

Doktori (PhD) értekezés



SZÉNHIDRÁTOK ANOMER CENTRUMÁNAK
REAKTIVITÁSA KRÓM(II)-KOMPLEXEK
JELENLÉTÉBEN

Pótáriné Juhász Zsuzsa

Témavezető: Dr. Micskei Károly

Debreceni Egyetem
Természettudományi Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2010

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem, Természettudományi Doktori Tanács, Kémiai Tudományok Doktori Iskola, Koordinációs Kémia Programja (K/2) keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi doktori (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Debrecen,

.....
Pótáriné Juhász Zsuzsa

Tanúsítom, hogy Pótáriné Juhász Zsuzsa doktorjelölt 2004-2007 között a fent megnevezett doktori iskola Koordinációs Kémia programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Az értekezés elfogadását javaslom.

Debrecen,

.....
Dr. Micskei Károly

SZÉNHIDRÁTOK ANOMER CENTRUMÁNAK REAKTIVITÁSA KRÓM(II)-KOMPLEXEK JELENLÉTÉBEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban

Írta: Pótáriné Juhász Zsuzsa okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai Tudományok Doktori Iskolája
(Koordinációs Kémia programja) keretében

Témavezető: Dr. Micskei Károly

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.

A doktori szigorlat időpontja: 2008. november 28.

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök: Dr.
tagok: Dr.
Dr.
Dr.
Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 20... .

Köszönöm Prof. Dr. Fábián István jelenlegi, és Prof. Dr. Sóvágó Imre volt tanszékvezető egyetemi tanároknak, hogy munkámat a Szervetlen és Analitikai Kémiai Tanszéken lehetővé tették.

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Micskei Károly egyetemi docensnek, hogy munkámat mindvégig figyelemmel kísérte és mindenben támogatta.

Köszönettel tartozom Dr. Somsák Lászlónak szakmai tanácsaiért, és hogy kutatócsoportjában készíthettem el a munkámmal kapcsolatos szénhidrát származékokat.

Köszönöm barátaimnak és laboratóriumi munkatársaimnak – Felföldi Nórának, Telepó Katalinnak, Hajdú Csongornak és Gál Emesének – a munkám során nyújtott szakmai segítségét, baráti szeretetét.

Köszöm a TEVA Gyógyszergyár zRt-nél dolgozó kollégáimnak az állandó biztatást, támogatást.

Köszönöm Biró Istvánné és Kóder Lászlóné vegyésztechnikusoknak a laboratóriumi munkában nyújtott segítségét.

Köszönöm családomnak – de legfőképpen férjemnek – a mérhetetlen türelmet és biztatást.

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	1
1. Bevezetés	3
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. Króm(II)-ion alkalmazása szerves szintézisekben	6
2.2. Előzmények a szénhidrát kémiából.....	13
2.2.1. Glikálok biológiai jelentősége és előállítása	13
2.2.2. C-glikozidok biológiai jelentősége és előállítása	15
2.2.3. Glikálok és C-glikozidok kéntartalmú szénhidrát- származékokból történő előállításának előnyei	19
2.2.4. Heterociklusos tioglikozidok szerepe a szintetikus szénhidrát-kémiában.....	20
2.3. Szénhidrátok anomer centrumának átalakítása króm(II)- komplexekkel	29
2.4. A króm(II)-komplexek elektrontranszfer sajátosságai	33
3. Saját vizsgálatok.....	35
3.1. Célkitűzések	35
3.2. Szubsztrátumok előállítása.....	36
3.2.1. Peracetilezett tioglikozidok szintézise	36
3.2.2. 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil- feniltioszulfonát előállítása	38
3.2.3. Peracetilezett glikozil-szulfonok előállítása.....	39
3.2.4. Peracetilezett glikozil-szulfoxid előállítása.....	41
3.2.5. Perbenzilezett tioglikozidok és glikozil-szulfonok előállítása.....	43
3.3. Az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát- származékok reakciói króm(II)-komplexekkel	46
3.3.1. Acetyl-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói [Cr ^{II} (EDTA)] ²⁻ komplexszel.....	46
3.3.2. Acetyl-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói különböző króm(II)-komplexekkel. Különböző ligandumok hatásának vizsgálata.....	52

3.3.3.	Benzil-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel. Védőcsoport hatásának vizsgálata.....	56
3.3.4.	Spektrofotometriás mérések anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában	57
3.3.5.	Szén-szén kötés kialakítása 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában	60
3.3.6.	Mechanizmus javaslat anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakcióira króm(II)-komplexekkel	62
3.4.	Glikozil-halogenidek reakciói króm(II)-komplexekkel	66
3.4.1.	A szén-szén kötés kialakulásának tanulmányozása ^1H -NMR spektroszkópia segítségével	67
3.4.2.	Szén-szén kötés kialakítása homogén reakciókörülmények között	69
3.4.3.	Szén-szén kötés kialakítása kétfázisú körülmények között....	71
3.4.4.	Kísérletek szén-szén kötés kialakítására glikozil-halogenidek anomer centrumán egyéb gyökfogókkal.....	74
3.4.5.	Szén-szén kötés kialakítása kétfázisú körülmények között különböző konfigurációjú szénhidrátok anomer centrumán	77
3.4.6.	Glikozil-halogenidek elektronban szegény alkénnel $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében lejátszódó reakciójának mechanizmusa kétfázisú körülmények között.....	79
4.	Kísérleti rész	81
4.1.	Felhasznált anyagok	81
4.1.1.	Króm(II)-reagensek.....	81
4.1.1.1.	$[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ előállítása	81
4.1.1.2.	Króm(II)-komplexek előállítása	82
4.1.2.	Ligandumok	83
4.1.3.	Halogéntartalmú szénhidrát-származékok szintézise.....	83
4.1.3.1.	Peracetilezett glikozil-bromidok előállítása	83
4.1.3.2.	Peracetilezett glükopiranozil-klorid előállítása.....	83
4.1.4.	Kéntartalmú szénhidrát-származékok szintézise.....	84
4.1.4.1.	Eljárás heteroaril-tioglikozidok előállítására (peracetilezett származékok)	84

4.1.4.2.	2-piridil-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl-1-szulfanyl- β -D-glükopiranozid előállítás.....	90
4.1.4.3.	Eljárás heteroaril-glikozil-szulfonok előállítására	91
4.1.4.4.	A 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetyl - β -D-glükopiranozil-feniltioszulfonát előállítás.....	95
4.1.4.5.	2-piridil-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzil-1-tio- β -D-glükopiranozid előállítás.....	96
4.1.4.6.	2-piridil-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -benzil- β -D-glükopiranozil-szulfon előállítás.....	97
4.2.	Alkalmazott vizsgálati módszerek	98
4.3.	A kísérletek tervezése.....	98
4.4.	A kísérletek végrehajtása	99
4.4.1.	Glikálok szintézise heteroaril-tioglikozidokból és -glikozil-szulfonokból króm(II)-komplexek jelenlétében	99
4.4.2.	Az UV-látható spektroszkópiás mérések kivitelezése	100
4.4.3.	2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra- <i>O</i> -acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon és akrilnitril reakciója [Cr ^{II} (EDTA)] ²⁻ komplex jelenlétében.....	100
4.4.4.	Általános eljárás glikopiranozil-halogenidek elektronban szegény alkénnel történő reakciójára [Cr ^{II} (EDTA)] ²⁻ komplex jelenlétében kétfázisú körülmények között	101
5.	Összefoglalás.....	103
6.	Summary	108
7.	Irodalomjegyzék.....	113

Rövidítések jegyzéke

OAc	acetát
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
NTA	nitrilo-triecetsav
IDA	imino-diecetsav
GLY	glicin
MAL	malonsav
DMF	N,N-dimetil-formamid
THF	tetrahidrofurán
HMPA	hexametilén-foszforamid
mCPBA	meta-klór-perbenzoesav
en	etilén-diamin
NBS	N-bróm-szukcinimid
TMS	tetra-metil-szilán
TMEDA	tetrametil-etilén-diamin
OXONE [®]	kálium-peroxo-monoszulfát (2KHSO ₅ ·KHSO ₄ ·K ₂ SO ₄)
Ph	fenil
Py	piridil
Box	benzoxazolil
Bt	benzotiazolil
Taz	tiazolin
Pts	feniltioszulfonát
OBn	benzil

1. Bevezetés

A szénhidrátok biológiai jelentősége közismert. Ez a molekulacsalád jelenti az élő szervezet számára a legfőbb energiaforrást. Azonban míg néhány évtizeddel ezelőtt a tudomány csupán tápanyagként illetve vázanyagként tekintett a szénhidrátokra, addig mára előtérbe került egy másik, ugyancsak fontos sajátosságuk, nevezetesen a sejtek közötti információ-cserében való szerepük. Ezek a biokémiai folyamatok többnyire szénhidrát-szénhidrát illetve szénhidrát-fehérje kölcsönhatásokon alapulnak.

Ahhoz, hogy teljességgel megértsük ezen molekulák biológiai rendszerekben betöltött szerepét, nagyobb mennyiségben van rájuk szükség, mint amit természetes forrásból izolálni tudunk. Ez az oka a szintetikus szénhidrát-kémia egyre nagyobb térhódításának, mely folyamatosan újabb és újabb szintézis-módszerek kidolgozásához vezet.

A szénhidrátok közül preparatív kémiai szempontból jelentős érdeklődésre tarthatnak számot a glikálok. Ezek a vinil-helyzetű oxigénatomot tartalmazó molekulák – szerkezetükből adódóan – szelektív addíciós és átrendeződési folyamatokban vehetnek részt, így biológiailag fontos *C*- illetve *O*-glikozidok, különböző 2-dezoxi szénhidrát-származékok szintézisének intermedierei lehetnek.

Ugyancsak széles körűen vizsgált terület a különböző *C*-glikozil származékok előállítására. Ennek legfőbb oka – amellet, hogy számos biológiailag aktív vegyület található köztük – az, hogy a természetes glikokonjugátumokban nagy számban előforduló *O*- és *N*-glikozidoknak hidrolitikusan stabil megfelelői, ezáltal alkalmasak azok modellezésére.

A komplex vegyületek reagensként illetve katalizátorként való alkalmazása nagymértékben növeli a szerves kémia, ezen belül a szintetikus szénhidrát-kémia lehetőségeit is. Különböző központi fémionokat választva, azok koordinációs szférájának módosításával változatos reagensekhez juthatunk. Emellett nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy az élő szervezetben lejátszódó folyamatok katalizátorai sok esetben szintén fémkomplexek.

További előnye az átmenetifém-komplexek szintetikus kémiában való alkalmazásának, hogy enyhe reakciókörülményeket igényelnek (semlegeshez közeli pH, szobahőmérséklet, sok esetben vizes közeg), ami sok szerves molekula reakciójában szintén nem elhanyagolható szempont. A szénhidrát szubsztrátumok esetében ez azért is jelentős, mert így elkerülhető a nemkívánatos konfigurációváltozás illetve gyűrűfelnyílás.

A Debreceni Egyetemen Dr Micskei Károly témavezetésével részletesen tanulmányozták króm(II)-komplexek vizes közegben lejátszódó reakcióit. A vizsgálatok bebizonyították, hogy króm(II)-aminopolikarboxilát, és -aminosav komplexek alkalmasak szerves molekulák, többek között szénhidrátok enyhe reakciókörülmények között végzett átalakítására. Glikozil-halogenidekből gyökös és anionos köztiterméken keresztül glikálokat tudtak előállítani. Ugyanakkor problémát jelentett a hidrolitikusan kevésbé stabil monoszacharid származékok esetében a gyökgenerálásnál gyorsabb nukleofil szubsztitúciós reakciók megjelenése.

Ezekbe a kutatásokba bekapcsolódva, célul tűztük ki a gyökgenerálás lehetőségének vizsgálatát króm(II)-komplexekkel, hidrolitikusan nagyobb stabilitással rendelkező szénhidrát-származékokból kiindulva. Az irodalmi előzmények alapján választásunk az anomer centrumon C-S kötést tartalmazó heteroaromás tioglikozidokra illetve glikozil-szulfonokra esett. A

kéntartalmú szénhidrát-származékok és króm(II)-komplexek reakciói
irodalmi előzmények hiányában alapvető kutatásokat tettek szükségessé.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Króm(II)-ion alkalmazása szerves szintézisekben

Az átmeneti fémekre általánosságban jellemző az a kémiai sajátosság, hogy különböző oxidációs állapotaik valósulhatnak meg, melyek közül legtöbbször a magasabb oxidációs állapot a stabilabb. Éppen ezért, ha ettől alacsonyabb oxidációs állapotban vannak, és lehetőségük van rá, igyekeznek oxidálódni, ezáltal stabilabb formába kerülni, míg a jelen lévő reakciópartnert redukálják. Ez az alapja annak, hogy egyes átmeneti fémek alacsony oxidációs állapotú formáit – pl. Ti^{III} , V^{II} , Cr^{II} , Mo^{III} és W^{III} – elterjedten használják szerves vegyületek reakcióiban szabályozható reaktivitású redukálószerként.¹ Ezek közül a króm(II)- és a titán(III)-ionokat már a múlt század elején alkalmazták szerves molekulák redukciójára.²

A króm(II)-ion preparatív kémiai alkalmazására vonatkozóan számos összefoglaló közlemény érhető el.^{3, 4, 5}

A króm(II)-sók legrégebbi alkalmazása szerves szubsztrátumok redukciójához kapcsolódik. Acetilén etilénné történő redukcióját króm(II)-szulfáttal ammónia jelenlétében először Berthelot írta le.⁶ A későbbiekben ezek a szervetlen sók (pl.: CrCl_2 , CrSO_4 , $\text{Cr}(\text{ClO}_4)_2$) jól használható reagenseknek bizonyultak többszörös kötések redukzív átalakítására, többek között:^{2, 4}

- Alkinek sztereospecifikus redukciójára (E)-alkénekké;
- Konjugált kettős kötéseket tartalmazó vegyületek redukciójára; (Ezekben a reakciókban az elektronszívó szubsztituensek jelenléte (COOH , COOR , CN) növelte a reakciók sebességét.)
- Quinonok átalakítására a megfelelő hidroquinonokká;
- Propargil-alkohol telítésére a megfelelő allil-alkohollá.

Az 1990-es években terjedt el a $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ dimer alkalmazása redukzív szintézisekben. Sikeresen alkalmazták például vizes THF-ban természetes eredetű molekula alkinon részének redukciójára *transz*-alkenonná.⁷ Ugyancsak a króm(II)-acetát-monohidrát dimer reagenst felhasználva *Kovács* és *Micskei* vizes DMF-ban benzilt benzoinná redukáltak.⁸

A szén-szén többszörös kötések átalakításán túl még számos funkció csoporttal vihető reakcióba a króm(II)-vegyületei. Néhány példa ezekre a reakciókra:

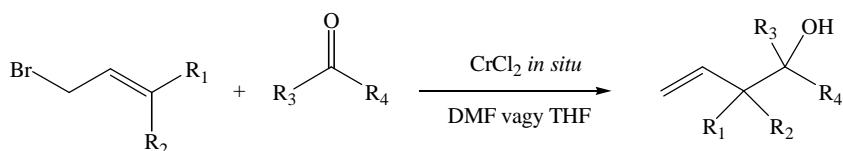
- β -hidroxi-alkil-halogenidek redukciója alkénekké $\text{Cr}^{\text{II}}(\text{en})_2^{2+}$ jelenlétében. Ilyen bidentát amino ligandumokat tartalmazó króm(II)-komplexekkel (mint amilyen az etilén-diamin) még a legkevésbé reaktív alkil-halogenidek is alkánokká alakíthatók már szobahőmérsékleten;⁹
- Olefinek kialakítása vicinális dibromidokból kiindulva;¹⁰
- Alifás α, β -telítetlen aldehidek dimerizációja glikolokká organokróm intermediereken keresztül;¹¹
- Aktivált oxiránok (α, β -epoxi-kezonok) deoxigénezése króm(II)-klorid hatására. Enyhébb reakciókörülmények között – króm(II)-acetát, vizes ecetsavban – β -hidroxi kezonok voltak a reakció termékei;^{12, 13}
- Oximok átalakítása a megfelelő kezonokká króm(II)-acetáttal;¹⁴
- Aromás nitrovegyületek redukciója aromás aminokká króm(II)-klorid jelenlétében;¹⁵
- Diazónium sókban található $\text{N} \equiv \text{N}$ többszörös kötés telítése;¹⁶

A fenti redukzív folyamatok vizsgálata során több esetben tapasztalták dimerek, illetve különböző adduktok keletkezését. Például króm(II)-klorid hatására α, β -telítetlen kezonok redukzív dimerizációja következett be 1,4-dikezonokká.¹⁷ Az enonok ezen reakciójához később a króm-

bisz[etiléndiamin]-diacetát komplex $[\text{Cr}(\text{en})_2(\text{OAc})_2]$ sokkal hatékonyabb reagensnek bizonyult.¹⁸

Az 1970-es évektől kezdődően rohamosan nőtt azoknak a reakcióknak a száma, melyekben a króm(II)-vegyületek segítségével szén-szén kötést alakítottak ki.¹⁹ Az elterjedés lehetséges magyarázata, hogy az említett vegyületek könnyen előállíthatók, jelentős kemoszelektivitást és nagy diasztereoselektivitást mutattak.^{20, 10}

Nozaki és *Hiyama* nevéhez köthetők azok a szén-szén kötés kialakítására irányuló reakciók, melyek allil-, vinil-, alkenil- illetve alkinil-króm(III)-intermediereken keresztül karbonil vegyületekkel történő addíciót eredményeztek.^{20, 21} Például allil-halogenidekből kiindulva a megfelelő homoallil-alkoholt nyerték:



2.1. ábra

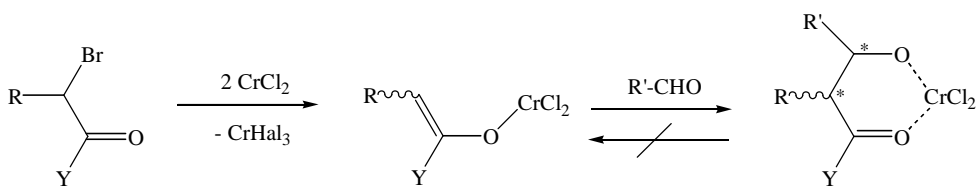
Szén-szén kötés kialakítása króm(III)-intermediereken keresztül

A reakcióban szereplő intermedier jó aldehyd-szelektivitással bírt, más elektrofil szubsztituensek – például nitrilek, észterek, ketonok – jelenlétében is.

Más fémorganikus reagensekkel összehasonlítva, enyhébb nukleofilitása miatt kiválóan megfelelt kemo- és sztereoselektív szintetikus célokra. Jelentőségét tovább növelte, hogy természetes származású molekulák szintézisében is alkalmazhatónak bizonyult.²²

A benzil-króm(III)-intermedier – az előbbiek aromás megfelelője – az egyik legrégebbi és legjobban tanulmányozott intermedier, melyet a megfelelő halogén vegyületből kiindulva (pl.: benzil-bromid) CrCl_2 -dal való reakcióban tudtak kialakítani. A reakció reverzibilis, ugyanakkor donor oldószer jelenlétében (HMPA) létrejött a kívánt dimer.²³

A kapcsolási reakciók egy másik jelentős csoportja az ún. króm-Reformatsky reakció, mely α -halo-ke-tonokból, észterekből illetve nitrilekből kiindulva, CrCl_2 reagenssel, karbonil elektrofilek jelenlétében a megfelelő aldol vegyületeket eredményezte.²⁴ Az említett kiindulási anyagok közül az α -halo-ke-tonok voltak a legreaktívabbak. A reakció oldószerei lehetnek a THF, DMF esetleg acetonitril, de akár ke-tonok is alkalmazhatók reakcióközegként, mivel a folyamat kiváló kemoszelektivitást mutat aldehidekre az említett vegyületekkel szemben. A reaktív króm(II)-enolát intermedier keletkezését az alábbi ábra mutatja be:



2.2. ábra

Króm(II)-enolát intermedier keletkezése a króm-Reformatsky reakcióban

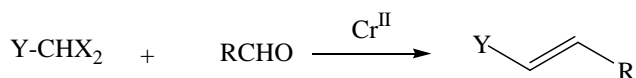
A karbonil-elektrofilek reaktivitási sorrendje:



Szintén jól használhatónak bizonyultak szén-szén kötés kialakítására a különbözőképpen előállítható alkil-króm(III)-intermedierek. Ennek egyik módja, amikor alkil-fém vegyületeket reagáltattak króm(III)-sókkal. A fém-fém csere-reakcióban keletkezett intermedier kiváló kemoszelektivitást

mutatott, megfelelően reaktív volt elektrofilekkel szemben, és nem utolsó sorban jól tolerálta a víznyomokat. Kiindulási vegyületként használhatók alkil-lítium, -magnézium illetve -alumínium vegyületek.²⁵

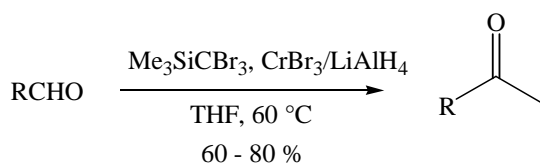
Másik lehetséges út az alkil-halogenidek átpolározása az említett króm(III)-származékká 2 mol Cr^{II} -sóval. A kiindulási vegyület reakciókészségét növeli az α -helyzetű, gyököt ill. karbanion stabilizáló szubsztituens jelenléte. Ez utóbbira mutat példát a 2.3. ábra, ahol geminális dihalogenidekből Cr^{II} feleslegben, aldehidek jelenlétében $\text{C}=\text{C}$ kötés keletkezett.^{26, 27}



2.3. ábra

Szén-szén kettőskötés kialakítása króm(II) jelenlétében

A fenti alkénezési reakció egyik érdekes változataként tekinthető az aldehidek átalakítása a homológ metil-ketonná.²⁸



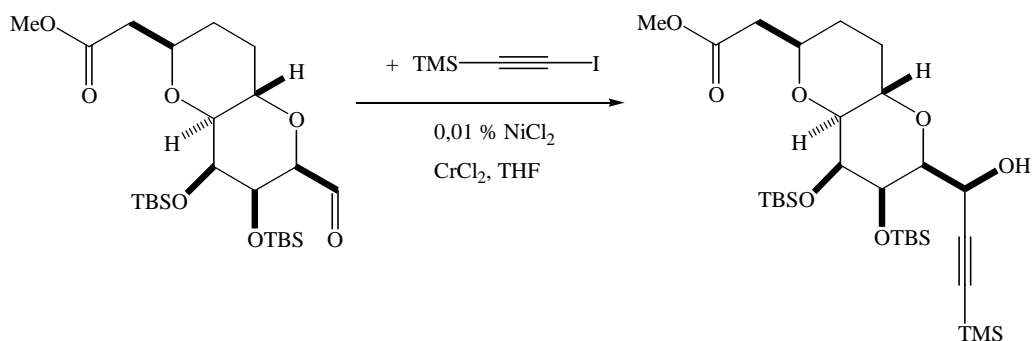
2.4. ábra

Aldehid átalakítása homológ metil-ketonná

Az 1980-as években *Takai* és *Kishi* megállapították, hogy a $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ rendszer jól alkalmazható aril- illetve vinil-bromidoknak (esetleg jodidoknak illetve triflátoknak) aldehidekre történő addíciójára.²⁹ A reakcióban a NiCl_2 katalizátorként szerepelt. Első lépésben a Cr^{II} redukálta a Ni^{II} -t. A keletkezett Ni^{O} -ra addicionálódott a vinil-halogenid részecske, és

keletkezett egy vinyl-Ni^{II} intermedier. A következő lépés a fémionok kicserélődése volt, amit az aldehid addíciója követett a kialakult vinyl-króm(III)-nukleofilre.³⁰ A reakció számos előnye között szerepelt, hogy kiváló kemoszelektivitást mutatott aldehidekre, széles szubsztrátspektrum jellemezte, valamint enyhe, nem bázikus reakciókörülmények között játszódott le, ezért általánosan alkalmazható volt szén-szén kötés kialakítására.

A 2.5. ábrán látható példában a reakció kiindulási anyaga egy alkinil-jodid:



2.5. ábra

Alkinil-jodid addíciója aldehidekre CrCl₂/NiCl₂ reagensekkel

Mint azt a nagyszámú példa mutatja, a könnyen hozzáférhető króm(II)-reagensek változatosan, széles körben alkalmazhatóak a szintetikus kémiában redukciós, dehalogénezési és kapcsolási reakciókban, mind egyszerű, mind pedig bonyolult szerkezetű, akár természetes származású molekulák átalakítására.

A króm(II)-ion szintetikus kémiai alkalmazása többnyire nemvizes közegben történő átalakításokhoz kapcsolódik.³¹ Megállapítást nyert ugyanakkor, hogy a króm(II) vizes közegben is hatékony reagens számos funkciós csoport átalakítására.³² Kutatócsoportunkban például vízben értek el

öttagú diasztereoselektív gyűrűzárást a *nephenthon*-ban $[\text{Cr}(\text{EDTA})]^{2-}$ reagens jelenlétében, jó hozammal alakítva át azt egy morfin-származékká.³³ Emellett sikerrel alkalmazták szénhidrátszármazékok átalakításában,^{34,35} valamint szén-szén kötés kialakítására is.³⁶ Mindezekről részletesebben dolgozatom egy későbbi fejezetében írok.

A szerves szintézisek vizes közegben történő kivitelezése napjainkban egyre nagyobb szerepet kap.³⁷ Az 1980-as évek előtt nem szívesen alkalmazták a vizet szerves kémiai reakciókban oldószerként, hiszen a legtöbb reagens vízoldhatatlan volt, és gyakran a keletkezett intermedierek sem voltak víz jelenlétében létképesek. Azóta a kutatók rájöttek, hogy alkalmazásának szintetikus és gyakorlati szempontból is számos előnye van. Ezek közé az előnyök közé sorolható, hogy:

- nincs szükség vízmentes oldószerekre,
- környezetvédelmi szempontból előnyösebb a víz alkalmazása,
- a fémionok jelenlétében végbemenő reakciókban egyszerűbb a termék kinyerése a reakcióelegyből, hiszen egy egyszerű extrakciós feldolgozás után a reagens a vizes fázisban marad.

Végül a legjobb érv a vizes közegű reakciók preparatív jelentősége mellett maga az a tény, hogy a biokémiai folyamatok is – melyek alaposabb megértése és tanulmányozása a szintetikus kémia egyik legfőbb mozgató rugója – „hasonló” (vagyis vizes) körülmények között játszódnak le nagyfokú szelektivitással és kiváló kitermeléssel.

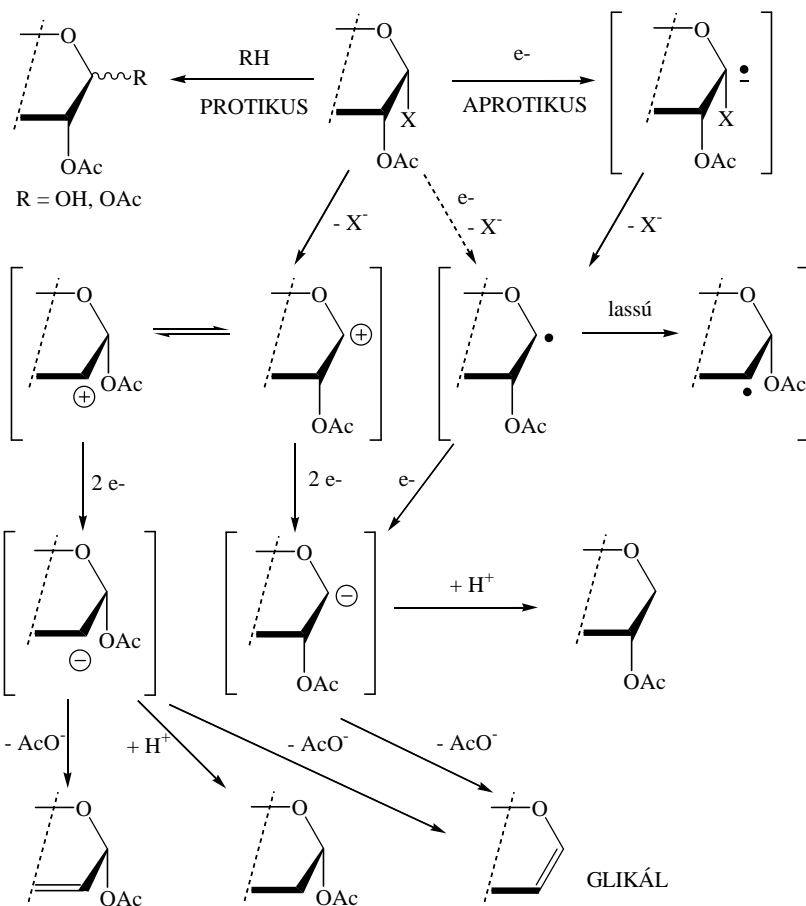
2.2. Előzmények a szénhidrát kémiából

2.2.1. Glikálok biológiai jelentősége és előállítása

A glikálok (1,4- illetve 1,5-anhidro-2-dezoxi-ald-1-enitol) olyan telítetlen kötést tartalmazó vegyületek (2.6. ábra), melyek számos biológiailag fontos szénhidrát származék (pl.: C- és O-glikozidok, illetve 2-dezoxi-szénhidrát származékok) előállításának kiindulási anyagai. Bár régóta ismert vegyületek, mégis az irodalomban folyamatosan jelennek meg újabb és újabb módszerek előállításukra. Ezek a törekvések mind arra irányulnak, hogy egyszerű, hatékony, ugyanakkor általánosan alkalmazható módszert dolgozzanak ki glikálok előállítására.

Fischer és *Zach* 1913-ban a klasszikus eljárás szerint acetobrómcukrokból Zn-porral, vizes ecetsavban 60-70%-os hozammal állítottak elő glikálokat redukzív eliminációval.³⁸ Azt találták, hogy a cink reaktivitása növelhető réz- ill. platina-só hozzáadásával, a víz és ecetsav aránya 1:1 és 1:9 között változott, a reakciókban nátrium illetve acetát puffert alkalmaztak.³⁹ A glikálképzési reakciókban keletkezett melléktermékeket gázkromatográfiai mérésekkel azonosították, melyek alapján vázolták a reakció protikus illetve aprotikus oldószerkeletben feltételezett mechanizmusát (2.6. ábra).⁴⁰

Protikus körülmények között a különböző konfigurációjú szénhidrátok reakcióiban változó és többnyire alacsony volt a keletkezett glikálok hozama, melynek okai az acetobrómcukrok hidrolízise illetve a különböző átrendeződési reakciók, melyek számos melléktermék keletkezéséhez vezettek. Ennek kiküszöbölésére a klasszikus reakciót módosították, illetve újabb reagenseket alkalmaztak. *Somsák* összefoglaló közleménye átfogóan elemzi az ezen a területen 2001-ig elért eredményeket.^{41a)}



A glikál-képződés mechanizmusa protikus és aprotikus oldószerrel

A legfontosabb eljárások, melyek alkalmasak lehetnek glikálok általános szintézisére a korábbiaktól jobb hozammal és nagyobb tisztasággal, a következők:

- Jól távozó funkciós csoportok kialakítása glikozil-halogenidek C-2 helyén;
- Különböző csoportokkal védett glikozil-halogenidek redukív átalakítása, cink/ezüst-grafittal, alumínium amalgámmal, szamárium(II)-jodiddal, titán-dikloriddal THF-ban, lítiummal

folyékony ammóniában, króm(II)-acetáttal DMF-ban etilén-diamin jelenlétében, cink porral *N*-bázis (pl.: 1-metil-imidazol) jelenlétében különböző aprotikus oldószerekben;

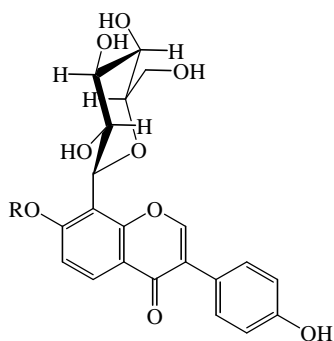
- Anomer helyzetű szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok alkalmazása, mint kiindulási anyagok: 1-tioglikozidok és glikozil-fenil-szulfonok reakciói lítium-naftaleniddel THF-ban, 1-tioglikozidok reakciói kálium-grafittal THF-ban, glikozil-fenil-szulfonok reakciói szamárium(II)-jodiddal THF-ban HMPA jelen- és távollétében, glikozil-szulfoxidok reakciói butil-lítiummal THF-ban;
- Acetobróm cukrok elektrolízise DMF-ban és acetonitrilben.

2.2.2. *C*-glikozidok biológiai jelentősége és előállítása

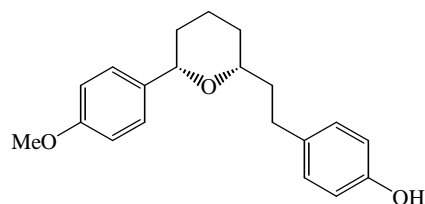
A *C*-glikozidok olyan szénhidrát származékok, melyekben a glikozidos oxigént szénatom szubsztituálja. Ezek között számos, potenciálisan biológiai és/vagy farmakológiai aktivitást is mutató származék fellelhető (vírusellenes, baktériumellenes, daganatellenes hatású vegyületek), ugyanakkor a természetből izolálható kis mennyiségük nem elegendő ahhoz, hogy biológiai hatásukat részletesen is tanulmányozzuk. Többek között ez az oka annak, hogy a szintetikus szénhidrát kémia ezen területe folyamatosan növekvő figyelmet kap.

Az irodalomban újabb és újabb példák jelennek meg természetes eredetű molekulák totál-szintézisére.

Ilyen például a 2.7. ábrán látható izoflavon *C*-glikozid,⁴² vagy a 2.8. ábrán feltüntetett aromás dehidro- β -*C*-glikozid.⁴³ Előbbi egy szív és koszorúérrendszerre ható gyógyszer, utóbbi egy antibiotikum.



2.7. ábra
Puerarin



2.8. ábra
(-)-Centrolobine

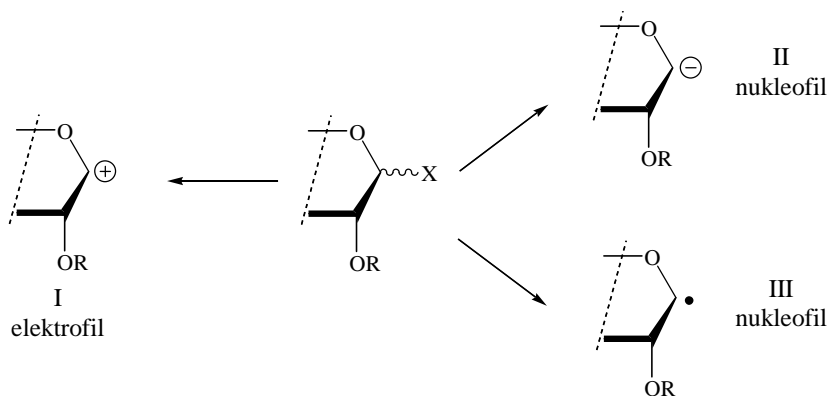
Tovább növeli a vegyületcsoport jelentőségét, hogy a természetes glikokonjugátumokban előforduló *O*- és *N*-glikozidoknak hidrolitikusan stabil megfelelői, ezáltal alkalmasak azok modellezésére.

Mindezekén túl, intermedierként való alkalmazásuk is említést érdemel, hiszen számos, komplex összetételű, természetes eredetű molekula szintézisében felhasználhatóak királis építőelemként.

A témával kapcsolatban nagy számban jelentek meg és jelennek meg ma is (összefoglaló) közlemények,^{44, 45, 46, 47, 48, 49} ezért a *C*-glikozidok előállításának részletes leírásától jelen dolgozatban eltekintenek, inkább annak általános szempontjairól ejtenék néhány szót.

A korábbi eljárások az anomer centrum elektrofil jellegét használták ki (2.9. ábra, I), mivel ezek könnyen hozzáférhető szubsztrátumok, a képződő intermedierek stabilak és a reakciók is egyszerűek. Ezekben a reakciókban az „elektrofil” jellegű szénhidrátok széles skáláját használták kiindulási anyagként: redukáló cukrok (laktolok), cukor laktonok, alkil-glikozidok, anomer észterek, anomer triklór-acetimidátok, tioglikozidok illetve glikozil-halogenidek. Az alkalmazható *C*-nukleofilek ugyancsak széles spektrumot öleltek fel: szilil enol-éterek, olefinek, allil- illetve propargil-szilánok,

cianidok, homoenolátok, fémorganikus vegyületek (Grignard reagens, szerves lítium, réz és alumínium vegyületek). Szintén az elektrofil jellegű kiindulási anyagok közé sorolhatók a glikálok, enitok és az anhidro cukrok, melyek a fent említett C-nukleofilek jelenlétében a kívánt C-glikozidokká alakíthatók.



2.9. ábra

Anomer centrumon kialakítható elektrosztatikus viszonyok

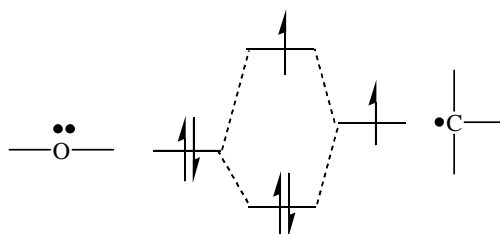
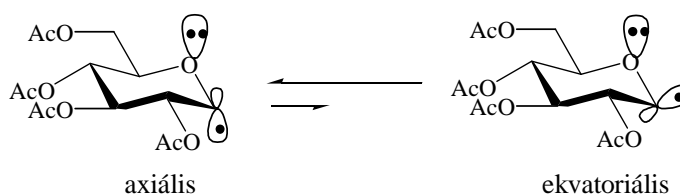
A C-glikozil vegyületek szintézisére irányuló számtalan módszer között a glikozil-gyök (2.9. ábra, III) illetve -anion (2.9. ábra, II) kialakítása lehetőséget teremt az anomer centrum természetes elektrofil reaktivitásának „átpolározására”.^{41, 48, 50}

Az anomer helyzetben jelenlévő bizonyos funkciós csoportok – NO_2 , PPh_3^+ , $\text{C}=\text{O}$ (glikozil-aldehidek), COOR , CN , kéntartalmú funkciós csoportok: SO_2R , SR – stabilizáló hatással bírnak, így a visszamaradó anomer hidrogén már kellően savas ahhoz, hogy létrejöjjön a deprotonálódás, majd egy elektrofilrel a megfelelően szubsztituált C-glikozid keletkezzen. Stabilizáló csoport jelenlétében elkerülhető a kompetitív E1_{cB} mechanizmusú elimináció, ami a glikálok keletkezéséhez vezetne. Ez a mellékreakció a glikozil anionok alkalmazásának egyik hátránya.

Stabilizáló csoport hiányában a reaktív glikozil anion többnyire redukzív módszerekkel lehet kialakítani, amely történhet fém-halogén csere-reakcióval, de akár foszfátokból, szulfonokból illetve 1-tioglikozidokból kiindulva is. Redukáló ágensként alkalmazhatóak alkálifémek (Li, Na, K – folyékony ammóniában), átmenetifémek (Zn) és azok komplexei ($\text{Cr}^{\text{II}}\text{EDTA}$), valamint lantanoida fémek vegyületei (SmI_2).

Végül pedig elterjedten alkalmazzák a szénhidrát kémiában is a szabad gyökön keresztül lejátszódó szén-szén kötés kialakítást, melynek előnye, hogy mivel nincs jelen az anion, a nem kívánt elimináció és az epimerizáció teljesen visszaszorítható. Szintén előnye ez utóbbinak, hogy számos védőcsoporttal összeegyeztethető, ugyanakkor enyhe reakciókörülményeket biztosít.

A szénhidrátokban anomer helyzetben kialakított gyök – összehasonlítva más ciklikus szénhidrogének gyökös részecskéivel – jóval nukleofilebb jelleggel bír, mivel a gyök kölcsönhatásba tud lépni a gyűrűs oxigén nemkötő elektron-párjával, ami ezáltal stabilizálni képes azt.⁴⁸



2.10. ábra

Az anomer gyök stabilizációja

A kialakult gyök elektronban szegény alkénnel (például akrilnitrillel, akroleinnel) vagy aromás vegyületekkel kapcsolási reakcióba tud lépni, és kialakul a megfelelő *C*-glikozid.

Korábban az anomer gyökök kialakítására alapvetően ón-bázisú reagenseket alkalmaztak.⁵¹ Ezeknek a vegyületeknek a nagyfokú toxicitása miatt az 1990-es évektől egyre nagyobb volt a törekvés új, kevésbé toxikus reagensek kifejlesztésére a megfelelő *C*-glikozidok kialakíthatósága érdekében.

2.2.3. Glikálok és *C*-glikozidok kéntartalmú szénhidrát-származékokból történő előállításának előnyei

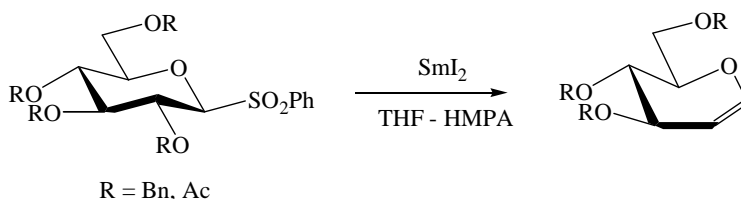
Az anomer helyzetű szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok irodalmát áttanulmányozva azt a következtetést vonhatjuk le, hogy alkalmasak a C1–C2 helyzetű szénatomokon eliminációra és ezáltal glikálok szintézisére, valamint *C*-glikozidok sztereoselektív előállítására.

A tioglikozidok ill. glikozil-szulfonok alkalmazásának egyik nagy előnye, hogy hidrolitikusan stabilabb vegyületek, mint a glikozil-halogenidek, vagy az *O*-glikozidok. Ennek magyarázata, hogy az anomer helyzetű szén-kén kötés polarizáltsága, és ezáltal a kötésben szereplő kénatom protonaffinitása kisebb, mint a halogéneknek vagy az oxigéneknek a savkatalizált hidrolízis körülményei között. A kénatom gyengébb bázicitása azt eredményezi, hogy a konjugált sav nem alakul ki olyan mértékben, mint a megfelelő glikozil-halogenidek, illetve *O*-glikozidok esetében.⁵²

Az anomer centrumhoz kapcsolódó szulfonil csoportnak kettős szerepe van a szintézisekben. Egyrészt karbanion stabilizáló hatása révén

elősegíti a proton lehasadását, másrészt redukív átalakításokkal az anomer centrumhoz kapcsolódó szubsztituens kicserélhető fémre (glikozil-anion képződése). Különböző védőcsoportokkal ellátott szulfonokból erős bázissal (pl.: BuLi) jó hozammal állíthatók elő a megfelelő glikálok.⁴¹

Sinay és munkatársai például glikozil-szulfonokat vízmentes körülmények között SmI_2 reagenssel alakították át a megfelelő glikállá.⁵³ Megállapították, hogy a reakció anomer helyzetű organo-szamárium intermedieren keresztül játszódik le.



2.11. ábra

Glikálok kialakítása SmI_2 reagenssel

A szulfonil csoportból redukív úton előállított glikozil anionok C-elektrofilek jelenlétében a megfelelő C-glikozidokká alakíthatók át. Ily módon többek között metil-jodiddal reagáltatva C-glikozil-metánokat, aldehidekkel reagáltatva C-glikozilezett szekunder alkoholokat, valamint fenil-észterekkel reagáltatva C-glikozil-ke-ton származékokat nyertek.⁴¹

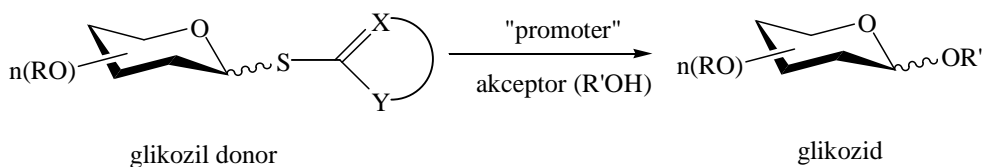
2.2.4. Heterociklusos tioglikozidok szerepe a szintetikus szénhidrát-kémiában

A biológiai rendszerekben a szénhidrátok poliszacharid illetve glikokonjugátum formában található meg, melyekben az egyes monoszacharid egységek O- ill. N-glikozidos kötéssel kapcsolódnak egymáshoz. A modern szintetikus kémia egyik nagy kihívása

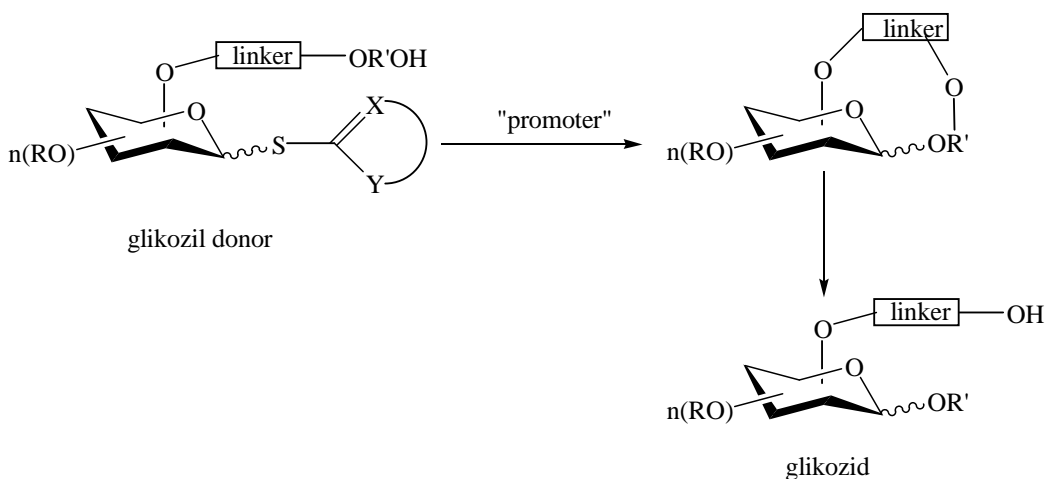
sztereoszelektíven 1,2-*cisz* vagy 1,2-*transz* glikozidos kötés kialakítása a kémiai *O*-glikozilezés során. Eddig nem sikerült egyszerű, enyhe körülményeket igénylő, de ugyanakkor hatékony módszert kidolgozni sztereoszelektív glikozilezésekhez, ezért a szintetikus szénhidrát kémiának ez egy igen intenzíven kutatott területe.

Az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok – amellet hogy biológiai rendszerekben inhibitorként ill. induktorként szerepelhetnek – széles körben használt szubsztrátumok a szerves szintézisekben; például ígéretes glikozil donor „jelöltek” *O*-glikozidok előállításához.⁵⁴ Ezen tioglikozidok közül a heterociklusos vegyületek azok, melyek elegendően stabilak különféle reakciókörülmények között és könnyedén átalakíthatóak számos más funkciós csoporttá.^{55, 56} Egyik érdekes alkalmazásuk, amikor bizonyos heterociklikus tioglikozidokat glikozil akceptorként, azt követően pedig glikozil donorként használják fel oligoszacharidok sztereoszelektív szintézise során.^{57, 58}

A glikozilezési folyamat intermolekuláris (2.12. ábra) és intramolekuláris (2.13. ábra) módon is lejátszódhat.



2.12. ábra
Intermolekuláris glikozilezés

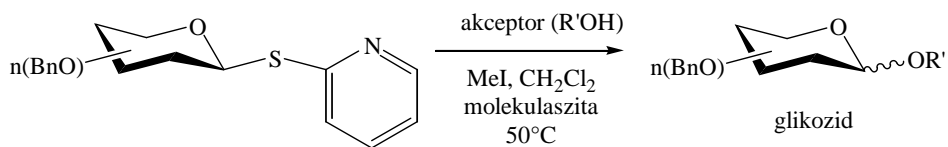


2.13. ábra

Intramolekuláris glikozilezés

A figyelem középpontjában az anomer centrum aktiválása áll, amit egy ugynevezett „promoter” molekula végez. Ez utóbbi kiválasztásának, valamint annak, hogy milyen védőcsoportokkal védik a hidroxil csoportokat igen fontos szerepe van. Megkülönböztetünk ugynevezett *részrtvevő* (például: acetil csoport) és *nem-részrtvevő* (például: benzil csoport) védőcsoportokat. Megállapították, hogy a résztvevő csoportok jelenléte az anomer centrum melletti szénatomon az 1,2-*transz*-glikozidok, míg a nem-részrtvevő csoport jelenléte az 1,2-*cisz*-glikozidok keletkezésének kedvez.⁵⁹

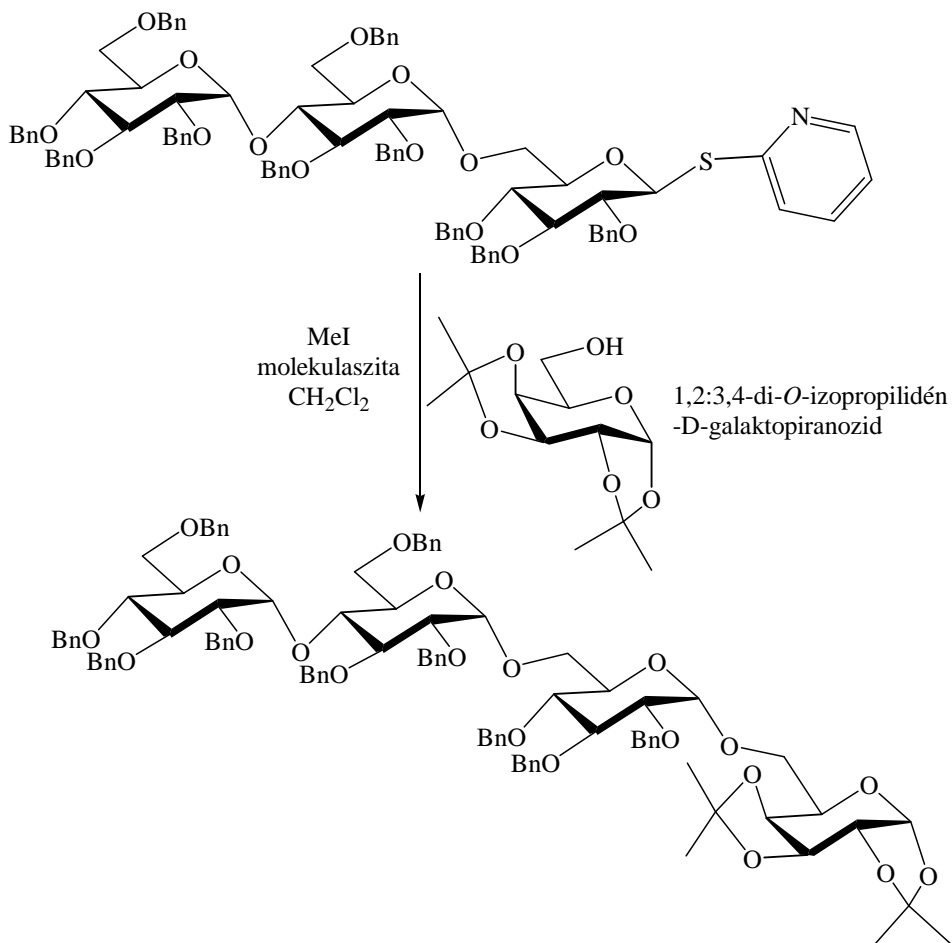
Ideális aktivátor molekula például a metil-jodid, mind a reakciósebesség, mind pedig a diasztereoselektivitás szempontjából. *Mereyala* és munktársai alkalmazták többek között 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-1-tio- β -D-glüko- és galakto-piranozidokból kiindulva *O*-glikozidok szintézisében.⁶⁰



2.14. ábra

O-glikozid kialakítása heteroaromás tioglikozidból

Hasonló reakciókörülmények között az említett 1-tio-2-piridil aglikonrészt tartalmazó szubsztrátumból akár komplex tetraszacharidok szintézise is megvalósítható.⁶¹

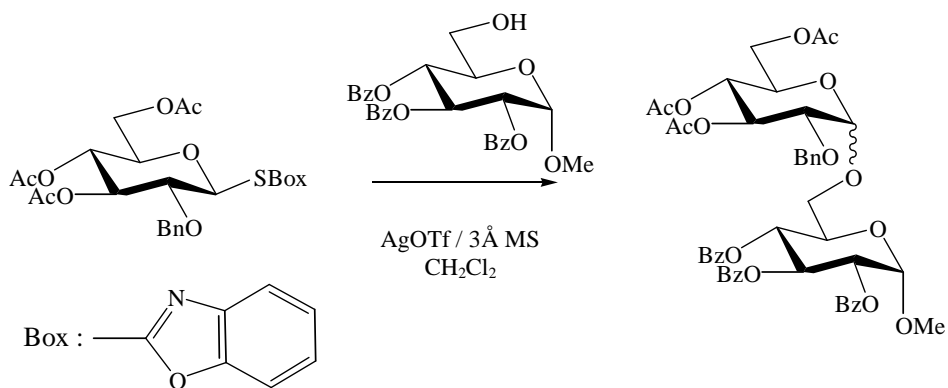


2.15. ábra

Tetraszacharidok szintézise heteroaromás tioglikozidokon keresztül

Aktiváló ágensként a fent említett alkil-halogenideken kívül lehet alkalmazni például N-haloszukcinimideket is. *Hanessian* és munkatársai a védőcsoport nélküli piridil-tioglikozidból kiindulva állították elő NBS jelenlétében a megfelelő metil-D-glükopiranozidot 80%-os α -szelektivitással.⁵⁵

Ugyancsak jó α -szelektivitást eredményez a tapasztalatok szerint fém-sók – a higany, cink illetve ezüst bizonyos sóinak – alkalmazása promoterként. *Demchenko* és munkatársai a 2.16. ábrán látható benzoxazolil-tioglikozid és metil-2,3,4-tri-*O*-benzoil- α -D-glükopiranozid kapcsolását valósították meg a megfelelő diszachariddá számos aktiváló ágens jelenlétében, kiváló α -szelektivitással. A legjobb sztereoszelektivitást és hozamot AgOTf-tal érték el.⁶² Azt találták, hogy a kiindulási glikozil donorban C2-helyzetben egy *nem-résztevő* csoport jelenléte (benzil) kedvez a reakció lejátszódásának.



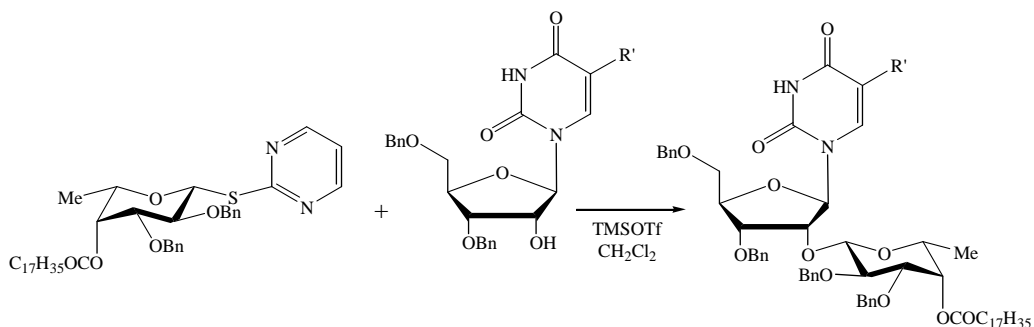
2.16. ábra

Diszacharid szintézise heteroaril-tioglikozidból

A kiindulási benzoxazolil származékot vizsgálták különböző védőcsoport kialakítási és eltávolítási körülmények között, és alkalmasnak találták sztereoszelektív 1,2-*cisz*-glikozilek kialakítására. Az említett vegyületek megfelelnek a modern glikozil donorokkal szemben támasztott

kívánalmaknak, úgymint: jó hozzáférhetőség, stabilitás illetve enyhe aktiválási körülmények. A módszer oligoszacharidok szintézisére is alkalmasnak bizonyult.

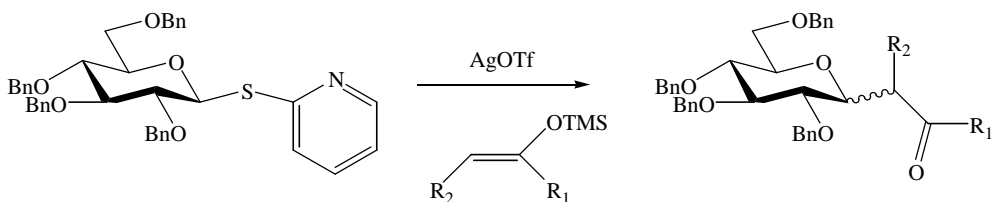
Ning és munkatársai heterociklusos tioglikozidokat kapcsoltak össze nukleozid akceptorokkal trimetil-szilil-triflát aktiváló ágens jelenlétében. A reakció kiváló hozammal eredményezte a két szénhidrát rész között az α -helyzetű kötést.⁶³



2.17. ábra

Tioglikozid kapcsolása nukleozid akceptorral

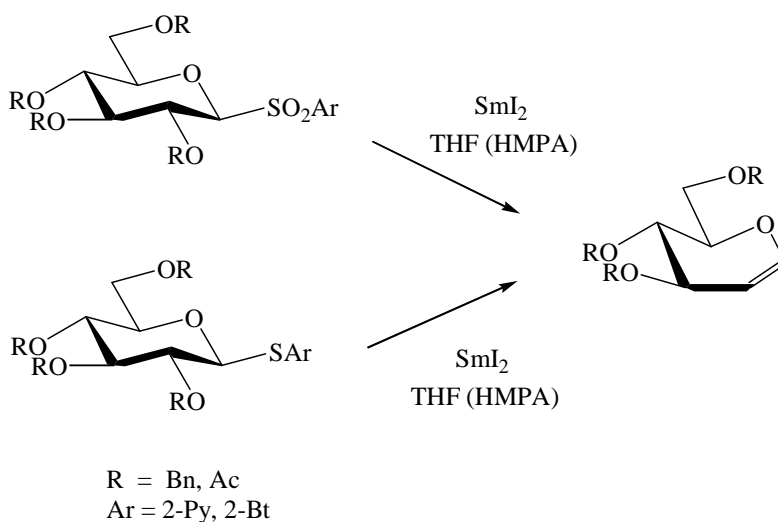
Stewart és *Williams* azt találták, hogy a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-1-tio- β -D-glükopiranozid alkalmas *C*-glikozidok szintézisére is, többek között elektronban gazdag aromás vegyületekkel, vagy a 2.18. ábrán feltüntetett trimetil-szilil-enoléterrel való kapcsolási reakcióban.⁶⁴



2.18. ábra

C-glikozid szintézis 2-piridil-tioglikozidból

Skrydstrup és *Beau* a glikozil-heteroaril-tioglikozidok illetve -szulfonok redukzív eliminációját SmI_2 -dal tanulmányozták, amely reakciókban vizsgálták a védőcsoportok, a szénhidrát származék konfigurációjának, valamint a HMPA, mint komplexképző ligandumnak a hatását.⁶⁵ Megállapították, hogy a különbözőképpen védett heteroaril tioglikozidok illetve szulfonok organo-szamárium(III)-intermedieren keresztül átalakíthatók a megfelelő glikállá (2.19. ábra). A fémorganikus intermedier anionos karakterét a HMPA komplexképző ligandum jelenléte növelte.

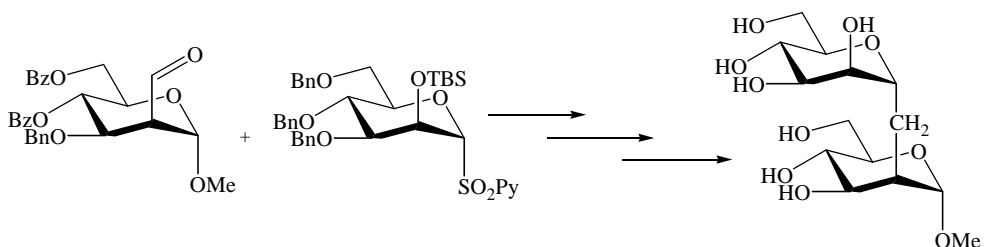


2.19. ábra

Glikál-szintézis heteroaril-tioglikozidokból illetve -glikozil-szulfonokból SmI_2 reagenssel

Ugyancsak *Skrydstrup* és *Beau* azt találták, hogy hasonló reakciókörülmények között a piridil-szulfon származék C-glikozidok szintézisére is alkalmas. Többek között metil- α -C-mannobiozidot állítottak elő, mely potenciálisan mannozil transzferáz inhibitor molekula. A reakciót a megfelelő módon szubsztituált aldehidből és piridil-szulfon származékból

kiindulva több lépésben valósították meg (2.20. ábra).⁶⁶ Később előállították ugyanezen molekula α -C-1,3 analógját is.

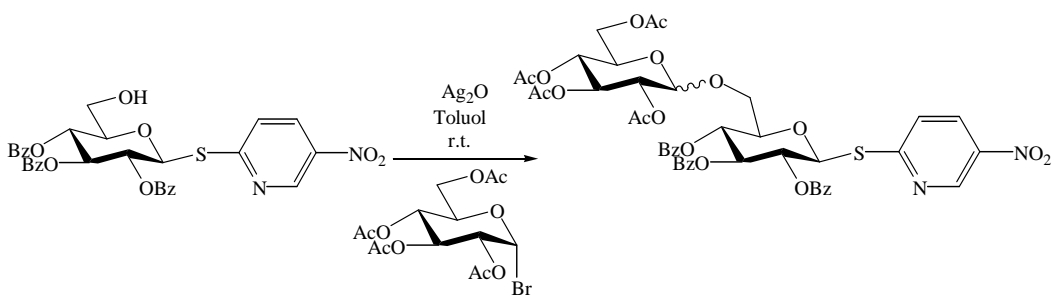


2.20. ábra

Metil- α -C-mannobiozid kialakítása piridil-szulfon származékból kiindulva

Mint azt a számos példa is mutatja, a heterociklusos gyűrűben elektronszívó csoportot tartalmazó tioglikozidok stabil donorok a legtöbb glikozilezési körülmények között.

Ugyanakkor nem csak donorként, hanem akceptorként is felhasználhatók. A 2.21. ábrán látható reakcióban a kiindulási 5-nitro-2-piridil- β -D-tioglükózid a megfelelő donorral jó β -szelektivitással eredményezte a megfelelő diszacharidot.⁶⁷



2.21. ábra

Diszacharid szintézis heteroaromás tioglikozidból

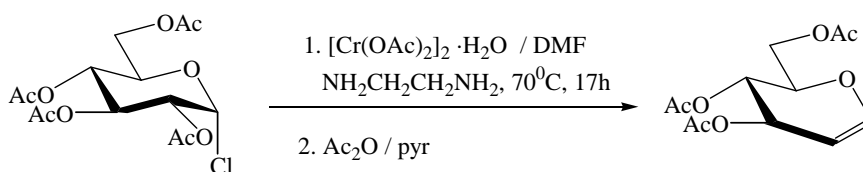
Mereyala és munkatársai megállapították, hogy jól megválasztott aktiválási körülmények mellett ezek a molekulák komplex oligoszacharid-szekvenciák kialakítására is alkalmasak, miközben ugyanazon reakcióban akceptorként illetve donorként is szerepelnek.⁶¹

A heterociklusos tioglikozidok a szintetikus alkalmazás mellett biológiai aktivitással is rendelkeznek. Inhibítorként viselkednek különböző DNS vírusok replikációjában.⁵⁴

2.3. Szénhidrátok anomer centrumának átalakítása króm(II)-komplexekkel

A króm(II)-vegyületek alkalmazása szerves szintézisekben, beleértve szén-szén kötések aprotikus közegben történő kialakítását is, részletesen vizsgált területe a szintetikus kémiának. (2.1. fejezet.)

Glikálok kialakítására *Pollon* és munkatársai acetoklór-glükózból kiindulva végeztek reakciókat króm(II)-acetát felhasználásával, vízmentes DMF-ban, etilén-diamin jelenlétében (2.22. ábra).⁶⁸



2.22. ábra

Glikál-szintézis króm(II)-acetát reagenssel

Az előzmények alapján *Kovács* és munkatársai megvizsgálták króm(II)-komplexek alkalmazhatóságát vizes közegben, glikozil-halogenidekkel való reakciókban.³⁴ Azt találták, hogy a reakciókban egy hosszú élettartamú glikozil-króm(III)-komplex intermedier jelenik meg (2.23. ábra, (C)), ami az anomer centrumon karbanionos jellegű, így lehetőséget ad C-elektrofilekkel történő reakciókra valamint E1_{CB} mechanizmusú eliminációval glikálok előállítására.

A króm(III)-organikus intermedier létét spektrofotometriás mérésekkel igazolták, és kinetikai méréseket végeztek átlagos élettartamának megállapítására. Azt találták, hogy a koordinált ligandum minőségétől függően a köztitermék élettartama 30 és 300 perc között változott.

Kovács és munkatársai ezeket az eredményeket felhasználva kidolgoztak egy új, vizes közegben is alkalmazható szintézismódszert glikálok előállítására, amely a különböző konfigurációjú szénhidrátokból 90-95%-os tisztasággal és jó hozammal eredményezte a kívánt származékot.³⁵ Munkájuk során acetilezett glikopiranozil-halogenideket reagáltattak $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NTA})]^{-}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{IDA})]$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{GLY})]^{+}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{MAL})]$ komplexekkel közel semleges pH-n.

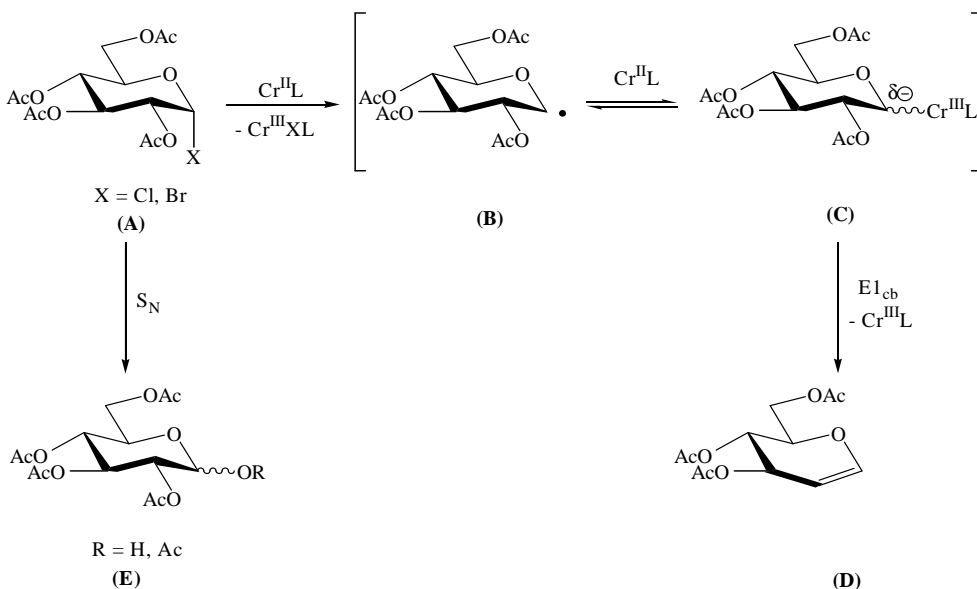
Megállapították, hogy a különböző komplexeknek a ligandum minőségétől függően eltérő a reaktivitása. A ligandumok könnyen hozzáférhető és kezelhető anyagok, és az alkalmazott pH tartományban (5-7) elkerülhető a kiindulási anyagok hidrolízise és dezacetileződése.

A komplexeket króm(II)-acetátból állították elő, vizes közegben, olyan reakciókörülmények között, hogy a reakcióelegyben a monokomplex ($\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$) legyen jelen döntően. Glikopiranozil-kloridok reakcióiban csak a két legreaktívabb komplex ($\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$, $\text{L} = \text{EDTA}, \text{NTA}$) esetén sikerült melléktermékek (2.23. ábra, **(E)**) megjelenése nélkül előállítani a glikált (2.23. ábra, **(D)**). A legjobb eredményt glikopiranozil-bromidok esetén kapták, ahol az említett komplexekkel a tiszta termékhez jutottak. Azt tapasztalták, hogy bár a glikozil-kloridok hidrolitikus stabilitása nagyobb, mint a megfelelő bromidoké, kisebb reaktivitásuk miatt a nukleofil szubsztitúció kerülhet előtérbe a halogénatom transzferrel szemben. Glikozil-fluoridokkal egyik komplex sem reagált. A benzoilezett és pivaloil-csoporttal védett származékok reakciói az acetilezettekhez hasonlóan mentek végbe.

$[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet alkalmazva különböző konfigurációjú szénhidrátokból 80-95%-os hozammal és >95% -os tisztasággal állították elő a megfelelő glikálokat. Megállapították, hogy a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jól használható vizes-oldószeres közegben acetilezett piranoid glikálok

előállítására glikozil-kloridokból és -bromidokból a szénhidrát konfigurációjától és a védőcsoport minőségétől függetlenül.

A reakciók mechanizmusára tett javaslatot a 2.23. ábra foglalja össze. Az első lépésben a kiindulási glikozil-halogenid (2.23. ábra, **(A)**) glikozil-gyök (2.23. ábra, **(B)**) kialakulása közben reagál a króm(II)-komplexszel, miközben a halogénatom koordinálódik a komplexhez. Ezután a glikozil-gyök króm(III)-organikus intermedier (2.23. ábra, **(C)**) keletkezése közben reagál egy újabb króm(II)-komplexszel. A vizes közegben is hosszú élettartamú fémorganikus intermedier az anomer szénatomon egy karbanionos reakciócentrumot stabilizál, ami a C2 szénatomon lévő szubsztituens távozkészségétől függően eredményezi az eliminációt, és képződik a glikál (2.23. ábra, **(D)**).



2.23. ábra

Glikozil-halogenidek reakcióinak mechanizmusa króm(II)-komplexek jelenlétében

A reakciót hidrolízis és acetát szubsztitúció kísérheti (2.23. ábra, **(E)**), melyek háttérbe szorulnak, ha a gyökképző lépés megfelelően gyors. A hidrolitikus mellékreakciók visszaszorítására azt javasolták, hogy a

szubsztrátumot és a reagenst külön fázisban helyezték el.⁶⁹ A króm(II)-komplexekeket vizes fázisban állították elő, ehhez adták a glikozil-halogenidet (éterben vagy etil-acetátban feloldva) és a reakcióelegyet erélyesen kevertették. Különböző ligandumokat alkalmazva (L = EDTA, NTA, IDA) a termék glikálokat 75-95%-os hozammal állították elő. Másik lehetőség, hogy a szilárd halogén származékot adták a komplex vizes oldatához. A módszer csak az acetyl csoporttal védett származékok esetén adott kielégítő eredményt. Ezt azzal magyarázták, hogy az ilyen szilárd-folyadék fázisú reakció csak akkor játszódhat le, ha a szubsztrát kismértékben oldódik vízben, így lépve reakcióba a komplexszel.

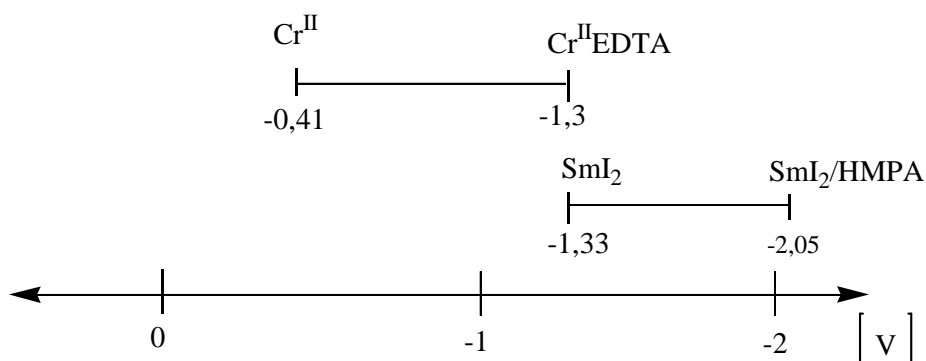
A mechanizmusból jól látható, hogy a glikozil-króm(III)-intermedier egy anomer gyökön keresztül keletkezik, melynek jelenléte megteremti a lehetőséget C-glikozidok kialakítására. Ezt támasztja alá Augé és munkatársai azon közleménye, melyben glükopiranozil-bromidokból alakítottak ki C- α -D-glükopiranozil származékokat elektronban szegény alkénekkal (metil-akrilát, metil-vinil-ke-ton) CrCl₃ / Mn / TMEDA jelenlétében.⁷⁰ A reakciót szigorúan vízmentes körülmények között hajtották végre és nagy mennyiségben keletkezett melléktermékként a glikál (C-glikozid : glikál = 30% : 60%). Kutatócsoportunkban ugyanezt a megállapítást tették, mely szerint a monomolekulás E1_{CB} típusú elimináció gyorsabb, mint az elektrofilvel végbemenő bimolekulás kapcsolási reakció.

2.4. A króm(II)-komplexek elektrontranszfer sajátosságai

A króm(II)-komplexek elektrontranszfer képességét meghatározó ligandumhatást a *Nernst*-egyenletnek megfelelően ($E = E^0 + RT/F \ln[\text{Cr(III)L}]/[\text{Cr(II)L}]$) a formálpotenciál írja le ($E^0 = E^0 + RT/F \ln K_{\text{Cr(III)L}}/K_{\text{Cr(II)L}}$), melyet a komplexek stabilitási állandói (K) határoznak meg. A különböző ligandumok (EDTA, NTA, IDA, GLY, MAL) használata eltérő formálpotenciálokat és így eltérő reaktivitást eredményez. Mért adatok az irodalomban csak elvétve találhatók, a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexre ez az érték $E^0 \sim -1,3\text{V}$.⁷¹ A króm(II)/(III)-komplexek stabilitása a következő sorrendben változik: EDTA > NTA > IDA > GLY > MAL > H₂O.

Amint az a korábbi fejezetekből is kitűnhet (2.2.1-4.), a SmI₂-ot a szintetikus kémiában elterjedten használják számos funkciós csoport redukciójára.^{72, 73} A Sm^{II}-ion elektrontranszfer képességét meghatározó standard potenciál érték $E^{\circ}_{(\text{Sm}^{3+}/\text{Sm}^{2+})} = -1,33\text{ V}$, ami HMPA segítségével számottevően növelhető ($E^{\circ} = -2,05\text{ V}$ -ra).⁴¹

A 2.24. ábra szemlélteti az elektrokémiai potenciálokat a két fémion és komplexei esetén.



2.24. ábra

A króm(II) és a samárium(II) komplexeinek elektrokémiai potenciálja

Jól látszik, hogy a két fémion komplexei által definiált potenciáltartományok eléggé közel esnek egymáshoz.

Ezen előzmények alapján jutottunk arra a feltételezésre, hogy azoknak a kéntartalmú szénhidrát-származékoknak a reakcióiban, melyeknél aprotikus körülmények között végbement SmI_2 -dal a reakció, eredményesen lehetne alkalmazni a vizes közegben bevezetett króm(II)-komplexeket is.

3. Saját vizsgálatok

3.1. Célkitűzések

Az irodalmi előzmények, valamint kutatócsoportunkban eddig elért eredmények alapján célul tűztük ki a gyökgenerálás lehetőségének vizsgálatát hidrolitikusan stabil szénhidrát származékok vizes közegű reakcióiban króm(II)-komplexekkel.

Szubsztrátumként az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó vegyületeket – például heteroaril-tioglikozidokat és -glikozil-szulfonokat – választottunk. Ezeknek egy része az irodalomból ismert, azonban az általunk vizsgált reakciókörülmények között lejátszódó elektrontranszfer folyamatokban még nem tanulmányozták, más részük pedig eddig nem közölt származék, melyeket irodalmi analógiák alapján terveztünk előállítani.

Tanulmányozni kívántuk:

- az anomer szénhez egy kénatomon keresztül kapcsolódó különböző hetero-aromás csoportok (pl.: 2-piridil, 2-benzoxazol, 2-benzotiazol) jelenlétének hatását a molekulák reaktivására;
- a reakciók ligandumfüggését különböző $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplexekkel (L = EDTA, NTA, IDA, MAL, GLY);
- a cukorkonfiguráció, valamint a védőcsoportok hatását a reakciókra.

A tervezett kísérletek alapján célunk volt annak megállapítása, hogy alkalmazhatóak-e ezek a szintézismódszerek glikálok előállítására, valamint kísérletet kívántunk tenni szén-szén kötés kialakítására az anomer centrumon.

A kéntartalmú szénhidrát-származékok vizsgálata mellett megoldást kívántunk találni az irodalmi előzményekben már említett glikozil-halogenidek króm(II)-komplexek jelenlétében lejátszódó, szén-szén kötés

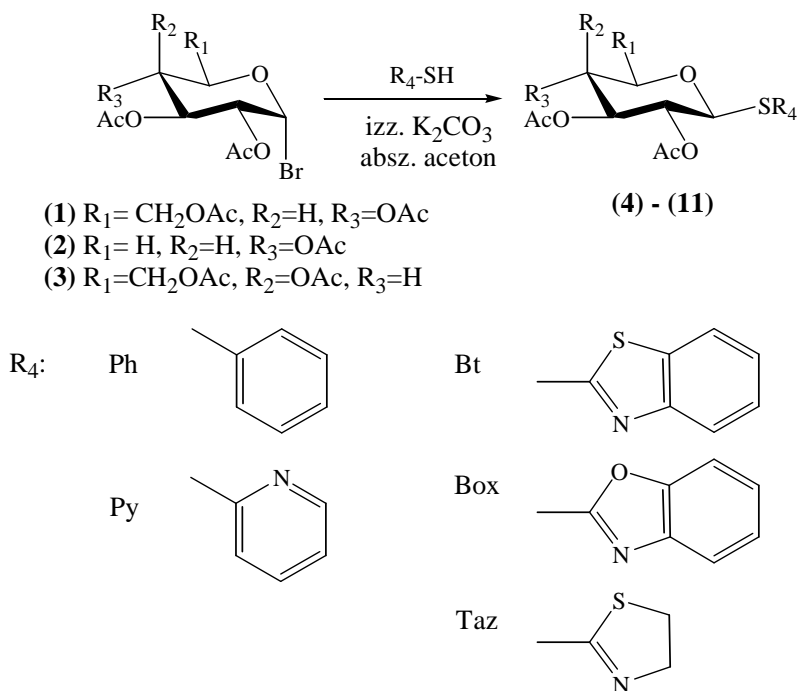
kialakítására irányuló reakciójában tapasztalt hidrolitikus mellékreakciók kiküszöbölésére.

Ehhez olyan kísérleteket terveztünk, melyekben a hidrolízis visszaszorításához kétfázisú körülményeket alkalmazunk.

3.2. Szubsztrátumok előállítása

3.2.1. Peracetilezett tioglikozidok szintézise

Vizsgálatainkhoz először peracetilezett tioglikozidokat állítottunk elő, melyhez *Mereyala* 1991-es közleménye szolgált alapul.⁶⁰ A megfelelő α -glikopiranozil-bromidokat reagáltattuk különböző tiollokkal izzított K_2CO_3 jelenlétében, vízmentes körülmények között (3.1. ábra).



3.1. ábra

Tioglikozidok szintézise

Ezzel az eljárással állítottunk elő:

- fenil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**4**),
- 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**5**),
- 2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**6**),
- 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**7**),
- 2-tiazolin-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**8**),
- 2-benzoxazolil-2',3',4'-tri-*O*-acetyl-1-tio- β -D-xilopiranozidot (**9**),
- 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-galaktopiranozidot (**10**),
- 2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-galaktopiranozidot (**11**).

3.1. táblázat Előállított tioglikozidok.

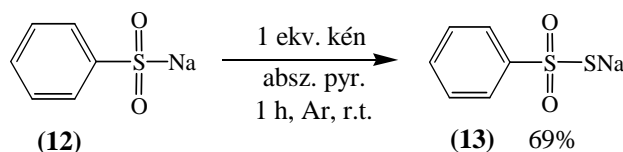
Mol. szám	Konfiguráció	R ₄	Referencia
(4)	D-Glüko	Ph	74
(5)	D-Glüko	Py	60
(6)	D-Glüko	Bt	75
(7)	D-Glüko	Box	76
(8)	D-Glüko	Taz	77
(9)	D-Xilo	Box	— *
(10)	D-Galakto	Py	85
(11)	D-Galakto	Bt	85

*Ennek a molekulának az előállítására nem találtunk az irodalomban példát.

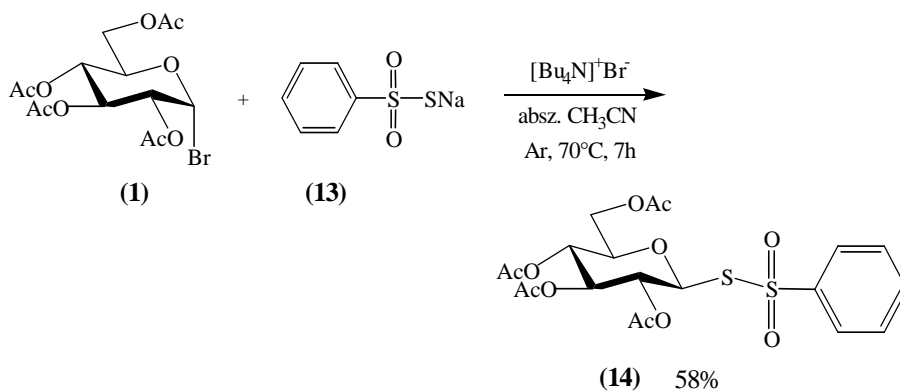
A keletkezett anyagokat minden esetben ¹H és ¹³C-NMR spektrumuk alapján azonosítottuk. A termékek tisztaságát vékonyréteg-kromatográfián és olvadáspont-méréssel ellenőriztük. A **(4)-(7)** molekulákat metanolból történő átkristályosítás után jó hozammal nyertük ki (rendre 82, 77, 73 ill. 71 %), a **(10)** és **(11)** molekulákat szirup formájában, közepes hozamokkal

izoláltuk (mindkét esetben 56%), míg a **(8)** és **(9)** molekulákat oszlopkromatográfiás tisztítás után mérsékelt hozamokkal kaptuk (29 illetve 22%). A **(8)** molekula esetében az alacsony hozam oka az irodalomban is közölt melléktermékek keletkezése,⁷⁷ a **(9)**-nél pedig okozhatta a kiindulási 2,3,4-tri-*O*-acetyl- α -D-xilopiranozil-bromid hidrolitikus labilitása.

3.2.2. 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-feniltiosulfonát előállítása



3.2. ábra
Nátrium-fenil-tiosulfonát kialakítása



3.3. ábra
Glükopiranozil-feniltiosulfonát szintézise

Gamblin és munkatársai cikke alapján⁷⁸ először nátrium-fenil-tiosulfonátot állítottunk elő (3.2. ábra) nátrium-benzolszulfonátból kiindulva kénnel, vízmentes piridinben, majd ezt reagáltattuk tetra-*O*-acetyl- α -D-

glükopiranozil-bromiddal argon atmoszféra alatt, tetra-butil-ammónium-bromid jelenlétében (3.3. ábra).

A fehér kristályos terméket (14) oszlopkromatográfiás tisztítás után 58%-os hozammal sikerült kinyerni.

3.2.3. Peracetelezett glikozil-szulfonok előállítása

Az előállítani kívánt glikozil-szulfonokra nem, csupán analóg vegyületekre találtunk az irodalomban módszereket, ezért ezeknek a vegyületeknek a szintézisét ki kellett dolgozni. A 3.2. táblázatban összefoglaltuk a célvegyületek előállítására várhatóan alkalmas módszereket. A reagensek közt volt olyan, amivel csak szulfoxidig játszódt le az oxidáció (e), és olyan is, ahol az alkalmazott erélyes reakciókörülmények miatt bomlást tapasztaltunk (a).

3.2. táblázat Lehetséges módszerek tioglikozidok oxidációjára glikozil-szulfonokká

Jelölés	Reakciókörülmények	Tapasztalatok (termékelegy összetétele)
(a)	KMnO ₄ , jégecet, reflux	Bomlás
(b)	KMnO ₄ , jégecet, r.t.	Szulfon + kiindulási anyag
(c)	benzol, tBuN ⁺ HSO ₄ ⁻ , KMnO ₄	Nem történt reakció
(d)	benzol, KMnO ₄ , dibenzo-18-korona-6	Nem történt reakció
(e)	OXONE [®] , THF:MeOH:H ₂ O = 18:6:6	Szulfoxid + bomlástermékek
(f)	mCPBA, NaHCO ₃ , diklór-metán	Glikozil-szulfon

Először a klasszikus eljárás szerint KMnO_4 -tal⁷⁹ kíséreltük meg a tioglikozidok oxidációját (a). A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. Megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag elreagált, de számos bomlástermék is keletkezett.

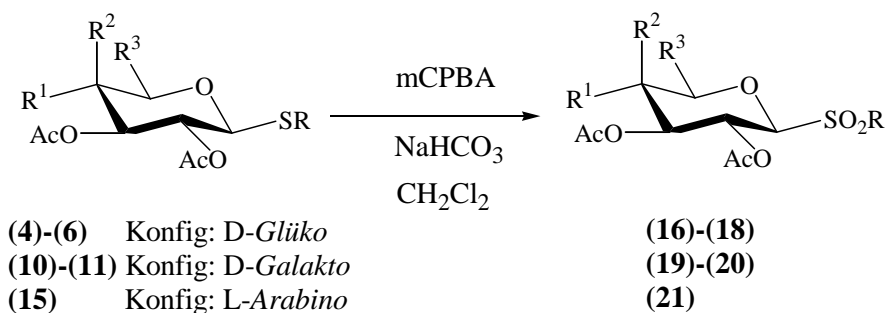
A (b) jelű reakcióban a KMnO_4 -tal szobahőmérsékleten végeztük az oxidációt, így elkerültük a bomlást, de több nap után sem tapasztaltunk teljes átalakulást.

Megkíséreltük fázistranszfer-katalitikus reakcióban is előállítani a glikozil-szulfonokat – (c) és (d) – de sem tetra-alkil-ammóniumsó ($\text{tBuN}^+\text{HSO}_4^-$), sem koronaéter (dibenzo-18-korona-6) jelenlétében nem történt átalakulás.

A következő módszerrel (e) a megfelelő tioglikozidot oldottuk THF/MeOH/H₂O 18/6/6 arányú elegyében és hűtöttük 5 °C-ra, majd 6 ekvivalens OXONE[®]-t adtunk hozzá.⁸⁰ A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiásan követtük. Azt tapasztaltuk, hogy a kiindulási anyag több nap alatt sem reagált el, ugyanakkor a reakcióelegyben bomlástermékek jelentek meg. A termékelegy ¹H-NMR spektrumában nem tudtuk kimutatni a szulfont, az oxidáció csak sulfoxidig játszódot le.

Skrydstrup és munkatársai egy 1997-es közleményben⁶⁵ általános eljárást adtak meg szulfonok előállítására szulfidokból mCPBA oxidáló ágénst alkalmazva. Ezzel analóg módon (f), a 3.4. ábrán látható egyenletnek megfelelően állítottunk elő több glüko-, galakto- illetve arabino-piranozil-szulfont jó hozammal. A 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-szulfont szintén előállítottuk, de bomlékonysága miatt további kísérleteinkben nem tudtuk felhasználni.

A 3.3. táblázatban láthatóak az általunk előállított szulfonok, melyek között több olyan származék is fellelhető, aminek előállítását az irodalomban eddig nem közölték.



3.4. ábra
 Heteroaromás glikozil-szulfonok szintézise

3.3. táblázat Előállított szulfon-származékok.

Mol. szám	R ¹	R ²	R ³	Konfig.	R	Referencia
(16)	OAc	H	CH ₂ OAc	D-Gliuko	Ph	79
(17)	OAc	H	CH ₂ OAc	D-Gliuko	Py	81
(18)	OAc	H	CH ₂ OAc	D-Gliuko	Bt	— *
(19)	H	OAc	CH ₂ OAc	D-Galakto	Py	— *
(20)	H	OAc	CH ₂ OAc	D-Galakto	Bt	— *
(21)	H	OAc	H	L-Arabino	Py	— *

* Ezeket a molekulákat nem találtuk meg az irodalomban.

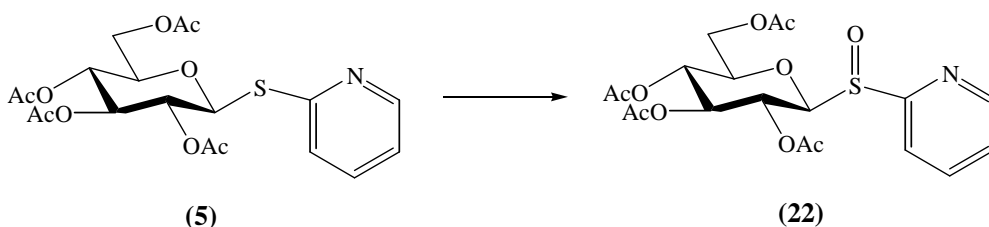
3.2.4. Peracetilezett glikozil-szulfoxid előállítása

Tanulmányozva az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó származékok szerkezetét, azt vártuk, hogy a kénatom oxidáltsága hatással lesz ezen származékok reaktivására. Mivel a kénatomhoz kapcsolódó

oxigén atom(ok) megváltoztathatják az anomer centrum elektrosztatikus sajátságait, várhatóan növelik annak elektron akceptáló képességét.

A megfelelő szulfoxidok előállítása azért jelentett kihívást, mert az anomer centrumhoz kapcsolódó kénatom oxidációra mutatott affinitása meglehetősen nagy, ezért a folyamat nem ér véget egyetlen oxigén belépésével, hanem gyakorlatilag azonnal megjelenik a reakcióelegyben a szulfon is.

Mivel a vizsgált vegyületek közül a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glükopiranozid (**5**) mutatta a legnagyobb stabilitást a különböző reakciókörülményekkel szemben, ezért ennek a megfelelő szulfoxiddá történő átalakítását tűztük ki célul.



3.5. ábra

Tioglikozid oxidációja a megfelelő szulfoxiddá
(A reakciókörülményeket a 3.4. táblázatban tüntettük fel)

Az irodalomban az ábrán látható vegyület előállítására nem, de más kéntartalmú vegyületek szulfoxidokká történő átalakítására számos példát találtunk, ezért ezekkel analóg módon kíséreltük meg a (**22**) molekula előállítását.

3.4. táblázat Lehetséges módszerek szulfoxidok előállítására

Jelölés	Reakciókörülmények	Referencia
(a)	30% H ₂ O ₂ , MeOH, 0,1 ekv. Na ₂ WO ₄	82
(b)	2 ekv. KF/mCPBA, CH ₃ CN – H ₂ O, r.t.	83
(c)	1,1 ekv. KF/mCPBA, CH ₃ CN – H ₂ O, r.t.	83
(d)	1,1 ekv. KF/mCPBA, CH ₃ CN – H ₂ O, 0°C	83

Először hidrogén-peroxiddal kíséreltük meg kialakítani a szulfoxidot *Baskin* 2002-es közleménye alapján, nátrium-wolframát katalizátor mellett (a). A reakciót vékonyréteg-kromatográfiásan követtük, és azt tapasztaltuk, hogy még nagy mennyiségben volt jelen kiindulási anyag, amikor már megjelent a reakcióelegyben a kétszeresen oxidált szulfon származék.

Agnihotri és Kumar-Misra egy 2005-ös cikkben szulfidok kialakítását írták le mCPBA oxidáló ágenssel, KF jelenlétében. A megadott 2 ekvivalens reagenssel elvégezve a reakciót ismét nagy mennyiségben keletkezett a szulfon (b), azonban a minimálisra lecsökkentve a reagens feleslegét (1,1 ekv.) és 0°C-ra hűtve a reakcióelegyet (d), sikerült úgy hangolni a reakciót, hogy az oxidáció csak a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-szulfonil- β -D-glükopiranozid (**22**) keletkezzen.

3.2.5. Perbenzilezett tioglikozidok és glikozil-szulfonok előállítása

Terveink közt szerepelt a védőcsoportok hatásának vizsgálata a szubsztrátumok reaktivására, amihez éter-típusú védőcsoporttal is megkíséreltünk előállítani bizonyos származékokat. Néhány molekula esetében találtunk az irodalomban példát azok benzilezésére, más esetekben pedig ezekkel analóg módon kíséreltük meg a kívánt célvegyületet előállítani. A 3.5. táblázatban láthatók összefoglalva a benzilezésre tett kísérletek.

Először egy egylépéses reakcióban kíséreltük meg a megfelelő benzilezett származékokat előállítani (a).⁸⁴ A keletkezett reakcióelegy nem volt egységes sem a fenil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid (**4**) sem pedig a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid (**7**) kiindulási molekulák esetében.

3.5. táblázat Tioglikozidok benzilezési körülményei

Jelölés	Reakciókörülmények
(a)	THF, 2 ekv. porított KOH/OAc, 0,1 ekv. TBAI, 1,5 ekv. BnBr/OH
(b)	1. NaOMe / MeOH 2. absz. DMF, 1,6 ekv. NaH/OH, 1,3 ekv. BnBr/OH
(c)	1. 16% NH ₃ -MeOH / MeOH 2. absz. DMF, 1,5 ekv. NaH/OH, 2,0 ekv. BnBr/OH

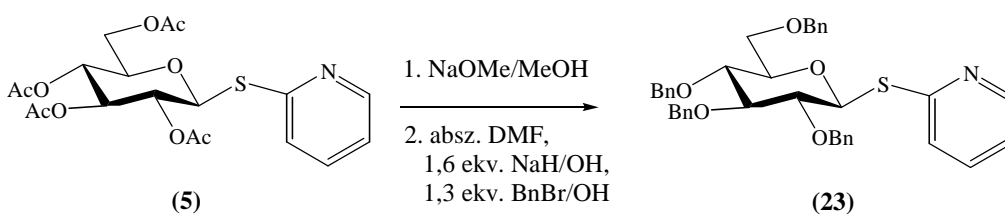
A hagyományos Zemplén-féle dezacetilezés, majd az azt követő NaH jelenlétében végrehajtott benzilezés (b) a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozidnál (**7**) nem bizonyult alkalmasnak, itt is több komponensű termékelegyet eredményezett a reakció. A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálata azt mutatta, hogy az anomer centrumhoz kapcsolódó aglikon rész a reakcióban lehasad, amit valószínűleg a molekula lúgérzékenysége eredményezett.

Ezzel ellentétben 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozidból (**5**) kiindulva a kétlépéses reakcióban 23%-os kihozattal sikerült a benzilezett származékot előállítani oszlopkromatográfiás tisztítás után.

A bázikusan érzékenyebb tioglikozidok esetében ígéretesnek mutatkozott az a kétlépéses reakció, melyet *Khodair* és munkatársai 2003-as közleményükben írtak le, és amelyben a dezacetilezési lépést 16%-os ammóniával telített metanollal játszották le (c).⁸⁵ A 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid (**7**) esetén ismételt az aglikon rész lehasadását tapasztaltuk. A 2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-

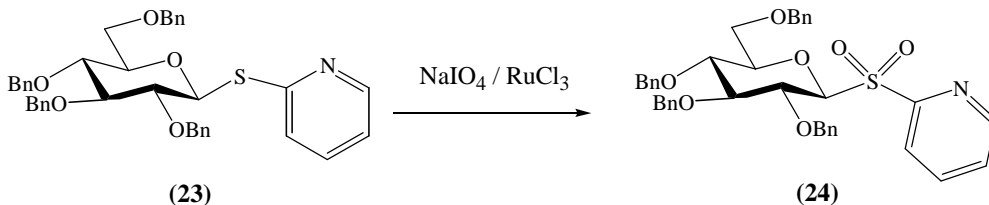
acetil-1-tio- β -D-glükopiranozidnál **(6)** a dezacetilezési lépés sikeres volt, azonban a benzilezési lépésben nem kaptunk egységes termékelegyet.

Összefoglalva a benzilezésre tett kísérleteinket, elmondhatjuk, hogy a kiindulási tioglikozidok közül az alkalmazott reakciókörülmények között csupán a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid **(5)** mutatott elegendő reaktivitást és kellő stabilitást a dezacetilezési és az azt követő benzilezési átalakításokkal szemben (3.6. ábra).



3.6. ábra
Perbenzilezett tioglikozid szintézise

Ezután a kialakított 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-1-tio- β -D-glükopiranozidot **(23)** az acetilezett származékoknál alkalmasnak talált módszerrel kíséreltük meg oxidálni (3.2.3. fejezet). Ebben az esetben a mCPBA nem bizonyult megfelelő oxidáló ágensnek, ezért egy régebbi közlemény alapján⁸⁶ NaIO₄-tal RuCl₃ katalizátor jelenlétében alakítottuk ki a megfelelő perbenzilezett szulfonszármazékot **(24)** (3.7. ábra).



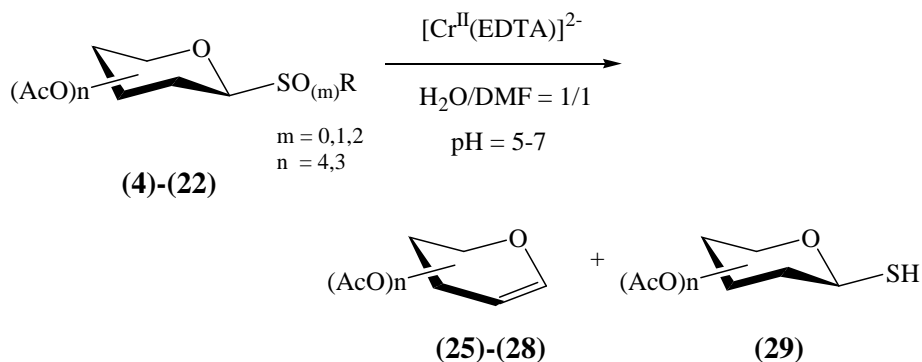
3.7. ábra
Perbenzilezett glikozil-szulfon előállítása

3.3. Az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát-származékok reakciói króm(II)-komplexekkel

3.3.1. Acetil-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel

Először arra kerestük a választ, hogy az előállított kéntartalmú származékokban a kapcsolódó heteroaromás csoportok, valamint az anomer szénen lévő kénatomhoz kapcsolódó oxigének hogyan befolyásolják a reaktivitást. Ennek kiderítésére az előállított szénhidrát származékokat a legreaktívabb $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel reagáltattuk. Eredményeinket a 3.6. táblázatban foglaltuk össze.

A reakciók lejátszódását VRK-n követtük, a keletkezett glikálokat pedig azok karakterisztikus $^1\text{H-NMR}$ jelei alapján azonosítottuk (3.4.1. fejezet, 3.20. ábra).



3.8. ábra

Kéntartalmú szénhidrát-származékok reakciói $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel

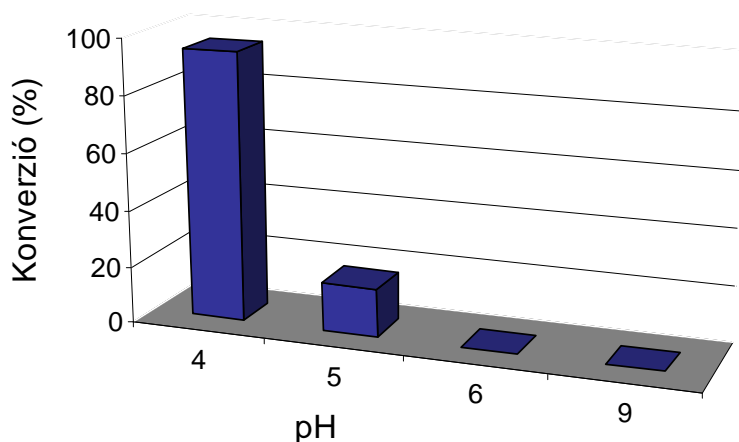
3.6. táblázat Szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok redukciója [Cr^{II}(EDTA)]²⁻komplexszel

Sorsz.	Szubsztrátum	Konfig.	SO _(m) R	pH	Reakció idő (h)	Termék ^b	Konverzió (%) ^c
1.	(4)	D-Glüko	SPh	6	48	25	n.r.
2.	(5)	D-Glüko	SPy	9	18	25	n.r.
3.	(5)	D-Glüko	SPy	6	18	25	n.r.
4.	(5)	D-Glüko	SPy	5	18	25	17
5.	(5)	D-Glüko	SPy	4	18	25	>95
6.	(7)	D-Glüko	SBox	6	36	25	>95
7.	(6)	D-Glüko	SBt	6	36	25	15
8.	(6)	D-Glüko	SBt	6	2 ^a +34	25	17
9.	(8)	D-Glüko	STaz	6	18	25	>95
10.	(22)	D-Glüko	SOPy	6	18	25	26
11.	(16)	D-Glüko	SO ₂ Ph	6	48	25	n.r.
12.	(17)	D-Glüko	SO ₂ Py	6	5	25	>95
13.	(18)	D-Glüko	SO ₂ Bt	6	5	25	>95
14.	(14)	D-Glüko	Pts	6	18	29	>95
15.	(19)	D-Galakto	SO ₂ Py	6	36	26	>95
16.	(20)	D-Galakto	SO ₂ Bt	6	36	26	>95
17.	(9)	D-Xilo	SBox	6	36	27	82
18.	(21)	L-Arabino	SO ₂ Py	6	36	28	80

^aT=60 °C, ^b 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-*arabino*-hex-1-enitol (**25**), 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-*lyxo*-hex-1-enitol (**26**), 3,4-di-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-*threo*-pent-1-enitol (**27**), 3,4-di-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-D-*erythro*-pent-1-enitol (**28**), ^c ¹H-NMR-ből számolt

Az aglikonban jelenlévő heteroatom szerepének tisztázására először a fenil-tioglikozidot (**4**) vizsgáltuk (3.6. táblázat, 1. sor), amely nem lépett reakcióba azon a legoptimálisabb pH-n (5-7) sem, amelyen a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex a legnagyobb mennyiségben keletkezik.⁸⁷

A 2-piridil-tioglikozid (**5**) reakciói érdekes pH-függést mutattak (3.6. táblázat, 2-5. sor). A különböző pH-n tapasztalt konverziókat a 3.1. diagram szemlélteti.



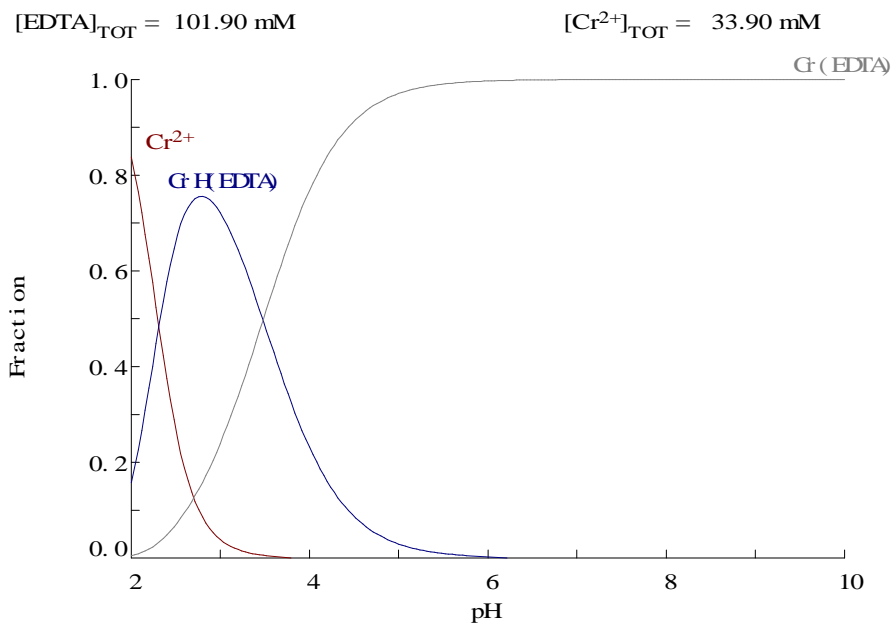
3.1. diagram

2-piridil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid reakciója $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel – pH-függés

A legnagyobb reaktivitást a szubsztrát szignifikánsan savasabb körülmények között mutatta (3.6. táblázat, 5. sor, pH = 4). A pH-függés vizsgálata során a kísérleti körülmények változatlanok voltak, kivéve a beadagolt KOH mennyiségét. Mivel a reaktív komplex mennyisége a vizsgált pH-tartományban lényegében változatlan (3.9. ábra), ezért feltételezéseink szerint a különbséget a piridin gyűrű protonálódása okozza (3.10. ábra).

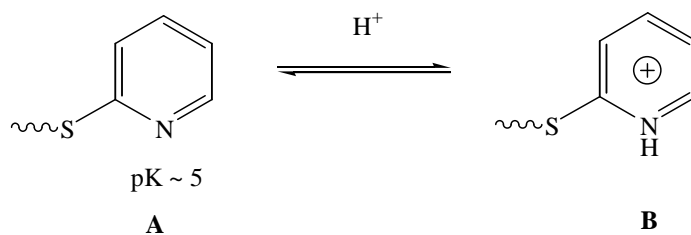
Amennyiben a piridin gyűrű nincs protonálódva (3.10. ábra, A), abban az esetben a szubsztituens nem eléggé reaktív ahhoz, hogy megtörténjen az átalakulás. Azonban a protonálódással létrejött részecske

(3.10. ábra, B) – azáltal, hogy stabilizálja a mechanizmusban szereplő gyökianiont (3.3.6. fejezet, mechanizmus) – már elegendő reaktivitással bír a reakció lejátszódásához. Attól függően, hogy a nitrogén protonált vagy deprotonált, viselkedhet elektronszívó, illetve elektronszívó szubsztituensként, ami befolyásolja az anomer szénatomhoz kapcsolódó csoport elektron akceptáló képességét.



3.9. ábra

Koncentráció-eloszlási görbe Cr^{II} és EDTA ligandum reakciójában



3.10. ábra

Piridin gyűrű protonálódása

Összehasonlítva a 2-benzotiazolil (**6**) és a 2-benzoxazolil (**7**) származékok reaktivitását, míg az előbbi még melegítés hatására is csak kismértékben (17%) alakult át (3.6. táblázat, 7. és 8. sor), addig az utóbbi sokkal nagyobb reaktivitást mutatott, gyakorlatilag teljesen átalakult (3.6. táblázat, 6. sor). A 2-benzoxazolil-származékok nagyobb reaktivására vonatkozó megállapításunkat erősíti az a kísérleti tapasztalat is, amelyben a hidrolitikusan kevésbé stabil xilozil származék (**9**) is jó hozammal alakult át (3.6. táblázat, 17. sor).

A benzoxazolil és a benzotiazolil származékok reaktivásbeli különbsége a heteroaromás gyűrű eltérő szerkezetére vezethető vissza, - az oxigén és a kén atom eltérő elektronegativitására, $EN_O = 3,5$ és $EN_S = 2,5$ - ami miatt utóbbinál kisebb a lehasadó csoport elektron akceptáló képessége.

Szintén teljes átalakulást mutatott a 2-tiazolin-származék (**8**) (3.6. táblázat, 9. sor).

A 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-szulfanyl- β -D-glükopiranozid (**22**) reakciójában keletkezett ugyan az eliminációs termék (26%), ugyanakkor maradt elreagálatlan kiindulási anyag, és nagy mennyiségben (53%) volt jelen a β -pentaacetát a termékelegyenben. (3.6. táblázat, 10. sor)

A glikozil-szulfonok közül a fenil-szulfon (**16**) (3.6. táblázat, 11. sor) nem mutatott elegendő affinitást az átalakuláshoz. Ugyanakkor a 2-piridil-szulfon (**17**) és a 2-benzotiazolil-szulfon (**18**) nagy reaktivitást mutattak. Pár óra alatt minden esetben teljes volt a konverzió, gyakorlatilag $^1\text{H-NMR}$ tiszta formában állítottuk elő a megfelelő glikált, és nem csak a glükóz (3.6. táblázat, 12. és 13. sor), hanem a galaktóz - (**19**) és (**20**) - illetve az arabinóz (**21**) származékok esetén is (3.6. táblázat, 15., 16. és 18. sor).

A feniltioszulfonát (**14**) származék esetén (3.6. táblázat, 14. sor) nem keletkezett a reakcióban tri-*O*-acetyl-D-glükál (**25**). A tiol (**29**) keletkezését azzal magyaráztuk, hogy a kénatomhoz kapcsolódó oxigének nagy

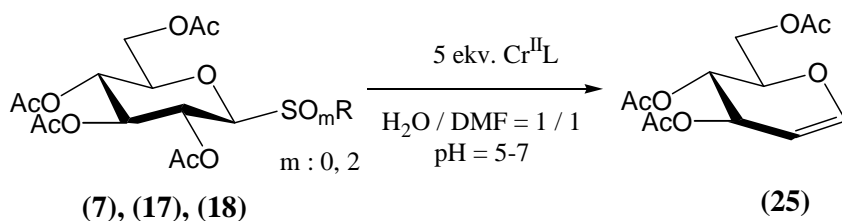
elektronegativitásuknál fogva elősegítik annak elektronfelvételét, és ezzel a fenil-szulfínát csoport lehasadását. A folyamat azért is kedvező, mivel a lehasadó fenil-szulfínát benzil helyzetű negatív töltése az aromás gyűrűvel delokalizálódhat.

A kísérleti tapasztalatok alapján megállapíthatjuk, hogy a glikozil-szulfonok reaktivitása nagyobb, mint a megfelelő tioglikozidé, ami feltételezéseink szerint abból fakad, hogy a kapcsolódó oxigének elősegítik a kénatom elektronfelvételét, ezáltal a homolitikus kötéshasadást és a gyökgenerálást az anomer centrumon.

3.3.2. Acetil-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói különböző króm(II)-komplexekkel. Különböző ligandumok hatásának vizsgálata.

Kutatócsoportunkban már korábban megállapították, hogy a króm(II)-ion reaktivitása szabályozható a koordinált ligandummal.^{34, 35}

Az előzmények alapján megvizsgáltuk több szénhidrát-származék reakcióját különböző króm(II)-aminopolikarboxilát, -aminosav illetve -karboxilát komplexek jelenlétében.

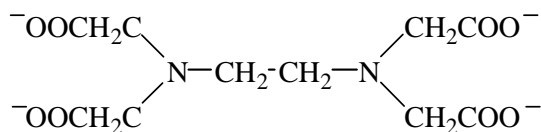


3.11. ábra

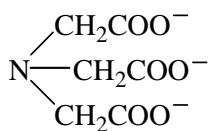
Glikálok kialakítása különböző króm(II)-komplexekkel

Ehhez a 3.11. ábrán látható reakciót hajtottuk végre úgy, hogy az alkalmazott ligandum minőségét változtattuk. A reakciók összehasonlíthatósága érdekében minden esetben 0,5 mmol szénhidrát származékból indultunk ki. A komplexeket *in situ* alakítottuk ki, és a megfelelő pH-t oldategyensúlyi számítások alapján, számított mennyiségű lúggal állítottuk be, úgy hogy a reaktív komplex legyen jelen a rendszerben döntően. A reakciókat inert atmoszférában végeztük.

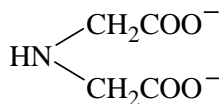
Az alkalmazott ligandumokat a 3.12. ábra szemlélteti.



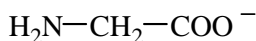
Etilén-diamin-tetraacetát (EDTA)



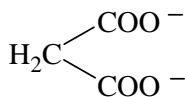
Nitrilo-triacetát (NTA)



Imino-diacetát (IDA)



Glicinát (GLY)



Malonát (MAL)

3.12. ábra

Króm(II)-komplexek ligandumai

A különböző komplexekkel kapott eredményeinket a 3.7. táblázatban foglaltuk össze.

Megállapítottuk, hogy a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ komplex nem alkalmas gyök generálására, a kiindulási anyagokat maradéktalanul nyertük vissza. A többi komplexnek a vizsgált kéntartalmú származékokkal szembeni reaktivitása, összhangban áll kutatócsoportunk korábbi eredményeivel; mely a következő sorrendben változott: $\text{MAL} \ll \text{GLY} \sim \text{IDA}$, $\text{NTA} \ll \text{EDTA}$. A $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NTA})]^-$ és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{IDA})]$ komplexeknél nem teljesen egyértelmű a tendencia, ami azzal magyarázható, hogy a komplexek elektrokémiai potenciálján túl szerkezeti okok is befolyásolják azok reaktivitását. A $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakcióiban teljes átalakulást tapasztaltunk az összes vizsgált szubsztrátumnál.

3.7. táblázat Tioglikozidok illetve glikozil-szulfonok reakciói különböző króm(II)-komplexekkel.

Sorsz.	Komplex Cr ^{II} L ^a	Szubsztrátum	pH ^b	Konverzió (%) ^{c,d}
1.	[Cr ^{II} (OAc) ₂]	GlüSBox (7)	6.5	n.r.
2.		GlüSO ₂ Bt (18)	6.5	n.r.
3.		GlüSO ₂ Py (17)	6.5	n.r.
4.	[Cr ^{II} (MAL)]	GlüSBox (7)	4.0	33
5.		GlüSO ₂ Bt (18)	4.0	>95
6.		GlüSO ₂ Py (17)	4.0	—
7.	[Cr ^{II} (GLY)] ⁺	GlüSBox (7)	6.0	92
8.		GlüSO ₂ Bt (18)	6.0	>95
9.		GlüSO ₂ Py (17)	6.0	58
10.	[Cr ^{II} (IDA)]	GlüSBox (7)	6.0	91
11.		GlüSO ₂ Bt (18)	6.0	>95
12.		GlüSO ₂ Py (17)	6.0	57
13.	[Cr ^{II} (NTA)] ⁻	GlüSBox (7)	6.5	73
14.		GlüSO ₂ Bt (18)	6.5	>95
15.		GlüSO ₂ Py (17)	6.5	63
16.	[Cr ^{II} (EDTA)] ²⁻	GlüSBox (7)	6.5	>90
17.		GlüSO ₂ Bt (18)	6.5	>95
18.		GlüSO ₂ Py (17)	6.5	>95

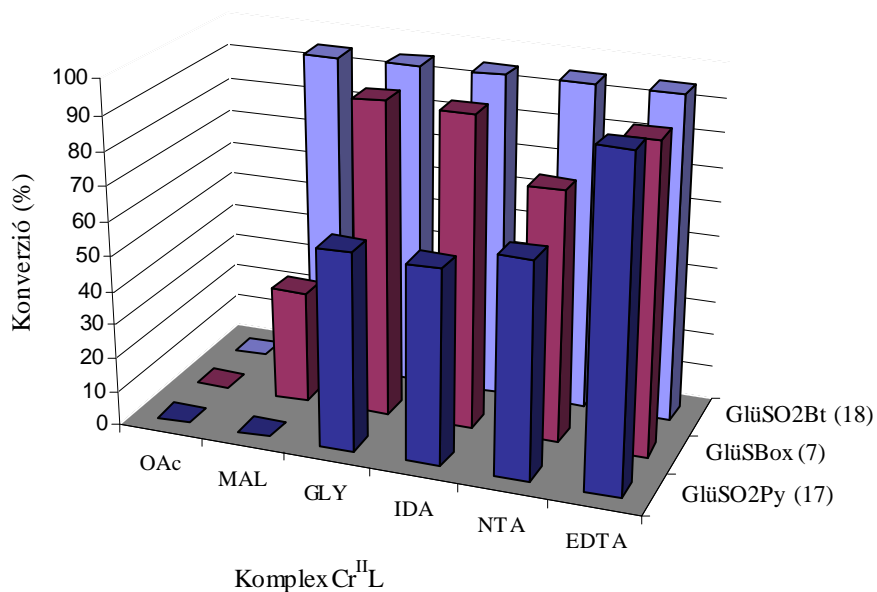
^a L: malonsav (MAL); glicin (GLY); imino-diecetsav (IDA); nitrilo-triecetsav (NTA); etiléndiamino-tetraecetsav (EDTA); ^b A reakcióidő 18 óra minden esetben; ^c ¹H-NMR spektrumból számolt adatok; ^d Termék: 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol (25).

A 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil-szulfon (18) reakcióiból megállapíthatjuk, hogy a benzotiazolil-szulfonil szubsztituens jelenléte az anomer centrumon nagymértékben kedvez a szén-kén kötés hasításának, hiszen ez utóbbi molekula redukciója még a kevésbé reaktív komplexekkel is teljes volt. (Sajnos a benzoxazolil származék (6) szulfonil

párjának előállítására tett kísérleteink a molekula nagymértékű bomlékonysága miatt nem vezettek eredményre.)

Megkíséreltük bővíteni a vizsgált szulfonil szubsztrátumok körét, de várakozásainkkal ellentétben a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (**17**) csak közepes reaktivitást mutatott (3.7. táblázat, 9., 12., 15. sor). Ez magyarázható a már korábban említett pH-függéssel (3.1. diagram és 3.10. ábra), amely csökkenti a molekula reaktivitását, annak ellenére, hogy a kétatomon jelenlévő oxigénatomok más esetekben növelik a vizsgált szubsztrátumok reaktivitását.

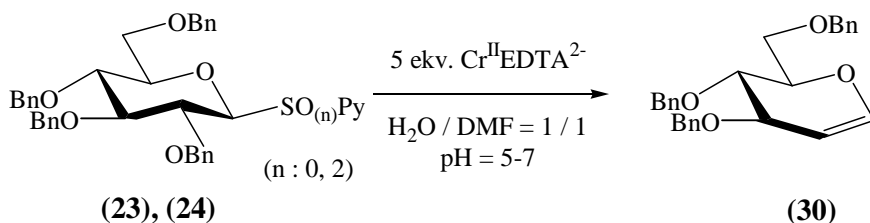
A 3.7. Táblázat tartalmát az áttekinthetőség kedvéért a 3.2. diagrammon összegeztük.



3.2. diagram

Tioglikozidok illetve glikozil-szulfonok reakciói különböző króm(II)-komplexekkel.

3.3.3. Benzil-csoporttal védett, anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakciói $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel. Védőcsoport hatásának vizsgálata



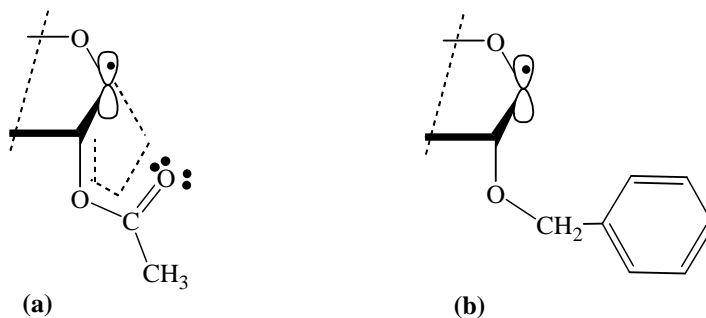
3.13. ábra

Perbenzilezett tioglikozid illetve glikozil szulfon reakciója $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel

Vizsgáltuk, hogy milyen hatással van ezen szubsztrátumok $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex-szel való reakciójára a védőcsoport megváltoztatása. Ennek érdekében az ábrán látható reakciót végeztük el 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-1-tio- β -D-glükopiranozidból **(23)** valamint 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil- β -D-glükopiranozil-szulfonból **(24)** kiindulva. Mindkét esetben azt tapasztaltuk, hogy a keletkezett termékelegy több komponensű volt és a reakció célvegyülete a 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glükál **(30)** csak kis mennyiségben volt jelen (~10-15%).

A kapott eredményeket azzal magyaráztuk, hogy az éter-típusú védőcsoport miatt a szubsztrátum kisebb reaktivitással bír, hiszen a kapcsolódó védőcsoport ugynevezett „nem résztvevő” csoport, nem képes stabilizálni a reakcióban keletkezett gyököt. Ezzel szemben az acetyl csoport oxigénatomjának nemkötő elektronpárja az anomer szénatom elektronjával delokalizációra képes, így stabilizálva a keletkezett gyököt (3.14. ábra, a) (2.2.4. fejezet).

Ezeket a stabilizáló erőket szemlélteti a 3.14. ábra:



3.14. ábra

Védőcsoportok stabilizáló hatása az anomer gyökre.

3.3.4. Spektrofotometriás mérések anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában

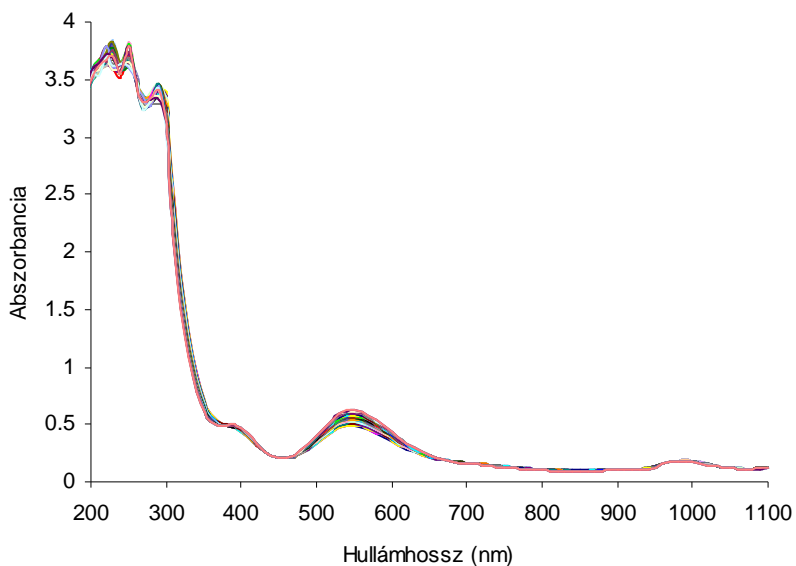
Feltételezésünk szerint a vizsgált reakciók fémorganikus intermedieren keresztül játszódhatnak le, aminek igazolására UV-látható spektrofotometriás méréseket végeztünk. A króm(III)-organikus intermedier bomlása jól megfigyelhető az említett módszer segítségével.³⁴

A króm(III)-organikus vegyületek színe általában sárga, narancs, vörös vagy bordó, attól függően, hogy milyen ligandum, illetve karbanion építi fel a koordinációs szférát, valamint milyen koncentrációban van jelen a vegyület. Színük jelentősen eltér a szervesetlen krómvegyületek tipikusan kék, ibolya vagy zöld színétől.

E vegyületek UV-látható spektrumaiban 500-560 nm között egy gyenge abszorpciós sávot találunk, amely a d-d átmenetekre jellemző. A második sáv 380-400 nm között található, és bár ez is a d-d átmenettől származik, intenzitását növeli a d-d átmenet és a töltésátviteli sáv közötti kölcsönhatás. A spektrum legintenzívebb sávja az UV-tartományban található töltésátviteli sáv. Ez általában 250-290 nm között található.

A spektrofotometriás mérésekhez három különböző szubsztrátum, a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid (**7**), a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (**18**) és a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (**17**) reakcióját vizsgáltuk $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében. A reakcióelegyek összemérése után azonnal elindítottuk a folyamat spektrofotometriás követését, majd a kiértékelés során a 10 percenként felvett spektrumsorozatból megszerkesztettük az intermedierekhez tartozó kinetikai görbét.

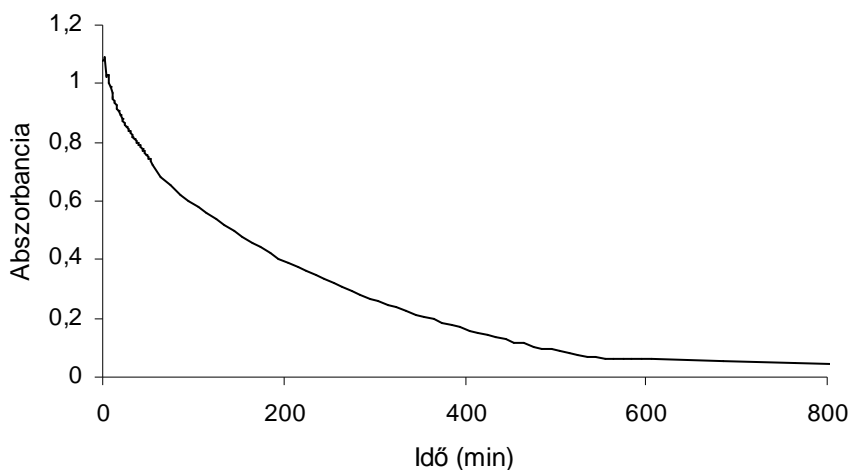
A reakciók vizsgálatánál hasonló eredményeket kaptunk (ami nem meglepő, hiszen minden esetben ugyanazt a mechanizmust és ugyanazt a krómorganikus intermediert feltételeztük (3.3.6. fejezet)), ezért csak egy tipikus spektrum-sorozatot (3.15/a. ábra) illetve a hozzá tartozó 320 nm-en felvett kinetikai görbét (3.15/b. ábra) mutatjuk be.



3.15/a. ábra

$[\text{Cr}^{\text{II}}]=5$ mM, $[\text{EDTA}]=7.4$ mM, $[\mathbf{18}]=0.5$ mM, pH=5, $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}=1/1$, $t=25$ °C, 1.00 cm cella hosszúság).

A 3.15/b. ábrán látható kinetikai görbe mutatja a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ és 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (18) reakciójában képződött köztitermék koncentrációjának időbeli változását. A mérési eredmények alátámasztják azt a feltételezésünket, hogy az általunk vizsgált reakciók fémorganikus köztiterméken keresztül játszódnak le. Az intermedier képződése pillanatszerű (a görbéknél egyik esetben sem tapasztaltunk kezdeti emelkedő szakaszt), bomlásuk sebessége mindhárom esetben hasonló, hiszen a különböző kiindulási anyagokból ugyanaz az intermedier alakult ki a reakciókban.



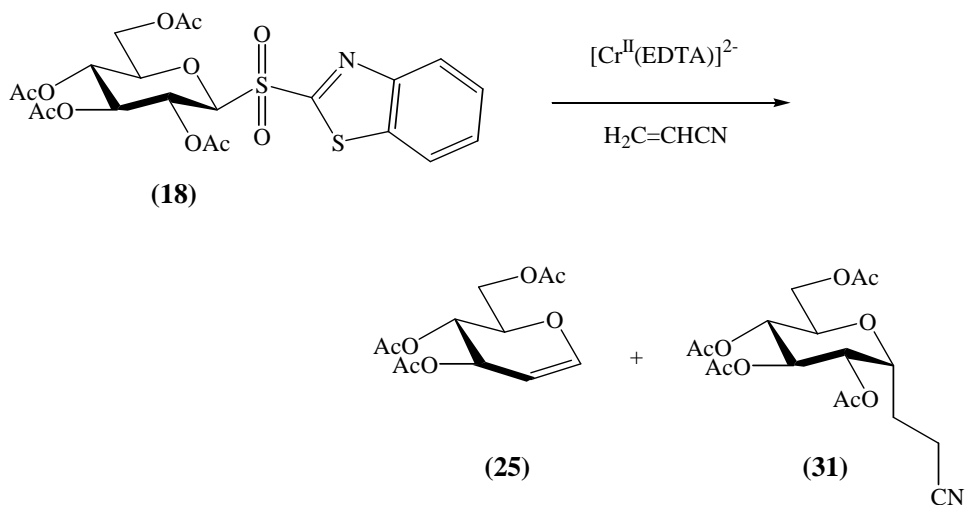
3.15/b. ábra

Krómorganikus intermedier bomlása 320 nm-en

3.3.5. Szén-szén kötés kialakítása 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában

Kutatócsoportunk korábbi eredményeit alapul véve, a reakciókban feltételezett gyökös intermedier (2.23. ábra, B) létét úgy kívántuk igazolni, hogy azt elektronban szegény alkén típusú vegyülettel reagáltatva szén-szén kötést kíséreltünk meg kialakítani.

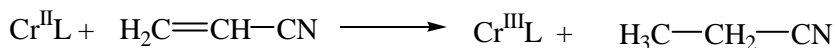
Várakozásaink szerint akkor alakulhat ki szén-szén kötés a gyökös köztitermékből, ha a fémorganikus intermedier kialakulásához szükséges második ekvivalens króm(II)-komplex nincs jelen a reakcióelegyben (2.23. ábra). Ezt kísérletileg úgy kiviteleztek, hogy a (18) szulfon és az olefinszármazék (itt akrilnitril) elegyéhez csepegtették az *in situ* előállított $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet.



3.16. ábra

Szén-szén kötés kialakítása 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában

Várakozásainkkal ellentétben a fent leírt módon eljárva a 3.16. ábrán látható reakcióban nem keletkezett sem a tri-*O*-acetyl-D-glükál (**25**) sem a megfelelő kapcsolt termék (**31**). Ezt azzal magyaráztuk, hogy valószínűleg a reakcióelegyben kezdetektől jelen lévő olefin származék reagált a komplexszel és az alábbi melléreakció játszódott le.



3.17. ábra

Melléreakció 2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex reakciójában

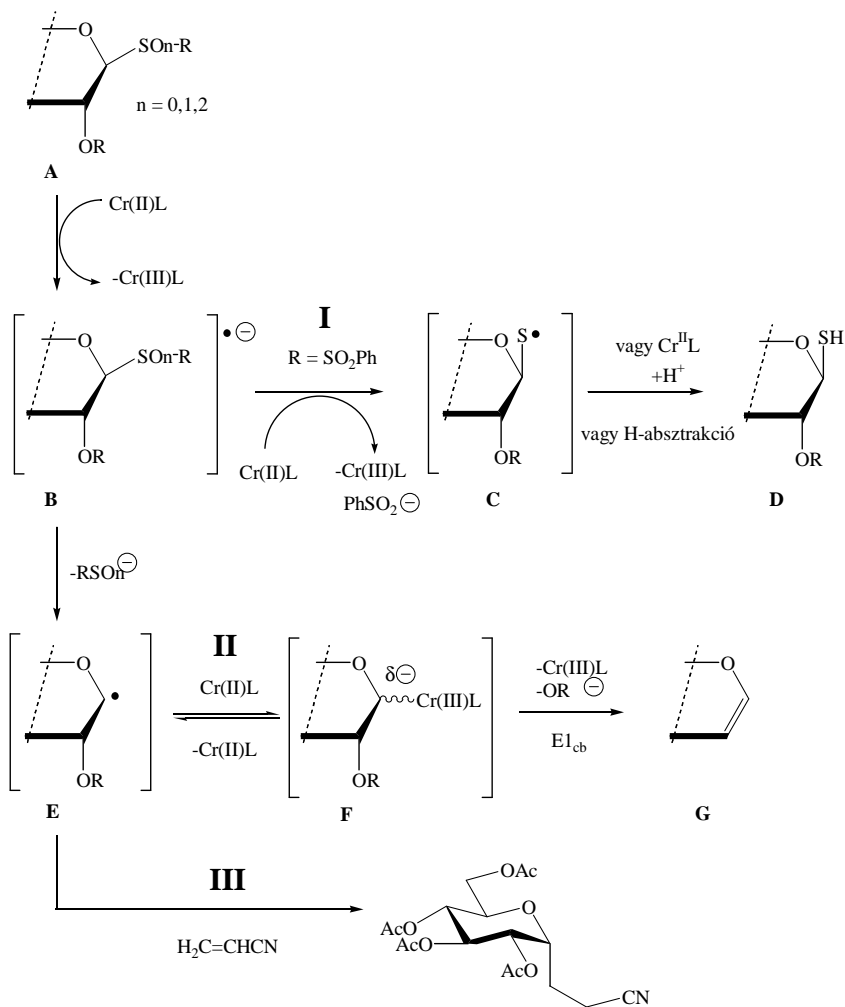
A következőkben úgy végeztük el a reakciót, hogy a kialakított komplexhez hozzáadtuk a szulfon (**18**) DMF-os oldatát, és 20 perc elteltével nagy mennyiségű (60 ekv.) akrilnitrilt adtunk a reakcióelegyhez. A reakció előrehaladásának VRK-n való követése alapján 20 perc elegendő volt ahhoz hogy kialakuljon a gyökös illetve a karbanionos intermedier közötti egyensúly és így nagy mennyiségű gyökkfogót adva a rendszerhez, sikerült kialakítani a kapcsolt terméket. A termékelegy vizsgálata során megállapítottuk, hogy 20 %-ban keletkezett a megfelelő *C*-glikozid, emellett nagy mennyiségben kaptuk az eliminációs terméket, valamint elreagálatlan kiindulási anyag is maradt.

A *C*-glikozid megjelenése a termékelegyben egyértelműen bizonyítja a gyökös intermedier létét, és alátámasztja azt a feltételezésünket, mely szerint a kéntartalmú szénhidrát-származékok reakciói króm(II)-komplexekkel a 2.23. ábrán bemutatott mechanizmussal analóg módon mennek végbe.

A fenti tapasztalatokat azzal magyaráztuk, hogy a kéntartalmú szénhidrát-származékoknál a gyökképződés valószínűleg lassabban játszódik

le, mint a korábban tanulmányozott glikozil-halogenidek reakcióiban,³⁴ ami a C-S kötés kisebb reaktivitásával magyarázható.

3.3.6. Mechanizmus javaslat anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakcióira króm(II)-komplexekkel



3.18. ábra

Anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó monoszacharid származékok reakcióinak mechanizmusa króm(II)-komplexek jelenlétében

Kísérleti tapasztalataink alapján az anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok reakcióira króm(II)-komplexek jelenlétében a 3.18. ábrán bemutatott mechanizmust javasoljuk.

Megvizsgálva a keletkezett termékelegy összetételét vékonyréteg kromatográfiás és ^1H NMR módszerekkel, arra a következtetésre jutottunk, hogy a vizsgált kéntartalmú szénhidrát származékok (**A**) és a króm(II)-komplexek reakciója a „**II**”-el jelzett reakcióúton játszódott le. Első lépésben a szubsztrátum (**A**) reagált egy $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplex-szel ami glikozil gyök (**E**) kialakulása közben $\text{Cr}^{\text{III}}\text{L}$ -é alakult, miközben az aglikon szulfidként vagy szulfinátként távozott. Ezután a kialakult gyök újabb $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplexszel reagált, és létrejött egy króm-organikus intermedier (**F**), amiből E1_{CB} mechanizmusú eliminációval képződött a megfelelő glikál (**G**).

A reakciókban keletkezett glikálok (**G**) – eliminációs termék – csak a gyökkel (**E**) egyensúlyban lévő glikozil-króm(III)-intermedierből (**F**) képződhetnek, jelenlétük egyértelműen jelzi a krómorganikus intermedier kialakulását.³⁴

Egyik esetben sem tapasztaltuk szubsztitúciós melléreakciók lejátszódását, illetve hidrolitikus melléktermékek keletkezését.

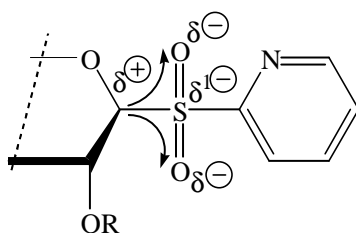
Azt találtuk, hogy a kénatomhoz kapcsolódó R csoportnak jelentős hatása van a szubsztrátumok elektron-akceptor kapacitására, amit jól mutat a különböző származékok igencsak eltérő reaktivitása is.

Összehasonlítva a fenil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid (**4**) és a többi – az aglikonban heteroatomot is tartalmazó – származék $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ -val lejátszódó reakcióját, megállapíthatjuk, hogy a heteroatomok jelenléte a gyűrűben növeli a szubsztrátumok elektron akceptáló képességét, ami a reaktivitás növekedését eredményezi.

Továbbá, összevetve a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid (**7**) és a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -

D-glükopiranozid (6) $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ -val lejátszódó reakcióját, megállapíthatjuk, hogy a gyűrűben lévő heteroatomnak nem csupán a jelenléte, hanem annak kémiai minősége is hatással van a szubsztrátum reaktivására. A nagyobb elektronegativitású oxigén atomot tartalmazó benzoxazolil származék nagyobb reaktivást mutatott, mint a kisebb elektronegativitású kénatomot tartalmazó benzotiazolil származék, amely még melegítés hatására is csak csekély reaktivitást mutatott.

A 2-piridil származék esetében előállítottuk a tioglikozid (5) mellett a molekula szulfinil (22) (kénatomon egyszeresen oxidált) és szulfonil (17) (kénatomon kétszeresen oxidált) megfelelőit is. Ezeket $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel reagáltatva megállapítottuk, hogy a kénatomon elhelyezkedő oxigének jelenléte egyértelműen növeli az anomer centrum reaktivitását. Az oxigén – nagyobb elektronegativitásánál fogva – csökkenti az elektronsűrűséget a kénatomon, amely a kialakult elektron hiányt az anomer centrumról próbálja pótolni, ezáltal ott kisebb elektronsűrűséget eredményezve (3.19. ábra). Így az anomer centrum elektront akceptáló hajlama növekszik az oxigének számának növekedésével.



3.19. ábra

Glikozil-szulfonokban feltételezett elektrosztatikus viszonyok.

A reaktivitás sorrendjét tükrözi a keletkezett glikál mennyisége:

Aglikon rész:	SPy	SOPy	SO ₂ Py
Keletkezett glikál (%):	0	26	>95

A 3.18. ábrán „I”-vel jelzett reakcióút jelöli - feltevéseink szerint - a (14) feniltio-szulfonát származék reakcióját $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel. A kiindulási származék első lépésben itt is egy $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplexszel reagál, azonban itt – valószínűleg szerkezeti okok miatt – a kén-kén kötés homolitikus hasadása játszódott le fenil-szulfínát-anion keletkezése közben. A megfelelő tiol (D) keletkezhet a gyökös intermedierből (C) közvetlen hidrogén absztrakcióval, vagy két lépésben karbanionos intermedieren keresztül.

A mechanizmus alátámasztására UV spektrofotometriás méréseket végeztünk, melyek igazolták a króm(III)-organikus intermedier létét (3.15/b. ábra).

Emellett kísérletet tettünk a mechanizmusban szereplő gyök (E) elfogására - és így annak kimutatására - elektronban szegény alkénnel (3.18. ábra, III.reakcióút). Bár a megfelelő C-glikozid csak kis mennyiségben keletkezett, kialakulása egyértelműen bizonyítja a gyökös intermedier létét.

3.4. Glikozil-halogenidek reakciói króm(II)-komplexekkel

Az anomer centrumon történő szén-szén kötés kialakítása igen intenzíven kutatott területe a szénhidrát-kémiának. Ennek okait az irodalmi előzményben már ismertettük.

A kutatócsoportunkban elért eredmények alapján (2.3. fejezet) megállapítást nyert, hogy az addig alkalmazott reakciókörülmények inkább a monomolekulás E1_{CB} típusú eliminációnak – és ezen keresztül a glikál keletkezésének – kedveznek. Ugyanakkor a gyökös intermedier jelenléte arra ösztönzött bennünket, hogy kidolgozzuk a reakciókörülmények oly módon történő „hangolását”, mely lehetővé teszi a gyök reakcióját elektronban szegény alkénnel, és így C-glikozidok kialakítását.

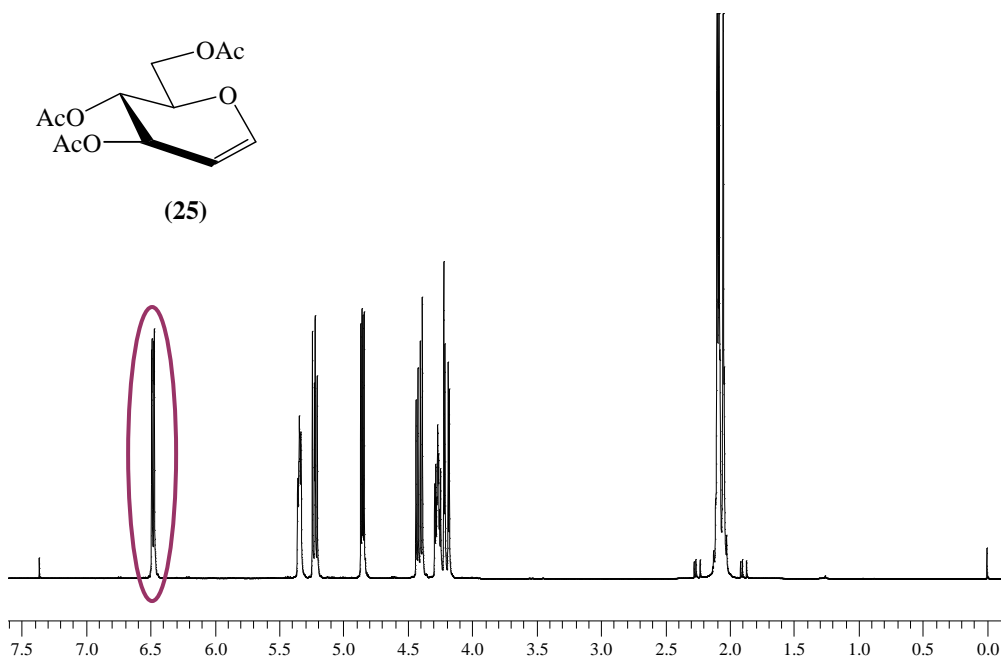
Munkánk második részében különböző glikozil-halogenidek reakcióit tanulmányoztuk [Cr^{II}(EDTA)]²⁻ komplexszel akrilsav-származékok és egyéb gyökfogók jelenlétében, víz-DMF reakcióelegyben egy és kétfázisú körülmények között.

Reakcióinkhoz azt a komplexet választottuk, amely a korábbi megfigyelések alapján a leghatékonyabbnak bizonyult glikálképzési^{34, 35, 69} és szén-szén kötéses reakciókban.³⁶

3.4.1. A szén-szén kötés kialakulásának tanulmányozása $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével

A glikozil-halogenidek króm(II)-komplexek által indukált, elektronban szegény alkénnel történő kapcsolási reakcióiban alapvetően két fő termék keletkezhet. Vagy az eliminációs termék (glikál) vagy a megfelelő C-glikozid. A kapott termékek karakterisztikus jelei alapján $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével jól vizsgálható, hogy milyen termékek képződnek az egyes reakciókban.

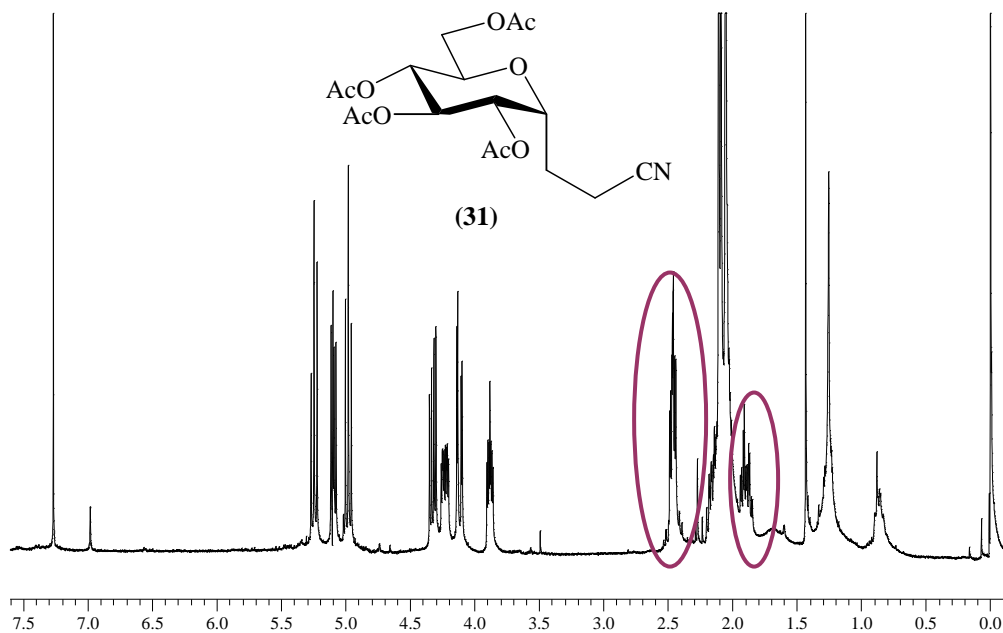
A glikálok spektrumában az anomer helyzetű proton jele látható ~6,5 ppm-nél, ami a 2-es helyzetű protonnal csatolva egy dublettet eredményez (3.20. ábra).



3.20. ábra

A 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-*D*-arabino-hex-1-enitol (25) $^1\text{H-NMR}$ spektruma

Ezzel szemben a *C*-glikozidokra jellemzőek azok a multiplettek, melyek az acetyl protonok szinglett jeleinek két oldalán jelennek meg, és a kapcsolódó aglikon rész protonjaihoz rendelhetők (3.21. ábra). Emellett az anomer hidrogén jele is multiplettet ad ~3,88 ppm-nél.



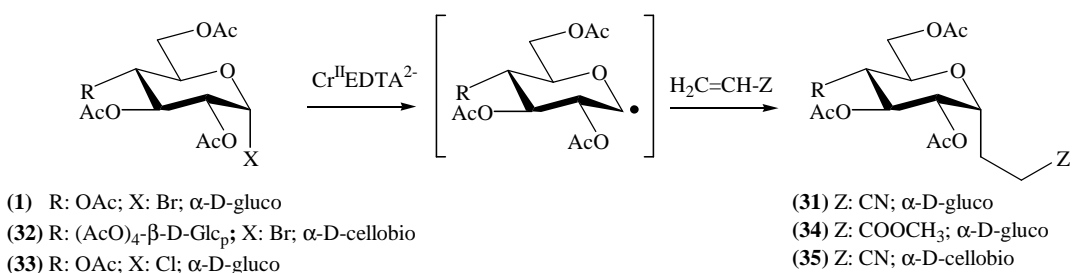
3.21. ábra

A 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)-propionitril (**31**) $^1\text{H-NMR}$ spektruma

3.4.2. Szén-szén kötés kialakítása homogén reakciókörülmények között

Először $\text{H}_2\text{O} / \text{DMF} = 1/1$ elegyben, homogén körülmények között tanulmányoztuk acetobrom-glükóz valamint acetobrom-cellobióz reakcióját akrilnitrillel illetve metil-akriláttal $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében.

A reakció mechanizmusának ismeretében (2.23. ábra) azt feltételeztük, hogy abban az esetben alakul ki a szén-szén kötés a gyökös intermedierből, ha nincsen jelen a reakcióelegyben a fémorganikus intermedier kialakulásához szükséges második ekvivalens komplex. Ezt kísérletileg úgy valósítottuk meg, hogy a szénhidrát és a gyökfogó jól kevertetett elegyéhez csepegtetve adagoltuk a külön reakcióedényben elkészített komplexet.



3.22. ábra

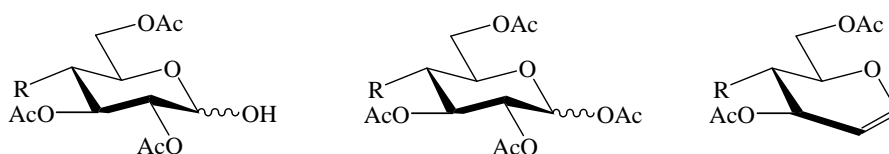
Szén-szén kötés kialakítása glikozil-halogenidek anomer centrumán króm(II)-komplexek jelenlétében

Eredményeinket a 3.8. táblázaban foglaltuk össze.

A reakciókban a különböző C-glikozidokat csak közepes illetve gyenge hozammal kaptuk és számos nukleofil-szubsztitúciós és eliminációs melléktermék is keletkezett (3.23. ábra). Ezeket a melléktermékeket VRK-s elemzéssel, valamint a nyers termékelegy $^1\text{H-NMR}$ spektrumában talált karakterisztikus jelek (3.4.1. fejezet) alapján azonosítottuk.

3.8. táblázat Glikozil-halogenidekből kialakított C-glikozidok

Sorsz.	Kiindulási anyag	Konfiguráció	X	Z	C-glikozid	Konverzió (%)
1	(1)	α -D- <i>gluco</i>	Br	CN	(31)	44
2	(1)	α -D- <i>gluco</i>	Br	COOCH ₃	(34)	52
3	(33)	α -D- <i>gluco</i>	Cl	CN	(31)	18
4	(33)	α -D- <i>gluco</i>	Cl	COOCH ₃	(34)	34
5	(32)	α -D- <i>cellobio</i>	Br	CN	(35)	41

**3.23. ábra**

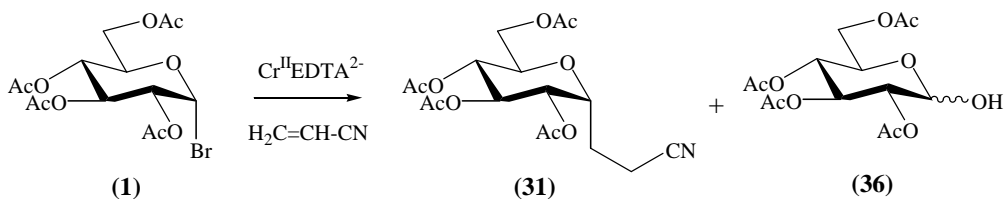
Lehetséges melléktermékek glikozil-halogenidek szén-szén kötés kialakítására irányuló reakcióiban

Az irodalmi előzményekkel összhangban³⁵ azt találtuk, hogy a peracetilezett glükopiranozil-klorid (33) kisebb reaktivitásánál fogva kevésbé érzékeny a nukleofil támadásokra, ezért nem keletkeztek a 3.23. ábrán látható melléktermékek, azonban ebben az esetben a kiindulási anyag egy része elreagálatlan maradt.

3.4.3. Szén-szén kötés kialakítása kétfázisú körülmények között

A homogén reakciókörülmények között tapasztalt mellékreakciók megjelenése, arra ösztönzött bennünket, hogy a hidrolízisre érzékeny szubsztrátumot és a reagenst külön fázisban „helyezzük el”.

Ehhez acetobrom-glükóz **(1)** reakcióját vizsgáltuk akrilnitrillel $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében.



3.24. ábra

Acetobrom-glükóz reakciója akrilnitrillel $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében

Az első kísérletben a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet vízben állítottuk elő, és csepegtetve adagoltuk a szénhidrát és az akrilnitril etil-acetátos oldatához (3.9. táblázat, 1. sor). Várakozásunkkal ellentétben azt tapasztaltuk, hogy nagy mennyiségben keletkezett a hidrolitikus melléktermék **(36)**, és emellett még elreagálatlan kiindulási anyag is maradt a reakcióelegyben.

Ezzel szemben, amikor víz-DMF elegyben állítottuk elő a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet, és úgy adagoltuk a szénhidrát és a gyökfogó etil-acetátos oldatához, nem maradt elreagálatlan kiindulási anyag (3.9. táblázat, 3. sor).

Ezt a kísérleti tapasztalatot azzal magyaráztuk, hogy a DMF segíti a reaktánsok fázishatáron történő találkozását.⁶⁹

Annak érdekében, hogy a nemkívánatos melléktermékek keletkezését kiküszöböljük, a reakció különböző paramétereit módosítottuk, és így próbáltuk azok mennyiségét csökkenteni.

3.9. táblázat Kétfázisú reakciók paramétereinek hatása a konverzió mértékére

Sorsz.	Reakcióközeg	Egyéb változtatott paraméter**	C-glikozid (%)*
1	H ₂ O / EtOAc	—	24
2	H ₂ O/DMF + Et ₂ O	—	32
3	H ₂ O/DMF + EtOAc	—	39
4	H ₂ O/DMF + EtOAc	koncentrációk csökkentése	44
5	H ₂ O/DMF + EtOAc	intenzívebb kevertetés	62
6	H ₂ O/DMF + EtOAc	lassabb csepegtetés	29
7	H ₂ O/DMF + EtOAc	intenzívebb csepegtetés	81

* Izolált hozamok.

** A kísérleti körülményeket a szöveges részben tüntettük fel.

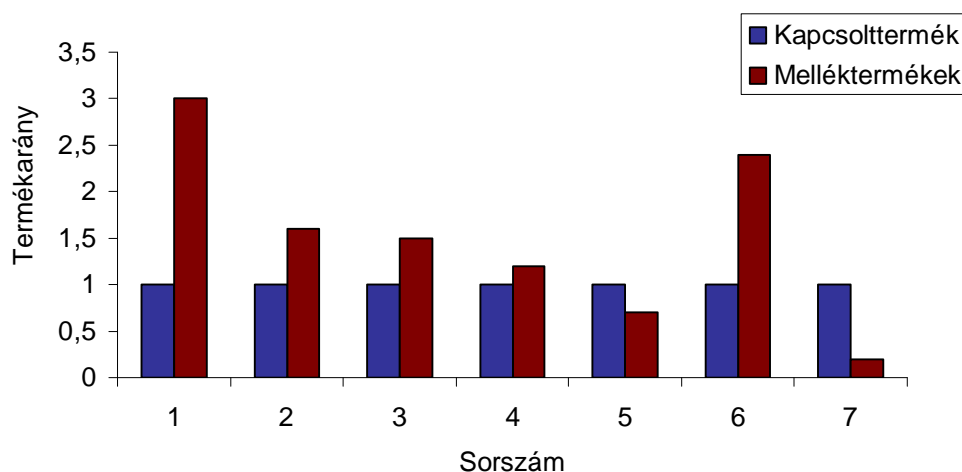
Konklúziók:

- A DMF jelenléte szükséges a reaktánsok fázishatáron történő találkozásához (3.9. táblázat 1. és 3. sor);
- A szubsztrátum beoldásához használt oldószer anyagi minősége meghatározó: etil-acetátot használva jobb konverziót tapasztaltunk, mint dietil-éter esetén (3.9. táblázat 2. és 3. sor);
- A nagyobb reakció-térfogat szintén a C-glikozid keletkezésének kedvez, hiszen alacsonyabb a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex koncentrációja, és így a gyökös intermedier keletkezése kerül előtérbe (3.9. táblázat 3. és 4. sor, előbbinél 40 ml térfogat, utóbbinál 60 ml térfogat)
- Az intenzívebb kevertetés ugyancsak az átalakulásnak kedvez, mivel elősegíti a reaktánsok érintkezését, ezáltal „kevesebb ideje marad” a

szubsztrátumnak a hidrolízisre (3.9. táblázat 4. és 5. sor, előbbinél 300 rpm, utóbbinál 600 rpm);

- A komplex beadagolásának sebessége ugyancsak meghatározó tényezőnek bizonyult (3.9. táblázat 6. és 7. sor, előbbinél 7 csepp/perc, utóbbinál 20 csepp/perc).

A jobb áttekinthetőség kedvéért a 3.3. diagrammon szemléltettük a C-glikozid (**31**) és a melléktermékek reakciónként tapasztalt arányát.



3.3.diagram

C-glikozid és melléktermékek aránya glikozil-halogenidek és akril-nitril reakciójában

Az így optimalizált reakció-körülmények között elvégezve a kísérletet az elimináció és a nukleofil-mellékreakciók szinte teljes egészében visszaszorultak, és 81%-os hozammal izoláltuk a (**31**) C-glikozidot oszlopkromatográfiás tisztítás után.

3.4.4. Kísérletek szén-szén kötés kialakítására glikozil-halogenidek anomer centrumán egyéb gyökfogókkal

Miután bizonyítottuk, hogy az általunk vizsgált kétfázisú körülmények között jó hozammal, számottevő mennyiségű melléktermék megjelenése nélkül alakítható ki *C*-glikozid, az irodalomban már közölt egyéb szén-szén kötés kialakítására alkalmas telítetlen vegyületekkel is megkíséreltük végrehajtani a reakciót. A keletkezett termékeket VRK-s és ¹H-NMR vizsgálatokkal azonosítottuk, ami alapján három csoportot tudunk kialakítani.

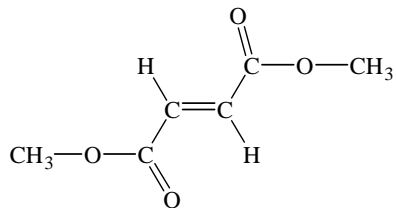
- Akrlitrilrel, metil-akriláttal, akrilsavval és metil-akrlitrilrel (3.25. ábra) a megfelelő *C*-glikozid keletkezett főtermékként.
- Butil-vinil-éterrel, vinil-acetáttal, dietil-vinil-foszfónáttal és vinil-foszfonsavval (3.26. ábra) szinte kizárólag az eliminációs termék, a tri-*O*-acetil-D-glükál (**25**) keletkezett.
- A vizsgált molekulák harmadik csoportjánál (3.27. ábra) csupán a nukleofil-subsztitúciós melléktermékeket tudtuk azonosítani a termékelegyben, ami azt jelenti, hogy sem a gyök, sem pedig a fémorganikus intermedier nem keletkezett.

Megállapítottuk, hogy a különböző gyökfogókkal kapott eredmények összhangban vannak a tanulmányozott molekulák szerkezetével és a bennük lévő elektrosztatikus viszonyokkal.

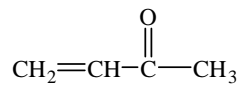
Azokkal a molekulákkal sikerült a mechanizmusban szereplő gyököt befogni és *C*-glikozidokat kialakítani, melyekben a kettőskötés elektronban szegény, vagyis elektronszívó csoport (CN, COOH, COOCH₃) volt a molekulában.



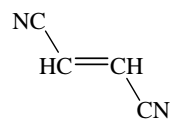
akrolein



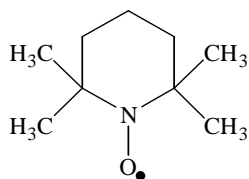
maleinsav-dimetil-észter



metil-vinil-ke-ton



fumaro-nitril



tetrametil-piperidinil-1-oxi

3.27. ábra

3.11. Táblázat: Glikozil-halogenidekből kialakított C-glikozidok

	Konfiguráció	Z	Termék	Kihozatal (%)
(1)	α -D- <i>glüko</i>	CN	(31)	81
(1)	α -D- <i>glüko</i>	COOCH ₃	(34)	76
(1)	α -D- <i>glüko</i>	COOH	(38)	52
(32)	α -D- <i>cellobio</i>	CN	(35)	29
(3)	α -D- <i>galakto</i>	CN	(39)	57
(3)	α -D- <i>galakto</i>	COOCH ₃	(40)	62
(2)	α -D- <i>xilo</i>	COOCH ₃	(41)	21
(37)	β -D- <i>arabino</i>	CN	(42)	84
(37)	β -D- <i>arabino</i>	COOCH ₃	(43)	53

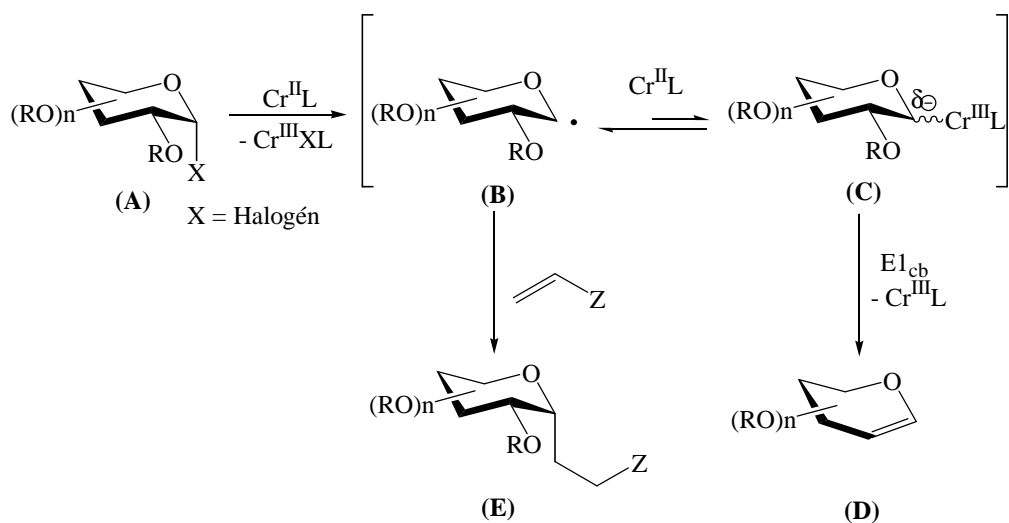
Jó hozammal állítottuk elő a 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)-propionitrilt (31) és a metil-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)-propionátot (34).

Emellett közepes hozammal nyertük ki a 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil)-propionsavat (38), a 3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil)-propionitrilt (39) és a metil-3-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- α -D-galaktopiranozil)-propionátot (40).

A cellobióz és a xilóz származék reakcióiban alacsonyabb hozamokat kaptunk, ami előbbi molekula esetén a rossz oldékonysággal, utóbbi esetében pedig a molekula hidrolízisre való nagyobb érzékenységeivel magyarázható. Mivel az arabinóz származékok nagyobb hajlamot mutatnak a konformációs változásokra, a belőlük keletkezett termékek anomer keverékek lettek ($\sim \alpha / \beta = 1 / 1$).

3.4.6. Glikozil-halogenidek elektronban szegény alkénekkal $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében lejátszódó reakciójának mechanizmusa kétfázisú körülmények között

Az eddigi tapasztalatokat felhasználva megalkottuk ezen kétfázisú-háromkomponensű reakciók mechanizmusára vonatkozó elképzelésünket (3.29. ábra).



3.29. ábra

Szén-szén kötés kialakulása kétfázisú körülmények között – mechanizmus

A reaktív komplexet *in situ* alakítottuk ki $\text{H}_2\text{O} / \text{DMF}$ elegyében, külön reakcióedényben. Ezután a komplexet csepegtetve adagoltuk a szénhidrát és a gyökfogó etil-acetátos oldatához.

A becsepegtetés pillanatában megtörténik a halogén atomnak a fém koordinációs szférájába való belépése, melynek eredményeként kialakul a gyökös intermedier (B).

Ekkor a fázishatáron lehetőség van a gyöknek egy újabb komplexszel történő reakciójára, kialakulhat a szén-fém kötés (C), és melléreakcióként bekövetkezhet az elimináció (D).

A megfelelő módon hangolva reakciót (3.4.3. fejezet) az elimináció minimálisra csökkenthető, a két intermedier közötti egyensúly a gyök felé tolódik el, és a szén-szén kötés kialakulása lesz a reakció elsődleges iránya (E).

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok

Munkánk során a.t. és a.l.t. tisztaságú vegyszereket használtunk.

A kísérletek során minden esetben Millipore Milli-Q[®] típusú készülékkel tisztított vízzel dolgoztunk. Az inert atmoszférát biztosító argont telített CrCl₂-oldaton átvezetve oxigénmentesítettük. A pH beállításához használt KOH oldat a.l.t. minőségű volt. A reakcióelegyek feldolgozásánál használt dietil-éter, diklór-metán és kloroform (Spektrum 3D) a.l.t. minőségű volt. Az oldatok szárítását izzított MgSO₄-tal és Na₂SO₄-tal végeztük, az oldószert vízfürdőn, vákuum alkalmazásával távolítottuk el.

4.1.1. Króm(II)-reagensek

A króm(II)-ion oxigénre érzékeny, ezért kísérleteinket oxigénmentes körülmények között, argon atmoszférában, Schlenk-technikával végeztük. A króm(II)-t szilárd [Cr(OAc)₂·H₂O]₂ formában adtuk a reakcióelegyhez. A vegyületet CrCl₃·6H₂O-ból kiindulva cinkkel történő redukcióval állítottuk elő.⁸⁸ A téglavörös [Cr(OAc)₂·H₂O]₂ dimer szerkezete miatt levegőn csak lassan oxidálódik, ami használatát a laboratóriumban megkönnyíti.

4.1.1.1. [Cr(OAc)₂·H₂O]₂ előállítása

Granulált cink (45 g, 0,69 mol) és CrCl₃·6H₂O (75 g, 0,28 mol) keverékéhez argon atmoszféra alatt desztillált vizet adtunk (90 cm³). A CrCl₃·6H₂O oldódása után a reakcióelegyet jeges fürdővel lehűtöttük és fölös

menyiségű tömény sósavat (105 cm³) adtunk hozzá részletekben (kb. 30 perc alatt). A reakcióelegy színe fokozatosan zöldről kékre változott, ami jelezte a CrCl₂ kialakulását. A hűtést megszüntetve, további 2 óra elteltével a reakcióelegy ég-kék színe jelezte a reakció végbemenetelét. Az oldatot enyhe túlnyomással gumicsövön keresztül nátrium-acetát (127 g, 1,55 mol, 300 cm³ vízben) 50 °C-ra melegített oldatába juttattuk, ahol azonnal bordó csapadék keletkezett. A még meleg reakcióelegyet túlnyomással Schlenk-szűrőre juttattuk. A csapadékot mostuk 0 °C-os, oxigén-mentesített, desztillált vízzel (3×), 0 °C-os abszolút etanollal (3×) és 0 °C-os dietil-éterrel (3×), majd argon atmoszférában szárítottuk. Kitermelés: 45 g (85 %).

4.1.1.2. Króm(II)-komplexek előállítás

4.1. Táblázat: Króm(II)-komplexek előállítás

Komplex	Ligandum	Bemért ligandum mennyisége	pH	Kialakult komplex színe
[Cr ^{II} (EDTA)] ²⁻	Na ₂ EDTA·2H ₂ O	3,40 mmol (1,2 ekv.)	5,0	búzavirágkék
[Cr ^{II} (NTA)] ⁻	NTA	3,40 mmol (1,2 ekv.)	6,7	kékes-szürke
[Cr ^{II} (IDA)]	IDA	5,66 mmol (2 ekv.)	6,8	indigókék
[Cr ^{II} (GLY)] ⁺	GLY	14,15 mmol (5 ekv.)	6,9	indigókék
				szilárd komplex
[Cr ^{II} (MAL)]	MAL	14,15 mmol (5 ekv.)	6,2	kék

A ligandumot (Na₂EDTA·2H₂O, NTA, IDA, MAL vagy GLY) feloldottuk víz (30 cm³) és DMF (30 cm³) keverékében. A pH megfelelő értékre történő beállítása érdekében hozzáadtunk számított mennyiségű KOH oldatot. A mágneses keverővel kevertetett reakcióelegyet oxigén-mentesítettük argon gáz átbuborékolásával. Kb. 20 perc elteltével [Cr(OAc)₂·H₂O]₂ -ot (0,530 g, 1,8 mmol Cr^{II}) adtunk a reakcióelegyhez. A reaktív komplex kialakulását [Cr^{II}(L)(H₂O)_x]ⁿ⁺ lassú színváltozás jelezte. A

pH-t ellenőriztük. Ezzel az eljárással a következő komplexeket állítottuk elő: $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NTA})]^{-}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{IDA})]$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{GLY})]^{+}$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{MAL})]$.

4.1.2. Ligandumok

Az alkalmazott ligandumok: $\text{Na}_2\text{EDTA}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NTA, IDA, MAL és GLY Aldrich/Reanal gyártmányúak és a.t. minőségűek voltak.

4.1.3. Halogéntartalmú szénhidrát-származékok szintézise

4.1.3.1. Peracetilezett glikozil-bromidok előállítása

A 3.4. fejezetekben felhasznált 1-bróm-1-dezoxi-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glükózt (**1**), 1-bróm-1-dezoxi-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galaktózt (**3**), 1-bróm-1-dezoxi-2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilózt (**2**), 1-bróm-1-dezoxi-2,3,4-tri-*O*-acetil- β -D-arabinózt (**37**) és 1-bróm-1-dezoxi-2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil- α -D-cellobiózt (**32**) a Szerves Kémiai tanszéken, Dr Somsák László laboratóriumában állítottuk elő.^{89, 90} Az elkészített anyagok azonosságát és tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal, olvadáspontméréssel és $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével ellenőriztük.

4.1.3.2. Peracetilezett glükopiranozil-klorid előállítása

Az 3.4.2. fejezetben felhasznált 1-klór-1-dezoxi-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glükózt (**33**) a Szerves Kémiai tanszéken, Dr Somsák László laboratóriumában állítottuk elő.⁹¹ A termék azonosságát és tisztaságát vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal, olvadáspontméréssel és $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével ellenőriztük.

4.1.4. Kéntartalmú szénhidrát-származékok szintézise

Az előállítani kívánt szénhidrát-származékok közül jó néhányat nem találtunk meg az irodalomban, ezért ezeket szerkezetileg analóg molekulákra vonatkozó receptek alapján, sok esetben azok módosításával állítottuk elő.

4.1.4.1. Eljárás heteroaril-tioglikozidok előállítására (peracetilezett származékok)

Kihevített, visszafolyó hűtővel és CaCl_2 -os csővel felszerelt háromnyakú lombikban 70 cm^3 absz. acetonban feloldottunk 1,2 ekv. (0,29 mmol) heterociklusos tiolt, hozzáadtunk 1,2 ekv. (0,29 mmol,) izzított K_2CO_3 -ot. A reakcióelegyet kb. fél óra alatt fokozatosan $40 \text{ }^\circ\text{C}$ -ra melegítettük, és közben erőteljesen kevertettük. Hozzácepegtettünk (kb. 40 perc alatt) 70 cm^3 absz. acetonban feloldva 10 g (0,24 mmol, 1 ekv.) acetobrom-glükózt majd két órán át kevertettük $40 \text{ }^\circ\text{C}$ -on, és további 24 órán keresztül szobahőmérsékleten. A reakció lefolyását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük (eluens: etil-acetát:hexán = 1:1). Bizonyos esetekben szükséges volt a reagensfelesleg növelése és / vagy a hőmérséklet emelése ahhoz, hogy a reakció teljesen lejátszódjon.

Feldolgozás: A szilárd reagensfelesleget szűrtük, acetonnal mostuk, majd a termékről csökkentett nyomáson lepároltuk az oldószert. A kapott szirupot diklór-metánban oldottuk, extraháltuk $2 \times 50 \text{ cm}^3$ vízzel, $3 \times 50 \text{ cm}^3$ ~ 1%-os KOH-oldattal és végül $1 \times 50 \text{ cm}^3$ vízzel. A szerves fázist MgSO_4 -on szárítottuk, szűrtük, majd csökkentett nyomáson eltávolítottuk az oldószert. A termékeket forró metanolból kristályosítottuk, azonosságukat és tisztaságukat $^1\text{H-NMR}$ -el (illetve $^{13}\text{C-NMR}$ -el) és olvadáspontméréssel

ellenőriztük. Ahol szükséges volt, a kapott terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (az eluens pontos összetételét lásd az adott molekulánál).

A fenti eljárással az alábbi származékokat állítottuk elő:

Fenil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glükopiranozid⁷⁴ (4):

10 g (24,3 mmol, 1 ekv.) acetobrom-glükózból (1) kiindulva; 3,9 cm³ (36,5 mmol, 1,5 ekv.) fenil-merkaptánt mértünk be és 4,00 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) izzított K₂CO₃-ot . Reakcióidő: 24 óra. Kihozatal: 82 %, (8,78 g), fehér kristályos anyag. R_f: 0,19 (etil-acetát:hexán = 1:1). Op: 118-120 °C (Irodalmi: 117-118 °C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7,50-7,41 (m, 2H, aril), 7,33-7,24 (m, 3H, aril), 5,22 (t, 1H, ³J_{2,3}=³J_{3,4} 9,20 Hz, H-3'), 5,08-4,92 (m, 2H, H-2',4'), 4,70 (d, 1H, ²J_{1,2} 10,10 Hz, H-1'), 4,21-4,18 (m, 2H, H-6',6a'), 3,76-3,66 (m, 1H, H-5'), 2,08, 2,07, 2,01, 1,99 (4s, 12H, CH₃, acetyl).

2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glükopiranozid⁶⁰ (5):

10 g (24,3 mmol, 1 ekv.) acetobrom-glükózból (1) kiindulva; 3,25 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) piridin-2-tiolt mértünk be és 4,00 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) izzított K₂CO₃-ot . Reakcióidő: 24 óra. Kihozatal: 88 %, (9,47 g nyerstermék), átkristályosítás után 77 % (8,30 g), sárga kristályos anyag. R_f: 0,22 (etil-acetát:hexán = 1:1). Op: 124-125 °C (Irodalmi: 120-123 °C).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8,54 (d, 1H, aril), 7,54 (m, 1H, aril), 7,21 (d, 1H, aril) 7,08 (m, 1H, aril), 5,84 (d, 1H, ³J_{1,2} 10,29 Hz, H-1'), 5,36 (t, 1H, ³J_{3,4} 9,56 Hz, H-3'), 5,22 (t, 1H, ³J_{2,3} 8,82 Hz, H-2'), 5,16 (t, 1H, ³J_{4,5} 10,29 Hz, H-4'), 4,27 (dd, 1H, ²J_{6,6a} 12,50 Hz, H-6'), 4,10 (dd, 1H, ³J_{6a,5} 2,21 Hz, H-

6a'), 3,89 (ddd, 1H, $^3J_{6,5}$ 4,41 Hz, H-5'), 2,04, 2,03, 2,02, 2,01 (4s, 12H, CH₃, acetyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) 170,58, 170,09, 169,47, 169,39 (C=O, acetyl), 155,24 (C-2, aril), 149,56, 136,51, 123,24, 120,76 (C-3, C-4, C-5, C-6, aril), 81,52 (C-1'), 75,83, 74,08, 69,41, 68,25 (C-2',3',4',5'), 61,91 (C-6'), 20,65, 20,61, 20,56 (CH₃, acetyl).

2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid⁹² (7):

10 g (24,3 mmol, 1 ekv.) acetobróm-glükózból (1) kiindulva; 4,41 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) benzoxazol-2-tiolt mértünk be és 4,00 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) izzított K₂CO₃-ot. Reakcióidő: 28 óra. Kihozatal: 85 % (10,01 g nyerstelemék), átkristályosítás után 71 % (8,40 g) fehér, kristályos anyag.

R_f: 0,36 (etil-acetát : hexán = 1:1). Op: 96-98 °C (Irodalmi: 99 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) 7,64 (dd, 1H, aril), 7,47 (dd, 1H, aril), 7,31 (m, 2H, aril), 5,71 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 10,2 Hz, H-1'), 5,37 (t, 1H, $^3J_{3,4}$ 9,2 Hz, H-3'), 5,25 (t, 1H, $^3J_{2,3}$ 9,2 Hz, H-2'), 5,18 (t, 1H, $^3J_{4,5}$ 9,7 Hz, H-4'), 4,29 (dd, 1H, $^3J_{5,6}$ 4,3 Hz, H-6'), 4,15 (dd, 1H, $^3J_{6a,5}$ 2,4 Hz, H-6a'), 3,96 (ddd, 1H, $^2J_{6,6a}$ 12,1 Hz, H-5'), 2,05, 2,04, 2,03, 2,01 (4s, 12H, CH₃, acetyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) 170,59, 169,96, 169,37, 169,33 (C=O, acetyl), 160,79 (C-2), 151,90 (C-7a), 141,46 (C-3a), 124,56, 124,49, 118,87, 110,12 (C-4,5,6,7, aril), 83,39 (C-1'), 76,33, 73,65, 69,59, 67,88 (C-2',3',4',5'), 61,63 (C-6'), 20,59, 20,52 (CH₃, acetyl).

2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid⁷⁵ (6):

10 g (24,3 mmol, 1 ekv.) acetobróm-glükózból (1) kiindulva; 4,88 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.) benziazol-2-tiolt mértünk be és 4,00 g (29,2 mmol, 1,2 ekv.)

izzított K_2CO_3 -ot. Reakcióidő: 24 óra. Kihozatal: 89 % (10,8 g nyerste termék), átkristályosítás után 73 % (8,85 g) sárga, kristályos anyag. R_f : 0,37 (etil-acetát:hexán = 1:1). Op: 135-137 °C (Irodalmi: 138-139 °C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,94 (d, aril), 7,79 (d, aril), 7,46 (t, aril), 7,36 (t, aril), 5,58 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 10,29 Hz, H-1'), 5,36 (t, 1H, $^3J_{4,5}$ 9,56 Hz, H-4'), 5,23 (t, 1H, $^3J_{2,3}$ 8,09 Hz, H-2'), 5,18 (t, 1H, $^3J_{3,4}$ 9,56 Hz, H-3'), 4,31 (dd, 1H, $^2J_{6,6a}$ 12,50 Hz, H-6'), 4,19 (dd, 1H, $^3J_{6a,5}$ 2,21 Hz, H-6a'), 3,94 (ddd, 1H, $^3J_{6,5}$ 4,41 Hz, H-5'), 2,06, 2,05, 2,04, 2,03, (4s, 12H, CH_3 , acetyl).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 170,51, 170,00, 169,34, 169,32 (C=O, acetyl), 161,78 (C-2, aril), 152,63 (C-3a), 135,73 (C-7a), 126,31, 124,98, 122,28, 120,97 (C-4,5,6,7, aril), 83,92 (C-1'), 76,22, 73,66, 69,60, 68,00 (C-2',3',4',5'), 61,78 (C-6'), 20,65, 20,52 (CH_3 , acetyl).

2-tiazolin-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid⁷⁷ (8):

5 g (12,1 mmol, 1 ekv.) acetobróm-glükózból (1) kiindulva; 3,61 g (30,5 mmol, 2,5 ekv.) tiazolin-2-tiolt mértünk be és 4,21 g (30,5 mmol, 2,5 ekv.) izzított K_2CO_3 -ot. Reakcióidő: 48 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 3. Kitermelés: 29% (1,57 g), fehér kristályos anyag. R_f : 0,38 (etil-acetát : hexán = 1:1). Op: 127-128 °C (Irodalmi: 120-121 °C).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 5,47 (d, 1H, J 10,20 Hz, H-1'), 5,22 (q, 1H, J 9,23 Hz, H-3'), 5,09 (t, 1H, J 10,20, 9,23 Hz, H-2'), 5,09 (t, 1H, J 9,72 Hz, H-4'), 4,27 (t, 2H, J 8,26, 7,77 Hz, aril), 4,15 (dd, 1H, J 12,63, 1,94 Hz, H-6'), 4,20 (m, 1H, H-6a'), 3,82 (m, 1H, H-5'), 3,40 (t, 2H, J 8,26, 7,77 Hz, aril), 2,09, 2,06, 2,03, 2,01 (4s, 12H, CH_3 , acetyl).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 170,67, 170,10, 169,38 (C=O, acetyl), 162,59 (C-2), 82,93 (C-1'), 76,09, 73,80, 69,37, 67,89 (C-2',3',4',5'), 64,17 (C-4), 61,72 (C-6'), 35,33 (C-5), 20,77, 20,58 (CH₃, acetyl).

2-piridil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-galaktopiranozid (10):

2 g (4,86 mmol, 1 ekv.) acetobrom-galaktózból (**3**) kiindulva; 0,81 g (7,29 mmol, 1,5 ekv.) piridin-2-tiolt mértünk be és 1,01 g (7,29 mmol, 1,5 ekv.) izzított K₂CO₃-ot. Reakcióidő: 24 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 3. Kihozatal: 56 % (1,21 g), halványsárga szirup. R_f: 0,37 (etil-acetát:hexán = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 8,46 (d, 1H, aril), 7,55 (dd, 1H, aril), 7,27 (t, 1H, aril) 7,09 (m, 1H, aril), 5,81 (d, 1H, ³J_{1,2} 10,69 Hz, H-1'), 5,49 (d, 1H, ³J_{4,5} 3,40 Hz, H-4'), 5,43 (t, 1H, ³J_{2,3} 9,72 Hz, H-2'), 5,19 (dd, 1H, ³J_{3,4} 3,40 Hz, H-3'), 4,05 (m, 3H, H-5', 6', 6a'), 2,18, 2,03, 2,01, 2,00 (4s, 12H, CH₃, acetyl).

2-benziazolil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-galaktopiranozid⁸⁵ (11):

5 g (12,1 mmol, 1 ekv.) acetobrom-galaktózból (**3**) kiindulva; 2,42 g (14,5 mmol, 1,2 ekv.) benziazol-2-tiolt mértünk be és 2,00 g (14,5 mmol, 1,2 ekv.) izzított K₂CO₃-ot. Reakcióidő: 20 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 2,5. Kihozatal: 56 % (3,36 g), halványsárga szirup. R_f: 0,41 (etil-acetát:hexán = 1:1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 7,95 (d, 1H, aril), 7,80 (d, 1H, aril), 7,46 (t, 1H, aril), 7,35 (t, 1H, aril), 5,55 (d, 1H, ³J_{1,2} 10,21 Hz, H-1'), 5,51 (d, 1H, ³J_{3,4} 3,40 Hz, H-4'), 5,43 (t, 1H, ³J_{2,3} 9,72 Hz, H-2'), 5,19 (dd, 1H, ³J_{3,4} 3,40 Hz, H-3'),

4,17 (m, 2H, H-6', 6a'), 4,13 (t, 1H, H-5'), 2,19, 2,07, 2,01, 2,00, (4s, 12H, CH₃, acetyl).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 170,24, 170,07, 169,83, 169,51 (C=O, acetyl), 162,00 (C-2, aril), 152,59 (C-7a, aril), 135,71 (C-3a, aril), 126,27, 124,93, 122,24, 120,89 (C-4,5,6,7, aril), 84,43 (C-1'), 74,85, 71,65, 67,05, 66,85 (C-2',3',4',5'), 61,21 (C-6'), 20,61, 20,45 (CH₃, acetyl).

2-piridil-2',3',4'-tri-O-acetil-1-tio-β-L-arabinopiranozid (15):

3 g (8,85 mmol, 1 ekv.) acetobrom-arabinózból kiindulva; 1,96 g (17,7 mmol, 2 ekv.) piridin-2-tiolt mértünk be és 2,44 g (17,7 mmol, 2 ekv.) izzított K₂CO₃-ot. Reakcióidő: 4 óra (50°C-on). Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 3. Kihozatal: 37 % (1,22 g), sárga szirup. R_f: 0,40 (toluol : etil-acetát = 2:1).

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 8,47 (d, 1H, aril), 7,53 (t, 1H, aril), 7,26 (t, 1H, aril), 7,07 (t, 1H, aril), 5,98 (d, 1H, ³J_{1,2} 6,80 Hz, H-1'), 5,36 (m, 2H, ³J 7,29 Hz, H-5', 5a'), 5,24 (dd, 1H, ³J 4,37 Hz, H-4'), 4,12 (m, 1H, ³J 6,80, 7,29 Hz, H-2'), 3,80 (dd, 1H, ³J 12,15 Hz, H-3'), 2,12, 2,11, 2,08 (3s, 9H, CH₃, acetyl).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 170,05, 169,73, 169,43 (C=O, acetyl), 155,79 (C-2, aril), 149,68, 136,47, 123,07, 120,62 (C-3,4,5,6, aril), 81,53 (C-1'), 69,82, 68,53, 67,13 (C-2',3',4'), 64,63 (C-5'), 20,83, 20,75, 20,66 (CH₃, acetyl).

2-benzoxazolil-2',3',4'-tri-O-acetil-1-tio-β-D-xilopiranozid (9):

1,5 g (4,40 mmol, 1 ekv.) acetobrom-xilózból (2) kiindulva; 0,93 g (6,16 mmol, 1,4 ekv.) benzoxazol-2-tiolt mértünk be és 0,85 g (6,16 mmol, 1,4

ekv.) izzított K_2CO_3 -ot. Reakcióidő: 4 óra (50 °C-on). Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 4. Kihozatal: 22 % (396 mg), színtelen szirup. R_f : 0,58 (etil-acetát : hexán = 1:1).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7,68 (dd, 1H, aril), 7,50 (dd, 1H, aril), 7,34 (m, 2H, aril), 6,03 (d, 1H, 3J 6,32 Hz, H-1'), 5,30 (t, 1H, 3J 13,61 Hz, H-3'), 5,19 (t, 1H, 3J 6,80 Hz, H-2'), 5,01 (m, 1H, 3J 3,88 Hz, H-4'), 4,39 (dd, 1H, 3J 12,15 Hz, H-5'), 3,76 (dd, 1H, 3J 6,80 Hz, H-5a'), 2,17, 2,15, 2,14 (3s, 9H, CH_3 , acetil).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 169,79, 169,38, 169,33 (C=O, acetil), 161,28 (C-2, aril), 151,92 (C-7a, aril), 141,56 (C-3a, aril), 124,56, 124,58, 119,06, 110,10 (C-4,5,6,7, aril), 83,38 (C-1'), 69,77, 68,96, 67,56 (C-2',3',4'), 64,20 (C-5'), 20,66, 20,61 (CH_3 , acetil).

4.1.4.2. 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-szulfonil- β -D-glükopiranozid előállítás

Gömblobbikba bemértünk 0,36 g (6,23 mmol, 1,1 ekv) KF-ot, feloldottuk 60 cm³ CH_3CN : H_2O = 5 : 1 elegyében, majd hozzáadtunk 1,54 g (6,23 mmol, 1,1 ekv.) mCPBA-at (hatóanyag-tartalom ~70%). Az elegyet kb. fél órán át 0 °C-on kevertettük. Az így lehűtött reakcióelegyhez hozzáadtunk egy részletben 2,5 g 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**5**) (5,66 mmol, 1 ekv.). A reakciót VRK-n követtük (Eluens: etil-acetát : hexán = 3 : 1). Négy óra elteltével, miután az összes kiindulási anyag elreagált a reakciót $FeSO_4$ -oldat hozzáadásával állítottuk le. Ezután extraháltuk diklór-metánnal. A szerves fázist mostuk telített $NaHCO_3$ -tal, Na_2SO_4 -on szárítottuk, majd csökkentett nyomáson lepároltuk róla az oldószert. A terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens:

etil-acetát : hexán = 1 : 1,5. Az egységes frakciókat összepárolva szintelen, szirupszerű anyagot kaptunk. Kihozatal: 9% (227 mg). Rf: 0,35 (etil-acetát : hexán = 3:1). A termék azonosságát ^1H - és ^{13}C -NMR spektruma alapján ellenőriztük.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 8,68 (d, 1H, aril), 7,91 (dd, 2H, aril), 7,40 (t, 1H, aril), 5,59 (t, 1H, 3J 9,23 Hz, H-2'), 5,25 (t, 1H, 3J 9,23 Hz, H-3'), 5,09 (t, 1H, 3J 10,20 Hz, H-4'), 5,08 (d, 1H, 3J 9,72 Hz, H-1'), 4,21 (m, 2H, J 12,15, 4,86 Hz, H-6', 6a'), 3,83 (m, 1H, 3J 10,20, 8,26 Hz, H-5'), 2,08, 2,02, 1,96, 1,50 (4s, 12H, CH_3 , acetil).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm})$ 170,59, 170,45, 169,16, 168,19 (C=O, acetil), 161,60 (C-2, aril), 149,80, 137,83, 124,63, 120,54 (C-3, C-4, C-5, C-6, aril), 93,66 (C-1'), 76,74, 74,18, 67,27, 65,65 (C-2', 3', 4', 5'), 61,72 (C-6'), 20,72, 20,53, 20,31 (CH_3 , acetil).

4.1.4.3. Eljárás heteroaril-glikozil-szulfonok előállítására

Egy gömblombikba bemértünk 1 ekv. (1 mmol) tioglikozidot, feloldottuk 20 cm^3 diklór-metánban és mágneses keverővel erőteljesen kevertettük. Hozzáadtunk 0,84 g (10 mmol, 10 ekv.) NaHCO_3 -ot és a reakcióelegyet 0°C -ra hűtöttük. Részletekben hozzáadtunk 1,24 g (7,20 mmol, 7,2 ekv.) mCPBA-at (hatóanyag tartalom ~70 %). Tíz perc elteltével eltávolítottuk a hűtőfürdőt, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfiás módszerrel követtük (eluens: toluol : etil-acetát = 2 : 1). A reakció lejátszódása után az elegyet 40 cm^3 diklór-metánnal hígítottuk, mostuk $2 \times 15 \text{ cm}^3$ vízzel, $2 \times 15 \text{ cm}^3$ telített $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -oldattal, $2 \times 15 \text{ cm}^3$ telített Na_2CO_3 -oldattal, $2 \times 15 \text{ cm}^3$ telített NaCl -oldattal. A szerves fázist Na_2SO_4 -on szárítottuk, szűrtük, az oldószert csökkentett nyomáson távolítottuk el. A termékeket metanolból

kristályosítottuk át. Ahol szükséges volt, a kapott terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (az eluens összetételét lásd az adott molekulánál). A termékeket $^1\text{H-NMR}$ és $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumuk alapján azonosítottuk.

Ezzel a módszerrel az alábbi glikozil-szulfon származékokat állítottuk elő.

2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (17):

1 g 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**5**) mértünk be, valamint 1,90 g NaHCO_3 -ot (23 mmol, 10 ekv.) és 2,75 g mCPBA-at (17 mmol, 7,2 ekv.). Reakcióidő: 2,5 óra. Kitermelés: 82 % (2,63 g nyerstelem), metanolból történő átkristályosítás után 70 % (2,25 g), fehér kristályos anyag. R_f : 0,22 (toluol : etil-acetát = 2 : 1). Olvadáspont: 187-189 °C . $[\alpha]_D$: -38 ($c=0,449$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 8,80 (d, 1H, aril), 8,08 (d, 1H, aril), 7,99 (t, 1H, aril), 7,60 (dd, 1H, aril), 5,71 (t, 1H, $^3J_{4,5}$ 9,71, H-4), 5,31 (t, 1H, $^3J_{3,4}$ 9,23, H-3), 5,04 (t, 1H, $^3J_{2,3}$ 9,23, H-2), 5,05 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 9,71, H-1), 4,02 (dd, 1H, $^2J_{6,6a}$ 12,15, H-6), 3,94 (dd, 1H, $^3J_{6a,5}$ 2,43, H-6a), 3,86 (ddd, 1H, $^3J_{6,5}$ 4,86, 5,34, H-5), 2,08, 2,03, 2,01, 1,89 (4s, 12H, CH_3 , OAc).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 170,03, 169,09, 169,00 (C=O, acetyl), 154,85 (C-2, aril), 150,28, 137,93, 127,70, 124,47 (C-3,4,5,6, aril), 86,00 (C-1'), 76,23, 73,37, 67,45, 66,33 (C-2',3',4',5'), 61,26 (C-6'), 20,53, 20,47, 20,40 (CH_3 , acetyl).

2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon (18):

1,50 g 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozidot (**6**) mértünk be, valamint 2,51 g NaHCO_3 -ot (30 mmol, 10 ekv.) és 6,50 g mCPBA-at (37,5 mmol, 12,5 ekv.). Reakcióidő: 4 óra. Kitermelés: 86 %

(2,74 g nyeresztermék), metanolból történő átkristályosítás után 78 % (2,49 g), fehér kristályos anyag. R_f : 0,43 (toluol : etil-acetát = 2 : 1). Olvadáspont: 198-200 °C. $[\alpha]_D$: -27 (c=0,436, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 8,29 (d, 1H, aril), 8,05 (d, 1H, aril), 7,65 (m, 2H, aril), 5,72 (t, 1H, $^3J_{3,4}$ 9,71, H-3'), 5,34 (t, 1H, $^3J_{2,3}$ 9,23, H-2'), 5,04 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 10,25, H-1'), 5,04 (t, 1H, $^3J_{4,5}$ 9,71, H-4'), 4,04 (dd, 1H, $^2J_{6,6a}$ 12,15, H-6'), 3,99 (dd, 1H, $^3J_{6a,5}$ 2,43, H-6a'), 3,74 (ddd, 1H, $^3J_{6,5}$ 5,83, H-5'), 2,11, 2,04, 2,01, 1,57 (4s, 12H, CH_3 , acetyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 169,99, 169,08, 168,95 (C=O, acetyl), 162,66, 152,53, 137,51 (C-2, C-3a, C-7a, aril), 128,32, 127,70, 125,79, 122,21 (C-4,5,6,7, aril), 88,42 (C-1'), 76,44, 73,15, 67,33, 66,35 (C-2',3',4',5'), 61,30 (C-6'), 20,46, 20,39, 19,83 (CH_3 , acetyl).

2-piridil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-galaktopiranozil-szulfon (19):

1,21 g 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil-1-tio- β -D-galaktopiranozidot (**10**) mértünk be, valamint 2,30 g (27,4 mmol, 10 ekv.) NaHCO_3 -ot és 4,40 g (19,7 mmol, 7,2 ekv.) mCPBA-at. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 1. Kitermelés: 64 % (830 mg), fehér, szilárd anyag. R_f : 0,41 (toluol : etil-acetát = 2 : 1). Olvadáspont: 141-143 °C. $[\alpha]_D$: -36,5 (c=0,24, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 8,81 (d, 1H, aril), 8,11 (d, 1H, aril), 8,00 (ddd, 1H, aril), 7,61 (m, 1H, aril), 5,92 (t, 1H, $^3J_{2,3}$ 9,72, H-2'), 5,40 (d, 1H, $^3J_{4,5}$ 3,40, H-4'), 5,15 (dd, 1H, $^3J_{3,4}$ 3,40, 10,20, H-3'), 5,06 (d, 1H, $^3J_{1,2}$ 9,72, H-1'), 3,90 (m, 3H, H-5', 6', 6a'), 2,14, 2,10, 2,02, 1,86 (4s, 12H, CH_3 , acetyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 169,62, 169,56, 168,78 (C=O, acetyl), 154,55 (C-2, aril), 149,89, 137,52, 127,27, 124,09 (C-3,4,5,6, aril), 85,91 (C-1'), 74,58, 71,06, 66,16, 62,72 (C-2',3',4',5'), 60,46 (C-6'), 20,34, 20,18, 20,13, 20,02 (CH_3 , acetyl).

2-benzthiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil-szulfon (20):

1,97 g 2-benzthiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-galaktopiranozidot (11) mértünk be, valamint 4,98 g (59,2 mmol, 15 ekv.) NaHCO₃-ot és 9,56 g (42,7 mmol, 10,8 ekv.) mCPBA-at. Reakcióidő: 24 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 1. Kitermelés: 41 % (850 mg), fehér kristályos anyag. R_f: 0,44 (toluol : etil-acetát = 2 : 1). Olvadáspont: 121-123 °C. [α]_D: -25,8 (c=0,25, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8,29 (dd, 1H, aril), 8,06 (dd, 1H, aril), 7,65 (m, 2H, aril), 5,92 (t, 1H, ³J_{2,3} 10,21, H-2'), 5,39 (d, 1H, ³J 3,40, H-4'), 5,20 (dd, 1H, ³J 3,40, H-3'), 5,10 (d, 1H, ³J_{1,2} 9,72, H-1'), 4,02 (m, 1H, H-5'), 3,94 (m, 2H, H-6', 6a'), 2,13, 2,04, 2,01, 1,59 (4s, 12H, CH₃, acetil).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 169,65, 168,76 (C=O, acetil), 162,54, 152,24, 137,25 (C-2, C-3a, C-7a, aril), 128,10, 127,48, 125,44, 122,02 (C-4,5,6,7, aril), 88,58 (C-1'), 74,99, 71,03, 66,38, 63,02 (C-2',3',4',5'), 60,81 (C-6'), 20,64, 20,45, 20,37, 19,91 (CH₃, acetil).

2-piridil-2',3',4'-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranozil-szulfon (21):

1,00 g 2-piridil-2',3',4'-tri-*O*-acetil-1-tio- β -L-arabinopiranozidot (15) mértünk be, valamint 2,27 g (27,1 mmol, 10 ekv.) NaHCO₃-ot és 4,36 g (19,5 mmol, 7,2 ekv.) mCPBA-at. Reakcióidő: 6 óra. Oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 3. Kitermelés: 57 % (620 mg), fehér, szilárd anyag. R_f: 0,36 (toluol : etil-acetát = 2 : 1). Olvadáspont: 131-133 °C. [α]_D: -14,8 (c=0,90, CHCl₃).

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8,80 (dd, 1H, aril), 8,13 (d, 1H, aril), 7,98 (ddd, 1H, aril), 7,59 (m, 1H, aril), 5,92 (t, 1H, ³J_{2,3} 9,23, H-2'), 5,27 (m, 1H, ³J_{5a,4} 1,46, H-4'), 5,17 (dd, 1H, ³J_{3,4} 3,40, 10,20, H-3'), 5,11 (d, 1H, ³J_{1,2} 8,75, H-

1'), 4,08 (dd, 1H, $^3J_{5,4}$ 3,40, H-5'), 3,67 (dd, 1H, $^2J_{5,5a}$ 13,12, H-5a'), 2,11, 2,09, 2,06 (3s, 9H, CH₃, acetyl).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) 169,76, 169,59, 168,76 (C=O, acetyl), 155,01 (C-2, aryl), 149,98, 137,60, 127,32, 123,69 (C-3,4,5,6, aryl), 86,34 (C-1'), 70,06, 66,84, 63,39 (C-2',3',4'), 67,10 (C-5'), 20,42, 20,34, 20,21 (CH₃, acetyl).

4.1.4.4. A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl - β -D-glükopiranozil-feniltiosulfonát előállítása

10 cm³ absz. acetonitrilben oldottunk 400 mg (2 mmol, 2 ekv.) nátrium-feniltio-sulfonátot és vízmentes körülmények között, argon atmoszférában kevertettük. Fél óra elteltével hozzáadtunk 415 mg (1 mmol, 1 ekv.) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-bromidot (**1**) és 32 mg (0,1 mmol, 0,1 ekv.) tetra-butyl-ammónium-bromidot, és további 7 órán át kevertettük 70 °C-on. A reakció lejátszódását vékonyréteg kromatográfias módszerrel követtük (eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 1).

Feldolgozás: A reakcióelegyről az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítottuk. A visszamaradt szilárd anyagot 40 cm³ diklór-metánban oldottuk, extraháltuk 3 × 20 cm³ vízzel. A vizes fázisokat visszamosztuk 2 × 20 cm³ diklór-metánnal. Az egyesített szerves fázisokat mostuk telített NaCl-oldattal. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, szűrtük, majd csökkentett nyomáson eltávolítottuk az oldószert. A nyersterméket oszlopkromatográfiasan tisztítottuk (eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 1,5). Kitermelés: 99 % (503 mg nyerstermék), oszlopkromatográfias tisztítás után 58 % (295 mg) fehér, kristályos anyag. R_f: 0,27 (eluens: etil-acetát : hexán = 1 : 1). A (**14**) terméket $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján azonosítottuk.

¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 8,02-7,56 (m, 5H, aromás), 5,33 (t, 1H, ³J_{2,3} 9,2, H-2), 5,29 (d, 1H, ³J₁₂ 2,43, H-1), 5,09 (t, 1H, ³J_{3,4} 4,86, H-3), 5,05 (t, 1H, ³J_{4,5} 10,20, H-4), 4,16 (dd, 1H, ²J_{6,6a} 12,6, H-6), 3,96 (dd, 1H, ³J_{6a,5} 2,43, H-6a), 3,79 (ddd, 1H, ³J_{6,5} 4,37, H-5), 2,09, 2,06, 2,04, 2,03 (4s, 12H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 170,5, 170,0, 169,4 (C=O, acetil), 145,9, 134,1, 129,3, 127,0 (6C, aromás), 86,7 (C-1'), 76,4, 73,5, 68,7, 67,7 (C-2', 3', 4', 5'), 61,6 (C-6'), 20,8, 20,6 (CH₃, acetil).

4.1.4.5. 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-benzil-1-tio-β-D-glükopiranozid

előállítása

4 g (9,06 mmol) 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio-β-D-glükopiranozidot (**5**) oldottunk 40 cm³ absz. metanolban és hozzáadtunk 0,5 cm³ ~1 M-os NaOMe metanolos oldatát. VRK-n követtük a reakciót (kloroform : metanol = 7 : 3). Miután az összes acetil védőcsoport lehasadt, a reakcióelegyet Amberlist 15 gyanta hozzáadásával semlegesítettük. Tíz perc kevertetés után szűrtük, és csökkentett nyomáson lepároltuk róla az oldószert. A reakcióban keletkezett 2-piridil-1-tio-β-D-glükopiranozid tisztaságát VRK-n ellenőriztük (Rf: 0,44, eluens: kloroform : metanol = 7 : 3), majd azonnal továbbreagáltattuk.

2,48 g (9,06 mmol) 2-piridil-1-tio-β-D-glükopiranozidot absz. DMF-ben oldottunk és argon atmoszféra alatt kevertettük. A reakcióelegyet 0 °C-ra hűtöttük, majd kis részletekben hozzáadtunk 1,39 g (58 mmol, 1,6 ekv./OH) hexánnal lemosott NaH-et. Ezután belecsepegtettünk 5,96 cm³ benzilbromidot (47 mmol, 1,3 ekv./OH). A reakcióelegyet hagytuk szobahőre felmelegedni, közben VRK-n követtük a folyamat lejátszódását (etil-acetát : hexán = 3 : 7). A kapott terméket (**23**) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

Eluens: hexán : etil-acetát = 10 : 1, +1% TEA). Kihozatal 23% (1,32 g), színtelen szirup. Rf: 0,57 (etil-acetát : hexán = 3 : 7).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 157,4 (aromás, C-2), 138,4; 138,1; 138,0 (aromás, benzil), 128,4; 128,3; 128,2; 127,9; 127,8; 127,7 (aromás, benzil), 136,5; 126,9, 123,1; 120,4 (aromás, C-3,4,5,6), 86,8 (C-1'), 83,7; 80,9; 79,2; 77,8 (C-2',3',4',5'), 75,0 (C-6'), 75,7; 75,5; 75,1; 68,9 (CH₂, benzil).

4.1.4.6. 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-O-benzil-β-D-glükopiranozil-szulfon előállítás

816 mg (1,28 mmol) 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-O-benzil-1-tio-β-D-glükopiranozidot (**23**) feloldottunk acetonitril : szén-tetraklorid : víz 1 : 1 : 1,5 arányú elegyében. Hozzáadtunk 6,8 mg (0,025 mmol , 0,02 ekv.) RuCl₃·3H₂O -ot, majd 1,157 g (5,4 mmol, 4,2 ekv.) NaIO₄-ot. A reakciót VRK-n követtük (eluens: etil-acetát:hexán = 1 : 2).

Feldolgozás: A reakcióelegyhez 20 cm³ diklór-metánnal hígítottuk. A vizes fázist 3 × 20 cm³ diklór-metánnal extraháltuk. Az egyesített szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk. A kapott terméket (**24**) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. Eluens: hexán : etil-acetát = 2 : 1). Kihozatal 25% (214 mg), színtelen szirup. Rf: 0,27 (hexán : etil-acetát = 2 : 1).

¹³C-NMR (DMSO): δ(ppm) 156,0 (aromás, C-2), 150,7; 139,0; 123,6 (aromás, C-3,4,5,6), 138,7; 138,5; 138,3; 138,1 (aromás, benzil), 128,7; 128,5; 128,3; 128,0; 127,8 (aromás, benzil), 87,8; 85,3; 79,0; 77,8; 77,6 (C-1',2',3',4',5'), 72,5 (C-6'), 75,3; 74,5; 74,3; 68,4 (CH₂, benzil).

4.2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket, az oszlopkromatográfiához Kieselgel 60 (Reanal) adszorbenst használtunk. A vékonyréteg kromatogramokat melegítéssel, illetve UV fény segítségével tettük láthatóvá.

A korrigálatlan olvadáspontokat fűthető tárgyasztalú mikroszkóppal határoztuk meg.

Az NMR spektrumokat Bruker AM 360 (protonfrekvencia 360 MHz, szénfrekvencia 90 MHz) készülékkel vettük fel. Oldószerként CDCl₃-ot használtunk, belső standardként TMS-t, vagy az oldószerjelet (¹³C NMR).

Az optikai forgatásokat szobahőmérsékleten határoztuk meg, Perkin-Elmer 241 polariméterrel.

Az UV-látható spektrofotometriás méréseket HP 8453 diódasoros spektrofotométerrel végeztük.

4.3. A kísérletek tervezése

Kísérleteink során többkomponensű egyensúlyi rendszerekben képződő króm(II)-komplexeket állítottunk elő és reagáltattunk szerves szubsztrátumokkal. A megfelelő komplexet *in situ* állítottuk elő az oldategyensúlyi rendszer ismeretében.

Az egyensúlyi rendszert a PSEQUAD számítógépes program⁹³ segítségével modelleztük. A króm(II)-ion és a ligandum arányát úgy állítottuk be, hogy a választott pH-értéken a kívánt komplex legyen jelen döntő mennyiségben.

Bár az irodalomban talált állandókat vizes közegben határozták meg, kísérleteinket víz és N,N-dimetil-formamid 1:1 arányú elegyében végeztük a szerves szubsztrátumok vízben való oldhatatlansága miatt. A stabilitási

állandók értékei az oldószerkeletben nem ismeretesek ugyan, de néhány átmenetifém-ionnál (Ni^{II} , Zn^{II} , Mn^{II}) kimutatták, hogy az állandók értékének eltérése víz, illetve víz-DMF elegy esetében fél logaritmus egységnél nem nagyobb,⁹⁴ ezért a reakciók tervezése során a vizes oldatban mért egyensúlyi állandó értékekkel végeztük a számításokat.

A kísérletek során $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot használtunk króm(II)-forrásként, a számításoknál az acetát ion sav-bázis sajátosságait is figyelembe vettük.

4.4. A kísérletek végrehajtása

4.4.1. Glikálok szintézise heteroaril-tioglikozidokból és -glikozil-szulfonokból króm(II)-komplexek jelenlétében

Háromnyakú gömblombikban 3,4 mmol ($n_{\text{L}} = 1,2 \cdot n_{\text{Cr(II)}}$) ligandumot feloldottunk 30 cm³ víz és 30 cm³ DMF elegyében és argon atmoszféra alatt kevertettük. Számított mennyiségű KOH oldatot (2,44 M) adtunk a reakcióelegyhez, hogy a pH ~6 legyen. Miután az oldat kitisztult (kb. 30 perc), hozzáadtunk 530 mg (2,83 mmol, 5 ekv.) $[\text{Cr}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ -ot egy részletben. A komplex kialakulását színváltozás jelezte.

Az így előállított komplexhez a szénhidrátszármazékot (0,5 mmol) 5 cm³ DMF-ban beoldva adtuk hozzá. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomáson lezártuk, és további 18 órán keresztül kevertettük (glikozil-szulfonokra a reakcióidő 5 óra volt).

Feldolgozás I (tioglikozidok): A reakcióelegyet telített NH_4Cl -oldattal kisértük, extraháltuk 6 × 20 cm³ éterrel, az egyesített szerves fázist mostuk 4 × 15 cm³ vízzel, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószerrel csökkentett nyomáson távolítottuk el.

Feldolgozás II (glikozil-szulfonok és szulfoxidok): A reakcióelegyet telített NH_4Cl -oldattal kisóztuk, extraháltuk $6 \times 20 \text{ cm}^3$ kloroformmal, az egyesített szerves fázist mostuk $4 \times 15 \text{ cm}^3$ vízzel, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson távolítottuk el. A reakcióban kapott termékeket vékonyréteg-kromatográfia segítségével, valamint $^1\text{H-NMR}$ spektrumuk alapján azonosítottuk.

4.4.2. Az UV-látható spektroszkópiás mérések kivitelezése

A mechanizmusban szereplő, szén-fém kötést tartalmazó króm-organikus intermedier kimutatására UV-VIS spektroszkópiát alkalmaztunk. A méréseket argon atmoszféra alatt végeztük, szobahőmérsékleten.

118 mg ($c=7,4 \text{ mM}$) ligandumot (EDTA) beoldottunk víz : dimetil-formamid = 1 : 1 arányú elegyében ($20-20 \text{ cm}^3$), és a pH beállításához számított mennyiségű kálium-hidroxid oldatot adtunk hozzá ($0,1 \text{ cm}^3$, $c=2,44 \text{ M}$). Hozzáadtunk 37 mg króm(II)-acetátot. A $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex kialakulását búzavirágkék szín jelezte.

Ezután beletettük a szubsztrátumot 2 cm^3 dimetil-formamidban beoldva. Az oxigénmentesített reakcióelegyből $2,5 \text{ cm}^3$ -t kiargonozott küvettába mértünk, majd lezártuk. A folyamatban részt vevő vegyületek abszorbanciájának időbeli változását HP 8453 diódasoros spektrofotométerrel követtük.

4.4.3. 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon és akrilnitril reakciója $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében

A $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet *in situ* állítottuk elő víz-DMF elegyben (1/1) a fent leírt módon. A 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfont (**18**) (265 mg, 0,5 mmol) 5 cm^3 DMF-ban feloldva

adtuk hozzá. Tizenöt perc elteltével hozzáadtunk 2 cm^3 (30 mmol, 60 ekv.) akrilnitrilt. A reakcióedényt 0,5 bar túlnyomáson lezártuk, és további 18 órán keresztül kevertettük.

Feldolgozás: A reakcióelegyet telített NH_4Cl -oldattal kisóztuk, extraháltuk $6 \times 20\text{ cm}^3$ kloroformmal, az egyesített szerves fázist mostuk $4 \times 15\text{ cm}^3$ vízzel, és vízmentes Na_2SO_4 -on szárítottuk. A termékről az oldószert csökkentett nyomáson távolítottuk el. A termékelegy összetételét $^1\text{H-NMR}$ spektruma alapján azonosítottuk, amely azt mutatta, hogy a glikál (**25**) és a kapcsolt-termék (**31**) aránya 3:2.

4.4.4. Általános eljárás glikopiranozil-halogenidek elektronban szegény alkénnel történő reakciójára $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében kétfázisú körülmények között

A $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexet (4 ekv. a szénhidráthoz képest) *in situ* állítottuk elő víz-DMF elegyben (1/1) a már korábban leírt módon (4.4.1. fejezet).

Az elkészített komplexet csepegtetve adagoltuk (20 csepp/perc) a kiválasztott glikozil-halogenid (1,82 mmol, 1 ekv.) és a gyökfogó (32,83 mmol, 18 ekv.) argonnal inertizált etil-acetátos oldatához (15 cm^3). (Az első néhány másodpercben a reakcióelegy színe barna volt, majd fokozatosan sötétlilára változott.) A reakcióedényt argon alatt, enyhe túlnyomással lezártuk, és 18 órát kevertettük szobahőmérsékleten.

Feldolgozás: A reakcióelegyet telítettük szilárd NH_4Cl -dal, extraháltuk $6 \times 20\text{ cm}^3$ etil-acetáttal, a szerves fázist mostuk $3 \times 10\text{ cm}^3$ vízzel, majd Na_2SO_4 -on szárítottuk. Az oldószert csökkentett nyomáson távolítottuk el, majd a keletkezett terméket VRK (dietyl-éter : hexán = 3 : 2) valamint $^1\text{H-NMR}$ spektroszkópia segítségével azonosítottuk. A termék C-glikozidokat

oszlopkromatográfiásan tisztítottuk. (Eluens: dietil-éter : hexán = 1 : 1, gradiens 1 : 3).

5. Összefoglalás

Munkánk során az anomer centrumon szén-kén és szén-halogén kötést tartalmazó szénhidrát-származékok reaktivitását vizsgáltuk semleges, vizes-DMF-os illetve kétfázisú közegben, króm(II)-komplexek jelenlétében.

Az anomer helyzetű szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok kereskedelmi forgalomban nem kaphatóak, ezért részben már ismert receptek, és irodalmi analógiák alapján mi magunk állítottuk elő azokat. A szerves szintézisek során több, eddig nem közölt glikozil-szulfon is sikerült szintetizálnunk. Ezek voltak a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon, a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil-szulfon, a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-galaktopiranozil-szulfon és a 2-piridil-2',3',4'-tri-*O*-acetil- β -L-arabinopiranozil-szulfon.

Megállapítottuk, hogy $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex-szel reagálva, a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid, a 2-tiazolin-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozid, a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon és 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glükopiranozil-szulfon 95 %-ot meghaladó konverzióval alakult át tri-*O*-acetil-D-glükállá. Összevetve ezeket az eredményeket azzal, hogy a fenil-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -D-glükopiranozidnak még az oxidált formája sem lépett reakcióba ugyanazon körülmények között, arra a következtetésre jutottunk, hogy a heteroatom jelenléte az anomer centrumhoz kapcsolódó gyűrűben alapvetően növeli a gyűrű elektron akceptáló képességét és ezáltal a molekula reaktivitását.

Ugyanakkor nem csupán a heteroatom jelenléte, hanem annak kémiai minősége is fontos, hiszen a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-1-tio- β -

D-glükopiranozid 95 %-nál nagyobb konverzióval alakult át tri-*O*-acetyl-D-glükállá, míg a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid nem lépett reakcióba $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex-szel. Ezt a reaktivitásbeli eltérést az aglikonban lévő oxigén illetve kénatom elektronegativitásbeli különbségének tulajdonítottuk.

A 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-feniltioszulfonát $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel lejátszódó reakciójában a tiol származék keletkezett. Ezt azzal magyaráztuk, hogy a kénatomhoz kapcsolódó oxigének elősegítik annak elektron felvételét, ezáltal lehetővé téve a fenil-szulfonát ion lehasadását. A folyamatot kedvezővé teszi, hogy a lehasadó anion benzil helyzetű és delokalizációra képes az aromás gyűrűvel.

A 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid reakcióiban erőteljes pH-függést tapasztaltunk – a pH csökkenésével jelentős mértékben nőtt a konverzió –, amit feltételezéseink szerint a piridin gyűrű protonálódása okozott.

Ugyancsak a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid származéknak előállítottuk a szulfonil (egyszeresen oxidált) és a szulfonil (kétszeresen oxidált) analógjait is, és megvizsgálva ezek reaktivitását $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében azt a megállapítást tettük, hogy az oxigének jelenlétével nő a molekulák reaktivitása.

Tanulmányoztuk a fenti reakciókat különböző ligandumokkal kialakított króm(II)-komplexek jelenlétében is, amely reakciókban azt tapasztaltuk, hogy a szulfonil származékok a tioglikozidokhoz képest valamelyest nagyobb reaktivitással bírnak. A 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid a $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{GLY})]^+$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{IDA})]$ és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexekkel 95 %-ot meghaladó konverzióval alakult át a megfelelő glikállá, míg a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-

glükopiranozil-szulfon a fentieken túl, még a kisebb reaktivitású $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NTA})]^-$ és $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{MAL})]$ komplexekkel is 95 %-ot meghaladó konverzióval alakult át.

Megvizsgáltuk a cukorkonfiguráció hatását is, és várakozásainkkal ellentétben azt tapasztaltuk, hogy nem csupán a galaktóz, de még a kisebb stabilitással bíró xilóz ill. arabinóz származékok is jó hozammal alakultak át a megfelelő eliminációs terméké a vizsgált reakciókörülmények között.

Éter-típusú védőcsoporttal elvégezve a reakciót, azt a következtetést vontuk le, hogy az észter-típusú védőcsoporthoz képest ezeknek a származékoknak kisebb a reaktivitása, amit azzal magyaráztunk, hogy a benzil-csoport nem stabilizálja a reakcióban intermediéreként keletkezett gyököt, míg az acetil-csoport igen, ezzel elősegítve annak kialakulását.

Kísérleti tapasztalataink és a kutatócsoportunkban korábban elért eredmények alapján javaslatot tettünk ezen reakciók gyökös, fémorganikus intermediéren keresztül lejátszódó mechanizmusára. A fémorganikus intermediérek létét a peracetilezett-D-glikálok keletkezése is bizonyította, valamint UV-látható spektrofotometriás mérésekkel is igazoltuk a fémorganikus intermediérek jelenlétét. A gyökös intermediérek jelenlétének igazolására szén-szén kötést alakítottunk ki a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfonból kiindulva akrilnitrillel, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében.

Munkánk második részében glikozil-halogenidek reakcióját vizsgáltuk különböző akrilsav származékokkal illetve egyéb, telítetlen kötést tartalmazó molekulákkal $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében szén-szén kötés kialakítása céljából. Kísérleteink alapjául kutatócsoportunk korábbi eredményei szolgáltak, melyek során megállapították, hogy a króm(II)-komplexek alkalmasak glikozil-halogenidek enyhe reakciókörülmények között végzett átalakítására. A folyamatokban halogén eliminációval, E1_{CB}

mechanizmussal glikálok keletkeztek, és a jelenlévő gyökös illetve fémorganikus intermedierek létét is bizonyították. Ugyanakkor problémát jelentett a szubsztrátumok csekély hidrolitikus stabilitása, ami megakadályozta, hogy ilyen körülmények között szén-szén kötést alakítsanak ki az anomer centrumon. A reakció különböző paramétereinek – úgy, mint az alkalmazott oldószerek anyagi minősége, a reagens komplex koncentrációja, a becsepegtetés és a kevertetés sebessége – optimalizálása után elmondhatjuk, hogy sikerült megvalósítani ezen hidrolitikusan érzékeny vegyületcsoportból kiindulva $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel indukált C-glikozidok szintézisét kétfázisú-háromkomponensű reakciókörülmények között úgy, hogy az eliminációs illetve a nukleofil-szubsztitúciós mellékreakciókat szinte teljes egészében visszaszorítottuk.

Megállapítottuk, hogy a gyökfogyó oldaláról alkalmas az akril-nitril, a metil-akrilát, az akrilsav és a metil-akril-nitril, míg a különböző konfigurációjú szénhidrátok közül a glükóz és a galaktóz-származékok általánosan alkalmazhatóak. A xilozidok a hidrolízisre való nagyobb érzékenységük, az arabinozidok pedig konformációs változásokra való nagyobb hajlamuk miatt csak mérsékelt hozamokat eredményeztek.

Kísérleti tapasztalataink alapján megállapítottuk, hogy a reagens és a szubsztrátum találkozását a fázishatáron a DMF jelenléte biztosítja. A megfelelő sebességgel történő kevertetés elősegíti a reaktánsok fázishatáron való találkozását, illetve a kisebb koncentrációban beadagolt króm(II)-komplex a gyökös intermedier keletkezésének kedvez.

Az anomer centrumon nukleofil szubsztitúciós és eliminációs melléktermékek nélkül történő szén-szén kötés kialakítása összhangban van a korábbi eredményekkel, és bizonyítja a gyökös intermedieren keresztüli reakcióút megtalálását.

Az elért eredményeink azt mutatják, hogy a szénhidrátok anomer centrumának reaktivitása, enyhe, semleges-vizes reakciókörülmények között króm(II)-komplexek jelenlétében jól szabályozható gyökös-karbanionos reakcióutakra vihető.

6. Summary

In this work the reactivity of carbohydrate derivatives containing sulphur or halogen bond at the anomeric carbon was investigated in neutral, aqueous-DMF medium in the presence of chromium(II)-complexes.

Carbohydrate derivatives containing C1-S bond are not available commercially, so they were prepared on the base of well-known procedures and analogue ones found in literature. In the course of this work several new glycosyl-sulfones which were not described in the literature have been prepared. These are the 2-benzothiazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranozyl-sulfone, 2-benzothiazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranozyl-sulfone, 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopyranozyl-sulfone and 2-pyridyl-2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-arabinopyranozyl-sulfone.

Two of these sulfones, 2-benzothiazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranozyl-sulfone and 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranozyl-sulfone, and two thioglycosides, 2-benzoxazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl, 2-thiazoline-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl were transformed to tri-*O*-acetyl-D-glucal with more than 95% conversion. Neither phenyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl nor its sulfone analogue could not be reacted under the same reaction conditions. Comparing these results, it was concluded that the presence of the heteroatom in the substituent on the anomeric carbon increases the electron accepting ability of the anomeric center and so increases the reactivity of the molecule.

At the same time it was found that not only the presence of the heteroatom, but its entity was also important: 2-benzoxazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl could be transformed to tri-*O*-acetyl-D-

glucal with more than 95% conversion, while 2-benzothiazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside did not react with $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex.

The thiol derivative of glucose was formed in the reaction of 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-phenylthiosulphonate with $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex. This phenomenon was interpreted by the higher electron accepting ability of sulphur atom owing to the connecting oxygen atoms, leading to the cleavage of phenyl-sulphonate anion. Since the anionic center in the leaving group is in benzyl position, it is able to delocalize with the aromatic ring which makes the process energetically favorable.

In the reactions of 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside a strong pH-dependence was observed. Decreasing in the pH resulted in significant increase in conversion. This was explained by the protonation of pyridine ring.

The sulfinyl and sulfonyl analogues were also prepared in case of 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside. Investigation on the reactivity of these derivatives in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex it was found, that the reactivity of the molecules is increased by the number of oxygen atoms bonded to sulphur atom.

The above mentioned reactions were studied in the presence of several chromium(II)-complexes containing various ligands and it was concluded that the reactivity of sulfonyl derivatives is slightly higher than the reactivity of thioglycosides. 2-benzoxazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside could be transformed to the corresponding glucal only in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{GLY})]^+$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{IDA})]$ and $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complexes having higher reactivity with more than 95% yield, while (2-benzthiazolyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-sulphone was

transformed with more than 95% conversion even in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{NTA})]^-$, $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{MAL})]$ complexes having smaller reactivity.

The effect of sugar configuration was also investigated. It was concluded that not only the galactose, but xilosyl and arabinosyl derivatives with smaller stability could be transformed to the corresponding elimination product with good yield.

Carrying out the reaction by using ether-type protecting groups on the sugar moiety it was concluded that these derivatives have smaller reactivity than the corresponding analogues with ester-type protecting groups. This was interpreted by the fact, that benzyl-group does not stabilize the radical intermediate, while acetyl group does and facilitates the formation of the radical.

Hypothetical mechanism of these reactions involving radical and metal-organic (carbanionic) intermediate was described based on this work and the former results. The formation of tri-*O*-acetyl-D-glucal is the evidence for the presence of carbanionic intermediate in the mechanism. Beside this the presence of chromium-organic intermediate has been proved by UV-spectrophotometric measurements. Carbon-carbon bond has been built up in the reaction of (2-benzthiazolyl)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucoopyranosyl-sulphone and acrylonitrile in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex in order to verify the presence of radical intermediate.

In the second part of this work the reactions of glycosyl-halogenides with various acrylic-acid derivatives and other unsaturated molecules has been investigated in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex in order to form carbon-carbon bond at the anomeric center. Former results of our research group in which it was established that chromium(II)-complexes are suitable for the transformations of glycosyl-halogenides under mild reaction

conditions was the basis of these experiments. In these processes glycols were formed through halogen elimination, with E1_{cB} mechanism, and the presence of radical and metal-organic intermediates were also proved. In the course of former experiments the low hydrolytic stability of substrates was the main problem, which hindered the formation of carbon-carbon bond at the anomeric center. After optimization of different parameters of the reaction, i.e. the entity of solvents, concentration of reactive complex, rate of drop in and rate of stirring, C-glycosides were formed successfully using these hydrolytically sensitive substances as starting material in the presence of [Cr^{II}(EDTA)]²⁻ complex under biphasic-three-component reaction conditions. The side reactions, such as elimination and nucleophilic substitution were suppressed.

Acrylonitrile, methylacrylate, acrylic acid and methyl acrylonitrile were proved to be suitable radical acceptors, while glucosyl and galactosyl derivatives having different configuration are acceptable donors which can be used generally. Xylosyl and arabinosyl derivatives could be converted with moderate yield; because of their hydrolytical lability and higher tendency toward conformational changes, respectively.

Based on our results it was concluded that DMF is necessary for encountering of reagent and substrate on the interphase. The appropriate rate of stirring was also necessary. The addition of chromium(II)-complex in lower concentration favours the formation of radical intermediate.

Carbon-carbon bond formation at the anomeric center without nucleophilic substitution or elimination side reactions agrees with the former results, and verifies the radical mechanism.

The achieved results indicate that the reactivity of anomeric center of carbohydrates can be well controlled in the presence of chromium(II)-

complexes under mild, neutral-aqueous reaction conditions through radical-carbanionic reaction pathways.

7. Irodalomjegyzék

1. Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K.: **Transition metal promoted free-radical reactions in organic synthesis: The formation of carbon-carbon-bonds**, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519-564.
2. Ho, T. L.: **Reduction of organic compounds with low-valent species of group IV B, V B and VI B metals**, *Synthesis*, **1979**, 1-20.
3. Hanson, J. R.: **Applications of chromium (II) salts in preparative organic chemistry** *Synthesis*, **1974**, 1.
4. Wessjohann, L.A.; Scheid, G.: **Recent advances in chromium(II)- and chromium(III)-mediated organic synthesis**, *Synthesis* **1999**, 1-36.
5. Fürstner, A.: **Carbon-carbon bond formations involving organochromium(III) reagents**, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1045.
6. Berthelot, M.: *Ann. Chim. Phys.*, **1909**, *4*, 9, 401.
7. Carreira, E. M.; Du Bois, J.: **(+)-Zaragozic Acid C: Synthesis and related studies** *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8106-8125.
8. Kovács, G.; Micskei, K.: **Reductive formation and transformation of epoxides in neutral aqueous medium** *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 9055-9056.
9. Kochi, J. K.; Mocadlo, P. E.: **Facile reduction of alkyl halides with chromium(II) complexes-alkylchromium species as intermediates** *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4094-4096.
10. Okude, Y.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: **Reduction of organic halides by means of chromium(III) chloride-lithium aluminum hydride reagent in anhydrous media** *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3829-3830.
11. Davis, D. D.; Bigelow, W. B.: **Reductive coupling of benzaldehyde by chromium(II) salts** *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5127-5130.
12. Cole, W.; Julian, P. L.: **Sterols. XIV. Reduction of epoxy ketones by chromous salts** *J. Org. Chem.*, **1954**, *19*, 131-138.
13. Schwarz, V.: **Steroid derivatives. X. 5 α -Pregnane-3 β ,16 α -diol-20-one** *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1961**, *26*, 1207-1209.
14. Corey, E. J.; Richman, J. E.: **Reaction of oxime O-acetates with chromous acetate. Method for the conversion of ketoximes to ketones under mild conditions** *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5276-5277.
15. Someya, K.: **The use of liquid amalgams in volumetric analysis. X. More new methods for the determination of vanadium, chromium, and several nitro compounds** *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1928**, *169*, 293-300.
16. Bottei, R. S.; Furman, N. H.: **Determination of organic substances by standard chromous chloride solution; diazonium compounds** *Anal. Chem.*, **1957**, *29*, 119-120.
17. Conant, J. B.; Cutter, H. B.: **Irreversible reduction of organic compounds. II. The dimolecular reduction of carbonyl compounds by vanadous and chromous salts** *J. Am. Chem. Soc.*, **1926**, *48*, 1016-1030.
18. House, H. O.; Kinloch, E. F.: **Reactions involving electron transfer. IV. Reduction of enones with chromium(II) compounds** *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1173-1182.

19. Saccomano, N.A.: **Organochromium reagents**, *Comprehensive Organic Synthesis. 1st ed. Vol. 1.* (Eds: Trost, B.M.; Fleming, I) Pergamon Press, London, **1991**, 173-208.
20. Okude, Y.; Hirano, S.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: **Grignard-type carbonyl addition of allyl halides by means of chromous salt. A chemospecific synthesis of homoallyl alcohols** *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3179-3181.
21. Hiyama, T.; Okude, Y.; Kimura, K.; Nozaki, H.: **Highly selective carbon-carbon bond forming reactions mediated by chromium(II) reagents** *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 561-568.
22. Cintas, P.: **Addition of organochromium compounds to aldehydes: The Nozaki-Hiyama reaction**, *Synthesis* **1992**, 248-257.
23. Anet, F. A. L.; Leblanc, E.: **A novel organochromium compound** *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2649-2650.
24. Wessjohann, L.; Wild, H.: **The chromium Reformatskii reaction. Access to adjacent quaternary centers** *Synthesis* **1997**, 512-514.
25. Kauffmann, T.: **High selectivity induced by neighboring-group effects in C-C bond-forming reactions with organotransition metal reagents** *Synthesis* **1995**, 745-755.
26. Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K.: **Simple and selective method for aldehydes (RCHO) → (E)-haloalkenes (RCH:CHX) conversion by means of a haloform-chromous chloride system** *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7408-7410.
27. Hodgson, D. M.: **Chromium(II)-mediated synthesis of (E)-alkenylstannanes from aldehydes and Bu₃SnCHBr₂** *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5603-5604.
28. Hodgson, D. M.; Comina, P. J.: **One-step chromium(II)-mediated homologation of aldehydes to methyl ketones using Me₃SiCBr₃** *Synlett.*, **1994**, 663-664.
29. Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiyama, T.; Nozaki, H.: **Selective Grignard-type carbonyl addition of alkenyl halides mediated by chromium(II) chloride** *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5281-5284.
30. Jin, H.; Uenishi, J.-I.; Christ, W. J.; Kishi, Y.: **Catalytic effect of nickel(II) chloride and palladium(II) acetate on chromium(II)-mediated coupling reaction of iodo olefins with aldehydes** *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5644-5646.
31. Hodgson, D.M.: **Chromium(II)-based methods for carbon-carbon bond formation**, *J. Organomet. Chem* **1994**, *476*, 1-5.
32. Micskei, K.; Gyarmati, J.; Kovács, G.: *Chimia* **1997**, *51*, 463.
33. Micskei, K.; Gyarmati, J.; Kovács, G.; Makleit, S.; Simon, C.; Szabo, Z.; Marton, J.; Hosztafi, S.; Reinke, H.; Drexler, H.-J.: **Reactions of Nepenthone with chromium(II) reagents in neutral aqueous medium**, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 149-153.
34. Kovács, Gy.; Gyarmati, J.; Somsák, L.; Micskei, K.: **Long-lived glycosyl-chromium(III) complex intermediates in aqueous medium. Preparation of pyranoid glycols**, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1293-1296.

35. Kovács, G.; Tóth, K.; Dinya, Z.; Somsák, L.; Micskei, K.: **Preparation of acylated pyranoid glycols in neutral aqueous medium by using chromium(II) complexes as reagents**, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5253-5264.
36. Micskei, K.; Kiss-Szikszai, A.; Gyarmati, J.; Hajdu, C.: **Carbon-carbon bond formation in neutral aqueous medium by modification of the Nozaki-Hiyama reaction**, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7711-7713.
37. Lubineau, A.; Auge, J.; Queneau, Y.: **Water-promoted organic reactions**, *Synthesis* **1994**, 741-760.
38. Fischer, E.; Zach, K.: *Sitzber. kgl. preuss. Acad. Wiss.* **1913**, *16*, 311-317.
39. Roth, W.; Pigman, W.: **D-Glucal and the glycols**, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, *2*, 405-408.
40. Wiśniewski, A.; Skorupova, E.; Walczyna, R.; Sokolowsky, J.; Glód, D.: *Pol. J. Chem.*, **1991**, *65*, 875-881.
41. Somsák, L.: **Carbanionic reactivity of the anomeric center in carbohydrates**, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.; a) *IV*, 102-111.
42. Lee, D. Y. W.; Zhang, W.-Y.; Karnati, V. V. R.: **Total synthesis of puerarin, an isoflavone C-glycoside**, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6857-6859.
43. Jennings, M. P.; Clemens, R. T.: **Total synthesis of (-)-centrolobine: β -C-glycoside formation via a tandem Grignard addition and stereoselective hemi-ketal reduction** *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2021-2024.
44. Postema, M. H. D. *C-Glycoside Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, 1995
45. Collins, P. M.; Ferrier, R. J.: *Monosaccharides – Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*; John Wiley & Sons: Chichester, 1995.
46. Levy, D. E.; Tang, C. *The Chemistry of C-Glycosides*; Elsevier Science: Oxford, 1995; Vol. 13.
47. Du, Y.; Linhardt, R. J.: **Recent advances in stereoselective C-glycoside synthesis**, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959.
48. Togo, H.; He, W.; Waki, Y.; Yokoyama, M.: **C-Glycosidation technology with free radical reactions**, *Synlett* **1998**, 700-717;
49. Wang, P. G. and Bertozzi, C. Eds. *C-Glycoside Synthesis: Recent Developments and Current Trends*. Marcel Dekker, 2000; Chapter 4, pp.77-131.
50. Praly, J.-P.: **Structure of anomeric glycosyl radicals and their transformations under reductive conditions**, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2000**, *56*, 65-151.
51. Sustmann, R.; Korth, H.-G.: **Selective formation and conformational analysis of carbohydrate-derived radicals** *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1.*, **1987**, *83*, 95-105.
52. Collins, P.; Ferrier, R.: *Monosaccharides. Their Chemistry and Their Roles in Natural Products.* **1995**, 97-106.
53. De Pouilly, P.; Chénéde, A.; Mallet, J.-M.; Sinay, P.: **Reductive elimination of glycosyl phenyl sulfones by SmI₂-HMPA: A convenient synthesis of substituted pyranoid glycols**, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 8065-8068.
54. El Ashry, E. S. H.; Awad, L. F.; Atta, A. I.: **Synthesis and role of glycosylthio heterocycles in carbohydrate chemistry**, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2943-2998.

55. Hanessian, S.; Bacquet, C.; Lehong, N.: **Chemistry of the glycosidic linkage. Exceptionally fast and efficient formation of glycosides by remote activation** *Carbohydr. Res.*, **1980**, *80*, C17-C22.
56. Diang, X.; Yang, G.; Kong, F.: **Synthesis and glycosylation of pyrimidin-2-yl 1-thio- α -D-manno- and - α -L-rhamnopyranoside** *Carbohydr. Res.*, **1998**, *310*, 135-139.
57. Demchenko, A. V.: **1,2-cis O-glycosylation: methods, strategies, principles** *Curr. Org. Chem.*, **2003**, *7*, 35-79.
58. Reddy, G. V.; Kulkarni, V. R.; Mereyala, H. B.: **A mild general method for the synthesis of α -linked disaccharides** *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4283-4286.
59. Nukada, T.; Berces, A.; Zgierski, M. Z.; Whitfield, D. M.: **Exploring the mechanism of neighboring group assisted glycosylation reactions** *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13291-13295.
60. Mereyala, H. B.; Reddy, G. V.: **Stereoselective synthesis of α -linked saccharides by use of per-O-benzylated 2-pyridyl 1-thio hexopyranosides as glycosyl donors and methyl iodide as an activator**, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6435-6448.
61. Mereyala, H. B.; Reddy, G. V.: **Directed, iterative, stereoselective synthesis of oligosaccharides by use of suitably 2-O-substituted 2-pyridyl 1-thioglycopyranosides on activation by methyl iodide** *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 9721-9726.
62. Demchenko, A. V.; Malysheva, N. N.; De Meo, C.: **S-Benzoxazolyl (SBox) glycosides as novel, versatile glycosyl donors for stereoselective 1,2-cis glycosylation**, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 455-458.
63. Ning, J.; Xing, Y.; Kong, F.: **A new and efficient strategy for the synthesis of shimofuridin analogs: 2'-O-(4-O-stearoyl- α -L-fucopyranosyl)thymidine and -uridine** *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 55-60.
64. Stewart, A. O.; Williams, R. H.: **C-Glycosidation of pyridyl thioglycosides** *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4289-4296.
65. Skrydstrup, T.; Mazéas, D.; Elmouchir, M.; Doisneau, G.; Riche, C.; Chiaroni, A.; Beau, J.-M.: **1,2-cis-C-Glycoside synthesis by Samarium Diiodide-promoted radical cyclizations**, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1342-1356.
66. Jarreton, O.; Skrydstrup, T.; Beau, J.-M.: **The stereospecific synthesis of methyl α -C-mannobioside: a potential inhibitor of *M. tuberculosis* binding to human macrophages**, *Chem. Comm.*, **1996**, 1661-1662.
67. Pastuch, G.; Wandzik, I.; Szeja, W.: **(5-Nitro-2-pyridyl) 1-thio- β -D-glucofuranoside as a stable and reactive acceptor** *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9923-9926.
68. Pollon, J.H.P.; Llewellyn, G.; Williams, J.M.: **Glycals from glycosyl chlorides**, *Synthesis* **1989**, 758-759.
69. Kovács, G.; Micskei, K.; Somsák, L.: **Preparation of acetylated pyranoid glycals from glycosyl halides by chromium(II) complexes under aqueous biphasic conditions**, *Carbohydrate Research* **2001**, *336*, 225-228.

70. Augé, J.; Gil, R.; Kalsey, S.: **Conjugate additions of alkylchromium reagents mediated by chromium(III) chloride/ manganese**, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 67-70.
71. Hecht, M.; Schultz, F.A.; Speiser, B.: **Ligand structural effects on the electrochemistry of chromium(III) amino carboxylate complexes**, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5555-5563.
72. Molander, G. A.; Harris, C. R.: **Sequencing reactions with Samarium(II) Iodide**, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307-338.
73. Kagan, H. B.: **Twenty-five years of organic chemistry with diiodosamarium: an overview**, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10351-10372.
74. Zhang, Z.; Magnusson, G.: **Conversion of p-methoxyphenyl glycosides into the corresponding glycosyl chlorides and bromides, and into thiophenyl glycosides**, *Carbohydr. Res.* **1996**, *295*, 41-56.
75. Zinner, H.; Peseke, K.: **Glykoside des Benzthiazolthions**, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3508-3514.
76. Zinner, H.; Peseke, K.: **Umsetzung von Salzen des Benzoxazolthions mit α -Acetobromglucose**, *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 3515-3519.
77. Demchenko, A. V.; Pornsuriyasak, P.; De Meo, C.; Malysheva, N.N.: **Potent, versatile and stable: thiazolyl thioglycosides as glycosyl donors**, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3069-3072.
78. Gamblin, D.P.; Garnier, P.; Ward, S.J.; Oldham, N.J.; Fairbanks, A.J.; Davis, B.G.: **Glycosyl phenylthiosulfonates (Glyco-PTS): novel reagents for glycoprotein synthesis**, *Organic Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3642-3644.
79. Collins, P.M.; Whitton, B.R.: **Photochemistry of carbohydrate derivatives. Part I. Photolytic decomposition of glucopyranosyl phenyl sulphone acetates**, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1974**, *1*, 1069-1075.
80. Griffin, F.K.; Paterson, D.E.; Murphy, P.V.; Taylor, R.J.: **A new route to exo-glycals using the Ramberg-Bäcklund rearrangement**, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1305-1322.
81. Wagner, G.; Pischel, H.: **Glycosides from heterocycles. III. Glucosides of mercaptopyridines and their oxidation products** *Arch. Pharm. Ber. Deutsch. Pharm. Ges.* **1963**, *296*, 576-590.
82. Baskin, J. M.; Wang, Z.: **A mild, convenient synthesis of sulfinic acid salts and sulfonamides from alkyl and aryl halides** *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 8479-8483.
83. Agnihotri, G.; Kumar Misra, A.: **Fast and selective oxidation of thioglycosides to glycosyl sulfoxides using KF/m-CPBA**, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 8113-8116.
84. Shaban, M. A. E.; Jeanloz, R. W.: **Synthesis of 2-acetamido-2deoxy-3-O- β -D-mannopyranosyl-D-glucose**, *Carb. Res.* **1976**, *52*, 103-114.
85. Khodair, A. I., Al-Masoudi, N.A., Gesson, J-P.: **A new approach to the synthesis of benzothiazole, benzoxazole, and pyridine nucleosides as potential antitumor agents**, *Nucleosides Nucleotides and Nucleic Acids* **2003**, *22*, 11, 2061-2076.

86. Fernandez-Mayoralas, A.; Marra, A.; Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P.: **Preparation of pyranoid glycal derivatives from phenyl thioglycosides and glycosyl phenyl sulphones**, *Carb. Res.* **1989**, 188, 81-95.
87. Micskei, K.; Debreczeni, F.; Nagypál, I. **Equilibria in aqueous solutions of some chromium(2+) complexes**, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1983**, 1335-1338.
88. Booth, H.S.: **Inorganic syntheses**. Vol. 1. (Ed: Booth,HS) McGraw-Hill Book Company, New York and London **1939**, 122-124.
89. Lemieux, R.U.: **Acylglycosyl halides**, *Meth. Carbohydr. Chem.* 1963, 2, 221-222.
90. Wolfrom, M.L.; Thompson, A.: **Acetylation**, *Meth. Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 212.
91. Abramovitch, R. A.: **Chlorination of β -D-glucofuranose pentaacetate. Abnormal reactions of phosphorus pentachloride**, *J. Chem. Soc.* **1951**, 2996-2998.
92. Zinner, H.; Pfeifer, M.: **Glykoside des benzoxazolthions**, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 432-437.
93. Zékány, L.; Nagypál, I.: In: **Computational methods for the determination of formation constants** (Ed: Leggett,DJ) Plenum Press, New York **1985**, 291-353.
94. Mui, K. K.; McBryde, W. A. E.; Nieboer, E.: **Stability of some metal complexes in mixed solvents** *Can. J.Chem.*, **1974**, 52, 1821-1833.