

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei
Theses of doctoral (PhD) dissertation

SZÉNHIDRÁTOK ANOMER CENTRUMÁNAK REAKTIVITÁSA KRÓM(II)-
KOMPLEXEK JELENLÉTÉBEN

REACTIVITY OF THE ANOMERIC CENTER OF CARBOHYDRATES IN THE
PRESENCE OF CHROMIUM(II)-COMPLEXES

Pótáriné Juhász Zsuzsa

Témavezető / Supervisor: Dr. Micskei Károly



Debreceni Egyetem
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2010

1. Az értekezés előzményei és célkitűzései

A különböző átmenetifém-komplexek reagensként illetve katalizátorként való alkalmazása nagymértékben növeli a preparatív szerves kémia lehetőségeit. A központi fémion változtatásával, valamint a koordinációs szféra módosításával változatos reagensekhez juthatunk. Az ilyen jellegű kutatások mellett szóló legfőbb érv az, hogy az élő szervezetben lejátszódó folyamatok katalizátorai sok esetben szintén fémkomplexek. Ezek a szintézisek legtöbbször enyhe reakciókörülményeket igényelnek, ami olyan szubsztrátumok esetében, mint a szénhidrátok különösen fontos, annak érdekében, hogy a nemkívánatos konfigurációváltozást illetve gyűrűfelnylást elkerüljük.

Célul tűztük ki a gyökgenerálás lehetőségének vizsgálatát króm(II)-komplexekkel az anomer centrumon szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát-származékokból kiindulva. Mivel ilyen szerkezetű molekulákat az általunk vizsgált reakciókörülmények között lejátszódó elektrontranszfer folyamatokban még nem tanulmányoztak, ezért a kéntartalmú szénhidrát-származékok és króm(II)-komplexek reakciói irodalmi előzmények hiányában alapvető kutatásokat tettek szükségessé.

Szubsztrátumaink megválasztásakor az vezérelt bennünket, hogy a kísérletek elvégzése után a következő kérdésekre kapjunk választ:

- Befolyásolja-e az aglikon részben jelenlévő heteroatomok mennyisége és kémiai minősége a molekulák reaktivitását?
- Milyen hatása van a szénhidrátok konfigurációjának, illetve az alkalmazott védőcsoportoknak a reaktivitásra?
- Az anomer szénatomhoz kapcsolódó kénatom oxidáltsági foka milyen irányban változtatja meg a szubsztrátumok reaktivitását?
- Hogyan befolyásolja a reaktivitást különböző ligandumok alkalmazása a reagens komplexekben?

A tervezett kísérletek alapján célunk volt annak megállapítása, hogy alkalmazhatóak-e ezek a szintézismódszerek glikálok előállítására, valamint javaslatot kívántunk tenni ezen reakciók mechanizmusára.

Az irodalmi előzményekből tudjuk, hogy a króm(II)-komplexek alkalmasak szerves molekulák, többek között glikozil-halogenidek enyhe reakciókörülmények között végzett

átalakítására. A folyamatokban 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. Munkánk második részében erre a problémára kívántunk megoldást találni. Ehhez olyan kísérleteket terveztünk, melyekben a hidrolízis visszaszorításához kétfázisú körülményeket alkalmazunk.

2. Alkalmazott vizsgálati módszerek

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

Az egyensúlyi rendszert a PSEQUAD számítógépes program 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.

A króm(II)-ion oxigénre érzékeny, ezért kísérleteinket oxigénmentes körülmények között, argon atmoszférában, Schlenk-technikával végeztük. A króm(II)-t szilárd $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$ formában adtuk a reakcióelegyhez.

A reakciók lejátszódását VPRK-n követtük, a keletkezett termékeket pedig Bruker AM 360 készüléken felvett ^1H -NMR spektrumaik alapján azonosítottuk. Az optikai forgatásokat szobahőmérsékleten határoztuk meg, Perkin-Elmer 241 polariméterrel.

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

3. Új tudományos eredmények

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

3.1.1. Szubsztrátumok előállítása

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. Kísérleteinkhez különböző konfigurációjú, acetil csoportokkal védett aromás, illetve heteroaromás tioglukozidokat állítottunk elő. Egyes származékokból előállítottuk a kénatomon egyszeresen (szulfínil) illetve kétszeresen oxidált

(szulfonil) analógokat. Valamint egy esetben megoldottuk a benzil csoporttal védett származék szintézisét is.

A szerves szintézisek során több, eddig nem közölt glikozil-szulfon is sikerült előállítanunk. Ezek voltak a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon, a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-szulfon, a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-galaktopiranozil-szulfon és a 2-piridil-2',3',4'-tri-*O*-acetyl- β -L-arabinopiranozil-szulfon.

3.1.2. Reakció $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel

Az előállított kéntartalmú szubsztrátumokat $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel reagáltattuk, közel semleges pH-n, vizes-dimetil-formamidós reakciókörülmények között.

A következő megállapításokat tettük:

- Az anomer centrumhoz kapcsolódó gyűrűben jelenlévő heteroatom alapvetően növeli a gyűrű elektron-akceptáló képességét és ez által a molekulák reaktivitását.
- Nem csupán a heteroatom jelenléte, hanem annak kémiai minősége is hatással van a szubsztrátumok reaktivitására. Azok a molekulák, melyek a nagyobb elektronegativitású oxigénatomot tartalmazták az aglikon részben (például kénatom helyett), sokkal reaktívabbak voltak (95%-ot meghaladó konverzióval alakultak át).
- A 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozil szubsztrátum reakcióiban erőteljes pH-függést tapasztaltunk. Ezt azzal magyaráztuk, hogy a piridin gyűrű szignifikánsan savasabb körülmények között protonálódik, aminek következtében megnő az anomer centrum elektron akceptáló képessége.
- A 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozil származék reakcióját összevetve a kénatomon egyszeresen oxidált (szulfinil) illetve kétszeresen oxidált (szulfonil) analóg reakcióival, megállapítottuk, hogy a kénatomon jelenlévő oxigének számának növekedtével, nő a molekulák reaktivitása. Ennek az a magyarázata, hogy az oxigénatom, nagy elektronegativitásánál fogva polarizálja az anomer helyzetű szén-kén kötést, és ezáltal elősegíti a kötés hasadását.
- Általánosságban elmondható, hogy a heteroaromás glikozil-szulfonok reaktivitása nagyobb, mint a megfelelő tioglikozidoké, ami a fent említett elektrosztatikus

viszonyokkal magyarázható, amely elősegíti a homolitikus kötéshasadást és a gyökgenerálást az anomer centrumon.

- A konfiguráció hatását vizsgálva azt tapasztaltuk, hogy nem csupán a galaktóz, de még a kisebb stabilitással bíró xilóz illetve arabinóz származékok is jó hozammal alakultak át a megfelelő eliminációs terméké a vizsgált reakciókörülmények között.
- Tanulmányozva az éter-típusú védőcsoporttal előállított analógokat, 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 intermediereként keletkezett gyököt, míg az acetyl-csoport igen, ezzel elősegítve annak kialakulását.

3.1.3. Különböző ligandumok hatásának vizsgálata.

Az előzményekből ismert, hogy a króm(II)-ion reaktivitása szabályozható a koordinált ligandummal. Megvizsgáltuk a 2-benzoxazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -D-glükopiranozid, a 2-benzotiazolil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon és a 2-piridil-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glükopiranozil-szulfon reakcióját különböző króm(II)-aminopolikarboxilát, -aminosav illetve -karboxilát komplexek jelenlétében. Ligandumként acetát, malonát, glicinát, imino-diacetát, nitrilo-triacetát és etilén-diamin-tetraacetát ionokat alkalmaztunk. 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: MAL \ll GLY \sim IDA, NTA \ll 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.

Itt is azt tapasztaltuk, hogy az anomer centrumhoz kapcsolódó kénatom oxidáltsága nagymértékben kedvez a szén-kén kötés hasításának, és növeli a vizsgált szubsztrátumok reaktivitását.

3.1.4. Mechanizmus javaslat

Kísérleti tapasztalatainkat és az eddigi előzményeket felhasználva javaslatot tettünk az anomer helyzetben szén-kén kötést tartalmazó szénhidrát származékok króm(II)-komplexek jelenlétében lejátszódó reakcióinak mechanizmusára.

Az első lépésben a szubsztrátum reagál egy $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplexszel, ami glikozil gyök kialakulása közben $\text{Cr}^{\text{III}}\text{L}$ -é alakul, miközben az aglikon szulfidként vagy szulfinátként távozik. Ezután a kialakult gyök újabb $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ komplexszel reagál, és létrejön egy króm-organikus intermedier, amiből E1_{CB} mechanizmusú eliminációval képződik a megfelelő glikál. A reakciókban keletkezett glikálok – eliminációs termék – csak a gyökkel egyensúlyban lévő glikozil-króm(III)-intermedierből képződhetnek, jelenlétük egyértelműen jelzi a krómorganikus intermedier kialakulását.

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

A mechanizmus alátámasztására UV spektrofotometriás méréseket végeztünk, melyek igazolták a króm(III)-organikus intermedier létét. Emellett kísérletet tettünk a mechanizmusban szereplő gyök elfogására - és így annak kimutatására - elektronban szegény alkénnel. Bár a megfelelő C-glikozid csak kis mennyiségben keletkezett, kialakulása egyértelműen bizonyítja a gyökös intermedier létét.

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

Különböző glikozil-halogenidek reakcióit tanulmányoztuk $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplexszel akrilsav-származékok és egyéb gyökfogók jelenlétében, víz-DMF reakcióelegyben egy és kétfázisú körülmények között.

Célunk az volt, hogy kidolgozzuk a reakciókörülmények oly módon történő „hangolását”, mely lehetővé teszi a korábban már bizonyítottan jelen lévő gyök reakcióját elektronban szegény alkénnel, és így C-glikozidokat alakítsunk ki.

- Homogén körülmények között – $\text{H}_2\text{O} / \text{DMF} = 1/1$ elegyben – vizsgáltuk az acetobrom-glükóz valamint az acetobrom-cellobióz reakcióját akrilnitrillel illetve metil-akriláttal $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében. A megfelelő C-glikozidokat csupán közepes illetve gyenge hozammal kaptuk és számos nukleofil-szubsztitúciós és eliminációs melléktermék is keletkezett.

- Az acetobrom-glükóz és akrilnitril reakcióját tanulmányoztuk $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ komplex jelenlétében kétfázisú, háromkomponensű reakciókörülmények között. A reakciókörülményeket sikerült úgy hangolni, hogy végül teljesen visszaszorítottuk a hidrolitikus melléktermékek keletkezését, és a gyökös intermedieren keresztül keletkező C-glikozidot 81%-os hozammal izoláltuk oszlopkromatográfiás tisztítás után.
- A már említett akrilnitrilen túl alkalmasnak bizonyult anomer helyzetű szén-szén kötés kialakítására a metil-akrilát, az akrilsav és a metil-akrilnitril is.
- Azt találtuk, hogy a kiindulási glikozil-halogenid konfigurációja nagymértékben befolyásolja a megfelelő C-glikozidok kialakíthatóságát. Míg glükóz származékokból legtöbbször jó hozammal nyertük a termékeket, addig galaktózból közepes illetve xilózból és cellobiózból csupán gyenge hozamokkal. Az utóbbi molekula esetén ezt a rossz oldékonysággal magyaráztuk, a xilozil származékok pedig különösen érzékenyek a hidrolízisre. Arabinóz származékokból elvégezve a reakciókat a keletkezett termékek anomer keverékek lettek ($\sim \alpha / \beta = 1 / 1$), ami nem meglepő, mivel ezek a molekulák nagyobb hajlamot mutatnak a konformációs változásokra

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

4. Az eredmények hasznosítási lehetőségei

Munkánk eredményei az alapkutatáshoz kapcsolódnak. A vizsgált rendszerekből nyert preparatív tapasztalatok alkalmasak lehetnek természetes vegyületek totálszintézisében részlépések megvalósítására.

1. Introduction and objectives

The use of various transition metal complexes as reagent or catalyst increases the tools of preparative organic chemistry. We can achieve different reagents by the modification of coordination sphere and central metal ion. The main reason supporting these kinds of researches is the fact that in many instances metal complexes are catalysts also in processes taking place in living organisms. These syntheses require mostly mild reaction conditions, which in case of such substrates like carbohydrates is especially important in order to avoid configurational changing and ring-opening.

We set out to examine the possibility of generation of radicals from carbohydrate derivatives with carbon-sulphur bond at the anomeric center by using chromium(II) complexes. Molecules having such chemical structure had not been examined yet in this type of electron transfer processes. In lack of literary preliminaries in the subject of reactions of sulphur-containing carbohydrate derivatives with chromium(II) complexes fundamental researches were needed to be conducted.

In choosing our substrates we were led by the questions we wanted the answer after the experiments.

These were:

- Does the amount and entity of hetero-atom presented in the aglicon moiety impact the reactivity of the molecules?
- In what means effects the configuration or the applied protecting group the reactivity?
- In what way would the oxidation of sulphur atom connect to the anomeric center changes the reactivity of substrates?
- How does the use of various ligands in the reagent complexes influence the reactivity?

Based on the scheduled experiments our aim was to determine whether these synthetic methods are applicable for the preparation of glycols, and we intended to make a suggestion for the mechanism of these reactions.

It is known from the literature that chromium(II) complexes are suitable for the transformation of organic molecules, e.g. glycosyl halides, under mild reaction conditions. The presence of radical and metal organic intermediates has already been 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. In the second part of this work we wanted to find a solution for this problem. We planned such experiments for this in which we use biphasic conditions in order to suppress hydrolysis.

2. Applied methods

Throughout the experiments chromium(II) complexes were prepared in multicomponent equilibric systems and were reacted with organic substrates. The appropriate complexes were prepared in situ in the knowledge of equilibrium systems. This was modeled with the help of PSEQUAD software. The ratio of chromium(II) ion and ligand were adjusted in order to generate mainly the required complex at the given pH.

Chromium(II) ion is sensitive to oxygen, therefore the experiments were carried out under argon atmosphere by using Schlenk technique. Chromium(II) was added to the reaction mixtures in the form of $[\text{Cr}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]_2$.

The reactions were followed by TLC and the products were identified based on their $^1\text{H-NMR}$ spectra, measured by Bruker AM 360 instrument. Optical rotations were determined at room temperature by Perkin Elmer 241 polarimeter.

UV-VIS spectrophotometric measurements were accomplished by HP 8453 diode array spectrophotometer.

3. New Scientific results

3.1. Reactions of carbohydrate derivatives containing carbon-sulphur bond at the anomeric center with chromium(II) complexes

3.1.1. Preparation of substrates

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. Aromatic and hetero-aromatic thioglycosides protected by acetyl group were prepared with various configurations. We managed to synthesize sulfinyl and sulfonyl analogues of certain derivatives. In one case the preparation of benzylated derivative was also successful.

In the course of synthetic work several new glycosyl-sulfones which were not described in the literature were 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.

3.1.2. Reactions with $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex

The synthesized sulphur-containing substrates were reacted with $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex under neutral pH using water-DMF mixture as solvent.

Conclusions:

- The presence of hetero-atom in the aglicon significantly increases the electron accepting ability of the anomeric carbon and the reactivity of the molecule.
- Not only had the presence of the hetero-atom, but also its entity had effect on the reactivity of the substrates. The molecules containing oxygen having relatively high electro negativity in the aglicon (for instance instead of sulphur) showed significantly higher reactivity (were transformed with more than 95% conversion).
- In the reaction of 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl a strong pH-dependence was observed. This was explained by the protonation of pyridine ring under lower pH leading to increase in the electron accepting ability of the molecule.
- Comparing the reaction of 2-pyridyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyl with the reactions of the corresponding sulfinyl and sulfonyl analogues it was found that the reactivity of the molecules is increased by the number of oxygen atoms bonded to sulphur atom. The explanation for this is the fact that the oxygen owing to its higher electronegativity polarizes the carbon-sulphur bond at anomeric position and thereby supports the cleavage of the bond.
- Generally it can be said that the reactivity of glycosyl-sulfones was higher than that of the corresponding thio-glycosides, which could be explained by the above mentioned electrostatic features, facilitating the formation of anomeric radical.

- 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 using ether-type protecting groups on the sugar moiety it was concluded that these derivatives had 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.

3.1.3. Effect of various ligands

It is known from the proceedings that the reactivity of chromium(II) complexes can be well controlled by the coordinated ligand. Therefore 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 thioglycosydes. 2-benzoxazolyl-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranozyd 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-glucopyranozyl-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.

3.1.4. Mechanism

Hypothetical mechanism of these reactions involving radical and metal-organic (carbanionic) intermediate was described based on this work and the former results. In the first reaction step substrate reacts with $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ complex while glycosyl radical and $\text{Cr}^{\text{III}}\text{L}$ species are formed. In the second step radical reacts with another $\text{Cr}^{\text{II}}\text{L}$ complex while a chromium-organic intermediate is formed. After this the corresponding glycal is formed by E1_{cB} mechanism. The formation of tri-*O*-acetyl-D-glucal is the evidence for the presence of metal-organic (carbanionic) intermediar in the mechanism.

The formation of hydrolytic byproducts and the presence of substitution side reactions were found in none of the cases.

The presence of chromium-organic intermediate was proved by UV-spectrophotometric measurements. The presence of radical intermediate is proved by that carbon-carbon bond was formed in the reaction of (2-benzthiazolyl)-2',3',4',6'-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranosyl-sulphone and acrylonitrile in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex.

3.2. Reactions of glycosyl-halides with chromium(II) complexes

The reactions of various glycosyl-halogenides with acrylic-acid derivatives and other unsaturated molecules were investigated in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex under one and biphasic reaction conditions using water-DMF solvent mixture.

Our aim was to work out such reaction conditions which make possible the reaction of the presented radical with electron deficient alkenes leading to the formation of *C*-glycosides.

- Under homogeneous reaction conditions ($\text{H}_2\text{O} / \text{DMF} = 1/1$) reactions of acetylated glycosyl bromide and cellobiosyl bromide were examined with acrylonitrile and methyl-acrylate in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex. The corresponding *C*-glycosides were formed only with moderate and low yield and many nucleophilic substitution and elimination byproduct were also observed.
- The reaction of acetylated glycosyl bromide with acrylonitrile was investigated in the presence of $[\text{Cr}^{\text{II}}(\text{EDTA})]^{2-}$ complex under biphasic, three-component reaction conditions. We had managed to tune the conditions so that the formation of byproducts was suppressed completely, and *C*-glycoside was isolated with 81% yield after column chromatography.
- Beside the above mentioned acrylonitrile, methylacrylate, acrylic acid and methyl acrylonitrile were proved to be suitable radical acceptors.
- It was found that the configuration of starting material had a strong effect on the formability of *C*-glycosides. While glucosyl and galactosyl derivatives were acceptable donors and could 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.

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.

4. Possible applications of the results

Fundamentally these results are the part of basic researches, but preparative experiences derived from this work could be acceptable in the total synthesis of compound having natural origin.

5. Tudományos közlemények (Publications)

Az értekezés alapját képező közlemények (Papers involved in the dissertation):

- Micskei, K.; Juhász, Zs.; Ratković, Z. R.; Somsák, L.: *Reactivity of per-O-acetylated 1-thioglycosides and glycosyl sulfones towards chromium(II) complexes in aqueous medium*, Tetrahedron Lett., 2006, **47**, 6117-6120.
- Juhász, Zs.; Micskei, K.; Gál, E.; Somsák, L.: *Chromium(II)-complex mediated formation of C-glycosides from glycosyl halides under aqueous biphasic conditions*, Tetrahedron Lett., **2007**, 48, 7351-7353.

Az értekezés anyagához kapcsolódó előadások (Lectures involved in the dissertation):

- Juhász Zsuzsa: *Szén-szén kötés kialakítása szénhidrátok anomer centrumán Cr(II)-komplexek jelenlétében*, DE, TTK, Tudományos Diákköri Konferencia, Kémia tagozat, 2004.04.27.
- Juhász Zsuzsa: *Szénhidrát származékok anomer centrumának reaktivitása króm(II)-komplexek jelenlétében*, XXXIX. Komplex Kémiai Kollokvium 2004.05.26.
- Juhász Zsuzsa: *Tioglikozidok és glikozil-szulfonok reakciói Cr(II)-komplexekkel vizes közegben*, Szénhidrátkémiai konferencia, Debrecen, 2004.11.05.
- Juhász Zsuzsa: *Gyökgenerálás C1-S kötést tartalmazó szénhidrát-származékokból Cr(II)-komplexekkel*, XL. Komplex Kémiai Kollokvium, 2005.05.20.
- Zsuzsa Juhász: *New results in the transformation of carbohydrate derivatives by using chromium(II)-complexes*, Szénhidrátkémiai munkabizottsági ülés, Mátrafüred, 2007.05.23-25.

Az értekezés anyagához kapcsolódó poszterek (Posters involved in the dissertation):

- Zsuzsa Juhász, László Somsák, Károly Micskei: *Generation of radicals from carbohydrate derivatives containing C1-S bond using Cr(II)-complexes*, Eurocarb 13th, Pozsony, 2005.08.21-26., P29.

- Juhász Zsuzsa, Somsák László, Micskei Károly: *Szénhidrátok anomer centrumának reaktivitása Cr(II)-komplexek jelenlétében*, Vegyészkonferencia 2005, Hajdúszoboszló, 2005.06.28-30., P172.

Előkészítés alatt lévő tudományos közlemények (Papers under preparation):

- Juhász, Zs.; Micskei, K.; Somsák, L.: *Chromium(II)-complex mediated radical transformation of C1-S bond containig carbohydrate derivatives under aqueous conditions*, Tetrahedron.