

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Theses of doctoral (PhD) dissertation**

**SZULFONSAV TARTALMÚ SLE<sup>A</sup> MIMETIKUMOK ELŐÁLLÍTÁSA.  
SZÉNHIDRÁTOK DIOXÁN ÉS DIOXOLÁN TÍPUSÚ ANTRACENILMETILÉN  
ACETÁLJAINAK VIZSGÁLATA**

**SYNTHESIS OF NEW SULFONIC ACID-CONTAINING OLIGOSACCHARIDE  
MIMETICS OF SIALYL LEWIS A AND INVESTIGATION OF DIOXANE AND  
DIOXOLANE TYPE (9'-ANTHRACENYL)METHYLENE ACETALS OF SUGARS**

**Jakab Zsolt**

Témavezető / Supervisor: Dr. Lipták András



Debreceni Egyetem  
Természettudományi Doktori Tanács  
Kémia Doktori Iskola  
Debrecen, 2010.

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Theses of doctoral (PhD) dissertation**

**SZULFONSAV TARTALMÚ SLE<sup>A</sup> MIMETIKUMOK ELŐÁLLÍTÁSA.  
SZÉNHIDRÁTOK DIOXÁN ÉS DIOXOLÁN TÍPUSÚ ANTRACENILMETILÉN  
ACETÁLJAINAK VIZSGÁLATA**

**SYNTHESIS OF NEW SULFONIC ACID-CONTAINING OLIGOSACCHARIDE  
MIMETICS OF SIALYL LEWIS A AND INVESTIGATION OF DIOXANE AND  
DIOXOLANE TYPE (9'-ANTHRACENYL)METHYLENE ACETALS OF SUGARS**

**Jakab Zsolt**

Témavezető / Supervisor: Dr. Lipták András



Debreceni Egyetem  
Természettudományi Doktori Tanács  
Kémia Doktori Iskola  
Debrecen, 2010.

## **1. Az értekezés előzményei és célkitűzései**

A szénhidrátok nélkülözhetetlenek az emberi szervezet számára, hiszen elégetésükkel elsősorban energiát nyerünk, raktározott formájuk gyorsan mozgósítható tartalékká alakul, de emellett részt vesznek szervezetünk felépítésében is. A növényekben, fotoszintézisben is fontos szerepük van. Vázanyagként is hasznosulnak (cellulóz, kitin). Polinukleotidok (DNS és RNS) alkotóelemeiként a genetikai információ hordozói. Az utóbbi néhány évtizedben vált ismertté, hogy a szénhidrátok különböző konjugátumai az úgynevezett glikopeptidek, glikolipidek és glikoproteinek az élő sejtek felületén gondoskodnak a sejtadhézióról (tapadás), részt vesznek a sejtosztódás gátlásában, szerepük van a vírusok, baktériumok és hormonok valamint toxinok sejten való megkötődésében, és irányítják az immunválaszt. Szerepük van az ivarsejtek egymásra találásában is. A poliszacharidokat már évtizedek óta használják különböző ipari alkalmazásokban, gyógyszerek előállításában (Fondaparinux, Idraparinux), új eljárások, fejlesztések teszik őket széles körű kutatás tárgyává. A szénhidrátok által közvetített, biomolekulák közötti kommunikáció, glikoprotein kutatás és fejlesztés, illetve oligo- és poliszacharidok immunitásbeli szerepének kutatása mind-mind igen gyorsan fejlődő ága a glikobiológiának.

A glikokonjugátumok fontos szerepet töltenek be a daganatos betegségek kialakulásában is, hiszen rákos sejtek esetében a szénhidrát rész szerkezete különbözik a normális sejtek felszíni szénhidrát szerkezetétől. Ezeket összefoglalóan tumorhoz kötött antigéneknek nevezünk (tumor-associated antigens). Ezen komplexek izolálása természetes forrásokból igen nehéz a mikroheterogenitásnak köszönhetően, ezért nagy mennyiségben történő szintézisükre igen komoly erőfeszítések történtek és történnek.

Az MTA-DE Szénhidrátkémiai kutatócsoportban régóta folyó kutatások zajlanak glikokonjugátumok szénhidrát részeinek szintézisére. Ezekbe a kutatásokba bekapcsolódva szulfonsav tartalmú szialil Le<sup>a</sup> analóg vegyületek előállításába kezdtem, illetve mellette tanulmányoztam egy új acetál védőcsoport kémiai tulajdonságait is. Az értekezés témáját ezen két terület eredményei adják.

## **2. Alkalmazott vizsgálati módszerek**

A szintetikus munka során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztam. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére, a termékarányok meghatározására vékonyréteg kromatográfiás módszert használtam. A

nyerstermékek tisztítására, az izomerek szétválasztására kristályosítást és oszlopkromatográfiát alkalmaztam. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont- és fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiát ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -HSQC) és MALDI-TOF tömegspektrometriai módszert használtunk.

### 3. Az értekezés új tudományos eredményei

A dolgozatban három, szulfonsav tartalmú, szialil Lewis A analóg oligoszacharid szintéziséről, illetve a 9-antraceniilmetilén-acetál védőcsoportként való alkalmazásáról számolunk be.

#### 3.1. Szulfonsav bevezetése monoszacharid szinten

Sejfelszíni adhéziós glikoproteinek, azaz a szelektinek, kulcsfontosságú szerepet töltenek be a szervezetben kialakuló gyulladási folyamatokban, rákos sejtek metasztázisában. Ligandumaik a szialil  $\text{Le}^a$  és  $\text{Le}^x$ . Yuen és munkatársai által izolált, szulfatált  $\text{Le}^a$  és  $\text{Le}^x$  antigének hatásosabb inhibitoroknak bizonyultak. Szintetikus inhibitorok kifejlesztésével lehetőség nyílik különböző kóros gyulladási folyamatoknak a gátlására, illetve a tumor sejtek áttevődésének a megakadályozására.

Az előállítani kívánt célmolekulákban a szialinsav rész C-szulfonsav Na-sóval van helyettesítve, illetve az L-fukóz egységet pedig a savas körülményeknek jobban ellenállóbb D-arabinózra kívántuk cserélni.

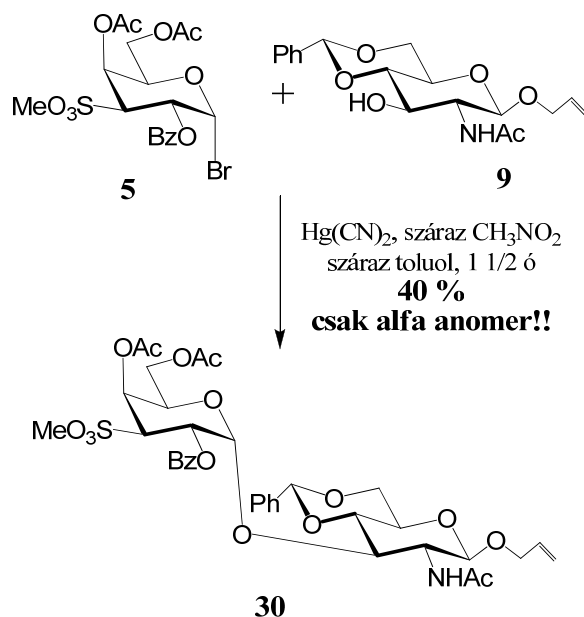
Az oligoszacharidok szintézisében a fő kihívást a C-szulfonsav funkció bevezetése jelentette, amelyet tioacetil védőcsoporton keresztül alakítottam ki. A tioacetil csoport bevezetését két fő úton próbáltam megvalósítani, mono- illetve triszacharid szinten.

A megfelelő szulfonsav tartalmú monoszacharid donor előállításánál figyelembe vettem, hogy a szükséges védőcsoportokat tartalmazza a **14**<sup>\*</sup>-es vegyület, benzoil csoportot a 2-es és benzilidén csoportot a 4,6-os pozícióban, amelyek alapvetően fontosak a kétszeres inverzió jó hozamú kivitelezéséhez. A szulfonsav kialakítása után a **17**-es vegyületből többféle donort állítottam elő. Ezekkel a donorokkal és promóterekkel különböző reakciókörülmények mellett próbáltam elvégezni a **9**-es akceptor glikozilezését. Egy eredményre vezetett, de a keletkezett

---

\*A vegyületek számozása azonos az értekezésben alkalmazott számozással.

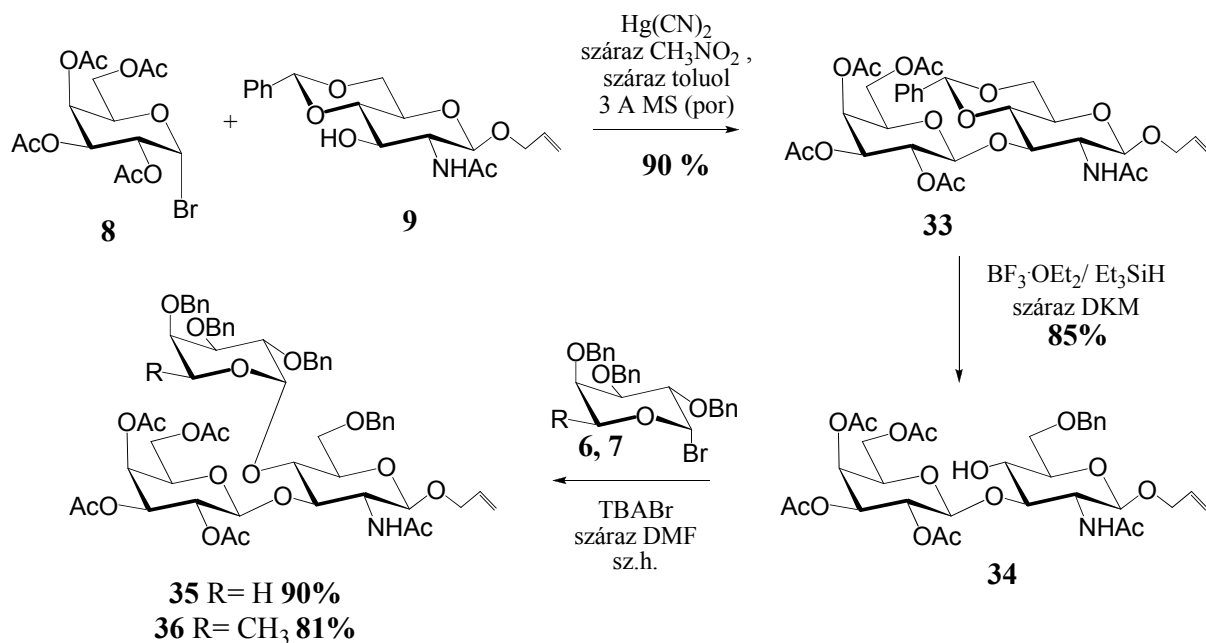
**30**-as diszacharidban (1. ábra) az interglikozidos kötés  $\alpha$  konfigurációjú lett, a C-2 helyzetű benzoil résztvevő csoport ellenére.



**1. ábra**

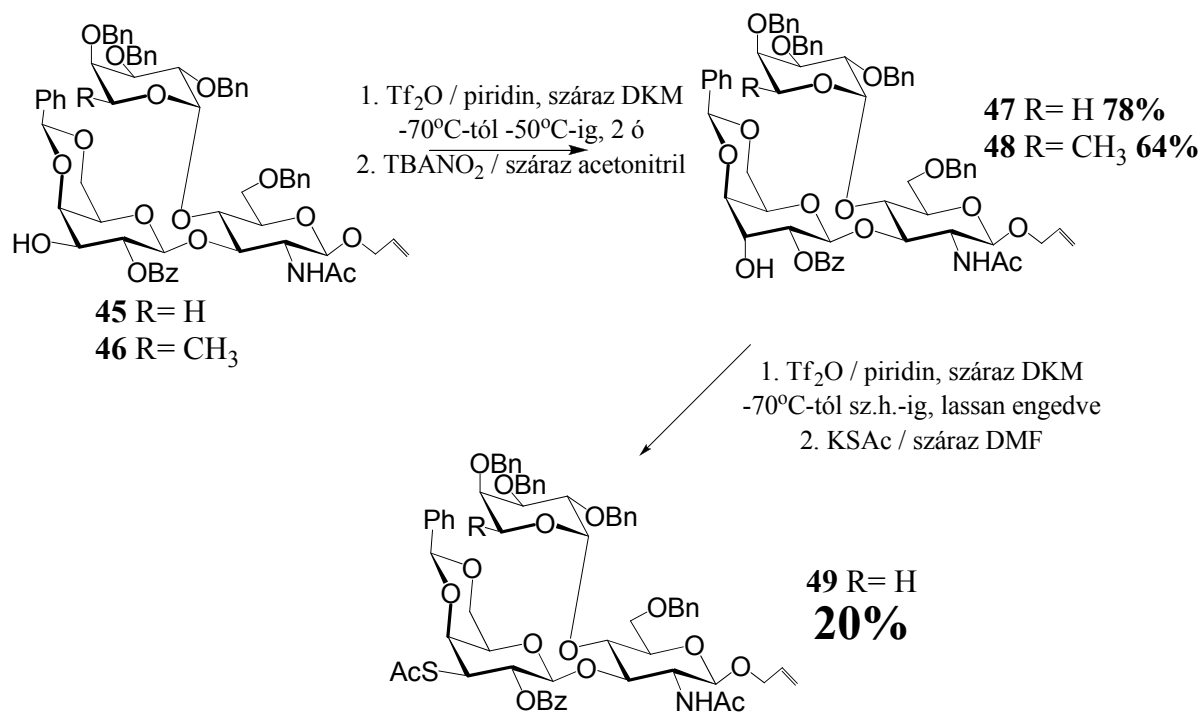
### 3.2. Szulfonsav bevezetése triszacharid szinten

A triszacharid szinten a C-szulfonsav funkciót a megfelelő védőcsoportokkal rendelkező alaptriszacharidok előállításánál próbáltam bevezetni. A megfelelő **9**-es akceptort galaktozileztem Helferich körülmények között. Ebből diszacharid akceptort nyertem, és a C-4-es pozíciót fukozileztem illetve arabinozileztem *in situ* anomerizációs módszerrel (2. ábra).



**2. ábra**

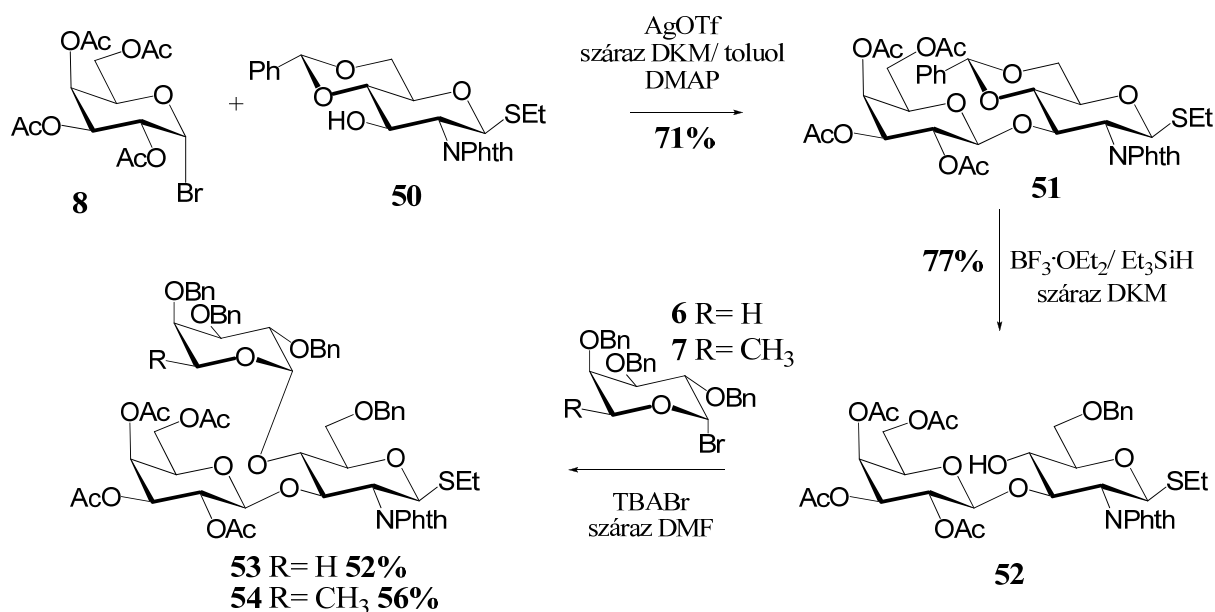
A monoszacharid donor előállításánál ismertetett módon bevezettem a benzilidén acetál és a benzoil csoportokat a galaktóz egységen. A guloszarmazékok előállítása (**47**, **48**) fukóz és arabinóz tartalmú triszacharidokból jó hozamokat produkáltak. Az arabinóz tartalmú guloszarmazékból képzett triflát előállításánál nehézségekbe ütköztem, valószínűleg az OH csoport igen alacsony reaktivitása, illetve az NHAc csoport miatt, amely igen lecsökkentette a **49**-es tioacetil származék előállításának összhozamát (3. ábra). Ezért ezt az utat sem folytattam.



3. ábra

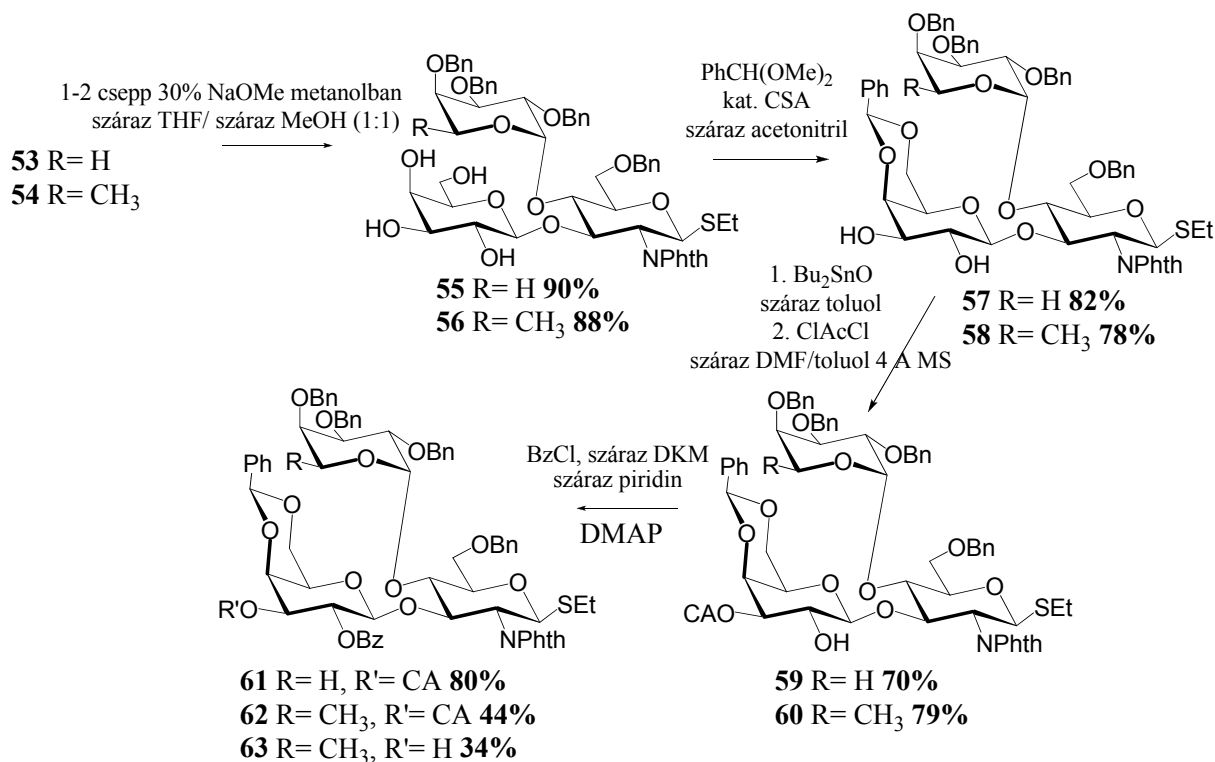
### 3.3. SAc bevezetése triszacharid szinten, másik akceptorral

Az NHAc helyett ftálimido csoportot tartalmazó akceptor (**50**) alkalmazásától reméltem a célvegyületek sikeres előállítását. Előállítottam a megfelelő **53**-as és **54**-es alaptriszacharidokat (4. ábra).



4. ábra

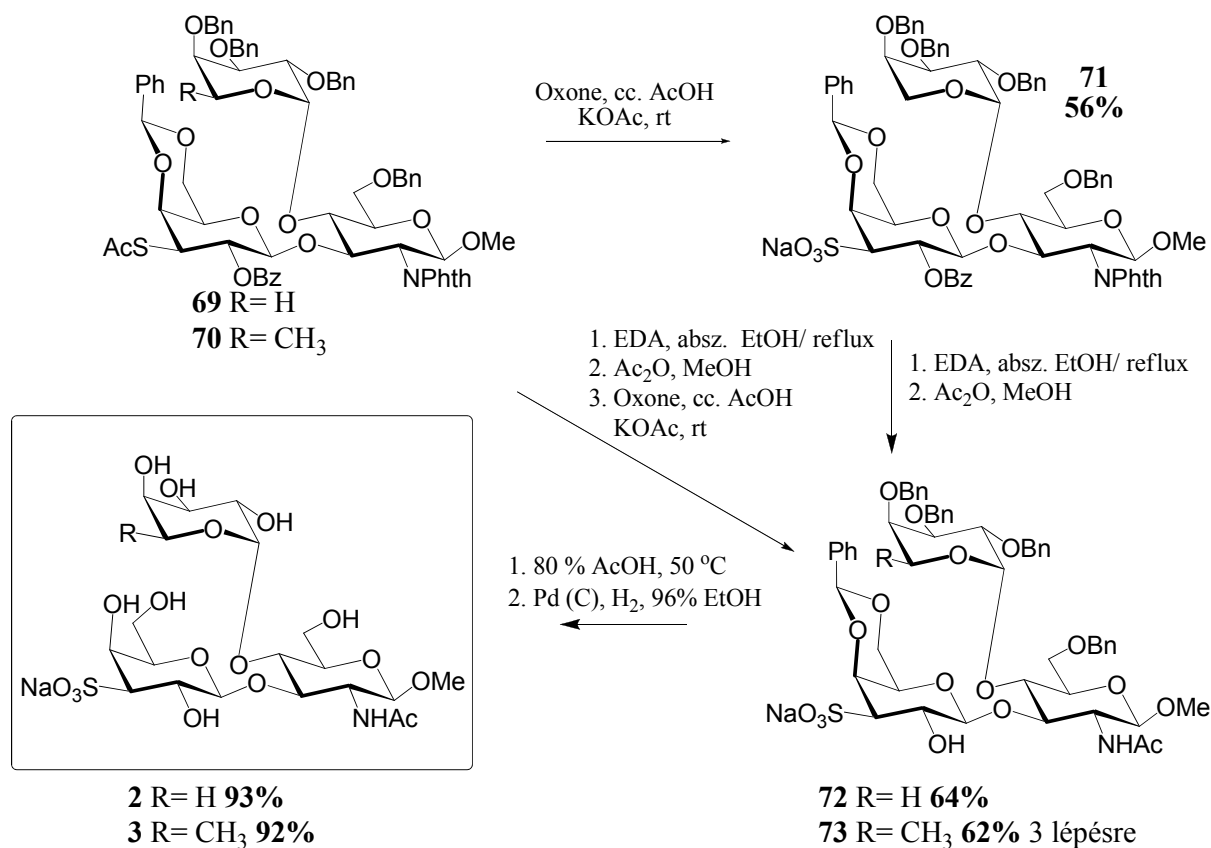
Kialakítottam a megfelelő védőcsoportokat a kétszeres inverzióhoz (5. ábra).



5. ábra

A tioetil csoport mellett a tioacetil csoportot nem lehet szelektíven oxidálni, ezért volt szükség a metil-glikoziddá történő átalakítására, a triszacharidok esetében. A guloszarmazékok szintézisének nem volt probléma, jó hozamokat produkáltak. A guloszarmazékokból képzett triflát származékokat csak mikrohullámú (MW) aktiválással sikerült nagyon jó hozammal előállítani. Ezután a tioacetil csoport bevitele is eredményes volt.

A **69**-es és **70**-es triszacharidokról eltávolítottam a védőcsoportokat, oxidáltam. A reakciók sorrendjén változtatva sikerült növelnem az összhozamot. Benzilidén-acetál eltávolítás és debenzilezés után izoláltam a kívánt két céltriszacharidot (**2**-es és **3**-as vegyület, 6. ábra).

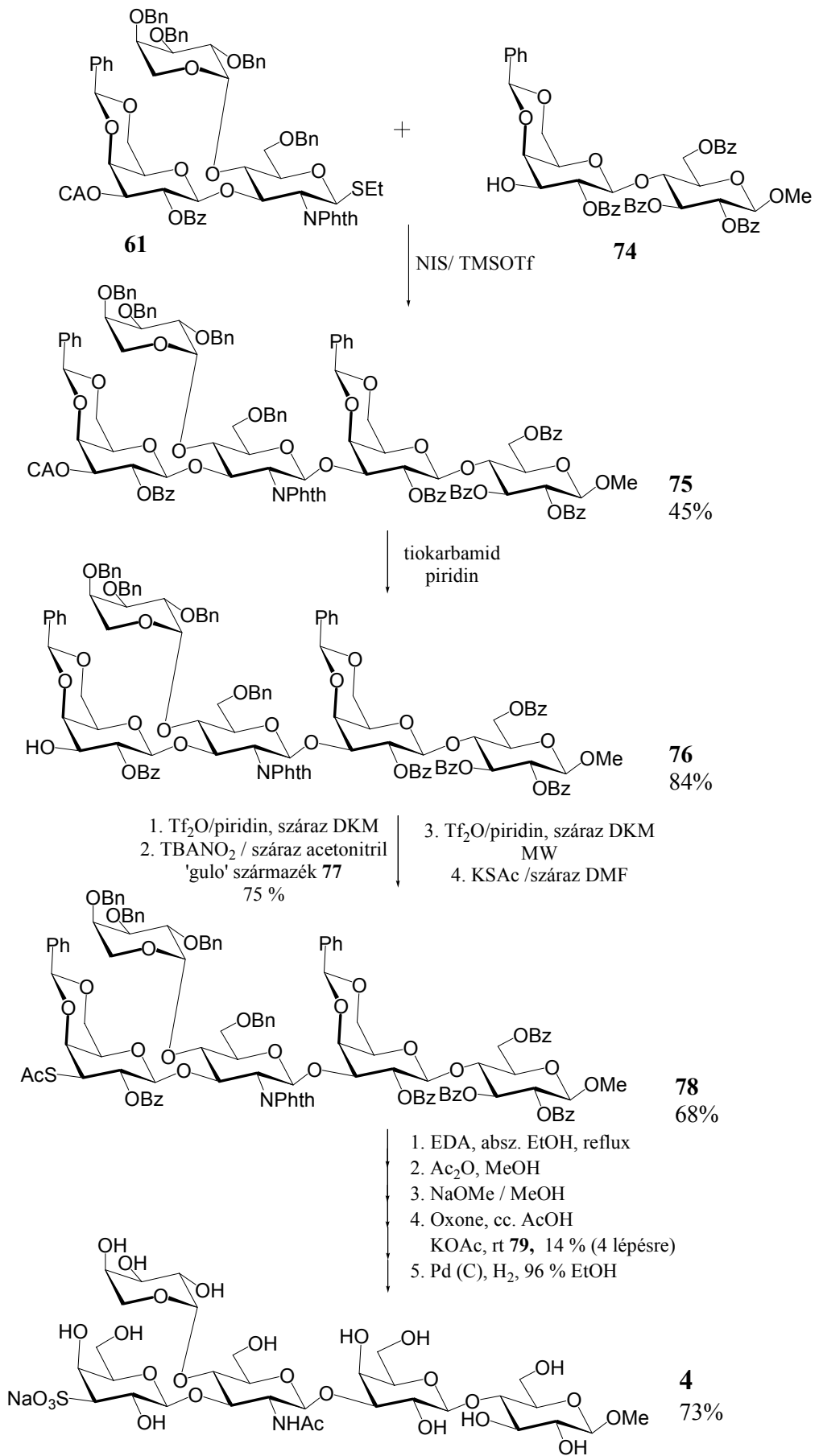


6. ábra

### 3.4. Szulfonsav tartalmú pentaszacharid előállítása

A tioetil csoporton keresztül elvileg bármilyen aglikont be lehet vinni, amelynek ki kell bírnia a tioacetyl csoport bevitelét, illetve a védőcsoportok eltávolítását. Így további oligoszacharidok előállítása, illetve fehérjéhez hídmolekulán (spacer) keresztül történő kapcsolása is lehetséges. A **61**-es donor alkalmas nagyobb tagszámú oligoszacharidok előállítására, ezért a **74**-es akceptorral (3+2)-es blokk szintézissel, NIS-TMSOTf promóter jelenlétében, előállítottam a **75**-ös pentaszacharidot. Pentaszacharid szinten is elvégeztem a már korábban leírt kísérleteket a tioacetyl csoport bevitelére, és jó hozamokkal izoláltam a **78**-as tioacetyl származékot. A védőcsoportok eltávolítása, az NHAc kialakítása, és az oxidáció után izoláltam a **79**-es pentaszacharidot. Katalitikus hidrogénezéssel nagy nyomás alatt eltávolítottam a benzilidén-acetálokat és a benzil csoportokat. Tisztítás után nyertem a **4**-es szulfonsav tartalmú sLe<sup>a</sup> mimetikumot (7. ábra).

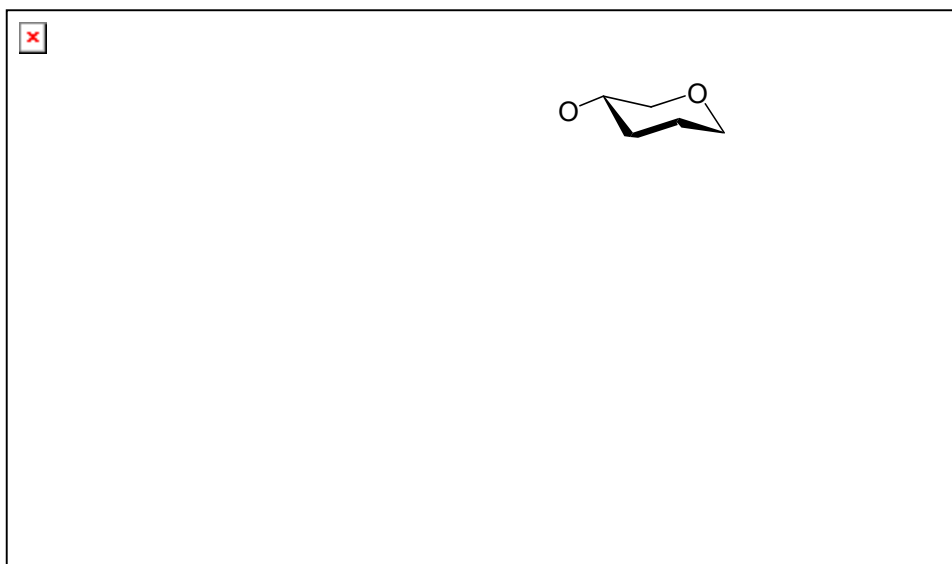




7. ábra

### 3.5. Antraceniometilén acetál gyűrű kialakítása, reakciói

Az antraldehyd-dimetilacetál védőcsoport jól alkalmazható a preparatív szénhidrátkémiában. Savkatalizált átacetálozási reakcióban lehet szintetizálni jó hozamokkal. A dioxán acetálgűrű esetében szelektíven nyitható mind a két irányban a megfelelő reagensekkel. Az *exo*-dioxolán acetálgűrű esetében akkor lesz szelektív a gyűrűnyitás, ha a gyűrű szomszédságában nincs szabad hidroxil, így a sztérikusan kevésbé gátolt oxigéneen történik a reagens támadása, *endo* esetben a két irányító hatás összegződik (a szabad OH felől támad, és sztérikusan is erről az oldalról támad), így csak a 3X szabálynak megfelelő származék keletkezik. Savas körülmények között hatékonyan eltávolítható az acetál és az éter származék is, de hidrogénezéssel nem lehet, a középső aromás gyűrű veszi fel a hidrogént, és nem az acetálos kötés hasad, ellentétben más acetálokkal. Az így kialakult 9',10'-dihidro származék meglehetősen stabil, mind Lewis- és protonsavakkal szemben is (8. ábra).



8. ábra

## 4. Összefoglalás

Munkám során tehát sikerrel előállítottam két triszacharidot (2-es és 3-as vegyület, 18. ábra) és egy pentaszacharidot (4-es vegyület, 19. ábra), amelyek sLe<sup>a</sup> mimetikumoknak tekinthetők (1a vegyület, 17. ábra), és ezekben a molekulákban a szialinsav rész C-szulfonsav Na-sóval van helyettesítve, illetve az L-fukóz egységet pedig D-arabinózra cseréltem. Összefoglalva egy mondatban elmondhatom, hogy megbízható, reprodukálható eljárást dolgoztam ki a tioacetil csoport kétszeres inverzióval történő bevitelére, illetve a védőcsoportok jó hozamú eltávolítására, megteremtve a lehetőséget további szialil Lewis A mimetikumok előállítására, amelyek kiváló inhibitorai lehetnek a szelektineknek.

## 5. Publikációk jegyzéke

### 5.1. Közlemények jegyzéke

- a) Lázár, L.; Bajza, I.; Jakab, Z.; Lipták, A.: **1,2 trans-Glucosyl Azides of Sugar 2-Sulphonic Acids.** *Synlett* 14, **2005**, 2242-2244.
- b) Jakab, Z.; Mándi, A.; Borbás, A.; Bényei, A.; Komáromi, I.; Lázár, L.; Antus, S.; Lipták, A. **Synthesis, regioselective hydrogenolysis, partial hydrogenation and conformational study of dioxane and dioxolane type (9'-anthracenyl)methylene acetals of sugars.** *Carbohydr. Res.* 344, **2009**, 2444-2453.
- c) Jakab, Z.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. **Synthesis of new sulfonic acid-containing oligosaccharide mimetics of sialyl Lewis A.** *Tetrahedron*, 66, **2010**, 2404-2414.

### 5.2 Előadások és poszterek

- a) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of oligosaccharide mimetics containing sugar sulfonic acid of Lewis A.* Annual Meeting of Committee of Carbohydrates of Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences 29-30 May, **2008**, Mátrafüred, Hungary. (előadás)
- b) Jakab Zs.; Fekete A.; Borbás A.; Lipták A.; Antus S.: *Cukorszulfonsav tartalmú Lewis A analóg oligoszacharidok szintézise.* MKE Vegyészkonferencia Hajdúszoboszló, **2008.** június 19-21. (poszter)
- c) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of sulfonic acid containing oligosaccharide mimetics of Lewis A.* 4th Central European Conference 8-11 September, **2008**, Dobogókő, Hungary. (poszter)
- d) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of sulfonic acid containing oligosaccharide mimetics of sialyl Lewis A.* 15th European Carbohydrates Symposium, 19-24 July, **2009**, Vienna, Austria, PA 031. (poszter)  
**(poszter szekció nyertes)**

## 1. Introduction and objectives

Carbohydrates are essential for living organisms, such as energy sources, structural and food storage materials, playing important role in conformation of human organisms and in the photosynthesis of plants. Sugars are also used as structural materials like cellulose and chitin. Part of nucleosides they are known as carriers of genetical information. In the last decades carbohydrates have become known as part of glycoconjugates, namely glycopeptides, glycolipids and glycoproteins, playing important role in the adhesion of cells, cell-cell recognition, inhibition of cell division and interactions of viruses, bacterias, hormones and toxins to different cells. They control the immun response and gamogenesis. Carbohydrate mediated communication between biomolecules, research and development of glycoproteins and research of role of immunity of oligo- and polisaccharides are all in a fast developing area of glycobiology.

Glycoconjugates play important role of formation of malignant diseases and are mainly found in cancer cells and so-called tumor-associated antigens. Isolation of these complexes from natural sources is very difficult thank to the microheterogenicity, therefore chemists made and make serious efforts for the synthesis of these molecules in kg scale.

Long-standing research on the synthesis of sugars found in natural glycoconjugates is the main goal in the Research Group for Carbohydrates of The Hungarian Academy of Sciences. In 2004 I joined in these research and my task was to synthesize sulfonic acid-containing sialyl Lewis A analogues and to investigate the newly discovered 9-anthracenylmethylene acetal as protecting groups. The attained results are discussed in this dissertation.

## 2. Applied methods

The macro-, semimicro- and micro methods of modern preparative organic chemistry were applied in the synthetic work. The purity of the substances, the ratios of the products were controlled and the reactions were monitored by thin layer-chromatography. The purification of the crude products and the separation of the isomers were carried out by crystallization or by column chromatography. Elemental analysis, melting point- and optical rotation determination, one- and two dimensional  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopic methods ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  HSQC) and mass spectrometry (MALDI-TOF) were applied for the characterization and the elucidation of the prepared compounds.

### 3. New scientific results of the dissertation

In the first part of the dissertation the chemical synthesis of tree sulfonic acid-containing oligosaccharide mimetics of sialyl Lewis A were presented. The second part deals with the synthesis, regioselective hydrogenolysis and partial hydrogenation of dioxane and dioxolane type (9'-anthracenyl)methylene acetals of sugars.

#### 3.1. Introduction of sulfonic acid function at monosaccharide level

Selectins, members of the adhesive molecules, are expressed on the cell surface playing a key role in the pathogenesis of inflammations and in the metastasis. Sialyl Le<sup>a</sup> and sialyl Le<sup>x</sup> are natural ligands of selectins. Their analogues, such as sulfated derivatives, turned out to be even more potent inhibitors to give the opportunity to prevent various pathological processes and the metastasis of cancer cells.

In the synthesized mimetics the natural sialic acid residue is replaced by a C-sulfonic acid moiety attached to position C-3' of the lactosamine unit of the mimetics. This group has a stronger ionic character and we expect higher stability against sulfatases and esterases. The L-fucosyl unit was also replaced by a D-arabinosyl moiety because such a structure is more stable towards enzymatic degradation than the highly acid sensitive  $\alpha$ -L-fucosyl interglycosidic linkage.

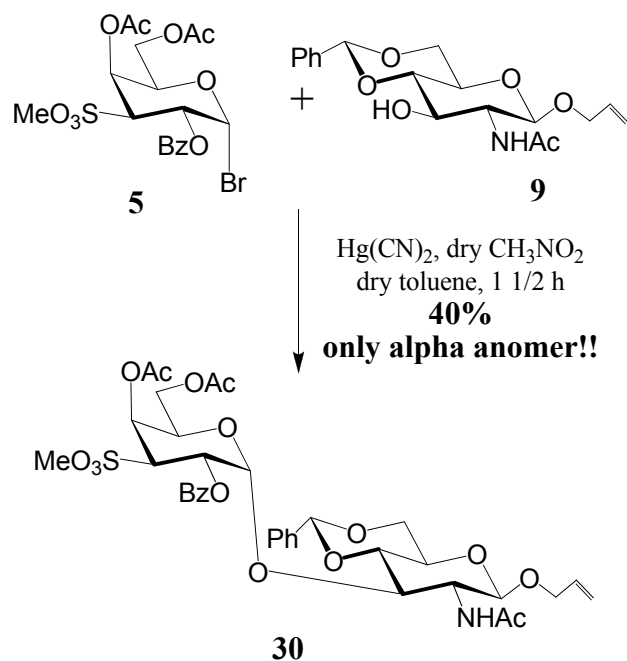
To be successful in the complex oligosaccharide synthesis we have to be careful of choosing the suitable protective groups and glycosyl activation methods which have to fit each other. The key synthetic step in the synthesis of oligosaccharide was the formation of the C-sulfonic acid group which was planned via thioacetyl group. The synthesis of the target molecules might be accomplished by two synthetic paths; it is possible to introduce the thioacetyl group either at the monosaccharide or at the oligosaccharide level.

Our first plan was to prepare a sulfonic acid ester-containing monosaccharide through formation of a thioacetyl function by nucleophilic substitution, followed by oxidation and subsequent conversion of the sulfonic acid salt into the appropriate methyl ester. The presence of benzoyl and benzylidene acetal groups are essential for the introduction of thioacetyl group by twofold inversion according to literary procedures. Inversion of configuration at C-3' via activation with triflate and subsequent displacement with TBANO<sub>2</sub> afforded the *gulo*-configured derivative of **15**\* in good yield. Formation of the C-3 triflate derivative of **15** and treatment with KSac gave the desired thioacetylated galactosyl derivative **16** in 87% yield

---

\* Numbering of compounds refers to that used in the dissertation.

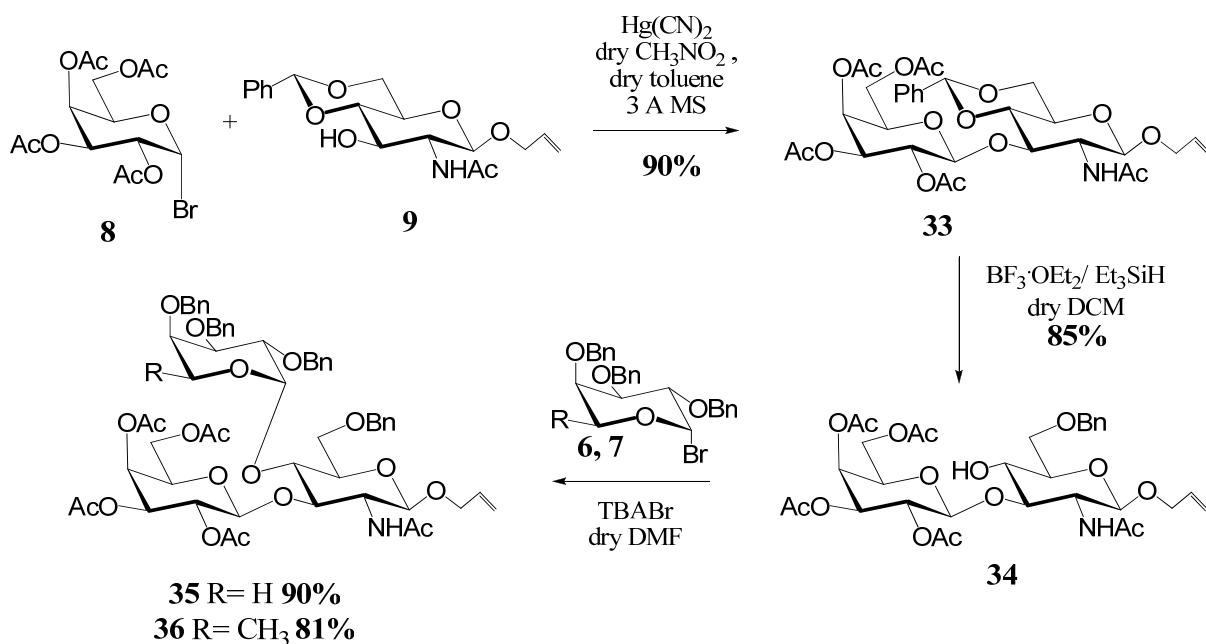
over the two steps. Oxidation of SAc was succeeded by using Oxone to give the sulfonic acid sodium salt **17** in a yield of 68%. Then **17** was transformed to donors and the donors were coupled with acceptor **9**. Only one glycosylation with donor **5** was successful, but the interglycosidic linkage of the resulted disaccharide **30** was  $\alpha$  configured, despite of benzoyl group at position C-2 (Scheme 1).



**Scheme 1.**

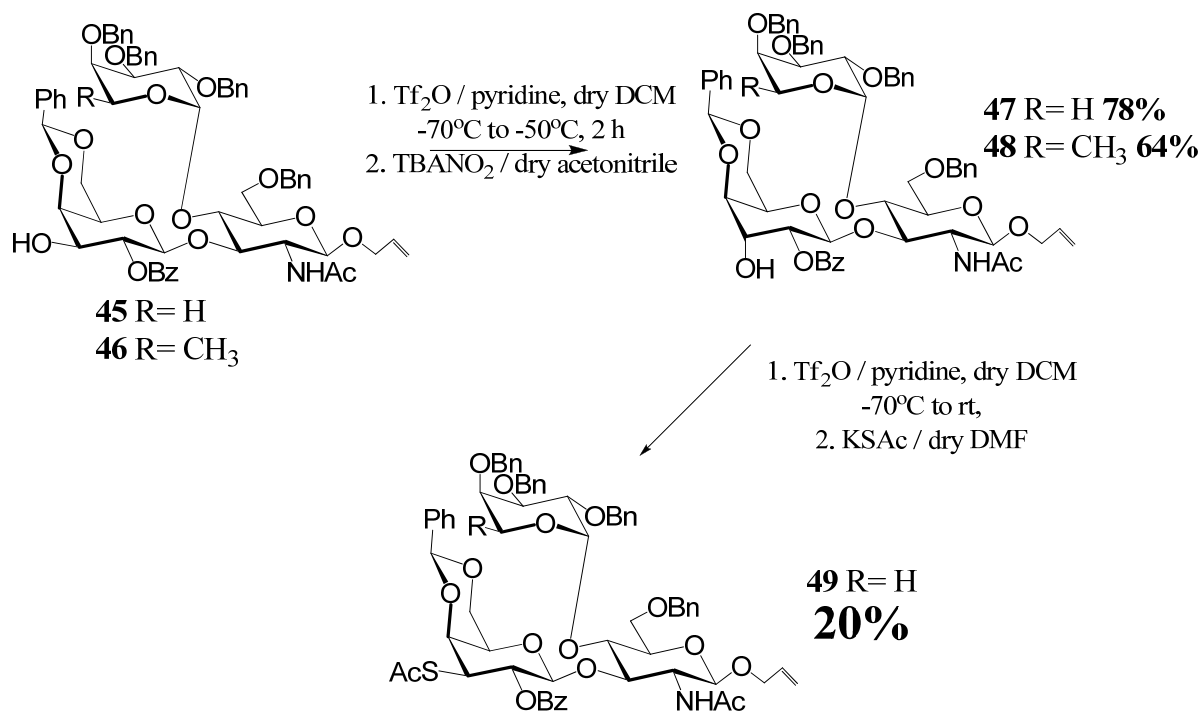
### 3.2. Introduction of sulfonic acid function at trisaccharide level

After this failure we changed the synthetic strategy. At trisaccharide level the C-sulfonic acid function was introduced after the synthesis of the appropriate protecting groups containing trisaccharides. Acceptor **9** was galactosylated at position C-3 under Helferich conditions to give disaccharide **33**. Compound **34** was used as an acceptor, after ring opening of the benzylidene acetal, in an *in situ* anomerisation reaction with donors **6** and **7** to afford the trisaccharide derivatives **35** and **36** (Scheme 2).



### Scheme 2.

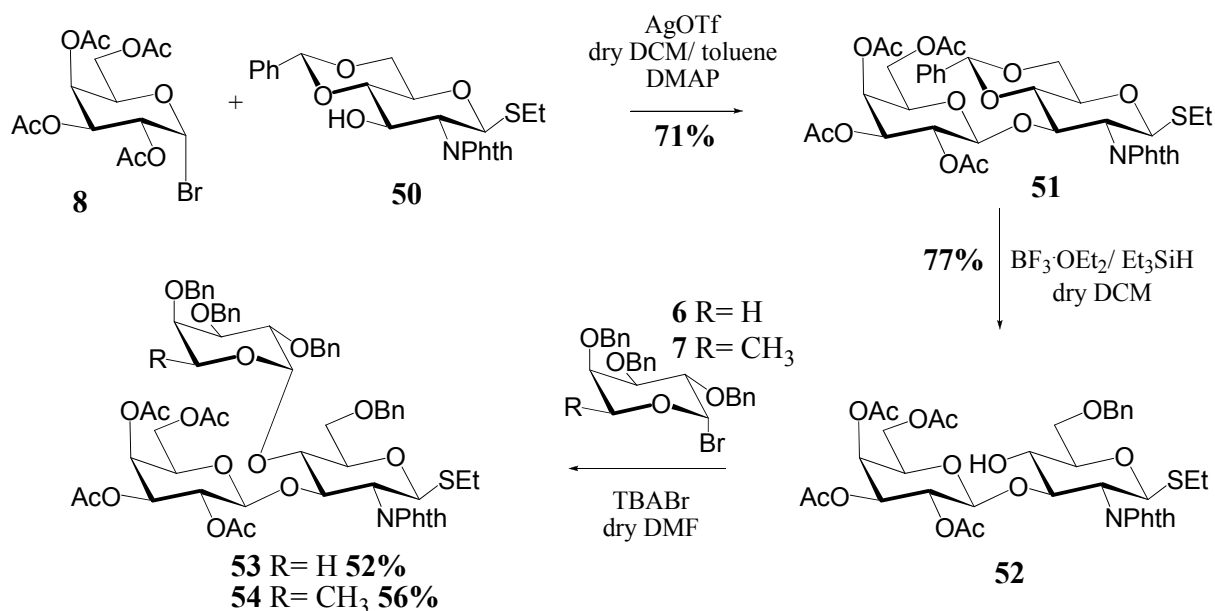
The same synthetic sequence at monosaccharide level was used to introduce the essential protecting groups (Figure 29). Formation of the two *gulo*-configured derivatives resulted in good yields. Formation of the *gulo*-configured triflate derivative was not succeeded, since the acetamido group might react with  $\text{Tf}_2\text{O}$  which caused side reactions and poor yield in the formation of the thioacetyl derivative. Hence, this synthetic path was not continued either (Scheme 3).



### Scheme 3.

### 3.3. Introduction of sulfonic acid function at trisaccharide level using another acceptor

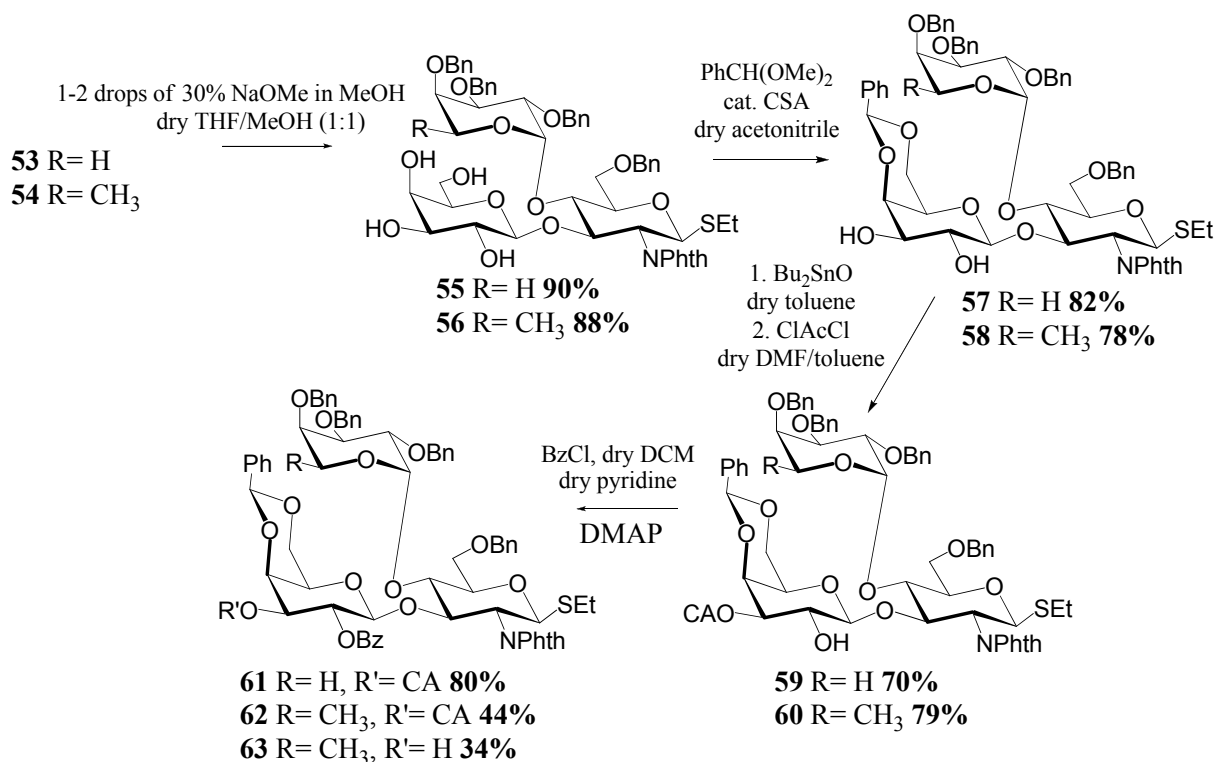
To eliminate this problem phthalimido group was used to protect the amino group instead of acetyl. According to our expectation the phthaloyl group ensured better solubility and higher yields. The ethylthio aglycone was expected to make the synthesis of higher oligosaccharides possible for further synthetic studies. First, the trisaccharides **53** and **54** were synthesized in the presence of AgOTf promoter (Scheme 4).



Scheme 4.

Then the appropriate protecting groups were introduced for the twofold inversion (**61** and **62**, Scheme 5). The hydroxyl groups at C-4 and C-6 of the galactose units of **55** and **56** were protected with benzylidene acetal, then dibutylstannylidene-mediated acylation with chloroacetyl chloride was applied for selective protection of the position C-3' of **57** and **58** to give **59** and **60** in 70% and 79% yields. Benzoylation of the hydroxyl group of **59** could be achieved by using BzCl in pyridine and 1 equivalent of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) to afford **61** in 80% yield. In the case of the fucosylated derivative **60** under similar condition only 44% yield of compound **62** was formed since the longer reaction times resulted also in the dechloroacetyl derivative **63** (34%) (Scheme 5).





**Scheme 5.**

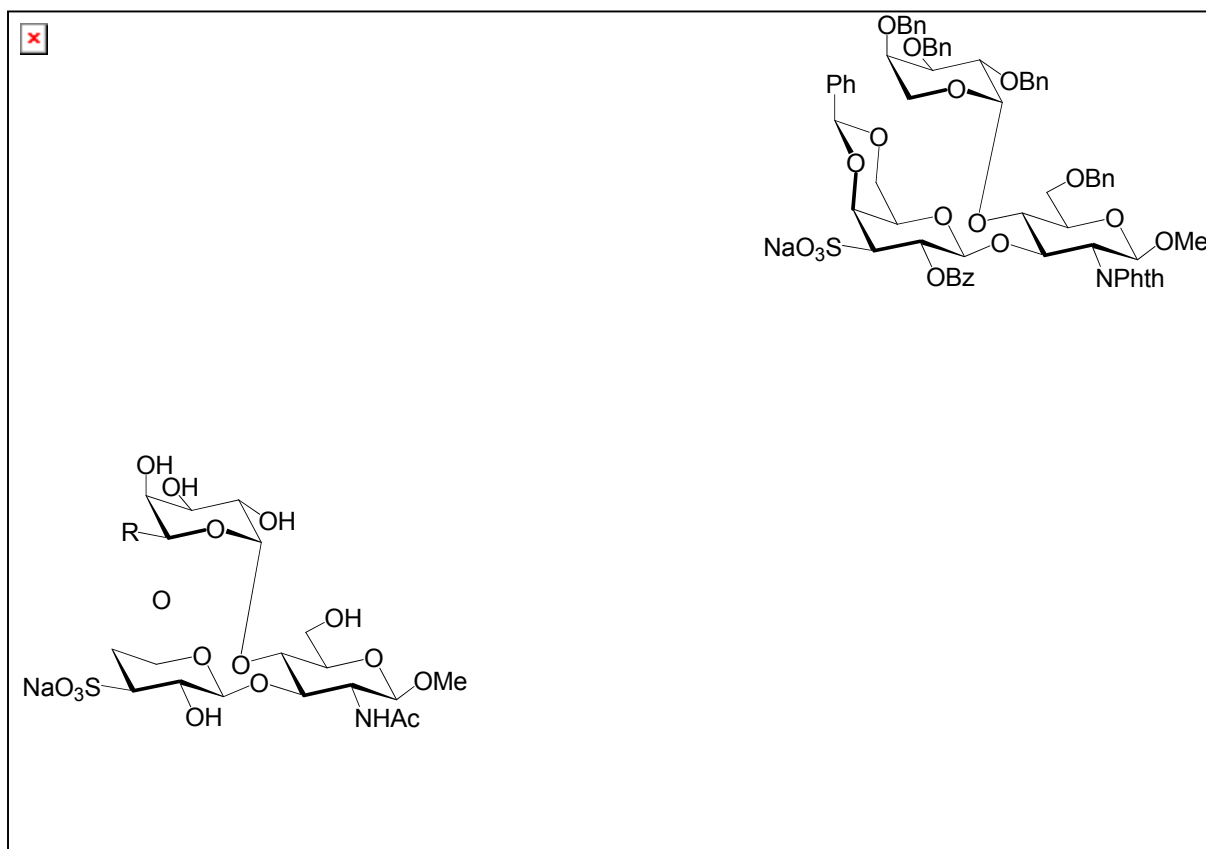
Before introduction and oxidation of the acetylthio moiety the ethylthio aglycon, which is also oxidizable, had to be changed into a non-oxidizable group. Preparation of the two *gulo*-configured derivatives run well. Synthesis of the *gulo*-configured triflate derivatives was only managed under low power microwave (MW) activation (CEM Discover Microwave machine) in high yields. There might be a strong hydrogen bonding between the OH-3' and the C-2' benzoyl carbonyl oxygen which gave rise to the low reactivity of this OH group.

The introduction of thioacetyl group could also be carried out without any problem to give the thioacetylated derivatives **69** and **70**. Oxidation of the arabinose-containing thioacetyl derivative **69** with Oxone gave **71** in 56% yield.

Then **71** was treated with ethylenediamine (EDA) in ethanol at reflux temperature to remove the acyl protecting groups followed by *N*-acetylation with Ac<sub>2</sub>O in MeOH to develop the acetamido group of **72** (64%). To achieve higher yields in the case of the fucose-containing trisaccharide **70** the opposite sequence of the reactions was applied. First, compound **70** was deacylated with EDA followed by selective acetylation of the amino group with Ac<sub>2</sub>O in MeOH, then the liberated thiol was oxidized with Oxone to afford **73** in 62% overall yield for the three steps.

The benzyl ethers and the benzylidene acetal of **72** were removed in two steps. Acid hydrolysis and hydrogenolysis in the presence of Pd/C catalyst gave the target compound **2** in

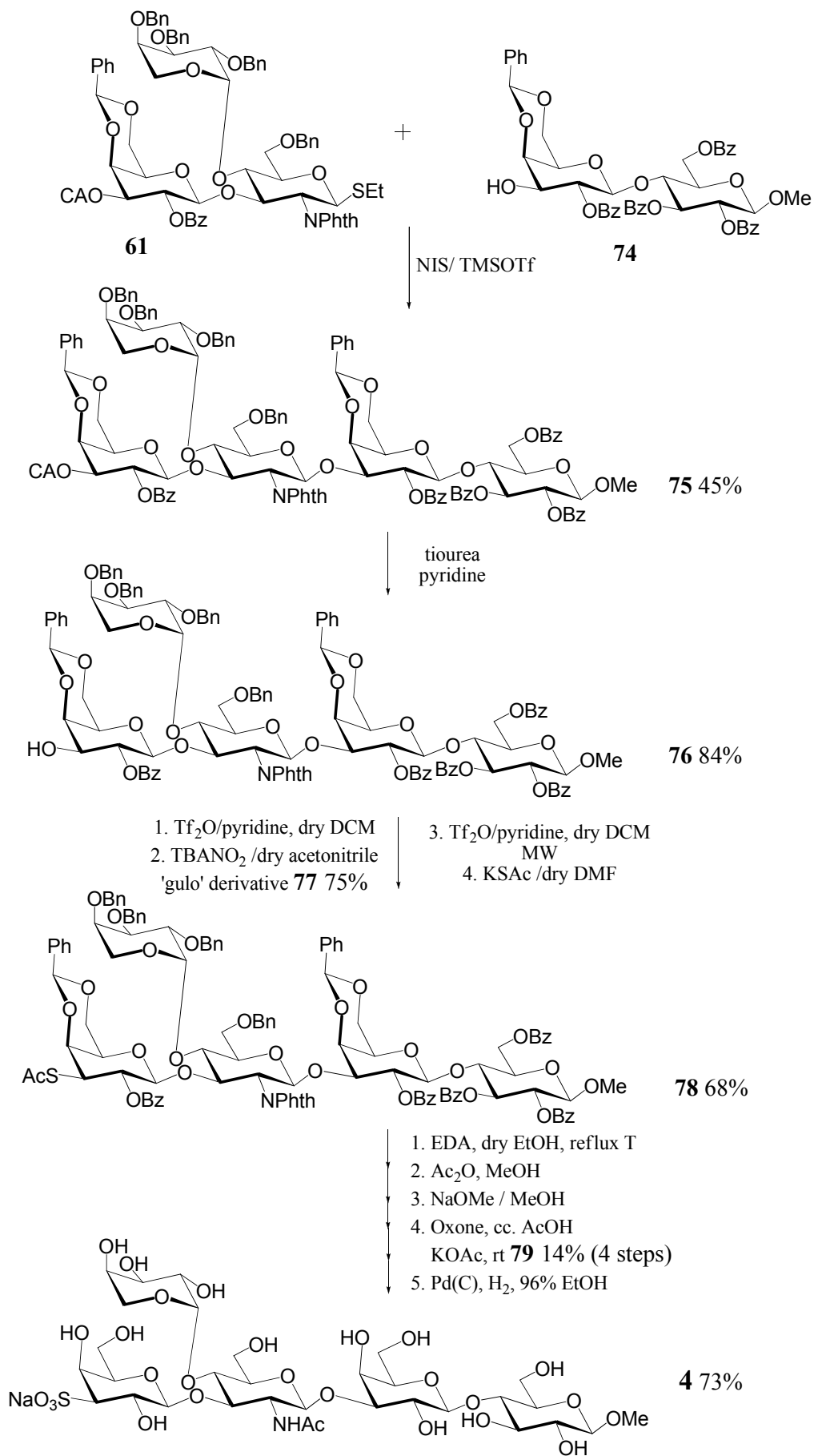
high yield. In the case of **73**, removal of these protecting groups was achieved only by hydrogenolysis to furnish compound **3** as the second new sulfonic acid trisaccharide mimetic of the sLe<sup>a</sup> tetrasaccharide **1a** (Scheme 6).



**Scheme 6.**

### 3.4. Synthesis of sulfonic acid-containing pentasaccharide

Many aglycons might be introduced *via* coupling reactions with thioethyl group, but they have to stay intact under the above mentioned conditions. In this way there is an opportunity to prepare higher oligosaccharides. Accordingly, acceptor **74** was coupled with donor **61** in the presence of NIS-TMSOTf promoter system to achieve pentasaccharide **75** in a (3+2) block synthesis. Pentasaccharide **78** was prepared in a similar manner as described earlier to introduce the thioacetyl group. After removal of acyl and phthalimido groups followed by formation of NHAc and oxidation, the pentasaccharide **79** was obtained. Benzylidene acetals and benzyl groups were removed with catalytic hydrogenation under high H<sub>2</sub> atmosphere. After purification the C-sulfonic acid containing pentasaccharide **4** was isolated (Scheme 7).



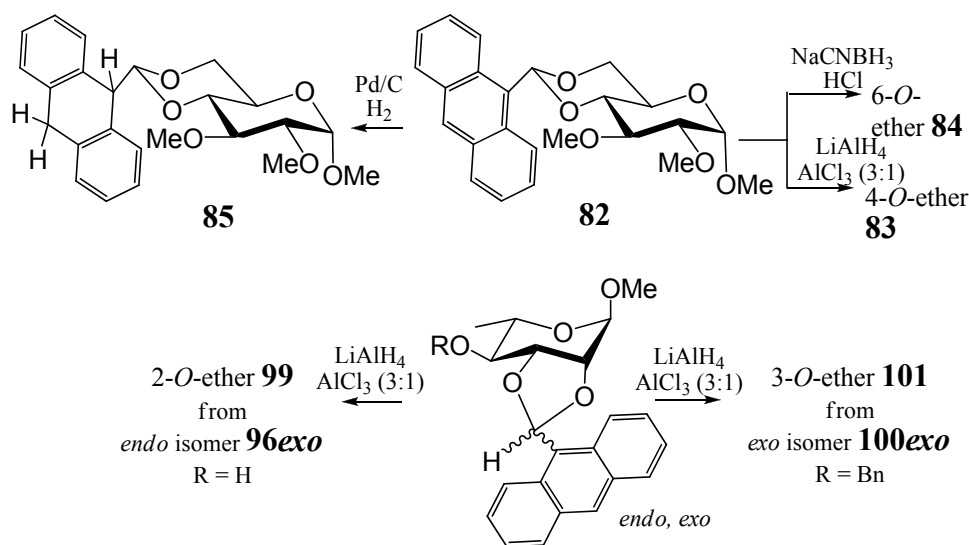
**Scheme 7.**

### 3.5. Investigation of anthracenylmethylene acetal rings

The second part of my thesis is dioxane- and dioxolane-type (9'-anthracenyl)methylene acetal of sugars which could be prepared with high yield by means of acetal exchange reaction. Reductive hydrogenolysis of the (9'-anthracenyl)methylene acetal ring showed the similar pattern of regioselectivity as observed in the case of benzylidene acetals. Reaction of methyl 4,6-*O*-(9'-anthracenyl)methylene-2,3-di-*O*-methyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside (**82**) with  $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$  (3:1) or with  $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3\text{-HCl}$  provided regioselectively the 4- or 6-*O*-(9'-anthracenyl)methyl ether, respectively.

Hydrogenolytic reaction of the *exo* and *endo* isomers of dioxolane-type acetals was directed by the configuration of the acetalic carbon as well as the intramolecular participation of the adjacent free hydroxyl. Due to the joint effects the *endo* isomer of the methyl 2,3-*O*-(9'-anthracenyl)methylene- $\alpha$ -L-rhamnopyranoside (**96endo**) afforded the axial (9'-anthracenyl)methyl ether exclusively, whereas the *exo* isomer **96exo** resulted in a 1:1 mixture of the axial and equatorial ethers upon ring opening reaction. The ring cleavage of dioxolane-type acetal **100exo**, a fully protected derivative of **96exo** afforded the expected equatorial (9'-anthracenyl)methyl ether exclusively, in the lack of directing effect of an adjacent free hydroxyl.

The (9'-anthracenyl)methyl group could be removed selectively with  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  in the presence of acetyl or benzoyl groups. To remove the (9'-anthracenyl)methylene acetal catalytic hydrogenation proved to be inefficient, and resulted in the stable (9',10'-dihydro-9'-anthracenyl)methylene derivatives (**85** and **102exo**) without affecting the acetalic center (Scheme 8).



Scheme 8.

#### 4. Summary

In the course of my work I synthesized two trisaccharides **2** and **3** (Scheme 6) and one pentasaccharide **4** (Scheme 7), which are mimetics of sLe<sup>a</sup> where sialic acid residue was replaced by C-sulfonic acid Na salt. I elaborated reproducible methods to introduce the thioacetyl group with twofold inversion and removal of protecting groups with high yields to give the possibility of the synthesis of further sialyl Lewis A mimetics.

The 9-anthracenylmethylene acetal can be advantageous as diol protecting group in synthetic carbohydrate chemistry. It has strong UV absorbance and increased crystallinity which facilitate purification and reaction monitoring, but because of sense of acidic conditions and light it needs more attention (Scheme 8).

## 5. List of Publications

### 5.1. Publications

- a) Lázár, L.; Bajza, I.; Jakab, Zs.; Lipták, A.: **1,2 trans-Glucosyl Azides of Sugar 2-Sulphonic Acids**. *Synlett* 14, **2005**, 2242-2244.
- b) Jakab, Zs.; Mándi, A.; Borbás, A.; Bényei, A.; Komáromi, I.; Lázár, L.; Antus, S.; Lipták, A. **Synthesis, regioselective hydrogenolysis, partial hydrogenation and conformational study of dioxane and dioxolane type (9'-anthracenyl)methylene acetals of sugars**. *Carbohydr. Res.* 344, **2009**, 2444-2453.
- c) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S. **Synthesis of new sulfonic acid-containing oligosaccharide mimetics of sialyl Lewis A**. *Tetrahedron*, 66, **2010**, 2404-2414.

### 5.2 Lectures (L) and Posters (P)

- a) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of oligosaccharide mimetics containing sugar sulfonic acid of Lewis A*. Annual Meeting of Committee of Carbohydrates of Chemistry of the Hungarian Academic of Sciences 29-30 May, **2008**, Mátrafüred, Hungary. **(L)**
- b) Jakab Zs.; Fekete A.; Borbás A.; Lipták A.; Antus S.: *Cukorszulfonsav tartalmú Lewis A analóg oligoszacharidok szintézise*. MKE Vegyészkonferencia Hajdúszoboszló, 19-21 June, **2008**. **(P)**
- c) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of sulfonic acid containing oligosaccharide mimetics of Lewis A*. 4th Central European Conference 8-11 September, **2008**, Dobogókő, Hungary. **(P)**
- d) Jakab, Zs.; Fekete, A.; Borbás, A.; Lipták, A.; Antus, S.: *Synthesis of sulfonic acid containing oligosaccharide mimetics of sialyl Lewis A*. 15th European Carbohydrates Symposium, 19-24 July, **2009**, Vienna, Austria, PA 031. **(P)**  
**(poster award winner)**