

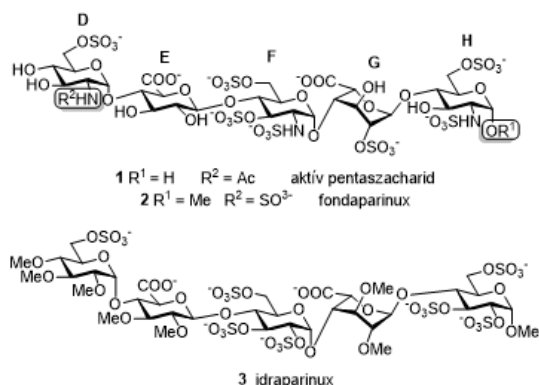
Potenciálisan véralvadásgátló heparin-analóg oligoszacharidok szintézise

DEMETER Fruzsina*, HERCZEG Mihály

DE-GYTK Gyógyszerési Kémiai Tanszék, Egyetem tér 1., 4032 Debrecen, Magyarország

1. Bevezetés

A vénás, valamint artériás tromboembólia, ami magában foglalja a tüdőembóliát és a mélyvénás trombózist világszerte komoly egészségügyi problémát jelent. Ez a betegség kezelés hiányában szív, vagy agyi infarktushoz, súlyosabb esetben halálhoz vezet.¹ A tromboembólia kezelésére és megelőzésére véralvadásgátló gyógyszerek alkalmazása szükséges. Ezen belül az 1930-as évek óta a heparint, illetve a K-vitamin antagonistákat (pl. warfarin) alkalmazzák.² Azonban a 21. században az antikoaguláns terápia új korszaka vette kezdetét. Az első áttörést, a fondaparinux (2, Arixtra®, 1. ábra) véralvadásgátló gyógyszerként való elfogadása jelentette, ami egy szintetikus heparin-analóg származék.³ Évekkel később új, úgynevezett orális antikoagulánsok (direkt trombin inhibitorok, pl.: dabigatran-etexilát, direkt Xa faktor gátlók, pl.: rivaroxaban, apixaban, edoxaban) kerültek a klinikai használatba, megújítva az antitrombotikus terápiát.⁴ Habár ezen gyógyszertípusok számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek a K-vitamin antagonistákkal szemben, mégsem alkalmazhatók minden esetben a klinikumban.⁵⁻⁷ Ebből adódóan a klasszikus antikoagulánsok, főleg a heparin és származékai továbbra is nélkülözhetetlen gyógyszerek a véralvadásgátló terápiában.⁸ Emellett új antidótumok is megjelentek (Andexanet alfa, Aripazine),^{9,10} melyek a heparin származékoknak is ígéretes ellenanyagok lehetnek, kiküszöbölve azok mellékhatásait, teret adva további felhasználásuknak, újabb fejlesztéseiknek.



1. Ábra. A heparin AT kötő alegysége (1), a fondaparinux (2) és az idraparinux (3)

2. Eredmények

A Debreceni Egyetem Gyógyszerési Kémia Tanszékén működő Oligoszacharid-kémiai Kutatócsoportban már évek óta kutatják különféle heparin-analóg oligoszacharidok szintézisét. Ezen belül már két olyan új, biológiailag aktív idraparinux analóg, pentaszacharidot is előállítottak, melyek bizonyos szulfátészter-csoportjait bioészter szulfonátometil-csoportra cserélték.^{1,11-12} Ezen kívül több új módszert fejlesztettek ki a fondaparinux egyszerűbben szintetizálható, nemglikózaminoglikán típusú analógjának, az idraparinuxnak (3, 1. ábra) a szintézisére.^{13,14} Ezen oligoszacharidok előállításában a legnagyobb kihívást jelentő rész mind az l-idóz egység szintézise volt.

Doktori munkám során a heparin-analóg oligoszacharidok szintézisében belül kettős célt fogalmaztunk meg. Egyrészt olyan idraparinux analóg pentaszacharidok előállítását tűztük ki célul, melyekben az l-iduronsav egységet a jóval olcsóbban, és egyszerűbb módon szintetizálható 6-dezoxi-l-talopiranoziddal helyettesítjük. Feltételezéseink szerint, optimális esetben ez a monoszacharid egység is biztosíthatja az l-iduronsavra jellemző konformációs flexibilitást, ami nélkülözhetetlen az antitrombinhoz történő kötődéshez. Az oligoszacharidok szintézise mellett további célunk volt egy új és hatékony módszer kifejlesztése az l-idóz építőelem előállítására is.

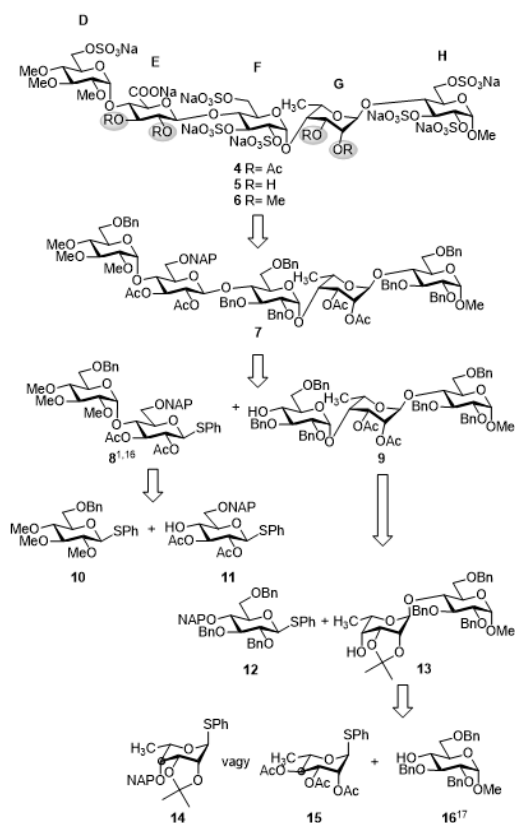
3. 6-Dezoxi-l-talopiranoz tartalmú idraparinux analóg pentaszacharidok szintézise¹⁵

3.1. Az alkalmazott szintézis stratégia

A tervezett pentaszacharidok szintéziséhez a már előző kutatások során sikeresen alkalmazott monoszacharid építőelemeket (10-12, 16, 2. ábra), a 14-es 6-dezoxi-l-talopiranozid donort, valamint a 15-ös l-ramnóz származékot használtuk fel. A G-egységet (14) l-ramnózból kiindulva 7 lépésben állítottuk elő 61%-os összhozammal, ami jóval egyszerűbb és jobb hozamú volt, összehasonlítva az l-idóz egység szintézisével. A tanszéken egy korábbi módszerrel az l-idóz glikozil donort 9 lépésben, 15% összhozammal állították elő.^{12,13} Az általunk kidolgozott szintézis stratégiában állandó védőcsoportként benzil, ideiglenes védő-

* Tel.: +36 30 651 8707, +36 52 512 900 / 22896, e-mail: demeter.fruzsina@science.unideb.hu

csoportként pedig acetil, izopropilidén-acetál és (2-naftil) metil-éter (NAP) csoportok használatát terveztük. A végtermékekben szulfatálni kívánt hidroxilcsoportokat benzil-éterként védtük. Acetil védőcsoportokat alkalmaztunk azokban a pozíciókban, melyekben C-2-helyzetű résztvevő csoportokra volt szükségünk a szelektív 1,2-*transz*-interglikozidos kötések kialakításához. Mivel korábban kutatócsoportunkban azt tapasztalták, hogy csökkent reaktivitásuk miatt a monoszacharid uronsav donorok csak korlátozottan alkalmazhatóak glikozilezési reakciókban, az **E**- egységen a karboxil funkciót pentaszacharid szinten terveztük kialakítani.



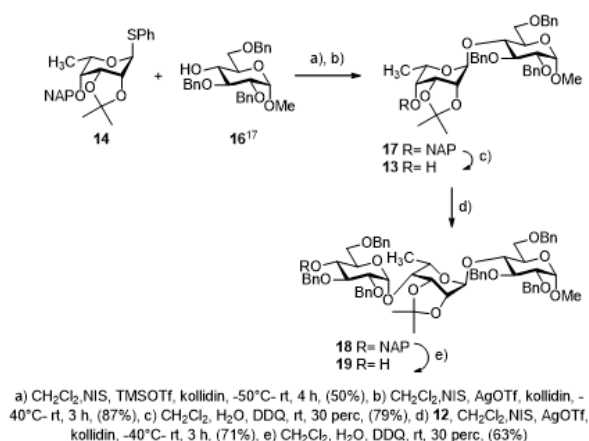
2. Ábra. A cél pentaszacharidok (4, 5, 6) retroszintetikus terve

A végtermékek szintézise során a korábban sikeresen alkalmazott [2+3] blokk szintézis stratégiát követtük. Ehhez a 2. ábrán feltüntetett monoszacharidokból (12, 14-16) két különböző útvonalon is felépítettük az **FGH** triszacharidot (2. ábra, 9).

3.1.1. Az FGH triszacharid szintézise I.

A **9**-es triszacharidot először úgy állítottuk elő, hogy az l-ramnóz → l-talóz átalakítást monoszacharid szinten végeztük el (3. ábra). Ehhez első lépésben az izopropilidén-csoportot tartalmazó **14**-es 6-deoksi-l-talopiranozid származékot kapcsoltuk a **16**¹⁷-os glükóz akceptorral. A reakcióban annak ellenére, hogy a donor (**14**) C-2 helyzetben nemrésztvevő acetál védőcsoportot tartalmazott, kiváló hozammal és sztereoselektivitással sikerült előállítanunk a **17**-es diszacharidot, melyet ezt követően a 4-*O*-NAP-éter

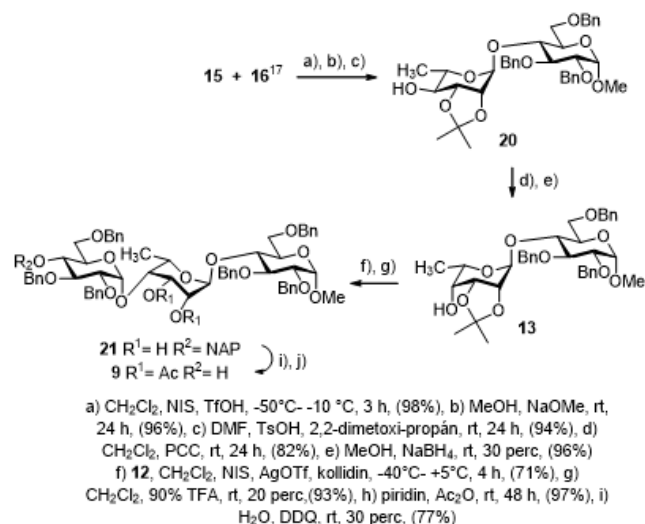
csoport oxidatív úton történő hasításával alakítottunk akceptorrá.¹⁸ Ezután elvégeztük a **13**-as molekula glikozilezését a **12**-es glükóz származékkal, melynek eredményeként az előzőhöz hasonlóan kiváló hozammal sztereoselektív módon képződött a **18**-as védett triszacharid, amit további egy lépésben alakítottunk akceptorrá (**19**). A **18**-as vegyület szintézise ezen az útvonalon 20 lépést vett igénybe l-ramnózból, metil- α -D-glükopiranozidból és D-glükózból kiindulva 7,1%-os összhozammal.



3. Ábra. Az FGH triszacharid akceptor (19) szintézise I.

3.1.2. Az FGH triszacharid szintézise II.

A hozam javítása és a szintézis rövidítése céljából a **9**-es triszacharidot olyan útvonalon is előállítottuk, melynek során a fenil-l-tio- α -l-ramnopiranozid származékot (**15**) alkalmaztuk talóz-prekurzor építőelemként, a C-4 epimerizációt (oxidáció/sztereoselektív redukció) pedig diszacharid szinten hajtottuk végre (4. ábra). Ezen a reakcióúton 18 lépésben sikerült előállítanunk a védett triszacharidot 11% összhozammal a már ismertett építőelemek használatával. Ezután a kapott vegyületet három lépésben alakítottuk át a **G**-egységen acetil csoportot tartalmazó akceptorrá (**9**).



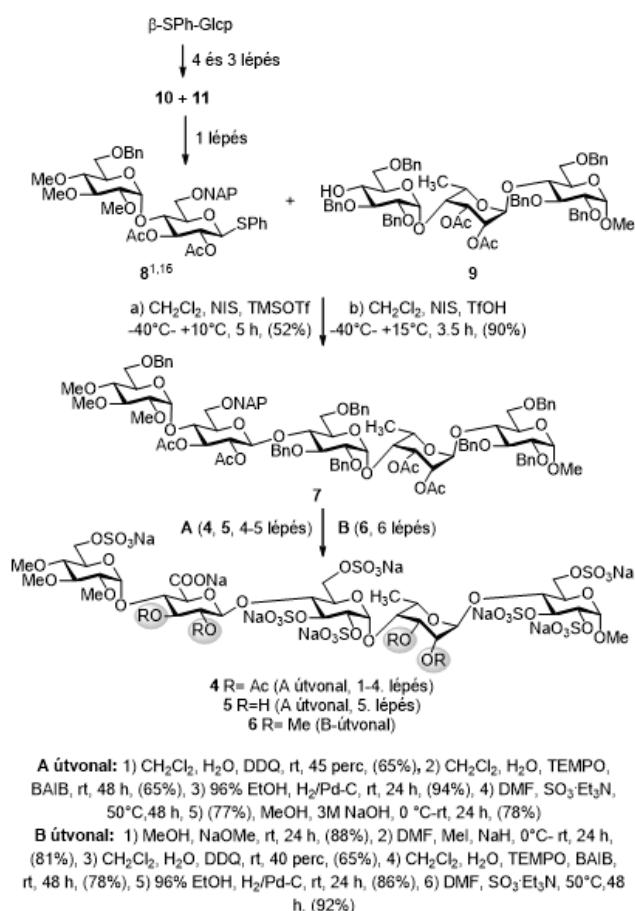
4. Ábra: Az FGH triszacharid akceptor (9) szintézise II.

3.1.3. A védett pentaszacharid szintézise, átalakításai biológiai és NMR vizsgálatai

A következőkben a 9-es FGH triszacharid akceptort glikozileztük a kutatócsoportban már korábban szintetizált és sikeresen alkalmazott **8**^{1,16}-as diszacharid donorral (**5. ábra**). A reakcióban jó hozammal és teljes sztereoselektivitással képződött a védett pentaszacharid (**7**), melyet a végleges csoportok (metil, karboxil, szulfátszter) kialakításával sikeresen átalakítottunk mind a három 6-dezoxi-l-talopiranozid tartalmú végtermékké (**4-6**) 33-35 lépésben.

	Szintézis lépésszám	Összhozam	Előállított mennyiség
FGH triszacharid akceptor (I. reakcióút)	20	7,1%	500 mg
FGH triszacharid akceptor (II. reakcióút)	18	11%	2000 mg
idraparinux (3)	38	0,15%	100 mg
metilezett pentaszacharid (4)	33	0,9%	200 mg
részlegesen acetilezett pentaszacharid (5)	34	0,7%	100 mg
részlegesen metilezett pentaszacharid (6)	35	0,8%	40 mg

1. Táblázat. Az FGH triszacharid akceptorok és az előállított 6-dezoxi-l-talóz tartalmú pentaszacharidok szintézisének összehasonlítása



5. Ábra. A 6-dezoxi-l-talopiranozid tartalmú pentaszacharidok (**4-6**) szintézise és átalakításai

A szintetizált pentaszacharidoknak (**4-6**) kooperációban elvégeztük a Xa-faktor gátlási vizsgálatait. Kiderült azonban, hogy az általunk végrehajtott változtatások a véralvadásgátló hatás elvesztéséhez vezettek. Ennek egyik oka lehet a karboxil csoport hiánya a G-egységen, valamint az a tény, hogy az NMR vizsgálatok (1 és 2D NMR mérések, ROESY, NOE) alapján a bioaktív $^2\text{S}_0$ konformer gyakorlatilag nincs jelen az $^1\text{C}_4$, $^2\text{S}_0$ és $^4\text{C}_1$ konformációs egyensúlyban. A 6-dezoxi-l-talóz váz túlságosan merev, nincs meg az a flexibilitása (mint az l-iduronsavnak), ami a biológiai aktivitáshoz elengedhetetlen.

	Anti-Xa aktivitás (U/mg)
heparin	1
idraparinux (3)	1911
metilezett pentaszacharid (4)	0,3
részlegesen acetilezett pentaszacharid (5)	0,3
részlegesen metilezett pentaszacharid (6)	0,5

2. Táblázat. Az előállított 6-dezoxi-l-talóz tartalmú pentaszacharidok Xa faktor gátló hatása

4. l-Idozil tioglikozid donorok új szintézise¹⁹

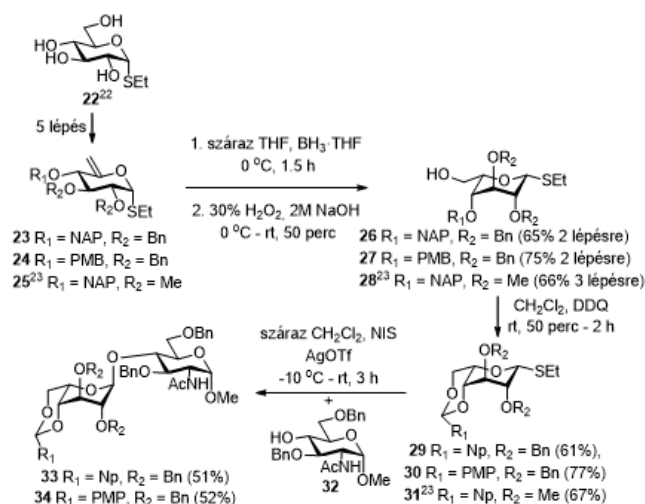
Az oligoszacharidok szintézisével párhuzamosan tanulmányoztuk az l-idóz hatékony előállításának lehetőségeit is. Ezen vizsgálatok keretében egy irodalomból ismert, O-glikozidokra leírt szintézismódszert^{20,21} terjesztettük ki tioglikozidokra. Az eljárás kulcslépése a megfelelően védett szénhidrát származékokból előállított hex-5-enopiranozidok diasztereoselektív hidrobórlása és az azt követő oxidációja. Az epimerizációs reakciók kivitelezéséhez szükséges 5,6-exometilén származékokat a megfelelő 6-dezoxi-6-jód-glükopiranozidok eliminációs reakciójával szintetizáltuk.

Korábbi munkákból ismert volt továbbá, hogy a nagyfokú l-ido szelektivitáshoz elengedhetetlen az α -anomer konfiguráció. Ennek ellenére a kezdeti kompatibilitási vizsgálatokat az α -izomereknél egyszerűbben előállítható β -tioglikozidokon végeztük. A reakciók kivitelezése során különböző védőcsoport stratégiákat alkalmazva, azt tapasztaltuk, hogy minden esetben nagy hatékonysággal ment végbe a hidrobórlás és az azt követő oxidáció az O-glikozidokon alkalmazott oxidációs körülmények között a vizsgált tioglikozid származékok esetén is, mivel a reakciókban a kénatom nem, vagy nagyon kis mértékben oxidálódott. Ahogyan azt vártuk, főtermékként a d-glüko konfigurációjú termékek keletkeztek.

4.1. l-Idóz szintézis α -d-tioglikozidokból kiindulva

A továbbiakban különböző pozíciókban éter csoportokat [Bn, 4-metoxi-benzil (PMB), (2-naftil)metil (NAP), Me] tartalmazó, α -anomer konfigurációjú xilo-hex-5-enopiranozidok (**6. ábra**, **23-25**) hidrobórlást követő oxidációs

reakcióit is megvizsgáltuk. Elvégezve az eliminációs lépés kiindulási anyagként alkalmazott 6-dezoxi-jód származékokon a háromlépéses (elimináció-hidroborálás-oxidáció) C-5 epimerizációs átalakítást, jó hozammal keletkeztek az l-idozidok (**26-28**²³), melyek aktiválható anomer csoporttal rendelkeznek, és további egy lépésben átalakíthatók glikozil donorokká. A **26**, **27** és **28**²³-as vegyületeket 11 lépésben sikerült előállítanunk d-glükózt használva kiindulási anyagként, rendre 16%, 15% és 28% összhozammal.



6. Ábra. Ortogonálisan védett l-idozid tioglükózid donorok új szintézise és kapcsolási próbareakciói – válogatás

4.2. Glikozilezési próbareakciók

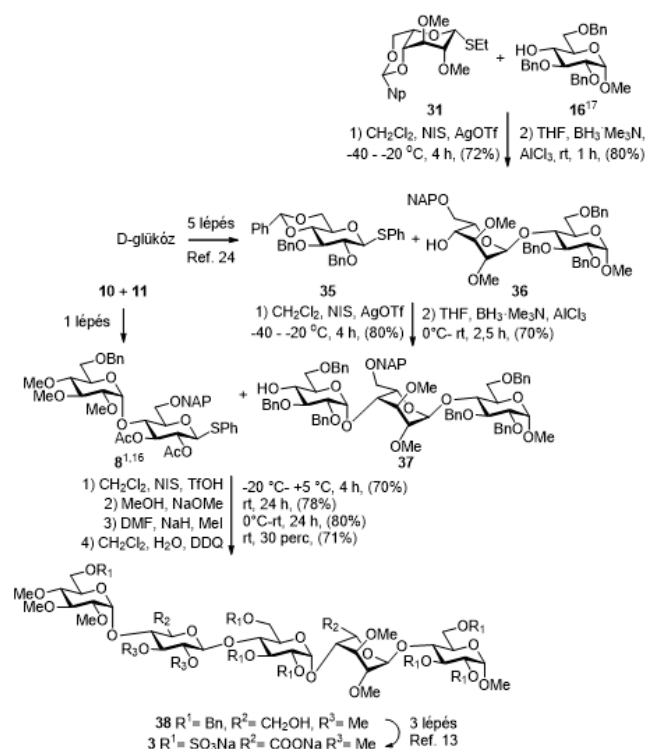
Annak érdekében, hogy tanulmányozhassuk az előállított l-idoz származékok alkalmazhatóságát, glikozilezési próbareakciókat is végeztünk. Ehhez a szintetizált vegyületeket oxidatív gyűrűzárási reakcióban glikozil donorra alakítottuk (**29**, **30**, 6. ábra). Az így kapott l-idoz tioglükózid donorok használatával elvégzett kapcsolási reakciókban jó hozammal és sztereoselektivitással sikerült védett heparinoid diszacharidokat (**33**, **34**) előállítanunk.

5. Az idraparinux új szintézise²³

Végül a **31**-es tioidozid donor felhasználásával terveink között szerepelt a legjobb aktivitású heparin-analóg pentaszacharid, az idraparinux (**3**) szintézise is az irodalmi útnalagnál rövidebb és hatékonyabb módon (7. ábra). Az új szintézisútvonal kulcs lépése a 4,6-acetál védőcsoportot tartalmazó l-idoz donor (**31**) szintézise, és felhasználásával a **GH** diszacharid (**36**) előállítása volt. Az l-idopiranoz donor előállításához a szükséges 5,6-telítetlen származékot (**25**, 6. ábra) d-glükózból kiindulva 10 lépésben szintetizáltuk. Az ezt követő hidroborálás, majd oxidáció jó hozammal eredményezte az l-ido konfigurációjú vegyületet (**28**), melyet oxidatív gyűrűzárási reakcióban alakítottunk donorra (**31**).

Ezt a vegyületet alkalmaztuk a glikozilezési lépésben, melynek során a 4,6-acetálgűrű irányító hatása^{25,26} miatt

jó hozammal és teljes sztereoselektivitással keletkezett az α-glikozidos kötést tartalmazó **GH** diszacharid (**36**). A következőkben sikeresen szintetizáltuk az **FGH** triszacharid akceptort (**37**), majd a védett pentaszacharidot, melyet végül 6 lépésben alakítottuk végtermékké (**3**, 7. ábra). Ezzel a módszerrel az idraparinuxot 38 lépésben, 0,15%-os összhozammal sikerült előállítani d-glükózból, valamint metil-α-d-glükopiranozidból kiindulva, melyből a leghosszabb lineáris útvonal 23 lépést vett igénybe.



7. Ábra. Az idraparinux (**3**) legrövidebb szintézise az új, α-szelektív l-idoz tioglükózid donor alkalmazásával

6. Összefoglalás

Kutatócsoportunkban régóta tanulmányozzák különféle antikoaguláns hatású heparin-analóg oligoszacharidok új, hatékony útvonalon történő szintézisének lehetőségeit. Ezen belül már előállítottak több új típusú biológiailag aktív pentaszacharidot. Azonban korábban még nem vizsgálták, hogy az l-iduronsav egység helyettesíthető-e egyéb l-cukrokkal, és azok biztosítják-e a biológiai aktivitáshoz szükséges konformációt. Tekintettel arra, hogy a heparin származékok szintézisében az egyik legnehezebb feladat az l-idoz egység hatékony előállítása, doktori munkám egyik céljaul olyan idraparinux-analóg pentaszacharidok szintézisét tűztük ki, melyekben az l-iduronsav építőelemet a jóval egyszerűbben előállítható 6-dezoxi-l-talopiranoziddal helyettesítettük. Kutatómunkám során feltételeztük, hogy a ²S₀ aktív konformációt ez a vegyület is felveheti. A pentaszacharidok szintézise során a már korábbi kutatásokban is alkalmazott [2+3] blokk-szintézis stratégiát követtük. Ehhez többféle úton is előállítottuk az **FGH** triszacharidot akcep-

tor formában (9). Ezt követően az így kapott molekulákat kapcsoltuk a **DE** diszacharid donorral (8). A védett pentaszacharid (7) átalakításait követően jó hozammal elő tudtuk állítani mind a három tervezett végterméket (4-6). Ugyan az l-idóz építőelem helyettesítésével sikerült lerövidítenünk a pentaszacharidok szintézisét, a humán plazmán végzett *in vitro* vizsgálatokkal tanulmányozva a termékek Xa faktor gátló hatását, az antikoaguláns hatás elvesztését tapasztaltuk. A szintetizált vegyületek konformációs analízise során kiderült, hogy a molekulában a **G** egység főként a biológiai hatás tekintetében kevésbé preferált 1C_4 konformációban van jelen.

Az oligoszacharid szintézisekkel párhuzamosan hatékony szintézis útvonalat dolgoztunk ki az l-idóz előállítására. Ezen témán belül egy korábban metil- α -d-glükózidokra leírt módszert terjesztettük ki tioglükózid származékokra, melynek kulcs lépése a megfelelően védett hex-5-enopiranozidok diasztereoszelektív hidrobórlása/oxidációja. Munkám során különböző pozíciókban éter csoportokkal (Bn, PMB, NAP) védett α -tioglükózid származékok C-5 epimerizációs reakcióit tanulmányoztuk. Ezeken a molekulákon elvégezve az átalakításokat (elimináció, hidrobórlás/oxidáció), jó hozammal kaptuk a várt l-idóz származékokat (26-28). Annak érdekében, hogy vizsgálni tudjuk a szintetizált α -l-idozidok alkalmazhatóságát, kapcsolási próbareakciókat is végeztünk. A kapott vegyületeket (26, 27) a glikozilezési reakciókhoz egy lépésben donor molekulákká (29, 30) alakítottuk, majd N-acetil-glükózamin akceptorral (32) kapcsoltuk. A reakciók teljes sztereoszelektivitással eredményezték a tervezett, α -interglikozidos kötésű diszacharidokat (33, 34).

Doktori munkám utolsó részeként, az l-idóz tioglükózid donorokra kifejlesztett módszer felhasználásával előállítottuk az idraparinuxot (3) egy új, a korábbiaknál rövidebb és hatékonyabb útvonalon. Szintézisútvonalunk kulcs lépése a megfelelő 4,6-arilmetilén-acetál védőcsoportot tartalmazó l-idóz-tioglükózid donor (31) szintézise, valamint sztereoszelektív glikozilezési reakcióban történő felhasználása volt. Az új útvonalon az idraparinux szintézise d-glükóz-ból és metil- α -d-glükopiranozidból kiindulva 38 lépést vett igénybe.

Az elvégzett reakciókkal sikeresen igazoltuk, hogy a 4,6-acetál gyűrű tartalmú glikozil donorok C-2-es helyzetű résztvevő csoport nélkül is felhasználhatók 1,2-*transz*- α -szelektív kapcsolási reakciókban, ami lehetővé teszi még változatosabb védőcsoport stratégiák bevezetését heparinoid oligoszacharidok szintézisének területére.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném megköszönni mindazoknak, akik doktori munkám elkészítése során a segítségemre voltak. Elsősorban köszönetemet témavezetőmnek, **Dr. Herczeg Mihály** egyetemi docensnek szeretném kifejezni, aki biztosította dolgozatom elkészítésének feltételeit, valamint megtanított a precíz, pontos laboratóriumi munkavégzésre. Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Borbás Anikó** tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy munkám elvégzését lehetővé tette és a dolgozat létrejöttében segítségemre volt. Szintén köszönetemet szeretném kifejezni **Prof. Dr. Kurtán Tibor** tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki helyet biztosított a kutatómunkám elvégzéséhez. Köszönet illeti **Prof. Dr. E. Kövér Katalin** egyetemi tanárt, **Dr. Gyöngyösi Tamást** és **Dr. Timári Istvánt** egyetemi adjunktust a pentaszacharid származékaim NMR vizsgálataiért. Köszönettel tartozom **Dr. Bakai-Bereczki Ilona** egyetemi docensnek és **Terdikné Dr. Csávás Magdolnának** vegyületeim tömegméréséért. Hálával tartozom **Varga Mariann** vegyésztikusnak a mindennapokban nyújtott segítségéért, vegyületeim forgatási értékeinek méréséért, **Fekete Dóra** vegyésztikusnak, MALDI mintáim előkészítéséért. Köszönet illeti **Dr. Hevesi-Mező Erika** egyetemi adjunktust, valamint **Dr. Eszenyi Dánielt**, akik a kezdetekben segítettek laboratóriumi munkámat. Köszönetemet szeretném kifejezni a PhD tanulmányaim alatt végzett hallgatóinknak, továbbá a Debreceni Egyetem Gyógyszerészi Kémia Tanszék, valamint Szerves Kémiai Tanszék valamennyi dolgozójának a mindennapokban nyújtott segítségükért. Ezen kutatás az **MTA PPD 461038** számú pályázat pénzügyi támogatásával valósult meg. A kutatás az EU támogatásával, és az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával a **GINOP-2.3.2-15-2016-00008** projekt keretében valósult meg.

Hivatkozások

- Mező, E.; Eszenyi, D.; Varga, E.; Herczeg, M.; Borbás, A. *Molecules* **2016**, *21* (11), 1497.
<https://doi.org/10.3390/molecules21111497>
- Laux, V.; Perzborn, E.; Heitmeier, S.; von Degenfeld, G.; Dittrich-Wengenroth, E.; Buchmüller, A.; Gerdes, C.; Misselwitz, F. *Thromb. Haemost.* **2009**, *102* (5), 892-899.
<https://doi.org/10.1160/TH09-02-0134>
- Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (24), 3118-3133.
<https://doi.org/10.1002/anie.200300640>
- Gonsalves, W. I.; Pruthi, R. K.; Patnaik, M. M. *Mayo. Clin. Proc.* **2013**, *88* (5), 495-511.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.03.006>
- Beyer-Westendorf, J.; Ageno, W. *Thromb. Haemost.* **2015**, *113* (2), 231-246.
<https://doi.org/10.1160/TH14-06-0484>
- Arepally, G. M.; Ortel, T. L. *Annu. Rev. Med.* **2015**, *66*, 241-253.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024633>
- Kang, H. G.; Lee, S. J.; Chung, J. Y.; Cheong, J. S. *Bmc Neurol.* **2017**, *17*, 124-127.
<https://doi.org/10.1186/s12883-017-0900-8>

8. Leentjens, J.; Peters, M.; Esselink, A. C.; Smulders, Y.; Kramers, C. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2017**, *83* (11), 2356-2366.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13340>
9. Lu, G.; DeGuzman, F. R.; Hollenbach, S. J.; Karbarz, M. J.; Abe, K.; Lee, G.; Luan, P.; Hutchaleelaha, A.; Inagaki, M.; Conley, P. B.; Phillips, D. R.; Sinha, U. *Nat. Med.* **2013**, *19* (4), 446-451.
<https://doi.org/10.1038/nm.3102>
10. Tummala, R.; Kavtaradze, A.; Gupta, A.; Ghosh, R. K. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *214*, 292-298.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.056>
11. Herczeg, M.; Lázár, L.; Bereczky, Zs.; Kövér, K. E.; Timári, I.; Kappelmayer, J.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (34), 10643-10652.
<https://doi.org/10.1002/chem.201201041>
12. Mező, E.; Herczeg, M.; Eszenyi, D.; Borbás, A. *Carbohydr. Res.* **2014**, *388*, 19-29.
<https://doi.org/10.1016/j.carres.2014.02.012>
13. Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2014**, *70* (18), 2919-2927.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.033>
14. Herczeg, M.; Mező, E.; Lázár, L.; Fekete, A.; Kövér, K. E.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2013**, *69* (15), 3149-3158.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.076>
15. Demeter, F.; Gyöngyösi, T.; Bereczky, Zs.; Kövér, K. E.; Herczeg, M.; and Borbás, A. *Sci. Rep.*, **2018**, *8*, (1), 13736.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-31854-z>
16. Lázár, L.; Mező, E.; Herczeg, M.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A. *Tetrahedron* **2012**, *68* (36), 7386-7399.
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.06.081>
17. Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2* (3), 305-311.
<https://doi.org/10.1080/07328308308057876>
18. Xia, J.; Abbas, S. A.; Locke, R. D.; Piskorz, C. F.; Alderfer, J. L.; Matta, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (2), 169-173.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(99\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)02046-8)
19. Herczeg, M.; Demeter, F.; Balogh, T.; Kelemen, V.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *25*, 3312-3316.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201800425>
20. Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S. *Synthesis* **2004**, *2004* (18), 2991-2994.
<https://doi.org/10.1055/s-2004-834889>
21. Lopatkiewicz, G.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (17), 7545-7556.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01243>
22. Herczeg, M.; Mező, E.; Eszenyi, D.; Lázár, L.; Csávás, M.; Bereczki, I.; Antus, S.; Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *25*, 5570-5573.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201300681>
23. Demeter, F.; Veres, F.; Herczeg, M.; and Borbás, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, *48*, 6901-6912.
<https://doi.org/10.1002/ejoc.201801349>
24. Dubois, E.; Beau, J.-M. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228* (1), 103-120.
[https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)90552-4](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)90552-4)
25. Crich, D.; de la Mora, M.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (21), 8142-8148.
<https://doi.org/10.1021/jo0349882>
26. Imamura, A.; Matsuzawa, N.; Sakai, S.; Udagawa, T.; Nakashima, S.; Ando, H.; Ishida, H.; Kiso, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (19), 9086-9104.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01685>

Synthesis of potentially anticoagulant heparin-analog oligosaccharides

Our research group has been studying the synthesis of anticoagulant heparin-analog pentasaccharides for a long time. Within this research, the most active, non-glycosaminoglycan type synthetic fondaparinux analog, idraparinux (**3**) has been prepared by several new pathways, as well as other biologically active pentasaccharides in which some of the sulfate ester groups have been replaced by sulfonatomethyl groups. However, it has not yet been studied whether other l-hexoses can substitute the l-iduronic acid unit and can provide the 3S_0 conformation required for the anticoagulant effect. Taking into account that the biggest challenge in the production of heparinoid oligosaccharides is the efficient synthesis of the l-idose unit, one of our aims was to prepare idraparinux analog pentasaccharides (**4-6**) in which the l-iduronic acid unit was replaced by a 6-deoxy-l-talopyranoside building block. In our examination, we supposed that the easier-to-produce 6-deoxy-l-talopyranoside may also provide the skew boat bioactive conformation. During the synthesis of the desired pentasaccharides, we followed the previously used [2+3] block synthesis strategy. For this, the trisaccharide acceptor **FGH** (**9**) required for the protected pentasaccharide (**7**) was prepared in three different ways. The resulting compounds were then coupled with the disaccharide donor **DE** (**8**). By transforming the pentasaccharides to the appropriate final products (**4-6**), we were able to synthesize all three planned compounds in 33-35 steps with 0.7-0.9% overall yields. The anti-Xa inhibitory effect of the products (**4-6**) was determined by *in vitro* studies in human plasma. Although the synthesis of the pentasaccharides was successfully shortened by

the replacement of the l-iduronic acid unit, a complete loss of the anticoagulant activity was observed. After conformational analysis of the synthesized molecules, it was found that the unit **G** in these compounds occurs mainly in the less biologically preferred 1C_4 conformation.

In parallel with the oligosaccharide syntheses, we also studied the possibilities of the efficient preparation of l-idose. As a part of this research, our plans included the development of a new, more efficient method for the synthesis of l-idosyl thioglycoside donors, which can be used directly for the production of heparin-analog oligosaccharides. Within this examination, we have extended the synthetic method previously described for *O*-methyl- α -d-glucosides to thioglucoside derivatives, the key step of which is the diastereoselective hydroboration/oxidation of 5-hexenopyranosides formed from appropriately protected sugar derivatives. The required 5,6-unsaturated compounds (**23**, **24**) for the d-*gluco* $\rightarrow$ l-*ido* transformations were prepared by the elimination reaction of the corresponding 6-deoxy-6-iodine derivatives. Although it was known from the literature, that the α -anomeric configuration is essential for the high l-*ido* selectivity, we first performed the compatibility studies on β -thioglycosides since they are easier to synthesize than the α -isomers. The hydroboration and subsequent oxidation were performed with high efficiency using different protecting group strategies. As expected, d-*gluco* epimers were formed as the main products in all cases. Furthermore, the oxidation conditions described for *O*-glycosides, have been prov-

en to be suitable for sugar derivatives containing thioaglycone, since the sulfur atom was not, or very small extent oxidized in the reactions. Next, the transformations of α -thioglycosides were investigated (**23**, **24**). For this, the hydroboration and oxidation reactions of compounds protected with ether groups [Bn, 4-methoxybenzyl (PMB), (2-naphthyl)methyl (NAP)] in different positions were studied. By performing the epimerization reactions of these compounds, the expected l-idose derivatives (**26**, **27**) were produced in good yields. The synthesis of these molecules required 11 steps and starting from d-glucose the overall yields were 16 and 15% respectively. To examine the applicability of the synthesized l-idose derivatives, glycosylation test reactions were also carried out. In the coupling reactions, we used the two orthogonally protected donor molecules (**29**, **30**). Subsequently, the obtained derivatives were coupled with an *N*-acetyl glucosamine acceptor (**32**). During the glycosylation reactions, it was found that the reactions with donors containing 4,6-aryl methylene acetal resulted in α -linked disaccharides (**33**, **34**) with full stereoselectivity.

Finally, using the method further developed for the synthesis of l-idose thioglycoside donors, we also prepared idraparinux (**3**) in a new, shorter, and more efficient route than before. The key step in

this reaction pathway was the synthesis of the appropriate 4,6-acetal-protected l-idose glycosyl donor (**31**) and with the use of it the preparation of disaccharide **GH** (**36**). The production of the new l-idose donor (**31**) required 11 steps with a 19% overall yield starting from d-glucose *via* the appropriate 6-deoxy-6-iodo-thioglycoside. Using this compound in the glycosylation step, the α -interglycosidic bond-containing disaccharide **GH** was formed (**36**) with good yield and complete stereoselectivity due to the directing effect of the 4,6-acetal ring on the donor molecule. In the following the trisaccharide acceptor **FGH** (**37**), then the protected pentasaccharide was successfully synthesized, which was converted to the final product (**3**) in 6 more steps. Applying this synthetic method, the preparation of idraparinux starting from d-glucose as well as methyl α -d-glucopyranoside required 38 steps with 0.15% yield. The successful synthesis of heparinoid disaccharides (**33**, **34**), as well as idraparinux (**3**), has demonstrated the fact that glycosyl donors containing a 4,6-aryl methylene acetal ring can be used to perform 1,2-*trans*- α -selective coupling reactions in the lack of a C2-participating group, which may pave the way to designing more diverse protecting group strategies for the synthesis of heparin oligosaccharides.