

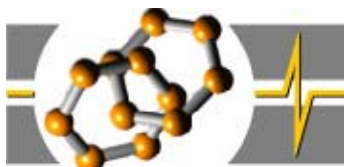
BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM
VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR
OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA

Ortogonalis védőcsoport-stratégia heparin és heparán-szulfát oligoszacharidok szintézisére

Tézisfüzet

Szerző: Daragics Katalin

Témavezető: Dr. Fügedi Péter



Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Kutatóközpont

Biomolekuláris Kémiai Intézet

Szénhidrátkémiai Osztály

2010.

1. BEVEZETÉS

1.1. Heparin oligoszacharidok szintézise

A heparin (H) és rokon vegyülete a heparán-szulfát (HS) a glikózaminoglikánok családjába tartozó, heterogén szerkezetű, lineáris poliszacharidok.¹⁻³ Fontos szerepük van a legkülönbözőbb biológiai felismerési folyamatokban. Az egyes fehérjék a H/HS poliszacharidláncok különböző szerkezetű kisebb oligoszacharid egységeihez képesek kötődni, és ez a kölcsönhatás számos esetben rendkívül specifikus. A specifikus kölcsönhatásokért nem a komplex glikokonjugátum makromolekula egésze, hanem annak valamilyen kisebb oligoszacharid egysége a felelős.

A heparin-fehérje kölcsönhatások tanulmányozásához elengedhetetlen homogén szerkezetű heparin oligoszacharidok előállítása. A kívánt oligoszacharidokhoz csak kémiai szintézissel juthatunk, mivel a természetes heparin degradációja nem vezet egységes termékhez.

1.1.1. Szintézisstratégiák heparin és heparán-szulfát oligoszacharidok előállítására

A heparin oligoszacharidok szintézisére alkalmas első védőcsoport-stratégiát *Sinay* és munkatársai⁴ dolgozták ki. A védett oligoszacharidok esetében, a végtermékben szulfatált hidroxil csoportok acetilezve, míg a végtermékben nem szulfatált hidroxil csoportok benzilezve szerepeltek szintézisükben.

A kidolgozott szintézisstratégia a későbbiekben általánosan elterjedt, szinte valamennyi heparin oligoszacharid előállítása ennek alapján történt.⁵⁻⁸ E szintézisek közös jellemzője, hogy egy védett oligoszacharidból csak egyetlen végtermék állítható elő.

Egy a heparin biológiai szerepének megértéséhez hasznos, nagyszámú vegyületet tartalmazó vegyülettár felállításához olyan szintézismódszerek kidolgozása szükséges, amelyekkel egy szintézisben nem egyetlen, hanem nagyszámú célvegyület állítható elő.

1.1.2. Szintézisstratégiák *GlcA-GlcN-GlcA-GlcNAc* heparán-szulfát oligoszacharidok előállítására

Megkülönböztetett D-glükózamin egységeket tartalmazó H/HS oligoszacharidok kémiai szintézise ismert az irodalomban,^{9,10} de a *GlcA-GlcN-GlcA-GlcNAc* tetraszacharidok előállítása napjainkig kihívást jelent. Glikozilezési reakciókban a *GlcNAc* 4-es hidroxil-

csoportja rendkívül gyenge nukleofil,¹¹ és az *N*-acetamid oxigénje kompetitív nukleofilként viselkedhet, amely instabil glikozil imidát melléktermékek képződéséhez vezet.^{12,13}

1.2. Új metodikák oligoszacharidok szintézisére

1.2.1. 4,6-*O*-Benzilidén acetálok redukív gyűrűnyitása

A heparin oligoszacharidok szintéziséhez szükséges monoszacharid építőegységek többlépéses szintézisének egyik kulcslépése a 4,6-*O*-benzilidén acetálok 4-*O*-benzil-éterekké történő redukív gyűrűnyitása. Benzilidén-acetálok 4-*O*-benzil-éterre történő redukív gyűrűnyitása során leggyakrabban a $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$,¹⁴ $\text{BH}_3\text{NMe}_3\text{-AlCl}_3$,¹⁵ $\text{Et}_3\text{SiH-PhBCl}_2$,¹⁶ $\text{BH}_3\cdot\text{THF-Bu}_2\text{BOTf}^{17}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ¹⁸ reagenskombinációkat alkalmazzák. Ezen módszerek többsége azonban számos hátrányos is tulajdonsággal rendelkezik, behatárolva a módszerek alkalmazhatóságát méretnövelés esetén.

1.2.2. Védőcsoportok fejlesztése és bevezetése

A védőcsoportok alkalmazása elengedhetetlenül szükséges a multifunkciós vegyületek kémiájában. Szelektív eltávolításuk során gyakran használják a „támogatott hasítás” elvét.

A közelmúltban számos új védőcsoportot (pl. 4-azidobutiril,¹⁹ (2-klór-acetoximetil)benzoil,²⁰ 2-(azidometil)benzoil,²¹ 2-(alliloxi)fenilacetil,²² 2-(preniloximetil)benzoil²³ és 3-(2'-benziloxifenil)-3,3-dimetilpropanoil²⁴) vezettek be a gyakran alkalmazott klóracetil és levulinoil mellett, amelyek a „támogatott hasítás” elvén távolíthatók el szelektíven.

1.3. CÉLKITŰZÉS

Az MTA Kémiai Kutatóközpont Szénhidrátkémiai Osztályán egy új ortogonális védőcsoport-stratégia kidolgozását tűztük ki célul egy heparin tetraszacharid vegyülettár előállítására.

Egy új oligoszacharid szintézissel egy prion kötődéséért felelőssé tehető heparán-szulfát előállítását kívántuk megvalósítani.

Célul tűztük ki egy új kemo- és régioszelektív gyűrűnyitási módszer kidolgozását 4,6-*O*-benzilidén acetálok 4-*O*-benzil-éterre történő átalakítására és ennek kiterjesztését más benzilidén-típusú acetálok gyűrűnyitására.

További célunk volt egy új védőcsoport kidolgozása (2-nitrofenil)ecetsavból kiindulva, és ennek részletes vizsgálata stabilitás, szelektív eltávolíthatóság, ortogonalitás és glikozilezés kapcsán.

2. KÍSÉRLETI MÓDSZEREK

Szintetikus munkám során a modern preparatív szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztam. A reakciók követésére vékonyréteg-kromatográfiát használtam. A nyerstermékek tisztítására kristályosítást, oszlopkromatográfiát és gélkromatográfiát alkalmaztunk. Az előállított vegyületek jellemzésére, azonosítására, és szerkezetének igazolására elemanalízist, olvadáspont meghatározást, fajlagos forgatóképesség meghatározást, egy- és kétdimenziós NMR spektroszkópiát és tömegspektroszkópiát használtunk.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Új redukzív gyűrűnyitás kidolgozása és kiterjesztése

Egy új redukzív gyűrűnyitási módszer kidolgozása céljából az elvégzett reakciókban szisztematikusan változtattuk az alkalmazott hidrid anion donort és Lewis-savat, vizsgáltuk ezek hatását a reakció regioszelektivitására, sebességére és hozamára.

A borán-tetrahidrofurán komplex és katalitikus mennyiségű trimetilszilil-triflát reagens kombinációjával egy új kemo-és régioszelektív gyűrűnyitási módszert vezettünk be 4,6-*O*-benzilidén acetálok 4-*O*-benzil-éterekké történő átalakítására.

Az új gyűrűnyitási módszer kompatibilitásvizsgálata során különböző monoszacharidok benzilidén típusú acetáljainak gyűrűnyitását végeztük el (1. táblázat). A táblázatban szereplő reakciókat 5 ekvivalens borán-tetrahidrofurán komplex és 0,15 ekvivalens trimetilszilil-triflát Lewis-sav alkalmazásával száraz diklórmetánban, szobahőmérsékleten hajtottuk végre. Valamennyi esetben kiváló hozammal kaptuk a megfelelő 4-*O*-étert. A táblázat adatai alapján az alábbi megállapításokat tettük:

1. Módszerünk kompatibilis a szénhidrátkémiában leggyakrabban alkalmazott védőcsoportokkal, így elvégezhető a gyűrűnyitás benzil (Bn) és *terc*-butildimetilszilil (TBDMS) éter (**9**), benzoil (Bz), acetyl (Ac, **9**), *N*-benziloxikarbonilamino (**5**), (9-fluorenilmetoxi)karbonil (Fmoc, **13**) és klóracetyl (ClAc, **25**) csoportok mellett, továbbá hidroxil (**7**, **17**), azido (**11**) és tioglikozid funkciók jelenlétében is.

2. Fontos szempont volt, hogy megállapítsuk, hogy a módszer regioszelektivitását nem befolyásolja a piranóz és a benzilidén gyűrű *cisz*- (**17**) vagy *transz*- anellációja sem.

3. A **15** D-mannóz-acetál és **19** L-idóz acetál redukzív gyűrűnyitásának eredménye arra utalt, hogy nem befolyásolja a regioszelektívást a C-2, illetve a C-5 konfigurációja sem.

Sorszám	Benzilidén acetál	Termék	Hozam (%)
1			
a	1 R ₁ = OBn, R ₂ = OBn	2 R ₁ = OBn, R ₂ = OBn	96
b	3 R ₁ = OBz, R ₂ = OBz	4 R ₁ = OBz, R ₂ = OBz	87
c	5 R ₁ = NHCO ₂ Bn, R ₂ = OBn	6 R ₁ = NHCO ₂ Bn, R ₂ = OBn	99
d	7 R ₁ = OBn, R ₂ = OH	8 R ₁ = OBn, R ₂ = OH	72
e	9 R ₁ = OTBDMS, R ₂ = OAc	10 R ₁ = OTBDMS, R ₂ = OAc	95
2			95
3			89
4			91
5			88
6			95
7			76
8			90
9			84

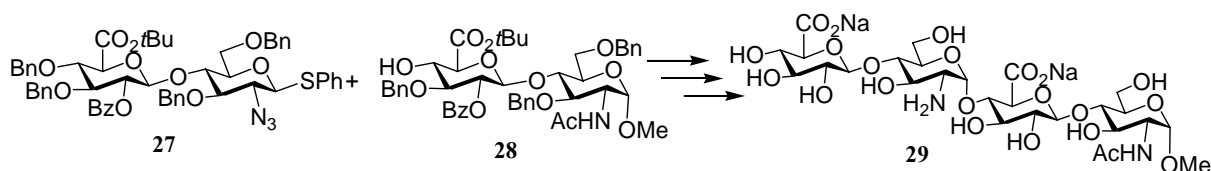
1. táblázat Benzilidén típusú acetálok redukzív gyűrűnyitása

4. Kiterjeszhető volt továbbá a reakció 4-metoxi-benzilidén (**21**) és (1-naftil)metilén (**23**, **25**) acetálokra is, ugyanazon eredményeket szolgáltatva.

Az új redukzív gyűrűnyitási módszer lehetővé tette az ortogonálisan védett heparin tetraszacharid építőegységeinek hatékony szintézisét.

3.2. Prion kötődéséért felelős tetraszacharid szintézise

Új oligoszacharid szintézisstratégia felhasználásával előállítottuk a **29** vegyületet, amely a heparán szulfátnak a prion fehérje kötődéséért felelős tetraszacharid egységének α -metil glikozidja. (1. ábra). Igazoltuk, hogy az irodalmi adatokkal ellentétben, tioglikozid donorok alkalmazásával jó hozammal megvalósítható *N*-acetyl-glükózamin származékok glikozilezése és a 4C_1 konformációjú glükuronsav akceptorral az α -D-Glc_pN-(1→4)-D-Glc_pA kötés sztereoselektív szintézise.



1. ábra Prion kötődéséért felelőssé tehető heparán-szulfát tetraszacharid szintézise

3.3. Új ortogonális védőcsoport-stratégia kidolgozása: heparin tetraszacharid vegyülettár előállítása

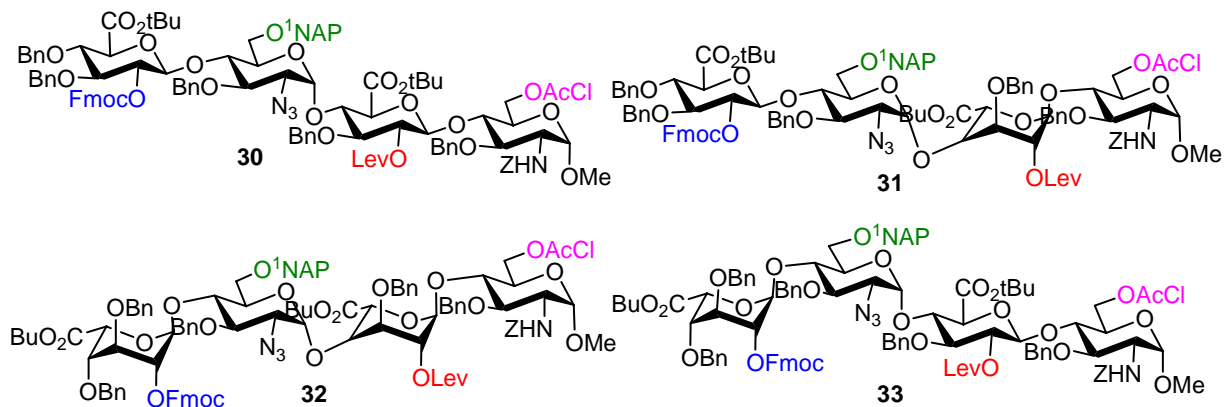
Az egyes heparinkötő fehérjék oligoszacharid ligandumainak meghatározásához olyan szintézismódszerek szükségesek, melyekkel egy szintézisben nem egyetlen, hanem nagyszámú célvegyület állítható elő.

E célra ortogonális védőcsoportok használatán alapuló szintézisstratégiát dolgoztunk ki. Ebben a stratégiában azokba a pozíciókba, amelyek a végtermékekben szulfát csoportokat tartalmazhatnak, egymástól függetlenül szelektíven eltávolítható úgynevezett ortogonális védőcsoportokat alkalmazunk. Az egyes ortogonális védőcsoportok szelektív eltávolítását követő szulfatálás révén lehetőség van egyetlen védett vegyületből, az alapváz valamennyi szulfatált formájának előállítására.

A tervezett heparin tetraszacharid vegyülettár előállítására egy új, irodalomban nem ismert ortogonális védőcsoport-kombinációt vezettünk be, mely a klóracetil (AcCl), levulinoil (Lev), (1-naftil)metil (¹NAP) és (9-fluorenilmetoxi)karbonil (Fmoc) csoportokat tartalmazza.

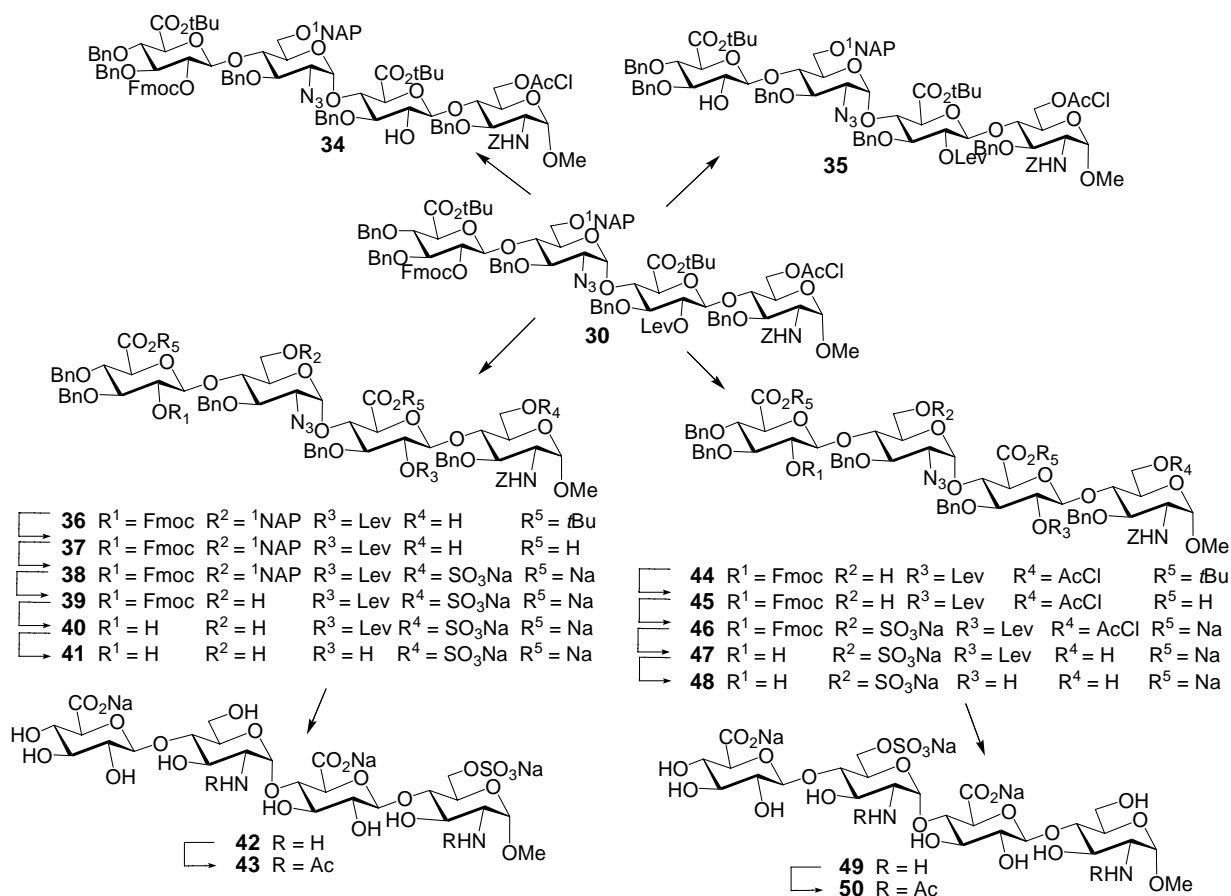
A **30-33** négy különböző alapvázú ortogonálisan védett tetraszacharidból 576 különbözően szulfatált heparin-származék szintézise valósítható meg (2. ábra).

Megoldottuk a **30-33** védett tetraszacharidok jó hozamú szintézisét különböző tiofil promóterekkel (DMTST, $\text{Me}_2\text{S}_2\text{-Tf}_2\text{O}$) aktiválva a megfelelő diszacharid tioglikozid donorokat.



2. ábra Ortogonálisan védett heparin tetraszacharid egységek

Az új védőcsoport-kombináció ortogonalitását bizonyítottuk tetraszacharid szinten is. Doktori munkám során az ortogonálisan védett **30** vegyületből kiindulva a klóracetil csoport szelektív hasítását követő szulfatálással, majd a további védőcsoportokat eltávolítva, végül a szabad amino csoportot *N*-acetilezve a **43** tetraszacharidot szintetizáltuk. Hasonlóan, először az (1-naftil)metil csoport szelektív hasítását követő szulfatálással a **50** tetraszacharidot szintetizáltuk (3. ábra).



3. ábra Ortogonális védőcsoportstratégia heparin tetraszacharidok szintézisére

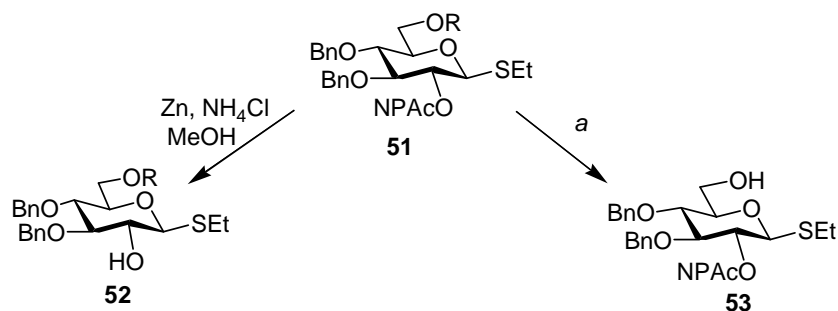
3.4. Új védőcsoport bevezetése

A heparin oligoszacharidok szintézise mellett egy új hidroxil-védőcsoportot vezettünk be. A kereskedelmi forgalomban olcsón hozzáférhető (2-nitrofenil)ecetsavból kiindulva több módszerrel is megvalósítottuk a (2-nitrofenil)acetyl (NPAc) csoport bevitelét.

Vizgáltuk az új NPAc védőcsoport szelektív eltávolíthatóságát a szénhidrátkémiában leggyakrabban alkalmazott védőcsoportok mellől. A kompatibilitásvizsgálat során 2 ekvivalens cink porral és 5 ekvivalens ammónium-kloriddal metanolban végeztük a (2-nitrofenil)acetyl csoport eltávolítását. Megállapítottuk, hogy a (2-nitrofenil)acetyl csoport szelektíven eltávolítható benzil, 4-metoxi-benzil, allil, (1-naftil)metil és *tert*-butildimetilszilil éterek, valamint acetyl, benzoil és levulinoil észterek, továbbá (9-fluorenilmetoxi)karbonil csoport mellől, valamint benzilidén acetál, azido- és tioglikozid funkció jelenlétében is.

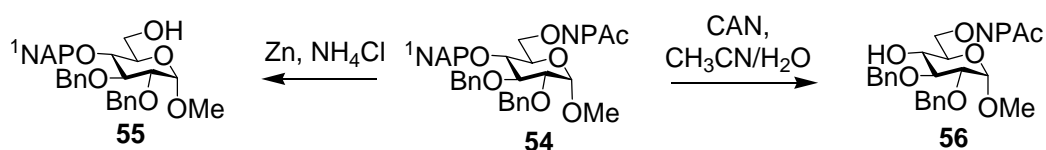
Vizgáltuk az új (2-nitrofenil)acetyl védőcsoport ortogonalitását a leggyakrabban használt védőcsoportokkal szemben. Megállapítottuk, hogy az új NPAc hidroxil védőcsoport ortogonális a *tert*-butildimetilszilil (TBDMS), levulinoil (Lev), fluorenilmetoxikarbonil

(Fmoc) és részben a benzoil (Bz) csoportokkal (2. táblázat). További vizsgálatok alapján a (2-nitrofenil)acetyl védőcsoport ortogonális az (1-naftil)metil (¹NAP) és bizonyos körülmények között a klóracetyl csoporttal is (4. ábra).



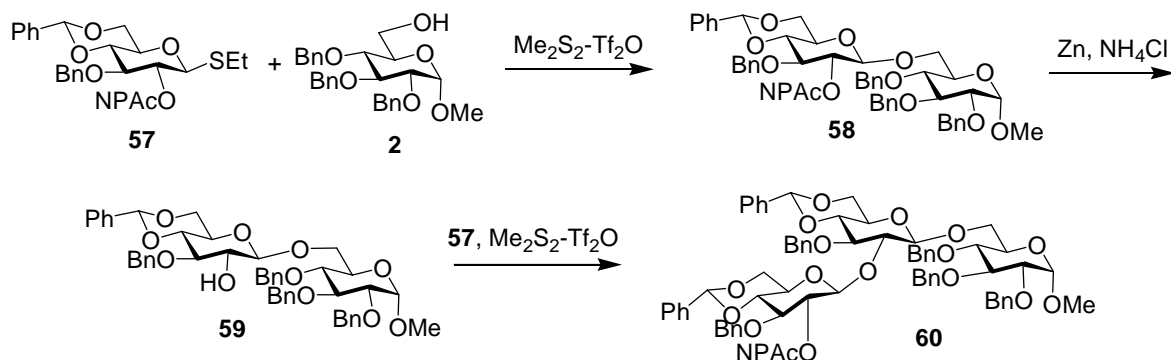
Kiindulási anyag	Termék	Termelés (%)	<i>a</i>	Termelés 53 (%)
51a R= TBDMS	52a R= TBDMS	81	Bu ₄ NF	78
51b R= Fmoc	52b R= Fmoc	73	Et ₃ N	81
51c R= Lev	52c R= Lev	63	H ₂ NNH ₂	87
51d R= Bz	52d R= Bz	91	NaOMe	78

2. táblázat A (2-nitrofenil)acetyl csoport ortogonalitásának vizsgálata



4. ábra A (2-nitrofenil)acetyl csoport ortogonalitása az ¹NAP csoporttal

A (2-nitrofenil)acetyl résztvevő csoportként viselkedik a glikozilezések során, kitűnő hozammal, sztereoselektíven szolgáltatja a megfelelő 1,2-*transz* glikozidokat (5. ábra), így rendkívül hasznos eszköznek bizonyul oligoszacharidok szintézisében.



5. ábra Glikozilezés NPac tartalmú tioglikozid donorokkal

4. ALKALMAZÁSI LEHETŐSÉGEK

Az általunk kidolgozott új redukív gyűrűnyitási módszer regioszelektivitása és hatóköre meghaladja az irodalomban eddig leírt hasonló módszerekét. A módszer kiterjesztése más benzilidén típusú acetálokra lehetőséget biztosít ideiglenes védőcsoport kialakítására az O-4 pozícióban, ezáltal magasabb tagszámú oligoszacharidok előállítása hatékonyabban megvalósítható.

Az új ortogonális védőcsoport-kombináció (Fmoc-¹NAP-Lev-ClAc) kidolgozása nagymértékben hozzájárulhat oligoszacharidok eddigieknél sokkal eredményesebb és hatékonyabb szintéziséhez.

Az általunk bevezetett új (2-nitrofenil)acetil (NPAC) hidroxil védőcsoport ortogonális számos gyakran alkalmazott védőcsoporttal, így rendkívül hasznos eszköznek bizonyulhat a multifunkciós vegyületek kémiájában. Résztvevő csoportként kitűnő hozammal, szolgáltatja a megfelelő 1,2-*transz* glikozidokat a glikozilezések során, utat nyitva ezáltal magasabb tagszámú oligoszacharidok jó hozamú előállítása felé.

5. TÉZISEK

1. A borán-tetrahidrofurán komplex és katalitikus mennyiségű trimetilszilil-triflát reagens kombinációval egy új, régio- és kemoszelektív gyűrűnyitási módszert vezettünk be hexopiranozidok 4-*O*-benzil étereinek 4,6-*O*-benzilidén acetálokból történő jó hozamú előállítására. A reakciót kiterjesztettük 4-metoxi-benzilidén és (1-naftil)metilén acetálokra is, ugyanazon eredményeket szolgáltatva. Az új redukív gyűrűnyitási módszert sikeresen alkalmaztuk az ortogonálisan védett heparin tetraszacharid építőegységeinek szintézise során [1 és 4].

2. Heparin oligoszacharidok szintézisére egy új, az irodalomban nem ismert ortogonális védőcsoport-kombinációt vezettünk be, mely a klóracetil (AcCl), levulinoil (Lev), (1-naftil)metil (¹NAP) és (9-fluorenilmetoxi)karbonil (Fmoc) csoportokat tartalmazza. E védőcsoportkombináció segítségével négy különböző alapvázú ortogonálisan védett tetraszacharidból 576 különbözően szulfatált heparin-származék szintézise valósítható meg.

Megoldottuk az ortogonálisan védett tetraszacharidok jó hozamú szintézisét és az új védőcsoport-kombináció ortogonalitását tetraszacharid szinten is bizonyítottuk.

Az ortogonális védőcsoportokat tartalmazó tetraszacharidból kiindulva két monoszulfatált heparin tetraszacharidot szintetizáltunk.

Az ortogonális védőcsoport-stratégia alkalmazása nagymértékben hozzájárul a heparin oligoszacharidok eddigieknél sokkal eredményesebb és hatékonyabb szintéziséhez.

3. Új oligoszacharid szintézis-stratégia felhasználásával előállítottuk a prion fehérje kötődéséért felelőssé tehető heparán-szulfát tetraszacharid egység α -metil glikozidját [3].

4. Sikeresen bevezettük a (2-nitrofenil)acetyl (NPAC), mint új hidroxil-védőcsoportot, mely szelektíven eltávolítható a szénhidrátkémiában leggyakrabban alkalmazott védő- és funkciócsoportok mellől, továbbá ortogonális a levulinoil, (1-naftil)metil, 4-metoxi-benzil, (9-fluorenilmetoxi)karbonil és a *tert*-butildimetilszilil védőcsoportokkal [2].

A (2-nitrofenil)acetyl résztvevő csoportként viselkedik a glikozilezések során, kitűnő hozammal, sztereoszektíven szolgáltatja a megfelelő 1,2-*transz* glikozidokat, így rendkívül hasznos eszköznek bizonyulhat oligoszacharidok szintézisében [2].

6. PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:

- [1] Katalin Daragics, Péter Fügedi: Regio- and chemoselective reductive cleavage of 4,6-*O*-benzylidene-type acetals of hexopyranosides using $\text{BH}_3 \cdot \text{THF} \cdot \text{TMSOTf}$, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2914-2916.
IF: 2,538 (2008); I: 4.
- [2] Katalin Daragics, Péter Fügedi: (2-Nitrophenyl)acetyl: A New, Selectively Removable Hydroxyl Protecting Group; *Organic Letters*, **2010**, 12, 2076-2079.
IF: 5,128 (2008); I: 1.
- [3] Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of a putative heparan sulfate tetrasaccharide antigen involved in prion diseases; *Tetrahedron*, közlésre beküldve
IF: 2,897 (2008)
- [4] Katalin Daragics, Péter Fügedi: A new regio- and chemoselective reductive cleavage of cyclic acetals, *Per. Pol. Chem. Eng.* **2007**, 51/2, 81-82.

Az értekezés témájához kapcsolódó szóbeli előadások:

1. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Új kemo-és régioszelektív módszer 4,6-O-benzilidén típusú acetálok redukzív gyűrűnyitására, *VIII. Doktori Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2005. május 5-6.*
2. Katalin Daragics, Péter Fügedi: A new regio- and chemoselective reductive cleavage of cyclic acetals using $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ and TMSOTf, *2nd Austrian-Hungarian Carbohydrate Conference, Somogyaszaló, May 24-26, 2005.*
3. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Új kemo-és régioszelektív módszer szénhidrátok 4,6-O-benzilidén típusú acetáljainak redukzív gyűrűnyitására, *II. Doktoráns Konferencia BME, Budapest, 2006. február 7.*
4. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Prion fehérjék kötődéséért felelős heparin tetraszacharid szintézise, *9. Doktori Kémiai Iskola, Tahitótfalu, 2006. április 24-25.*
5. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of a prion-associated heparan-sulfate tetrasaccharide, *MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Ülése, Mátrafüred, 2006. május 31 - június 2.*
6. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Prion fehérjék kötődéséért felelős heparin tetraszacharid szintézise és szerkezetvizsgálata, *MTA Kémiai Kutatóközpont, Szerves Kémiai Szeminárium, Budapest, 2006. november 20.*
7. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Prion fehérjék kötődéséért felelős heparin tetraszacharid szintézise, *IV. Doktoráns Konferencia BME, Budapest, 2007. február 7.*
8. Katalin Daragics, Péter Fügedi: New regioselective reductive ring opening of cyclic acetals, *Kisfaludy Lajos Alapítvány Előadóülése, Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt., Budapest, 2007. február 19.*
9. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Prion fehérjék kötődéséért felelős heparán szulfát tetraszacharid szintézise és szerkezetvizsgálata, *10. Doktori Kémiai Iskola, Mátraháza, 2007. május 7-9.*
10. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of a prion-associated heparan-sulfate tetrasaccharide, *MTA Szénhidrátkémiai Munkabizottság Ülése, Mátrafüred, 2007. május 23-25.*
11. Daragics Katalin, Fügedi Péter: Új kemo-és régioszelektív gyűrűnyitási módszer kidolgozása és alkalmazása, *MTA Kémiai Kutatóközpont, Kutatóközponti Tudományos Napok, Budapest, 2007. május 22-24.*
12. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of a putative heparin tetrasaccharide antigen involved in prion diseases, *V. International Congress of Young Chemists, Jurata, Poland, October 10-15, 2007, Abstract T16;*
13. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of Heparin Tetrasaccharides Based on Orthogonal Protecting Group Strategy, *24th International Carbohydrate Symposium, Oslo, July 27-August 1, Norway, 2008, Abstract A-0036;*

Az értekezés témájához kapcsolódó poszter előadások:

1. Katalin Daragics, Péter Fügedi: A new regio- and chemoselective reductive cleavage of cyclic acetals using $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ and TMSOTf, *13th European Carbohydrate Symposium, Bratislava, Slovakia, August 21-26, 2005, Abstract P20;*

2. Katalin Daragics, Péter Fügedi: A new regio- and chemoselective reductive ring opening of cyclic acetals, *9th European Training Course on Carbohydrates, Wageningen, The Netherlands, June 6-9, 2006*.
3. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of a putative prion-associated heparane sulfate tetrasaccharide, *14th European Carbohydrate Symposium, Lübeck, Germany, September 2-7, 2007*, Abstract PO-050;
4. Katalin Daragics, Péter Fügedi: A new regio- and chemoselective reductive cleavage of cyclic acetals, *V. International Congress of Young Chemists, Jurata, Poland, October 10-15, 2007*, Abstract P05;
5. Péter Fügedi, Katalin Daragics: 2-Nitrophenylacetyl: A New Selectively Removable Protective Group, *24th International Carbohydrate Symposium, Oslo, Norway, July 27-August 1, 2008*, Abstract A-P100;
6. Katalin Daragics, Péter Fügedi: Synthesis of Heparin Tetrasaccharides Based on Orthogonal Protecting Group Strategy, *4th Central European Conference, Chemistry towards Biology, Dobogókő, Hungary, September 8-11, 2008*.

7. IRODALOMJEGYZÉK

1. Conrad, E. H.; In *Heparin-binding proteins*; Academic Press: San Diego, CA, USA, 1998.
2. Capila, I.; Linhardt, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 391-412
3. Fügedi, P. *Mini Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 659-667
4. Sinay, P.; Jacquinet, J.-C.; Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Lederman, I.; Choay, J.; Torri, G. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, C5-C9.
5. van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690
6. Poletti, L.; Lay, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2999-3024.
7. Petitou, M.; van Boeckel, C. A. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3118-3133
8. Noti, C.; Seeberger, P. H. *Chem Biol* **2005**, *12*, 731-756.
9. van Boeckel, C. A. A.; Petitou, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1671-1690;
10. de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1849-1858;
11. Paulsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155-173;
12. Liao, L.; Auzanneau, F.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2607-2610;
13. Hendel, J. L.; Cheng, A.; Auzanneau, F.-I. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 2914-2923;
14. Lipták, A.; Jodál, I.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 1-11.
15. Ek, M.; Garegg, P. J.; Hultberg, H.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, *2*, 305-311.
16. Sakagami, M.; Hamana, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5547-5551;
17. Jiang, L.; Chan, T-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 355.
18. Shie, C.-R.; Tzeng, Z.-H.; Kulkarni, S. S.; Uang, B.-J.; Hsu, C.-Y.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1665-1668;
19. Kusumoto, S.; Sakai, K.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1296-1298.
20. Ziegler, T.; Pantkowski, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 659-664.
21. Wada, T.; Ohkubo, A.; Mochizuki, A.; Sekine, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1069-1072.
22. Arranz, E.; Boons, G.-J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6469-6471.
23. Vatele, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2299-2301.
24. Crich, D.; Cai, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1613-1615.