



Hadházi Ádám

Vegyész MSc. II.

Angol-magyar természettudományi szakfordító II.

Benzil-típusú védőcsoportok szelektív eltávolíthatóságának vizsgálata szénhidrátokon

Témavezető:

Dr. Borbás Anikó

tanszékvezető egyetemi docens

Debreceni Egyetem



Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Gyógyszerésztudományi Kar
Gyógyszerészi Kémiai Tanszék



Természettudományi és Technológiai Kar
Szerves Kémiai Tanszék

— Debrecen, 2012. —

„Kérdezd csak meg az állatokat, azok is tanítanak, és az égi madarakat, azok is tudósítanak. Vagy elmélkedj a földről, az is tanít, a tenger halai is beszélnek neked.”

Jób 12,7-8

„A szénhidrátkémia alázatra tanít...”

Borbás Anikó

Köszönöm!

Ezúton fejezem ki köszönetemet mindazoknak, akik e dolgozat elkészítésében segítségemre voltak. Köszönöm Dr. Lipták András akadémikus Úrnak, valamint Dr. Antus Sándor akadémikus Úrnak, hogy munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén és az MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban lehetővé tették.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Borbás Anikó tanszékvezető egyetemi docensnek, aki helyet biztosított a Gyógyszerészi Kémiai Tanszéken a dolgozat elkészítéséhez, gyakorlatomat nagy odafigyeléssel és szeretettel irányította, előmeneteletem pedig hasznos tanácsokkal segítette.

Hálával tartozom legközvetlenebb munkatársaimnak, Dr. Csávás Magdolnának, Dr. Fekete Anikónak, Dr. Lázár Lászlónak, Jánossy Lórántnak, Herczeg Mihálynak, Mándi Attilának, Kovácsné Tóth Emesének és Varga Mariannak a kiváló munkahelyi légkör megteremtéséért és segítségükért.

Köszönet illeti a Szénhidrátkémiai Kutatócsoport valamennyi tagját, amiért sokszor munkájuk gyümölcsét, preparált modellvegyületeiket bocsájtották rendelkezésemre a kísérletek elvégzéséhez.

Továbbá köszönetemet szeretném kifejezni a Debreceni Egyetem vezetőségének, hogy a TÁMOP-4.2.2/B-10/-1-2010-0024 felhasználásával támogatta nevezésemet a XXXI. OTDK-ra.

TARTALOMJEGYZÉK

1. BEVEZETÉS	5
2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	6
2.1 Benzil-éterek	6
2.2 <i>p</i> -Metoxibenzil-éterek	6
2.3 (1-Naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása	7
2.4 (2-Naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása	7
3. EREDMÉNYEK	9
3.1 Célkitűzés	9
3.2 Gyorsteszték – cukor-benzil-éterek hasítása.....	9
3.3 (1-Naftil)metil- és (2-naftil)metil-védőcsoport relatív stabilitásának vizsgálata.....	10
3.3.1 Ramnospiranozid-modellvegyület alkalmazása.....	10
3.3.2 Glükopiranozid-modellvegyület vizsgálata.....	13
3.4 ¹ NAP- vagy ² NAP-védőcsoport eltávolíthatóságának vizsgálata.....	14
3.4.1 ¹ NAP- vagy ² NAP-csoportot hordozó galaktóz-származékok előállítása	14
3.4.2 ¹ NAP- vagy ² NAP-csoport eltávolíthatóságának vizsgálata	14
3.5 Kísérletek 1,6-anhidro-cukorszármazékok kialakulásában szerepet játszó szabad OH- csoport hatásának tanulmányozására	15
3.6 (1-Naftil)metil- és (2-naftil)metil-védőcsoport relatív stabilitásának vizsgálata NMPTSA/TfOH és oxidatív körülmények között	16
3.6.1 Feniltio-glükopiranozid modellvegyület szintézise.....	16
3.6.2 Kísérletek (naftil)metil-csoportok hasítására NMPTSA/TfOH és oxidatív körülmények alkalmazásával.....	16
4. KÍSÉRLETI RÉSZ	19
5. ÖSSZEFOGLALÁS	27
6. SUMMARY	28
7. IRODALOMJEGYZÉK	29
8. FÜGGELÉK	31
I. Rövidítések jegyzéke	31

1. BEVEZETÉS

Régóta ismert, hogy a szénhidrátok fontos szerepet töltenek be, mint vázanyagok (pl.: cellulóz, pektinek, mannánok), a sejtek közvetlen energiaforrásai (pl.: glükóz, fruktóz), tartaléktápanyagok (pl.: keményítő, glikogén), továbbá a sejtek közötti kötő-, ill. kenőanyagok (pl.: hialuronsav, kondroitin-szulfátok). Alkotórészei továbbá biológiailag fontos anyagoknak, pl.: a DNS felépítésében a 2-dezoxi-D-ribóz, míg az RNS felépítésében a D-ribóz vesz részt.

Ezenkívül az elmúlt néhány évtizedben a molekuláris biológia és a szerkezet-meghatározási technikák intenzív fejlődése révén a kutatók felismerték a szénhidrátoknak a biológiai folyamatok szabályozásában betöltött szerepét, valamint jelentőségüket a biológiai információ tárolásában.

A cukrok biológiai aktivitásának felismerése újabb kihívást jelentett (jelent) a kémikusok számára. A magasabb tagszámú, elágazó láncú oligoszacharidok szintézisének igénye megkövetelte újfajta blokk-szintézisek, védőcsoport-stratégiák és új, sztereospecifikus glikozilezési módszerek kidolgozását, ezzel együtt a vegyületek izolálásában, szerkezetük meghatározásában használt technikák további fejlődését. Polifunkciós vegyületek lévén, még a legegyszerűbb átalakításuk is védőcsoportok alkalmazását igényli. A szénhidrátkémiában általánosan alkalmazott éter-, észter- és acetálcsoportok közül nagyon gyakran használják a benzil-típusú védőcsoportokat, mivel savas és bázikus reakciókörülmények között stabilak, glikozilezési reakciókban növelik a reakcióképességet, és eltávolításuk nem igényel drasztikus körülményeket.

A DE-MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban régóta folynak a természetben fellelhető glikokonjugátumok cukor részeinek szintézisére irányuló kutatások. A változatosan kapcsolódó oligoszacharidok előállítását nagymértékben segítené elő új éter típusú ortogonális védőcsoport-készlet kifejlesztése.

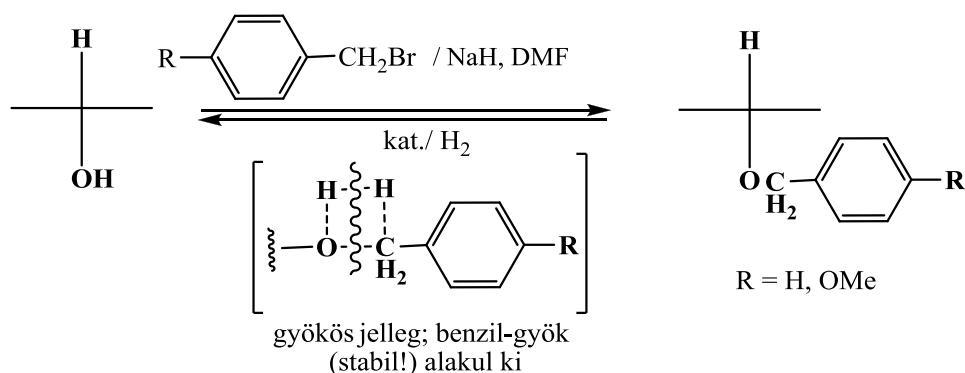
A kutatómunka célja monoszacharidok (1-naftil)metil-, és (2-naftil)metil-éter származékainak előállítása, és étercsoportok [(9-antracenil)metil-, (1-naftil)metil-, (2-naftil)metil-, *p*-klórbenzil-, difenilmetil-, *p*-metoxibenzil-] relatív stabilitásának vizsgálata N-metil-*p*-toluol-szulfonamid/trifluormetánszulfonsav (NMPTSA/TfOH) reagenskombináció, illetve 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon (DDQ) alkalmazása mellett.

2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

2.1 Benzil-éterek

A benzil-éterek sokoldalú lehetőséget kínálnak szénhidrátok hidroxilcsoportjainak blokkolására; bevezetésük történhet bázikus (benzil-bromid, nátrium-hidrid, DMF; benzil-bromid, nátrium-hidrid, tetrabutilammónium-jodid, THF^{1,2}), savas (benzil-triklóracetimidát, TfOH^{3,4}; fenildiazónium-metán, tetrafluorobórsav⁵) vagy neutrális (benzil-bromid, AgOTf⁶) körülmények között. De lehetőség van regioszelektív módon történő kialakításra sztannilén-acetálon⁷ keresztül vagy fázistranszfer körülmények között.

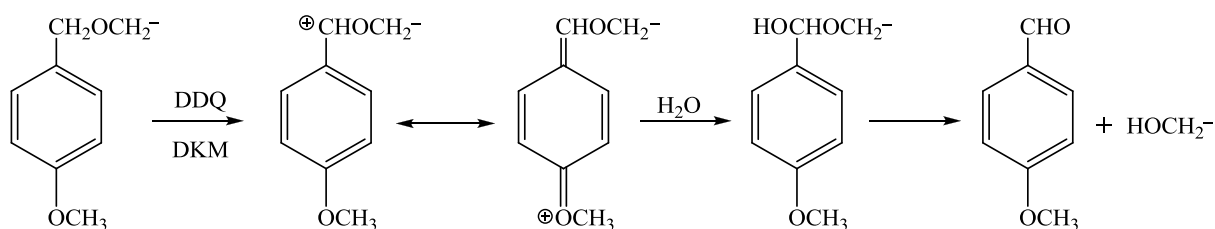
Hasonlóképpen, megannyi módszer ismert benzil-védőcsoportok eltávolítására – klasszikus hidrogenolízis (hidrogén, Pd/C, gyakran sav jelenlétében) (1. ábra), katalitikus transzfer-hidrogenolízis (ammónium-formiát, Pd/C, MeOH^{8,9}), redukció Birch-körülmények alkalmazásával (nátrium, folyékony ammónia) vagy vas(III)-kloridos kezelés¹⁰. A szelektív debenzilezés szintén megoldott^{11,12} és a TMSOTf – ecetsav-anhidrid reagenskombináció sokoldalúan alkalmazható benzil-éterek acetáttá történő transzformációjában¹³.



1. ábra

2.2 *p*-Metoxibenzil-éterek

Könnyű kialakíthatóságának (*p*-metoxibenzil-klorid vagy bromid, NaH, DMF^{14,15}; *p*-metoxibenzil-triklóracetimidát¹⁶) és specifikus, oxidatív¹⁷ (DDQ) eltávolításának köszönhetően ezen szubsztituált benzil-éter használata rendkívüli mértékben nőtt az elmúlt két évtizedben. (2. ábra)

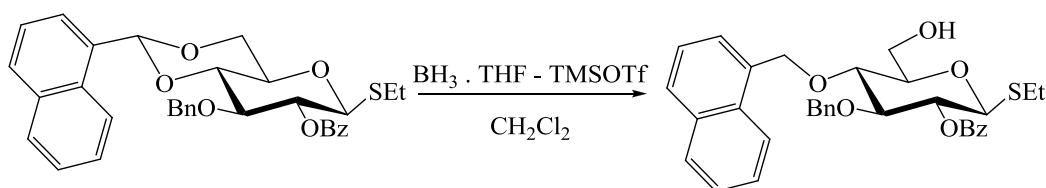


2. ábra

A DDQ-on kívül elérhetőek egyéb oxidálószerrek (TrBF_4 ¹⁴, PPh_3 /tribrómimidazol¹⁸, CAN ¹⁹) is, valamint általában jó szelektivitás figyelhető meg a benzil-csoporthoz képest²⁰. Trifluor-ecetsavat és ón(IV)-kloridot is alkalmaznak eltávolítására^{21,22}.

2.3 (1-Naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása

A szénhidrátok körében (1-naftil)metil-csoport aralkilezéssel történő bevezetésére ezidáig nem jelent meg irodalom. Elsőként Daragics és munkatársai²³ állítottak elő ¹NAP-éterrel védett glikozidokat. A kívánt éterfunkciót hexapiranozidok 4,6-O-benzilidén-típusú acetáljainak $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ – TMSOTf reagensekkel végzett redukzív gyűrűnyitásával sikerült kialakítani; míg eltávolításukra CAN-os oxidációt alkalmaztak. (3. ábra)



3. ábra

2.4 (2-Naftil)metil-csoport bevezetése és eltávolítása²⁴

A (2-naftil)metil-csoport szerkezetében a benzilhez nagyon hasonló, alkalmazásáról két kutatócsoport számolt be közel azonos időben.²⁵⁻²⁷ A ²NAP-csoport előnye, hogy számos védőcsoport (észter, éter) mellől szelektíven, jó hozammal eltávolítható, az eltávolítás végrehajtható oxidatív és redukzív úton egyaránt. A (2-naftil)metil-védőcsoport bevezetését a benzil-éterhez hasonló módon hajtották végre 2-brómmetil-naftalin reagenssel, NaH jelenlétében. Az irodalomból ismert sztannilén acetálon keresztül,^{28,29} és KOH-dal, [18]-korona-6 jelenlétében³⁰ végzett (2-naftil)metil-éter kialakítás is.

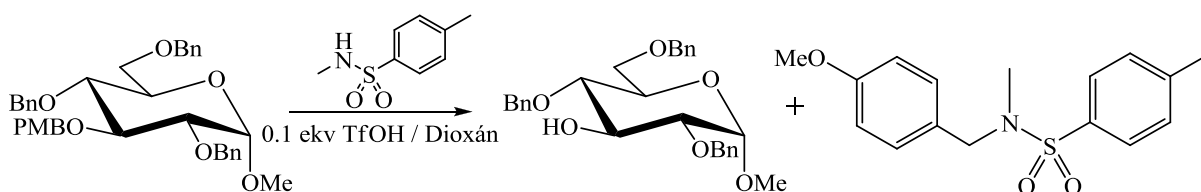
A (2-naftil)metil-éter redukzív úton való eltávolítását katalitikus hidrogénezéssel végezték, a (2-naftil)metil-csoport hidrogenolízisének sebessége nagyobb, mint a benzil csoporté. Ez azzal magyarázható, hogy a Pd/C katalizátor felületén a kiterjedtebb π -elektronrendszerű naftalingyűrű megkötődése sokkal nagyobb valószínűséggel következik be, mint a benzol gyűrűé. Ilyen módon szelektivitás érhető el a két védőcsoport eltávolítása során.²⁵⁻²⁷ A reakció egyszerűbb molekuláknál és monoszacharidok esetében is jó hozammal megvalósítható.²⁶ Bonyolultabb összetételű oligoszacharidoknál azonban a ²NAP-éter eltávolítása benzil mellől redukzív úton nem oldható meg szelektíven.³⁰ Valószínűleg szterikus okok miatt a katalizátor felülete nehezebben érhető el; döntő lehet a benzil- és a NAP-csoportok aránya is a molekulában.

A (2-naftil)metil-védőcsoport eltávolítása oxidatív úton is megoldott.^{17,28} A reakciót egy ekvivalens DDQ-val (2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon) hajtották végre DKM : MeOH (4 : 1) reakcióelegyben, 6 óra alatt. A DKM mennyiségének növelése, nyomnyi víz jelenléte és a DDQ-ból 10% felesleg alkalmazása jelentősen meggyorsítja a reakciót; a reakcióidő 20-30 percre csökkenthető. Újabban fellelhetők olyan kísérleti leírások, amelyekben a metanolt teljesen kihagyják a reakcióközegeből, és DKM : víz = 9 : 1 kétfázisú rendszerben távolítják el DDQ-val a (2-naftil)metil-csoportot.³¹ A reakció ideje ugyancsak fél óra, és így elkerülhető a cukor α -metoxi- α -(2-naftil)-metilén vegyesacetáljának képződése, ami MeOH jelenlétében sokszor, mint köztermék izolálható.

3. EREDMÉNYEK

3.1 Célkitűzés

A wisconsini egyetem kémiai és biokémiai tanszékének munkatársai kutatásaik során azt tapasztalták, hogy alkoholos hidroxilcsoporttal rendelkező vegyületek *p*-metoxibenzilrel éteresített funkciójú szulfonamidra vihető katalitikus mennyiségű trifluormetánszulfonsav jelenlétében³². (4. ábra) Mivel a *p*-toluol-szulfonamidra (PTSA) két PMB vihető fel, ebből a reagensből 0,5 ekv. elegendő az étercsoport hasításához. Az *N*-metil-*p*-toluol-szulfonamid (NMPTSA) szintén alkalmas a PMB eltávolítására, ekkor 1 ekv. reagens szükséges a deprotektáláshoz.



4. ábra³²

A DE-MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportjában előzetesen végzett – bár spektrometriásan meg nem erősített – vizsgálatok azt mutatták, hogy a módszer alkalmas lehet (1-naftil)metil-csoport szelektív eltávolítására (2-naftil)metil-éter mellől, esetleg egyéb arilmetil-éter kötések hasítására is. Ennek megfelelően modellvegyületek előállítását terveztük, melyeken a fent említett reakció vizsgálhatóvá válik.

A kutatómunka célja monoszacharidok (1-naftil)metil-, és (2-naftil)metil-éter származékainak előállítása, továbbá étercsoportok [(9-antracénil)metil-, (1-naftil)metil-, (2-naftil)metil-, *p*-klórbenzil-, difenilmetil-, *p*-metoxibenzil-] relatív stabilitásának vizsgálata NMPTSA/TfOH reagenskombináció, valamint DDQ alkalmazása mellett.

3.2 Gyorstesztek – cukor-benzil-éterek hasítása

Az előző fejezetben ismertetett célnak megfelelően tíz különbözően szubsztituált metil- α -D-glükopiranozid modellmolekulát választottunk ki első körben. Ezen vegyületeket a kutatócsoport munkatársai állították elő korábbi vizsgálódásaik során, szerkezetükre jellemző, hogy az adott monoszacharid egységek 6-O-pozíciójában (9-antracénil)metil- (1), (1-naftil)metil- (2), (2-naftil)metil- (3), *p*-klórbenzil- (4), difenilmetil- (5), *p*-metoxibenzil- (6) vagy 4-O-helyzetben (1-naftil)metil- (7), (2-naftil)metil- (8), *p*-klórbenzil- (9), *p*-

metoxibenzilcsoport (**10**) található, valamint a többi OH-funkció indifferens O-Me-éterként blokkolt.

Valamennyi mintát mg-os mennyiségben penicillines üvegekbe helyeztük, majd 1.1 ekv. *N*-metil-*p*-toluolszulfonamid (NMPTSA) száraz DKM-os elegyét, végül pedig 0.1 ekv. TfOH abszolút CH₂Cl₂-nal készült oldatát csepegtettük hozzá. A reakciók végbemenetelét mintavételezést követő VRK-ás futtatással ellenőriztük minden félórán. (1. táblázat)

Az egyértelműen látszik, hogy a difenilmetil- (**5**) és *p*-metoxibenzilcsoport (**6**), (**10**) akár 30 perc alatt teljesen eltávolítható a helyzettől függetlenül. Előzetesen úgy gondoltuk, hogy az (1-naftil)metil- vs. (2-naftil)metil-származékok között jelentős különbség lesz a reaktivitást illetően az (1-naftil)metil-származék javára. A tesztek nem ezt igazolták: különbség gyakorlatilag nincs, az átalakulás pedig nem számottevő.

Korábbi eredményeinkben bízva, szeretnénk volna, ha a pusztán kromatográfiás adatok spektroszkópiai szerkezetigazolást is nyerne, így mentorom javaslatára az (1-naftil)metil- vs. (2-naftil)metil-származékok további vizsgálatát tűztük ki célul. Kísérleteinket a következő két szempont szerint építettük fel:

- a kutatás első lépcsőjét képezi az egy cukormolekulán belüli, de különböző benzil-típusú étercsoportok *relatív stabilitásának* vizsgálata,
- míg a másik sarkalatos pont az *eltávolíthatóság*, azaz a vagy csak (1-naftil)metil- vagy csak (2-naftil)metil-védőcsoporttal rendelkező szénhidrátok éterkötéseinek hasítása.

3.3 (1-Naftil)metil- és (2-naftil)metil-védőcsoport relatív stabilitásának vizsgálata

3.3.1 Ramnopiranozid-modellvegyület alkalmazása

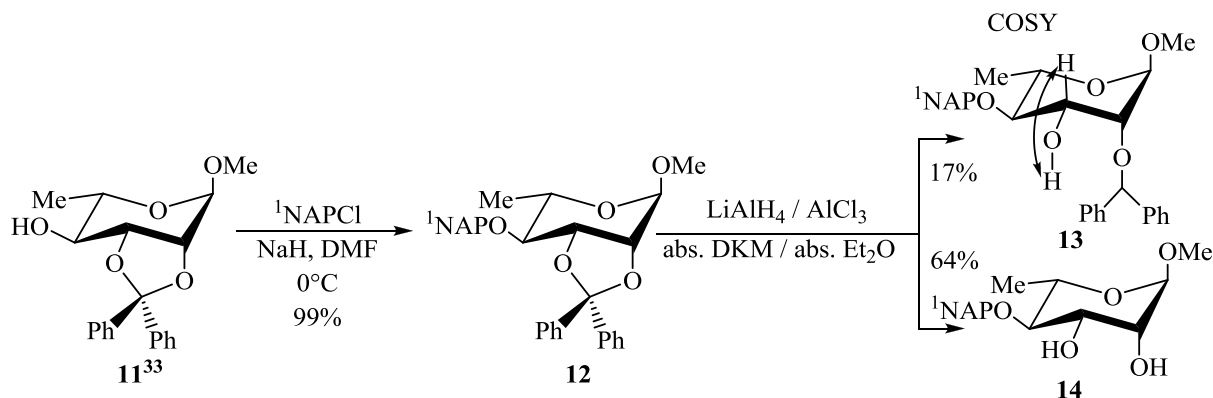
A szintézis kulcsvegyületének az irodalomból már ismert metil-2,3-O-(difenilmetilén)- α -L-ramnopiranozidot³³ (**11**) választottuk, melyet NaH-es deprotonálást követően először (1-naftil)metileztünk 1-klórmetil-naftalinnal dimetil-formamidban (DMF) 0 °C-on. A kapott **12**-es származék szimmetrikus dioxolán (difenilmetilén) acetáljának parciális hidrogenolízisét (**13**) alán reagenssel³³ – LiAlH₄-AlCl₃ 3:1 elegyével – szeretnénk volna megvalósítani. A hozam növelése érdekében azonban kénytelenek voltunk a LiAlH₄-AlCl₃ arányt közel 1:1 értékig növelni - ekkor a redukáló ágens klóralán (AlH₂Cl) - mivel az alán (AlH₃) nagyon

MINTA SZÁMA	SZERKEZETI KÉPLET	ÖSSZEG-KÉPLET	MOLEKULA-TÖMEG	30'	60'	90'
1		$C_{25}H_{30}O_6$	425.50	0%	<5%	<5%
2		$C_{21}H_{28}O_6$	376.44	0%	<5%	<5%
3		$C_{21}H_{28}O_6$	376.44	0%	0%	<3%
4		$C_{17}H_{25}ClO_6$	360.83	0%	0%	0%
5		$C_{23}H_{30}O_6$	402.48	~100%	100%	100%
6		$C_{18}H_{28}O_7$	356.41	~100%	100%	100%
7		$C_{21}H_{28}O_6$	376.44	0%	~5%	~5%
8		$C_{21}H_{28}O_6$	376.44	0%	0%	<3%
9		$C_{17}H_{25}ClO_6$	360.83	0%	0%	0%
10		$C_{18}H_{28}O_7$	356.41	~100%	100%	100%

1. táblázat

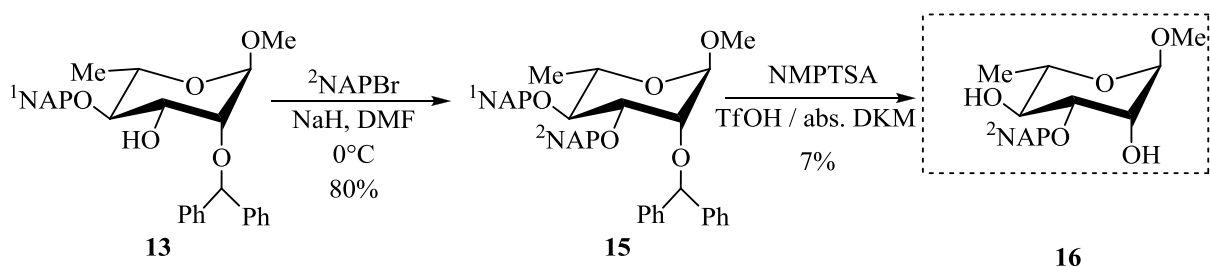
gyenge Lewis-sav jellege miatt az acetál-hidrogenolízis nem ment végbe. Esetünkben sajnos, túlságosan erélyesnek bizonyult, az acetálgűrűt közel teljesen lehasította (**14**) (5. ábra).

A **13**-as szerkezet azonosítása 2D-NMR-spektroszkópia (COSY, HSQC) segítségével történt, ahol az *axiális* éter/*ekvatoriális* hidroxilcsoport képződésére a *H*-3 –OH COSY-keresztcsúcsából következtettünk.



5. ábra

Az így nyert **13**-as származékot (2-naftil)metileztük, amihez a NaH-es deprotonálást követően ²NAPBr reagenst használtunk, így jutottunk jó hozammal a **15**-ös teljesen védett vegyülethez. A kritikus lépést a következő – NMPTSA-dal TfOH katalizátor jelenlétében végzett – átalakítás jelentette. Spektrometriás vizsgálatok szerint az izolált termék a metil-3-O-(2-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (**16**), bár a hozam nem számottevő, reméltük a reagenskoncentráció módosításával javítható. (6. ábra)

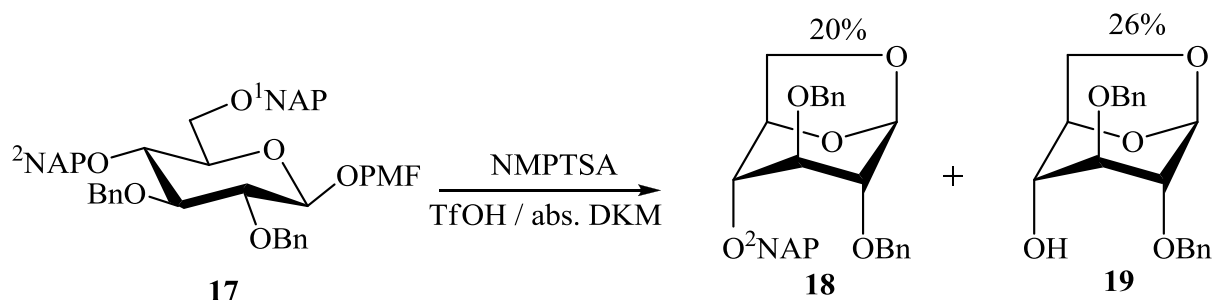


6. ábra

Úgy döntöttünk, kutatásaink további folytatásához új modellvegyület vizsgálata szükséges, ezért választásunk az irodalom számára eddig ismeretlen *p*-metoxifenil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(1-naftil)metil-4-*O*-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranozidra esett.

3.3.2 Glükopiranozid-modellvegyület vizsgálata

A szintézis kiindulási anyaga az irodalom számára eddig ismeretlen *p*-metoxifenil-2,3-di-*O*-benzil-6-*O*-(1-naftil)metil-4-*O*-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranozid* (**17**) volt, amelyet az előző fejezetben ismertetett módon NMPTSA reagenssel, savkatalizált reakcióban kívántunk továbbalakítani. (7. ábra)



7. ábra

A reakció komplex keveréket eredményezett, amelyből két terméket izoláltunk. Az alacsony hozamok miatt 2D NMR felvételeket nem készítettünk, de a rutin ^1H - és ^{13}C -NMR felvételekből is látható volt, hogy egyik vegyület sem tartalmaz *p*-metoxifenil aglikont. A termékek spektrális adatai alapján 1,6-anhidro-gyűrűs szerkezeteket valószínűsítettünk, és analóg vegyületek NMR adatainak tanulmányozása megerősítette feltevésünket. Ezek szerint a NMPTSA/TfOH reagenskombináció az anomer védőcsoporttal (a *p*-metoxifenil aglikonnal) is reakcióba lépett és a 6-os hidroxil-csoport regenerációját követően lehetőség nyílt 1,6-anhidro-vegyület (**18**) kialakulására. A teljesen védett **18** termék mellett jelentős mennyiségben izoláltunk 4-OH származékot (**19**) is, ami meglepő eredmény volt, hiszen korábban a **15** ramnozid modellvegyület reakciója és a tesztreakciók is azt mutatták, hogy a 2-naftilmetil-csoport ellenáll a NMPTSA/TfOH hasítási reakciónak.

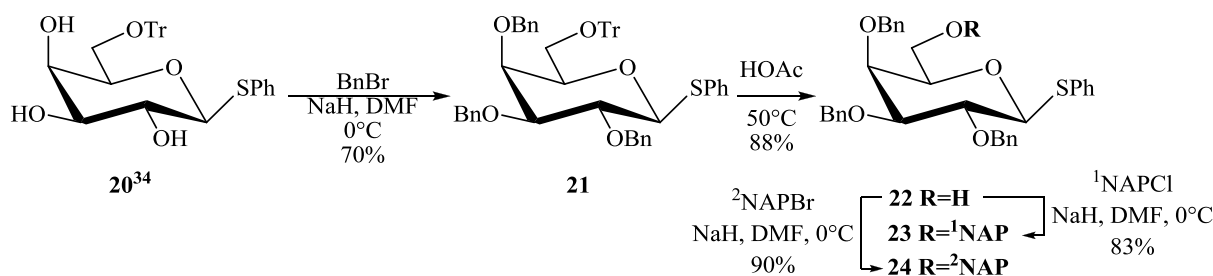
A szerkezetfelderítés problémáit látva, mentorom javaslatára stratégiát váltottunk, olyan galaktóz-származékok előállításához szükséges szintézisút kidolgozásába kezdünk, melyek vagy csak (1-naftil)metil- vagy csak (2-naftil)metil-védőcsoporttal rendelkeznek 6-*O*-pozícióban. A többi hidroxilcsoport és az anomer pozíció blokkolására pedig a reakció szempontjából indifferens csoportokat választottunk: az alkoholos hidroxilcsoportokat benzil-védőcsoporttal, az anomer helyzetet pedig feniltio-aglikonnal védtük.

* a kutatócsoport tagjai biztosították

3.4 ¹NAP- vagy ²NAP-védőcsoport eltávolíthatóságának vizsgálata

3.4.1 ¹NAP- vagy ²NAP-csoportot hordozó galaktóz-származékok előállítása

Az előző fejezet záróakkordjait figyelembe véve az elindulás kulcsvegyületének az irodalomból ismert fenil-6-O-tritil-1-tio- β -D-galaktopiranozidot³⁴ (**20**) választottuk, melyet először benzileztünk BnBr-dal DMF-ban (**21**), majd a primer hidroxilcsoport savas regenerációját követően jó hozammal izoláltuk a **22**-es vegyületet. Innen két párhuzamos lépés volt az OH-6 (1-naftil)metillel illetve (2-naftil)metillel történő blokkolása, melyhez a már korábban is használt aralkilezési körülményeket alkalmaztuk. Végül sikerrel izoláltuk a további vizsgálatokhoz nélkülözhetetlen **23**-as és **24**-es galaktóz-származékot. (8. ábra)

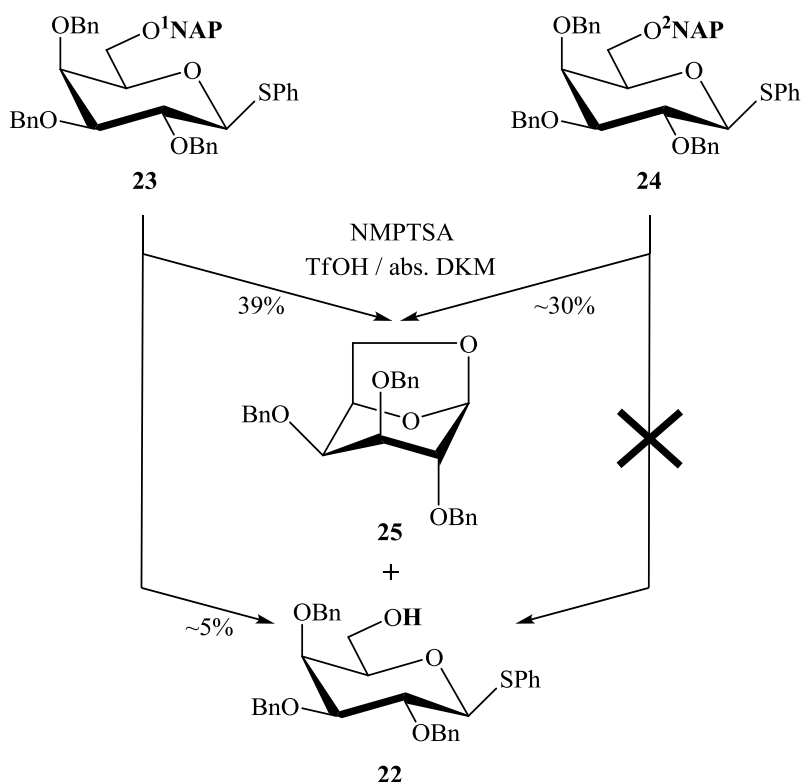


8. ábra

3.4.2 ¹NAP- vagy ²NAP-csoport eltávolíthatóságának vizsgálata

A fent említett két vegyülettel (**23**, **24**) végzett reakció kivitelezésére a már korábban is használt NMPTSA/TfOH reagensok szolgáltak. A **23**-as monoszacharid esetén a főtermék – 39%-os hozammal – újra az 1,6-anhidro-származék (**25**) lett. Meglepetésünkre, a várt 6-OH vegyület (**22**) olyan csekély mennyiségben keletkezett, hogy csak kromatográfiásan volt kimutatható, izolálni nem tudtuk. (9. ábra)

A **24**-es monoszacharid várakozásainknak megfelelően sokkal stabilabb volt NMPTSA/TfOH reagensekkel szemben; csak csekély mértékű átalakulást tapasztaltunk, de meglepő módon kizárólag az 1,6-anhidro-származék (**25**) képződött, a **22**-es vegyület nyomokban sem volt kimutatható. Itt feldolgozásra nem került sor, az eredményeket VRK-an értékeltük.



9. ábra

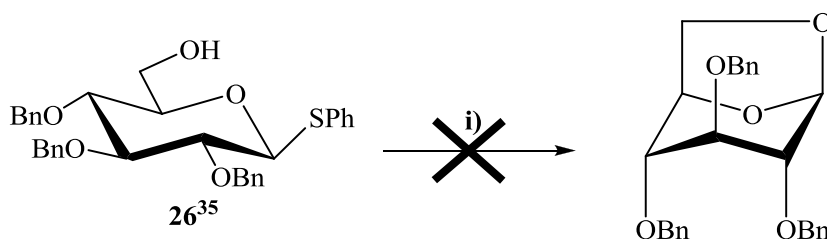
3.5 Kísérletek 1,6-anhidro-cukorszármazékok kialakulásában szerepet játszó szabad OH-csoport hatásának tanulmányozására

Korábban láttuk, hogy a hidroxilcsoportok savas regenerációját követően, azok helyzetétől és az aglikon jellegétől függően, lehetőség nyílik 1,6-anhidro-vegyületek képzésére NMPTSA/TfOH reagenskombináció jelenlétében. (3.3.2 fejezet) Szerettük volna közelebbről is megvizsgálni a reakció mechanizmusát, így egy a 6-os pozícióban szabad hidroxilcsoporttal rendelkező, a többi helyzetben pedig blokkolt feniltio-cukorral kísérleteztünk tovább. Választásunk az irodalomból már jól ismert fenil-2,3,4-tri-O-benzil-1-tio- β -D-glükopiranozidra³⁵ (26) esett. Kíváncsiak voltunk, a reagensok minősége és koncentrációi hogyan hatnak a reakció lefutására, így a mellékelt táblázat alapján készítettük elő azokat. (2/a. táblázat) Az egzakt leírást a **Kísérleti részben** (4. fejezet) feltüntetett 2/b. táblázat mutatja.

i)	m(26)	Reagens 1	Reagens 2
1.	100 mg	1 ekv. NMPTSA	0.2 ekv. TfOH
2.	100 mg	0.5 ekv. NMPTSA	0.2 ekv. TfOH
3.	100 mg	0.5 ekv. PTSA	0.2 ekv. TfOH

2/a. táblázat

Sajnos, a vártakkal ellentétben az 1,6-anhidrogyűrűs termék nem képződött. 4 óra elteltével a konverzió még mindig 5% alatt maradt, a képződött termékek mennyisége pedig kevésnek bizonyult a R_f-ok egyértelmű azonosításhoz. (10. ábra)



10. ábra

3.6 (1-Naftil)metil- és (2-naftil)metil-védőcsoport relatív stabilitásának vizsgálata NMPTSA/TfOH és oxidatív körülmények között

3.6.1 Feniltio-glükopiranozid modellvegyület szintézise

Nem adtuk fel. Úgy gondoltuk, hogy érdemes lenne megvizsgálni a két védőcsoport relatív stabilitását más aglikon (feniltio-) alkalmazása mellett és nemcsak NMPTSA/TfOH, hanem oxidatív reakciókörülmények (DDQ) biztosításával is. A tervezett származék (**28**) egy tiocukor, mely 6-os helyzetben (1-naftil)metil- a 4-es pozícióban pedig (2-naftil)metil-csoporttal szubsztituált, a 2-es illetve 3-as pozícióban pedig indifferens benzil-védőcsoporttal blokkolt. **28**-as vegyület szintézisét egyszerű aralkilezési eljárással kiviteleztük az irodalom számára ismeretlen fenil-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-glükopiranozid^{**} szubsztrát molekulából (**27**). (11. ábra)

3.6.2 Kísérletek (naftil)metil-csoportok hasítására NMPTSA/TfOH és oxidatív körülmények alkalmazásával

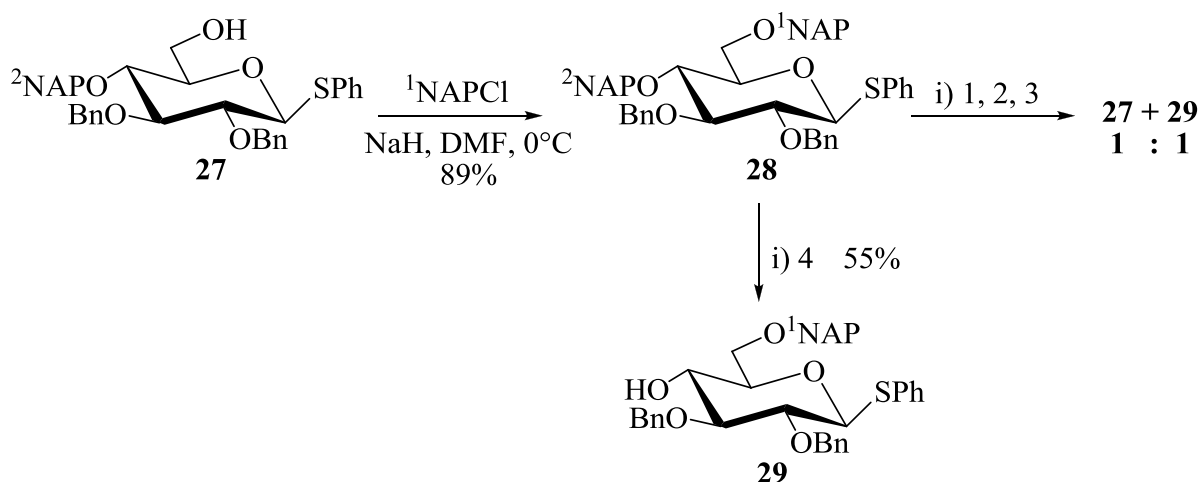
A reakciók lefutását több összeállításban is kívántuk vizsgálni, így különböző reakciókörülményeket és néhány koncentrációtartományt is beállítottunk, melyek felépítését a 3/a. táblázat szemlélteti. Az egzakt leírást a **Kísérleti részben** (4. fejezet) feltüntetett 3/b. táblázat mutatja.

^{**} a kutatócsoport tagjai biztosították

i)	m(28)	Reagens 1	Reagens 2
1.	113 mg	1 ekv. NMPTSA	0.2 ekv. TfOH
2.	113 mg	0.5 ekv. NMPTSA	0.2 ekv. TfOH
3.	113 mg	0.5 ekv. PTSA	0.2 ekv. TfOH
4.	85 mg	1.6 ekv. DDQ	H ₂ O

3/a. táblázat

Érdekes módon, az aglikon cseréje (lsd.: **3.3.2 fejezet**, 17-es vegyület) *glüko*-konfiguráció esetében egyértelműen gátolta az anhidro-származékok képződését, továbbá a *p*-toluol-szulfonamid reagensekkel végrehajtott savkatalizált reakciók [(i) 1, 2, 3] kromatogramjai világossá tették, hogy nincs számottevő különbség az (1-naftil)metil- és a (2-naftil)metil-csoport NMPTSA/TfOH illetve PTSA/TfOH reagensekkel végzett eltávolításában. Ezt arra alapozzuk, hogy valamennyi esetben [(i) 1, 2, 3] 1:1 arányban volt jelen a 4-OH (**29**) és 6-OH (**27**) termék. (11. ábra)



11. ábra

Általánosságban elmondható, hogy a NMPTSA-TfOH reagensekkel végzett kísérletek (1-naftil)metil-éterek szelektív eltávolítására ellentmondásos eredménnyel zárultak. Számos esetben játszódott le mellékreakció (1,6-anhidro-gyűrű kialakulása *p*-metoxifenil és feniltio aglikon esetén), és nagymértékű bizonytalanságot tapasztaltunk a ^2NAP -csoport stabilitásában (**15** és **17** vs **28** vegyület). A **28** származékkal végzett reakciók azt is bebizonyították, hogy a szulfonamid reagensek minőségének, ill. mennyiségének változtatása sem hozam, sem pedig konverziójavulást nem okoz, így a reakció ebben a formájában teljesen alkalmatlan mind az

1,6-anhidro-származékok előállítására, mind a (naftil)metil-csoportok konstitúciós izomériájából fakadó szerkezeti különbségek kiaknázására. Az anhidrogyűrűzárás potenciális lehetősége, illetve annak sokváltozós (aglikon minőség, szabad OH-csoport, konfiguráció) függvénye miatt, nem alkalmazható a szénhidrátkémia területén, hiszen a szubsztrátfüggetlenség alapkövetelmény az ortogonális csoportvédelem során. Azaz, a sok paraméternek köszönhetően csak adott cukorkonfigurációk és azok származékai jöhetnek számításba, kizárva ezzel a difenilmetil- és *p*-metoxibenzil-csoportok (**3.2 fejezet**) univerzális kialakítását, ill. szelektív hasítását.

Ahogy azt már korábban is írtuk (**2.1.4 fejezet**), a (2-naftil)metil-védőcsoport eltávolítása oxidatív úton is megoldott.^{17,28} A ²NAP-csoport 1.6 ekvivalens DDQ-val, DKM : H₂O (9 : 1) rendszerben, akár fél óra alatt szelektíven eltávolítható az ¹NAP-csoport mellől (**29**). A hozam jellemzően 70% fölötti, a konverzió ~100%, a reakcióelegy kompakt, egy termék van jelen. (11. ábra) Ez az eddig ismeretlen, új eredmény további lehetőséget nyit ¹NAP-, ²NAP-csoportok ortogonális csoportvédelemben alkalmazott kutatásainak jövőbeni iniciálására a szénhidrátkémia tárgykörében.

4. KÍSÉRLETI RÉSZ

A reakciók lefutását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, a termékek tisztaságát is így ellenőriztük. A vizsgálatokat Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) rétegen végeztük. Az anyagok detektálására UV-lámpa fénye ($\lambda_1 = 254$ nm és $\lambda_2 = 366$ nm), illetve 5%-os etanos kénsavoldatba történő merítés és 140 °C-ra melegítés szolgált. Oszlopkromatográfiás tisztításhoz és elválasztáshoz Kieselgel 60 adszorbenst alkalmaztunk. A szerves oldatokat MgSO₄-tal szárítottuk, majd csökkentett nyomáson, 40 °C-os vízfürdő alkalmazásával pároltuk be. Az optikai forgatóképesség mérések Perkin-Elmer 241 fényelektromos polariméteren, szobahőmérsékleten történtek. Ha más oldószer nincs megadva, a forgatóképesség értékek kloroformra vonatkoznak. Az NMR spektrumok felvétele Bruker DRX-360 (¹H 360.13 MHz, ¹³C 90.56 MHz) és Bruker DRX-500 (¹H 500.13 MHz, ¹³C 125.76 MHz) spektrométeren készültek CDCl₃ oldószerben Me₄Si belső standard alkalmazásával (Me₄Si: 0.00 ppm ¹H; CDCl₃: 77.00 ppm ¹³C).

A) Aralkilezési reakciók kivitelezésének általános módszere:

0.010 mol kiindulási cukorszármazék 15 ml száraz DMF-ban készült oldatát jeges vízfürdő segítségével 0 °C-ra hűtjük. Lehűlés után – szabad hidroxilsoportonként – 0.020 mol (2 ekv.) 60 %-os NaH-et adunk az elegyhez, és fél óráig kevertetjük. Ezután – szabad hidroxilsoportonként – 0.015 mol (1.5 ekv.) benzilbromidot, 1-klórmetil-naftalint vagy 2-brómmetil-naftalint csepegtetünk/adagolunk az oldathoz. A reakciók 2-3 óra alatt végbemennek. A NaH feleslegét néhány csepp metanol hozzáadásával elbontjuk, majd az oldatot 55 °C-os vízfürdőről vákuumban bepároljuk. A maradékot 300 ml diklórmétánban feloldjuk és 3 x 100 ml vízzel extraháljuk. A szerves fázist szárítva és bepárolva kapjuk a nyersterméket, amelyet – szükség szerint – kristályosítással, vagy oszlopkromatográfiával tisztítunk.

B) NMPTSA/TfOH reagensekkel végzett (naftil)metil-védőcsoport hasításának általános módszere:

0.10 mmol kiindulási vegyület 20 ml száraz DKM-ban készült oldatához 0.11 mmol (1.1 ekv.) NMPTSA-ot adagolunk, majd 0.02 mmol (0.2 ekv.) TfOH száraz DKM-nal készült oldatát csepegtetjük argon atmoszféra alkalmazása mellett. Így 0.5-1 órát kevertetjük, végül 5

ml TEA hozzáadásával a reakciót leállítjuk. A bepárlást követően a kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Gyorstesztetek – kísérletek metil-2,3,4-tri-O-metil-6-O-R- α -D-glükopiranozid és metil-2,3,6-tri-O-metil-4-O-R- α -D-glükopiranozid származékok R éterfunkcióinak (6-O-pozícióban (9-antracenil)metil- (1), (1-naftil)metil- (2), (2-naftil)metil- (3), p-klórbenzil- (4), difenilmetil- (5), p-metoxibenzil- (6) vagy 4-O-helyzetben (1-naftil)metil- (7), (2-naftil)metil- (8), p-klórbenzil- (9), p-metoxibenzilcsoport (10)) hasítására.

Valamennyi mintát mg-os mennyiségben penicillines üvegekbe helyezzük, majd 1.1 ekv. N-metil-p-toluolszulfonamid (NMPTSA) száraz DKM-os elegyét, végül pedig 0.1 ekv. trifluormetánszulfonsav (TfOH) abszolút CH₂Cl₂-nal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakciók végbemenetelét mintavételezést követő VRK-ás futtatással (nhexán : etil-acetát = 1 : 1) ellenőrizzük minden félórán. (4. táblázat)

Metil-2,3-O-(difenilmetilén)-4-O-(1-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (12)

2.00 g (5.85 mmol) metil-2,3-O-(difenilmetilén)- α -L-ramnopiranozidot³³ (11) **A) módszer** szerint ¹NAPCl-dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 95 : 5). A **12** színtelen szirup tömege 2.80 g (99 %); [α]_D -113.86 (c 0,60); ¹H NMR : δ (ppm) 8.09 (d, 1H, Ar-H), 7.83-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.61-7.45 (m, 6H, Ar-H), 7.36-7.26 (m, 7H, Ar-H), 7.15 (d, 1H, Ar-H), 5.35, 4.83 (2 x d, $J_{gem.}$ = 11.5 Hz, 2H, CH₂), 5.01 (s, 1H, H-1), 4.53 (t, J = 6.5, 6.5 Hz, 1H, H-4), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.65 (dd, 1H, H-3), 3.33-3.26 (m, 1H, H-5), 3.30 (s, 3H, OCH₃), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR : δ (ppm) 109.27 (C_{acetálos}), 97.99 (C-1), 80.47, 79.53, 76.31 és 64.39 (C-2, C-3, C-4 és C-5), 71.28 (CH₂), 54.70 (OCH₃), 17.56 (C-6).

Metil-2-O-(difenilmetil)-4-O-(1-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (13)

Metil-4-O-(1-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (14)

1.34 g (2.78 mmol) **12** 60 ml száraz DKM / száraz Et₂O 1 : 1 arányban készült elegyéhez 316 mg (8.34 mmol, 3 ekv.) LiAlH₄-ot és 512 mg (6.95 mmol, 2.5 ekv) AlCl₃-ot adunk. Reakcióidő: 6 óra. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, mossuk vízzel, a szerves fázist szárítjuk, szűrjük végül bepároljuk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográ-

metil-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -R- α -D-Glűp					<i>N</i> -metil- <i>p</i> -toluolszulfonamid			Trifluormetánszulfonsav					
Minta száma	R	m (mg)	M (g/mol)	n (μmol)	n (μmol)	1.1 ekv	m (mg)	V (μl)	n (nmol)	0.1 ekv	m (μg)	V (reag., nl)	V (oldat, μl)
1	⁹ ANT	1,5	400,46	3,75	4,12	0,8	459		375		56	33	33
2	¹ NAP	1,3	376,44	3,45	3,8	0,7	423		345		52	30	30
3	² NAP	1,3	376,44	3,45	3,8	0,7	423		345		52	30	30
4	PCB	1,9	360,83	5,27	5,79	1,1	645		527		79	46	46
5	DFM	1,5	402,48	3,73	4,1	0,8	457		373		56	33	33
6	PMB	1	356,41	2,81	3,09	0,6	344		281		42	25	24

metil-2,3,6-tri- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -R- α -D-Glűp					<i>N</i> -metil- <i>p</i> -toluolszulfonamid				Trifluormetánszulfonsav				
Minta száma	R	m (mg)	M (g/mol)	n (μmol)	n (μmol)	1.1 ekv	m (mg)	V (μl)	n (nmol)	0.1 ekv	m (μg)	V (reag., nl)	V (oldat, μl)
7	¹ NAP	2,8	376,44	7,44	8,18	1,5	911		744		112	65	65
8	² NAP	1,9	376,44	5,05	5,55	1,0	618		505		76	44	44
9	PCB	1	360,83	2,77	3,05	0,6	339		277		42	24	24
10	PMB	1,1	356,41	3,09	3,39	0,6	378		309		46	27	27

M (NMPTSA, Da): 185
M (TfOH, Da): 150
d (TfOH, g/ml) 1,72

Σ m (mg): 8,3
Átlag (mg): 0,8
c (mg/ml) 1,7

Σ V (nl): 356
Átlag(nl): 36
c (μl/ml): 1

4. táblázat

fiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 75 : 25). A **13** színtelen szirup tömege 222 mg (17 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.92 (d, 1H, Ar-H), 7.82-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.44-7.15 (m, 14H, Ar-H), 5.66 (s, 1H, Ph_2CH), 5.37, 5.08 (2 x d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1), 3.96-3.94 (m, 1H, H-3), 3.82-3.81 (m, 1H, H-2), 3.68-3.67 (m, 2H, H-4, H-5), 3.22 (s, 3H, OCH_3), 1.23-1.21 (m, 1H, OH), 1.22 (d, $J = 4$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 99.95 (C-1), 82.36 ($\text{C}_{\text{tercier}}$), 80.17 (C-4), 78.46 (C-3), 73.06 (CH_2), 68.61 (C-2), 67.10 (C-5), 54.48 (OCH_3), 17.95 (C-6).

A **14** színtelen szirup tömege 563 mg (64 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 8.12 (d, 1H, Ar-H), 7.82 (d, 1H, Ar-H), 7.77 (d, 1H, Ar-H), 7.52-7.37 (m, 4H, Ar-H), 5.25, 5.07 (2 x d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 2H, CH_2), 4.60 (s, 1H, H-1), 3.93-3.90 (m, 1H, H-3), 3.872-3.868 (m, 1H, H-2), 3.69-3.66 (m, 1H, H-5), 3.44 (t, $J = 9.0$, 9.0 Hz 1H, H-2), 3.27 (s, 3H, OCH_3), 3.01 (bs, 1H, OH), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3), 1.24-1.21 (m, 1H, OH); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 100.38 (C-1), 81.22 (C-4), 72.88 (CH_2), 71.59, 71.05, 66.98 (C-2, C-3, C-5), 54.61 (OCH_3), 17.92 (C-6).

Metil-2-O-(difenilmetil)-4-O-(1-naftil)metil-3-O-(2-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (15)

180 mg (0.37 mmol) **13**-at **A) módszer** szerint $^2\text{NAPBr}$ -dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 85 : 15). A **15** barna szirup tömege 186 mg (80 %); $[\alpha]_{\text{D}} -38.41$ (c 0,07); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.92 (d, 1H, Ar-H), 7.82-7.74 (m, 6H, Ar-H), 7.52-7.32 (m, 11H, Ar-H), 7.21-7.15 (m, 6H, Ar-H), 5.62 (s, 1H, Ph_2CH), 5.39, 5.09 (2 x d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 2H, (1-naftil) CH_2), 4.87-4.79 (m, 2H, (2-naftil) CH_2), 4.63 (d, $J = 1$ Hz, 1H, H-1), 3.96 (dd, $J = 9.0$, 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.86 (t, $J = 8.5$, 8.5 Hz, 1H, H-4), 3.65-3.63 (m, 2H, H-2, H-5), 3.19 (s, 3H, OCH_3), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH_3); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 98.94 (C-1), 82.83, 80.86, 77.64, 75.72, 67.86 (C-2, C-3, C-4, C-5, $\text{C}_{\text{tercier}}$), 72.98, 72.80 (2x CH_2), 54.47 (OCH_3), 18.12 (C-6).

Metil-3-O-(2-naftil)metil- α -L-ramnopiranozid (16)

100 mg (0.160 mmol) **15**-öt **B) módszer** szerint NMPTSA/TfOH reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 85 : 15). A **16** színtelen szirup tömege 3.6 mg (7 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.84-7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.48 (bs, 3H, Ar-H), 4.90, 4.68 (2 x d, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 2H, (2-naftil) CH_2), 4.79 (s, 1H, H-1), 3.77-3.44 (m, 4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 1.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H, CH_3).

1,6-Anhidro-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil- β -D-glükopiranoz (18)

1,6-Anhidro-2,3-di-O-benzil- β -D-glükopiranoz (19)

100 mg (0.134 mmol) **17***-et **B) módszer** szerint NMPTSA/TfOH reagáltatunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítjuk (DKM : aceton = 99 : 1). A **18** színtelen szirup tömege 13 mg (20 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.85-7.73 (m, 5H, Ar-H), 7.50-7.47 (m, 3H, Ar-H), 7.33-7.25 (m, 7H, Ar-H), 7.20-7.18 (m, 2H, Ar-H), 5.47 (s, 1H, H-1), 4.78-4.70 (m, 2H, CH_2), 4.61 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H, CH_2), 4.44-4.36 (m, 2H, CH_2), 3.89 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.37 (d, $J = 16$ Hz, 2H); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 100.59 (C-1), 76.74, 76.12, 76.08, 74.42 (C-2, C-3, C-4, C-5), 72.01, 71.78, 71.36 (3x CH_2), 65.38 (C-6).

A **19** színtelen szirup tömege 12 mg (26 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.35-7.26 (m, 10H, Ar-H), 5.44 (s, 1H, H-1), 4.53-4.42 (2x m, 4H, 2x CH_2), 4.21 (d, $J = 7$ Hz 1H), 3.74 (t, $J = 6.5$, 6.5 Hz, 1H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 1.60 (bs, 1H, OH); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 100.33 (C-1), 76.50, 76.20, 74.17, 68.65 (C-2, C-3, C-4, C-5), 72.00, 71.86 (2x PhCH_2), 64.74 (C-6).

Fenil-2,3,4-tri-O-benzil-6-O-tritil-1-tio- β -D-galaktopiranozid (21)

1.00 g (1.92 mmol) fenil-6-O-tritil-1-tio- β -D-galaktopiranozidot³⁴ (**20**) **A) módszer** szerint BnBr-dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 9 : 1). A **21** fehér szirup tömege 1.04 g (70 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.55-7.12 (35H, Ar-H), 4.86 (d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 1H, 0.5x PhCH_2), 4.77-4.68 (m, 3H, 1.5x PhCH_2), 4.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-1), 4.58 (d, $J_{\text{gem}} = 9.5$ Hz, 1H, 0.5x PhCH_2), 4.51 (d, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, 1H, 0.5x PhCH_2), 3.91-3.87 (m, 2H, H-2, H-5), 3.59-3.55 (m, 1H, H-6a), 3.52 (dd, $J = 9.0$, 2.5 Hz, 1H, H-3), 3.33 (t, $J = 6.0$, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.24-3.21 (m, 1H, H-6b), ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 87.55 (C-1), 86.91 ($\text{C}_{\text{kvaterner}}$), 84.11, 77.58, 77.27, 73.96 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.53, 74.08, 72.83 (3x PhCH_2), 62.89 (C-6).

* a kutatócsoport tagjai biztosították

Fenil-2,3,4-tri-O-benzil-1-tio-β-D-galaktopiranozid (22)

1.04 g (1.33 mmol) **21**-et oldjuk 100 ml 80 %-os ecetsavban, majd 50 °C-on 3 órahosszát refluxáltatjuk, végül bepároljuk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 6 : 4). A **22** fehér szirup tömege 634 mg (88 %); ¹H NMR : δ(ppm) 7.55-7.19 (20H, Ar-H), 4.96 (d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 1H, 0.5x PhCH₂), 4.82-4.74 (m, 4H, 1.5xPhCH₂, H-1), 4.65-4.61 (m, 2H, PhCH₂), 3.95 (t, $J = 9.5$, 9.5 Hz, H-2), 3.84-3.80 (m, 2H, H-5, H-6a), 3.59 (dd, $J = 9.0$, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.54-3.51 (m, 1H, H-6b), 3.43 (t, $J = 6.0$, 6.0 Hz, 1H, H-4), 1.85 (bs, 1H, OH); ¹³C NMR : δ(ppm) 87.60 (C-1), 84.19, 78.77, 77.41, 73.29 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.59, 74.15, 72.95 (3x PhCH₂), 62.15 (C-6).

Fenil-2,3,4-tri-O-benzil-6-O-(1-naftil)metil-1-tio-β-D-galaktopiranozid (23)

275 mg (0.5 mmol) **22**-t **A) módszer** szerint ¹NAPCl-dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 9 : 1). A **23** színtelen szirup tömege 282 mg (83 %); ¹H NMR : δ(ppm) 8.07-7.11 (27H, Ar-H), 4.95 (d, $J_{\text{gem}} = 12$ Hz, 1H, 0.5x CH₂), 4.88-4.84 (m, 2H, CH₂), 4.77-4.60 (m, 5H, 2xCH₂, H-1), 4.42 (d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 1H, 0.5x CH₂), 3.93-3.89 (m, 2H, H-2, H-5), 3.73-3.72 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.57 (t, $J = 6.5$, 6.0 Hz, 1H, H-4), 3.54-3.52 (m, 1H, H-3); ¹³C NMR : δ(ppm) 87.65 (C-1), 84.18, 77.28, 77.25, 73.53 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.57, 74.28, 72.56, 72.02 (4x CH₂), 68.67 (C-6).

Fenil-2,3,4-tri-O-benzil-6-O-(2-naftil)metil-1-tio-β-D-galaktopiranozid (24)

275 mg (0.5 mmol) **22**-t **A) módszer** szerint ²NAPBr-dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 9 : 1). A **24** színtelen szirup tömege 307 mg (90 %); ¹H NMR : δ(ppm) 7.82-7.14 (27H, Ar-H), 4.95 (d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz, 1H, 0.5x CH₂), 4.79-4.55 (m, 8H, 3.5xCH₂, H-1), 3.98-3.92 (m, 2H, H-2, H-5), 3.72-3.59 (m, 4H, H-3, H-4, H-6a, H-6b); ¹³C NMR : δ(ppm) 87.68 (C-1), 84.16, 77.34, 77.28, 73.59 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.59, 74.40, 73.66, 72.69 (4x CH₂), 68.79 (C-6).

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-O-benzil- β -D-galaktopiranoz (25)

222 mg (0.325 mmol) **23**-at **B) módszer** szerint NMPTSA/TfOH reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 8 : 2). A **25** színtelen szirup tömege 68 mg (39 %); $[\alpha]_D -39.25$ (c 0.32); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 7.32-7.24 (15H, Ar-H), 5.36 (s, 1H, H-1), 4.60-4.40 (m, 8H), 3.88 (t, $J = 4, 4$ Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 100.16 (C-1), 76.38, 74.24, 73.14, 72.68 (C-2, C-3, C-4, C-5), 72.96, 72.08, 71.05 (3x PhCH₂), 64.27 (C-6).

Kísérletek 1,6-anhidro-származék kialakulásában szerepet játszó szabad OH-csoport hatásának tanulmányozására

Valamennyi reakció [(i) 1, 2, 3] a 2/b. táblázat adatait felhasználva a **B) módszer** szerint lett kivitelezve, az eredményeket pedig kromatográfiásan értékeltük ki.

i)	m(26 ³⁵)	n(26 ³⁵)	Reagens 1	Reagens 2: 10 (v/v)% TfOH/abs. DKM	Oldószer: abs. DKM
1.	100 mg	0.184 mmol	34 mg (1 ekv.) NMPTSA	32 μl (0.2 ekv.)	10 ml
2.	100 mg	0.184 mmol	17 mg (0.5 ekv.) NMPTSA	32 μl (0.2 ekv.)	10 ml
3.	100 mg	0.184 mmol	16 mg (0.5 ekv.) PTSA	32 μl (0.2 ekv.)	10 ml

2/b. táblázat

Fenil-2,3-di-O-benzil-6-O-(1-naftil)metil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-glükopiranozid (28)

530 mg (0.895 mmol) fenil-2,3-di-O-benzil-4-O-(2-naftil)metil-1-tio- β -D-glükopiranozidot^{**} (**27**) **A) módszer** szerint $^1\text{NAPCl}$ -dal reagáltatunk. A nyersterméket Celit-re párolva oszlopkromatográfiával tisztítjuk (nhexán : etil-acetát = 7 : 3). A **28** színtelen szirup tömege 576 mg (89 %); ^1H NMR : $\delta(\text{ppm})$ 8.12-7.14 (29H, Ar-H), 5.10 (d, $J_{\text{gem}} = 12.5$ Hz, 1H, 0.5xCH₂), 4.91-4.83 (m, 5H), 4.73 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J_{\text{gem}} = 11.5$ Hz 1H, 0.5xCH₂), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H); ^{13}C NMR : $\delta(\text{ppm})$ 87.44 (C-1), 86.74, 80.78, 79.03, 77.63 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.72, 75.32, 74.85, 71.84 (4x CH₂), 68.88 (C-6).

^{**} a kutatócsoport tagjai biztosították

Kísérletek (naftil)metil-csoportok hasítására savas és oxidatív körülmények alkalmazásával

A savas körülmények [(i) 1, 2, 3] között végzett reakciók a 3/b. táblázat adatait felhasználva a **B) módszer** szerint lettek kivitelezve, az eredményeket pedig VRK-an értékeltük ki.

i)	m(28)	n(28)	Reagens 1	Reagens 2: 10 (v/v)% TfOH/abs. DKM	Oldószer : abs. DKM
1.	113mg	0.154 mmol	29 mg (1 ekv.) NMPTSA	27 μ l (0.2 ekv.)	10 ml
2.	113mg	0.154 mmol	14 mg (0.5 ekv.) NMPTSA	27 μ l (0.2 ekv.)	10 ml
3.	113mg	0.154 mmol	26 mg (0.5 ekv.) PTSA	27 μ l (0.2 ekv.)	10 ml

i)	m(28)	n(28)	Reagens 1	Reagens 2	Oldószer : DKM
4.	85 mg	0.116 mmol	42 mg (1.6 ekv.) DDQ	2 ml H ₂ O	18 ml

3/b. táblázat

Fenil-2,3-di-O-benzil-6-O-(1-naftil)metil-1-tio- β -D-glükopiranozid (29)

A 3/b. táblázat adatait [(i) 4] felhasználva 85 mg (0.116 mmol) **28** kiindulási cukorszármazék 20 ml DKM : H₂O = 9 : 1 rendszerben készült oldatához, erős kevertetés mellett 42 mg (1.6 ekv.) DDQ-t adunk. Az emulziós oldat sárga, majd mélyülő zöldebbarna színt vesz fel a reakció előrehaladtával. 1.5 óra elteltével az elegyet DKM-nal hígítjuk és rázótolcsérben 3 x telített NaHCO₃-oldattal extraháljuk, miközben a szerves fázis elszíntelenedik. A szerves oldat szárítása és bepárlása után oszlopkromatográfiával tisztítjuk (DKM : etil-acetát = 98 : 2) a nyersterméket.). A **29** szintelen szirup tömege 50 mg (55 %); $[\alpha]_D -19.67$ (c 0.14); ¹H NMR : δ (ppm) 8.11-7.15 (22H, Ar-H), 5.06, 4.96 (2x d, $J_{gem} = 12$ Hz, 2H, CH₂), 4.91-4.87 (m, 2H, CH₂), 4.75-4.72 (m, 2H, CH₂), 4.67 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-1), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 9, 8.5$ Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 3H), 2.41 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, OH); ¹³C NMR : δ (ppm) 87.69 (C-1), 86.10, 80.46, 78.20, 71.45 (C-2, C-3, C-4, C-5), 75.40, 75.34, 72.09, 71.84 (3x CH₂), 70.13 (C-6).

5. ÖSSZEFOGLALÁS

A cukrok (szénhidrátszármazékok) - polifunkciós vegyületek lévén - legegyszerűbb átalakítása is védőcsoportok alkalmazását igényli. A szénhidrátkémiában általánosan alkalmazott éter-, észter- és acetálcsoportok közül nagyon gyakran használják a benziléter-típusú védőcsoportokat, mivel savas és bázikus reakciókörülmények között stabilak, glikozilezési reakciókban növelik a reakcióképességet, és eltávolításuk nem igényel drasztikus körülményeket. A DE-MTA Szénhidrátkémiai Kutatócsoportban régóta folynak a természetben fellelhető glikokonjugátumok cukor részeinek szintézisére irányuló kutatások. A változatosan kapcsolódó oligoszacharidok előállítását nagymértékben segítené elő új és szelektív éter típusú védőcsoportmanipuláció.

A kutatómunka célja monoszacharidok (1-naftil)metil-, és (2-naftil)metil-éter származékainak előállítása, és étercsoportok [(9-antracenil)metil-, (1-naftil)metil-, (2-naftil)metil-, *p*-klórbenzil-, difenilmetil-, *p*-metoxibenzil-] relatív stabilitásának vizsgálata N-metil-*p*-toluolszulfonamid/trifluormetánszulfonsav (NMPTSA/TfOH) reagenskombináció, illetve 2,3-diklór-5,6-dicián-1,4-benzokinon (DDQ) alkalmazása mellett. Vékonyréteg-kromatográfiával követett tesztreakciókból egyértelműen látszott, hogy a difenilmetil- (5) és *p*-metoxibenzilcsoport (6), (10) akár 30 perc alatt teljesen eltávolítható primer és szekunder helyzetből egyaránt, míg az érdeklődésünk középpontjában lévő (1-naftil)metil- vs. (2-naftil)metil-származékok között nem adódott jelentős reaktivitásbeli különbség.

Reménykedésre adott okot, hogy egy ramnopiranóz származék (15) vizsgálata esetén – gyenge hozammal ugyan – de képesek voltunk ¹NAP-csoportot szelektíven ²NAP-csoport mellől hasítani. Azonban hamar kiderült, hogy hidroxilcsoportok regenerációját követően, azok helyzetétől és az aglikon minőségétől függően, lehetőség nyílik 1,6-anhidro-vegyületek (18, 19, 25) képzésére is NMPTSA/TfOH reagenskombináció jelenlétében. E kísérleti tapasztalat alapján feltételeztük, hogy az NMPTSA/TfOH reagens felhasználható 1,6-anhidro-vegyületek előállítására. Sajnos, a vártakkal ellentétben a reakció nem játszódott le.

Egy új modellvegyület (28) vizsgálata során világossá vált, hogy nincs számottevő különbség az ¹NAP- és a ²NAP-csoport NMPTSA/TfOH [(i) 1, 2] illetve PTSA/TfOH [(i) 3] reagensekkel végzett eltávolításában. Ezt arra alapozzuk, hogy valamennyi esetben [(i) 1, 2, 3] 1:1 arányban volt jelen a 4-OH (29) és 6-OH (27) termék. Végezetül elmondható tehát, hogy a reagens minőségének ill. mennyiségének változtatása sem hozam, sem pedig konverziójavulást nem okoz, így a reakció ebben a formájában teljesen alkalmatlan mind az 1,6-anhidro-származékok előállítására, mind a (naftil)metil-csoportok konstitúciós izomériájából fakadó szerkezeti különbségek kiaknázására. Ugyanakkor az elvégzett vizsgálatok jelenős új eredményt is hoztak: a ²NAP-étert sikerült jó hozammal szelektíven eltávolítani DDQ-nal ¹NAP-csoport mellől.

6. SUMMARY

The most simple transformation of sugars (carbohydrate derivatives) demands protecting groups' application because of their polyfunctional features. Among the ether-, ester- and acetal-groups applied universally in the carbohydrate chemistry, benzyl-ethers are used especially often, since they are stable under acidic and basic conditions, increase the reactivity in glycosylation, and their removal does not require drastic conditions.

The Carbohydrate Research Group of the Hungarian Academy of Sciences has been dealing with synthesis of carbohydrate derivatives of naturally occurring glycoconjugates for a long time. A new selective manipulation with an ether-type protecting group would make remarkable progress in the production of structurally diverse oligosaccharides.

The aim of the research work was the synthesis of (1-naphthyl)methyl- and (2-naphthyl)methyl-derivatives of monosaccharides, as well as the examination of the relative stability of ether-groups [(9-antracenyl)methyl-, (1-naphthyl)methyl-, (2-naphthyl)methyl-, *p*-chlorobenzyl-, diphenylmethyl-, *p*-methoxybenzyl-] against *N*-methyl-*p*-toluenesulfonamide-trifluoromethanesulfonic acid (NMPTSA/TfOH) system. Test reactions of the arylmethyl substituted sugar derivatives with NMPTSA/TfOH monitored by TLC revealed that diphenylmethyl- (**5**) and *p*-methoxybenzyl-group (**6**), (**10**) could be totally removed in half an hour, independently of the position of the ether group, and there was no considerable difference in the reactivity of (1-naphthyl)methyl- vs. (2-naphthyl)methyl-derivatives.

In the course of an examination of a methyl α -L-rhamnopyranoside derivative (**15**) we were capable to split off ¹NAP-group selectively while ²NAP-group remained intact, and, despite the low yield, it gave rise to hope. However, it came to light soon, that following the regeneration of the hydroxyl-groups in the presence of NMPTSA/TfOH reagent combination, an opportunity presents itself to constitute 1,6-anhydro-compound depending on the position of OH-group and the quality of the aglycone. Unfortunately, we did not manage to utilize the reagents for the formation of 1,6-anhydro derivatives as we expected. (**chapter 3.5**)

By the investigation of a new model compound (**28**), we could finally understand, that there is not a significant difference in the cleavage of NAP-groups under these conditions. After all, it was found, that the change of the quality or the quantity of the reagents does not improve the conversion or the yield. So the reaction – in this form – is completely unsuitable for the production of 1,6-anhydro compounds, also onto the exploitation of structural differences of ¹NAP- and ²NAP-groups.

At the same time, applying DDQ as the reagent the ²NAP-group could be selectively removed in the presence of ¹NAP-ether.

7. IRODALOMJEGYZÉK

- 1) Brimacombe, J. S., Methods Carbohydr. Chem., (1972). 6, 376.
- 2) Rana, S. S., Vig, R. and Matta, K. L. (1982-83). J. Carbohydr. Chem., 1, 261.
- 3) Wessel, H-P., Iversen, T. and Bundle, D. R. (1985). J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2247.
- 4) Jensen, H. S., Limberg, G. and Pedersen, C. (1997). Carbohydr. Res., 302, 109.
- 5) Liotta, L. J. and Ganem, B. (1989). Tetrahedron Lett., 30, 4759.
- 6) Berry, J. M. and Hall, L. D. (1976). Carbohydr. Res., 47, 307.
- 7) David, S., Hanessian, S. (1985). Tetrahedron, 41, 643.
- 8) Anwer, M. K. and Spatola, A. F. (1980). Synthesis, 929.
- 9) Bieg, T. and Szeja, W. (1985). Synthesis, 929.
- 10) Rodebaugh, R., Debenham, J. S. and Fraser-Reid, B. (1996). Tetrahedron Lett., 37, 5477.
- 11) Kartha, K. P. R. and Field, R. A. (1997). Tetrahedron, 53, 11753.
- 12) Yang, G., Ding, X. and Kong, F. (1997). Tetrahedron Lett., 38, 6725.
- 13) Alzeer, J. and Vasella, A. (1995). Helv. Chim. Acta, 78, 177.
- 14) Takaku, H., Kamaike, K. and Tsuchiya, H. (1984). J. Org. Chem., 49, 51.
- 15) Kunz, H. and Unverzagt, C. (1992). J. prakt. Chem., 334, 579.
- 16) Nakajima, N., Horita, K., Abe, R. and Yonemitsu, I. (1988). Tetrahedron Lett., 29, 4139.
- 17) Oikawa, Y., Yoshioka, T. and Yonemitsu, O. (1982). Tetrahedron Lett., 23, 885.
- 18) Classon, B., Garegg, P. J. and Samuelsson, B. (1984). Acta Chem. Scand., B38, 419.
- 19) Johansson, R. and Samuelsson, B. (1984). J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 2371.
- 20) Horatia, K., Yoshioka, T., Tanaka, T., Oikawa, Y. and Yonemitsu, O. (1986). Tetrahedron, 42, 3021.
- 21) Yan, L. and Khane, D. (1995). Synlett, 523.
- 22) Yu, W., Su, M., Gao, X., Yang, Z. and Jin, Z. (2000). Tetrahedron Lett., 41, 4015.
- 23) Daragics K., Fügedi P. (2009). Tetrahedron Lett., 50, 2914-2916.
- 24) Szabó Zoltán, A citoplazmában előforduló glikoprotein pentaszacharid szénhidrát-részének szintézise (doktori (PhD) értekezés), (2007). 28.
- 25) Sarkar, A. K., Rostand, K. S., Jain, R. K., Matta, K. L., Esko, J. D. (1997). J. Biol. Chem., 272, 25608-25616.
- 26) Gaunt, M. J., Yu, J., Spencer, J. B. (1998). J. Org. Chem., 63, 4172-4173.

- 27) Gaunt, M. J., Boschetti, C. E., Yu, J., Spencer J. B. **(1999)**. Tetrahedron Lett., 40, 1803-1806.
- 28) Xia, J., Abbas, S. A., Locke, R. D., Piskorz, C. F., Alderfer, J. L., Matta K. L. **(2000)**. Tetrahedron Lett., 41, 169-173.
- 29) Xia, J., Piskorz, C. F., Alderfer, J. L., Locke, R. D., Matta K. L. **(2000)**. Tetrahedron Lett., 41, 2773-2776.
- 30) Liao, W., Locke, R. D., Matta K. L. **(2000)**. Chem. Comm., 369-370.
- 31) Crich, D., Hutton, T. K., Banerjee, A., Jayalath, P., Picione J. **(2005)**. Tetrahedron: Asymmetry, 16, 105-119.
- 32) Hinklin, R. J., Kiessling, L. L. **(2002)**. Org. Lett., 4, 1131-1133.
- 33) Borbás, A., Hajkó, J., Kajtar-Peredy, M., Lipták, A. **(1993)**. Carbohydr. Chem., 12, 191-200.
- 34) Ziegler, T., Dettmann, R., Ariffadhillah, Zettl, U. **(1999)**. Carbohydr. Chem., 18, 1079-1095.
- 35) Rusu, V. et al **(2002)**. Revista de Chimie (Bucharest, Romania), 53, 848-850.

8. FÜGGELÉK

I. Rövidítések jegyzéke:

- δ - kémiai eltolódás
- $[\alpha]_D$ – optikai forgatóképesség érték
- AgOTf – ezüst-triflát
- Ar – aromás
- arom. – aromás
- Bn – benzil
- bs – kiszélesedett szingulett
- c – koncentráció
- d – dublett
- dd – dupla dublett
- DDQ – 5,6-dicián-2,3-diklór-1,4-benzokinon
- DKM – diklórmétán (CH_2Cl_2)
- ekv. – ekvivalens
- J – csatolási állandó
- M – molekulatömeg
- m – multiplett
- Me – metil
- n – normál (szénláncú)
- ^1NAP – (1-naftil)metil
- ^2NAP – (2-naftil)metil
- NMPTSA – *N*-metil-*p*-toluolszulfonamid
- NMR – mágneses magrezonancia spektroszkópia
- PCB – *p*-klórbenzil
- Ph – fenil
- PMB – *p*-metoxibenzil
- PMF – *p*-metoxifenil

- ppm – milliommód rész (parts per million)
- PTSA – *p*-toluolszulfonamid
- s – szingulett
- t – triplett
- TEA – trietilamin
- Tf – trifluormetánszulfonil (triflil)
- THF – tetrahidrofurán
- TMSOTf – trimetilszilil-triflát
- VRK – vékonyréteg-kromatográfia

