszer** szerint glikozileztük az **56**-os monoszacharid donorral (874 mg, 1.28 mmol). A reakciót 1 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: 1.07 g (98%), fehér hab. *R*_f 0.63 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}} +6.62$ (*c* 0.35, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3446, 3087, 3061, 3030, 2931, 2869, 1739, 1636, 1604, 1497, 1455, 1362, 1236, 1165, 1107, 1045, 1028, 1004, 917, 857, 818 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.85–7.67 (m, 3H, arom.), 7.55 (s, 1H, arom), 7.49–7.41 (m, 2H, arom.), 7.38–7.14 (m, 26H, arom.), 5.25 (s, 1H), 4.99–4.35 (m, 16H), 4.27 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.97–3.63 (m, 7H), 3.62–3.24 (m, 4H), 3.47, 3.40, 3.32 (3 x OCH₃), 3.16–3.04 (m, 1H), 2.44–2.32 (m, 1H, H-7_a), 2.03 (s, 3H, COCH₃), 2.01–1.85 (m, 1H, H-7_b), 1.37 (t, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.6 (2 x CO), 139.0, 138.7, 138.3, 138.1, 138.0, 136.3, 133.3, 132.9 (8C, C_q arom.), 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 126.1, 125.9, 125.8, 125.6 (32C, arom.), 99.6, 98.0, 98.0 (3 x C-1), 81.8, 80.3, 80.0, 79.5, 78.6, 77.0, 75.1, 71.4, 69.2, 68.4, 68.1, 57.9 (12C, vázszenek), 75.5, 75.2, 74.7, 73.5, 73.5, 73.4 (6 x ArCH₂), 68.1 (C-6-H), 66.2 (SO₃CH₂CH₃), 58.7, 55.6, 51.9 (3 x OCH₃), 46.7 (C-7-F), 26.0 (C-6-F), 21.1 (COCH₃), 15.2 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1321.57 [M+Na]⁺ (számított 1321.50); *Anal.*: Számított: C₇₂H₈₂O₂₀S (1298.51): C, 66.55; H, 6.36; O, 24.62; S, 2.47. Mért: C, 66.50; H, 6.42; S, 2.51.

Metil-[2,3,6-tri-*O*-benzil-4-*O*-(2'-naftil)metil- 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 (120)

A 116-os diszacharid akceptort (1.50 g, 2.10 mmol) a **D módszer** szerint glikozileztük az 56-os monoszacharid donorral (2.16 g, 3.16 mmol). A reakciót 30 percen keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedjük felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (75:25 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 2.41 g (80%), fehér hab. R_f 0.47 (6:4 *n*-hexán/EtOAc).

Metil-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (121)

A 117-es származékról (1.14 g, 0.87 mmol) a **C módszer** szerint hasítottuk le a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (1:1 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 805 mg (79%); fehér hab. R_f 0.37 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D^{25} +23.57$ (*c* 0.08, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3525, 3031, 2935, 1740, 1606, 1497, 1455, 1369, 1355, 1234, 1166, 1107, 1053, 1029, 997, 919, cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.23 (m, 20H, arom), 5.23 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-1-G), 4.93–4.83 (m, 4H), 4.79 (dd, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 2H), 4.74–4.68 (m, 4H), 4.64 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, PhCH_2), 4.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.27 (dd, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.91–3.87 (m, 1H), 3.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.77–3.61 (m, 4H), 3.57–3.45 (m, 5H), 3.43–3.28 (m, 9H), 3.26–3.05 (m, 4H, 2 x H-7_{a,b}), 2.51 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH), 2.45–2.34 (m, 1H, H-6_a), 2.34–2.21 (m, 1H, H-6_a), 2.02 (s, 3H, COCH_3), 1.99–1.87 (m, 2H, 2 x H-6_b), 1.44–1.33 (m, 6H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (91 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.4 (2 x CO), 138.9, 138.5, 138.0, 137.9 (4 x C_q arom.), 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3 (20C, arom.), 98.8, 97.9, 97.8 (3 x C-1), 80.7, 80.2, 79.9, 79.4, 78.5, 76.9, 74.6, 73.4, 70.0, 69.3, 68.4, 68.1 (12C; vázszenek), 75.1, 73.5, 73.3 (PhCH_2), 66.3, 66.2 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.4, 55.5, 51.9 (3 x OCH_3), 46.7, 46.3 (C-7-F, C-7-H), 25.8 (C-6-F, C-6-H), 21.0 (COCH_3), 15.1, 15.1 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 1197.34 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1197.40); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{57}\text{H}_{74}\text{O}_{22}\text{S}_2$ (1175.31): C, 58.25; H, 6.35; O, 29.95; S, 5.46. Mért: C, 58.34; H, 6.21; S, 5.48.

Metil-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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 (122)

A 118-as származékról (2.50 g, 1.92 mmol) a **C módszer** szerint hasítottuk le a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 1.55 g (70%); fehér hab. R_f 0.40 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +13.46$ (*c* 0.56, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3502, 3088, 3063, 3031, 2933, 1738, 1629, 1497, 1455, 1370, 1356, 1236, 1168, 1108, 1047, 1028, 917, 820, 740, 698, 606, 545, 466 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.19 (m, 25H, arom.), 5.15 (s, 1H, H-1-G), 4.93 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, BnCH₂), 4.85–4.76 (m, 4H, H-2-G, H-5-G, H-1-F, BnCH₂), 4.75–4.61 (m, 4H, BnCH₂), 4.55 (m, 3H, H-1-H, BnCH₂), 4.24 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.94–3.79 (m, 3H, H-3-H, H-4-G), 3.77–3.59 (m, 6H, H-3-G, H-3-F, H-5-F, H-4-H, H-6_{a,b}-H), 3.54 (dd, *J* = 9.3, 3.5 Hz, 1H, H-2-H), 3.43–3.31 (m, 2H, H-2-F, H-5-H), 3.40, 3.37, 3.34 (3s, 3 x CH₃) 3.28–3.09 (m, 3H, H-4-F, H-7_{a,b}), 2.48 (s, 1H, OH), 2.33–2.21 (m, 1H, H-6_a-F), 1.93 (s, 3H, COCH₃), 1.98–1.84 (m, 1H, H-6_b-F), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.3 (2 x CO), 139.1, 138.5, 138.1, 138.0, 137.9 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.3, 127.1 (25C, arom.), 98.5 (C-1-F), 98.0 (C-1-H), 97.7 (C-1-G), 80.6 (C-3-F), 80.1 (C-2-H), 79.9 (C-2-F), 79.8 (C-3-H), 79.8 (C-4-G), 76.5 (C-5-F), 74.8 (C-2-G), 74.4 (C-4-F), 75.0, 74.9, 73.4, 73.3, 73.2 (5 x PhCH₂), 70.1 (C-4-H), 69.8 (C-5-H), 68.5 (C-3-F), 68.4 (C-6-H), 68.0 (C-5-G), 66.2 (SO₃CH₂CH₃), 58.4, 55.2, 51.7 (3 x OCH₃), 46.3 (C-7-F), 25.8 (C-6-F), 21.0 (COCH₃), 15.1 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1181.59 [M+Na]⁺ (számított 1181.44); *Anal.*: Számított: C₆₁H₇₄O₂₀S (1158.45): C, 63.20; H, 6.43; O, 27.60; S, 2.77. Mért: C, 63.25; H, 6.37; S, 2.72.

Metil-[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-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (123)

A 119-es származékról (1.06 g, 0.83 mmol) a **C módszer** szerint hasítottuk le a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (65:35 *n*-hexán/acetone). **Hozam:** 807 mg (85%); fehér hab. R_f 0.38 (65:35 *n*-hexán/acetone); $[\alpha]_D +14.44$ (*c* 0.04, CHCl₃); IR ν_{max} (KBr): 3481, 3063, 3031,

2929, 1740, 1626, 1497, 1455, 1370, 1234, 1167, 1105, 1046, 1028, 926, 820, 739, 698, 606, 548, 460, 418 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.08 (m, 25H, arom.), 5.17 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-1-G), 4.86–4.65 (m, 3H, H-1-F, H-2-G, H-5-G, BnCH_2), 4.59 (m, 3H, BnCH_2), 4.50–4.34 (m, 4H, H-1-H, BnCH_2), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85–3.14 (m, 13H, vázprotonok), 3.36, 3.29, 3.23 (3s, 9H, OCH_3), 3.05–2.95 (m, 1H, H-7_b-H), 2.46 (s, 1H, OH), 2.34–2.24 (m, 1H, H-6_a-H), 1.93 (s, 3H, COCH_3), 1.89–1.76 (m, 1H, H-6_b-H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.6 (2 x CO), 139.0, 138.8, 138.2, 138.1, 138.0 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.3 (25C, arom.), 99.5 (C-1-F), 98.1 (C-1-H), 98.0 (C-1-G), 81.1, 80.2, 79.5, 79.5, 78.9, 77.0, 75.0, 71.2, 70.9, 69.8 (12C, vázszenek), 75.3, 75.1, 73.7, 73.6, 73.3 (5 x PhCH_2), 69.3 (C-6-F), 69.0, 68.2, 66.3 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 58.9, 55.6, 51.9 (3 x OCH_3), 46.8 (C-7-H), 25.9 (C-6-H), 21.1 (COCH_3), 15.2 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 1181.64 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1181.44); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{61}\text{H}_{74}\text{O}_{20}\text{S}$ (1158.45): C, 63.20; H, 6.43; O, 27.60; S, 2.77. Mért: C, 63.34; H, 6.47; S, 2.79.

Metil-[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 (124)

A **120**-as származékról (2.4 g, 1.87 mmol) a **C módszer** szerint hasítottuk le a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtAc). **Hozam**: 1.26 g (59%); fehér hab. R_f 0.33 (6:4 *n*-hexán/EtAc); $[\alpha]_D +8.41$ (c 0.62, CHCl_3); IR ν_{max} (KBr): 3087, 3062, 3031, 2932, 2906, 1739, 1605, 1497, 1455, 1371, 1237, 1104, 1046, 1028, 908, 738, 697, 606, 538, 459, 419 cm^{-1} .

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (125)

A **121**-es triszacharid akceptort (790 mg, 0.67 mmol) a **D módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (825 mg, 1.01 mmol). A reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet -60°C -ről

–20 °C-ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (93:7 CH₂Cl₂/aceton). **Hozam:** 813 mg (65%), színtelen szirup. R_f 0.31 (93:7 CH₂Cl₂/aceton); $[\alpha]_D +29.85$ (c 0.08, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02–7.92 (m, 3H, arom.), 7.82 (s, 1H, arom.), 7.66–7.58 (m, 2H, arom.), 7.53–7.29 (m, 21H, arom.), 5.38–5.30 (m, 2H, H-1-G, H-3-E), 5.15–4.94 (m, 8H, H-1-D, H-2-E, H-2-G, H-5-G, 4 x ArCH₂), 4.91–4.66 (m, 8H, H-1-F, H-1-E, 6 x ArCH₂), 4.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1-H), 4.49–4.39 (m, 4H, SO₃CH₂CH₃), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 4.09–3.77 (m, 7H, H-4-E, H-4-G, H-3-H, H-3-F, H-5-H, H-5-F, H-3-G), 3.76–3.35 (m, 11H, H-4-H, H-2-H, H-6_{a,b}-E, H-5-D, H-4-F, H-2-F, H-7_a-H, H-3-D, H-5-E, H-2-H, H-7_a-F), 3.69, 3.66, 3.65, 3.54, 3.49, 3.48 (6s, 18H, OCH₃), 3.34–3.18 (m, 3H, H-7_b-F, H-7_b-H, H-7_a-D), 3.10–2.96 (m, 2H, H-2-D, H-7_b-D), 2.82 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4-D), 2.61–2.50 (m, 1H, H-6_a-H), 2.49–2.38 (m, 1H, H-6_a-F), 2.38–2.04 (m, 1H, H-6_a-D, H-6_b-H), 2.24, 2.17, 2.16 (3s, 9H, 3 x COCH₃) 2.03–1.89 (m, 2H, H-6_b-F, H-6_b-D), 1.60–1.49 (m, 6H, SO₃CH₂CH₃), (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 169.8, 169.4 (4 x CO), 139.1, 138.9, 137.9, 137.8, 135.4, 133.3, 133.0 (7C, C_q arom.), 128.4, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 127.2, 127.1, 126.4, 126.4, 126.2, 125.9, 125.6 (27C, arom.), 101.2 (C-1-E), 98.1 (C-1-F), 97.8 (C-1-H), 97.7 (C-1-G), 96.9 (C-1-D), 83.3 (C-4-D), 82.4 (C-3-D), 82.1 (C-4-F), 82.0 (C-2-D), 80.3 (C-2-H), 79.8 (C-2-F), 79.5 (C-3-F), 79.3 (C-3-H), 78.4 (C-4-H), 76.3 (C-3-G), 75.2 (C-5-E), 74.6 (C-3-E), 74.5 (C-4-E), 74.0 (C-4-G), 72.6 (C-2-E), 69.3 (C-5-D), 69.1 (C-5-H), 68.7 (C-5-G), 68.1 (C-5-F), 67.8 (C-6-E), 67.5 (C-2-G), 75.0, 74.4, 73.8, 73.5, 73.4 (5 x ArCH₂), 66.2, 66.2, 65.9 (3 x SO₃CH₂CH₃), 60.6, 59.0, 58.3, 55.5, 51.9 (6 x OCH₃), 46.7 (C-7-D), 46.7 (C-7-H), 46.5 (C-7-F), 26.1 (C-6-H), 26.0 (C-6-D), 25.8 (C-6-F), 21.0, 20.9, 20.7 (3 x COCH₃), 15.1, 15.1 (3 x SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 1893.64 [M+Na]⁺ (számított 1893.65); *Anal.*: Számított: C₉₀H₁₁₈O₃₆S₃ (1870.66): C, 57.74; H, 6.35; O, 30.77; S, 5.14. Mért: C, 57.67; H, 6.41; S, 5.20.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1→4)-[2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(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-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (46)

A **123**-as triszacharid akceptort (720 mg, 0.62 mmol) a **D módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (752 mg, 0.93 mmol). A reakcióelegyet 3 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedték felemelkedni. A nyersteget oszlopkromatográfiával tisztítottuk (65:35 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 726 mg (63%), szintelen szirup. R_f 0.21 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +32.21$ (c 0.14, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83–7.71 (m, 3H, arom.), 7.62 (s, 1H, arom.), 7.44 (m, 2H, arom.), 7.41–7.12 (m, 26H, arom.), 5.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-1-G), 5.10–4.99 (m, 1H, H-3-E, ArCH_2), 4.96–4.76 (m, 6H, H-1-D, H-2-G, H-2-E, H-1-F, 2 x ArCH_2), 4.75–4.63 (m, 5H, H-5-G, 4 x ArCH_2), 4.60–4.38 (m, 7H, H-1-E, H-1-H, 5 x ArCH_2), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.95 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-4-H), 3.91–3.67 (m, 8H, H-4-G, H-4-E, H-6_a-E, H-5-H, H-3-H, H-3-F, H-6_a-F, H-5-F), 3.67–3.25 (m, 9H, H-3-G, H-6_b-F, H-6_b-E, H-4-F, H-5-D, H-2-H, H-2-F, H-3-D, H-7-H), 3.57, 3.53, 3.43, 3.41, 3.33 (5s, 15H, 5 x OCH_3), 3.23–3.04 (m, 3H, H-5-E, H-7_a-D, H-7_a-H), 2.97–2.87 (m, 2H, H-2-D, H-7_b-D), 2.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4-D), 2.44–2.30 (m, 1H, H-6_a-H), 2.30–2.14 (m, 1H, H-6_a-D), 2.02, 1.96, 1.95 (3s, 9H, 3 x COCH_3), 2.06–1.74 (m, 2H, H-6_b-D, H-6_b-H), 1.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 170.0, 169.7, 169.6 (4 x CO), 139.4, 139.0, 138.3, 138.1, 137.6, 135.8, 133.4, 133.0 (8C, C_q arom.), 128.8, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8 (32C, arom.), 99.8 (C-1-E), 99.6 (C-1-F), 98.0 (C-1-H), 97.8 (C-1-G), 96.9 (C-1-D), 83.5 (C-4-D), 82.7 (C-3-D), 82.2 (C-2-D), 80.3 (C-4-F), 79.7 (C-3-H), 79.4 (C-3-F), 79.3 (C-2-F), 78.6 (C-2-H), 76.7 (C-4-H), 76.5 (C-3-G), 75.3 (C-5-E), 74.9 (C-4-G), 74.9 (C-3-E), 74.9 (C-4-E), 72.5 (C-2-E), 71.1 (C-5-F), 69.5 (C-5-D), 69.3 (C-5-G), 68.2 (C-5-H), 68.2 (C-2-G), 75.3, 75.1, 73.9, 73.7, 73.6, 73.6 (6 x ArCH_2), 68.1 (C-6-E), 67.4 (C-6-F), 66.3, 66.1 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.8, 60.8, 59.2, 58.8, 55.6, 52.0 (6 x OCH_3), 46.8, 46.8 (C-7-D, C-7-H), 26.2 (C-6-D), 26.0 (C-6-H), 21.1, 21.0, 20.8 (3 x COCH_3), 15.2, 15.1 (2 x $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; MALDI-TOF: m/z 1877.77 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1877.68); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{94}\text{H}_{118}\text{O}_{34}\text{S}_2$ (1854.69): C, 60.83; H, 6.41; O, 29.31; S, 3.46. Mért: C, 60.90; H, 6.44; S, 3.51.

Metil-[6-*O*-benzil-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-glükopirano-zil]-(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→4)-[metil-(2-O-acetil-3-O-metil- α -L-idopiranozil)-uro-nát]-(1→4)-2,3-di-O-benzil-6-dezoxi-6-C-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (47)

A **123**-as triszacharid akceptort (720 mg, 0.62 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük a **110**-es diszacharid donorral (737 mg, 0.93 mmol). A reakcióelegyet 90 percig kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedjük felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ és 6:4 *n*-hexán/ EtOAc). **Hozam:** 825 mg (72%), szintelen szirup. R_f 0.31 (1:1 *n*-hexán/ EtOAc); $[\alpha]_D +35.45$ (*c* 0.05, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82–7.69 (m, 3H, arom.), 7.62 (s, 1H, arom.), 7.48–7.09 (m, 30H, arom.), 5.21 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, H-1-G), 5.12–5.03 (m, 3H, H-3-E, H-1-D, ArCH_2), 4.92–4.76 (m, 5H, H-2-E, H-1-F, H-2-G, 2 x ArCH_2), 4.75–4.61 (m, 5H, H-5-G, 4 x ArCH_2), 4.59–4.51 (m, 3H, 3 x ArCH_2), 4.49–4.37 (m, 5H, H-1-E, H-1-H, 3 x ArCH_2), 4.34–4.25 (m, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$, ArCH_2), 4.01–3.84 (m, 3H, H-4-H, H-4-E, H-4-G), 3.83–3.67 (m, 7H, H-3-H, H-5-F, H-6_a-F, H-6_{a,b}-E, H-5-H, H-3-F), 3.66–3.52 (m, 3H, H-3-G, H-5-D, H-6_b-F), 3.50–3.26 (m, 7H, H-6_{a,b}-D, H-2-H, H-4-F, H-3-D, H-2-F, H-7_a-H), 3.59, 3.44, 3.42, 3.41, 3.33, 3.32 (6s, 18H, 6 x OCH_3), 3.26–3.02 (m, 4H, H-5-E, H-4-D, H-7_a-H, H-2-D), 2.42–2.32 (m, 1H, H-6_a-H), 2.01, 1.96, 1.94 (3s, 9H, 3 x COCH_3), 1.98–1.93 (m, 1H, H-7_b-H) 1.39 (t, $J = 12.7$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 170.0, 169.7, 169.6 (4 x CO), 139.4, 139.0, 138.4, 138.1, 138.1, 137.7, 136.2, 133.4, 133.0 (9C, C_q arom.), 128.8, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 127.2, 126.0, 125.9, 125.7 (37C, arom.), 99.8 (C-1-E), 99.6 (C-1-F), 98.0 (C-1-H), 97.9 (C-1-G), 97.9 (C-1-D), 83.3 (C-3-D), 81.9 (C-2-D), 80.3 (C-4-F), 79.8 (C-5-H), 79.8 (C-3-F), 79.4 (C-4-D), 79.4 (C-3-H), 79.2 (C-2-F), 78.6 (C-2-H), 76.7 (C-3-G), 76.5 (C-4-H), 75.1 (C-4-G), 75.1 (C-4-E), 75.1 (C-5-E) 74.9 (C-3-E), 75.3, 75.1, 73.9, 73.7, 73.6, 73.4, 73.4 (7 x ArCH_2), 72.7 (C-2-E), 71.4 (C-5-D), 71.1 (C-5-F), 69.3 (C-5-G), 68.9 (C-6-E), 68.6 (C-6-D), 68.2 (C-2-G), 67.4 (C-6-F), 66.2 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.8, 60.5, 59.3, 58.8, 55.6, 51.9 (6 x OCH_3), 46.8 (C-7-H), 26.1 (C-6-H), 21.1, 21.0, 20.8 (3 x COCH_3), 15.2 ($\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; ESI-MS: m/z 1862.75 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1863.02); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{98}\text{H}_{118}\text{O}_{32}\text{S}$ (1838,73): C, 63.97; H, 6.46; O, 27.82; S, 1.74. Mért: C, 64.07; H, 6.53; S, 1.82.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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 (48)

I. módszer: A **122**-es triszacharid akceptort (1.20 g, 1.04 mmol) a **D módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (1.25 g, 1.55 mmol). A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 597 mg (30%). A reakcióból 635 mg akceptort nyertünk vissza.

II. módszer: A **122**-es triszacharid akceptort (630 mg, 0.54 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (660 mg, 0.82 mmol). A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 626 mg (62%), szintelen szirup. R_f 0.26 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +23.69$ (c 0.14, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.75 (m, 3H, arom.), 7.65 (s, 1H, arom.), 7.48–7.40 (m, 2H, arom.), 7.37–7.13 (m, 26H, arom.), 5.18 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3-E), 5.11 (s, 1H, H-1-G), 4.99–4.46 (m, 19H, H-1-D, H-2-E, H-5-G, H-2-G, H-1-E, H-1-H, H-1-F, 12 x ArCH_2), 4.27, 4.07 (2q, 4H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.93–3.77 (m, 5H, H-4-H, H-4-E, H-3-F, H-4-G, H-3-H), 3.76–3.59 (m, 5H, H-5-H, H-5-F, H-6_{a,b}-H, H-3-G), 3.58–3.17 (m, 9H, H-2-F, H-6_{a,b}-E, H-5-D, H-4-F, H-2-H, H-3-D, H-5-E, H-7_a-F), 3.52, 3.48, 3.40, 3.36, 3.33, 3.31 (6s, 18H, 6 x OCH_3), 3.18–3.03 (m, 2H, H-7_b-F, H-7_a-D), 2.93–2.81 (m, 2H, H-2-D, H-7_b-D), 2.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-4-D), 2.33–2.21 (m, 1H, H-6_a-F), 2.21–2.08 (m, 1H, H-6_a-D), 2.05, 1.99, 1.94 (3s, 9H, 3 x COCH_3), 1.86–1.71 (m, 2H, H-6_b-D, H-6_b-F), 1.38, (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{SO}_3\text{CH}_2\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 169.8, 169.8, 169.3 (4 x CO), 139.1, 138.9, 138.0, 137.9, 137.7, 135.3, 133.2, 132.9 (8C, C_q arom.), 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 127.1, 127.0, 126.4, 126.1, 125.8, 125.6 (32C, arom.), 101.1 (C-1-H), 98.0 (C-1-E), 97.8 (C-1-F), 97.4 (C-1-G), 96.8 (C-1-D), 83.2 (C-4-D), 82.3 (C-3-D), 82.1 (C-4-F), 81.9 (C-2-D), 80.0 (C-2-F), 79.7 (C-2-H), 79.6 (C-4-G), 79.4 (C-3-F), 76.0 (C-3-G), 75.1 (C-5-E), 74.7, 74.3, 73.6, 73.4, 73.2, 73.2,

(6 x ArCH₂), 74.5 (C-3-E), 74.5 (C-4-H), 74.4 (C-4-E), 74.0 (C-3-H), 72.5 (C-2-E), 70.0 (C-5-H), 69.2 (C-5-D), 68.9 (C-5-F), 68.3 (C-6-H), 68.2 (C-5-G), 67.7 (C-6-E), 67.3 (C-2-G), 66.2, 65.8 (2 x SO₃CH₂CH₃), 60.5, 60.5, 58.9, 58.1, 55.1, 51.7 (6 x OCH₃), 46.6 (C-7-D), 46.4 (C-7-F), 26.0 (C-6-D), 25.7 (C-6-F), 21.0, 20.8, 20.5 (3 x COCH₃), 15.0, 15.0 (2 x SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1877.77 [M+Na]⁺ (számított 1877.68); *Anal.*: Számított: C₉₄H₁₁₈O₃₄S₂ (1854.69): C, 60.83; H, 6.41; O, 29.31; S, 3.46. Mért: C, 60.69; H, 6.35; S, 3.41.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-acetil-6-*O*-(2'-naftil)metil- β -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonáto-metil)- 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 (49)

A **122**-es triszacharid akceptort (1.20 g, 1.04 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük a **110**-es diszacharid donorral (1.23 g, 1.55 mmol). A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet –35 °C-ról –20 °C-ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc és 96:4 CH₂Cl₂/EtAc). **Hozam:** 1.20 g (63%), szintelen szirup. *R_f* 0.33 (1:1 *n*-hexán/EtOAc); [α]_D +26.28 (*c* 0.06, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.71 (m, 3H, arom.), 7.63 (s, 1H, arom.), 7.50–7.41 (m, 2H, arom.), 7.38–7.11 (m, 31H, arom), 5.22 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3-E), 5.12–5.03 (m, 2H, H-1-G, H-1-D), 4.95 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, 2 x ArCH₂), 4.89–4.48 (m, 15H, H-2-E, H-5-G, H-2-G, H-1-E, H-1-F, H-1-H, 9 x ArCH₂), 4.40 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H, 2 x ArCH₂), 4.26 (m, 3H, SO₃CH₂CH₃, ArCH₂), 3.98–3.43 (m, 14H, H-4-E, H-4-H, H-4-G, H-3-F, H-3-H, H-5-F, H-5-H, H-6_{a,b}-H, H-3-G, H-6_{a,b}-E, H-2-H, H-5-D), 3.55, 3.39, 3.39, 3.38, 3.34, 3.30 (6s, 18H, 6 x OCH₃) 3.43–2.99 (m, 9H, H-6_{a,b}-D, H-4-F, H-5-E, H-2-F, H-3-D, H-7_{a,b}-F, H-4-D, H-2-D), 2.31–2.20 (m, 1H, H-6_a-F), 2.04, 1.99, 1.93 (3s, 9H, 3 x OCH₃), 1.85–1.70 (m, 1H, H-6_b-F), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.0, 169.9, 169.5 (4 x CO), 139.2, 139.1, 138.2, 138.1, 138.1, 137.9, 136.0, 133.3, 133.0 (9C, C_q arom.), 128.5, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 126.7, 126.2, 126.1, 125.9, 125.6 (37C, arom.), 101.1 (C-1-E), 98.3 (C-1-F), 98.1 (C-2-H), 97.9 (C-1-D), 97.6 (C-1-G), 83.2 (C-3-D), 82.1 (C-4-F), 81.8 (C-2-D),

80.2 (C-2-H), 79.9 (C-3-H), 79.8 (C-2-F), 79.5 (C-3-F), 79.3 (C-4-D), 76.1 (C-3-G), 75.1 (C-5-E), 75.0 (C-3-E), 74.8 (C-4-H), 74.5 (C-4-E), 74.2 (C-4-G), 74.9, 74.6, 73.8, 73.5, 73.4, 73.4, 73.4 (7 x ArCH₂), 72.9 (C-2-E), 71.2 (C-5-D), 70.2 (C-5-F), 69.1 (C-5-H), 68.6 (C-6-E), 68.5 (C-6-H), 68.4 (C-5-G), 68.3 (C-6-D), 67.4 (C-2-G), 66.3 (SO₃CH₂CH₃), 60.7, 60.4, 59.4, 58.2, 55.3, 51.9 (6 x OCH₃), 46.6 (C-7-F), 25.9 (C-6-F), 21.2, 21.0, 20.7 (3 x COCH₃), 15.2 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1862.74 [M+Na]⁺ (számított 1863.02); *Anal.*: Számított: C₉₈H₁₁₈O₃₂S (1840.03): C, 63.97; H, 6.46; O, 27.82; S, 1.74. Mért: C, 63.95; H, 6.51; S, 1.78.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonáto-metil)-α-*D*-glükopiranozil]-(1→4)-[2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil-β-*D*-glükopiranozil]-(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 (50)

A **124**-es triszacharid akceptort (1.18 g, 1.03 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (1.25 g, 1.55 mmol). A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet –50 °C-ról 0 °C-ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam**: 1.29 g (68%), színtelen szirup. *R_f* 0.51 (94:6 CH₂Cl₂/aceton); [α]_D +24.44 (c 0.05, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86–7.71 (m, 3H, arom.), 7.62 (s, 1H, arom.), 7.44 (m, 2H, arom.), 7.40–7.11 (m, 31H, arom.), 5.15 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1-G), 5.05 (m, 2H, H-3-E, ArCH₂), 4.95–4.75 (m, 7H, H-1-D, H-2-E, H-1-F, H-2-G, 3 x ArCH₂), 4.74–4.65 (m, 5H, H-5-G, 4 x ArCH₂), 4.62–4.46 (m, 6H, H-1-H, 5 x ArCH₂), 4.45–4.40 (m, 2H, H-1-E, ArCH₂), 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, SO₃CH₂CH₃), 3.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-4-F), 3.91–3.45 (m, 16H, H-4-G, H-4-H, H-4-E, H-3-H, H-5-F, H-6_{ab}-H, H-3-F, H-5-H, H-3-G, H-6_{ab}-E, H-6_{ab}-F, H-5-D, H-2-H), 3.57, 3.53, 3.41, 3.35, 3.34, 3.32 (6s, 18H, 6 x OCH₃), 3.44–3.27 (m, 4H, H-2-F, H-3-D, H-5-E, H-7_a-D), 2.97–2.85 (m, 2H, H-2-D, H-7_b-D), 2.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4-D), 2.26–2.15 (m, 1H, H-6_a-D), 2.01, 1.91, 1.89 (3s, 9H, 3 x COCH₃), 1.87–1.75 (m, 1H, H-6_b-D), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.0, 169.7, 169.6 (4 x CO), 139.5, 139.2, 138.3, 138.3, 138.1, 137.7, 135.8, 133.4, 133.0 (9C, C_q arom.), 128.8, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 126.4, 126.1, 125.9, 125.8 (37C,

arom.), 99.8 (C-1-E), 99.7 (C-1-F), 98.1 (C-1-H), 97.8 (C-1-G), 96.9 (C-1-D), 83.6 (C-4-D), 82.7 (C-3-D), 82.2 (C-2-D), 80.1 (C-2-H), 79.9 (C-3-H), 79.8 (C-3-F), 79.3 (C-2-F), 76.8 (C-3-G), 76.5 (C-4-F), 75.3 (C-5-E), 75.1 (C-3-E), 75.1 (C-4-E), 74.9 (C-4-G), 74.9 (C-4-H), 75.1, 75.1, 75.1, 73.8, 73.6, 73.5, 73.5 (7 x ArCH₂), 72.5 (C-2-E), 71.0 (C-5-F), 70.2 (C-5-H), 69.5 (C-5-D), 69.2 (C-5-G), 68.5 (C-2-G), 68.3 (C-6-F), 68.3 (C-6-E), 67.4 (C-6-H), 66.0 (SO₃CH₂CH₃), 60.8, 60.8, 59.2, 58.8, 55.3, 51.8 (6 x OCH₃), 46.8 (C-7-D), 26.2 (C-6-D), 21.1, 21.1, 20.8 (3 x COCH₃), 15.1 (SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1862.75 [M+Na]⁺ (számított 1863.02); *Anal.*: Számított: C₉₈H₁₁₈O₃₂S (1840.03): C, 63.97; H, 6.46; O, 27.82; S, 1.74. Mért: C, 64.03; H, 6.49; S, 1.68.

Metil-(2-*O*-acetyl-6-*O*-*tert*-butildifenilszilil-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (127)

A **114**-es diol származék (3.03 g, 4.44 mmol) száraz piridines oldatához (15 ml) 2.58 ml TBDPSCl-ot (8.87 mmol) adtunk. A reakcióelegyet 24 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. Az elegyet bepároltuk, majd a nyersterméket oldottuk EtOAc-ban (100 ml), a szerves fázist mostuk 1M HCl-oldattal (2 x 25 ml), desztillált vízzel (25 ml), telített NaHCO₃-oldattal (25 ml), majd ismét vízzel semlegesre. A szerves fázist szárítottuk majd bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (85:15 *n*-hexán/acetone).

Hozam: 4.09 g, 95%), színtelen szirup, *R_f* 0.47 (6:4 *n*-hexán/acetone); [α]_D +4.80 (*c* 0.05, CHCl₃); IR ν_{\max} (KBr): 3481, 3030, 2931, 2892, 2857, 1738, 1472, 1428, 1232, 1048, 822, 737, 699, 613, 504, 489 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.69–7.08 (m, 25H, arom.), 4.99–4.49 (m, 9H, 3 x PhCH₂, H-1-H, H-1-G, H-2-G), 4.25–4.32 (m, 1H), 3.92–3.63 (m, 7H), 3.48–3.41 (m, 3H), 3.45–3.35 (2s, 6H, 2 x OCH₃), 3.31–3.27 (m, 1H), 1.98 (s, 3H, COCH₃), 1.02 (s, 9H, 3 x *t*-Bu-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ 169.6 (CO), 138.7, 138.0, 137.8, 133.0, 132.6 (5C, C_q arom.), 135.7–127.0 (25C, arom.), 98.0, 97.6 (C-1-H, C-1-G), 80.1, 80.0, 77.9, 73.3, 69.9, 68.0, 67.5, 65.9 (8C, vázszenek), 75.3, 73.2 (3 x PhCH₂), 68.9 (C-6-H), 64.6 (C-6-G), 58.0 (OCH₃, C-3-G), 55.0 (OCH₃, C-1-H), 26.6 (3 x *t*-Bu-CH₃), 20.9 (COCH₃), 19.0 (C_q, *t*-Bu) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 943.45 [M+Na]⁺ (számított 943.41); *Anal.*: Számított: C₅₃H₆₄O₁₂Si (920.42): C, 69.11; H, 7.00. Mért: C, 69.21; H, 7.10.

Metil-(2,3,6-tri-*O*-benzil-4-*O*-(2-naftil)metil- α -D-glükopiranozil)-(1 \rightarrow 4)-(2-*O*-acetil-6-*O*-terc-butildifenilszilil-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (128)

A **127**-es diszacharid akceptort (1.21 g, 1.31 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük az **56**-os monoszacharid donorral (1.34 g, 1.96 mmol). A reakcióelegyet 2 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ról $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra engedjük felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (7:3 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 1.73 g (65%), szintelen szirup. R_f 0.31 (7:3 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +4.91$ (c 0.12, CHCl_3); IR ν_{\max} (KBr): 3479, 3063, 3029, 2931, 2856, 1736, 1496, 1454, 1428, 1363, 1236, 1159, 1110, 1027, 910, 855, 820, 748, 699, 614, 505, 476 cm^{-1} ; ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ 7.78–7.15 (m, 47H, arom.), 5.15–4.49 (m, 18H, H-1-H, H-1-G, H-1-F, H-2-G, 14 x ArCH_2), 4.31–4.22 (m, 2H), 3.97–3.47 (m, 14H), 3.36, 3.35 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 3.20–3.17 (m, 1H), 1.94 (s, 3H, COCH_3), 1.07 (s, 9H, 3 x *t*-Bu- CH_3) ppm; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 90 MHz) δ 169.5 (CO), 139.1, 138.6, 138.5, 138.0, 137.9, 137.8, 137.5, 135.6, 133.0, 132.9, 132.6 (11C, C_q arom.), 135.3–125.5 (47C, arom.), 98.8, 97.8, 97.7 (C-1-H, C-1-G, C-1-F), 81.6, 81.4, 80.2, 79.3, 77.8, 75.7, 74.7, 70.9, 70.5, 70.3, 69.9, 69.8 (12C, vázszenek), 75.1, 74.5, 73.2, 73.0, 72.9, 72.7 (7 x ArCH_2), 68.8, 67.5 (C-6-H, C-6-F), 63.1 (C-6-G), 58.5 (OCH_3 , C-3-G), 54.8 (OCH_3 , C-1-H), 26.7 (3 x *t*-Bu- CH_3), 20.7 (COCH_3), 18.8 (C_q , *t*-Bu) ppm; MALDI-TOF: m/z 1515.61 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (számított 1515.66); *Anal.*: Számított: $\text{C}_{91}\text{H}_{100}\text{O}_{17}\text{Si}$ (1492.67): C, 73.17; H, 6.75. Mért: C, 73.29; H, 7.02.

Metil-(2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozil)-(1 \rightarrow 4)-(2-*O*-acetil-6-*O*-terc-butildifenilszilil-3-*O*-metil- α -L-idopiranozil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (129)

A **128**-as származékról (1.73 g, 1.16 mmol) a **C módszer** szerint távolítottuk el a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (8:2 *n*-hexán/EtOAc). **Hozam:** 1.29 g, (82%), szintelen szirup; R_f 0.57 (6:4 *n*-hexán/EtOAc); $[\alpha]_D +35.52$ (c 0.10, CHCl_3); IR ν_{\max} (KBr): 3479, 3087, 3064, 3030, 2930, 2856, 1735, 1605, 1496, 1454, 1428, 1365, 1236, 1111, 1046, 1027, 910, 822, 738, 698, 613, 505 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 360 MHz) δ 7.71–7.14 (m, 40H, arom.), 5.12–4.34 (m, 16H, H-1-H, H-1-G, H-1-F, H-2-G, 12 x PhCH_2), 4.21–4.17 (m, 1H), 3.93–3.42 (m, 15H), 3.37, 3.33 (2s, 6H, 2 x OCH_3), 3.28–3.25 (m, 1H), 2.38 (s, 1H, OH), 1.94 (s, 3H, COCH_3), 1.05 (s, 9H, 3 x

t-Bu-CH₃) ppm; ¹³C NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ 169.6 (CO), 139.1, 138.6, 138.2, 138.1, 137.9, 137.7, 133.0, 132.7 (8C, C_q arom.), 135.5–126.9 (40C, arom.), 98.7, 98.0, 97.9 (C-1-H, C-1-G, C-1-F), 81.2, 80.4, 79.4, 79.1, 78.3, 76.3, 74.7, 71.2, 71.0, 70.8, 70.7, 70.1 (12C, vázszenek), 75.3, 74.9, 73.4, 73.3, 73.1, 72.9 (6 x PhCH₂), 68.9 (C-6-H, C-6-F), 63.1 (C-6-G), 58.8 (OCH₃, C-3-G), 55.0 (OCH₃, C-1-H), 26.8, 26.8, 26.8 (3 x *t*-Bu-CH₃), 20.9 (COCH₃), 19.0 (C_q, *t*-Bu) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1375.74 [M+Na]⁺ (számított 1375.60); Anal.: Számított: C₈₀H₉₂O₁₇Si (1352.61): C, 70.98; H, 6.85. Mért: C, 71.14; H, 7.03.

Metil-[6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-2,3,4-tri-*O*-metil-α-D-glükopiranozil]-(1→4)-(2,3-di-*O*-acetyl-6-*O*-(2'-naftil)metil-β-D-glükopiranozil)-(1→4)-(2,3,6-tri-*O*-benzil-α-D-glükopiranozil)-(1→4)-(2-*O*-acetyl-6-*O*-*terc*-butildifenilszilil-3-*O*-metil-α-L-idopiranozil)-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-benzil-α-D-glükopiranozid (126)

A **129**-es triszacharid akceptort (1.2 g, 0.89 mmol) az **E módszer** szerint glikozileztük a **107**-es diszacharid donorral (1.15 g, 1.55 mmol). A reakcióelegyet 4 órán keresztül kevertettük, mialatt a hőmérsékletet –40 °C-ról 0 °C-ra engedték felemelkedni. A nyersterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk (98:2 CH₂Cl₂/aceton). **Hozam:** 1.11 g (61%), szintelen szirup. *R_f* 0.50 (95:5 CH₂Cl₂/aceton); [α]_D +44.33 (c 0.06, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87–7.72 (m, 4H, arom.), 7.69–7.60 (m, 5H, arom.), 7.55–7.02 (m, 38H, arom.), 5.10–4.92 (m, 4H, H-1-G, H-3-E, 2 x ArCH₂), 4.98–4.89 (m, 2H, H-1-F, H-1-D), 4.88–4.78 (m, 2H, H-2-G, H-2-E), 4.77–4.64 (m, 5H, 4 x ArCH₂), 4.63–4.53 (m, 8H, H-1-H, 7 x ArCH₂), 4.31 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, ArCH₂), 4.25–4.20 (m, 1H), 4.06 (q, 2H, SO₃CH₂CH₃), 4.00–3.72 (m, 10H), 3.71–3.49 (m, 9H), 3.57, 3.53, 3.41, 3.36, 3.23 (5s, 15H, 5 x OCH₃), 3.49–3.31 (m, 5H), 3.28–3.20 (m, 1H), 3.18–3.05 (m, 2H, H-5-E, H-7_a-D), 2.97–2.85 (m, 2H, H-2-D, H-7_b-D), 2.69 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-4-D), 2.28–2.16 (m, 1H, H-6_a-D), 2.01, 1.90, 1.74 (3s, 9H, 3 x COCH₃), 1.92–1.77 (m, 1H, H-6_b-D), 1.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H, SO₃CH₂CH₃), 1.03 (s, 9H, *t*-Bu-CH₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 170.1, 169.5 (3 x CO), 139.5, 139.4, 138.4, 138.3, 138.2, 137.7, 135.7, 133.3, 133.3, 133.0, 132.9 (11C, C_q arom.), 129.8, 128.8, 128.4, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.7, 127.5, 127.2, 127.1, 126.3, 126.1, 125.9, 125.8 (47C, arom.), 99.7 (C-1-E), 99.4 (C-1-F), 98.1 (C-1-G), 98.1 (C-1-H), 97.0 (C-1-D), 83.5, 82.7, 82.1, 80.6, 80.1, 79.8, 79.4, 77.0, 76.5, 76.0, 75.3,

74.9, 74.6, 72.6, 71.2, 70.2, 69.9, 69.9, 69.8, 69.5 (20C, vázszenek), 75.5, 73.9, 73.8, 73.8, 73.6, 73.6, 73.6, 73.3, 73.3 (9 x ArCH₂), 69.3, 68.1, 67.5, 63.3 (C-6-E, C-6-F, C-6-G, C-6-H), 66.0 (SO₂CH₂CH₃), 60.8, 60.8, 59.2, 58.6, 55.2 (5 x OCH₃), 46.8 (C-7-D), 27.0 (*t*-Bu-CH₃), 26.1 (C-6-D), 21.1, 21.1, 20.6 (COCH₃), 19.2 (C_q, *t*-Bu), 15.1 (SO₂CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 2071,83 [M+Na]⁺ (számított 2071,85); *Anal.*: Számított: C₁₁₃H₁₃₆O₃₁SSi (1352.61): C, 66.19; H, 6.69; O, 24.19; S, 1.56; Si, 1.37. Mért: C, 66.31; H, 6.60; S, 1.49.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-α-*D*-glükopiranozil]-(1→4)-[2,3-di-*O*-acetyl-β-*D*-glükopiranozil]-(1→4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)-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*-(etilszulfonátometil)-α-*D*-glükopiranozid (130)

A **125**-ös származékról (775 mg, 0.41 mmol) a **C módszer** szerint hasítottuk le a 2-naftilmetil-csoportot. A vegyületet oszlopkromatográfiával tisztítottuk (6:4 *n*-hexán/acetone). **Hozam:** 600 mg, (84%), színtelen szirup; *R_f* 0.20 (6:4 *n*-hexán/acetone); [α]_D +32.32 (*c* 0.16, CHCl₃); IR *v*_{max} (KBr): 3443, 2935, 1755, 1633, 1497, 1454, 1356, 1240, 1220, 1166, 1099, 1042, 919, 820, 740, 700, 593 cm⁻¹; ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.19 (m, 20H, arom.), 5.31–5.15 (m, 3H), 5.01 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.96–4.51 (m, 12H), 4.48 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.32–4.26 (m, 6H, 3 x SO₃CH₂CH₃), 3.88–3.62 (m, 7H), 3.55, 3.52, 3.49, 3.41, 3.33, 3.32 (6s, 18H, 6 x OCH₃), 3.59–3.27 (m, 15H), 3.24–3.18 (m, 3H), 3.17–3.09 (m, 3H), 3.01 (dd, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.45–2.21 (m, 3H), 2.07, 2.03, 2.02 (3s, 9H, 3 x COCH₃), 2.15–1.83 (m, 4H), 1.44–1.38 (m, 9H, 3 x SO₃CH₂CH₃), ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 169.8, 169.5 (4 x CO), 138.9, 138.8, 137.9, 137.8 (4C, C_q arom.), 128.5, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.1 (20C, arom.), 100.8, 98.3, 97.8, 97.6, 96.7 (5 x C-1), 83.7, 82.7, 81.9, 81.6, 80.3, 79.3, 79.0, 78.3, 76.3, 75.2, 74.8, 74.1, 72.5, 72.2, 69.5, 69.2, 68.7, 68.0, 67.5 (20C, vázszenek), 75.0, 74.5, 73.8, 73.4 (PhCH₂), 66.1, 66.1 (3 x SO₃CH₂CH₃), 60.7, 60.6, 59.3, 58.2, 55.5, 51.9 (6 x OCH₃), 46.7, 46.6, 46.5 (3 x C-7), 26.3, 25.9, 25.4 (3 x C-6), 20.9, 20.9, 20.5 (3 x SO₃CH₂CH₃), 15.1 (3 x COCH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1753,64 [M+Na]⁺ (számított 1753,58); *Anal.*: Számított: C₇₉H₁₁₀O₃₆S₃ (1730.59): C, 54.79; H, 6.40; O, 33.26; S, 5.55. Mért: C, 54.84; H, 6.52; S, 5.43.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[metil-(2,3-di-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozid (131)

A **130**-as vegyületen (600 mg, 0.35 mmol) az **L** módszernek megfelelően alakítottuk ki a karbonsav-metilészter funkciót. A nyerterméket oszlopkromatográfiával tisztítottuk. **Hozam:** 380 mg (62%), szintelen szirup. R_f 0.62 (9:1 CH₂Cl₂/aceton); $[\alpha]_D$ +39.44 (c 0.04, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.14 (m, 20H, arom.), 5.30–5.16 (m, 2H), 4.97–4.47 (m, 14H), 4.47 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.33–4.24 (m, 6H), 3.86–3.60 (m, 7H), 3.58–3.06 (m, 12H), 3.55, 3.5, 3.48, 3.41, 3.33, 3.31 (6s, 21H, 7 x OCH₃), 2.98 (dd, J = 9.7, 3.2 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.45–2.31 (m, 1H), 2.31–2.13 (m, 2H), 2.08, 2.02 (2s, 9H, 3 x COCH₃), 2.10–1.74 (m, 3H), 1.43–1.38 (m, 9H, 3 x SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 169.7, 169.6, 169.5, 167.8 (5 x CO), 139.0, 138.9, 138.0, 137.7 (4C, C_q arom.), 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.5, 127.3, 127.2, 126.8 (20C, arom.), 101.4, 98.3, 97.9, 97.7, 97.2 (5 x C-1), 83.2, 82.6, 81.7, 80.3, 80.0, 79.4, 79.2, 78.3, 76.3, 75.3, 74.6, 74.4, 73.7, 72.0, 69.4, 68.9, 68.6, 68.1, 67.3 (20C, vázszenek), 75.1, 74.5, 73.8, 73.4 (4 x PhCH₂), 66.2 (3 x SO₃CH₂CH₃), 60.7, 60.7, 59.3, 58.3, 55.6, 52.7, 51.9 (7 x OCH₃), 46.7, 46.5 (3 x C-7), 26.0, 25.8 (3 x C-6), 21.0, 20.8, 20.6 (3 x SO₃CH₂CH₃), 15.2 (3 x COCH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 1781,54 [M+Na]⁺ (számított 1781.58); *Anal.*: Számított: C₈₀H₁₁₀O₃₇S₃ (1758.59): C, 54.60; H, 6.30; O, 33.64; S, 5.47. Mért: C, 54.66; H, 6.32; S, 5.57.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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 (132)

A **48**-as vegyületről (975 mg, 0.53 mmol) az **C** módszernek megfelelően hasítottuk le a 2-naftilmetil-éter védőcsoportot. A nyerterméket oszlopkromatográfiával (94:6 CH₂Cl₂/aceton) tisztítottuk. **Hozam:** 612 mg (68%), szintelen szirup. R_f 0.26 (93:7 CH₂Cl₂/aceton); $[\alpha]_D$ +30.56 (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.17 (m, 25H, arom.), 5.23 (t,

$J = 9.3$ Hz, 1H, H-3-E), 5.11 (s, 1H, H-1-G), 5.00 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1-D), 4.96–4.49 (m, 16H, H-2-E, H-5-G, H-2-G, H-1-E, H-1-H, H-1-F, 10 x PhCH₂), 4.29 (q, $J = 7.1, 1.2$ Hz, 4H, 2 x SO₃CH₂CH₃), 3.93–3.07 (m, 21H, vázprotonok), 3.55, 3.52, 3.41, 3.41, 3.34, 3.31 (6s, 18H, 6 x OCH₃), 3.01 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H, H-2-D), 2.72 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4-D), 2.34–2.22 (m, 2H, H-6_a-D, H-6_a-F), 2.03, 2.01, 1.96 (3s, 9H, 3 x COCH₃), 1.94–1.75 (m, 3H, H-6_b-D, H-6_b-F, OH), 1.41 (m, 6H, 2 x SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.2, 170.0, 169.6, 169.6 (4 x CO), 139.1, 139.0, 138.1, 138.1, 137.9 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.6, 127.3, 127.1, 126.1 (25C, arom.), 100.9, 98.4, 98.0, 97.6, 96.8 (5 x C-1), 83.8, 82.8, 82.1, 81.7, 80.2, 79.8, 79.4, 79.1, 76.1, 75.3, 74.8, 74.2, 72.6, 72.2, 70.2, 69.6, 69.2, 68.4, 67.5 (20C, vázszenek), 74.6, 73.9, 73.4, 73.4, 73.4 (5 x PhCH₂), 68.4, 60.6 (C-6-H, C-6-E), 66.3, 66.1 (2 x SO₃CH₂CH₃), 60.8, 60.7, 59.5, 58.2, 55.3, 51.8 (6 x OCH₃), 46.8, 46.6 (C-7-D, C-7-F), 26.4, 25.5 (C-6-D, C-6-F), 21.1, 21.0, 20.6 (3 x COCH₃), 15.2, 15.2 (2 x SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: m/z 1737.62 [M+Na]⁺ (számított 1737.62); Anal.: Számított: C₈₃H₁₁₀O₃₄S₂ (1714.63): C, 58.10; H, 6.46; O, 31.70; S, 3.74. Mért: C, 58.21; H, 6.41; S, 3.70.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- α -D-glükopiranozil]-(1 \rightarrow 4)-[nátrium-(2,3-di-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil)-uronát]-(1 \rightarrow 4)-[2,3-di-*O*-benzil-6-dezoxi-6-*C*-(etilszulfonátometil)- 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 (133)

A **132**-es alkoholt (650 mg, 0.38 mmol) az **L módszer**nek megfelelően oxidáltuk uronsavig és alakítottuk a megfelelő nátrium-sóvá. A nyersteget oszlopkromatográfiával (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) tisztítottuk. **Hozam:** 528 mg (80%), szintelen szirup. R_f 0.50 (95:5 CH₂Cl₂/MeOH); [α]_D +29.26 (c 0.11, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.38–7.19 (m, 25H, arom.), 5.26–5.18 (m, 1H), 5.08 (s, 1H, H-1-G), 5.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1-D), 4.96–4.49 (m, 16H, 10 x PhCH₂, vázprotonok), 4.30, 4.28 (2q, 4H, 2 x SO₃CH₂CH₃), 4.04 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.93–3.77 (m, 4H, vázprotonok), 3.77–3.60 (m, 4H, vázprotonok), 3.59–3.18 (m, 8H vázprotonok), 3.56, 3.52, 3.42, 3.39, 3.34, 3.30 (6s, 18H, 6 x OCH₃), 3.16–3.05 (m, 1H, H-7_b), 3.01 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H, H-2-D), 2.72 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-4-D), 2.33–2.17 (m, 2H, H-6_a-D, H-6_a-F),

2.03, 2.01, 1.95 (3s, 9H, 3 x COCH₃), 1.91–1.77 (m, 2H, H-6_b-D, H-6_b-F), 1.39, 1.38 (m, 6H, 2 x SO₃CH₂CH₃) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.9, 169.5, 169.5, 169.0 (5 x CO), 139.1, 138.7, 138.1, 138.1, 137.8 (5C, C_q arom.), 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 127.2 (25C, arom.), 100.8, 98.4, 98.0, 97.6, 97.6 (5 x C-1), 83.8, 82.7, 81.9, 81.6, 80.2, 80.1, 79.8, 79.0, 76.2, 75.3, 74.7, 74.4, 74.4, 74.0, 72.4, 70.2, 69.5, 69.1, 68.3, 67.4 (20C, vázszenek), 74.9, 74.8, 73.8, 73.4, 73.4 (5 x PhCH₂), 68.5 (C-6-H), 66.6, 66.4 (2 x SO₃CH₂CH₃), 60.7, 60.7, 59.5, 58.2, 55.3, 51.9 (6 x OCH₃), 46.6, 46.5 (C-7-D, C-7-F), 26.0, 25.7 (C-6-D, C-6-F), 21.1, 20.9, 20.6 (3 x COCH₃), 15.2, 15.2 (2 x SO₃CH₂CH₃) ppm; MALDI-TOF: *m/z* 1773.53 [M+Na]⁺ (számított 1773.58); *Anal.*: Számított: C₈₃H₁₀₇O₃₅S₂ (1714.63): C, 58.10; H, 6.46; O, 31.70; S, 3.74. Mért: C, 58.21; H, 6.41; S, 3.70.

Metil-[2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-(szulfonátometil)-α-*D*-glükopiranozil]-(1→4)-[nátrium-(β-*D*-glükopiranozil)-uronát]-(1→4)-[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)-2,3,6-tri-*O*-benzil-α-*D*-glükopiranozid (134)

A **133**-as vegyületről (500 mg, 0.29 mmol) a **G módszer** szerint hasítottuk le az acetil védőcsoportokat. Ezt követően a nyersterméket oldottuk acetonban (20 ml) és NaI-ot (128 mg, 0.86 mmol) adtunk hozzá. A reakcióelegyet 24 órán keresztül kevertettük szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódását követően bepároltuk és a nyersterméket gélkromatográfiával (Sephadex LH-20, MeOH) tisztítottuk. **Hozam:** 386 mg (84%), színtelen szirup. *R_f* 0.47 (7:3 CH₂Cl₂/MeOH); [α]_D +34.32 (*c* 1.66, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.15 (m, 25H, arom.), 5.51 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.02–4.50 (m, 14H, 5 x PhCH₂, vázprotonok), 3.99–3.21 (m, 22H, vázprotonok), 3.57, 3.52, 3.52, 3.46, 3.36, 3.35 (6s, 18H, 6 x OCH₃), 3.13 (dd, *J* = 9.8, 3.6 Hz, 1H, H-2-D), 3.08–2.95 (m, 2H, H-7_a-D, H-7_a-F), 2.84–2.75 (m, 1H, H-4-D), 2.43–2.31 (m, 1H, H-6_a), 2.30–2.18 (m, 1H, H-6_a), 2.11–1.78 (m, 2H, 2 x H-6_b) ppm; ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 177.8, 171.6 (2 x CO), 140.2, 140.1, 139.5, 139.4, 139.0 (5C, C_q arom.), 129.6, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.7, 128.4 (25C, arom.), 104.3, 102.3, 98.9, 98.2, 95.9 (5 x C-1), 85.1, 83.7, 81.8, 81.2, 80.8, 80.4, 79.3, 78.4, 78.2, 76.2, 75.9, 75.7, 75.2, 73.6, 72.5, 71.7, 70.9, 70.7, 69.1, 67.8 (20C, vázszenek), 76.3, 76.1, 75.0, 74.5, 74.0 (5 x PhCH₂), 69.8 (C-6-H), 60.8, 60.6, 59.3, 59.2, 58.5, 55.5 (6 x OCH₃), 28.3,

27.8 (C-6-D, C-6-F) ppm; MALDI-TOF: m/z 1635.50 $[M+Na]^+$ (számított 1635.45); *Anal.*: Számított: $C_{73}H_{91}Na_3O_{32}S_2$ (1612.46): C, 54.34; H, 5.68; Na, 4.27; O, 31.73; S, 3.97. Mért: C, 54.23; H, 5.66; S, 4.03.

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)-[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)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (135)

A **134**-es alkoholt (370 mg, 0.23 mmol) a **H**-módszernek megfelelően metileztük. A nyersterméket gélkromatográfiával (Sephadex LH-20, MeOH) tisztítottuk. **Hozam:** 211 mg (55%), színtelen szirup. R_f 0.53 (7:3 $CH_2Cl_2/MeOH$); $[\alpha]_D +4.09$ (c 0.81, $CHCl_3$); 1H NMR (360 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49–7.10 (m, 25H, arom.), 5.15–4.51 (m, 17H, 5 x H-1, H-5-E, H-5-G, 10 x $PhCH_2$), 4.00–3.24 (m, 20H, vázprotonok), 3.57, 3.55, 3.53, 3.49, 3.46, 3.43, 3.38, 3.36, 3.35 (9s, 27H, 9 x OCH_3), 3.11 (dd, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H, H-2-D), 3.09–2.77 (m, 2H, 2 x H-7_b), 2.56–2.38 (m, 1H, H-6_a), 2.30–2.17 (m, 1H, H-6_a), 2.07–1.85 (m, 2H, 2 x H-6_b) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 170.4, 170.0 (2 x CO), 139.3, 139.3, 138.5, 138.4, 138.4 (5C, C_q arom.), 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.6 (25C, arom.), 100.1, 100.0, 98.4, 96.7, 96.0 (5 x C-1), 86.2, 84.2, 83.8, 83.5, 82.7, 82.1, 81.7, 81.4, 80.3, 79.5, 79.2, 78.9, 76.5, 74.7, 74.3, 71.6, 71.4, 70.7, 70.1, 68.8 (20C, vázszenek), 75.7, 75.5, 75.2, 73.8, 73.8 (5 x $PhCH_2$), 73.9 (C-6-H), 60.9, 60.9, 60.1, 60.0, 59.8, 59.3, 55.5, 53.0, 52.3, (9 x $COCH_3$), 47.6, 47.5 (C-7-D, C-7-F), 27.5, 27.3 (C-6-D, C-6-F) ppm; MALDI-TOF: m/z 1655.53 $[M+Na]^+$ (számított 1655.52); *Anal.*: Számított: $C_{76}H_{97}Na_3O_{32}S_2$ (1654.51): C, 55.13; H, 5.91; Na, 4.17; O, 30.92; S, 3.87. Mért: C, 55.20; H, 5.97; S, 3.79.

Metil-[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)-[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)-2,3,6-tri-*O*-benzil- α -D-glükopiranozid (136)

206 mg (0.12 mmol) **135**-ös pentaszacharidot oldottunk 2 ml THF és 2 ml MeOH elegyében, adtunk hozzá 2 ml 0.5 M-os NaOH-oldatot és kevertettük

24 órán át szobahőmérsékleten. A reakció lejátszódása után az elegyet 1M HCl oldattal semlegesítettük és bepároltuk. A nyersterméket ioncserélő gyantán (Dowex, MeOH) tisztítottuk. **Hozam:** 187 mg (90%), színtelen szirup. R_f 0.24 (8:2 CH₂Cl₂/MeOH); $[\alpha]_D +42.81$ (c 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.20 (m, 25H, arom.), 5.46 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 5.04–4.48 (m, 14H, 2 x H-1, H-5-E, H-5-G, 10 x PhCH₂), 4.09–3.25 (m, 17H, vázprotonok), 3.58, 3.54, 3.53, 3.52, 3.50, 3.43, 3.35, 3.34 (8s, 24H, 8 x OCH₃), 3.23–3.16 (m, 1H), 3.09 (dd, 1H, H-2-D), 3.07–3.86 (m, 2H, H-7_b-D, H-7_b-F), 2.81 (t, J = 9.8 Hz, 1H, H-4-D), 2.60–2.48 (m, 1H, H-6_a), 2.33–2.19 (m, 1H, H-6_a), 1.98–1.82 (m, 2H, H-6_b-D, H-6_b-F) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, MeOD) δ 171.1, 170.7 (2 x CO), 140.4, 140.2, 139.6, 139.5, 139.5 (5C, C_q arom.), 129.4, 129.3, 129.2, 129.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0 (25C, arom.), 104.6, 100.5, 98.9, 96.8, 96.7 (5 x C-1), 87.0, 85.4, 84.5, 84.1, 82.9, 82.8, 81.3, 81.2, 80.8, 80.6, 80.4, 76.6, 75.2, 74.9, 74.1, 71.6, 71.5, 71.0, 70.7 (20C, vázszenek), 76.0, 75.8, 74.5, 73.9, 73.8 (5 x PhCH₂), 69.6 (C-6-H), 61.2, 60.9, 60.6, 59.9, 59.5, 55.9, 55.9, 55.6 (8 x OCH₃), 30.7, 28.3 (C-6-D, C-6-F) ppm; MALDI-TOF: m/z 1685.49 [M+Na]⁺ (számított 1685.47); *Anal.*: Számított: C₇₅H₉₄Na₄O₃₂S₂ (1662.48): C, 54.15; H, 5.70; Na, 5.53; O, 30.78; S, 3.85. Mért: C, 54.08; H, 5.67; S, 3.87.

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

180 mg (0.11 mmol) pentaszacharidot (**136**) oldottunk 10 ml 96%-os etanolban, majd hidrogénező bombacsőben az oldathoz 110 mg 10%-os Pd(C)-et és 350 μ l ecetsavat adtunk. A lezárt bombát hidrogénnel feltöltöttük 10 atmoszféra nyomásra, és kevertettük 24 órán keresztül. A reakció végbemenetele után hígítottuk az elegyet MeOH-lal, Celite[®]-rétegen kiszűrtük a katalizátort, és a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiával (7:6:1 CH₂Cl₂/MeOH/H₂O) és gélkromatográfiával (Sephadex G-25, H₂O) tisztítottuk. **Hozam:** 121 mg (92%), színtelen szirup. R_f 0.25 (7:6:1 CH₂Cl₂/MeOH/H₂O); $[\alpha]_D +21.82$ (c 0.21, CHCl₃); ¹H NMR (360 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97–3.25 (m, 46H,

vázprotonok, 8 x OCH₃), 3.18–2.96 (m, 5H), 2.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.49–2.35 (m, 1H, H-6_a), 2.29–2.16 (m, 1H, H-6_a), 1.99–1.85 (m, 2H, H-6_b, H-6_b) ppm; ¹³C-NMR (91 MHz, CDCl₃) δ 193.3, 193.2 (2 x CO), 103.5, 103.4, 100.1, 100.0, 96.2 (5 x C-1), 86.8, 84.4, 83.9, 83.5, 82.3, 81.8, 80.4, 78.6, 78.1, 76.7, 73.9, 72.8, 72.6, 72.5, 72.4, 71.9, 71.6, 71.4, 70.3, 69.9 (20C, vázszenek), 61.2 (C-6-H), 61.5, 61.1, 60.4, 60.4, 59.9, 59.6, 58.9, 55.9 (8 x OCH₃), 48.3, 48.2 (C-7-D, C-7-F), 27.3, 27.0 (C-6-D, C-6-F) ppm; ESI-MS: m/z 561.46 [M+2H]²⁺ (számított 561.15); *Anal.*: Számított: C₄₀H₆₄Na₄O₃₂S₂ (1212.24): C, 39.61; H, 5.32; Na, 7.58; O, 42.21; S, 5.29. Mért: C, 39.56; H, 5.29; S, 5.24.

Nona-nátrium-[metil-(2,3,4-tri-*O*-metil-6-dezoxi-6-*C*-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil)]-(1→4)-[2,3-di-*O*-metil- β -D-glükopiranozil-uronát]-(1→4)-[2,3-di-*O*-szulfonáto-6-dezoxi-6-*C*-szulfonátometil- α -D-glükopiranozil]-(1→4)-[2,3-di-*O*-metil- α -L-idopiranozil-uronát]-(1→4)-2,3,6-tri-*O*-szulfonáto- α -D-glükopiranozid (138)

115 mg (0.095 mmol) pentaszacharidot (**137**) oldottunk 6 ml száraz DMF-ban, adtunk hozzá 456 mg SO₃·DMF komplexet (3 mmol, 5 ekv./OH) és 50 °C-on kevertettük 24 órán át. A reakció lejátszódása után semlegesítettük 525 mg NaHCO₃ (6,25 mmol, 525 mg) vizes oldatával, és bepároltuk. A terméket Dowex Na⁺ ioncserélő gyantával nátrium sóvá alakítottuk, és gélkromatográfiás (Sephadex G-25, H₂O) tisztítása folyamatban van.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatócsoportunkban antikoaguláns hatású, szulfonsav-tartalmú heparinoid pentaszacharidok szintézisét kutatjuk. Ennek keretében olyan idraparinux mimetikumok előállításával foglalkozunk, melyekben a **D**, **F** és **H** glükóz egységek primer helyzetű szulfátészter-csoportját bioizoszter szulfonátometil-egységekre cseréljük. Doktoranduszi kutatásaim során ebbe a munkába kapcsolódtam be.

A csoportban korábban két szulfonátometil-tartalmú származékot állítottak elő, egy pentaszacharid-diszulfonsavat (**44**, szulfonsavcsoport az **F** és **H** egységeken) és egy pentaszacharid-triszulfonsavat (**45**, szulfonsavcsoport az **F**, **G**, **H** egységeken). A két vegyület véralvadásgátló hatása között jelentős eltérés volt: a **44**-es származék az idraparinuxnál is hatékonyabbnak bizonyult, míg a **45**-ös pentaszacharid lényegesen gyengébb antikoaguláns aktivitást mutatott. Nyilvánvalóvá vált, hogy a szulfátészterek helyén kialakított szulfonsav-csoportok száma és pozíciója meghatározó.

Új, hatásos idraparinux-analóg szulfonsavak előállítása, és a hatásterkezet összefüggések felderítése céljából csoportunk célul tűzte ki a primer helyzetű szulfátészterek helyettesítésével előállítható valamennyi izoszter pentaszacharid-szulfonsav szintézisét. Doktori feladatom a tervezett pentaszacharid sorozat (**46-50**) védett formában történő előállítása volt. Emellett a **45**-ös pentaszacharid-triszulfonsavat is elő kellett állítanom a szénhidrát-fehérje kölcsönhatások műszeres vizsgálatához szükséges mennyiségben.

Kutatásaim részeként moduláris szintézistervet dolgoztam ki primer helyzetben szulfonátometil-csoportot tartalmazó idraparinux-analóg pentaszacharid-sorozat (három monoszulfonsav és két diszulfonsav származék) szintézisére. A retroszintetikus analízis alapján a célvegyületeket **DE** diszacharid donor és **FGH** triszacharid akceptor blokkokra bontottam, melyeket nyolc monoszacharid építőelemre vezettem vissza.

Előállítottam valamennyi monoszacharid építőelemet (**51-58**) a pentaszacharid sorozat szintéziséhez szükséges mennyiségben.

A nagymennyiségű 6-szulfonsav-tartalmú építőelemek (**53**, **55** és **57**) szintézisére új, hatékony módszert dolgoztam ki: a vegyületeket a megfelelő glükózid-6-*O*-triflát származékokból lítiált metánszulfonsav-etilészterrel állítottam elő. Megállapítottam, hogy a módszer kiválóan alkalmas *O*-glükózid származékok szintézisére, azonban tioglikozidok esetében csak korlátozottan használható. A 6-*O*-triflát kialakítása után ugyanis az anomer helyzetű alkil/arilszulfanil-csoport intramolekuláris nukleofil reakcióban a 6-os pozícióba vándorolhat. Így a β -tioglikozidokon végzett szulfonátometilezési reakció feltétele a rögzített gyűrűkonformáció, egyéb esetben α -tioglikozidok alkalmazása szükséges az intramolekuláris melléreakció elkerülésére.

Ezután megvalósítottam a szulfonsav-tartalmú **DE** diszacharid donor (**107**) nagy mennyiségű (6 g) szintézisét kemo- és sztereoszelektív módon. A glikozilezési reakció kivitelezésre különböző glikozil donorokat és aktiválószer elegyeket is kipróbáltam. Glikozil-bromid és β -tioglikozid donorokkal végzett glikozilezési reakciók során aglikon transzfer melléktermék képződését is tapasztaltam. Megfigyeltem, hogy a reaktívabb α -tioglikozidok esetében alacsony hőmérsékleten és rövid reakcióidő alatt a kompetitív melléreakció elkerülhető.

A **D**-egységükön szulfonsavat nem tartalmazó pentaszacharidokhoz szükséges **DE** diszacharidot korábbi tapasztalataink alapján szintetizáltam a glikozilezési reakciókhoz szükséges mennyiségben.

Előállítottam a szulfonsavtartalmú és szulfonsavat nem tartalmazó **GH** diszacharid akceptorokat (**115** és **116**), melyeket az **F** monoszacharid donorokkal glikozilezve négyféle **FGH** triszacharid akceptort (**121-124**) szintetizáltam; a glikozilezési reakcióban minden esetben teljes sztereoszelektivitást tapasztaltam. A vegyületek L-idóz egységét diaszacharid szinten oxidáltam L-iduronsavig. A négy uronsav-tartalmú származékon felül

előállítottam egy ötödik triszacharidot is, melyben az L-iduronsav prekursor formában van jelen.

A **DE** diszacharid és **FGH** triszacharid blokkok [2+3]-as kapcsolásával előállítottam célvegyületeimet, az öt idraparinux-analóg pentaszacharid-szulfonsav prekuzort, valamint előállítottam a **45**-ös pentaszacharid-triszulfonsav védett származékát (**125**) is egy új útvonalon. A glikozilezések teljes sztereoszelektivitással mentek végbe, és valamennyi terméket közel 1 grammos mennyiségben szintetizáltam. Továbbá elvégeztem a szulfonsav tartalmú **DE** diszacharid donor és az L-idózt tartalmazó **FGH** triszacharid akceptor kapcsolását is. A kapott pentaszacharid a D-glükuronsavat és az L-iduronsavat is prekursor formában tartalmazza, így alkalmas lehet a két uronsav egyidőben történő kialakításának vizsgálatára.

Munkám folytatásaként átalakítottam a **125**-ös pentaszacharid-triszulfonsavat a megfelelő végtermékké (**45**). Az általam szintetizált vegyületet felhasználva együttműködő partnereink el tudták végezni az antitrombin-szénhidrát komplex részletes NMR-vizsgálatát, és a kapott adatokból meghatározták a konformációs adatait. Az így kapott eredmények alátámasztották azon feltevésünket, miszerint a molekula gyenge aktivitásának oka a térbeli szerkezetben keresendő. A kötött és szabad állapotú pentaszacharid térbeli szerkezete jelentősen eltér egymástól, így a molekulának a fehérjéhez történő bekötődéshez jelentős konformációváltozásra van szüksége.

A PhD kutatásaim folytatásaként szeretnénk a védett származékaink átalakítását elvégezni. Így elkezdtük a **48**-as pentaszacharid átalakítását, mely a **D**- és **F**-egységein tartalmaz szulfonátometil-csoportot.

6. SUMMARY

Venous and arterial thromboembolic disorders (e.g. pulmonary embolism, deep vein thrombosis) are quite serious problem all over the world. Anticoagulants are used for the prevention and treatment of these diseases. In the last decades many antithrombotic drugs were developed for inhibition of enzymes in the coagulation pathways. Heparin has been present on the market for decades until today and is one of the most often applied anticoagulants, even though it has a number of limitation including the risk of life-threatening heparin-induced thrombocytopenia. Heparin is a sulfated glycosaminoglycan (GAGs) consisting of 1→4 linked hexuronic acids (D-glucuronic and L-iduronic acids in a ratio of 1:9) and glucosamine with varying degrees of sulfation. This negatively charged linear polysaccharide is found inside cells and in the extracellular matrix. It is an indirect inhibitor of trombin through binding to antithrombin (AT, serine protease inhibitor) which is a regulator protein in the coagulation cascade.

To develop synthetic heparinoid anticoagulants with fewer adverse effects and a better pharmacokinetic profile the antithrombin-binding **DEFGH** pentasaccharide fragment of heparin and many simplified analogues have been prepared. These research efforts led to the synthetic antithrombotic drug Arixtra (fondaparinux, **2**) as well as to the non-glycosaminoglycan derivative idraparinux (**3**), both possessing selective factor Xa inhibitory activities.

Our group has been dealing with the synthesis of bioisosteric sulfonic acid analogues of idraparinux in order to obtain novel selective factor Xa inhibitors. Two pentasaccharide sulfonic acids (**44** and **45**) and the reference compound idraparinux (**3**) have been prepared by now. Evaluation of the inhibitory activities of pentasaccharides (**3**, **44** and **45**) towards the blood-coagulation proteinase factor-Xa revealed that the disulfonate analogue **44** displayed higher activity than idraparinux, however, introduction of the third sulfonic-acid moiety (**45**) resulted in a notable decrease in anti-Xa activity. To

gain deeper insight into the structure–activity relationship of the anticoagulant action of the sulfonic acid derivatives we decided to prepare a series of heparinoid pentasaccharides by systematic replacement of the primary sulfate esters with a sodium sulfonatomethyl moiety. The aim of my PhD project was the preparation of this series of pentasaccharide sulfonic acids in protected form. Moreover, we also aimed at preparing compounds **45** in a sufficient amount for detailed STD NMR studies of its interactions with antithrombin.

As a part of my work I elaborated a modular synthetic pathway to obtain new pentasaccharides containing 6-sulfonic acid moieties (**46–50**). Based on the retrosynthetic analysis the target molecules can be disconnected to two **DE** disaccharide donor and four **FGH** trisaccharide acceptor blocks, which can be built up from only eight monosaccharide units (**51–58**). Thus we synthesized all of the monosaccharide units in sufficient amounts in order to build the targeted pentasaccharide series.

An effective method was developed for the synthesis of monosaccharides containing 6-sulfonatomethyl moiety (**53**, **55** and **57**). The target molecules were obtained from glucoside-6-*O*-triflate derivatives by nucleophilic substitution with lithiated ethyl methanesulfonate. This reaction was excellent for the synthesis of the *O*-glucoside derivative. However, in the case of β -thioglycosides an undesired intramolecular reaction was observed. After the formation of 6-*O*-triflate the anomeric β -alkyl/arylthio group was able to migrate to position 6 via a nucleophilic intramolecular reaction. We elaborated two methods to avoid the nucleophilic attack of the thio-aglycon. In the case of β -thioglycosides the 4C_1 conformation of the sugar ring was locked in order to exclude the 1→6 thio-migration. Use of α -thioglycoside was also efficient to avoid this undesired intramolecular attack of the anomeric thio group.

The synthesis of the sulfonic acid containing **DE** disaccharide (**107**) was completed in a large scale in a chemo- and stereoselective way. A wide variety

of glycosyl donors and promoters were tested in the glycosylation of units **D** and **E**. Formation of an aglycon transfer side product was observed when glycosyl bromide and β -thioglycoside were used as the donors. This competitive side reaction could be avoided with the use of α -thioglycoside at a low temperature and a short reaction time. Based on our previous experiments, the suitable **DE** disaccharide was prepared in appropriate amount for the pentasaccharides which do not contain sulfonatomethyl moiety on the unit **D**.

Two **GH** disaccharide acceptors (**115** and **116**) were prepared with and without a 6-sulfonatomethyl group. Both molecules were glycosylated by two **F** monosaccharide donors, respectively, to obtain four different **FGH** trisaccharide acceptors (**121-124**). In all four cases the unit L-idose was oxidized into uronic acid at the level of disaccharide. In addition, a fifth trisaccharide derivative was synthesized, which contained the L-idose precursor of the L-iduronic acid.

The target idraparinux analogue pentasaccharides were prepared with the glycosylation of the **DE** disaccharide donor and **FGH** trisaccharide acceptor blocks. Additionally, we synthesized the protected form of pentasaccharide-trisulfonic acid **45** *via* a new synthetic route. All of the glycosylations were stereoselective and we obtained the molecules in one-gram-scale. Furthermore, the L-idose-containing **FGH** trisaccharide acceptor was glycosylated with the sulfonatomethyl containing **DE** disaccharide donor. This pentasaccharide has D-glucuronic and L-iduronic acids in their precursor forms, therefore it could be applied for the investigation of simultaneous oxidation of both units.

As the other part of my work, pentasaccharide **125** was converted to the corresponding trisulfonic acid derivative **45**. By applying this compound, NMR and calculation studies of antithrombin-carbohydrate interactions were carried out by our co-workers. Three-dimensional structures of the free and AT-binded form of the trisulfonate analogue were determined by using different NMR spectroscopic data, then, dynamics simulations were performed on both forms by using NMR data, such as conformationally relevant proton-proton distances and torsion angles. A significant difference in the structure and the

conformational flexibility of the idraparinux and its analogue was observed. There is also a notable difference in the conformational structure of free and bounded form of trisulfonic analogue, therefore significant change in the conformation is required for the activation of antitrombin.

As a continuation of my PhD work, I plan to convert the protected pentasaccharides into the corresponding idraparinux-analogue end-products. We have already started the modification of pentasaccharide **48** which contains sulfonic acid moieties on units **D** and **F**.

7. IRODALOMJEGYZÉK

- ¹ Support for commissioning: anticoagulation therapy
(<http://www.nice.org.uk/guidance/cmg49>)
- ² <http://www.vg.hu/kozelet/tarsadalom/tromboembolia-korunk-veszedelmes-jarvanya-261678>
- ³ Mallouppas, M., Vassiliou, V.: **Anticoagulation for Atrial Fibrillation: Is This the End of Warfarin? Not Just Yet**, *J. of Angiology*; **2013**, Doi: 10.1155/2013/874827.
- ⁴ Gandhi, N. S., Manecera, R. L: **Heparin/Heparan sulphate-based drugs**, *Drug Discov. Today*, **2010**, *15*, 1058–1067.
- ⁵ Straub, A., Roehrig, S., Hillisch, A.: **Oral, Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors: the Replacement for Warfarin, Leeches, and Pig Intestines?** *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 4574–4590.
- ⁶ Perzborn, E., Roehrig, S., Straub, A., Kubitz, D., Misselwitz, F.: **The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor**, *Nature Rev., Drug Discovery*, **2011**, *10*, 61–74.
- ⁷ Beyer, T., Matz, M., Brinz, D., Rädler, O., Wolf, B., Norwig, J., Baumann, K., Alban, S., Holzgrave, U.: **Composition of OSCS-contaminated heparin occurring in 2008 in batches on the German market**, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2010**, *40*, 297–304.
- ⁸ Lühn, S., Schiemann, S., Alban, S.: **Simple fluorescence assay for quantification of OSCS in heparin**, *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *399*, 673–680.
- ⁹ Ingle, R. G., Agarwal, A. S.: **A world of low molecular weight heparins (LMWHs) enoxaparin as a promising moiety – A review**, *Carbohydr. Polymers*, **2014**, *106*, 148–153.
- ¹⁰ Losonczy, H.: **Az antikoaguláció új korszaka – Összefoglaló közlemény**, *LAM-Tudomány*, **2010**, *20*, 569–577.
- ¹¹ 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.
- ¹² 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.
- ¹³ 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.

- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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.
- ¹⁶ 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.
- ¹⁷ 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.
- ¹⁸ Chang, C.-H., Lico, L. S., Huang, T.-Y., Lin, S.-Y., Chang, C.-L., Arco, S. D., Hung, S.-C.: **Synthesis of the Heparin-Based Anticoagulant Drug Fondaparinux**, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 9876–9879.
- ¹⁹ Lin, F., Lian, G., Zhou, Y.: **Synthesis of Fondaparinux: modular synthesis investigation for heparin synthesis**, *Carbohydr Res.* **2013**, 371, 32–39.
- ²⁰ Manikowski, A., Koziol, A., Czajkowska-Wojciechowska E.: **An alternative route for fondaparinux sodium synthesis via selective hydrogenations and sulfation of appropriate pentasaccharides**, *Carbohydr Res.*, **2012**, 361, 155–161.
- ²¹ Westerduin, P., van Boeckel, C. A. A., Basten, J. E. M., Broekhoven, M. A., Lucas, H., Rood, A., van der Heijden, H., van Amsterdam, R. G. M., van Dinther, T. G., Meuleman, D. G., Visser, A., Vogel, G. M. T., Damm, J. B. L., Overklift, G. T.: **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.
- ²² Chen, C., Yu, B. A.: **Efficient synthesis of Idraparinux, the anticoagulant pentasaccharide**, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3875–3879.
- ²³ Gómez-Outes, R., Lecumberri, A., Pozo, C., Rocha, E.: **New Anticoagulants: Focus on Venous Thromboembolism** *Curr. Vasc. Pharmacol.* **2009**, 7, 309–329.
- ²⁴ Whitlon, D.S., Sadowski, J.A., Suttie, J.W.: **Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition**, *Biochemistry*, **1978**, 18, 1371–1377.
- ²⁵ Cesar, J.M., Garcia-Avello, A., Navarro, J.L., Herraiez, M.V.: **Aging and oral anticoagulant therapy using acenocoumarol**, *Blood Coagul Fibrinolysis*, **2004**, 15, (8), 673–676.
- ²⁶ Satoh, H., Hansen, H. S., Manabe, S., van Gunsteren, W. F., Hünenberger, P. H.: **Theoretical investigation of solvent effects on glycosylation reactions: stereoselectivity controlled by preferential conformations of the intermediate oxacarbenium-counterion complex**, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, 6, 1783–1797.

- ²⁷ Kalikanda, J., Li, Z.: **Study of the stereoselectivity of 2-azido-2-deoxygalactosyl donors: Remote protecting group effects and temperature dependency**, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5207–5218.
- ²⁸ Walvoort, M. T. C., Lodder, G., Overkleeft, H. S., Codée, J. D. C. van der Marel, G. A.: **Mannosazide methyl uronate donors. Glycosylating properties and use in the construction of β -mannaca-containing oligosaccharides**, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7990–8002.
- ²⁹ Mootoo, D. R., Konradsson, P., Udodong, U., Fraser-Reid, B.: **Armed and disarmed n-pentenyl glycosides in saccharide couplings leading to oligosaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5583–5584.
- ³⁰ Fraser-Reid, B., Wu, Z., Undodong, U. E., Ottonson, H. J.: **Armed/disarmed effects in glycosyl donors: rationalization and sidetracking**, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6068–6070.
- ³¹ Codee, J. D. C., Litjens, R. E. J. N., den Heeten, R., Overkleeft, H. S., van Boom j. H., van der Marel, G. A.: **Ph₂SO/Tf₂O: a Powerful Promotor System in Chemoselective Glycosylations Using Thioglycosides**, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1519–1522.
- ³² Lahmann, M., Oscarsson, S.: **One-Pot Oligosaccharide Synthesis Exploiting Solvent Reactivity Effects**, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3881.
- ³³ Boons, G. J., Demchenko, A., Stauch, T.: **Solvent and Other Effects on the Stereoselectivity of Thioglycoside Glycosidations**, *Synlett*, **1997**, 7, 818–820
- ³⁴ Fischer, E.: **Ueber die Glucoside der Alkohole**, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, 26, 2400–2412.
- ³⁵ Garcia, B. A., Gin, D. Y.: **Dehydrative glycosylation with activated diphenyl sulfonium reagents. Scope, mode of C(1)-hemiacetal activation, and detection of reactive glycosyl intermediates**, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 4269–4279.
- ³⁶ Koenigs, W., Knorr, E.: **Ueber einige Derivate des Traubenzuckers und der Galactose**, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1901**, 34, 957–981.
- ³⁷ Wulff, G., Röhle, G.: **Results and problems of O-glycoside synthesis**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, 13, 157–170.
- ³⁸ Igarashi, K.: **The Koenigs–Knorr reaction**, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, 34, 243–283.
- ³⁹ Schroeder, L. R., Green, J. W.: **Koenigs–Knorr syntheses with mercuric salts**, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 530–531.
- ⁴⁰ Conrow, R. B., Bernstein, S.: **Steroid Conjugates. VI. An improved Koenigs – Knorr synthesis of arylglucuronides using cadmium carbonate, a new and effective catalyst**, *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 863–870.
- ⁴¹ Zemplén, G., Gerecs, A.: **Einwirkung von Quecksilbersalzen auf Acetohalogenzucker, IV. Mitteil.: Direkte Darstellung der Alkylbioside der α -Reihe**, *Chem. Ber.*, **1930**, 63, 2720–2729

- ⁴² Helferich, B., Wedemeyer, K-F.: **Zur Darstellung von Glucosiden aus Acetobromoglucose**, *Liebigs Ann. Chem.*, **1949**, 563, 139–145.
- ⁴³ Helferich, B., Weis, K.: *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 314–321.
- ⁴⁴ Hanessian, S., Banoub, J.: **Chemistry of the glycosidic linkage. An efficient synthesis of 1,2-trans disaccharides**, *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, C13–C16.
- ⁴⁵ Kronzer F. J., Schuerch C.: **The methanolysis of some derivatives of 2,3,4-tri-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl bromide in the presence and absence of silver salts**, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 379–390.
- ⁴⁶ Brederick, H., Wagner, A., Geissel, D., Ott, H.: **Oligosaccharidsynthesen IV. Synthesen α - und β -konfigurierter Disaccharide**, *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 3064–3069.
- ⁴⁷ Lemieux, R. U., Takeda, T., Chung, B. Y.: **Synthesis of 2-amino-2-deoxy- β -D-glucopyranosides. Properties and use of 2-deoxy-2-phthalimidoglycosyl halides**, *ACS. Symp. Ser.*, **1976**, 39, 90–115.
- ⁴⁸ Lemieux, R. U., Hendriks, K. B., Stick, R. V., James, K.: **Halide ion catalyzed glycosidation reactions. Synthesis of α -linked disaccharides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4056–4062.
- ⁴⁹ Toshima K.: **Glycosyl fluorides in glycosidations**, *Carbohydr. Res.*, **2000**, 327, 15–26.
- ⁵⁰ Mukaiyama, T., Murai, Y., Shoda, S-I., **An efficient method for glycosylation of hydroxy compounds using glucopyranosyl fluoride**, *Chem. Lett.*, **1981**, 431–432.
- ⁵¹ Hashimoto, S., Hayashi, M., Noyori, R.: **Glycosylation using glucopyranosyl fluorides and silicon-based catalysts. Solvent dependency of the stereoselection**, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1379–1382.
- ⁵² Wessel, H. P.: **Comparison of catalysts in α -glucosylation reactions and identification of triflic anhydride as a new reactive promoter**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6863–6866.
- ⁵³ Kunz, H., Sager, W.: **Stereoselective glycosylation of alcohols and silyl ethers using glycosyl fluorides and boron-trifluoride etherate**, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 283–287.
- ⁵⁴ Hosono, S., Kim, W., Sasai, H., Shibasaki, M.: **A New Glycosidation Procedure Utilizing Rare Earth Salts and Glycosyl Fluorides, with or without the Requirement of Lewis Acids**, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4–5.
- ⁵⁵ Schmidt, R. R., Michel, J.: **Facile Synthesis of α - and β -O-Glycosyl Imidates; Preparation of Glycosides and Disaccharides**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 731–732.
- ⁵⁶ Douglas, S. P., Whitfield, D. M., Krepinsky, J. J.: **Silver trifluoromethanesulfonate (triflate) activation of trichloroacetimidates in glycosylation reactions**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1993**, 12, 131–136.
- ⁵⁷ Urban, F. J., Moore, B. S., Breitenbach, R.: **Synthesis of tigogenyl β -O-cellobioside heptaacetate and glycoside tetraacetate via Schmidt's trichloroacetimidate method; some new observations**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4421–4424.

- ⁵⁸ Grundler, G., Schmidt, R. R.: **Glycosyl imidates 13. Application of the trichloroacetimidate procedure to 2-azidoglucose and 2-azidogalactose derivatives**, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 2, 1826–1847.
- ⁵⁹ Schmidt, R. R., Grundler, G.: **Glycosylimidates, 6. α -Linked disaccharides from O-(β -D-glycopyranosyl) trichloroacetimidates using trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate as catalyst**, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 781–782.
- ⁶⁰ Wegmann, B., Schmidt, R. R.: **The Application of the Trichloroacetimidate Method to the Synthesis of α -D-Gluc- and α -D-Galactopyranosides**, *J. Carbohydr. Chem.*, **1987**, 6, 357–375.
- ⁶¹ Castro-Palomino, J. C., Schmidt, R. R.: **N-Tetrachlorophthaloyl-protected trichloroacetimidate of glucosamine as glycosyl donor in oligosaccharide synthesis**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5343–5346.
- ⁶² Lin, P.-C., Adak, A. K. Ueng, S.-H., Huang, L.-D., Huang, K.-T., Ho, J. A., Lin, C.-C.: **DAST-Mediated Regioselective Anomeric Group Migration in Saccharides**, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4041–4048.
- ⁶³ Fügedi, P., Garegg, P.J.: **A novel promoter for the efficient construction of 1,2-trans linkages in glycoside synthesis, using thioglycosides as glycosyl donors**, *Carbohydr. Res.*, **1986**, 149, C9–C12
- ⁶⁴ Ferrier, R. J., Hay, R. W., Vethaviasar, N.: **A potentially versatile synthesis of glycosides**, *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 55–61.
- ⁶⁵ Murase, T., Ishida, H., Kiso, M., Hasegawa, A.: **A facile regio- and stereo-selective synthesis of α -glycosides of N-acetylneuraminic acid**, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 184, C1–C4.
- ⁶⁶ Shimizu, H., Ito, Y., Ogawa, T.: **PhSeNPhth – TMSOTf as a promotor of thioglycoside**, *Synlett*, **1994**, 535–536.
- ⁶⁷ Hanessian, S., Bacquet, C., Lehong, N.: **Chemistry of the glycosidic linkage. Exceptionally fast and efficient formation of glycosides by remote activation**, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 80, C17 – C22.
- ⁶⁸ Veeneman, G. H., van Leeuwen, S. H., van Boom, J. H.: **Iodonium ion promoted reactions at the anomeric centre. II. An efficient thioglycoside mediated approach toward the formation of 1,2-trans linked glycosides and glycosidic esters**, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1331–1334.
- ⁶⁹ Nouredine, K.: **Determination of the absolute configuration of sulfinyl glycosides: the role of the exo-anomeric effect**, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9059–9063.
- ⁷⁰ Breton, G.W.; Fields, J.D.: **Kropp, P.J. Surface-mediated reactions. 5. Oxidation of sulfides, sulfoxides, and alkenes with tert-butyl hydroperoxide**, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3825–3828.
- ⁷¹ Huang, J.-Y., Li, S.-J., Wang, Y.-G.: **Selective Oxidation of Glycosyl Sulfides to Sulfoxides with Sodium Hypochlorite and Catalyzed by Metalloporphyrins**, *J. Carb. Chem.*, **2010**, 29, 142–153

- ⁷² Kahne, D., Walker, S., Cheng, Y., van Engen, D.: **Glycosylation of unreactive substrates**, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6881–6882.
- ⁷³ Sliedregt, L. A. J. M., van der Marel, G. A., van Boom, J. H.: **Trimethylsilyl triflate mediated chemoselective condensation of arylsulfenyl glycosides**, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4015–4018.
- ⁷⁴ Agnihotri, G., Misra, A. K.: **Fast oxidation of thioglycosides to glycosyl sulfones using $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ under neutral reaction conditions**, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 275–280.
- ⁷⁵ Chang, G. X., Lowary, T. L.: **A glycosylation protocol based on activation of glycosyl 2-pyridyl sulfones with samarium triflate**, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1505–1508.
- ⁷⁶ Ayers, B., Long, H., Sim, E., Smellie, I. A., Wilkinson, B. L., Fairbanks, A. J.: **Stereoselective synthesis of β -arabino glycosyl sulfones as potential inhibitors of mycobacterial cell wall biosynthesis**, *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 739–746.
- ⁷⁷ Lönn, H., Stenvall, K.: **Exceptionally high yield in glycosylation with sialic acid. Synthesis of a GM3 glycoside**, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 115–116.
- ⁷⁸ Martichonok, V., Whitesides, G. M.: **Stereoselective α -sialylation with sialyl xanthate and phenylsulfenyl triflate as a promotor**, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1702–1706.
- ⁷⁹ Kim, K. S., Kim, J. H., Lee, Y. J., Lee, Y. J., Park, J.: **2-(Hydroxycarbonyl)benzyl glycosides: a novel type of glycosyl donors for highly efficient β -mannopyranosylation and oligosaccharide synthesis by latent-active glycosylation**, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 8477–8481.
- ⁸⁰ Hashimoto, S., Honda, T., Ikegami, S.: **A rapid and efficient synthesis of 1,2-trans-linked glycosides via benzyl- or benzoyl-protected glycopyranosyl phosphates**, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 685–687.
- ⁸¹ Yu, F., Nguyen, H. M.: **Studies on the Selectivity between Nickel –Catalyzed 1,2-*cis*-2-Amino Glycosylation of Hydroxyl Groups of Thioglycoside Acceptors with C(2)-Substituted Benzylidene N-Phenyl Trifluoroacetimidates and Intermolecular Aglycon Transfer of the sulfide Group**, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7330–7343.
- ⁸² Peng, P., Xiong, D.C., Ye, X. S.: ***ortho*-Methylphenylthioglycosides as glycosyl building blocks for preactivation-based oligosaccharide synthesis**, *Carbohydr. Res.*, **2014**, *384*, 1–8.
- ⁸³ Manabe, S., Ishii, K., Ito, Y.: **Synthesis of a Natural Oligosaccharide Antibiotic Active against *Helicobacter pylori***, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6107–6115.
- ⁸⁴ Li, Z., Gildersleeve, J. C.: **Mechanistic Studies and Methods To Prevent Aglycon Transfer of Thioglycosides**, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 11612–11619.
- ⁸⁵ Yu, H.; Yu, B.; Wu, X. Y.; Hui, Y. Z.; Han, X. W.: **Synthesis of a group of diosgenyl saponins with combined use of glycosyl trichloroacetimidate and thioglycoside donors**, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2000**, *9*, 1445–1453.
- ⁸⁶ Herczeg, M., Lázár, L., Bereczky, Zs., Kövér, K. E., Timári, I., Kappelmayer, J., Lipták, A., Antus, S., Borbás, A.: **Synthesis and Anticoagulant Activity of**

- Bioisosteric Sulfonic-Acid Analogues of the Antithrombin-Binding Pentasaccharide Domain of Heparin**, *Chem.–Eur. J.*, **2012**, *18*, 10643–10652.
- ⁸⁷ Herczeg M., **Az antitrombotikus hatású idraparinux pentaszacharid új szintézise és szulfonsav tartalmú analogonjainak előállítása**, Egyetemi doktori (PhD) értekezés, **2011**
- ⁸⁸ Lázár L., Mező E., Herczeg M., Lipták A., Antus S., Borbás A.; **Synthesis of the non-reducing end trisaccharide of the antithrombin-binding domain of heparin and its bioisosteric sulfonic acid analogues**; *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7386–7399.
- ⁸⁹ Ek, M.; Garegg, Per 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.
- ⁹⁰ 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.
- ⁹¹ Motawia, M. S.; Olsen, C. E.; Enevoldsen, K.; Marcussen, J.; Moiler, B. L.; **Chemical synthesis of 6'-c-maltosyl-maltotriose, a branched oligosaccharide representing the branch point of starch**; *Carbohydr. Res.*, **1995**, *277*, 109–123.
- ⁹² 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*, 6711–671
- 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 Herczeg, M.; Mező, E.; Lázár, L.; Fekete, A.; Kövér, K. E.; Antus, S.; Borbás A.: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl Thioglycosides by Nucleophilic Substitution: Methods to Prevent 1→6 Anomeric Group Migration of Thioglycoside 6-O-Triflates**, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**,. 5570–5573.
- ⁹⁵ Scheidin-Weiss, S.; Richard, B.; Olson, S.T.: **Kinetic evidence that allosteric activation of antithrombin by heparin is mediated by two sequential conformational changes**. *Arch Biochem. Biophys.* **2010**, 169–176.
- ⁹⁶ Langdown, J.; Belzar, K.J.; Savory, W.T.; Baglin, T.P.; Huntington, J.A.: **The critical role of hinge-region expulsion in the induced-fit heparin binding mechanism of antithrombin**, *J. Mol. Biol.* **2009**, 1278–1289.

8. FÜGGELEK

I. Saját közlemények

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

- 1.) Mező. E., Herczeg. M., Eszenyi. D., Borbás. A.: **Large scale synthesis of 6-deoxy-6-sulfonatomethyl glycosides and their application for novel synthesis of a heparinoid pentasaccharide trisulfonic acid of anticoagulant activity.** *Carbohydr. Res.*, **2014.** 388. 19–29.
- 2.) Herczeg. M., Mező. E., Eszenyi. D., Antus. S., Borbás A.: **New synthesis of idraparinux. the non-glycosaminoglycan analogue of the antithrombin-binding domain of heparin.** *Tetrahedron.* **2014.** 70. 2919–2927.
- 3.) Herczeg. M., Mező. E., Lázár. L., Fekete. A., Kövér. K. E., Antus. S., Borbás A.: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl Thioglycosides by Nucleophilic Substitution: Methods to Prevent 1→6 Anomeric Group Migration of Thioglycoside 6-O-Triflates.** *Eur. J. Org. Chem.* **2013.** 5570–5573.
- 4.) Herczeg. M., Mező. E., Lázár. L., Fekete. A., Kövér. K. E., Antus. S., Borbás A.: **Novel syntheses of Idraparinux. the anticoagulant pentasaccharide with indirect selective factor Xa inhibitory activity.** *Tetrahedron.* **2013.** 69. 3149–3158.

Nem a dolgozat témájához kapcsolódó közlemények:

M. Herczeg, F. Demeter, E. Mező, M. Pap, A. Borbás.: **Simultaneous Application of Arylmethyl-ene Acetal and Butane Diacetal Groups for Protection of exopyranosides: Synthesis and Chemoselective Ring-Opening Reactions;** *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, DOI: 10.1002/ejoc.201500732

II. Konferencia előadások és poszterek az értekezés témájában

- 1.) Borbás. A., Herczeg. M., Lázár. L., Mező. E., Bereczky. Zs., Lipták. A., Antus S.: **Sulfonic acid analogues of the antithrombin-binding domain of Heparin.** *4th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Budapest. Hungary. August 31.- September 3. 2011*(előadás)
- 2.) E. Mező., L. Lázár., M. Herczeg., A. Borbás., A. Lipták., S. Antus: **Synthesis of Bioisoteric Sulfonic Acid Analogues of the Nonreducing-end Trisaccharide of the Antithrombin-binding Domain of Heparin.** *4th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Budapest. Hungary. August 31.- September 3. 2011* (poszter)
- 3.) Mező E., Lázár L., Herczeg M., Borbás A., Lipták A., Antus S.: **Szulfonsav-tartalmú heparinoid triszacharid szintézise.** *XXXIV. Kémiai Előadói Napok. Szeged. 2011.11.02.-04.* (konferencia kiadvány 166. oldal) (előadás)

- 4.) Herczeg M., **Mező E.**, Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin analóg oligoszacharidok szintézise és biológiai vizsgálata.** *Molekulatudomány. Egészség- és környezettudomány alprojektek előadói ülése. Debrecen. 2012. 04. 19.* (előadás)
- 5.) Herczeg M., **Mező E.**, Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Antitrombotikus hatású szulfonátometil-csoportot tartalmazó heparin analóg pentaszacharidok szintézise.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2012. 04. 27.* (előadás)
- 6.) **Mező E.**, Herczeg M., Lázár L., Antus S., Borbás A.: **Szulfonátometil-csoportot tartalmazó építőelemek szintézise heparinoid oligoszacharidokhoz.** *MTA Szénhidrát-, Antibiotikum- és Nukleotidkémiai Munkabizottsági ülés. Debrecen. 2012. 05. 31.-06. 01.* (előadás)
- 7.) Herczeg M., **Mező E.**, Lázár L., Antus S., Borbás A.: **Az antitrombotikus hatású idraparinux szulfonsav-tartalmú analagonjainak újabb szintézise.** *MTA Szénhidrát-, Antibiotikum- és Nukleotidkémiai Munkabizottsági ülés. Debrecen. 2012. 05. 31.-06. 01.* (előadás)
- 8.) **E. Mező.**, M. Herczeg., D. Eszenyi., L. Lázár., I. Bereczki., A. Borbás: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl thioglycosides by nucleophilic substitution and their application in the synthesis of heparinoid trisaccharides.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics. Mátrafüred. May 22–24. 2013* (előadás)
- 9.) M. Herczeg., **E. Mező.**, D. Eszenyi., L. Lázár., S. Antus., A. Borbás: **Synthesis of new 6-sulfonic-acid-containing analogues of Idraparinux.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics. Mátrafüred. May 22–24. 2013* (előadás)
- 10.) Herczeg M., **Mező E.**, Eszenyi D., Pataki R., Borbás A., Antus S.: **Újabb eredményeink a heparinoid szulfonsavak szintézisében.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 05. 31.* (előadás)
- 11.) Herczeg M., **Mező E.**, Eszenyi D., Lázár L., Borbás A., Antus S.: **Antitrombotikus hatású heparin-analóg pentaszacharid-szulfonsavak szintézise.** *Vegyészkonferencia. Hajdúszoboszló. 2013. 06. 26-28.* (előadás)
- 12.) **Mező E.**, Herczeg M., Eszenyi D., Borbás A.: **Building blocks for heparinoid pentasaccharide sulfonic acids of anticoagulant activity.** *5th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Barcelona. Spain. Juny 9.-12. 2013* (poszter)

- 13.) Mező. E., Herczeg. M., Eszenyi. D., Lázár. L., Bereczki. I., Borbás A.: **Synthesis of 6-sulfonatomethyl thioglycosides by nucleophilic substitution and their application in the synthesis of heparinoid trisaccharides.** *5th European Conference on Chemistry for Life Sciences. Barcelona. Spain. Juny 9.-12. 2013* (poszter)
- 14.) Mező E., Herczeg M., Eszenyi D., Borbás A.: **Újabb eredmények a szulfonsav-tartalmú heparinoid pentaszacharidok szintézisének terén.** *XXXVI. Kémiai Előadói Napok. Szeged. 2013.10.28.-30.* (konferencia kiadvány 362. oldal) (előadás)
- 15.) Mező E., Herczeg M., Eszenyi D., Antus S., Borbás A.: **Antikoaguláns hatású pentaszacharid-szulfonsav-sorozat moduláris szintézise. Problémák és megoldások.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 11. 29.* (előadás)
- 16.) D. Eszenyi., M. Herczeg., E. Mező., A. Borbás: **Toward synthesis of a C-2 sulfonatomethyl group containing anticoagulant pentasaccharide.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences. Mátrafüred. May 21–23. 2014* (előadás)
- 17.) Eszenyi. D., Herczeg. M., Mező. E., Borbás A.: **Toward synthesis of a C-2 sulfonatomethyl group containing anticoagulant pentasaccharide.** *13th Bratislava Symposium on Saccharides „Recent Advances in Glycomics”. Smolenice. Slovakia. June 22-26. 2014* (poszter)
- 18.) D. Eszenyi, M. Herczeg, E. Mező, Borbás A.: **Toward synthesis of an idraparinux analogue bearing a secondary sulfonatomethyl moiety.** *18th European Carbohydrate Symposium. Moskow, Russia, August 2-6. 2015* (poszter)

III. Konferencia előadások és posztterek egyéb témában

- 1.) Csávás M., Lázár L., Hadházi Á., Demeter T., Nábrádi P., Herczeg M., Eszenyi D., Mező E., Herczegh P., Borbás A.: **Tio-diszacharidok és glikokonjugátumok szintézise tio-click módszerrel.** *Bruckner-termi előadások. Budapest. 2013. 05. 31.* (előadás)
- 2.) M. Herczeg., E. Mező., F. Demeter., R. Pataki., A. Borbás: **Simultaneous application of 1,3- and 1,4-dioxane acetal groups for protection of hexopyranosides. Synthesis and chemoselective ring opening reactions.** *Working Committee for Carbohydrates. Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences. Mátrafüred. May 21–23. 2014* (előadás)
- 3.) E. Mező., M. Herczeg., F. Demeter., R. Pataki., A. Borbás: **Simultaneous application of two different dioxane-acetal groups for protection of**

hexopyranosides. *13th Bratislava Symposium on Saccharides „Recent Advances in Glycomics”. Smolenice, Slovakia. June 22-26. 2014 (poszter)*

IV. Rövidítések jegyzéke

- δ – kémiai eltolódás
- $[\alpha]_D$ – optikai forgatóképesség érték
- Ac – acetil
- 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
- BnNH₂ – benzilamin
- Bu – *n*-butil
- Bu₂SnO – dibutil-ónoxid
- *c* – koncentráció
- CAN – cérium-ammonium-nitrát
- COSY – **C**ORrelated **S**pectroscop**Y**
(korrelált spektroszkópia)
- C_q – kvaterner szén
- d – duplett
- DBU – 1.8-diazabicyclo[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
- DPAP – 2,2-dimetoxi-2-fenilacetofenon
- DMPU – 1.3-dimetiltetrahydro-pirimidin-2(1H)-on
(dimetilpropilénurea)
- DMSO – dimetil-szulfoxid
- DMF – *N,N*-dimetilformamid
- ekv. – ekvivalens
- ESI-QTOF – **E**lectron**S**pray
Ionization – **Q**uadrupole **T**ime **O**f
Flight tömegspektrometria
- Et – etil
- Et₃N – trietilamin
- EtOAc – etil-acetát
- Glcp – glükopiranoz
- GlcpA – glükuronsav
- GlcpNAc – *N*-acetil-glükózamin
- HSQC – **H**eteronuclear **S**ingle
Quantum **C**oherence
- ip – izopropil
- *J* – csatolási állandó
- LMWH – **L**ow **M**olecular **W**eight
Heparin (alacsony molekulásúlyú
heparin)
- m – multiplett
- MALDI-TOF MS – **M**atrix **A**ssisted
Laser **D**esorption and **I**onization-
Time **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) | klorid |
| → <i>p</i> -TSA – <i>para</i> -toluol-szulfonsav | → TEMPO – 2.2.6.6-tetrametil-1-piperidinil-oxil |
| → R_f – retenciós faktor | → TfOH – trifluor-metánszulfonsav |
| → <i>rt</i> – room temperature (szobahőmérséklet) | → THF – tetrahidrofurán |
| → <i>s</i> – szinglett | → TMSOTf – trimetilszilil-trifluormetánszulfonát |
| → $\text{SO}_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ – kéntrioxid-trietilamin komplex | → Tr – trifenilmetil |
| → <i>t</i> – triplett | → VRK – vékonyréteg-kromatográfia |
| → TBDMSCl - terc-butil-dimetilszilil- | |