

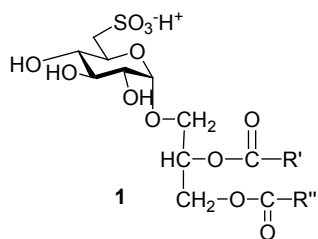
Cukor C-szulfonsavak és -metilén-szulfonsavak szintézise

LIPTÁK András* és BORBÁS Anikó

MTA-DE Szénhidrátkémiai Kutatócsoport, Pf. 55, Debrecen, H-4010 Hungary

Az élő szervezetekben a szénhidrátok szulfát észterei életfontosságú szerepet töltenek be. A proteoglikánokban a glikozaminoglikánok kovalens kötással kapcsolódnak az ún. „core” proteinekhez, és valamennyi állati szövetnek alkotóelemei (pl. heparán szulfát, heparin, kondroitin-szulfát).¹ Egyes szénhidrát szulfátok biológiai szignál-molekulákként szerepelnek (pl. Lewis X szulfát a leukociták felületén),² mások proteinek ligandjai (pl. laktóz szulfátok a humán patogén *Helicobacter pylori*³ megkötését segítik), míg a 6-dezoxi-4-*O*-szulfát-L-talopiranozid a *M. avium* lipopeptidoglikánjának⁴ alkotóeleme. A cukorszulfátok különböző hidrolázok és szulfatázok hatására viszonylag gyorsan hidrolizálnak az élő szervezetekben.

Meglepő azonban, hogy a cukor C-szulfonsavak közül mindössze egyetlen vegyület ismert a természetben: a fotoszintetizáló szervezetek membránjainak állandó építőelemeként szolgáló kinovozilglicero-szulfolipidek (1)⁵ szénhidrát komponense.



1. Ábra. Kinovozilglicero-szulfolipid

Ezek a szulfolipidek a 90-es évek első felében a szintetikus kémia érdeklődésének centrumában álltak, mert erős antikarcinogén, antivirális és anti-HIV hatást mutattak.⁶ A vegyületek 6-dezoxi-6-*C*-szulfono- α -D-glükopiranozid monoszacharid egységet tartalmaznak, és a legerősebb természetes savak közé tartoznak.

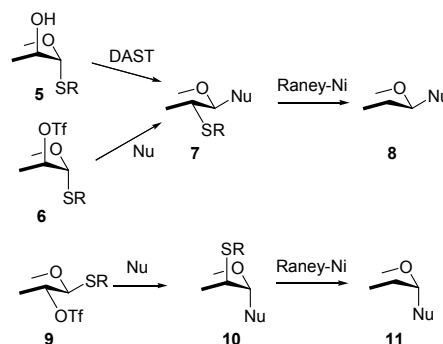
Kézenfekvőnek tűnt annak felvetése, hogy a biológiailag aktív, kénsavészter-tartalmú szénhidrátokban (2) ezek a félészterek helyettesíthetők-e cukor szulfonsavakkal (3 vagy 4): Cukor-*O*-SO₃Na (2), Cukor-SO₃Na (3) és Cukor-CH₂-SO₃Na (4).

A gyógyszerkutatásban általánosan elfogadott az az elv, hogy biológiai aktivitás olyan új származékoktól remélhető, amelyek izosztéria viszonyban állnak az aktív, hatásos vegyülettel. Ha a cukor észtereket (2) szerkezetileg összehasonlítjuk a cukor szulfonsavakkal (3) és a cukor metilén-szulfonsavakkal (4), akkor a 2 és 4 vegyületek között találunk bioizosztéria viszonyt. A 3-as és 4-es jelzésű vegyületek szintézisére gyakorlatilag alig találtunk példákat az irodalomban, ezért ezek előállítására általánosan

alkalmazható módszereket dolgoztunk ki. Ezek közül az intramolekuláris 1,2-tiovándorlást, az intermolekuláris S_N2-típusú nukleofil szubsztitúciót, a karbanionos, és a gyökös addíciót mutatjuk be néhány példán keresztül.

2. Intramolekuláris 1,2-tiovándorlás

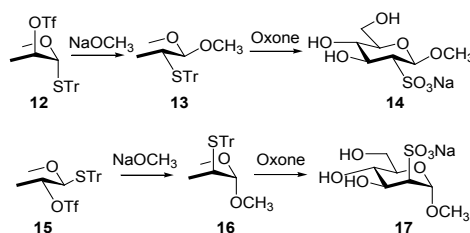
E módszer viszonylag régen ismert reakció a szénhidrátkémiában és főleg 2-dezoxi- β -D-glikopiranozidok sztereoselektív előállítására alkalmazták; 1,2-*transz*-tioglikozidok 2-*O*-szulfonát észtereit (6, 9) nukleofilekkel vagy 1,2-*transz*-tioglikozidok 2-OH származékait (pl. 5) DAST-tal (diethylaminosulfur trifluoride) kezelték, és a 2-es pozícióba vándorolt *S*-aril(alkil) csoportot (7, 10) Raney-Ni-lal dezoxi funkcióvá redukálták (8, 11):



2. Ábra. 1,2-*transz* 2-*O*-szulfonátok átalakítása 2-dezoxi származékokká

Ezen alkil/aril-2-tio-glikozid származékok alkalmasak voltak a redukív átalakításra, de oxidációjukkal csak szulfoxidok és szulfonok nyerhetők.

Megfontolások alapján savérzékeny tioglikozidokhoz (*p*-metoxibenzil-*S*-, naftil-2-metil-*S*- és tritil-*S*-) fordultunk. Ezek közül az irodalomból eddig ismeretlen tiotritil- α -D-mannopiranozidok (12) és - β -D-glükopiranozidok (15) váltak be, amelyek tiotritil-csoportja kiváló sztereoselektivitással vándorolt a 2-es pozícióba.



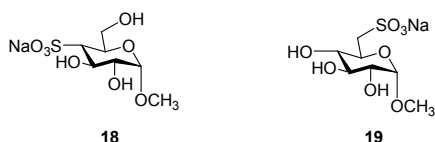
3. Ábra. 1,2-*transz* 2-*O*-szulfonil-1-tiotritil származékok átalakítása 1,2-*transz* 2-*C*-szulfonsav glikozidokká

* Lipták András. Tel.: (52) 316-666/2256; Fax: (52) 512-913; e-mail: liptaka@tigris.klte.hu

A **13** és **16** vegyületeket oxonnal, ecetsavas oldatban, szobahőmérsékleten közvetlenül *C*-szulfonsavakká oxidáltuk; ezek az irodalomban található első szekunder cukor *C*-szulfonsavak (**14**, **17**).⁷

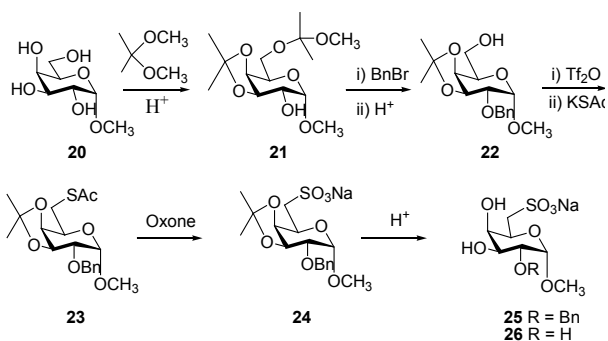
3. Intermolekuláris S_N2 -típusú nukleofil szubsztitúciók

Metil- α -D-glüko- és --D-galaktopiranozid 4- és 6-dezoxi, 4- és 6-*C*-monoszulfonsavak előállítására parciálisan benzilezett metil- α -D-glüko- és - α -D-galaktopiranozid származékok trifluormetánszulfonát észtereit használtuk fel. A nukleofil szubsztitúciók kálium-tiolacetát jelenlétében kiváló szelektivitással és hozammal játszódtak le, oxonos oxidációval és a benzilcsoportok katalitikus hidrogenolízisével a metil-4-dezoxi-4-*C*-szulfo- (**18**) és 6-dezoxi-6-*C*-szulfo- α -D-glükopiranozid (**19**), továbbá a megfelelő 4-dezoxi-4-*C*-szulfo-galaktopiranozid származék előállítását sikerült megoldani.⁸



4. Ábra. Metil-4-dezoxi-4-*C*-szulfonyl (**18**) és -6-dezoxi-6-*C*-szulfonyl- α -D-glükopiranozid (**19**)

Nem a várt termék képződött azonban a metil-2,3,4-tri-*O*-benzil-6-*O*-trifluormetánszulfonil- α -D-galaktopiranozid nukleofillel történő kezelésekor. Itt ugyanis intramolekuláris nukleofil szubsztitúció révén metil-3,6-anhidro-2,4-di-*O*-benzil- α -D-galaktopiranozid keletkezett. Hasonló reakciót más szerzők korábban is megfigyeltek,⁹ azonban laboratóriumunk kimutatta,¹⁰ hogy a hexopiranozil váz 3,4-*O*-izopropilidén acetállal történő rögzítése kizárja az intramolekuláris reakciót, és az intermolekuláris szubsztitúció kizárólagossá válik. A metil- α -D-galaktopiranozid (**20**) acetálozása 2,2-dimetoxi-propánnal kiváló hozammal adta a 6-os pozícióban vegyes acetál csoportot tartalmazó **21** származékot,¹¹ melynek piranozid gyűrűje ⁴C₁ konformációban rögzített. A vegyület OH-2 csoportjának benzilezése, majd a rendkívül savérzékeny vegyes acetál szelektív eltávolítása után nyert **22** primer hidroxilcsoportját triflát észterre alakítottuk, a terméket kálium-tiolacetáttal reagáltattuk, és a képződő tioacetil származékot (**23**) kiváló hozammal oxidáltuk. A **24** vegyületről eltávolítottuk az acetál védőcsoportot (\rightarrow **25**), majd katalitikus hidrogénezéssel nyertük a kívánt 6-*C*-szulfonyl-galaktopiranozidot (**26**).

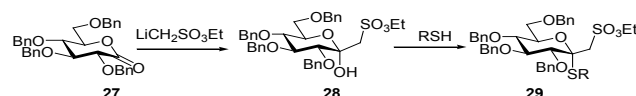


5. Ábra. Metil- α -D-galaktopiranozid átalakítása metil-6-dezoxi-6-*C*-szulfonyl- α -D-galaktopiranoziddá (**26**)

Anomer *C*-szulfonsavak előállítása ugyancsak kényelmesen megvalósítható cukor 1-*S*-acetátok oxonos oxidációjával. Az oxidáció oxon helyett akár H₂O₂-dal is elvégezhető, a nem anomer hidroxilok védelmére benzil vagy acetyl csoportok egyaránt alkalmasak.

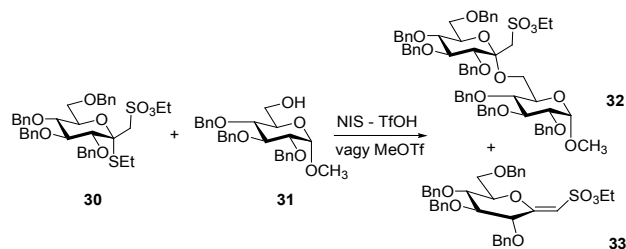
4. Karbanionos reakciók

Ketozok *C*-szulfonsavjai is elérhetőek, ha perbenzilezett aldonsavlaktonokra etilmetánszulfonsav karbaniont addicionáltatunk -78 *C*-on. A reakció sztereoselektív módon az 1-etilszulfonil-D-hept-2-ülzok α -izomerjeit eredményezte (pl. **28**), amelyeket merkaptánokkal különböző tioglikozidákká (pl. **29**) alakítottunk¹²:



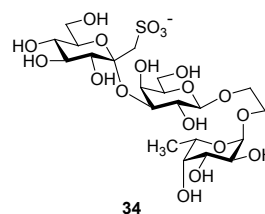
6. Ábra. Aldonsavlaktonok transzformációja metilénszulfonil ketozidokká

A tioglikozidok különböző tiofil promoterek jelenlétében kiváló glikozildonoroknak bizonyultak, elsősorban primer alkoholok esetében. A glikozilezés minden esetben retenciával történik, és az *exo*-glikál (**33**) képződés konkurens reakció a glikozid (**32**) kialakulása folyamatában:



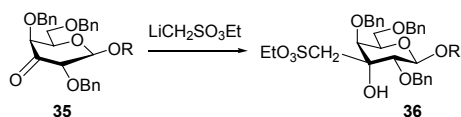
7. Ábra. Ketozid-metilénszulfonsavak mint glikozil donorok oligoszacharid-szintézisekben

A melléktermékként képződő *exo*-glikál alkalmas reakciófeltételek mellett glikozildonorként használható. A **30**-as glikozildonort a szialil Lewis X egy biológiailag aktív pszeudotetraszacharid-mimetikumának (**34**) szintézisére használtuk fel.



8. Ábra. Pszeudo-szialil Lewis X analóg

Az aldonsavlaktonokhoz hasonlóan karbanionos reakcióban a glikozilulózok is hidroxil *C*-szulfonsav származékokat adnak, a diasztereoselektív reakció a metilénszulfonsav-csoport *ekvatoriális* térállását eredményezi:

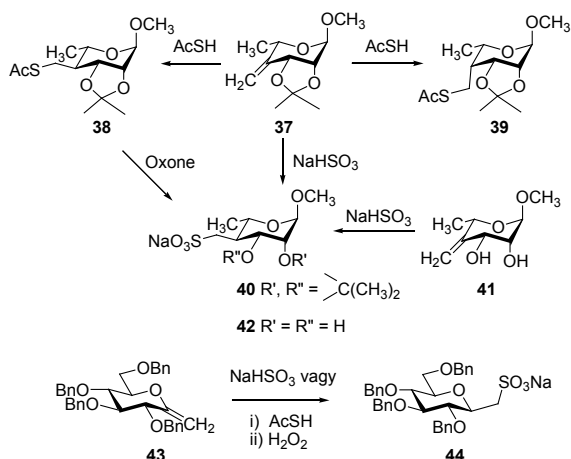


9. Ábra. Ulozid reakciója etilmetánszulfonsav karbanionnal

Ezt a vegyületet, a krónikus gastritist okozó *Helicobacter pylori* adhéziós ligandum analógjaként szintetizáltuk.¹³

5. Gyökös addíciók

A bevezetőben említést nyert, hogy a cukor-metilén-szulfonsavak (4) bioizoszterek a cukorszulfátokkal. Ilyen vegyületek ugyancsak ismeretlenek voltak az irodalomban, bár Lehmann és munkatársai^{14,15} 6-dezoxi-5-en-L-piranozidokból gyökkatalizált reakcióban tioleetsavval vagy NaHSO_3 -tal D-konfigurációjú cukrokat nyertek, azaz anti-Markovnyikov típusú reakcióban ekvatoriális $-\text{CH}_2-\text{SAc}$ vagy $-\text{CH}_2-\text{SO}_3\text{Na}$ csoportokat tartalmazó származékok keletkeztek. Esetünkben¹⁶ a metil-4,6-didezoxi-2,3-O-izopropilidén-4-C-metilén- α -L-lyxo-hexopiranozid (37) alacsony hozammal (~22 %) 1:1 arányú keverékét adta a 6-dezoxi-manno- (38) és az -L-talopiranozid (39) származéknak.



10. Ábra. Cukor exometilén származékok addíciója tioleetsavval vagy NaHSO_3 -tal

Ugyanez a kiindulási vegyület (37) NaHSO_3 -tal csak a 6-dezoxi-L-manno- vegyületet (40) adta. Az izopropilidén csoportot nem tartalmazó metil-4,6-didezoxi-4-C-metilén- α -L-mannopiranozid (41) ugyancsak az ekvatoriális 42 vegyülethez vezetett.

Hasonló szabályszerűséget figyeltünk meg az 1-dezoxi-2,3,4,6-tetra-O-benzil-1-exometilén-D-glükono-1,5-lakton (43) esetében is, amikor mindkét korábbi reagenssel 1-dezoxi-1-C-metilén- β -D-glükopiranozil-szulfonsavat (44) sikerült preparálni.

Ez a rövid összefoglaló meggyőzően szemlélteti, hogy cukor-C-szulfonsavak és a cukor metilén-szulfonsavak

előállítására megbízható módszereket sikerült kidolgozni, és a tervezett mimetikumok előállítása reális lehetőségek tűnik.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönik a Magyar Tudományos Akadémia (L. A.) és az OTKA (T038066, B. A.) támogatását.

Hivatkozások

1. BeMiller, J. N. *In Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds.; Springer, **2000**; Vol. III, pp 1865-1881.
2. Philips, M. L.; Nudelman, E.; Gaeta, F. C. A.; Perez, M.; Singhal, A. K.; Hakomori, S.-I., Paulson, J. C. *Science* **1990**, *250*, 1130-1132.
3. Karlsson, K.-A. *In Carbohydrates in Chemistry and Biology, Part II: Biology of Saccharides*; Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaý, P., Eds.; Wiley-VCH; Weinheim, **2000**; Vol. 4, pp 967-976.
4. Khoo, K. H.; Jarboe, E.; Baker, A.; Torrelles, J.; Kuo, C.W.; Chatterjee, D. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 9778-9785.
5. Benson, A. A.; Daniel, H.; Wisner, R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1959**, *45*, 1582-1587.
6. Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 659-663.
7. Lipták, A.; Sajtos, F.; Jánossy, L.; Gehle, D.; Szilágyi, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3671-3674.
8. Lipták, A.; Balla, E.; Jánossy, L.; Sajtos, F.; Szilágyi, L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 839-842.
9. Brimacombe, J. S.; Ching, O. A. *J. Chem. Soc. (C)* **1968**, 1642-1646.
10. Borbás, A.; Bíró, A.; Lipták, A. *ACH-Models in Chem.* **1994**, *131*, 455-465.
11. Lipták, A.; Fügedi, P.; Kerégyártó, J.; Nánási, P. *Carbohydr. Res.*, **1983**, *113*, 225-231.
12. Borbás, A.; Szabovik, G.; Antal, Zs.; Fehér, K.; Csávás, M.; Szilágyi, L.; Herczegh, P.; Lipták, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 549-566.
13. Borbás, A.; Csávás, M.; Szilágyi, L.; Májer, G.; Lipták, A. *J. Carbohydr. Chem.*, megjelenés alatt
14. Lehmann, J.; Benson, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4469-4472.
15. Lehmann, J.; Weckerle, W. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 317-324.
16. Lázár, L.; Csávás, M.; Borbás, A.; Gyémánt, Gy.; Lipták, A. *Arkivoc*, **2004** 196-207.

Sugar C-sulfonic and methylene-sulfonic acids

Sulfated sugars (sugar sulfuric acid esters) are very common representatives of biologically active molecules (glycosaminoglycans, carbohydrate ligands). These esters are rather unstable from a biological point of view, because they can be cleaved by different esterases or sulfatases. Surprisingly, only one – enzymatically stable – sugar C-sulfonic acid has been found in the Nature; it is the 6-deoxy-6-sulfo-D-glucopyranose, that exists in different diacyl-glycerol forms (**1**). These substances are constituents of the membranes of all photosynthetic organisms and show strong anticancer, antiviral and anti-HIV activities. Many syntheses of the 6-deoxy-6-sulfo-D-glucopyranose have been accomplished, but sugars having secondary sulfonic acid function have not been described to date.

The aim of our group was to synthesize sugar sulfonic acids (**14**, **17** and **26**) and sugar methylene sulfonic acids (**28**, **34**, **42**, **44**), the latter compounds are bioisosteric with the sugar sulfates. Different

methods were applied for the preparation of thiosugars, like nucleophilic displacement reactions (**26**), migration of 1,2-*trans*-1-thio-2-O-sulfonyl pyranosides (**12** and **15**) to 1,2-*trans*-2-thiotriptyl glycosides (**13** and **16**) followed by oxidation to 2-C-sulfonic acids (**14** and **17**) either by oxone or H_2O_2 .

Methylene sulfonic acids were prepared using free radical addition of either HSAc (**38** and **39**) or NaHSO_3 (**42** and **44**) to sugar-exomethylene groups situated in different position of pyranosides. Sugar sulfoulosonic acids (**28**) and their 2-thioglycosides (**29**) were also prepared and used for the syntheses of complex oligosaccharides which could be ligands (**34**) of adhesion proteins (selectins) or human pathogenic bacteria (*Helicobacter pylori*).

Beérkezett: 2004. IV. 5.