

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Anhidro-aldóz-tozilhidrazonok kapcsolási reakcióinak vizsgálata

Kaszás Tímea

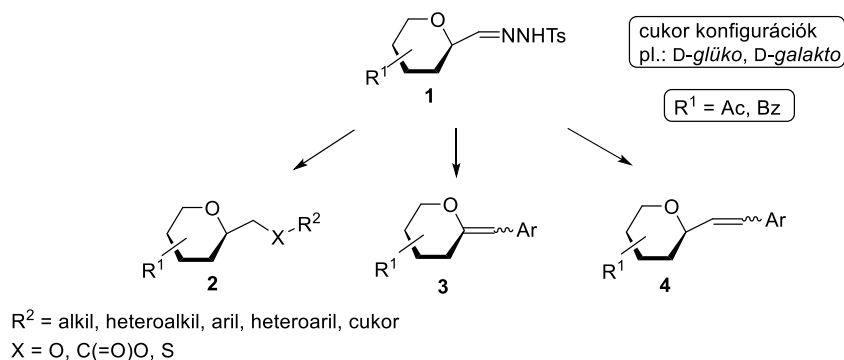
Témavezetők Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta, Dr. Somsák László



DEBRECENI EGYETEM
Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2018.

helyettesítése növelheti a szénhidrátok hidrolízissel szembeni stabilitását, így a tervezett átalakítások egyszerűbb és rövidebb reakcióutat jelenthetnek egyes glikomimetikumok szintézisére.



2. ábra Az anhidro-aldóz-tozilhidrazonok tervezett átalakításai

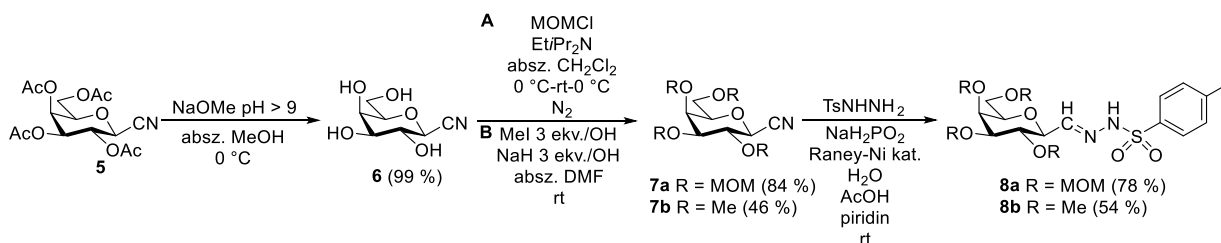
2. Az alkalmazott vizsgálati módszerek

A kísérleti munka során a modern szerves kémia makro-, félmikro- és mikromódszereit alkalmaztuk. A reakciókat vékonyréteg-kromatográfiával követtük. Az előállított vegyületeket oszlopkromatográfiával és/vagy kristályosítással tisztítottuk, tisztaságukat vékonyréteg-kromatográfiával ellenőriztük. Az új vegyületeket fizikai állandó (forgatóképesség) mérésével jellemeztük, szerkezetüket 1D- és 2D-, ^1H - és ^{13}C -NMR, illetve tömegspektrometriás módszerekkel igazoltuk.

3. Az értekezés új tudományos eredményei

3.1. Éter védőcsoportot tartalmazó C-(β -D-galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazonok előállítása

Az **5** per-*O*-acetilezett β -D-galaktopiranozil-cianid védőcsoportjait a Zemplén-féle módszerrel távolítottuk el, az így nyert **6** cianidból a **7a** per-*O*-metoximetilezett galaktopiranozil-cianidot az **A** módszerrel állítottuk elő, amelyből redukcióval tozilhidrazin csapdázó ágens mellett kaptuk a megfelelő **8a** tozilhidrazont (3. ábra). A **7b** per-*O*-metilezett cianidot a **6** vegyületből állítottuk elő a **B** módszerrel, majd továbbalakítottuk a **8b** tozilhidrazonná.



3. ábra Éter védőcsoportot tartalmazó C-(β -D-galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazonok előállítása

3.2. C-Glükopiranozilmetilén-karbének előállítási lehetőségeinek vizsgálata

A karbénképzés lehetőségét a **9** C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazonból kiindulva vizsgáltuk, a reakciók során különböző bázisokat alkalmaztunk. A **10** *exo*-glükál legjobb hozamát K_3PO_4 jelenlétében, 1,4-dioxánban, forráshőmérsékleten, illetve LiOtBu

jelenlétében, nyomásálló edényben, 110 °C-on értük el, ezért a további átalakítások során ezeket a reakciókörülményeket használtuk (1. táblázat).

1. táblázat Glükopiranozilmetilén-karbének előállítási lehetőségeinek vizsgálata

Ssz.	Bázis (ekv.)	absz. Oldószer	Hozam (%)		
			10	11	12f
1.	NaH (10)	1,4-dioxán	72	-	-
2.	K ₂ CO ₃ (1,5)	1,4-dioxán	21	5	16
3.	K ₂ CO ₃ (5)	1,4-dioxán	26	6	9
4.	K ₂ CO ₃ (10)	1,4-dioxán	25	9	5
5.	LiOtBu (1,5)	1,4-dioxán	50 ^a	-	-
6.	LiOtBu (5)	1,4-dioxán	24	-	-
7.	(<i>n</i> -Bu) ₄ NF (5)	1,4-dioxán	44	+	14
8.	K ₃ PO ₄ (3)	1,4-dioxán	46	-	-
9.	K ₃ PO ₄ (5)	1,4-dioxán	70	-	-
10.	K ₃ PO ₄ (5)	PhF	10	-	-
11.	K ₃ PO ₄ (5)	PhF	29 ^b	-	-

^a Nyomásálló edény, 110 °C, Ar

^b Nyomásálló edény, 100 °C


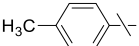
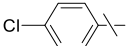
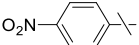
3.3. Fémmentes kapcsolási reakciók – C-O kötés kialakítása

3.3.1. β-D-Glükopiranozilmetilén-éterek előállítása

A **9** tozilhidrazont fénybesugárzás, mikrohullámú vagy hagyományos termikus aktiválás mellett alkoholokkal és fenolokkal reagáltattuk, a kapcsolások során az alifás β-D-glükopiranozilmetilén-étereket a **13a** kivételével nem tudtuk előállítani, a **13b,d,e** aromás étereket közepes hozammal kaptuk. A reakció melléktermékeként a **10** *exo*-glükált izoláltuk (2. táblázat).

2. táblázat C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon kapcsolása alkoholokkal és fenolokkal

Ssz.	R	ROH (ekv.)	Bázis (ekv.)	absz. Oldószer	T (°C)	Idő (óra)	Hozam (%)	
							13	10
1.	CH ₃ CH ₂ -		K ₃ PO ₄ (5)	etanol	78	3	bomlás	
2.	(CH ₃) ₃ C-	20	K ₃ PO ₄ (10)	1,4-dioxán	80	3	-	28
3.		20	LiOtBu (1,2)	PhF	100 ^a	0,25	-	42
4.		20	LiOtBu (1,2)	PhF	100 ^a	0,25	-	+

5.	a	(CF ₃) ₂ CH-	20	LiOtBu (1,2)	1,4-dioxán	110 ^b	0,5	35	28
6.			20	LiOtBu (1,2)	PhF	100 ^a	0,25	25	5
7.	b		35	K ₃ PO ₄ (10)	1,4-dioxán	101	1	-	-
8.			33	LiOtBu (1,5)	1,4-dioxán	110 ^b	1	25	45
9.			20	LiOtBu (1,5)	1,4-dioxán	25 ^c	1,5	8	33
10.	c		5	K ₃ PO ₄ (2)	1,4-dioxán	110 ^b	0,5	+	42
11.			20	LiOtBu (1,2)	1,4-dioxán	110 ^b	0,5	+	55
12.	d		20	K ₃ PO ₄ (5)	1,4-dioxán	110 ^b	1	20 ^d	-
13.			20	LiOtBu (1,2)	1,4-dioxán	101	0,5	30	13 ^d
14.			20	LiOtBu (1,2)	PhF	100 ^b	17,5	39	-
15.			2	K ₂ CO ₃ (3,5)	PhF	155 ^a	0,3	17	+
16.	e		20	K ₃ PO ₄ (10)	1,4-dioxán	110 ^b	0,5	28	-
17.			20	LiOtBu (1,2)	1,4-dioxán	110 ^b	0,5	34	+

^a MW (150 W 100 °C, 200 W 155 °C)

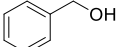

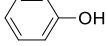

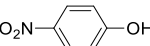
^b Nyomásálló edény

^c Besugárzás nagy nyomású Hg-gőz lámpával (250 W, λ_{max}= 365 nm)

^d Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

Az alkoholok és fenolok savassága nagymértékben befolyásolta a reakciók kimenetelét és hozamát. Azoknál az alkoholoknál, illetve fenolnál, melyeknél a p*K*_s > 10, a várt termékek nem képződtek (3. táblázat, 1–4. sor); p*K*_s < 10 esetén gyenge és közepes hozammal nyertük a **13a,b,d,e** étereket (3. táblázat, 5–8. sor).

3. táblázat Az alkoholok, fenolok savassága (p*K*_s) és a reakciók hozamai közötti összefüggés

Ssz.	ROH	ROH (ekv.) (vegyületszám)	Hozam (%) (vegyületszám)	p <i>K</i> _s
1.	(CH ₃) ₃ COH	20 (9)	-	17,0
2.	CH ₃ CH ₂ OH	20 (9)	-	15,5
3.		20 (9)	-	14,4
4.		20 (9)	nyomokban (13c)	10,3
5.		20 (9)	25 (13b)	9,9
6.		20 (9)	30 (13d)	9,4
7.	(CF ₃) ₂ CHOH	20 (9)	35 (13a)	9,3
8.		20 (9)	34 (13e)	7,2

3.3.2. β -D-Glikopiranozilmetil-észterek előállítása


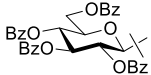
A **9** C-(β -D-glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon karbonsavakkal végzett kapcsolási reakciói a **12a,e** alifás β -D-glükopiranozilmetil-észtereket gyenge, a **12b–d** vegyületeket közepes hozammal adták (4. táblázat, 1–6. sor). A kapcsolások során a **12f,h** aromás származékokat gyenge, a **12g,i–l** észtereket közepes, míg a **12m,o** szénhidrát észtereket közepes, a **12n,p** származékokat jó hozammal állítottuk (4. táblázat, 7–18. sor).

4. táblázat C-(β -D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon kapcsolása karbonsavakkal

Ssz.		R	RCOOH (ekv.)	K ₃ PO ₄ (ekv.)	Hozam (%) 12
1.	a	CH ₃ -	20	10	31
2.	b	CH ₃ CH ₂ -	20	10	49
3.	c		20	10	58
4.			2	2	39
5.	d		5	5	39
6.	e		5	5	28
7.	f		40	20	22
8.	g		20	10	37
9.	h		20	25	29
10.	i		20	20	43
11.			5	7	23
12.	j		20	25	51
13.	k		3	8	36
14.	l		20	15	51
15.	m		5	5	48
16.	n		5	4	60
17.	o		5	3	58
18.	p		5	5	66

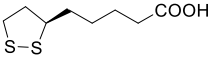
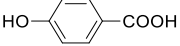
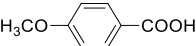
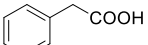
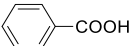
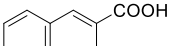
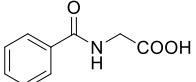
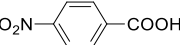
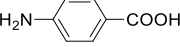
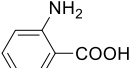
A kísérleteket kiterjesztettük a **14** D-galacto tozilhidrazonra is, a **15b,c** alifás β -D-galaktopiranozilmetil-észtereket gyenge, valamint a **15a** észtert közepes, míg a **15d** szénhidrát észtert jó hozammal állítottuk elő (5. táblázat).

5. táblázat C-(β -D-Galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon kapcsolása karbonsavakkal

Ssz.	R	RCOOH (ekv.)	K ₃ PO ₄ (ekv.)	Hozam (%) 15
1.	a CH ₃ -	20	10	51
2.	b CH ₃ CH ₂ -	5	4	30
3.	c 	2	2	25
4.	d 	5	3	75

Azokat a szénhidrát észtereket, ahol a reagens karbonsav $pK_s > 3$, gyenge és közepes hozammal (**12a-j**, **15a-c**, 6. táblázat, 1–10. sor), míg ahol a $pK_s < 3$ közepes és jó hozammal kaptuk (**12k-p**, **15d**, 6. táblázat, 11–16. sor).

6. táblázat A karbonsavak savassága (pK_s) és a reakciók hozamai közötti összefüggés

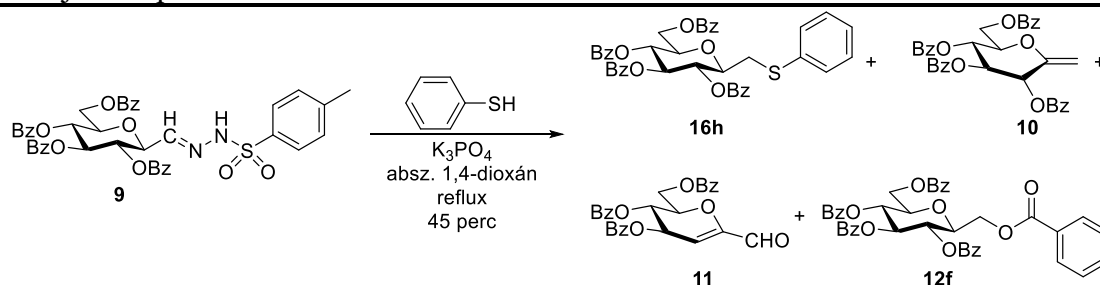
Ssz.	RCOOH	RCOOH (ekv.) (vegyületszám)	Hozam (%) (vegyületszám)	pK_s
1.	CH ₃ CH ₂ COOH	20 (9) 5 (14)	49 (12b) 30 (15b)	4,9
2.	CH ₃ COOH	20 (9) 20 (14)	31 (12a) 51 (15a)	4,8
3.		5 (9)	39 (12d)	4,8
4.		20 (9)	43 (12h)	4,6
5.		20 (9)	29 (12i)	4,5
6.		20 (9) 2 (14)	58 (12c) 21 (15c)	4,3
7.		20 (9)	22 (12f)	4,2
8.		20 (9)	37 (12g)	4,2
9.		5 (9)	28 (12e)	3,6
10.		20 (9)	51 (12j)	3,4
11.		3 (9)	36 (12k)	2,5
12.		20 (9)	51 (12l)	2,2

13.		5 (9)	48 (12m)	
14.		5 (9)	60 (12n)	
		5 (14)	75 (15d)	
15.		5 (9)	58 (12o)	2,3–2,6
16.		5 (9)	66 (12p)	

3.4. Fémmentes kapcsolási reakciók – C-S kötés kialakítása β-D-Glikopiranozilmetil-szulfidok előállítása

A tiolokkal történő kapcsolási reakciókat a **9** tozilhidrazonnal tiofenol jelenlétében optimalizáltuk (7. táblázat). A **16h** szulfidot 20 : 10, 5 : 2 és 2 : 2 reagens-bázis arány esetén izoláltuk a legjobb hozammal (7. táblázat 1., 5. és 7. sor).

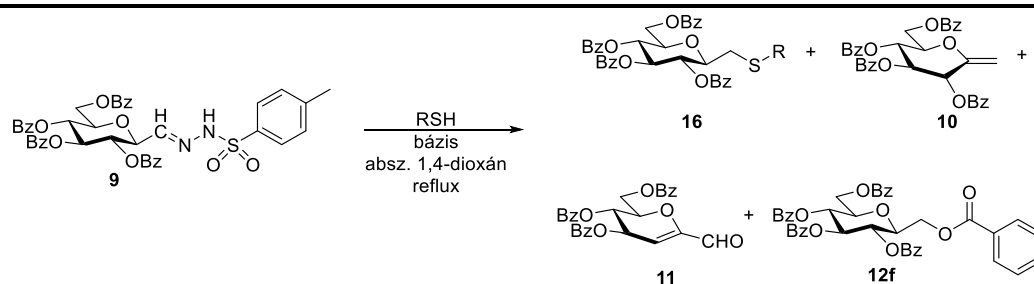
7. táblázat C-(β-D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon tiofenollal végzett kapcsolási reakciójának optimalizálása



Ssz.	Reakciókörülmények		Hozam (%)			
	PhSH (ekv.)	K ₃ PO ₄ (ekv.)	16h	10	11	12f
1.	20	10	70	3	-	-
2.	10	10	40	23	-	-
3.	2	10	33	18	-	-
4.	5	5	44	13	+	-
5.	5	2	76	+	+	+
6.	4	2	53	12	-	+
7.	2	2	72	-	+	-
8.	1	1,5	59	-	+	-

A reakciót egyéb tiolokra is kiterjesztettük. A **16b,c,f** alifás β -D-glükopiranozilmetil-szulfidokat gyenge, a **16a,d,e,g** származékokat közepes hozammal állítottuk elő (8. táblázat, 1–13. sor). A **9** tozilhidrazon tiofenolokkal végzett kapcsolási reakciójában a **16l** aromás szulfidot gyenge, a **16k** vegyületet közepes, míg a **16h–j,m,n-I** származékokat jó hozammal kaptuk (8. táblázat, 14–26. sor). A cukor tiolokkal végzett reakciók nem vezettek eredményre (8. táblázat, 27. sor).

8. táblázat C-(β -D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon kapcsolása tiolokkal



Ssz.	R	RSH (ekv.)	Bázis (ekv.)	Hozam (%)	
				171	165
1.	a CH ₃ CH ₂ -	20	K ₃ PO ₄ (10)	51	- ^a
2.		20	LiOtBu (1,2)	53 ^b	3
3.	b CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	20	K ₃ PO ₄ (10)	29	- ^a
4.	c	20	K ₃ PO ₄ (10)	17	+ ^{a,d}
5.	d	20	K ₃ PO ₄ (10)	39	-
6.		5	K ₃ PO ₄ (2)	22 ^c	11 ^{c,d}
7.		20	LiOtBu (1,2)	27 ^{b,c}	36 ^c
8.	e	20	K ₃ PO ₄ (10)	44	+ ^f
9.		20	LiOtBu (1,2)	34 ^c	17 ^d
10.	f	20	K ₃ PO ₄ (10)	23	+
11.	g	20	K ₃ PO ₄ (10)	37	+ ^{a,d}
12.		0,5	K ₃ PO ₄ (2)	7	5 ^d
13.		20	LiOtBu (1,2)	42 ^c	-
14.	h	20	K ₃ PO ₄ (10)	70	+ ^{a,d}
15.		5	K ₃ PO ₄ (2)	76	+ ^{a,d}
16.	i	20	K ₃ PO ₄ (10)	69	+
17.		5	K ₃ PO ₄ (2)	64	+ ^a
18.		2	K ₃ PO ₄ (2)	55	-
19.		5	LiOtBu (1,2)	63 ^b	+
20.	j	20	K ₃ PO ₄ (10)	68	-
21.		5	K ₃ PO ₄ (2)	64	
22.	k	5	K ₃ PO ₄ (6)	54	-

23.	l		20	K ₃ PO ₄ (10)	23	-
24.	m		5	K ₃ PO ₄ (2)	65	-
25.	n-I		5	K ₃ PO ₄ (2)	70 ^e	-
26.			2	K ₃ PO ₄ (2)	51 ^{b,e}	-
27.			20	K ₃ PO ₄ (10)	Komplex reakcióelegy	

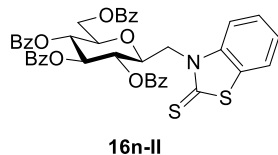
^a A **11** vegyület kimutatható volt a reakcióelegyben

^b Nyomásálló edény, 110°C

^c Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

^d A **12f** vegyület kimutatható volt a reakcióelegyben

^e **16n-II** vegyületet 10 %-ban izoláltuk a reakcióelegyből



A reakciót a **14** tozilhidrazonra is kiterjesztettük: a **17a,b,d** alifás β-D-galaktopiranozilmetil-szulfidokat gyenge, a **17c,e** alifás vegyületeket közepes, míg a **17h** aromás szulfidot közepes, a **17f,g** származékokat jó hozammal kaptuk (9. táblázat).

9. táblázat C-(β-D-Galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon kapcsolása tiollokkal

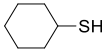
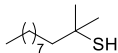
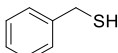
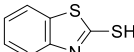
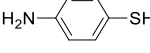
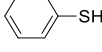
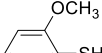
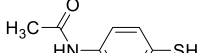
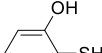
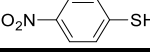
				Hozam (%)	
Ssz.	R	RSH (ekv.)	Bázis (ekv.)	17	18
1.	a CH ₃ CH ₂ -	20	K ₃ PO ₄ (10)	16	25
2.	b CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	20	K ₃ PO ₄ (10)	30	+
3.	c	20	K ₃ PO ₄ (10)	51 ^a	+
4.		5	K ₃ PO ₄ (2)	36	+
5.	d	20	K ₃ PO ₄ (10)	27	-
6.	e	20	K ₃ PO ₄ (10)	39	+
7.		20	LiOtBu (1,2)	55 ^b	-
8.	f	20	K ₃ PO ₄ (10)	62	+
9.		5	K ₃ PO ₄ (2)	77	+
10.	g	20	K ₃ PO ₄ (10)	60	+
11.	h	20	K ₃ PO ₄ (10)	51	-

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

^b Nyomásálló edény, 110 °C

A **9**, **14** tozilhidrazonok esetében a **16a–g**, illetve a **17a–e** alifás szulfidokat gyenge és közepes, míg a **16h–n**, **17f–h** aromás szulfidokat közepes és jó hozammal kaptuk. Az eredmények jó egyezést mutatnak a tiolok savasságával, $pK_s > 9$ esetén 15-50 % (10. táblázat, 1–7. sor); míg $pK_s < 7$ esetén 50-80 % a hozam (10. táblázat, 8–14. sor).

10. táblázat A tiolok savassága (pK_s) és a reakciók hozamai közötti összefüggés

Ssz.	RSH	RSH (ekv.) (vegyületszám)	Hozam (%) (vegyületszám)	pK_s
1.		20 (9) 5 (14)	39 (16d) 36 (17c)	10,7
2.	CH ₃ CH ₂ SH	20 (9) 20 (14)	51 (16a) 16 (17a)	10,5
3.	CH ₃ CH ₂ CH ₂ SH	20 (9) 20 (14)	29 (16b) 30 (17b)	10,2
4.		20 (9)	17 (16c)	10,0
5.	HS-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SH	20 (9)	37 (16g)	9,9 és 10,5
6.		20 (9) 20 (14)	44 (16e) 27 (17d)	9,4
7.	H ₃ COOC-CH ₂ -CH ₂ -SH	20 (9) 20 (14)	23 (16f) 39 (17e)	9,3
8.		5 (9)	70 (16n)	6,9
9.		20 (9)	23 (16k)	6,9
10.		5 (9) 5 (14)	76 (16h) 77 (17f)	6,6
11.		5 (9) 20 (14)	64 (16i) 60 (17g)	6,1
12.		5 (9)	65 (16l)	6,1
13.		20 (9) 20 (14)	68 (16m) 51 (17h)	6,0
14.		5 (9)	54 (16j)	4,7

3.5. Palládium-katalizált kapcsolási reakciók – C-C kötés kialakítása

3.5.1. Szubsztituált *exo*-glikálok előállítása

A szubsztituált *exo*-glikálok előállításához az előkísérleteket és az optimalizálást a Rostocki Egyetem Kémia Intézetében végezték. A **8b** per-*O*-metilezett *C*-(β -D-galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazont aril-bromidokkal reagáltatták, a kapcsolások során az *exo*-galaktál származékokat jó hozammal (Ph: 61 %, 4-CH₃Ph: 75 %) nyerték. A **14** galaktozil-formaldehid-tozilhidrazon esetében a **19a** szubsztituált *exo*-galaktált közepes, a **19b,c** vegyületeket gyenge hozammal kaptuk (11. táblázat).

11. táblázat *C*-(β -D-Galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon Pd-katalizált kapcsolása aril-bromidokkal

Ssz.	a	R	R-C ₆ H ₄ -Br (ekv.)	LiOtBu (ekv.)	Hozam (%) ^a		
					19	19: E:Z	18
1.	a	H	3	2,2	44	1:3	22
2.	b	4-CH ₃ O	3	2,2	21	1:4	16
3.	c	4-Cl	6	2,2	6	1:3	2

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

A kísérleteket kiterjesztettük a **9** glükopiranozil-formaldehid-tozilhidrazonra és más aril-bromidokra is, ekkor a **20a,c–e,g** *exo*-glükálokot rossz, míg a **20b,f** származékokat közepes hozammal kaptuk (12. táblázat).

12. táblázat *C*-(β -D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon Pd-katalizált kapcsolása aril-bromidokkal

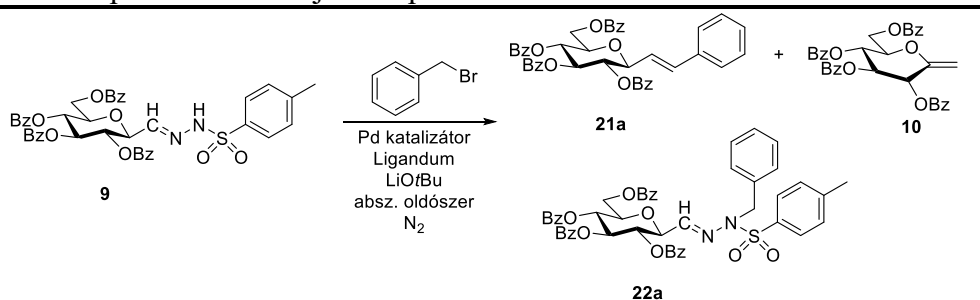
Ssz.	a	R	R-C ₆ H ₄ -Br (ekv.)	LiOtBu (ekv.)	Hozam (%)		
					20	20: E:Z	10
1.	a	H	3	2,2	24 ^a	1:2	36 ^a
2.	b	4-CH ₃	6	2,2	41 ^a	1:2	19 ^a
3.	c	4-CH ₃ O	3	2,2	11	1:2	27
4.	d	4-F	6	2,2	32 ^a	1:2	16 ^a
5.	e	4-NO ₂	6	1,5	33	1:2	24
6.	f	4-CN	6	2,2	46	1:2	4
7.	g	3-CN	6	1,5	20	1:2	+

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

3.5.2. ω-(C-β-D-Glikopiranozil)sztirolok előállítása

A benzil-bromidokkal történő fémkatalizált kapcsolási reakciók optimalizálását a **9** C-(β-D-glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazonnal és a benzil-bromiddal végeztük. A **21a** sztirolt Pd₂(dba)₃, P(2-furil)₃, LiOtBu jelenlétében 1,4-dioxánban állítottuk elő a legjobb hozammal (13. táblázat 7–9. sor).

13. táblázat C-(β-D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon benzil-bromiddal végzett Pd-katalizált kapcsolási reakciójának optimalizálása



Ssz.	Pd katalizátor (mol%)	Ligandum (mol%)	BnBr (ekv.)	LiOtBu (ekv.)	absz. Oldószer	T (°C)	Hozam (%)		
							21a	10	22a
1.	Pd(OAc) ₂ (5)	XPhos (20)	1	3	1,4-dioxán	70	3	15	4
2.	Pd(OAc) ₂ (5)	P(2-furil) ₃ (20)	1	3	1,4-dioxán	70	25	+	-
3.	Pd(OAc) ₂ (5)	CataCXium A (20)	1	3	1,4-dioxán	70	3	4	1
4.	Pd(OAc) ₂ (5)	DPPF (20)	1	3	1,4-dioxán	70	24	2	1
5.	Pd(OAc) ₂ (5)	DPPP (20)	1	3	1,4-dioxán	70	3	7	+
6.	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	P(2-furil) ₃ (20)	1	3	1,4-dioxán	101	4	-	-
7.	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	P(2-furil) ₃ (20)	1	3	toluol	80	32	2	3
8.	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	P(2-furil) ₃ (20)	3	1,5	1,4-dioxán	70	22	-	-
9.	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	P(2-furil) ₃ (20)	6	1,5	1,4-dioxán	70	48	11	-

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

A **9** tozilhidrazon benzil-bromidokkal végzett Pd-katalizált kapcsolási reakciói során a **21c,d,k** ω-(C-β-D-glükopiranozil)sztirolokat gyenge, a **21a,b,e-j** vegyületeket közepes hozammal nyertük (14. táblázat).

14. táblázat C-(β-D-Glükopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon Pd-katalizált kapcsolása benzil-bromidokkal

Ssz.	R	R-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Br (ekv.)	LiOtBu (ekv.)	Hozam (%)			
				21	10	22	
1.	a	H	6	1,5	48	11	-
2.	b	4-CH ₃	6	1,5	40	6	11
3.	c	3-CH ₃	6	1,5	17 ^a	26 ^a	-
4.	d	3-CH ₃ O	6	1,5	10	-	31
5.	e	4-Cl	6	1,5	40	5	14
6.	f	3-Cl	6	1,5	42	6	-
7.	g	4-Br	6	1,5	54	4	-
8.	h	4-Br	6	1,5	41 ^a	11 ^a	5
9.	i	2-Br	6	1,5	36 ^a	20 ^a	2
10.	j	4-NO ₂	6	1,5	39 ^{a, b}	+	16 ^a
11.	k	4-CN	6	1,5	27	16 ^a	17 ^a

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

^b E:Z = 1:1

A reakciókat kiterjesztettük a **14** C-(β -D-galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazonra is, mely a **23c,e** ω -(C- β -D-galaktopiranozil)sztirolokat gyenge, a **23a,b,d** származékokat jó hozammal adta (15. táblázat).

15. táblázat C-(β -D-Galaktopiranozil)formaldehid-tozilhidrazon Pd-katalizált kapcsolása benzil-bromidokkal

Ssz.	R	R-C ₆ H ₄ -CH ₂ -Br (ekv.)	LiOtBu (ekv.)	Hozam (%)		
				23	18	24
1.	a	H	6	59	5	-
2.	b	4-CH ₃	3	55 ^a	7 ^a	-
3.	c	3-CH ₃	6	25	3	7
4.	d	3-Cl	6	59	3	-
5.	e	4-Br	6	31	1	9

^a Komplex reakcióelegy, ¹H NMR alapján számított hozamok

4. Az eredmények alkalmazási lehetőségei

A bemutatott munka olyan szénhidrátkémiai alap kutatás, melynek során az anhidro-aldóz-tozilhidrazonok kapcsolási reakciókban történő alkalmazhatóságát térképeztem fel. Az általam kidolgozott eljárások új, alternatív, az eddigieknél egyszerűbb szintézisutakat jelenthetnek a β -D-glikopiranozilmetil-éterek, -észterek és -szulfidok, valamint szubsztituált *exo*-glikálok és ω -(C-glikozil)sztirolok felé.

Konferencia részvétel

A PhD értekezés anyagához kapcsolódó előadások, poszterek:

Előadások:

1. T. Kaszás, M. Tóth, L. Somsák:
Some new reactions of anhydro-aldose tosylhydrazones
Annual meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátraháza, May 27-29, **2015**, lecture
2. Kaszás T., Tóth M., Somsák L.:
C-(β-D-glikopiranozil)metil-szulfidok előállítása: anhidro-aldóz tozilhidrazonok kapcsolási reakciói alifás és aromás tiolokkal
MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, **2015**. augusztus 31.-szeptember 2., Sz-O-9, Program és előadás összefoglalók p. 62., előadás
3. Kaszás T., Tóth M., Somsák L.:
C-(β-D-Glikopiranozil)metilén-karbének beékelődése tiolokba
DOSZ-MKE Innováció a természettudományban – Doktorandusz Konferencia, Szeged, **2015**. szeptember 26., Absztrakt eBook p. 16., előadás
4. T. Kaszás, A. Ivanov, M Tóth, P. Ehlers, P. Langer, L. Somsák:
Studies into Pd-catalyzed cross couplings of anhydro-aldose tosylhydrazones
Annual meeting of the Working Committee for Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics of the Hungarian Academy of Sciences, Mátraháza, May 25-27, **2016**, lecture
5. T. Kaszás, A. Ivanov, M Tóth, P. Ehlers, P. Langer, L. Somsák:
Pd-catalyzed cross couplings of anhydro-aldose tosylhydrazones with aryl and benzyl bromides
19th European Carbohydrate Symposium, Barcelona, Spain, July 2-6, **2017**, OL-43, Scientific Program & Abstract Book p.161, lecture

Poszterek:

6. T. Kaszás, M. Tóth, L. Somsák:
Synthesis of C-(β-D-glycopyranosyl)methyl-sulfides: metal-free coupling of anhydro-aldose tosylhydrazones with aliphatic and aromatic thiols
18th European Carbohydrate Symposium, Moscow, Russia, August 2-6, **2015**, P-009, Program & Abstracts book p. 50, poster
7. M. Tóth, T. Kaszás, L. Somsák:
Coupling of anhydro-aldose tosylhydrazones with thiols: a new route for the synthesis of C-(β-D-glycopyranosyl)methyl-sulfides
Debrecen Colloquium on Carbohydrates, András Lipták Memorial Conference, Debrecen, November 6-8, **2015**, P-30, Program and Abstract book p. 75, poster

8. Kaszás T., Ivanov A., Tóth M., Ehlers P., Langer P., Somsák L.:
Anhidro-aldóz tozilhidrazonok Pd-katalizált keresztkapcsolási reakciói aril- és benzil-bromidokkal
MKE Vegyészkonferencia 2017, Hajdúszoboszló, **2017.** június 19-21. P-19, Program és előadás összefoglalók p. 59., poszter

Egyéb előadások, poszterek:

Előadások:

1. Kaszás T., Tóth M., Somsák L.
Aldehyd-4-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glükopiranozil)-szemikarbazon származékok szintézise
Országos Tudományos Diákköri Konferencia, Pécs, **2011.** április 27-29. ORGC-9, Program és előadáskivonatok p. 252., előadás
2. M. Tóth, B. Szócs, T. Kaszás, E. K. Szabó, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák
Synthesis of C-(β -D-glucopyranosyl) heterocycles and 4-(β -D-glucopyranosyl) semicarbazones: potent glycogen phosphorylase inhibitors
4th German-Hungarian Workshop, Debrecen, June 14-16, **2011**, OP-7, lecture
3. Szócs B., Kaszás T., Szabó E. K., Tóth M., Somsák L.
Glükózhoz kapcsolt acilhidrazon származékok heterociklizációja
MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikum Munkabizottság előadóülése, Debrecen, **2012.** május 31.-június 1., előadás
4. Kaszás T., Madarász J., Pokol Gy.:
Szilárd ZnO-prekurzor minták analitikai (XRD-, FTIR-) jellemzése és termikus bontásuk fejlődőgáz-analitikai (TG/DTA-MS és TG-FTIR) vizsgálata
BME Tudományos Diákköri Konferencia, Budapest, **2012.** november 14., előadás

Poszterek:

5. B. Szócs, T. Kaszás, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:
C-(β -D-Glucopyranosyl) heterocycles and 4-(β -D-glucopyranosyl) semicarbazones as glycogen phosphorylase inhibitors
16th European Carbohydrate Symposium, Sorrento, Italy, July 3-7, **2011**, PO 327, Ebook p. 541, poster
6. B. Szócs, T. Kaszás, E. K. Szabó, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:
Synthesis of C-(β -D-glucopyranosyl) heterocycles and 4-(β -D-glucopyranosyl) semicarbazones: New Glucose derivatives as glycogen phosphorylase inhibitors
4th European Conference on Chemistry for Life Sciences, Budapest, August 31-September 3, **2011**, P112, poster
7. B. Szócs, M. Vágvolgyiné Tóth, T. Kaszás, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák:
Synthesis of 3-(β -D-glucopyranosyl)-1,3,4-oxa- and thiadiazoles and 3-(β -D-glucopyranosylamino)-1,3,4-oxadiazoles for inhibition of glycogen phosphorylase
26th International Carbohydrate Symposium, Madrid, Spain, July 22-27, **2012**, P399, poster



Nyilvántartási szám: DEENK/249/2018.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kaszás Tímea
Neptun kód: UW2FEN
Doktori Iskola: Kémiai Tudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10054446

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (3)

1. **Kaszás, T.**, Ivanov, A., Tóth, M., Ehlers, P., Langer, P., Somsák, L.: Pd-catalyzed coupling reactions of anhydro-aldose tosylhydrazones with aryl bromides to produce substituted exo-glycals.
Carbohydr. Res. Epub, 1-9, 2018. ISSN: 0008-6215.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2018.02.010>
IF: 2.096 (2016)
2. **Kaszás, T.**, Tóth, M., Somsák, L.: A new synthesis of C-beta-D-glycopyranosylmethyl sulfides by metal-free coupling of anhydro-aldose tosylhydrazones with thiols.
New J. Chem. 41 (22), 13871-13880, 2017. ISSN: 1144-0546.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/C7NJ03069J>
IF: 3.269 (2016)
3. **Kaszás, T.**, Tóth, M., Kun, S., Somsák, L.: Coupling of anhydro-aldose tosylhydrazones with hydroxy compounds and carboxylic acids: a new route for the synthesis of C-b-D-glycopyranosylmethyl ethers and esters.
RSC Adv. 7, 10454-10462, 2017. EISSN: 2046-2069.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/c6ra27282g>
IF: 3.108 (2016)





További közlemények

Idegen nyelvű tudományos közlemények külföldi folyóiratban (2)

4. Tóth, M., Szócs, B., **Kaszás, T.**, Docsa, T., Gergely, P., Somsák, L.: Synthesis of 2-(β -D-glucopyranosylamino)-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles for inhibition of glycogen phosphorylase.
Carbohydr. Res. 381C, 196-204, 2013. ISSN: 0008-6215.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carres.2013.04.025>
IF: 1.966
5. Mihaiu, S., Madarász, J., Pokol, G., Szilágyi, I. M., **Kaszás, T.**, Mocioiu, O. C., Atkinson, I., Toader, A., Munteanu, C., Marinescu, V. E., Zaharescu, M.: Thermal behavior of ZnO precursor powders obtained from aqueous solutions.
Rev. Roum. Chim. 58 (4-5), 335-345, 2013. ISSN: 0035-3930.
IF: 0.393

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,832

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
8,473**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2018.06.12.

