



1949

**1-C-SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK REAKTIVITÁSÁNAK
VIZSGÁLATA: HALOGÉN ADDÍCIÓ ÉS FERRIER ÁTRENDEZŐDÉS**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Homolya Levente

Témavezető: **Dr. Juhász László** egyetemi docens

Debreceni Egyetem
Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács
Kémiai Tudományok Doktori Iskola
Debrecen, 2022.

Ezen értekezést a Debreceni Egyetem Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács Kémiai Tudományok Doktori Iskola „Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája” (K/5) programja keretében készítettem a Debreceni Egyetem természettudományi (PhD) fokozatának elnyerése céljából.

Nyilatkozom arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Debrecen, 2022. 08. 24.

a jelölt aláírása

Tanúsítom, hogy Homolya Levente doktorjelölt 2016 – 2020. között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányításommal végezte munkáját. Az értekezésben foglalt eredményekhez a jelölt önálló alkotó tevékenységével meghatározóan hozzájárult. Nyilatkozom továbbá arról, hogy a tézisekben leírt eredmények nem képezik más PhD disszertáció részét.

Az értekezés elfogadását javasolom.

Debrecen, 2022. 08. 24.

a témavezető aláírása

**1-C-SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK REAKTIVITÁSÁNAK
VIZSGÁLATA: HALOGÉN ADDÍCIÓ ÉS FERRIER-ÁTRENDZŐDÉS**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a Kémia tudományágban

Írta: Homolya Levente okleveles vegyész

Készült a Debreceni Egyetem Kémiai tudományok doktori iskolája
(K/5 programja) keretében

Témavezető: Dr. Juhász László

Az értekezés bírálói:

Dr.
Dr.
Dr.

A bírálóbizottság:

elnök:

Dr.

tagok:

Dr.

Dr.

Dr.

Dr.

Az értekezés védésének időpontja: 2022.....

Köszönetnyilvánítás

Őszinte tisztelettel köszönöm témavezetőmnek, *Dr. Juhász László* egyetemi docensnek, hogy végig kísért eme kihívásoktól és buktatóktól korán sem mentes úton. Köszönöm, hogy munkám során irányított, támogatott és a legapróbb felmerülő kérdéseimben is segítségemre volt. Tanácsai és javaslatai a helyes irányba terelték munkámat.

Hálásan köszönöm *Prof. Dr. Somsák László* és *Prof. Dr. Kurtán Tibor* tanszékvezető egyetemi tanároknak, amiért munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén végezhettem el.

Külön szeretném megköszönni a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport vezetőjének, *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, hogy munkám során mindig hasznos szakmai tanácsokkal látott el. Segítsége nagyban elősegítette a dolgozat elkészültét.

Köszönetet mondok a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport tagjainak: *Dr. Lázár László* és *Vágvölgyné Dr. Tóth Marietta* egyetemi docenseknek, illetve *Dr. Bokor Éva*, *Dr. Kun Sándor* és *Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva* adjunktusoknak és a kutatócsoport további munkatársainak, *Homolya Ágnesnek*, *Dr. József Jánosnak*, *Dr. Kaszás Tímeának*, *Kacsir Istvánnak*, *Kánya Nándornak*, és *Kiss Mariann-nak*, hogy mindig kellemes légkört biztosítottak és munkám során mindig a segítségemre voltak.

Köszönet illeti *Dr. Kiss Attila* egyetemi docent és *Dr. Gáspár Attila* egyetemi tanárt a tömegspektrometriai mérésekért. Köszönetet mondok *Dr. Kónya-Ábrahám Anita* tanársegédnek az optikai forgatóképesség és IR mérésekért. Köszönöm *Dr. Batta Gyula* egyetemi tanár és *Dr. Timári István* adjunktus NMR mérések során nyújtott segítségét.

Köszönöm hallgatóimnak *Antal Dávidnak*, *Cselle Józsefnek*, *Kozma Bencének*, *Malecz Ádám Szilárdnak* és *Nagy Máténak*, akik hozzájárultak, hogy a dolgozat elkészülhessen. Jelenlétükkel mindig jó hangulatot teremtettek, így gyorsabban telt a munkával töltött idő.

Köszönettel tartozom *Kulcsár Andrea* vegyésztechnikusnak, hogy a mindennapi munkában segítségemre volt.

Hálásan köszönöm *Dr. Demeter Fruzsínának, Lőrincz Eszternek, Szabados Annának és Varga Mariann-nak*, hogy a mindennapokban mellettem álltak és segítségemre voltak.

Nem lehetek elég hálás családomnak és barátaimnak türelmükért és hogy a legnehezebb pillanatokban is mellettem álltak és ezzel lehetővé tették a dolgozat elkészültét.

A publikáció, illetve az annak keretében ismertetett tudományos eredmény a Richter Gedeon Nyrt. által létrehozott *Richter Gedeon Talentum Alapítvány* (székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.) támogatásával, „*Richter Gedeon PhD Ösztöndíj*” keretében készült.

A kutatás a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap, valamint a Nemzeti, Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) FK128766 számú pályázat támogatásával valósult meg.

Tartalomjegyzék

A dolgozatban alkalmazott rövidítések és azok jelentése	8
1. Bevezetés	11
2. Irodalmi áttekintés	14
2.1. Glikálok szerkezete és előállítása	14
2.2. A glikálok legjellemzőbb kémiai átalakításai	16
2.2.1. Addíciós reakciók	16
2.2.1.1. Halogénaddíció	16
2.2.1.2. Acetoxijódozás	19
2.2.1.3. Azidonitrálás	21
2.2.1.4. Haloazidálás	22
2.2.1.5. Klóramidálás	22
2.2.2. Ferrier-átrendeződés	23
2.2.2.1. Brønsted – sav katalizálta Ferrier-átrendeződés	25
2.2.2.2. Ferrier-átrendeződés Lewis – savak jelenlétében	25
2.2.2.3. Heterogén körülmények között végrehajtott savkatalizált Ferrier- átrendeződés	27
2.2.2.4. Oxidatív promoterek alkalmazásával elvégzett átalakítások	28
2.2.2.5. Átmenetifém és azok komplexei által katalizált átrendeződés	28
2.2.2.6. <i>N</i> -nukleofilek alkalmazása Ferrier-reakcióban	30
2.2.2.7. <i>C</i> -nukleofilek alkalmazása Ferrier-reakcióban	31
2.3. 1-C-szubsztituált glikálok	32
2.3.1. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása	33
2.3.1.1. Szubsztituátlan glikálokból lítiálással ¹¹	33
2.3.1.2. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása keresztkapcsolási reakciókkal	34
2.3.1.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása 2-dezoxi-laktonokból <i>C</i> - nukleofilekkel	35
2.3.1.4. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása <i>C</i> -glikozil származékok β - eliminációs reakcióiban	36
2.3.1.5. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása nyílt láncú prekursorokból gyűrűzáró metatézissel	36
2.3.2. 1-C-szubsztituált glikálok reakciói	37
2.3.2.1. Fluoraddíció	37
2.3.2.2. Brómaddíció	38
2.3.2.3. Egyéb addíciós reakciók	38
2.3.2.4. Reakciók nukleofilekkel savak jelenlétében	39
2.3.2.5. Gyökös addíciós reakciók	44
3. Célkitűzés	46
4. Saját vizsgálatok	47

4.1. 1-C-Szubsztituált glikálok halogénaddíciós és Ferrier-átrendezőési reakciói	47
4.1.1. Per- <i>O</i> -acilezett 1-C-szubsztituált glikálok előállítása	47
4.2. 1-C-Szubsztituált glikálok halogénaddíciós reakciói ¹⁸³	48
4.3. A halogénezett termékek szerkezetének meghatározása	51
4.4. A halogénaddíció sztereoszelektivitásának értelmezése	57
4.4.1. Ionos körülmények között	57
4.4.2. Gyökös körülményeket alkalmazva	61
4.5. A dibrómszármazékok alkalmazása glikozilezési reakciókban	63
4.6. A metil-glikozidok szerkezetének meghatározása	63
4.7. A 174a dibrómszármazék egyéb átalakítási lehetőségeinek a vizsgálata	64
4.8. 1-C-szubsztituált glikálok reakciói nukleofilekkel a Ferrier-átrendezőési körülményei között ¹⁹⁸⁻²⁰⁰	64
4.9. A 4-szubsztituált- glikálok és a 3,4-telítetlen glikozidok szerkezetének meghatározása	72
5. Kísérleti rész	76
5.1. Általános eljárás a dibrómszármazékok előállítására (A módszer)	76
5.2. Általános eljárás a dibrómszármazékok gyökös körülmények között történő előállítására (B módszer)	77
5.3. Általános eljárás a diklórszármazékok előállítására (C módszer)	77
5.4. Általános eljárás a glikozilezési reakciók kivitelezésére (D módszer)	77
5.5. A halogénadduktok és a metil-glikozidok szintézise és karakterizálása	78
5.6. Általános eljárás az 1-C szubsztituált glikálok és nukleofilek között, Lewis savak jelenlétében végbemenő átalakítások kivitelezésére (E módszer)	86
5.7. A 4-szubsztituált glikálok és a 3,4-telítetlen glikozidok szintézise és karakterizálása	87
6. Összefoglalás	93
7. Summary	96
Irodalomjegyzék	99
Publikációs lista	112

A dolgozatban alkalmazott rövidítések és azok jelentése

3,5-DNBA	3,5-dinitrobenzoeav
9-BBN	9-borabiciklo[3.3.1]nonán
absz.	abszolút/vízmentes
Ac	acetylcsoport
Ac ₂ O	ecetsav-anhidrid
ACN	acetonitril
AcOH	ecetsav
All	allilcsoport
APCI	atmoszférikus nyomású kémiai ionizáció (A tmospheric- P ressure C hemical I onization)
Ar	arilcsoport
CD	ciklodextrin
Bn	benzilcsoport
BnOH	benzil-alkohol
BnSH	benzil-merkaptán
Boc	<i>tert</i> -butiloxikarbonil csoport
Bu	butilcsoport
Bz	benzoilcsoport
CAN	cérium(IV)-ammónium-nitrát
COSY	C orrelated S pectroscop Y
Cp	ciklopentadienil anion
CTAB	cetil-trimetil-ammónium-bromid
CuAAC	Cu(I) katalizált azid alkin cikloaddíció
CSA	kámforszulfonsav
dba	dibenzilidén-aceton
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én
DDQ	2,3-diciano-5,6-diklór-1,4-benzokinon
DIBAL-H	diizobutil-alumínium-hidrid
DiPPF	1,1- <i>bisz</i> (diizopropilfoszfino)ferrocén
DKM	diklórmetán
DMAP	4-(dimetilamino)piridin
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
DPAP	2-fenil-2,2-dimetoxiacetofenon
dppb	1,4- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)bután
dtBBP	4,4'- <i>di-tert</i> -butil-2,2'-bipiridil
ESI	E lectro S pray I onization
Et	etilcsoport

Et ₂ O	dietil-éter
EtOAc	etil-acetát
EtOH	etanol
HMBC	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation
HOMO	legmagasabb energiájú betöltött molekulapálya (H ighest O ccupied M olecular O rbital)
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C oherence
KDN2en	keto-dezoxi-nonulozonsav glikál
KDO	keto-dezoxi-oktulozonsav
KDO2en	keto-dezoxi-oktulozonsav glikál
L.S.	Lewis-sav
Me	metilcsoport
MeOH	metanol
MOM	metoximetilén csoport
MS	tömegspektrometria (M ass S pectrometry)
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NCS	<i>N</i> -klórszukcinimid
Neu5Ac	<i>N</i> -acetyl-neuraminsav
Neu5Ac2en	<i>N</i> -acetyl-neuraminsav glikál
NIS	<i>N</i> -jódszukcinimid
NMI	<i>N</i> -metilimidazol
NMR	mágneses magrezonancia (N uclear M agnetic R esonance)
NOE	nukleáris Overhauser effektus (N uclear O verhauser E ffect)
NOESY	N uclear O verhauser E ffect S pectroscopy
Nu	nukleofil
osz.	oldószer
OTf	triflát (trifluormetánszulfonát) anion
PEG	polietilén-glikol
PG	védőcsoport (P rotecting G roup)
Ph	fenilcsoport
PhH	benzol
PhMe	toluol
PIDA	(diacetoxijód)benzol
PMA	foszfomolibdénsav
PMP	<i>para</i> -metoxifenil csoport
PPh ₃	trifenil-foszfín
PS	P olymer S upport
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav
r.t.	szobahőmérséklet (room temperature)

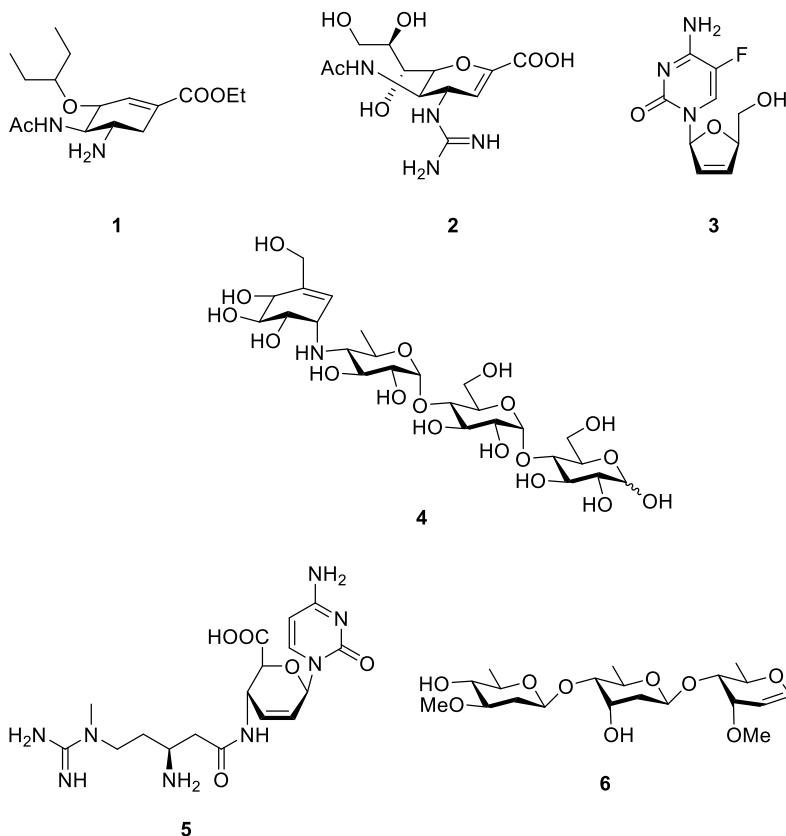
TBAF	tetrabutyl-ammónium-fluorid
TBDMS	<i>tert</i> -butyl-dimetil-szilil csoport
TBDPS	<i>tert</i> -butyl-difenil-szilil csoport
TBHP	<i>tert</i> -butyl-hidroperoxid
<i>t</i> Bu	<i>tercier</i> -butyl csoport
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butanol
TCA	triklórecetsav
TEA	trietyl-amin
TEAB	tetraetyl-ammónium-bromid
TESH	trietyl-szilán
Tf	triflil (trifluormetánszulfonil) csoport
TFA	trifluorecetsav
TFAA	trifluorecetsav-anhidrid
THF	tetrahidrofurán
TMS	trimetil-szilil csoport
TMSOTf	trimetilszilil-triflát
Ts	tozil (<i>p</i> -toluolszulfonil) csoport
VRK	vékonyréteg kromatográfia
XPhos	2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

1. Bevezetés

A szénhidrátok a természetben legnagyobb mennyiségben előforduló szerves vegyületek, melyek létfontosságú funkciókat töltenek be az élővilágban.^{1,2} Az egyik legfontosabb szerepük az élőlények számára nélkülözhetetlen energia biztosítása és annak tárolása. Az élő szervezet ellátása a működéséhez szükséges energiával legkönnyebben a szénhidrátok oxidációjával lehetséges. A növényekben leggyakrabban szacharóz, vagy keményítő formájában történik az energiatárolás, míg az állati szervezetekben a glikogén látja el ugyanezt a funkciót. A szénhidrátok legnagyobb mennyiségben vázalkotóként fordulnak elő a természetben, ugyanis energiatároló funkciójuk mellett a baktériumok, növények és egyes állatfajok váza is szénhidrátokból épül fel.

Energiatároló és vázalkotó szerepükön kívül a szénhidrátok sokrétű biológiai funkcióval rendelkeznek. Megtalálhatók minden élő sejtben és a sejtek felszínén, így résztvevői az összes fizioológias és patológias folyamatnak. Az élő sejtek felszínét borító cukorréteg, vagyis a glikokálix szerepet játszik a sejtek között lejátszódó felismerési folyamatokban és a sejtek közötti kommunikációban, így jelentőségük van az egyedfejlődésben, a sejtosztódásban, a szervezetben lejátszódó gyulladási folyamatokra és a patogén mikroorganizmusok által okozott fertőzésekre adott immunválasz kialakulásában is. A vércsoportot meghatározó vércsoport antigének tulajdonképpen a vörösvértestek felszínén megtalálható oligoszacharidok. A nukleinsavak alkotórészeként részt vesznek a genetikai információ kódolásában, tárolásában és továbbításában is. A szervezetben megtalálható szénhidrátok glikozidos kötéssel kapcsolódhatnak más, a szervezetben megtalálható molekulákhoz, melynek során glikokonjugátumokat hoznak létre.³

A kettős kötést tartalmazó szénhidrát származékok a legváltozatosabb szerkezetű és felhasználású cukormolekulák közé tartoznak. Felhasználhatók komplex szénhidrát származékok, és nem-szénhidrát típusú vegyületek sztereoselektív szintézisében szubsztrátként. A kémiai felhasználáson túl azonban számos telítetlen vagy telítetlen egységet tartalmazó cukorszármazék rendelkezik figyelemreméltó terápiás hatással is, melyek közül néhányat az 1. ábrán mutatunk be.



1. ábra: Biológiai hatással rendelkező telítetlen szénhidrát származékok

Ilyen vegyület az influenzavírus A és B okozta fertőzés kezelésére és megelőzésére alkalmazott neuraminidáz-gátló oszeltamivir (**1**), vagy a neuraminsav-analóg zanamivir (**2**), melyeket jelenleg Tamiflu® és Relenza® néven forgalmazznak.⁴ A **3** nemtermészetes L-nukleozid egységet tartalmazó származék jelentős és szelektív HIV vírus ellenes aktivitással rendelkező, reverz transzkriptáz gátló hatású vegyület.⁵

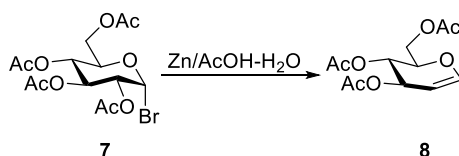
Telítetlen egységet tartalmaz a 2-es típusú cukorbetegség kezelésében alkalmazott, α -glükozidáz gátló akarbóz (**4**) is. A természetben megtalálható néhány telítetlen szénhidrát származék egyik képviselője a rizs gombás megbetegedéseit gátló nukleozid analóg vegyület a blasticidin S (**5**),⁶ illetve glikál egység található az Indiában őshonos, az indiai népi gyógyászatban gyomorbántalmak kezelésére alkalmazott *Marsdenia roylei*-ből izolált triszacharidban (**6**) is.⁷

Kutatásunk a glikálok egy szűk csoportjának, a D-glükózból és D-galaktózból előállítható, az anomer centrumon elektronszívó szubsztituenst hordozó 1-C-szubsztituált glikálok reakcióinak felderítésére irányult. Ennek során célunk volt a kettős kötés halogénnel, mint egyszerű elektrofilekkel szemben mutatott reaktivitásának vizsgálata és az átalakítások sztereokémiai lefutásának értelmezése. Ezen kívül tanulmányozni kívántuk az 1-C-szubsztituált glikálok nukleofilekkel szemben mutatott reaktivitását Lewis- és Brønsted-savak jelenlétében, a Ferrier-átrendeződés körülményei között.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Glikálok szerkezete és előállítása

A telítetlen szénhidrát származékok egy speciális csoportját alkotják a glikálok, melyekben a kettős kötés a C-1 és C-2 atomok között található.⁸ A vegyületcsalád felfedezése Fischer és Zach nevéhez fűződik,⁹ akik munkájuk során tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-bromid (**7**) és cinkpor vizes ecetsavas közegben lejátszódó redukzív eliminációs reakciójában először állították elő a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükált (**8**) (2. ábra).



2. ábra: Tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-bromid reakciója cinkkel vizes ecetsavas közegben

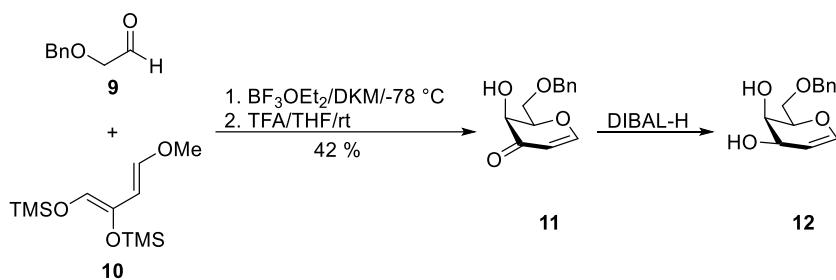
Hosszú időn keresztül ezt a módszert alkalmazták általánosan a glikálok szintézisére, azonban az alkalmazott protikus oldószer és savas közeg miatt számos esetben melléktermékek képződése mellett, alacsony hozammal voltak csak előállíthatóak a kívánt termékek.¹⁰

A vegyületcsalád széleskörű szintetikus jelentősége szükségessé tette nem savas közegben lejátszódó, aprotikus oldószert alkalmazó eljárások kidolgozását, mely körülmények alkalmazásával feltehetően visszaszorítható a melléktermékek képződése. Több módszer ismert az irodalomban,¹¹ melyekben a megfelelően védett glikozil-halogenidből kiindulva nátriummal,¹² káliummal,¹² nátrium-naftaleniddel,¹² kálium-grafittal,¹³ lítiummal cseppfolyós ammóniában,¹⁴ Cr(II) komplexekkel,¹⁵ ¹⁶ (Cp₂TiCl)₂ komplexszel,¹⁷ ¹⁸ alumínium amalgámmal,¹⁹ Zn/PEG-600/H₂O,²⁰ Zn/NaH₂PO₄,²¹ Zn/ β -CD/H₂O reagenskombinációkkal,²² cink nanorészecskéket²³ alkalmazva vagy elektrokémiai úton állítottak elő glikálokat.²⁴ ²⁵ A glikozil halogenidek mellett 1-tioglikozidokból (Gly-SR) vagy glikozil-szulfonokból (Gly-SO₂R) is lehetséges a megfelelő glikálok szintézise.²⁶ ²⁸ Ezen módszerek hátránya azonban, hogy nehezen hozzáférhető kiindulási anyagok, speciális körülmények,

erősen mérgező vagy különleges reagensek alkalmazását teszik szükségessé. Több esetben az alacsony hozam mellett hosszú reakcióidők alkalmazása szükséges, illetve a reakciók méretnövelése is sokszor igen nehézkes.

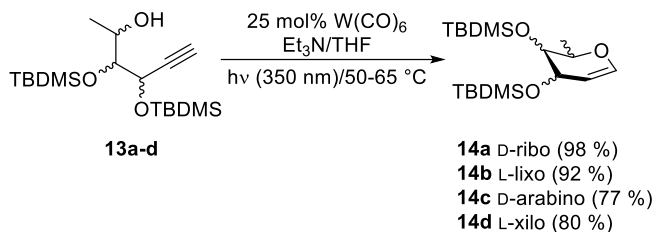
Per-*O*-acilezett glikozil-bromidokból cinkporral, 1-metilimidazol jelenlétében, EtOAc oldószerben kiváló hozammal nyerhetők a megfelelő acilezett glikálszármazékok.¹⁰ Hasonlóan jól alkalmazható ezen reakcióban a Zn/NH₄Cl/B₁₂ vitamin/MeOH²⁹ és a Zn/NH₄Cl/ACN³⁰ is.

Egyes glikálok esetén lehetőség van nem-szénhidrát alapú kiindulási anyagok felhasználásával hetero Diels-Alder reakcióban előállítani a kívánt származékokat. Danishefsky és munkatársai³¹ funkcionizált diének és aldehidek között lejátszódó cikloaddíciós reakciókat vizsgáltak. Benziloxi-acetaldehidet (**9**) reagáltattak 1,2-*bisz*(trimetil-szililoxi)-4-metoxibuta-1,3-diénnel (**10**) BF₃OEt₂ jelenlétében, majd az így nyert intermedierből TFA-as közegben MeOH eliminációt és a TMS védőcsoportok hasadását követően kapták a **11** hidroxi-enon származékot, melynek redukciója szolgáltatta a **12** 6-*O*-benzilvédett D-glikált (3. ábra).



3. ábra: 6-*O*-benzil-D-glikál előállítása hetero Diels-Alder reakciót követő redukcióval

Díaz és kutatócsoportja védett alkinol származékokból (**13a-d**) W(CO)₆ katalizátor és Et₃N bázis jelenlétében UV-fény besugárzás hatására végbemenő cikloizomerizációs reakciókban jó és kiváló hozammal állított elő glikálokat (**14a-d**) (4. ábra).³²



4. ábra: O-TBDMS védett 6-dezoxi-glikálok előállítása

2.2. A glikálok legjellemzőbb kémiai átalakításai

A glikálok jellemző átalakításai közé tartoznak a sok esetben kiváló szelektivitással lejárászó addíciós, szubsztitúciós és átrendeződési reakciók, így számos szénhidrát származék és természetes vegyület szintézise során felhasználhatók kiindulási anyagként.^{8, 11, 33, 34}

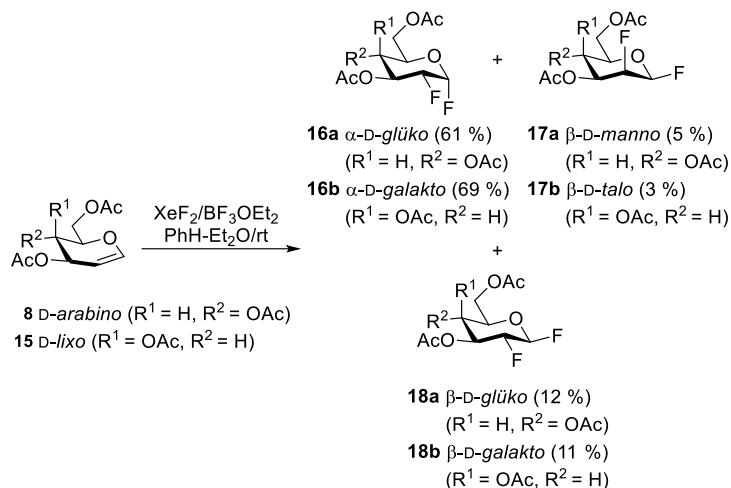
2.2.1. Addíciós reakciók

A glikálok elektrondús kettős kötése számos elektrofil addíciós reakcióban vehet részt. Az így képződő származékok lehetőséget adnak többek között természetben is megtalálható, vagy biológiai aktivitással rendelkező szacharidok előállítására is.⁸

2.2.1.1. Halogénaddíció

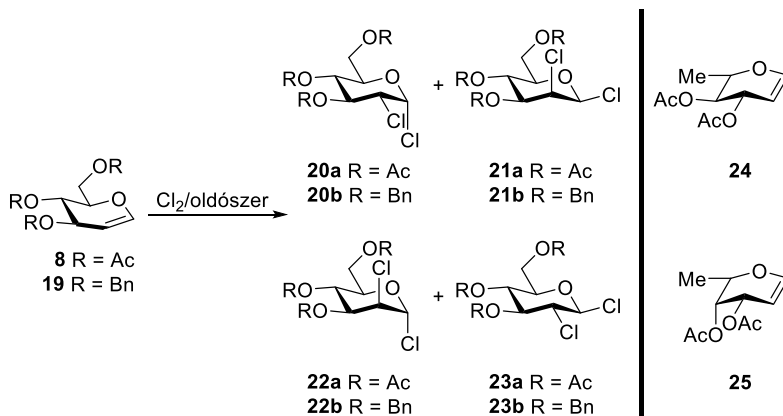
A glikálok leggyakoribb átalakításai közé tartozik halogének kettős kötésre történő elektrofil addíciója, melyet részletesen tanulmányoztak az irodalomban.^{8, 35}

A **8** D-glikált fluorral reagáltatva közepes hozammal *cisz* addíció (**16a** (35%), **17a** (26%)) játszódik le.³⁶ Jobb kitermelés érhető el XeF₂-dal BF₃OEt₂ jelenlétében, azonban ezekben az esetekben a **18** *transz* adduktok képződését is megfigyelték (5. ábra).^{37, 38}



5. ábra: Peracetilezett D-glikálok fluorozása

A **8** és **19** D-glikálok klóradddíciós reakciójában négy izomer (**20-23**) képződésére van lehetőség (6. ábra).



6. ábra: D-Arabino konfigurációjú glikálok klóradddíciója során képződő lehetséges izomerek, valamint a vizsgált L-glikálok szerkezete

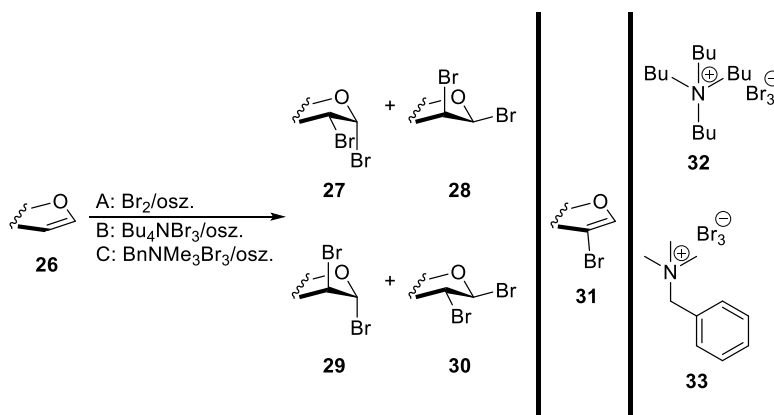
Megfigyelték, hogy a klórozás során a diasztereomerek aránya befolyásolható az alkalmazott oldószer polaritásával. Apoláris oldószereket alkalmazva a *cisz* addíció (**20, 21**), míg poláris oldószerekben a *transz* addíció (**22, 23**) a meghatározó.^{39, 41} Az oldószer polaritásának változásával a *cisz* dikloridok aránya is változik oly módon, hogy a polaritás növekedésével növekszik a β -D-manno származékok (**21a,b**) aránya.

Hasonló következtetések vonhatók le L-glikálok (**24**, **25**) klóradíciójának vizsgálatakor is.⁴²

Mukherjee és kutatócsoportja acetyl-, benzoil- és benzilvédett glikálok 1,2-diklórozását végezte el NCS/PPh₃ reagens alkalmazásával. Az alkalmazott reakciókörülmények között a reakció diasztereoszелеktivnek bizonyult, csak az α -glükó (**20**) és az α -mannó (**22**) konfigurációjú termékek képződését tapasztalták.⁴³

Az elemi brómmal elvégzett brómadíciós reakciókat több kutatócsoport is tanulmányozta eltérő konfigurációjú glikálok (**26**) és különböző védőcsoportok alkalmazása mellett.^{42, 44, 45} Megállapították, hogy a reakciók során a *transz* addíció a meghatározó, azonban a termékarányt (**27-30**) nagyban befolyásolták az alkalmazott védőcsoportok, illetve az addíció során használt oldószer is (7. ábra).⁴¹

Lafont és kutatócsoportja⁴⁶ kvaterner ammónium-tribromidokat (**32**, **33**) használt glikálok (**26**) brómozása során (7. ábra).



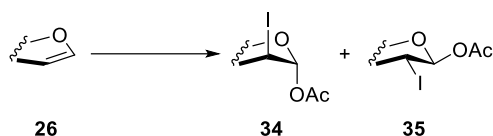
7. ábra: Glikálok brómozása kvaterner ammónium-tribromidok alkalmazásával

Megállapították, hogy kvaterner ammóniumsókkal elvégezve a reakciót nagyobb α -1,2-*transz* sztereoszелеktivitás érhető el, mint elemi bróm alkalmazásával. A módszer előnye, hogy az alkalmazott oldószer nem, a védőcsoportok és a glikál konfigurációja pedig csak kismértékben befolyásolja a termékarányt. Több esetben megfigyelték 2-brómglikál (**31**) melléktermék képződését is a reakciókban.

Peracetylizett glikálok esetén ismertek olyan eljárások is, ahol a brómot elektrokémiai úton, bromidionok (TEAB, CTAB, KBr, LiBr) oxidációjával *in situ* állítják elő.⁴⁷

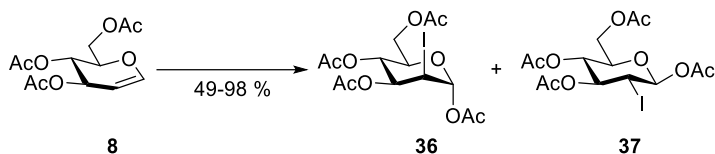
2.2.1.2. Acetoxijódozás

Glikálok (**26**) acetoxijódozási reakciójában *transz* addícióval a kettős kötés pillératomjaira egy acetoxicsoport, valamint egy jódatom épül be. Az átalakítás során 1,2-*transz*-diaxiális (**34**), vagy 1,2-*transz*-diekvatoriális (**35**) általános szerkezetekkel leírható termékek keletkeznek. (8. ábra).



8. ábra: Glikálok acetoxijódozási reakciója

A 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál (**8**) acetoxijódozási reakciójában a **36** és **37** vegyületek keletkezésére van lehetőség (9. ábra).



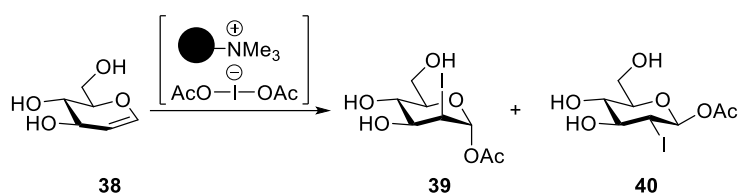
9. ábra: A 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál (**8**) acetoxijódozási reakciója

Az átalakítást 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál (**8**) esetén elvégezték többek között $I_2/tBuOH/acetát$ puffer,⁴⁸ $I_2/Cu(OAc)_2/AcOH$,⁴⁹ $PIDA/I_2/TBHP/DKM$,⁵⁰ $CAN/NaI/AcOH/ACN$,⁵¹ $NH_4I/Ac_2O/AcOH/H_2O_2/ACN$,⁵² $CuI/NaIO_4/AcOH$,⁵³ $CuI/PIDA/AcOH$,⁵³ $Me_3Si(OAc)_2/AcOH$,⁵⁴ $Me_3S^+I^-/PIDA/AcOH$,⁵⁴ $nBu_4NI/NaIO_4/AcOH$,⁵⁵ $PS-NMe_3I(OAc)_2/ACN$ ⁵⁶ körülményeket között, melynek során közepes – kiváló hozammal nyerték a **36** és **37** izomereket. A $PS-NMe_3I(OAc)_2/ACN$ alkalmazása során a **37** β -D-glükó származékot kapták főtermékként, minden más esetben α -D-*manno* szelektivitás érvényesült.

Az átalakítást kiterjesztették több acetil védőcsoportot tartalmazó D- és L-konfigurációjú glikálra is,^{54, 55}

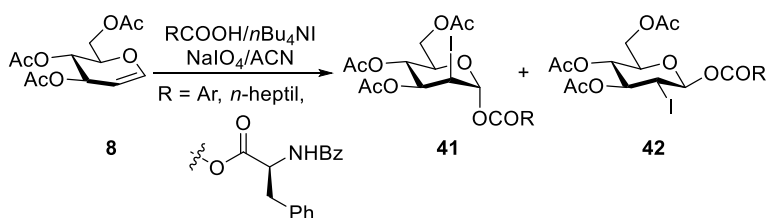
Az acetilvédett glikálok mellett egyéb észter (Bz, Ts),^{48, 51, 54, 57} éter (Me, Bn, MOM)^{50-52, 54, 56} és szililéter (TMS, TBDPS, TBDMS)^{50, 51, 58} védőcsoportokat is alkalmaztak.

Polimerhez rögzített reagens alkalmazásával sikeresen elvégezték a védetlen **38** D-glükál acetoxijódását is (9. ábra),⁵⁶ és jó hozammal (α -D-manno : β -D-glükó = 2,5 : 1) nyerték az 1-acetoxi-2-jód-származékokat (**39**, **40**).



9. ábra: A **38** D-glükál acetoxijódása polimerhez rögzített reagenssel

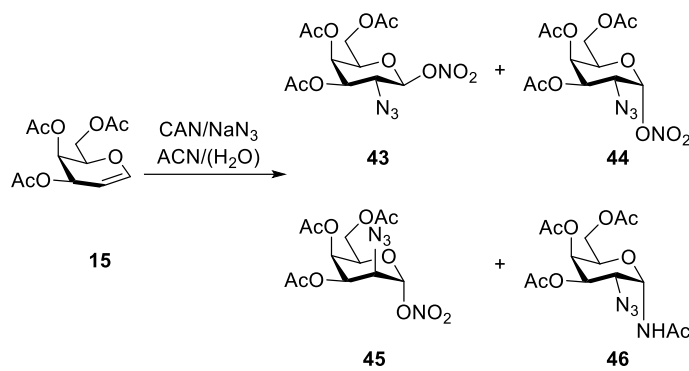
A reakciót sikeresen kiterjesztették egyéb aciloxi származékok előállítására is, amennyiben a $n\text{Bu}_4\text{NI}/\text{NaIO}_4$ reagens mellett ecetsavtól eltérő karbonsavakat alkalmaztak.⁵⁵ A reakciók során a **8** glikálból kiindulva kiváló hozammal nyerték a **41**, **42** aciloxijódott vegyületeket. A főtermék minden esetben az α -D-manno konfigurációjú származék (**41**) volt (10. ábra).



10. ábra: A 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükál (**8**) aciloxijódási reakciója

2.2.1.3. Azidonitrálás

Lemieux és Ratcliffe 1979-ben írta le a **15** 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galaktál azidonitrálási reakcióját NaN_3 és CAN jelenlétében, vízmentes ACN-ben.⁵⁹ A reakció során β -D-galakto (**43**, 53%), α -D-galakto (**44**, 22%) és α -D-talo (**45**, 8%) konfigurációjú 2-azido-1-nitrát származékokat kaptak, valamint a feldolgozás során keletkezett *N*-acetil-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-azido-2-dezoxi- α -D-galaktopiranozilamint (**46**, 10%) is izolálták (11. ábra).

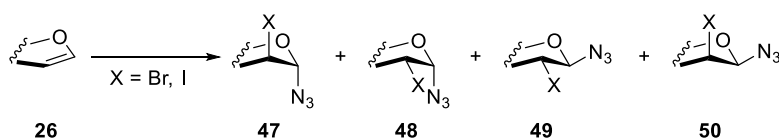


11. ábra: A 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galaktál (**15**) azidonitrálási reakciója NaN_3/CAN reagensekkel

Tanulmányozták a glikál konfigurációjának a hatását a reakció sztereoselektivitására, és azt tapasztalták, hogy *D-lixo* (galaktál) konfigurációjú glikálok azidonitrálási reakciója minden esetben jó diasztereoselektivitással szolgáltatta a *D-galakto* konfigurációjú 2-azido-2-dezoxiszármazékokat.⁶⁰⁻⁶⁴ A *D-arabino* (glükál) konfigurációjú glikálokból 4,6-*O*-acetál típusú védőcsoport alkalmazásakor jó szelektivitással állíthatók elő a megfelelő *D-glüko* konfigurációjú származékok.⁶⁵ míg nagy térkitöltésű védőcsoportok (Bn, TBDPS) esetén a szelektivitás megfordítható, a *D-manno* konfigurációjú termék képződése kerül előtérbe.^{60, 66, 67}

2.2.1.4. Haloazidálás

Glikálok (**26**) haloazidálási reakciójában a kettős kötés pillératomjaira egy azidocsoport, valamint egy halogénatom kerül. Az átalakítás során képződő termékek a **47-50** általános szerkezetekkel írhatók le. (12. ábra).



12. ábra: Glikálok (**26**) haloazidálási reakciója

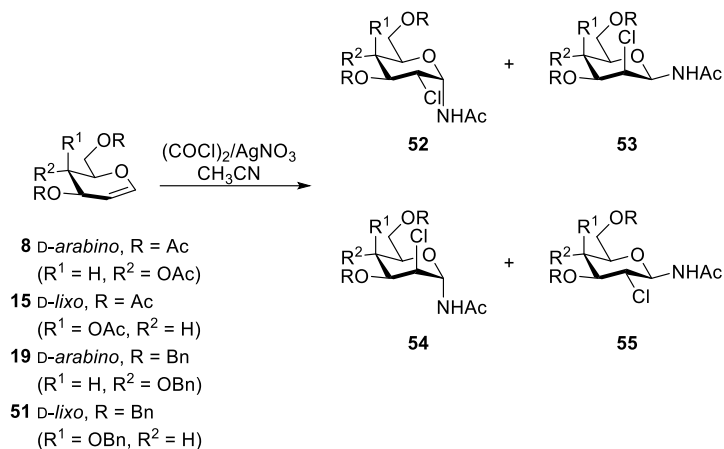
A jódaazidálási reakciók során 1,2-*trans*-diaxiális (**47**), vagy 1,2-*trans*-diekvatoriális (**49**) konfigurációjú termékek keletkeztek. Az alkalmazott reagensek köre igen széles, a reakció kiváltható $\text{NaN}_3/\text{nBu}_4\text{NI}/\text{NaIO}_4$,⁵⁵ *in situ* generált $[\text{Me}_3\text{SI}(\text{N}_3)_2]$,⁵⁴ $[\text{Et}_4\text{NI}(\text{N}_3)_2]$,⁶⁸ Oxone/KI/ $\text{NaN}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$,⁶⁹ NIS/ NaN_3 ,⁶⁹ NIS/ TMSN_3 ,⁷⁰ illetve polimerhez kötött jódaazid⁷¹ reagensek alkalmazásával is.

Brómazidálás során a **48** és **49** szerkezetekkel leírható termékek képződését tapasztalták mind NBS/ TMSN_3 ⁷⁰ mind pedig $[\text{Et}_4\text{NBr}(\text{N}_3)_2]$ alkalmazása⁶⁸ esetén.

Az **50** 1-ekvatoriális-2-axiális konfigurációjú addukt sem a bróm-, sem pedig a jódaazidálási reakciók során nem képződött.

2.2.1.5. Klóramidálás

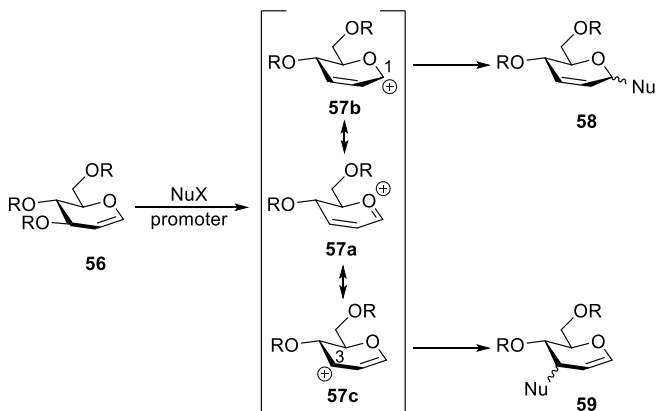
Acetil- és benzilvédett D-*arabino* (**8**, **19**) és D-*lixo* (**15**, **51**) konfigurációjú glikálok klóramidálása elvégezhető $(\text{COCl})_2/\text{AgNO}_3$ reagensekkel ACN-ben,^{72, 73} melynek során a megfelelő 1-acetamido-2-klóradduktok (**52-55**) keletkezhetnek (13. ábra). A **8** acetilvédett D-glükálból az **54** (41%) és **55** (43%), míg a **19** benzilvédett D-glükálból az **52** (41%) és **53** (39%) származékok 1 : 1 arányú keverékének képződését tapasztalták. Galaktál származékok esetén jó sztereoselektivitással, mind acetil (**15**), mind pedig benzil (**51**) védőcsoportok esetén jó hozammal (80 és 75%) kapták az **52** vegyületet, míg melléktermékként nyomokban (5%) az **55** származék jelent meg az átalakítások során.



13. ábra: D-*arabino* és D-*lixo* konfigurációjú glikálok klóramidálása

2.2.2. Ferrier-átrendeződés

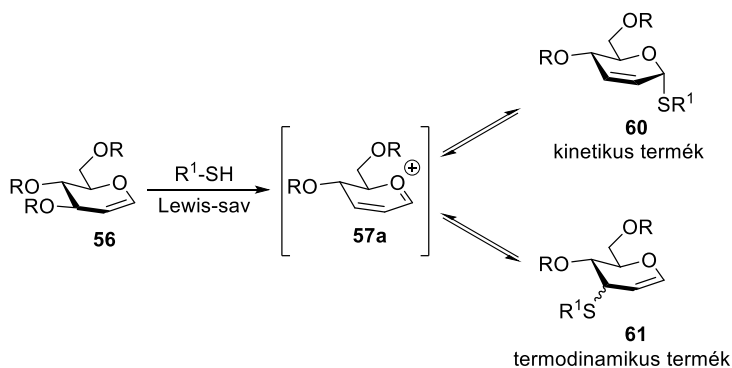
A glikálok (**56**), először Robert J. Ferrier által 1962-ben leírt,⁷⁴ 2,3-telítetlen glikozid származékokká (**58**) történő átalakításait Ferrier átrendeződésnek, vagy Ferrier (I) reakciónak nevezzük,⁷⁵ ami formálisan tekinthető egy allil átrendeződés során végbemenő nukleofil szubsztitúciónak.⁷⁶ Az első reakciók során BF₃OEt₂-ot használtak promoterként,⁷⁷ azonban az azóta eltelt időben számos reagenst sikerrel alkalmaztak az átalakításokban.⁷⁵



14. ábra: Glikálok Ferrier átrendeződése és allil szubsztitúciója

A folyamat során a promoter hatására a glikálból (**56**) egy oxikarbéniumion (**57**) intermedier képződik, melynek anomer centrumára (**57b**) történő nukleofil támadás során keletkezik a 2,3-telítetlen glikozid (**58**). Abban az esetben azonban, ha a nukleofil az **57c** forma pozitív töltést hordozó C-3 atomjára támad, akkor a megfelelő 3-szubsztituált glikál (**59**) képződik (14. ábra).⁷⁵ Ferrier körülményeket alkalmazva megjelenhet mind az **57b** és **57c** forma is, ami lehetőséget biztosít a 2,3-telítetlen glikozid (**58**) mellett a 3-szubsztituált glikál (**59**) képződésére is.

Az **58** és **59** termékek aránya összefüggésbe hozható az alkalmazott nukleofil sav-bázis tulajdonságaival, a regio szelektivitás a Pearson-féle hard-soft sav-bázis elmélet alapján magyarázható. A kísérleti eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a hard bázisok (*O*-nukleofilek, F⁻) a C-1 atomra, míg a soft bázisok (*S*-, *N*-nukleofilek) tipikusan a C-3 atomra támadnak. Ebből adódóan az oxikarbéniumion azon rezonanciaformája, melyben a pozitív töltés a C-1 atomon jelenik (**57b**) meg hard savként viselkedik, míg, ha a pozitív töltést a C-3 atom hordozza (**57c**), akkor soft savnak tekinthető. Vannak azonban olyan, főként borderline tulajdonságú bázisok (Cl⁻, N₃⁻), melyek esetén mindkét regioizomer képződésére lehetőség van.⁷⁸



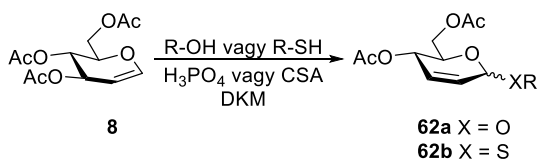
15. ábra: A Ferrier átrendeződés lehetséges termékei *S*-nukleofileket alkalmazva

Tiolok esetén megfigyelték, hogy kinetikus kontroll körülményeit alkalmazva (rövidebb reakcióidő, kis katalizátorkoncentráció) a **60** 2,3-telítetlen tioglikozid keletkezett főtermékként, míg termodinamikus kontroll körülményei között (hosszabb reakcióidő, nagy katalizátorkoncentráció) a **61** 3-tioglikál képződése volt a meghatározó (15. ábra).⁷⁸

2.2.2.1. Brønsted – sav katalizálta Ferrier-átrendeződés

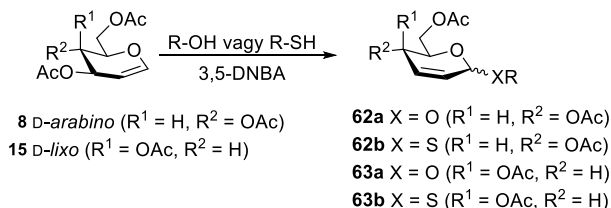
Acetilezett glikálok Brønsted – savak jelenlétében elvégzett átalakításait is részletesen tanulmányozták. Promoterként használtak többek között *p*TsOH-t,⁷⁹ TFA-t,⁸⁰ TCA-t,⁸¹ azonban az alkalmazott körülmények között csak alacsony hozammal nyerték a 2,3-telítetlen glikozid származékokat.

Ezzel szemben Liu és kutatócsoportja sikeresen alkalmazott olcsó, és könnyen hozzáférhető savakat Ferrier átrendeződési reakciókban. Munkájuk során a **8** D-glükált reagáltatták több esetben biológiai szempontból is jelentős alkoholokkal, valamint tiolokkal, H₃PO₄,⁸² vagy CSA⁸³ jelenlétében, így nyerve kiváló szelektivitással a 2,3-telítetlen α-*O*- és α-*S*-glikozidokat (**62a,b**) (16. ábra).



16. ábra: Ferrier-átrendeződés protikus savak jelenlétében

Peddinti és munkatársai 2014-es közleményükben leírják D-glikálok (**8**, **15**) *O*- és *S*-nukleofilekkel végbemenő Ferrier-átrendeződéseit, melyek során promoterként 3,5-dinitrobenzoésavat használtak.⁸⁴ Az *O*- és *S*-glikozidokat (**62**, **63**) jó és kiváló hozammal, nagy α-szelektivitással (α/β = 4 : 1 – 20 : 1) nyerték (17. ábra).



17. ábra: D-Glikálok Ferrier-átrendeződési reakciói *O*- és *S*-nukleofilekkel 3,5-dinitrobenzoésav jelenlétében

2.2.2.2. Ferrier-átrendeződés Lewis – savak jelenlétében

Lewis – savakat széles körben használnak Ferrier átrendeződési reakciókban. Több esetben nem elegendő a katalitikus mennyiségű alkalmazásuk a reakciók során,

azonban a glikálok átrendeződési reakcióiban a leghatékonyabb promoterek bizonyulnak.

Számos fém-halogenid alkalmazását írták le a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál (**8**) és benzil-alkohol között végbemenő glikozilezésben (18. ábra). Ezek többek között a SnCl₄, SnBr₄, TiCl₄, ZrCl₄, BiCl₃, FeCl₃, CeCl₃, ZnCl₂, ZnBr₂, InCl₃, RuCl₃, AuCl₃, SbCl₅, NbCl₅ és TeBr₄.^{75, 85} A legjobb eredményeket NbCl₅ alkalmazásával érték el (2 perc reakcióidő, 97% hozam) acetonitrilben, mikrohullámú aktiválást alkalmazva. A reakció során csak az α -glikozid (**64a**) keletkezését tapasztalták.⁸⁶



18. ábra: Ferrier-átrendeződés benzil-alkohollal, különböző fém-sók alkalmazásával

A fém-halogenidek mellett több esetben átmenetifém- és ritkaföldfém triflátok is jó promoterek bizonyultak ezen reakciók során. A **8** D-glükál és benzil-alkohol között végbemenő reakcióban (18. ábra) sikerrel alkalmaztak Al(III)-, Fe(III)-, Sc(III)-, Bi(III)-, Yb(III)-, Er(III)-, Dy(III)-, Cu(II)-, Zn(II)-, Y(III)-, Sm(III)-, Tm(III)- és Gd(III)-triflátot is az átalakítások során.^{75, 85} A legjobb hozamot (98%) Cu(OTf)₂ hozzáadásával acetonitrilben, szobahőmérsékleten érték el. Ebben az esetben **64a** : **64b** = 7,3 : 1 arányban keletkezett a két anomer.⁸⁷ A hozam kismértékű csökkenése mellett Fe(OTf)₃/DKM (87%),⁸⁸ Er(OTf)₃/CH₃NO₂ (90%),⁸⁹ vagy Gd(OTf)₃/ACN (92%)⁹⁰ alkalmazása esetén csak a **64a** α -anomer képződését tapasztalták.

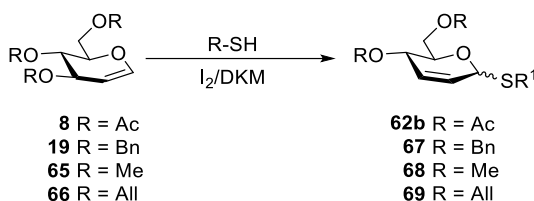
A fent említetteken kívül könnyen hozzáférhető fém-nitrátok, többek között Co(II)-, Fe(III)-, Bi(III)-, La(III)-nitrát,^{91, 92} valamint Fe₂(SO₄)₃,⁹³ vagy Mg(ClO₄)₂⁹⁴ hozzáadásával is katalizálták D-glikálok Ferrier átrendeződési reakcióit.

Az 1990-es évek közepén egymástól függetlenül Koreeda⁹⁵ és Bose^{96, 97} munkatársaival leírta a jó promoterként történő alkalmazását glikálok alkoholokkal vagy fenolokkal történő Ferrier átrendeződési reakciói során. A megfelelő *O*-

glikozidokat közepes – jó hozammal (59 – 95%), és α -szelektivitással ($\alpha/\beta = 5 : 1 - 15 : 1$) nyerték.

Cheng és munkatársai is jódot alkalmaztak promoterként acetilezett glikálok és Fmoc védett aminosavszármazékok között lejátszó átalakítások során, így nyerték közepes – jó hozammal (33 – 89%), jó α -szelektivitással ($\alpha/\beta > 9 : 1$) a megfelelő *O*-glikozidokat.⁹⁸

Reddy és munkatársai változatosan védett *D-arabino* konfigurációjú glikálok (**8**, **19**, **65**, **66**) esetén sikerrel alkalmaztak jódot, mint promotert 2,3-telítetlen *S*-glikozidok előállítására. Rövid reakcióidőket (15-30 perc) alkalmazva, szobahőmérsékleten, jó hozammal (71 – 90%) nyerték a kívánt (**62b**, **67-69**) termékeket (19. ábra).⁹⁹



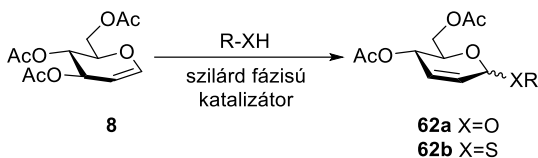
19. ábra: 2,3-telítetlen *S*-glikozidok előállítása jód promoter alkalmazásával

2.2.2.3. Heterogén körülmények között végrehajtott savkatalizált Ferrier-átrendeződés

A heterogén katalizátorok egyik nagy előnye, hogy a reakciót követően sokszor egy egyszerű szűréssel eltávolíthatók a reakcióelegyből és regenerálást követően újra felhasználhatóak. A Ferrier-átrendeződés során alkalmazott heterogén katalizátorokat általában azok Brønsted-, vagy Lewis-savasságuk, erősségük, vagy a hordozó morfológiája alapján osztályozhatjuk.⁷⁵

Az egyik leggyakrabban alkalmazott eljárás heterogén katalizátorok előállítására Brønsted-, vagy Lewis-savak adszorbeálása szilika gélre, vagy alumínium-oxidra. Sikerrel használtak többek között $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (58 – 90% hozam, $\alpha/\beta = 1 : 1 - 1 : 0$),¹⁰⁰ $\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ (73 – 100% hozam, $\alpha/\beta = 2,5 : 1 - 19 : 1$),¹⁰¹ $\text{PMA} \cdot \text{SiO}_2$ (84 – 94% hozam, $\alpha/\beta > 19 : 1$),¹⁰² vagy $\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Al}_2\text{O}_3$,

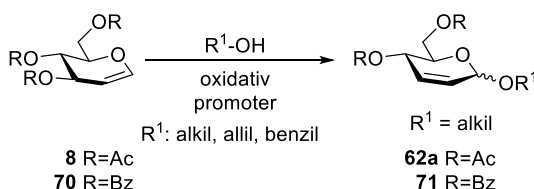
$\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{SnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ (32 – 92% hozam, $\alpha/\beta = 1 : 1 - 1 : 0$)¹⁰³ reagenseket. Ezen kívül lehetséges savas ioncserélő gyanták, pl. Amberlyst 15 (52 – 96% hozam, $\alpha/\beta = 1,2 : 1 - 1 : 0$)¹⁰⁴, vagy agyagásványok, pl. Montmorillonite K-10 (76 – 99% hozam, $\alpha/\beta = 1,1 : 1 - 7,3 : 1$)¹⁰⁵ promoterként történő alkalmazása is (20. ábra).^{75, 85}



20. ábra: Ferrier-átrendeződés hordozón rögzített katalizátorral.

2.2.2.4. Oxidatív promoterek alkalmazásával elvégzett átalakítások

Több egyelektron transzfer katalizátor alkalmazását is leírták D-glikálok (**8**, **70**) és alkoholok között végbemenő Ferrier átrendeződési reakcióiban, DDQ (91% hozam, $\alpha/\beta = 5,6 : 1$)¹⁰⁶ CAN (78 – 92% hozam, $\alpha/\beta = 3,5 : 1 - 14 : 1$)¹⁰⁷ vagy $\text{K}_5\text{CoW}_{12}\text{O}_{40} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (90 – 95% hozam, $\alpha/\beta = 6 : 1 - 9 : 1$)¹⁰⁸ alkalmazásával minden esetben jó – kiváló hozammal és α szelektivitással kapták a 2,3-telítetlen glikozidokat (21. ábra).

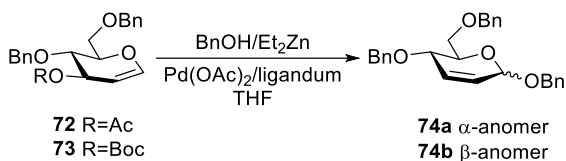


21. ábra: D-glikálok reakciója alkoholokkal oxidatív promoterek jelenlétében

2.2.2.5. Átmenetifém és azok komplexei által katalizált átrendeződés

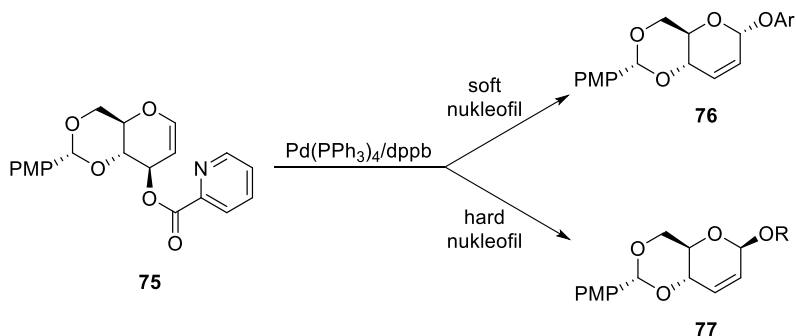
A legújabb kutatások egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek átmenetifémek, vagy átmenetifém-komplexek által katalizált Ferrier-reakciók tanulmányozására. Ezen átalakítások általában enyhe reakciókörülmények között, jó hozammal játszódnak le, míg a megfelelően megválasztott ligandummal szabályozható a képződő α - és β -glikozidok aránya.⁷⁵ Az utóbbi években több kutatócsoport foglalkozott Pd-katalizált

átrendeződési reakciókkal. Lee és kutatócsoportja a C-3 atomon OAc (**72**), vagy OBoc (**73**) csoportot tartalmazó glikálok Pd(II)-komplexek által katalizált reakcióit vizsgálta BnOH és Et₂Zn jelenlétében.¹⁰⁹ A megfelelő benzil-glikozidokat (**74**) kiváló hozammal nyerték (87 – 95%), valamint megállapították, hogy nagy térkitöltésű (dtBBP) ligandum alkalmazása a β-anomer (**74b**) (α/β < 1 : 25), míg a P(OMe)₃ az α-anomer (**74a**) (α/β = 5 : 1 – 7 : 1) képződésének kedvez (22. ábra).



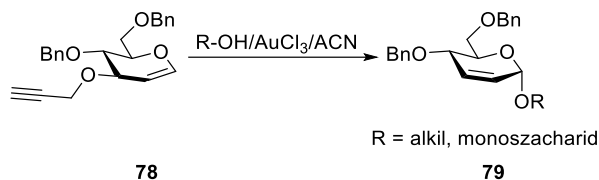
22. ábra: Pd-katalizált Ferrier átrendeződés BnOH/Et₂Zn reagenssel

Liu és munkatársai a **75** 3-*O*-pikolil csoportot tartalmazó glikált reagáltatta *O*-nukleofilekkel Pd(PPh₃)₄/dppb katalizátorrendszer jelenlétében. Soft nukleofilekkel (fenolok) az α-glikozidok (**76**) keletkezése volt kedvezményezett, míg hard nukleofilekkel (alkoholok, parciálisan védett szénhidrátok, fenoxidok), vagy Et₃N hozzáadásával a β-glikozidok (**77**) képződése került előtérbe (23. ábra).¹¹⁰



23. ábra: A **75** D-glikál Pd-katalizált Ferrier-reakciója *O*-nukleofilekkel

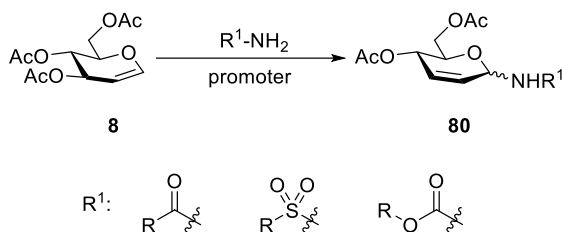
Hotha és kutatócsoportja leírta a 4,6-di-*O*-benzil-3-*O*-propargil-D-glikál (**78**) Au(III)-katalizált Ferrier-átrendeződési reakcióit különböző alkoholokkal és parciálisan védett monoszacharidokkal, amelyek során jó hozammal kapták a megfelelő α-*O*-glikozidokat (**79**) (24. ábra).¹¹¹



24. ábra: α -*O*-glikozidok előállítása Au(III)-katalizált Ferrier-átrendeződéssel

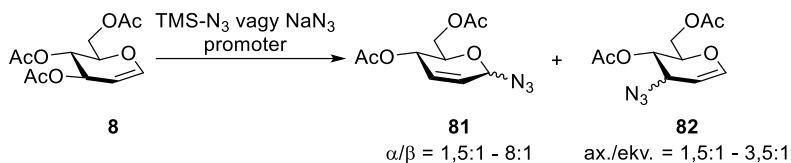
2.2.2.6. *N*-nukleofilek alkalmazása Ferrier-reakcióban

Amidokat, szulfonamidokat és karbamátokat alkalmazva nukleofilként, a **8** D-glikálból a megfelelő *N*-glikozil származékok (**80**) nyerhetők Ferrier átrendeződés során (25. ábra). A reakciókban alkalmazhatók Lewis-savak pl. $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (56 – 92% hozam, $\alpha/\beta = 5 : 1 - 15 : 1$), $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ (71 – 84% hozam, $\alpha/\beta = 9 : 1 - 1 : 0$),^{90, 112} jód (72 – 89% hozam, $\alpha/\beta = 1 : 1 - 3 : 1$),¹¹³ vagy hordozón rögzített promoterek, mint a $\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ (54 – 96% hozam, $\alpha/\beta = 4 : 1 - 9 : 1$)¹¹⁴ is.



25. ábra: Ferrier-átrendeződés a **8** D-glikál és *N*-nukleofilek alkalmazásával

TMS-N_3 ⁷⁵ vagy NaN_3 ¹¹⁵ alkalmazásával 2,3-telítetlen glikozil-azidok (**81**) előállítására van lehetőség, azonban e mellett az átrendeződött 3-azido-3-dezoxiglikálok (**82**) is képződhetnek. A kísérleti eredmények azt támasztották alá, hogy a glikozil-azidok (**81**) a kinetikus termékei a reakciónak, és az átrendeződött 3-azido-3-dezoxiglikál (**82**) pedig a termodinamikai termék és annak képződése nagyban függ az alkalmazott reakciókörülményektől. Mindkét termék esetében az azidocsoport axiális térállása a kedvezményezett (26. ábra).



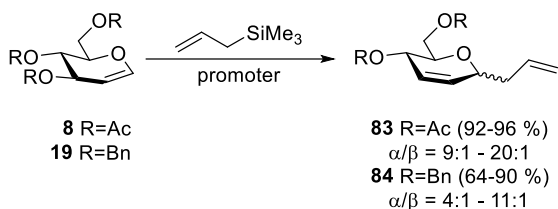
26. ábra: A **8** D-glikál reakciója azidokkal

A képződő azidoszarmazékok terminális alkinekkel CuAAC reakcióban továbbalakíthatók 1,2,3-triazol linkert tartalmazó glikokonjugátumokká.¹¹⁶

2.2.2.7. C-nukleofilek alkalmazása Ferrier-reakcióban

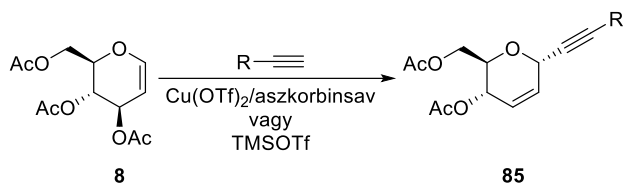
Glikálok és C-nukleofilek reakciójában 2,3-telítetlen C-glikozidok előállítására van lehetőség.¹¹⁷ Nukleofilként alkalmazható többek között allil-TMS, TMSCN, terminális alkinek, illetve azok sói, vagy aromás vegyületek. A korábbi esetekben bemutatott promoterek ezen átalakításokban is aktívnak bizonyultak.^{75, 85}

A **8** és **19** D-glikálok allil-TMS jelenlétében elvégzett Ferrier-reakcióiban (27. ábra) alkalmazhatók promoterként InBr_3 ,¹¹⁸ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$,¹¹⁹ ZrCl_4 ,¹²⁰ vagy $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$.¹²¹ Minden esetben jó hozammal (64 – 96%) és nagy α -szelektivitással ($\alpha/\beta = 4 : 1 - 20 : 1$) nyerték a megfelelő C-allil glikozidokat (**83**, **84**).



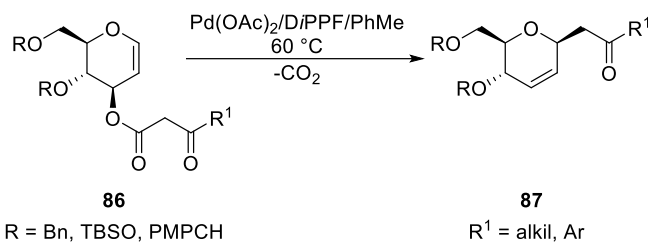
27. ábra: A **8** és **19** D-glikál reakciója allil-TMS-nal

A **8** D-glikál reakcióba vihető terminális alkinekkel $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ /aszcorbinsav reagensrendszerrel,¹²² vagy TMSOTf-tal,¹²³ melynek során C-alkinil glikozidok (**85**) állíthatók elő közepes – jó hozammal (39 – 90%). A reakciók során csak az α -anomer keletkezését tapasztalták (28. ábra).



28. ábra: A **8** D-glükál reakciója terminális alkinekkel

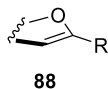
Liu és kutatócsoportja,¹²⁴ a **86** D-glikálból kiindulva egy palládiumkatalizált sztereo- és regioszeletív dekarboxilatív C-glikozilezési eljárást dolgozott ki. A reakciókat Pd(OAc)₂ katalizátort és DiPPF ligandumot alkalmazva, toluolban 60 °C-on elvégezve, közepes – jó hozammal (52 – 90%), β-szelektivitással nyerték a 2,3-telítetlen C-glikozidokat (**87**) (29. ábra).



29. ábra: Dekarboxilatív C-glikozilezési reakciók D-glikálokon

2.3. 1-C-szubsztituált glikálok

Az 1-C-szubsztituált glikálok (**88**), azok a glikálszármazékok, melyek anomer centrumán valamilyen szénatomon keresztül kapcsolódó szubsztituens található (30. ábra).¹²⁵



30. ábra: Az 1-C-szubsztituált glikálok általános szerkezete

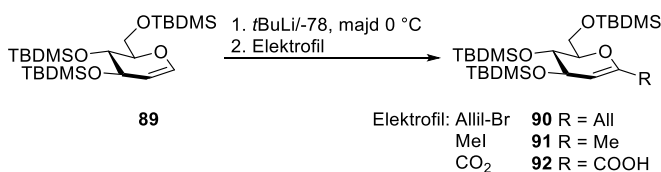
A bennük található enoléter funkció miatt sokoldalúan felhasználhatók C-glikozil-származékok,¹¹ szénhidrát mimetikumok,¹²⁶ vagy természetes vegyületek szintézisében.¹²⁷

2.3.1. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

Az 1-C-szubsztituált glikálok előállítása a legtöbb esetben a megfelelő gyűrűs szénhidrát származékból kiindulva történik, azonban lehetőség van nyílt láncú vegyületekből gyűrűzárási reakciókkal is kialakítani a kívánt vegyületet.

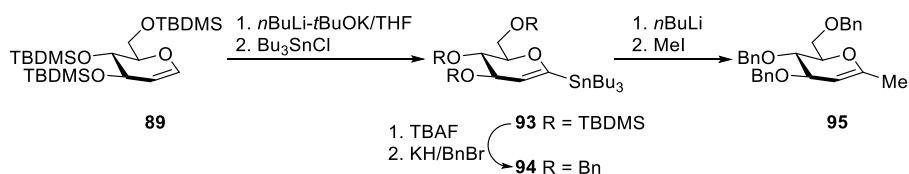
2.3.1.1. Szubsztituátlan glikálokból lítiálással¹¹

A szubsztituátlan glikálok „vinilszerű” anomer protonja viszonylagos nagy savassága lehetőséget biztosít annak deprotonálására, és az így keletkező karbanion intermedier alkalmazható C-C kötés kialakításában. A deprotonálás történhet *tert*-butil-lítiummal, és az így kapott anion C-elektrofilekkel történő reakciója a megfelelő 1-C-szubsztituált glikálokat (**90 - 92**) szolgáltatja.^{128, 129} Az átalakításban az erős bázis alkalmazása miatt a reakció végrehajtása csak szilil védőcsoportok (TBDMS, TBDPS) (**89**) alkalmazása mellett lehetséges (31. ábra).



31. ábra: TBDMS-védett D-glikál átalakítása a megfelelő 1-C-szubsztituált származékokká

A módszer alternatívája lehet, ha először 1-(tributylstannil)-glikál (**93**) kialakítása történik meg, majd az ón-lítium cserét követő elektrofil támadás szolgáltatja az 1-C-szubsztituált glikált (**95**).

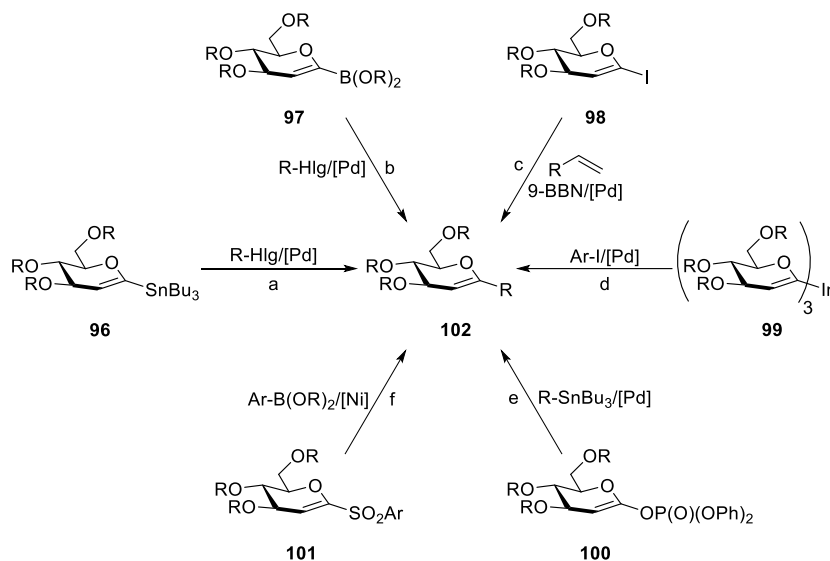


32. ábra: Benzilvédett, 1-metil szubsztituált glikál kialakítása Hanessian módszere alapján

A módszer előnye, hogy a tributilsztannil-csoport cseréje szelektíven, sokkal enyhébb körülmények között megtörténhet, így lehetőség nyílik benzil védőcsoportok (**94**) alkalmazására is (32. ábra).¹³⁰

2.3.1.2. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása keresztkapcsolási reakciókkal

Az 1-C-szubsztituált glikálok (**102**) előállítására keresztkapcsolási reakciók alkalmazásával több módon lehetséges (33. ábra). Benzil- és szililvédett 1-(tributilsztannil)-glikálok (**96**) Stille reakcióiban (a) alacsony – jó hozammal nyerhetők 1-C-szubsztituált glikálok.¹³¹⁻¹³³



33. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása keresztkapcsolási reakciókkal

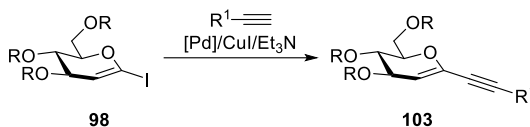
Szililvédett glikál boronsavakból vagy boronsavészterekből (**97**) aril-halogenidekkel Suzuki-Miyaura reakcióban (b) jó és kiváló hozammal állíthatók elő az 1-aryl-glikálok.^{134, 135} Parkan és munkatársai sikerrel alkalmazták a szintézismódszert a bergenin totálszintézise során is.¹³⁵

Az alkénből 9-BBN-nal előállítható alkil-boránok is kapcsolási reakcióba (c) vihetők 1-jód-glikálokkal (**98**), mely reakciókban 1-alkil-glikálok előállítása lehetséges.¹³⁶

Indiumorganikus származékok (**99**) aril-jodidokkal Pd-katalizált kapcsolási reakcióban (d) közepes hozammal alakíthatók át a megfelelő 1-arilszármazékokká.¹³⁷ Foszfátszármazékok (**100**) és ónorganikus reagensek reakciójában (e) Pd(PPh₃)₄ katalizátort alkalmazva jó hozammal nyerhetők 1-C szubsztituált glikálok.¹³⁸

Gong és munkatársai 1-arilszulfonil-glikálok (**101**) és organobór származékok Ni-katalizált Suzuki-Miyaura reakcióiban (f) állítottak elő 1-aryl-glikál származékokat.¹³⁹

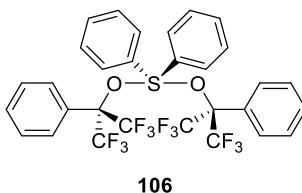
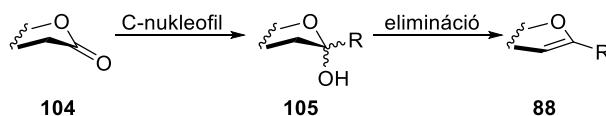
Werz és kutatócsoportja¹⁴⁰ írta le a benzil- és szililvédett 1-jód-glikálok (**98**) és terminális alkinek Sonogashira kapcsolási reakcióit (34. ábra), melyekben jó – kiváló hozammal kapták az 1-alkinil-glikálokat (**103**).



34. ábra: 1-jód-glikálok és terminális alkinek Sonogashira-kapcsolása

2.3.1.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása 2-dezoxi-laktonokból C-nukleofilekkel

1-C-szubsztituált glikálok (**88**) előállíthatók C-nukleofilek 2-dezoxi-laktonokra (**104**) történő addícióját követő vízeliminációval (35. ábra).

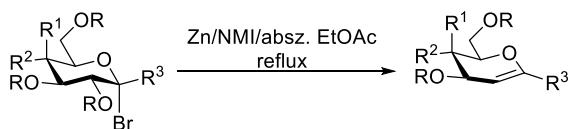


35. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása 2-dezoxi-laktonokból

Sulikowski és munkatársai fenil-magnézium-kloridot alkalmaztak C-nukleofilként, míg a dehidratálást Martin's szulfurán (**106**) reagenssel végezték el, így jó hozammal nyerték az 1-fenil-glikálokat.¹⁴¹ Holmquist és kutatócsoportja POCl₃/piridin/DKM reagenskombinációt alkalmazott a vízeliminációs reakció során.¹⁴² Martin és munkatársai 2-dezoxilaktonok (**104**) és lítiumorganikus reagensok reakciójában nyerte a **105** félacetálokat, melyekből TFAA/piridin/DMAP reagenssel állították elő a megfelelő 1-C-szubsztituált glikálokat (**88**).¹⁴³

2.3.1.4. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása C-glikozil származékok β-eliminációs reakcióiban

Per-*O*-acilezett glikozil-bromidokból (**107-112**) kiindulva Somsák és kutatócsoportja dolgozott ki redukív eliminációs módszert az anomer szénatomon elektronszívó szubsztituenst tartalmazó 1-C-szubsztituált glikálok (**113-118**) szintézisére. Az eljárás során aktivált cink és *N*-metilimidazol jelenlétében, vízmentes EtOAc oldószerben állították elő jó hozammal a megfelelő telítetlen szénhidrát származékokat (36. ábra).^{144-147, 148}



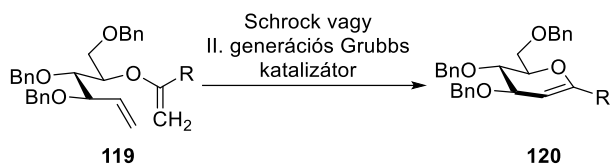
- | | |
|---|---|
| 107 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = CN | 113 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = CN |
| 108 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = CONH ₂ | 114 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = CONH ₂ |
| 109 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = COOMe | 115 R ¹ = H, R ² = OBz, R = Bz, R ³ = COOMe |
| 110 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = CN | 116 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = CN |
| 111 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = CONH ₂ | 117 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = CONH ₂ |
| 112 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = COOMe | 118 R ¹ = OAc, R ² = H, R = Ac, R ³ = COOMe |

36. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása redukív eliminációs módszerrel

2.3.1.5. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása nyílt láncú prekursorokból gyűrűzáró metatézissel

1-C-szubsztituált glikálszármazékok (**120**) előállíthatók a megfelelő nyílt láncú származékból (**119**) gyűrűzáró metatézis reakcióval Schrock, vagy II. generációs Grubbs katalizátor alkalmazásával.^{125, 149} Az első átalakítások során egyszerű alkil-

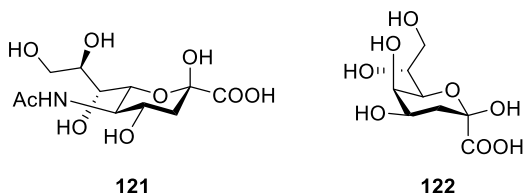
vagy arilglikálokat szintetizáltak (37. ábra),¹⁵⁰ azonban az azóta eltelt időben a módszert kiterjesztették oligoszacharidok szintézisére is.^{151, 152}



37. ábra: 1-C-glikálok előállítása gyűrűzáró metatézissel

2.3.2. 1-C-szubsztituált glikálok reakciói

Az 1-C-szubsztituált glikálok reakcióira jóval kevesebb példa található az irodalomban, mint a nem szubsztituált származékok esetén. A munkánk során vizsgált átalakítások a legtöbb esetben az irodalomban a **121** *N*-acetil-neuraminsav (Neu5Ac) vagy a **122** keto-dezoxi-oktulozonsav (KDO) származékok (38. ábra) esetén ismertek.



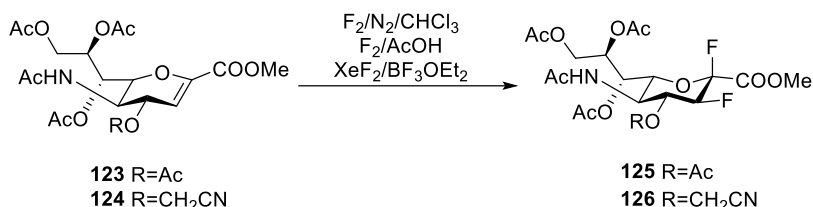
38. ábra: A Neu5Ac (**121**) és a KDO (**122**) szerkezete

Az *N*-acetil-neuraminsav (**121**) és a keto-dezoxi-oktulozonsav (**122**) származékai számos biológiai és patológiai folyamat kulcsmolekulái, így az élő szervezet legfontosabb építőelemei közé tartoznak. Reaktivitásuk és átalakításaik vizsgálata jelentős lehet a bioszintézisük, a szervezetben betöltött szerepük és metabolizmusuk megértésében.^{153, 154}

2.3.2.1. Fluoraddíció

Megfelelően védett 2-dezoxi-2,3-didehidro-*N*-acetilneuraminsav (Neu5Ac2en) származékok (**123**, **124**) *szin* addíciója során, mind F₂ gázt alkalmazva,^{155, 156} mind

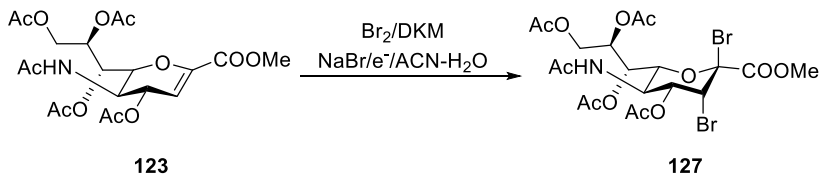
pedig $\text{XeF}_2/\text{BF}_3\text{OEt}_2$ reagenssel¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ 2-axiális-3-ekvatoriális difluorszarmazékok (**125**, **126**) állíthatók elő (39. ábra).



39. ábra: Neu5Ac2en származékok fluoraddíciós reakciója

2.3.2.2. Brómaddíció

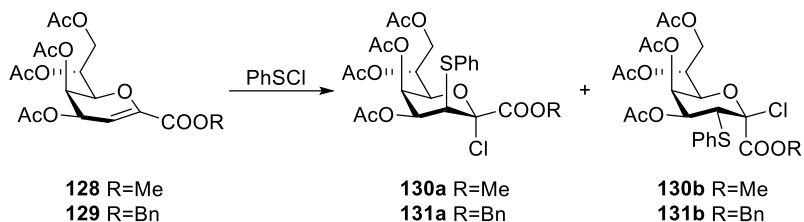
Vizsgálták Neu5Ac2en metilészter (**123**) brómaddíciós reakcióit is, melynek során jó hozammal nyerték az *anti* 2,3-diaxiális adduktokat (**127**). Reagensként elemi brómot alkalmaztak,^{157, 159-163} vagy *in situ* elektrokémiai úton NaBr-ból generálták azt (40. ábra).¹⁵⁹⁻¹⁶¹



40. ábra: Neu5Ac2en metilészter brómaddíciós reakciója

2.3.2.3. Egyéb addíciós reakciók

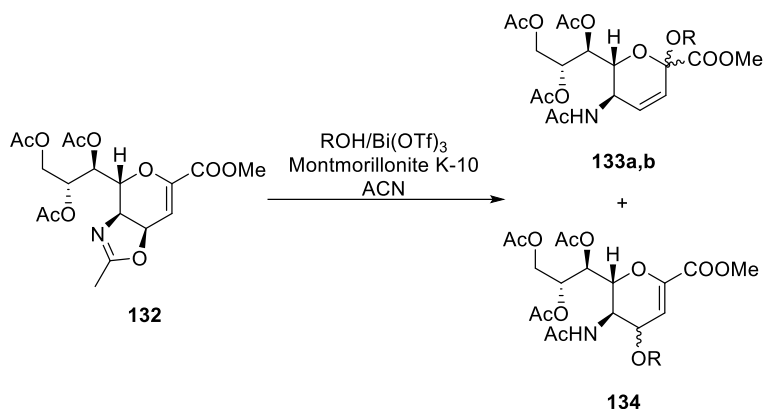
Achiwa és kutatócsoportja leírta KDO glikál észterek (**128**, **129**) reakcióját fenilszulfanil-kloriddal (41. ábra), melynek során jó hozammal (75 – 96%) nyerték a **130** és **131** 2-klór-3-fenilszulfanil adduktokat. Az átalakításokat oldószermentes közegben elvégezve csak a **130a**, **131a** 2,3-*transz*-diaxiális származékok keletkezését tapasztalták.¹⁶⁴



41. ábra: A **128** és **129** KDO glikál észterek addíciós reakciói PhS-Cl-dal

2.3.2.4. Reakciók nukleofilekkel savak jelenlétében

Ikeda és munkatársai¹⁶⁵ a Neu5Ac2en 4,5-oxazolin származékát (**132**) reagáltatták kis szénatomszámú alkoholokkal Brønsted- és Lewis-savak jelenlétében (42. ábra).

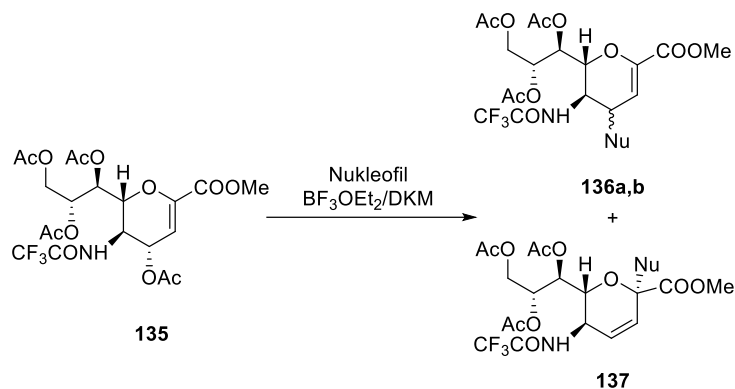


42. ábra: A **126** Neu5Ac2en származék Ferrier reakciója alkoholokkal

A lejátszódó Ferrier-reakcióban nagy β -szelektivitással nyerték a megfelelő 3,4-telítetlen *O*-glikozidokat (**133a,b**). A legjobb hozamot 40 m/m% Bi(OTf)₃ – Montmorillonite K-10 katalizátorrendszer alkalmazásával, ACN oldószerben, szobahőmérsékleten érték el. Hasonló tapasztalatokat írt le La Rocca munkatársaival,^{166, 167} azonban a hőmérséklet emelésével az allil-szubsztituált (2,3-telítetlen) származék (**134**) megjelenését is megfigyelték.¹⁶⁸

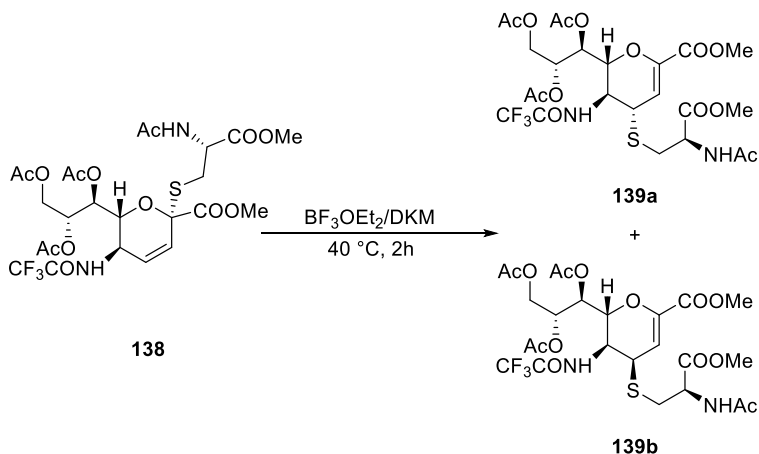
Anasztasia és kutatócsoportja¹⁶⁹ a **135** Neu5Ac2en glikálszármazék és *O*-, *S*-, *N*- és Hlg-nukleofilek, valamint TESH reakciójában, BF₃OEt₂ jelenlétében a megfelelő allil-szubsztituált származékokat (**136a,b**) állította elő jó hozammal, kiváló β -

szelektivitással. *S*-nukleofilek alkalmazása esetén azonban α -szelektivitás érvényesült, míg *O*-, és *N*-védett cisztein és TESH esetén csak a Ferrier-termék (**137**) keletkezését tapasztalták (43. ábra).



43. ábra: A **135** Neu5Ac2en származék reakciója nukleofilekkel BF_3OEt_2 jelenlétében

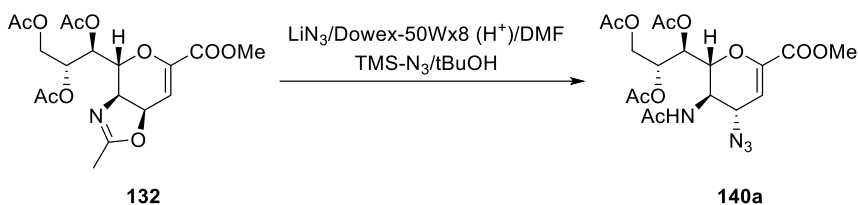
Azt is megállapították, hogy a **138** Ferrier szialozid 20 ekvivalens BF_3OEt_2 -tal átalakítható a megfelelő allil szubsztituált glikállá (**139a,b**) (44. ábra).



44. ábra: Ferrier szialozid átalakítása 4-szubsztituált Neu5Ac2en származékká

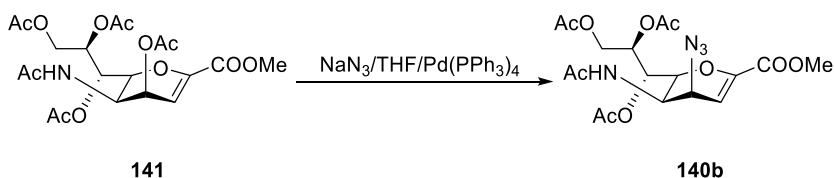
Chandler és munkatársai elvégezték a **132** vegyület átalakítását a megfelelő 4-azidoszármazékká (**140a**). Mind lítium-azid,¹⁷⁰ mind pedig TMS-azid¹⁷¹

alkalmazásával jó hozammal nyerték a **140a** vegyületet. Utóbbi körülmények alkalmazásával 600 g **132** átalakítását végezték el (45. ábra).



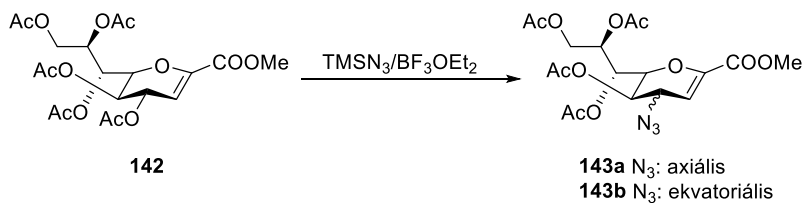
45. ábra: A **132** vegyület átalakítása a **140a** azidoszarmazékká

Kok és von Itzstein a **123** Neu5Ac2en glikál C-4 epimeréből (**141**) $\text{NaN}_3/\text{THF}/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ körülményeket alkalmazva jó hozammal állították elő a megfelelő **140b** 4-azido-szarmazékot (46. ábra).¹⁷²



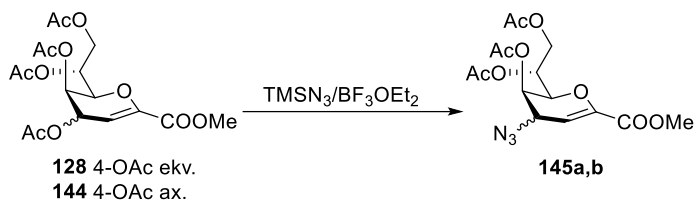
46. ábra: A **141** glikál átalakítása a **140b** 4-azido-szarmazékká

A **142** KDN2en szarmazékból TMS-aziddal BF_3OEt_2 jelenlétében, szobahőmérsékleten, hosszú reakcióidőt alkalmazva nyerték a **143a** : **143b** = 1 : 1 arányú keverékét (47. ábra).¹⁷³



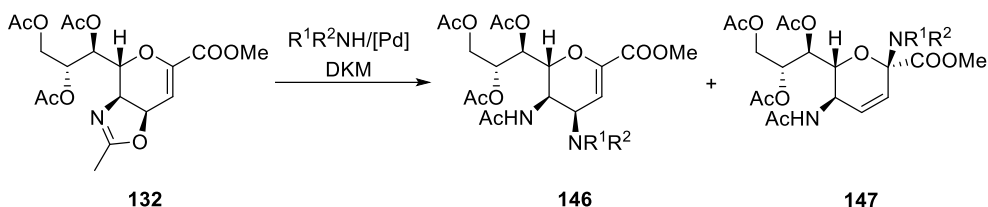
47. ábra: A peracetilezett KDN2en metilészter (**142**) reakciója TMS-aziddal

Az előzőekkel azonos körülményeket alkalmazva a peracetilezett KDO2en metilészter C-4 epimerjeinek 1 : 1 arányú keverékéből (**128**, **144**) a megfelelő 4-azidoszarmazék **145a** : **145b** = 1 : 1 keverékét kapták (48. ábra).¹⁷³



48. ábra: A peracetilezett KDO2en metilészter reakciója TMS-aziddal

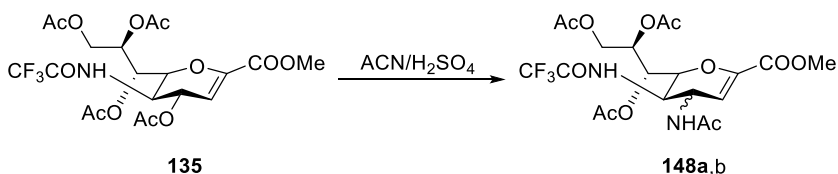
Watts és kutatócsoportja a **132** glikálból kis szénatomszámú alifás aminokkal palládiumkatalizált körülményeket alkalmazva állított elő 4-amino 2,3-telítetlen származékokat (**146**), vagy 3,4-telítetlen *N*-glikozidokat (**147**) (49. ábra).¹⁷⁴



49. ábra: A **132** Neu5Ac2en származék reakciója aminokkal Pd-katalizált körülmények között

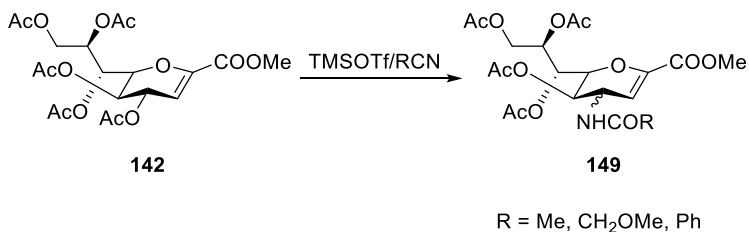
Amennyiben $\text{Pd}(\pi\text{-allil})_2(\text{Et}_3\text{P})_2$ katalizátort alkalmaztak, csak a **146** 4-szubsztituált termék keletkezését tapasztalták. Nagyobb térkitöltésű foszfinligandumot tartalmazó katalizátorok esetén $[\text{Pd}(\pi\text{-allil})_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$, $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ a **146** és **147** termékek keverékét kapták, melynek fő komponense a **147** 3,4-telítetlen *N*-glikozid volt.

A **135** Neu5Ac2en metilészterből acetonitrillel, Ritter reakcióban a megfelelő 4-acetamido-glikál (**148a,b**) ($4\alpha : 4\beta = 1 : 2$) állítható elő jó hozammal (50. ábra).¹⁷⁵



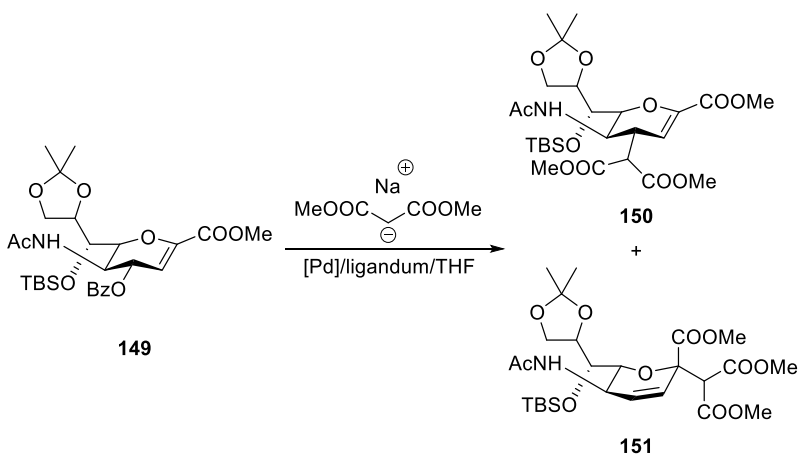
50. ábra: A **135** Neu5Ac2en származék Ritter reakciója ACN-lel

Furuhata kutatócsoportja a **142** per-*O*-acetilezett KDN2en metilészerből nitrilekkel TMSOTf jelenlétében 4-(*N*-acilamino) szubsztituált származékokat (**149**) állított elő (51. ábra).¹⁷⁶



51. ábra: A **142** KDN2en származék Ritter-reakciója

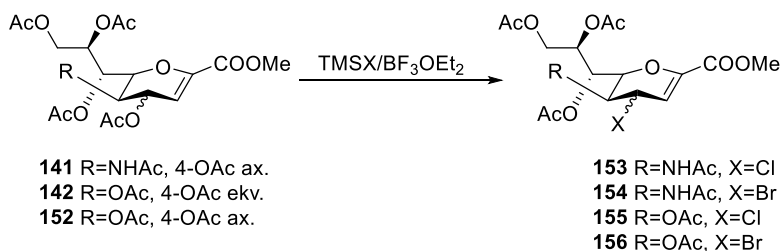
Beau és munkatársai leírták a **149** védett Neu5Ac2en metilészter reakcióját dimetil-malonát nátriumsójával palládiumkatalizált körülményeket alkalmazva, így nyerve a **150** és **151** vegyületeket (52. ábra).¹⁷⁷



52. ábra: A **149** vegyület palládiumkatalizált átalakítása dimetil-malonát nátriumsójával

A **141** 4-*epi*-Neu5Ac2en, a **142** KDN2en és a **152** 4-*epi*-KDN2en TMSX (X = Cl, Br) reagenssel BF₃OEt₂ jelenlétében átalakíthatóak a 4-halogén (Cl, Br) származékokká (**153-156**). A **141**-ből kiváló hozammal (94%) nyerték a 4-klór epimerok $\alpha/\beta = 10 : 1$ arányú keverékét. A **142** és **152** epimer keverékéből ugyanezen körülmények között a **155** származékot (56%) állították elő ($\alpha/\beta = 4 : 1$). A **154** és **156**

vegyületeket TMSBr-dal az előzőekhez hasonló módon, jó hozammal (85 – 90%) nyerték (53. ábra).¹⁷⁸

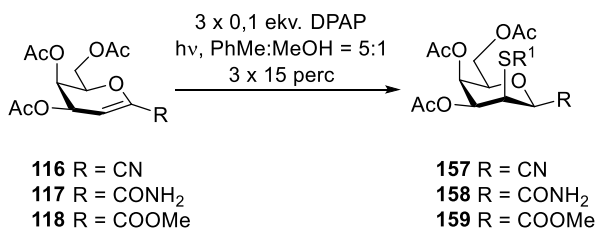


53. ábra: Neu5Ac2en és KDN2en származékok átalakítása 4-halogénvegyületekké

2.3.2.5. Gyökös addíciós reakciók

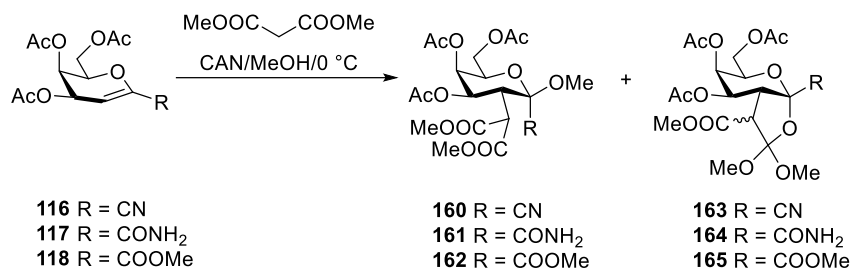
Azok az 1-C-szubsztituált glikálok, melyek az anomer szénatomukon elektronszívó csoportot tartalmaznak, a kaptodatív olefinek csoportjába tartoznak. Az ilyen típusú vegyületekben egy elektronküldő és elektronszívó csoport kapcsolódik a kettős kötés ugyanazon pillératomjához (jelen esetben az anomer centrumhoz).¹⁷⁹ Ez a szubsztitúció megváltoztatja a kettős kötés reaktivitását, és az ionos elektrofil addíciók nehezebben mennek végbe, azonban növelik a gyökök stabilitását, így ezen vegyületek jellemző átalakításai a gyökös addíciós reakciók lesznek.

Somsák és munkatársai leírták a **116-118** glikálok gyökös körülmények között elvégzett fényiniciált tioladdíciós reakcióit. Különböző tiocukrokkal, közepes és rossz hozammal nyerték a **157-159** általános szerkezettel leírható β -D-talo tiodiszacharidokat (54. ábra).¹⁸⁰ Megállapították azt is, hogy a vegyületek reaktivitása erősen függ az anomer centrumon lévő szubsztituenstől, és a $CN < COOMe < CONH_2$ irányban növekszik.



54. ábra: 1-C szubsztituált glikálok tioladdíciós reakciói

A **116-118** glikálok és malonil gyök reakciójában jó hozammal nyerték a **160-162** metil-glikozidokat, valamint a **163-165** ortoésztereket (55. ábra).



55. ábra: 1-C szubsztituált glikálok reakciója dimetil-malonáttal CAN jelenlétében

A **117** 1-karbamoil-glikálból kiindulva csak a **161** metil-glikozid keletkezését tapasztalták. A glikál oxidációs stabilitásának növekedésével a **118** 1-metoxikarbonil-glikál esetén a főtermék a **165** ortoészter volt, emellett melléktermékként megjelent a **162** metil-glikozid is, míg a **116** 1-ciano-glikál esetén csak a **163** ortoészter képződött.^{181, 182}

3. Célkitűzés

Az anomer centrumon elektronszívó csoporttal szubsztituált glikálok átalakításaira az irodalomban kevés példa található, így ezen vegyületek reaktivitásának felderítése szintetikus szempontból jelentős vegyületek előállítására adhat lehetőséget.

Vizsgálni kívántuk az 1-C-szubsztituált glikálok halogénnel, mint egyszerű elektrofilekkel elvégzett addíciós reakcióit ionos és gyökös körülmények között, valamint a kapott dihalogeno-származékok további átalakításait nukleofil szubsztitúciós, eliminációs, vagy glikozilezési reakciókban.

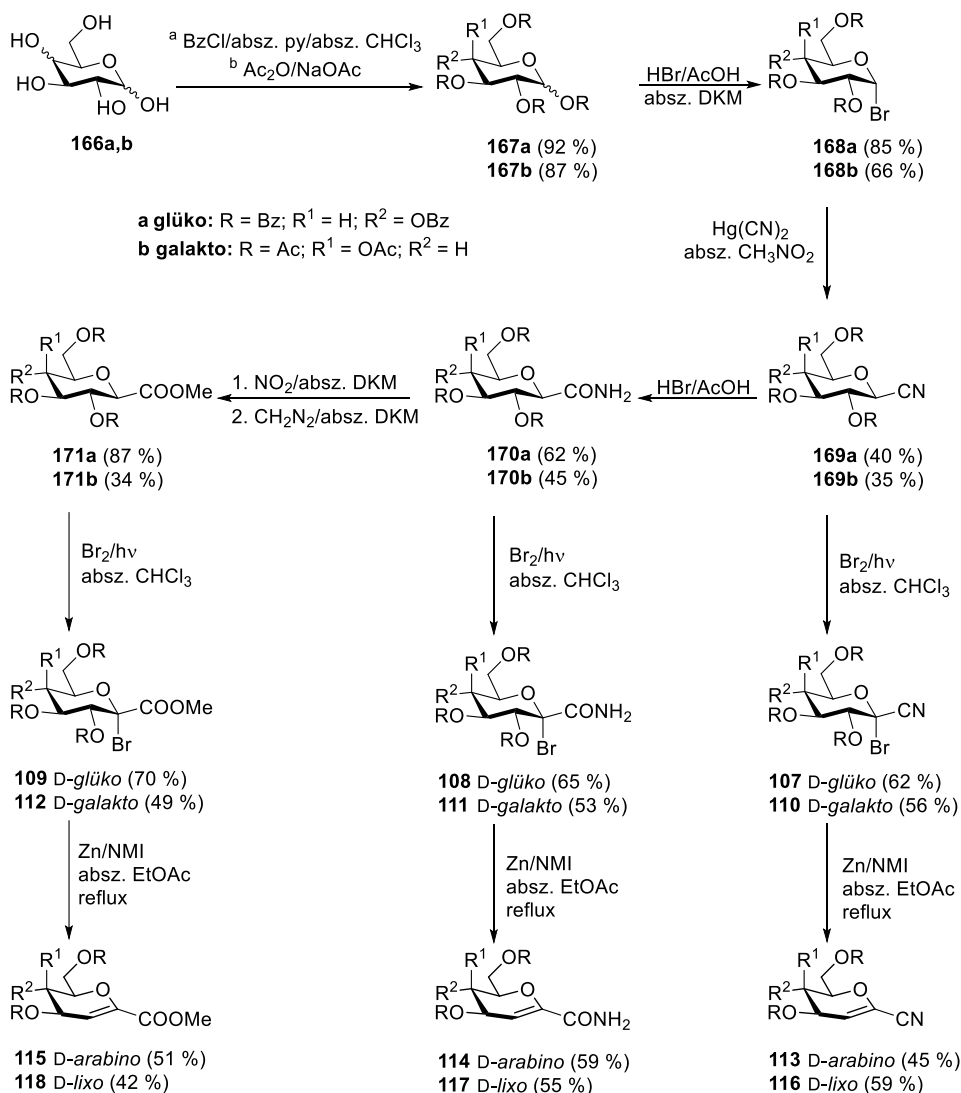
Ferrier-átrendezőési reakcióban lehetőség van 2,3-telítetlen glikozidok előállítására. Irodalmi analógiák alapján célul tűztük ki különböző nukleofilek és promoterek alkalmazásával az 1-C-szubsztituált glikálok Ferrier-átrendezőési reakcióinak a vizsgálatát, a reakciókörülmények optimalizálását, valamint az alkalmazott körülmények hatását a regio- és sztereoselektivitásra.

4. Saját vizsgálatok

4.1. 1-C-Szubsztituált glikálok halogénaddíciós és Ferrier-átrendeződési reakciói

4.1.1. Per-*O*-acilezett 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

A kiindulási anyagként alkalmazott **113-118** 1-C-szubsztituált glikálokat irodalmi módszerek alapján állítottuk elő.^{144, 146} A **113-115** *D-arabino* konfigurációjú származékok szintézise *D*-glükózból (**166a**), míg a **116-118** *D-lixo* konfigurációjú vegyületek *D*-galaktózból (**166b**) történt (56. ábra).



56. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

A reakcióút első lépésében a hidroxilcsoportok védését végeztük el. Ennek során kiváló hozammal nyertük a **167a,b** per-*O*-acilezett származékokat, melyekből jégecetes hidrogén-bromiddal kiváló és jó hozammal állítottuk elő a megfelelő **168a** glükopiranozil- és **168b** galaktopiranozil-bromidokat, amelyeket $\text{Hg}(\text{CN})_2$ -dal reagáltatva közepes hozammal kaptuk a **169a,b** glikopiranozil-cianidokat. A cianocsoportot jégecetes hidrogén-bromiddal amidcsoporttá hidrolizáltuk, így jutva a **170a,b** glikopiranozil-formamidokhoz. Az amidcsoportot NO_2 gázzal karboxilcsoporttá, majd azt diazometánnal metilészterré alakítottuk (**171a,b**). A **169-171** vegyületekből gyökös brómozással nyertük a **107-112** α -D-glikopiranozil bromidokat, melyekből redukív eliminációval állítottuk elő a **113-118** D-glikálokat.

4.2. 1-C-Szubsztituált glikálok halogénaddíciós reakciói¹⁸³

A **113-118** glikálok brómadíciós reakcióit DKM-ban, szobahőmérsékleten, közel ekvimoláris mennyiségű brómmal (1,1 ekvivalens) végeztük el (1-2. táblázat).

A **113** és **115** *O*-perbenzoilezett glikálok esetén jó hozammal a megfelelő **172a**, **174a** 2,3-*transz*-diaxiális dibrómszármazékokat kaptuk, míg a **114** glikál esetén a 2,3-*transz*-diaxiális (**173a**) és 2-axiális-3-ekvatoriális (**173b**) dibrómszármazékok 87 : 13 arányú keverékét kaptuk, melyeket oszlopkromatográfiásan nem sikerült elválasztani egymástól (1. táblázat).

1. táblázat: A *D-arabino* konfigurációjú 1-C-szubsztituált glikálok halogénaddíciós reakciói

Glikál	R	X	Reakcióidő [h] (Egyéb körülmény)	Termék (Hozam [%])	Termékeloszlás ^a
113	CN	Br	24	172a (64) ^b	
			3 (hv)	172a (97) ^c	
114	CONH ₂	Br	4	173a + 173b (89) ^{b,d}	173a : 173b = 87 : 13
			0.5 (hv)	173a (97) ^c	
115	COOMe	Br	12	174a (79) ^b	
			1,5 (hv)	174a (98) ^c	

^a A termékelegy ¹H NMR spektruma alapján. ^b Izolált hozam. ^c Nyers termék.

^d Elválaszthatatlan termékkeverék.

Az *O*-peracetilezett **117** és **118** glikálok brómaddíciós reakcióiban (2. táblázat) a **177a + 177b** (termékarány 71 : 29) és a **179a + 179b** (termékarány 96 : 4) dibrómszármazékok oszlopkromatográfiásan elválaszthatatlan keveréke keletkezett. A **116** glikálból kiindulva a **175a + 175b + 181** vegyületek 22 : 60 : 18 arányú keverékét kaptuk. A **181** képződése csak a **175b** vegyületből lehetséges, ugyanis ebben az esetben teljesül az *anti* β-elimináció sztereoelektron feltétele, vagyis a H-3 és Br-2 távozó csoportok *transz*-diaxiális helyzete. Ez arra enged következtetni, hogy a brómaddíció szelektivitást mutat a **175b** képződésének az irányába.

2. táblázat: A *D-lixo* konfigurációjú 1-C-szubsztituált glikálok halogénaddíciós reakciói

Glikál	R	X	Reakcióidő [h] (Egyéb körülmény)	Termék (Hozam [%])	Termékeloszlás ^a
116	CN	Br	16	175a + 175b + 181 (68) ^{b,d}	175a : 175b : 181 22 : 60 : 18
			2 (hv)	175b (95) ^c	
117	CONH ₂	Cl	36	176a + 176b (66) ^{b,d}	176a : 176b 44 : 56
			1	177a + 177b (77) ^{b,d}	177a : 177b 71 : 29
		Br	0.25 (hv)	177a + 177b (99) ^{c,d}	177a : 177b 80 : 20
			0.5	178a + 178b (66) ^{b,d}	178a : 178b 5 : 95
118	COOMe	Br	3	179a + 179b (88) ^{b,d}	179a : 179b 96 : 4
			0.5 (hv)	179a + 179b (98) ^{c,d}	179a : 179b 93 : 7
		Cl	2	180a + 180b (71) ^{b,d}	180a : 180b 7 : 93

^a A termékelegy ¹H NMR spektruma alapján. ^b Izolált hozam. ^c Nyerstermék.

^d Elválaszthatatlan termékkeverék.

Az 1. és 2. táblázatban összefoglalt eredmények alapján az ionos addíció főtermékei, a **116** nitril származék kivételével, a 2,3-*transz*-diaxiális izomerek.

A **113-115** *O*-benzoilvédett glikálok **116-118** *O*-acetilvédett származékokhoz viszonyított kisebb reakciókészsége a benzoil védőcsoportok szterikus árnyékolásával magyarázható. A reakciósebesség (leglassabb CN < COOMe < CONH₂ leggyorsabb) mindkét konfiguráció esetén változik a kettőskötés elektronsűrűségével. Ezt az 1-C szubsztituens elektronszívó tulajdonsága (CN > COOMe > CONH₂) határozza meg, amire a megfelelő csoportok Hammett konstans értékeiből¹⁸⁰ és a kettős kötés HOMO energiaértékeiből¹⁸² lehet következtetni.

UV fény besugárzás hatására a reakciósebesség minden esetben jelentős mértékben (4-8-szoros sebességnövekedés) nőtt (1-2. táblázat). A reakciók sebessége ezekben az esetekben is az előzőekhez hasonlóan változik az alkalmazott védőcsoporttal és az 1-C szubsztituens elektronszívó tulajdonságával, vagyis a reakciósebességet ugyanazon hatások (szterikus gát, HOMO energiaszintek) befolyásolják, mint az ionos körülmények között elvégzett reakciók esetén. A sztereoselektivitás gyökös körülményeket alkalmazva sem változott, a **113-116** vegyületek esetén a szelektivitás növekedését tapasztaltuk.

A **116-118** vegyületek klóradddícióját szobahőmérsékleten, diklórmétán Cl_2 gázzal telített oldatával végeztük el. A reakciók során a **176a + 176b** (termékarány 44 : 56), **178a + 178b** (termékarány 5 : 95) és **180a + 180b** (termékarány 7 : 93) oszlopkromatográfiásan elválaszthatatlan keverékei keletkeztek. A reakció CN szubsztituens (**116**) esetén kismértékű, míg CONH_2 (**117**) és COOMe (**118**) szubsztituens esetén nagy szelektivitást mutat a 2-axiális-3-ekvatoriális diklórszármazékok képződésének irányába.

4.3. A halogénezett termékek szerkezetének meghatározása

A 2,3-dihalogénszármazékok szerkezetét NMR és MS módszereket alkalmazva határoztuk meg. A molekulaion adduktok izotópeloszlása és a csúcsok intenzitásaránya egyértelműen bizonyította a két halogénatom jelenlétét a termékekben. A vegyületek szerkezetét ^1H NMR spektrumaik alapján, illetve a spektrális adatok hasonló szerkezetű, ismert vegyületek spektrális adataival történő összehasonlítás alapján határoztuk meg. A fontosabb spektrális adatokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. A háromkötéses csatolási állandók alapján megállapítottuk a szénhidrátgyűrű ^{13}C (D) konformációját. A C-3 atom konfigurációját a $^3J_{\text{H-3,H-4}}$ csatolási állandók alapján határoztuk meg, melynek értéke a 3-4 Hz (D-*manno*/*talo* konfiguráció), vagy a 10-11 Hz (D-*glüko*/*galakto*) tartományba esett.

Mivel nem ismertünk olyan NMR kísérletet, melyből közvetlenül meghatározható lett volna a dihalogén származékok anomer konfigurációja, így azt indirekt módon állapítottuk meg. A H-4, H-5, H-6 protonok (diklórszármazékok

esetén H-4, H-6) kémiai eltolódás értékeit összehasonlítottuk az irodalomban leírt rokon szerkezetű vegyületek, a 2,6-anhidro-heptopiranozonsav (A oszlop)¹⁸⁴⁻¹⁸⁷ és (α -D-hept-2-ulopiranozilhalogenid)onsav (B oszlop)^{146, 184, 185, 188, 189} származékok H-4, H-5, H-6 protonjainak kémiai eltolódás értékeivel. A 2,6-anhidro-heptopiranozonsav származék H-2 atomjának brómmal történő helyettesítése a H-4 és H-6 protonok kémiai eltolódásában 0,2-0,3, valamint 0,5-0,6 ppm változást eredményez (A és B oszlop) a kisebb tér irányába (downfield shift). Az irodalomban egyetlen példa ismert klórszubsztituált származéokra, ebben az esetben ~0,3 ppm eltolódás tapasztalható a kisebb tér irányába a megfelelő szubsztituálatlan vegyülethez képest.

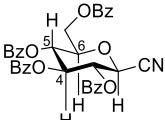
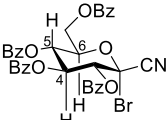
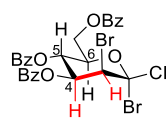
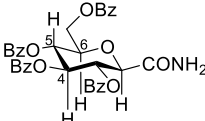
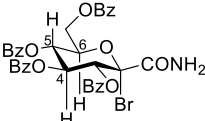
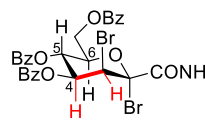
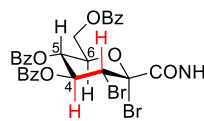
A dibrómszármazékok esetében hasonló, a kisebb tér irányába történő eltolódást figyeltünk meg összehasonlítva az A-C (H-4: 0,1-0,7 ppm, H-6: 0,4-0,7 ppm), valamint az A-D (H-4: 0,1-0,3 ppm, H-6: 0,6-0,7 ppm) oszlopban található molekulák esetén.

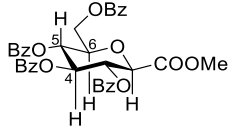
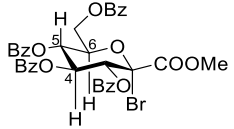
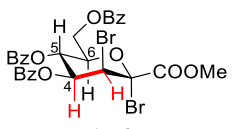
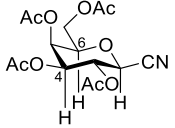
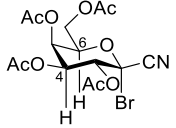
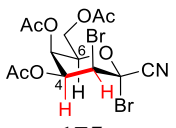
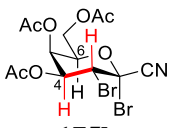
Hasonló tendenciát mutat a klóradduktok H-4 és H-6 atomjainak kémiai eltolódásváltozása is (az A-C párok esetén: H-4: ~0,6 ppm, H-6: 0,2-0,3 ppm, az A-D szerkezeteknél pedig: H-4: 0,6-0,7 ppm, H-6: 0,6-0,7 ppm), ami ezen származékok esetében is az α -D-konfigurációra enged következtetni.

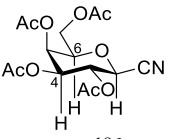
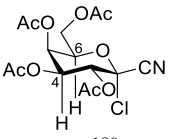
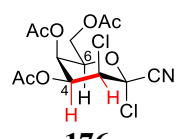
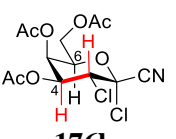
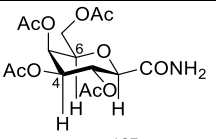
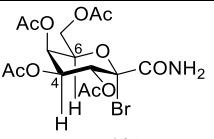
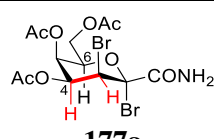
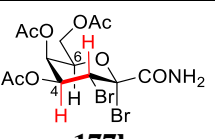
Ezen kívül a **172a-174a** vegyületeknél a H-5 atomok jelei esetében a kisebb tér irányába történő eltolódást (0,4-0,6 ppm) is megfigyeltünk az A és B oszlopban található vegyületekhez képest, ami a Br-3 axiális térállása esetén lehetséges.

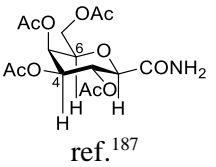
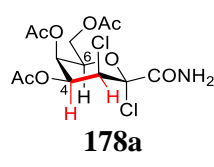
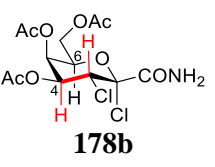
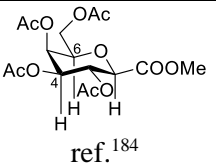
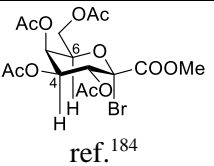
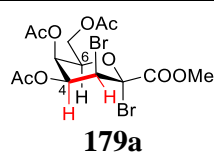
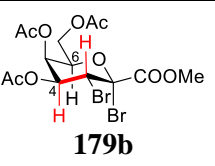
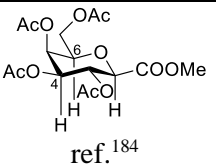
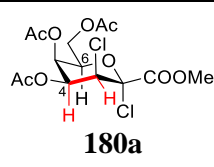
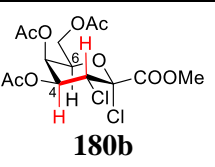
A **181** 2-bróm-galaktál tömegspektruma alapján a molekulában egyetlen brómatom jelenlétét feltételeztük. A gyűrű protonjainak kis vicinális csatolási állandói ($^3J_{4,5} = 4.7$ Hz) és a ^{13}C spektrumban megjelenő kvaterner szénatomokhoz tartozó jelek (130,9 ppm (C-2), 111,0 ppm (C-3)) egy teljesen szubsztituált kettőskötést tartalmazó félszék konformációjú gyűrű jelenlétét bizonyítják, ami összhangban van a **181** szerkezetével.

3. táblázat: Karakterisztikus ^1H NMR adatok (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz])

	A	B	C	D
	2,6-anhidro-heptopiranozonsav származék	(α -D-glüko/galakto-hept-2-ulopiranozilhalogenid)onsav származék	(2-halogén-2-dezoxi- α -D-manno/talo-hept-2-ulopiranozilhalogenid)onsav származék	(2-halogén-2-dezoxi- α -D-glüko/galakto-hept-2-ulopiranozilhalogenid)onsav származék
1.	 ref. ¹⁸⁵	 ref. ¹⁸⁵	 172a	
H-4	5.90-5.67	6.11	5.96 ($^3J_{3,4} = 3.7$)	
H-5	5.90-5.67	5.84	6.23	
H-6	4.20	4.72	4.61	
2.	 ref. ¹⁸⁵	 ref. ¹⁸⁵	 173a	 173b
H-4	5.96	6.14	6.13 ($^3J_{3,4} = 3.5$)	6.06 ($^3J_{3,4} = 10.8$)
H-5	5.80-5.60	5.81	6.30	6.06
H-6	4.20	4.72	4.64	4.78

	A	B	C	D
3.	 ref. ¹⁸⁴	 ref. ¹⁸⁴	 174a	
H-4	5.96	6.17	6.08 (³ J _{3,4} = 3.6)	
H-5	5.69	5.85	6.28	
H-6	4.18	4.77	4.69	
4.	 ref. ¹⁸⁶		 175a	 175b
H-4	5.01	5.33 (acetone- <i>d</i> ₆) ¹⁸⁸ 5.28	5.60 (³ J _{3,4} = 4.0)	5.32 (³ J _{3,4} = 11.0)
H-6	3.95	4.73 (acetone- <i>d</i> ₆) ¹⁸⁸ 4.47	4.56	4.52

	A	B	C	D
5.	 ref. ¹⁸⁶	 ref. ¹⁸⁹	 176a	 176b
H-4	5.01	5.30	5.63 (³ J _{3,4} = 3.9)	5.30 (³ J _{3,4} = 10.8)
H-6	3.95	4.54	4.59	4.59
6.	 ref. ¹⁸⁷	 ref. ¹⁴⁶	 177a	 177b
H-4	5.08	5.31	5.76 (³ J _{3,4} = 4.0)	5.39 (³ J _{3,4} = 11.2)
H-6	3.99	4.53	4.65	4.59

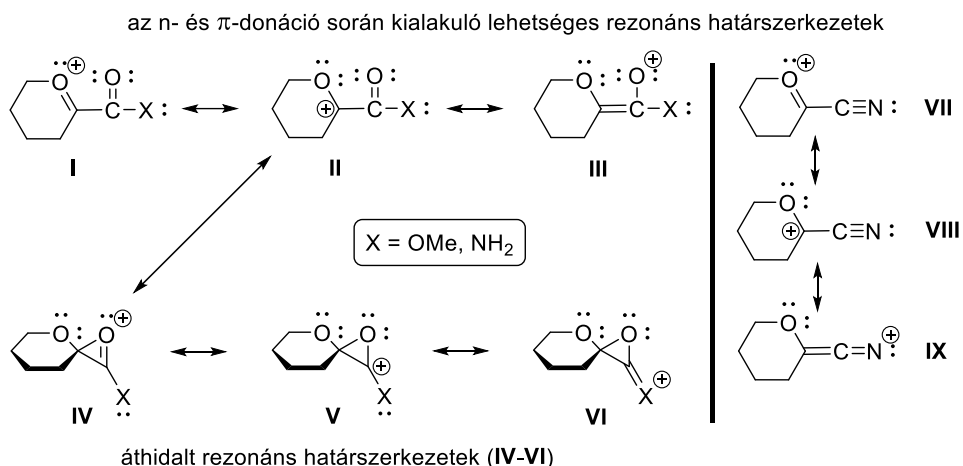
	A	B	C	D	
7.	 ref. 187		 178a	 178b	
	H-4	5.08	5.75 (${}^3J_{3,4} = 3.7$)	5.35 (${}^3J_{3,4} = 11.1$)	
	H-6	3.99	4.67	4.60	
8.	 ref. 184	 ref. 184	 179a	 179b	
	H-4	5.11	5.34	5.73 (${}^3J_{3,4} = 4.0$)	5.41 (${}^3J_{3,4} = 11.1$)
	H-6	3.95	4.53	4.62	4.62
9.	 ref. 184		 180a	 180b	
	H-4	5.11	5.73 (${}^3J_{3,4} = 3.9$)	5.36 (${}^3J_{3,4} = 11.0$)	
	H-6	3.95	4.53	4.63	

4.4. A halogénaddíció sztereoselektivitásának értelmezése

4.4.1. Ionos körülmények között

Az addíciós reakciók sztereoselektivitása az 1-C szubsztituensek elektronszívó tulajdonságán kívül az intermedier kationokat stabilizáló hatásaiktól is függ. Ezen túl a termékeloszlást a védőcsoportok és a szénhidrátgyűrű konformációja is befolyásolhatja.

Magas szintű kvantumkémiai számítások alapján, amennyiben a pozitív töltést hordozó szénatomhoz elektronszívó csoportok kapcsolódnak, rezonancia stabilizációra és áthidalt szerkezetek kialakulására van lehetőség (57. ábra).¹⁹⁰



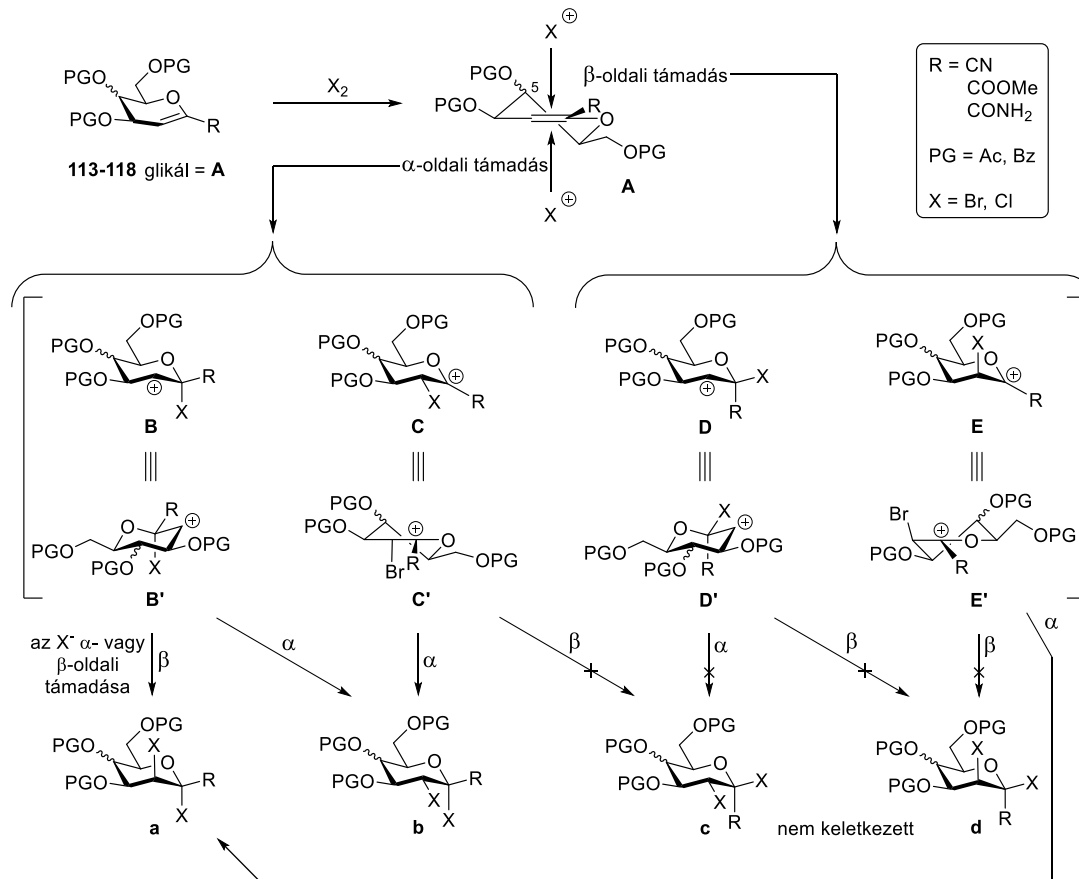
57. ábra: 1-C-szubsztituált glikozílium ionokból n- és π -elektronpárok eltolódásával kialakuló lehetséges határszerkezetek és áthidalt határszerkezetek

Gronert és Keeffe közleménye¹⁹⁰ alapján az egyes szubsztituensek stabilizáló hatása számértékkel kifejezhető (4. táblázat). Az acil és karbamoil szubsztituált kationok esetén mind a rezonancia stabilizáció, mind pedig az áthidalt szerkezetek stabilizáló hatása felléphet. A metoxikarbonil csoport stabilizáló hatása valószínűsíthetően az előbbi két csoport közé esik, míg a cianocsoport esetén áthidalt kationok kialakulására nincs lehetőség, így az destabilizáló hatással rendelkezik. Szénhidrát származékok esetén ezeken a hatásokon kívül számolni kell a gyűrűs oxigén rezonancia stabilizáló hatásával is.

4. táblázat: Releváns csoportok karbokation stabilizációs energiái [kcal/mol]¹⁹⁰

Karbokation	Kísérletes/ számolt érték	Számolt érték	
		Áthidalt forma	Rezonancia stabilizált forma
$\text{H}_3\text{C}^{\oplus}$	0	-	-
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}^{\oplus}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	67,5/58,2	-	-
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}^{\oplus}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	67,5/63,5	-	-
$\text{H}_2\text{C}^{\oplus}-\text{C}\equiv\text{N}$	-	-	-5,7
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}^{\oplus}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	-	42,1	5,3
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}^{\oplus}-\text{C}-\text{NMe}_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	-	66,1	20,1

A fenti megállapítások alapján a **113-118** glikálok halogénaddíciós reakcióinak sztereoselektivitása is értelmezhető (58. ábra). Az elektrofil támadása a glikál stabilabb, ⁵H₆ konformációjára (**A** szerkezet) történhet,^{144, 145, 191} melyből α-oldali támadás során a **B** és **C** kationok, míg β-oldali támadás esetén a **D** és **E** kationok képződésére van lehetőség. Az axiális helyzetű 5-OPG szubsztituens esetén az előbbi lehet a meghatározó, amit megerősít az a kísérleti bizonyíték, hogy a **D** és **E** kationokon keresztül keletkező **c** és **d** szerkezetű termékek megjelenését nem tapasztaltuk a reakciók során. Bár az **a** szerkezetű termék képződése az **E** kationon keresztül is lehetséges, azonban annak képződését nagy β-oldali szelektivitást mutató körülmények alkalmazásával (pl. glikálok jodidionokkal történő reakciója oxidatív körülmények között) lehetne igazolni.³⁵



58. ábra: A halogénaddíciós reakciók sztereoselektivitásának értelmezése

Az α -oldali támadás során keletkező **B** és **C** kationok relatív stabilitásainak becsléséhez több elektronikus effektust figyelembe kell vennünk. Amennyiben $R = CN$ (**113**, **116** glikálok), akkor a **B** kation **C**-hez viszonyított stabilitásának nagyobbak kell lennie, mivel a **C** ionban érvényesül a CN csoport destabilizáló hatása (lásd 4. táblázat), valamint a **B** ionban az axiális térállású X csoport az anomer effektus révén stabilizálja azt. Az X^- nukleofil **B/B'** kationra történő, α - és β -oldali támadása is termékképződéshez vezethet. Utóbbi sokkal valószínűbb lehet ekvatoriális állású 5-OPG csoport esetén, valamint ebben az esetben a X^- nemkötő párja révén stabilizálhatja a pozitív töltést a C-3 atomon.¹⁹² Ezt alátámasztja az a kísérleti megfigyelés, hogy a **113** glikálból csak a **172a** származék keletkezett. Ezzel szemben a **116** glikál brómozása során a főtermék a **175b** addukt volt, ami az axiális állású 5-OPG csoport cukorgyűrű β -oldalára kifejtett árnyékoló hatásának tulajdonítható. A **116** vegyület klórozása során a **176a** : **176b** vegyületek közel 1 : 1 arányú keverékét kaptuk, aminek magyarázata lehet, hogy a Cl kisebb mérete miatt kisebb valószínűséggel alakulhat ki áthidalt rendszer, így az α - és β -oldali támadás is lehetséges.¹⁹²

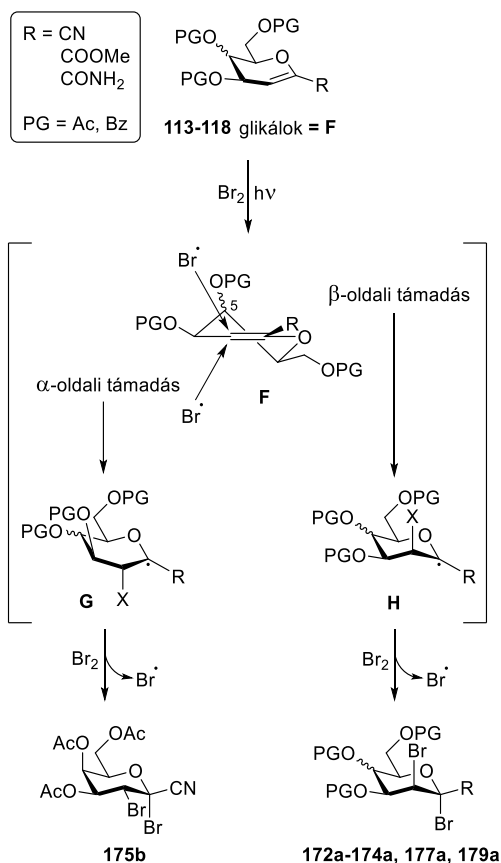
Ha $R = COOMe$ (**115**, **118** glikálok), a **B** kation stabilitása nagyobb lehet a **C** ionétól, és a CN szubsztituens esetén leírtakhoz hasonló megfontolásokkal értelmezhető a **174a** dibrómszármazék kizárólagos keletkezése a **115** glikálból, valamint a **118** vegyület esetén tapasztalt nagy szelektivitás (**179a** : **179b** = 96 : 4) is. A **118** klórozása során azonban a termékarány megfordul (**180a** : **180b** = 7 : 93), ami a **C** kationon keresztül végbemenő reakció hozzájárulásának növekedését feltételezi. Ebben az esetben valószínűleg kisebb a **B** és **C** ionok stabilitásbeli különbsége, mivel a Br-hoz képest az axiális helyzetű Cl kisebb mértékű anomer stabilizációt fejt ki a **B** ionra. A kinetikus anomer effektus miatt a nukleofil (Cl^-) támadásának a **C** kationra axiális irányból kell kedvezményezettnek lennie, ami hozzájárul ahhoz, hogy a **b** termék képződése legyen meghatározó.

Az $R = CONH_2$ esetén (**114**, **117** glikálok) a **B** és **C** stabilitásában az eddigiektől is kisebb különbség feltételezhető. Ez megnövelheti a **C** kation hozzájárulását a termékképződéshez, amit a **b** típusú termékek arányának növekedése is tükröz (**173a** : **173b** = 87 : 13 és **177a** : **177b** = 71 : 29). Egy közelmúltban megjelent

közleményben leírták, hogy szupersavas közegben a **C'** és **E'** kationok (R = H, PG = Ac mindkét esetben) 4H_5 és ${}^3H^4$ konformációban léteznek.¹⁹³ Ha a **C** és **E** kationok (R = COOMe, CONH₂) preferált konformációja egy ehhez hasonló félszék lenne, akkor az X⁻ nukleofil sztereoelektronikusan kedvezményezett irányból történő támadása a **b** és **a** típusú termékek képződését eredményezné. A **117** glikál klórozása során keletkező termékek aránya (**178a** : **178b** = 5 : 95) hasonlónak bizonyult a **118** (R = COOMe) esetén tapasztaltnak, ezért az ott leírtak ebben az esetben is alkalmazhatók.

4.4.2. Gyökös körülményeket alkalmazva

Amennyiben a brómozást UV-fény besugárzás alkalmazása mellett végeztük el, a szelektivitás tovább nőtt az ionos körülmények között képződő főtermékek (**172a-174a**, **175b**, **177a**, **179a**) irányába. A gyök a kettőskötés sztérikusan kevésbé gátolt pillératomjára támad, melynek iránya a Bürgi-Dunitz trajektóriával értelmezhető (59. ábra, **F**)¹⁹⁴. Ennek során a **G** és **H** kaptodatív gyökök keletkeznek, melyek valószínűleg a per-*O*-acetilezett megfelelőikhez (PG = Ac, X = OAc) hasonlóan ${}_{3,6}B$ és 5C_2 konformációval rendelkeznek, melyekből a glikozil-gyökökre jellemző α -oldali brómabsztrakcióval keletkezhetnek a megfelelő termékek (59. ábra).¹⁹⁵



59. ábra: A gyökös brómaddíciók lehetséges mechanizmusa

A brómgyök glikálra (**F**) történő α - vagy β -oldali támadását főként a gyűrű szubsztituenseinek szterikus árnyékoló hatása befolyásolhatja. Emiatt, különösen az axiális 5-OPG csoportot tartalmazó glikálok esetén, a brómgyök α -oldali támadása lenne várható, azonban csak egyetlen termék (**175b**) képződését tapasztaltuk a **G** intermedien keresztül. A többi származék keletkezése csak a **H** glikozilgyökön keresztül lehetséges. Glikálok, ezen belül a **113-118** vegyületek esetén is ismertek olyan átalakítások, ahol a szénhidrátgyűrű mindkét oldalára megtörténik a gyök támadása,^{35, 180, 182} azonban szokatlan, hogy nagyon hasonló szubsztrátok ennyire eltérő módon viselkednek egyazon típusú reakcióban. Mindazonáltal úgy tűnik, hogy ezekben a reakciókban a brómgyök β -oldali támadása inkább szabályszerűség, nem pedig kivétel. Ez hasonlíthat a β -szelektivitást mutató, szubsztituátlan glikálok jodidionokkal, oxidatív körülmények között elvégzett átalakításaihoz, melyek során

nem kizárt, hogy jódgyökök jelennek meg és azok támadása történik meg a kettőskötésre.³⁵

4.5. A dibrómszármazékok alkalmazása glikozilezési reakciókban

A **172-174** dibromidokat a megfelelő metil-glikozidokká alakítottuk át MeOH-lal, AgOTf promoter jelenlétében (5. táblázat).

5. táblázat: Metanol glikozilezése a **172-174** dibrómszármazékokkal

Kiindulási vegyület	R	Termék (Hozam [%])
172a (Br-3 axiális)	CN	182a (75)
173a + 173b (87 : 13/Br-3 ax : ekv)	CONH ₂	183a + 183b (84, Br-3 ax : ekv = 87 : 13 ^a) ^b
174a (Br-3 axiális)	COOMe	184a (76)

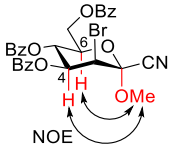
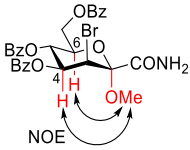
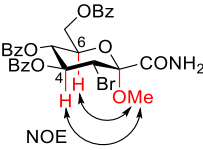
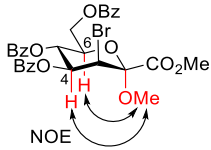
^a A termékelegy ¹H NMR spektruma alapján. ^b Nem teljesen elválasztható keverék. A **183b** vegyület 8% hozammal tisztán izolálható.

Az átalakítások során jó hozammal nyertük a **182a** és **184a** glikozidokat. A **173a + 173b** keverékből a kiindulással megegyező arányban nyertük a **183a + 184b** vegyületeket. A reakciókban minden esetben α-glikozidok keletkeztek, ez a kísérleti tapasztalat összhangban van a Neu5Ac és KDO dibromidok esetén leírtakkal.^{159, 161, 162}

4.6. A metil-glikozidok szerkezetének meghatározása

A **182-184** glikozidok α(D) konfigurációját a OMe csoport protonjai és a H-4, valamint H-6 protonok között fellépő nukleáris Overhauser effektus alapján bizonyítottuk (6. táblázat).

6. táblázat: A 182-184 karakterisztikus ^1H NMR adatai (δ [ppm], J [Hz])

				
	182a	183a	183b	184a
H-4	5.69 $^3J_{3,4} = 3.8$	5.89 $^3J_{3,4} = 3.7$	6.08 $^3J_{3,4} = 10.7$	5.80 $^3J_{3,4} = 3.9$
H-6	4.29	4.34	4.34	4.34
MeO	3.72	3.45	3.50	3.41

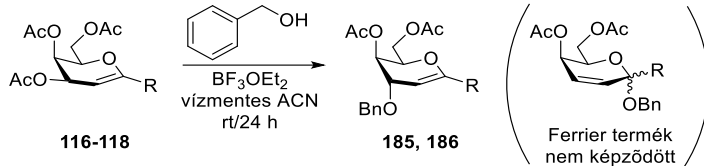
4.7. A 174a dibrómszármazék egyéb átalakítási lehetőségeinek a vizsgálata

Különböző körülményeket alkalmazva vizsgáltuk a **174a** vegyület nukleofil szubsztitúciós és eliminációs reakcióit (NaI/aceton/rt, $\text{NaN}_3/\text{DMSO}/\text{rt}$, KSCN/aceton/18-korona-6, tiokarbamid/aceton/reflux, KSAc/DMF-DKM/rt, AgF/ $\text{CH}_3\text{CN}/\text{rt}$; DBU/DKM/ $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{aceton}/\text{reflux}$, tBuOK/ $\text{Et}_2\text{O}/-15\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$) azonban az összes esetben a **115** glikál képződését tapasztaltuk. Lubineau és Queneau hasonló szerkezetű dibrómszármazékok Bu_3SnH -del benzolban történő forralását követően hasonló kísérleti tapasztalatot írt le.¹⁹⁶ Ezen kívül az irodalomban fellelhetőek példák, melynek során nukleofil szubsztitúciós és eliminációs körülményeket alkalmazva, redukív elimináció játszódik le.¹⁹⁷ Talán ez is magyarázhatja, hogy az irodalomban a Neu5Ac és KDO dibrómszármazékok glikozilezési reakcióin kívül más átalakításaikat nem írták le.

4.8. 1-C-szubsztituált glikálok reakciói nukleofilekkel a Ferrier-átrendeződés körülményei között¹⁹⁸⁻²⁰⁰

A **116-118** glikálok reaktivitását vízmentes ACN-ben, ekvimoláris mennyiségű BnOH-lal ekvimoláris mennyiségű BF_3OEt_2 hozzáadása mellett vizsgáltuk (7. táblázat).

7. táblázat: 1-C-szubsztituált glikálok reakciója BnOH-lal^a



Kiindulási vegyület	R	Konverzió ^b (%)	Termék	Korrigált hozam ^{c,d} (%)
116	CN		Nincs reakció	
117	CONH ₂	58	185	36
118	COOMe	65	186	12

^aReakciókörülmények: Glikál (100 mg, 1 ekv.), BnOH (1 ekv.), BF₃OEt₂ (1 ekv.) 2.5 ml vízmentes ACN-ben N₂ atmoszférát alkalmazva, szobahőmérsékleten, 24 óra reakcióidő alatt. ^bA visszanyert kiindulási anyag alapján. ^cA hozamot a konverzióval korrigáltuk. ^dÍzolált hozam

A **117** 1-karbamoil- és a **118** 1-metoxikarbonil glikálok esetén a várt 2,3-telítetlen *O*-glikozidok helyett, közepes konverzióval és alacsony hozammal nyertük a **185** és **186** allil-szubsztituált vegyületeket. A **116** 1-ciano-glikál esetén nem tapasztaltunk átalakulást.

Ezt követően a **117** 1-karbamoil-glikál és BnOH reakciójában vizsgáltuk különböző Lewis savak konverzióra és hozamra gyakorolt hatását (8. táblázat). A legnagyobb konverziót TMSOTf alkalmazása esetén értük el, azonban a reakcióelegy VRK-s követése során detektált nagymennyiségű startponti bomlástermék mellett alacsony korrigált hozammal nyertük a **185** származékot. Hasonló kísérleti tapasztalatokat figyeltünk meg AlCl₃, BCl₃ és BBr₃ esetén is, azonban ezekben az esetekben minimális mennyiségű termék képződését tapasztaltuk, míg CF₃COOH, ZnCl₂, InCl₃, Cu(OTf)₂, AgOTf, Sc(OTf)₃, Y(OTf)₃, Pd(TFA)₂ és Pd₂(dba)₃/XPhos/TEA promoterek alkalmazása esetén nem tapasztaltunk átalakulást. TiCl₄, FeCl₃ és I₂ használtakor a BF₃OEt₂-tal összevethető, vagy kevéssel nagyobb hozammal kaptuk a **185** benziloxi szubsztituált terméket.

8. táblázat: A 117 glikál reakciója BnOH-lal különböző Lewis savak jelenlétében^a

	Lewis sav	Konverzió ^b (%)	Korrigált hozam ^{c,d} (%) ^a
1	TMSOTf	87	19
2	AlCl ₃	26	2
3	BCl ₃	32	3
4	BBr ₃	70	6
5	TiCl ₄	33	53
6	FeCl ₃	34	36
7	I ₂	55	42
8	BF ₃ OEt ₂	58	36

^aReakciókörülmények: Glikál (100 mg, 1 ekv.), BnOH (1 ekv.), BF₃OEt₂ (1 ekv.) 2.5 ml vízmentes ACN-ben N₂ atmoszférát alkalmazva, szobahőmérsékleten, 24 óra reakcióidő alatt. ^bA visszanyert kiindulási anyag alapján. ^cA hozamot a konverzióval korrigáltuk. ^dIzolált hozam

A további optimalizálási reakciók során, I₂ és TiCl₄ promoter alkalmazása mellett, vizsgáltuk a hőmérséklet és a BnOH mennyiségének reakcióra gyakorolt hatását (9. táblázat). Jód promoter esetén a BnOH mennyiségének növelésével a hozam értéke folyamatosan csökkent, 10 ekvivalens alkalmazása esetén komplex reakcióelegyet kaptunk. A nukleofil mennyiségének növelése ezen kívül a reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítását is megnehezítette, valamint több ekvivalens alkalmazása esetén szennyezőként is megjelent a termékben. A hőmérséklet növelése is a hozam csökkenését eredményezte, már 50 °C-on komplex reakcióelegy képződését tapasztaltuk.

TiCl₄ promoter jelenlétében a reakcióhőmérsékletet lecsökkentettük –20, valamint 0 °C-ra, azonban ezekben az esetekben nem tapasztaltunk átalakulást. A hőmérséklet növelése kevésbé drasztikus mértékben, de a jóddal elvégzett reakciókkal

analóg módon, a konverzió növekedése mellett az izolált hozam csökkenését eredményezte.

9. táblázat: A BnOH mennyiségének és a hőmérséklet reakcióra gyakorolt hatása^a

Lewis sav	Alkalmazott BnOH	T (°C)	Konverzió ^b (%)	Korrigált hozam ^{c,d} (%) ^a
	1 ekv.	rt	55	42
	2 ekv.	rt	73	34
	5 ekv.	rt	88	18
I ₂	10 ekv.	rt	Komplex reakcióelegy	
	1 ekv.	50 °C	Komplex reakcióelegy	
	1 ekv.	reflux	Komplex reakcióelegy	
	1 ekv.	-20 °C	Nincs reakció	
	1 ekv.	0 °C	Nincs reakció	
TiCl ₄	1 ekv.	rt	33	53
	1 ekv.	50 °C	53	43
	1 ekv.	reflux	60	32

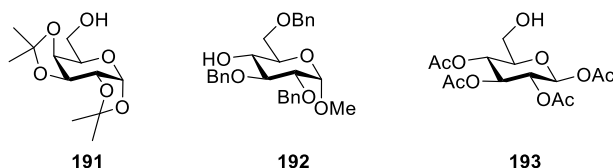
^aReakciókörülmények: Glikál (100 mg, 1 ekv.), BnOH, Lewis sav (1 ekv.) 2.5 ml vízmentes ACN-ben N₂ atmoszférát alkalmazva, a megadott hőmérsékleten, 24 óra reakcióidő alatt. ^b A visszanyert kiindulási anyag alapján. ^cA hozamot a konverzióval korrigáltuk. ^dIzolált hozam

Az eddigi eredményeket figyelembe véve a további reakciókat vízmentes ACN-ben, 1 ekvivalens Lewis sav és 1 ekvivalens nukleofil alkalmazásával végeztük el, és bővítettük az alkalmazott nukleofilek és glikálok körét is.

A **118** D-*lixo* konfigurációjú glikál és allil-, valamint propargil-alkohol reakciójában alacsony hozammal a megfelelő 4-*O*-allil- (**187**) és 4-*O*-propargil-glikál (**188**) keletkezett (10. táblázat, 1-2. sor), míg benzil-tiollal elvégezve a reakciót,

három, oszlopkromatográfiásan egymástól elválaszthatatlan vegyület keverékét kaptuk.

A **117** *D-lixo* konfigurációjú glikált fenollal reagáltatva TiCl_4 promoter alkalmazásakor a **189** 4-klór-, míg BF_3OEt_2 esetén a **190** 4-acetamido származék keletkezését tapasztaltuk (10. táblázat, 3-4. sor), ami párhuzamba állítható az irodalomban korábban leírt reakciókkal.^{175, 201} Amennyiben az átalakítás során részlegesen védett szénhidrát származékokat használtunk *O*-nukleofilként (60. ábra), egyetlen esetben sem kaptuk a 3,4-telítetlen *O*-glikozidokat (Ferrier termék), sem pedig a megfelelő 4-szubsztituált glikálokat. Az 1,2,3,4-di-*O*-izopropilidén- α -*D*-galaktopiranoz (**191**) és a metil 2,3,6-tri-*O*-benzil- α -*D*-glükopiranozid (**192**) esetén csak a kiindulási vegyületek bomlástermékeinek képződését detektáltuk a reakciók VRK-s követése során, míg a **193** 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -*D*-glükopiranozából a **194** 1,6-anhidro-glükóz keletkezett (10. táblázat, 5. sor).

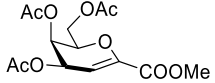

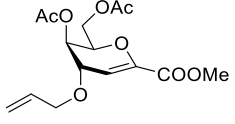
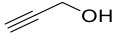
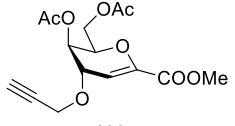
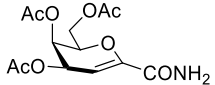
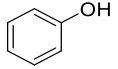
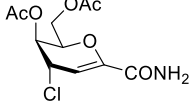
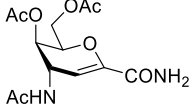
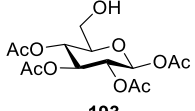
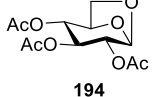


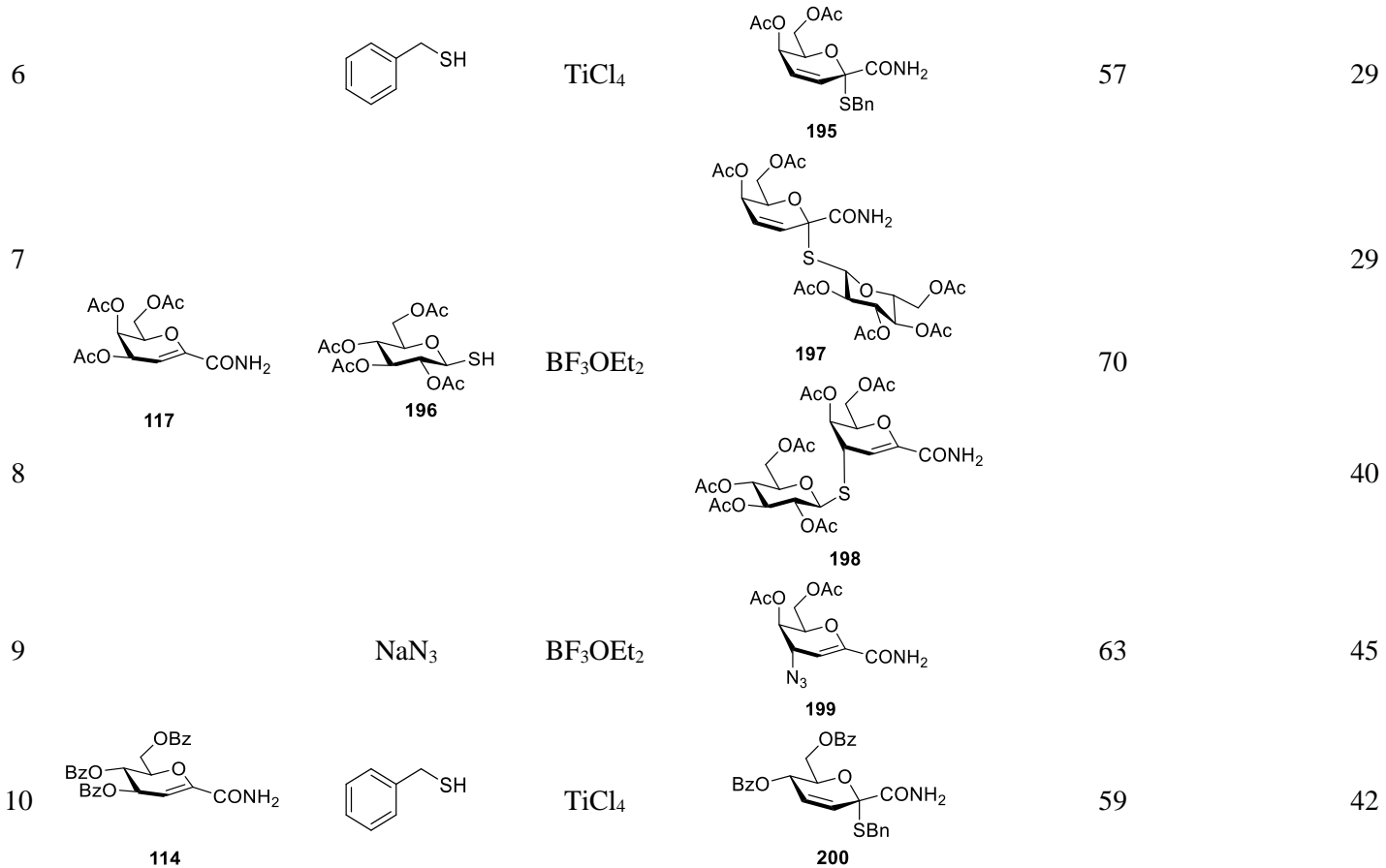
60. ábra: Parciálisan védett szénhidrát származékok, mint *O*-nukleofilek

A **117** *D-lixo*-glikál és BnSH reakciójában az eddigiektől eltérően a **195** 3,4-telítetlen benzil-*S*-glikozid keletkezett alacsony hozammal (10. táblázat, 6. sor), míg 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio- β -*D*-glükóz (**196**) *S*-nukleofilként történő alkalmazásakor alacsony és közepes hozammal mind a 3,4-telítetlen tioglikozid (**197**), mind pedig a 4-szubsztituált glikál (**198**) képződött (10. táblázat, 7-8. sor). NaN_3 -dal, mint *N*-nukleofillel a **117** glikálból közepes hozammal kaptuk a **199** 4-azidoszármazékot (10. táblázat, 9. sor), míg TMSN_3 -dal nem történt átalakulás. Ennek analógiájára *C*-nukleofilként NaCN -dal és TMSCN -dal is elvégeztük a reakciót, azonban az előbbi esetben nem tapasztaltunk termékkepződést, míg utóbbi esetén komplex reakcióelegy keletkezett.

A **116** *D-lixo* konfigurációjú 1-ciano-glikál és BnSH reakciójában, a BnOH -lal elvégzett kísérlethez hasonlóan (7. táblázat), itt sem történt átalakulás.

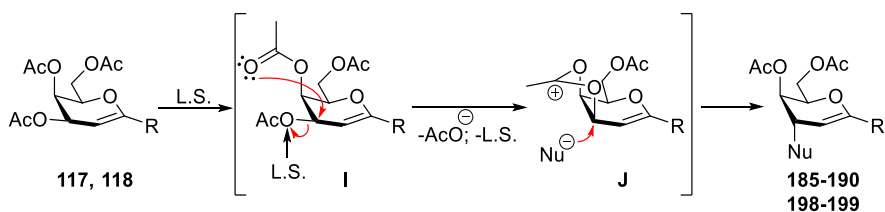
10. táblázat: 1-C szubsztituált glikálok átalakításai különböző nukleofilekkel

	Glikál	Nukleofil	Lewis sav	Termék	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	 118		BF ₃ OEt ₂	 187	71	24
2	118		BF ₃ OEt ₂	 188	79	23
3	 117		TiCl ₄	 189	46	71
4	117		BF ₃ OEt ₂	 190	70	64
5		 193	TiCl ₄ BF ₃ OEt ₂	 194	0 ^e	65 ^e 63 ^e



A **113-115** *O*-perbenzoilezett *D-arabino* konfigurációjú 1-C szubsztituált glikálok nem reagáltak BnOH-lal sem BF₃OEt₂, sem pedig TiCl₄ promoter alkalmazása esetén sem, azonban a **114** *D-arabino*-1-karbamoil glikálból BnSH-lal, TiCl₄ jelenlétében a megfelelő 2,3-telítetlen benzil-*S*-glikozidot (**200**) közepes hozammal nyertük (10. táblázat, 10. sor).

A *D-xilo* konfigurációjú vegyületek képződése értelmezhető a reakció feltételezett mechanizmusa alapján. Ennek során a nukleofil pszeudoaxiális támadása történik meg az **I**-ből a 4-OAc csoport lehasadásával keletkező és az axiális helyzetű 4-OAc szomszédcsoporthatása révén stabilizált **J** karbokationra (61. ábra). Ezzel analóg kísérleti tapasztalatokat írt le Priebe és Zamojski szubsztituátlan glikálok átalakításai során.⁷⁸



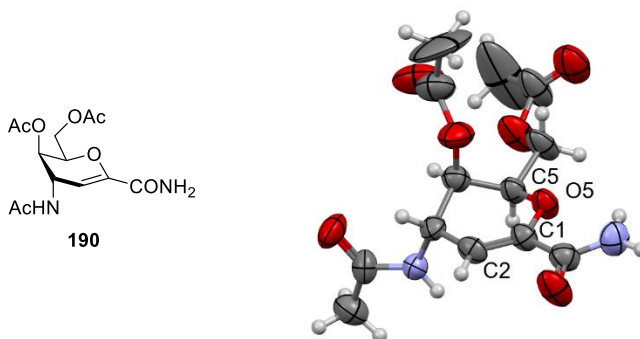
61. ábra: A 4-szubsztituált vegyületek képződésének feltételezett mechanizmusa

Az irodalomban nem ismeretlen, hogy különböző nukleofilek alkalmazása a regioszelektivitás változását okozhatja, mellyel összhangban van Priebe és Zamojski szubsztituátlan glikálok Lewis-sav katalizált átalakításai során tett megfigyelése.⁷⁸ Tapasztalataik alapján a hard nukleofilek (*O*-nukleofilek, F⁻) C-1 atomra történő támadása, így a Ferrier-átrendeződés lejátszódása, míg soft nukleofilek (*S*-, *N*-nukleofilek) esetén a C-3 atomra történő támadás volt a kedvezményezett. Ezen kísérleti eredmények alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a pozitív töltést a C-1 atomon hordozó karbéniumion intermedier a hard, ellenben a pozitív töltést a C-3 atomon hordozó kation a soft elektrofilek csoportjába tartozik. Rota és munkatársai Neu5Ac2en származékok (COOMe szubsztituens kapcsolódik az anomer centrumhoz) hasonló átalakításait vizsgálta.¹⁶⁹ Kísérleteik során az alkalmazott nukleofilek hard-soft karaktere a regioszelektivitás előzőekben leírttal ellentétes változását okozta. Az általunk vizsgált reakciókban a regioszelektivitás ez utóbbival

azonos változását tapasztaltuk, ami arra enged következtetni, hogy az anomer centrumhoz kapcsolódó elektronszívó szubsztituens megváltoztatja a glikálból képződő karbéniumionok hard-soft sav-bázis tulajdonságait.

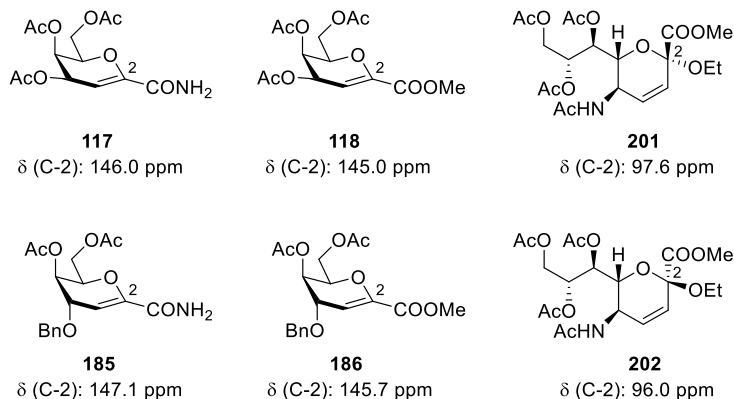
4.9. A 4-szubsztituált- glikálok és a 3,4-telítetlen glikozidok szerkezetének meghatározása

A **189** vegyületben található egy klóratom jelenlétét annak tömegspektrumából, a molekulaion izotópcsúcsaink intenzitásaránya alapján ($M : M+2 = 3 : 1$) bizonyítottuk. A **190** vegyület szerkezetét egykristály röntgendiffrakcióval sikerült egyértelműen meghatározni (62. ábra).



62. ábra: A **190** vegyület szerkezete ORTEP diagramon ábrázolva

A **185-190** és **198-199** vegyületek ¹H és ¹³C NMR spektrumai alapján egyértelműen meghatározható volt, hogy nem az általunk várt 3,4-telítetlen glikozidok, hanem 4-szubsztituált glikálszármazékok keletkeztek. A **117-118** kiindulási vegyületek, a **185-190**, valamint a **198-199** termékek (δ (C-2) = 145.6 – 147.9 ppm) és az irodalomban leírt 3,4-telítetlen glikozidok (**201**, **202**)^{146, 168} C-2 kémiai eltolódás értékeinek összehasonlítása során egyértelmű különbséget tapasztaltunk, amiből azt a következtetést vontuk le, hogy a kettős kötés helyzete nem változott (63. ábra).

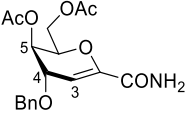
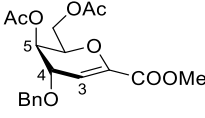
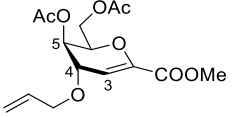
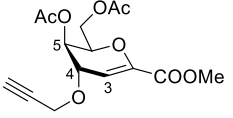
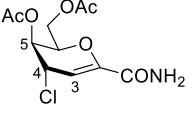
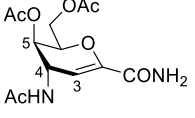
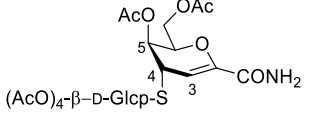
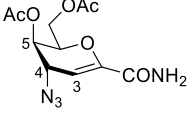


63. ábra: 2,3 és 3,4-telítetlen származékok C-2 kémiai eltolódásértékei

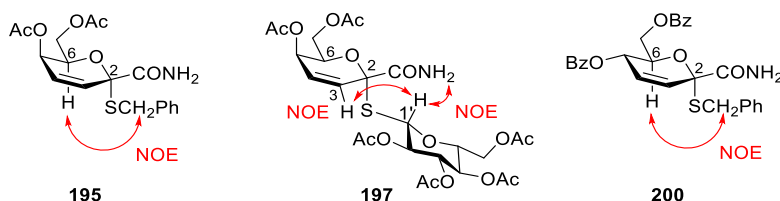
A **185-190** és **198-199** vegyületek C-4 konfigurációját a H-4 és H-6 protonok között fellépő NOE effektus hiányában így módon nem tudtuk meghatározni. Azonban, mivel a **190** vegyület esetén bizonyított a C-4 szubsztituens axiális térállása, így a többi származék esetén a spektrális adataik összehasonlításával állapítottuk meg a C-4 konfigurációt (11. táblázat). A **185-188** és **198-199** vegyületek esetén a karakterisztikus protonok kémiai eltolódása szűk tartományba esik (H-3: 6.17 – 5.91, H-4: 4.24 – 3.83, H-5: 5.20 – 4.96), ami valószínűsíti, hogy a C-4 konfiguráció megegyezik a **190**-nél meghatározottal. A **189** 4-klórszármazék esetén a klór nagyobb elektronegativitása miatt a jelek kisebb tér irányába történő eltolódását figyeltük meg.

A **195**, **197** és **200** 3,4-telítetlen S-glikozidok szerkezetét különböző NMR kísérletek segítségével állapítottuk meg. A C-2 atomok kémiai eltolódása (δ (CDCl₃) = 87.8 ppm (**195**), 87.9 ppm (**197**) és 88.0 ppm (**200**)) és két olefin típusú CH jel (δ (CDCl₃) = 131.5 ppm (C-3) és 124.4 ppm (C-4) a **195**, 130.6 ppm (C-3) 125.1 ppm (C-4) a **197**, míg 129.0 ppm (C-3) és 127.6 ppm (C-4) a **200** esetén) egyértelműen bizonyította a 3,4-telítetlen tioglikozidok képződését.

11. táblázat: A 4-szubsztituált glikálok karakterisztikus ^1H NMR adatai (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz])

				
	185	186	187	188
H-3	6.14 $^3J_{3,4} = 5.2$ $^4J_{3,5} = 1.6$	6.11 $^3J_{3,4} = 5.2$ $^4J_{3,5} = 1.6$	6.14 $^3J_{3,4} = 5.2$ $^4J_{3,5} = 1.6$	6.17 $^3J_{3,4} = 5.2$ $^4J_{3,5} = 1.4$
H-4	3.85 $^3J_{4,5} = 2.1$	3.83 $^3J_{4,5} = 2.0$	3.80 $^3J_{4,5} = 2.0$	4.00 $^3J_{4,5} = 2.0$
H-5	5.10	5.09	5.02	5.06
				
	189	190	198	199
H-3	6.16 $^3J_{3,4} = 5.4$ $^4J_{3,5} = 1.2$	5.91 $^3J_{3,4} = 5.4$ $^4J_{3,5} = 1.4$	5.94 $^3J_{3,4} = 5.3$ $^4J_{3,5} = 1.2$	6.14 $^3J_{3,4} = 5.3$ $^4J_{3,5} = 1.5$
H-4	4.46 $^3J_{4,5} = 2.1$	4.24 $^3J_{4,5} = 2.6$	3.89 $^3J_{4,5} = 1.4$	4.04 $^3J_{4,5} = 2.3$
H-5	5.20	5.12	5.20 – 5.11	4.96

A **195** és **200** származékok α (D) konfigurációját az SCH₂- és H-6 protonok között fellépő nukleáris Overhauser effektus alapján bizonyítottuk. A **197** vegyület esetén a H-6 és H-1' között nem, azonban a H-3 és H-1', valamint a H-1' és CONH₂ protonok között fellépő NOE effektus bizonyította az α (D) konfigurációt (64. ábra).



64. ábra: A 3,4-telítetlen származékok α (D) konfigurációjának bizonyítása

A **195**, **197** és **200** vegyületek esetén a H-3, H-4 és H-6 protonok kémiai eltolódásai (± 0.15 ppm) és az adott protonok között fellépő 3J csatolási állandó értékei szűk tartományon belül változnak, ami bizonyítja a vegyületek azonos anomer konfigurációját (12. táblázat).

12. táblázat: A **195**, **197** és **200** vegyületek karakterisztikus ^1H NMR adatai (CDCl_3 , δ [ppm], J [Hz])

	195	197	200
H-3	6.36 $^3J_{3,4} = 10.1$	6.36 $^3J_{3,4} = 10.0$	6.30 $^3J_{3,4} = 10.2$ $^4J_{3,5} = 1.9$
H-4	6.08 $^3J_{3,4} = 10.1$ $^3J_{4,5} = 5.6$	6.12 $^3J_{3,4} = 10.0$ $^3J_{4,5} = 5.6$	5.98 $^3J_{3,4} = 10.2$ $^3J_{4,5} = 1.9$
H-5	5.13 $^3J_{4,5} = 5.6$ $^3J_{5,6} = 2.6$	5.19 $^3J_{4,5} = 5.6$ $^3J_{5,6} = 2.6$	5.78 $^3J_{5,6} = 9.4$ $^4J_{3,5} = ^3J_{4,5} = 1.9$
H-6	4.68 $^3J_{6,7a} = 7.5$ $^3J_{6,7b} = 5.1$ $^3J_{5,6} = 2.6$	4.65 $^3J_{6,7a} = 7.5$ $^3J_{6,7b} = 5.6$ $^3J_{5,6} = 2.6$	4.74 $^3J_{5,6} = 9.4$ $^3J_{6,7a} = 5.7$ $^3J_{6,7b} = 2.6$

5. Kísérleti rész

Az oldószereket desztillálással tisztítottuk. A vízmentes DKM-t, EtOAc-ot és ACN-t P_4O_{10} -dal történő forralást követően, desztilláltuk és 4 Å molekulaszitán tároltuk. A metanolt magnéziumforgáccsal és jóddal történő forralással vízmentesítettük, majd desztilláltuk. A vízmentes Et_2O -t nátriumdrót felett tároltuk. A VRK során DC Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) lemezeket használtunk, a detektálást 254 nm hullámhosszúságú UV fényel és/vagy EtOH/cc. H_2SO_4/p -ánizsaldehid (96 : 5 : 1) előhívószerral történő kezelést és hevítést (150 °C) követően végeztük. A brómtartalmú vegyületeket a VRK lemezen EtOH/fluoreszcein és jégecet/ H_2O_2 (1 : 1) előhívó reagensekkel és melegítéssel (150 °C) tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás elválasztásokat Kieselgel 60 (Merck, részecskeméret 0.063 – 0.200 mm) szilikagélen végeztük.

Az optikai forgatóképességeket Jasco P-2000 polariméteren, 25 °C-on határoztuk meg. Az NMR méréseket Bruker AVANCE 400 (1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz) készüléken, 298±0.1 K hőmérsékleten, vagy Bruker Avance II (1H : 500 MHz; ^{13}C : 125 MHz) spektrométeren, 300±0.1 K hőmérsékleten végeztük. A kémiai eltolódások értékeit (δ [ppm]) TMS-ra, vagy a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva adtuk meg. A vegyületek szerkezetét 1D (1H , ^{13}C , szelektív NOE) és 2D (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) kísérletek alapján határoztuk meg. A kis felbontású MS felvétele egy Thermo Accela 600 HPLC + LTQ XL MS készüléken ESI, vagy APCI ionizációs módot alkalmazva, pozitív módban történt. A HRMS méréseket egy Bruker maXis II UHR ESI-TOF MS készülékkel végeztük. Az IR spektrumokat egy Jasco FT-IR 4000 készüléken vettük fel. Az egykristály röntgendiffrakciós mérés egy Bruker D8 VENTURE diffraktométeren történt.

A gyökös körülmények között elvégzett reakciókat fotoreaktorban végeztük, amiben 16 kereskedelmi forgalomban kapható UV-fénycső (8-8 db 254 és 366 nm emissziós maximummal rendelkező, egyenként 6W teljesítménnyel rendelkező fénycső) található körkörös elrendezésben, a csövek mögött fényvisszaverő réteggel. A reakciókat borszilikát üvegből készült edényekben végeztük el, melyeket kb. 10 cm távolságra helyeztünk el a fényforrástól. A kísérletek során mindkét hullámhosszúságú lámpa üzemelt.

5.1. Általános eljárás a dibrómszármazékok előállítására (A módszer)

A **113-118** glikálok (100 mg; 1.0 ekv.) vízmentes DKM-nal (3 ml) készült oldatához, bróm (1.1 ekv.) vízmentes DKM-nal (3 ml) készült oldatát csepegtettük és az így kapott elegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását VRK-val követtük és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően erőteljes kevertetés mellett a reakcióelegyhez telített Na_2SO_3 oldatot (5 ml) adtunk. A fázisokat

elválasztottuk és a vizes fázist DKM-nal extraháltuk (3 x 10 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízzel (5 ml) mostuk, MgSO₄-tal szárítottuk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

5.2. Általános eljárás a dibrómszármazékok gyökös körülmények között történő előállítására (B módszer)

Bróm (1.1 ekv.) vízmentes DKM-nal (2 ml) készült oldatát 15 percen keresztül UV-fénnyel (254 és 366 nm) besugároztuk, majd hozzáadtuk a **113-118** glikálok (100 mg; 1.0 ekv.) vízmentes DKM-nal (2 ml) készült oldatát és kevertetés mellett folytattuk a besugárzást. A reakció előrehaladását VRK-val követtük és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően erőteljes kevertetés mellett a reakcióelegyhez telített Na₂SO₃ oldatot (5 ml) adtunk. A fázisokat elválasztottuk és a vizes fázist DKM-nal extraháltuk (3 x 10 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízzel (5 ml) mostuk, MgSO₄-tal szárítottuk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket további tisztítás nélkül használtuk.

5.3. Általános eljárás a diklórszármazékok előállítására (C módszer)

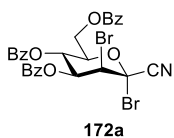
A **113-118** glikálok (100 mg; 1.0 ekv.) vízmentes DKM-nal (3 ml) készült oldatához vízmentes DKM Cl₂ gázzal, 0 °C-on telített oldatát (3 ml) csepegtettük. A Cl₂ gázt KMnO₄ és cc. HCl reakciójában állítottuk elő, a savnyomokat vizes gázmosón, míg a víznyomokat cc. H₂SO₄-at tartalmazó gázmosón történő átbuborékolatással távolítottuk el. A reakció előrehaladását VRK-val követtük és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően erőteljes kevertetés mellett a reakcióelegyhez telített Na₂SO₃ oldatot (5 ml) adtunk. A fázisokat elválasztottuk és a vizes fázist DKM-nal extraháltuk (3 x 10 ml). Az egyesített szerves fázisokat vízzel (5 ml) mostuk, MgSO₄-tal szárítottuk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

5.4. Általános eljárás a glikozilezési reakciók kivitelezésére (D módszer)

A **172-174** 1,2-dibrómszármazékok (1 ekv.) vízmentes DKM-nal (5 ml) készült oldatához vízmentes MeOH-t adtunk (20 ekv.), az elegyet 0 °C-ra hűtöttük, melyhez fénytől elzárva, Ar atmoszféra alatt AgOTf-ot (1.2 ekv.) adtunk. A hűtőközeget eltávolítottuk és a folyamatos kevertetés mellett a reakcióelegyet hagytuk szobahőmérsékletre melegedni. A reakció előrehaladását VRK-val követtük és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően 5 csepp piridin hozzáadásával a reakciót befagyasztottuk. Az elegyet tömörített Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

5.5. A halogénadduktok és a metil-glikozidok szintézise és karakterizálása

(4,5,7-Tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (172a)

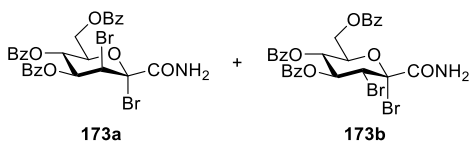


Az A módszer alapján a **113** 1-ciano-glikál (100 mg, 0.207 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (12 μ l, 0.228 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 24 óra), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: DKM : hexán = 3 : 2) kaptuk a **172a** fehér amorf anyagot.

Kitermelés: 58 mg (64%). $R_f = 0.62$ (DKM : hexán = 5 : 1); $[\alpha]_D = +71$ ($c = 0.27$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.15 – 8.06 (2H, m, aromás), 7.96 – 8.00 (4H, m, aromás), 7.65 – 7.50 (3H, m, aromás), 7.49 – 7.35 (6H, m, aromás), 6.23 (1H, t, $J = 9.8$ Hz, H-5), 5.96 (1H, dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, H-4), 5.21 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, H-3), 4.69 – 4.50 (3H, m, H-6, H-7, H-7'). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.9, 165.4, 165.0 (C=O), 134.2, 134.1, 133.6, 130.2, 130.1, 130.0, 129.3, 128.8, 128.7, 128.7, 128.3, 128.2 (aromás), 113.8 (CN), 79.0 (C-2), 76.0 (C-6), 69.3 (C-4), 64.9 (C-5), 61.4 (C-7), 53.2 (C-3). APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{NO}_7^+$ [M+H] $^+$ 642.0, mért 641.8. ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{NO}_7\text{Na}^+$ [M+Na] $^+$ 663.9577, mért 663.9580.

A B módszer alapján gyökös körülményeket alkalmazva a **113** 1-ciano-glikál (100 mg, 0.207 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (12 μ l, 0.228 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 3 óra) kaptuk a **172a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 130 mg (97%). A nyerstermék ^1H és ^{13}C NMR spektrumai alapján csak a **172a** izomer keletkezett a reakcióban.

(4,5,7-Tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-ulopiranozilbromid)onamid (173a) és (4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-glüko-hept-2-ulopiranozilbromid)onamid (173b)



Az A módszer alapján a **114** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.199 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (11 μ l, 0.219 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 4 óra), oszlopkromatográfiás tisztítást követően

(eluens: hexán : aceton = 5 : 1 \rightarrow 2 : 1 gradiens) fehér amorf anyagként kaptuk a **173a** és **173b** keverékét (**173a** : **173b** = 87 : 13). Kitermelés: 58 mg (64%). $R_f = 0.65$ (hexán : aceton = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

173a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.12 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 8.02 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, aromás), 7.99 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, aromás), 7.62 – 7.34 (9H, m, aromás), 6.77 (1H, s, CONH $_2$), 6.30 (1H, t, $J = 9.9$ Hz, H-5), 6.13 (1H, dd, $J = 9.9$,

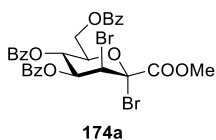
3.5 Hz, H-4), 5.93 (1H, s, CONH₂), 5.36 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-3), 4.95 (1H, dd, *J* = 12.7, 2.2 Hz, H-7), 4.70 – 4.57 (1H, m, H-6), 4.44 (1H, dd, *J* = 12.7, 3.4 Hz, H-7'). ¹H NMR (C₆D₆) δ (ppm): 8.32 (2H, dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, aromás), 8.05 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, aromás), 7.99 (2H, d, *J* = 7.1 Hz, aromás), 7.09 – 6.88 (7H, m, aromás), 6.84 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, aromás), 6.65 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-5), 6.47 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.5 Hz, H-4), 6.23 (1H, s, CONH₂), 5.49 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, H-3), 4.96 (1H, s, CONH₂), 4.66 (1H, dd, *J* = 12.9, 2.2 Hz, H-7), 4.35 (1H, dt, *J* = 9.9, 2.5 Hz, H-6), 3.88 (1H, dd, *J* = 12.9, 2.7 Hz, H-7'). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.8, 166.6, 165.4, 165.3 (C=O), 134.0, 133.8, 133.7, 130.1, 130.1, 130.0, 129.4, 128.7, 128.7 (aromás), 92.1 (C-2), 76.5 (C-5), 70.3 (C-4), 65.7 (C-5), 61.2 (C-6), 52.6 (C-3).

173b karakterisztikus ¹H NMR adatai: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.09 (1H, dd, *J* = 10.8, 9.8 Hz, H-4), 5.71 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, H-5), 4.78 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.7, 2.7 Hz, H-6), 4.71 (1H, dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, H-7), 4.67 (1H, átfed a **173a** H-6 jelével, H-3), 4.54 (1H, dd, *J* = 12.6, 4.7 Hz, H-7'). ¹H NMR (C₆D₆) δ (ppm): 8.17 (2H, dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, aromás), 6.39 (1H, dd, *J* = 10.8, 9.6 Hz, H-4), 5.95 (1H, s, CONH₂), 5.76 (1H, dd, *J* = 10.2, 9.6 Hz, H-5), 4.99 (1H, s, CONH₂), 4.58 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-3), 4.56 (1H, ddd, *J* = 10.2, 4.3, 2.8 Hz, H-6), 4.44 (1H, dd, *J* = 12.7, 2.8 Hz, H-7), 4.23 (1H, dd, *J* = 12.7, 4.3 Hz, H-7').

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (*m/z*): számolt C₂₈H₂₄Br₂NO₈⁺ [M+H]⁺ 660.0, mért 659.9.

A B módszer alapján, gyökös körülményeket alkalmazva a **114** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.199 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (11 µl, 0.219 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 30 perc) kaptuk a **173a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 128 mg (97%). A nyerstermék ¹H és ¹³C NMR spektrumai alapján csak a **173a** izomer keletkezett a reakcióban.

Metil (4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-ulopiranozilbromid)onát (**174a**)

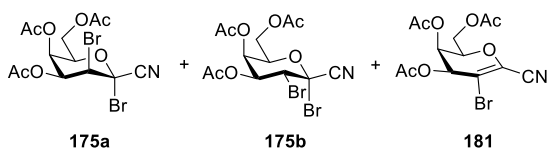


Az A módszer alapján a **115** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.194 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (11 µl, 0.213 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 12 óra), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1 → 3 : 1 gradiens) kaptuk a **174a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 104 mg (79%). *R_f* = 0.45 (hexán : EtOAc = 2 : 1); [α]_D = +70 (*c* = 0.24, DKM). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, aromás), 8.00 (2H, d, *J* = 7.3 Hz, aromás), 7.97 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, aromás), 7.60 – 7.49 (3H, m, aromás), 7.43 – 7.36 (6H, m, aromás), 6.28 (1H, t, *J* = 9.9 Hz, H-5), 6.08 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.6 Hz, H-4), 5.39 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, H-3), 4.69 (2H, m, H-6, H-7), 4.59 (1H, dd, *J* = 12.3, 3.6 Hz, H-7'), 3.93 (3H, s, OCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.1, 165.5, 165.2, 164.2 (C=O), 133.9, 133.8,

133.3, 130.1, 130.0, 130.0, 129.6, 128.7, 128.7, 128.5 (aromás), 91.0 (C-2), 75.6 (C-6), 70.4 (C-4), 65.8 (C-5), 62.0 (C-7), 54.1 (OCH₃), 53.1 (C-3). APCI-MS pozitív mód (*m/z*): számolt C₂₉H₂₅Br₂O₉⁺ [M+H]⁺ 675.0, mért 674.9. ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₂₉H₂₄Br₂O₉Na⁺ [M+Na]⁺ 696.9679, mért 696.9682.

A B módszer alapján, gyökös körülményeket alkalmazva a **115** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.194 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (11 µl, 0.213 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1.5 óra) kaptuk a **174a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 129 mg (98%). A nyerstermék ¹H és ¹³C NMR spektrumai alapján csak a **174a** izomer keletkezett a reakcióban.

**(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-talo-hept-2-
ulopiranozilbromid)ononitril (175a), (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-
galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (175b) és 4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-
anhidro-3-brom-3-dezoxi-D-lixo-hept-2-enonitril (181)**



Az A módszer alapján a **116** 1-ciano-glikál (100 mg, 0.336 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (19 µl, 0.370 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 16 óra),

oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) fehér amorf anyagként kaptuk a **175a**, **175b** és **181** keverékét (**175a** : **175b** : **181** = 22 : 60 : 18). Kitermelés: 105 mg (68%). R_f = 0.25, 0.26 és 0.28 (hexán : EtOAc = 2 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

175a: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.60 (1H, pt, *J* = 4.1, 3.9 Hz, H-4), 5.47 (1H, ddd, *J* = 3.8, 2.0, 0.9 Hz, H-5), 4.73 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-3), 4.56 (1H, átfed a **175b** és **181** H-6 jelével, H-6), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, H-7), 4.23 (1H, átfed a **175b** H-7' jelével, H-7'), 2.17 (3H, s, CH₃CO), 2.16 (3H, s, CH₃CO), 2.08 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 169.8, 169.4 (C=O), 113.8 (CN), 80.8 (C-2), 75.4, 64.4, 63.8, 60.9, 47.6 (C-3), 20.7, 20.6, 20.4 (CH₃CO).

175b: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.44 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.4 Hz, H-5), 5.32 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, H-4), 4.56 (1H, td, *J* = 6.5, 1.4 Hz, H-6), 4.39 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, H-3), 4.23 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, H-7), 4.14 (1H, dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, H-7'), 2.19 (3H, s, CH₃CO), 2.07 (3H, s, CH₃CO), 2.07 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 169.5, 169.1 (C=O), 114.0 (CN), 84.5 (C-2), 74.0 (C-6), 69.7 (C-4), 66.7 (C-5), 60.4 (C-7), 49.3 (C-3), 20.6, 20.5, 20.4 (CH₃CO).

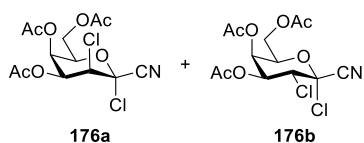
181: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.78 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.2 Hz, H-5), 5.51 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, H-4), 4.52 (1H, átfed a **175a** és **175b** H-6 jelével, H-6), 4.23 (2H, átfed a **175a** H-7' és a **175b** H-7 jelével, H-7, H-7'), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.10

(3H, s, CH₃CO), 2.10 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 169.7, 169.3 (C=O), 130.9 (C-2), 112.2 (CN), 111.0 (C-3), 74.9 (C-6), 65.8 (C-5), 63.5 (C-4), 60.7 (C-7), 20.7, 20.6, 20.5 (CH₃CO).

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (*m/z*): **175a** és **175b** vegyületekre számolt C₁₃H₁₆Br₂NO₇⁺ [M+H]⁺ 455.9, mért 456.0, és a **181** vegyületre számolt C₁₁H₁₁BrNO₅⁺ [M-AcO]⁺ 316.0, mért 315.9.

A B módszer alapján, gyökös körülményeket alkalmazva a **116** 1-ciano-glikál (100 mg, 0.336 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (19 µl, 0.370 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 2 óra) kaptuk a **175b** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 146 mg (95%). A nyerstermék ¹H és ¹³C NMR spektrumai alapján csak a **175b** izomer keletkezett a reakcióban.

(4,5,7-Tri-*O*-acetil-2-dezoxi-2-klór- α -D-talo-hept-2-ulopiranozilklorid)ononitril (176a) és (4,5,7-tri-*O*-acetil-2-dezoxi-2-klór- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilklorid)ononitril (176b)



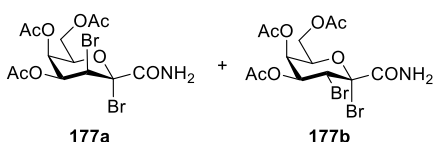
A C módszer alapján a **116** 1-ciano-glikál (100 mg, 0.336 mmol, 1.0 ekv.) és klór reakciójában (reakcióidő 2 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) fehér amorf anyagként kaptuk a **176a** és **176b** keverékét (**176a** : **176b** = 44 : 56). Kitermelés: 82 mg (66%). R_f = 0.28 és 0.33 (hexán : EtOAc = 2 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

176a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.63 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-4), 5.43 (1H, dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, H-5), 4.60 (1H, átfed a **176b** H-6 jelével, H-6), 4.54 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, átfed a **176b** H-3 jelével, H-3), 4.28 (1H, dd, *J* = 11.7, 5.8 Hz, H-7), 4.23 (1H, dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, H-7'), 2.16 (3H, s, CH₃CO), 2.11 (3H, s, CH₃CO), 2.08 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 169.9, 169.4 (C=O), 113.0 (CN), 89.9 (C-2), 72.8 (C-6), 64.2 (C-4), 64.0 (C-5), 60.8 (C-7), 57.7 (C-3), 20.7, 20.5, 20.4 (CH₃CO).

176b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.48 (1H, dd, *J* = 3.2, 1.3 Hz, H-5), 5.30 (1H, dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, H-4), 4.59 (1H, td, *J* = 6.5, 1.3 Hz, H-6), 4.53 (1H, d, *J* = 10.8 Hz, H-3), 4.22 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.1 Hz, H-7), 4.14 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, H-7'), 2.19 (3H, s, CH₃CO), 2.07 (6H, s, 2x CH₃CO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 169.6, 169.3 (C=O), 113.3 (CN), 91.3 (C-2), 72.3 (C-6), 68.9 (C-4), 66.6 (C-5), 60.4 (C-7), 58.1 (C-3), 20.7, 20.5, 20.4 (CH₃CO).

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (*m/z*): számolt C₁₃H₁₅ClNO₇⁺ [M-Cl]⁺ 332.1, mért 332.1.

**(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-talo-hept-2-
ulopiranozilbromid)onamid (177a) és (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-
galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onamid (177b)**



Az A módszer alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (18 μ l, 0.349 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1 óra), oszlopkromatográfiás tisztítást követően

(eluens: hexán : acetón = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 gradiens) fehér amorf anyagként kaptuk a **177a** és **177b** keverékét (**177a** : **177b** = 71 : 29). Kitermelés: 116 mg (77%). R_f = 0.55 (hexán : acetón = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

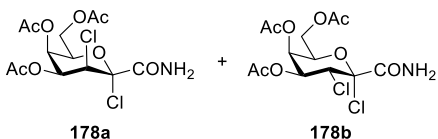
177a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.66 (1H, s, CONH_2), 6.21 (1H, s, CONH_2), 5.76 (1H, t, J = 4.0 Hz, H-4), 5.52 (1H, ddd, J = 3.5, 2.1, 1.0 Hz, H-5), 4.94 (1H, dd, J = 4.0, 1.0 Hz, H-3), 4.65 (1H, ddd, J = 7.2, 5.0, 2.1 Hz, H-6), 4.47 (1H, dd, J = 11.7, 7.2 Hz, H-7), 4.24 (1H, dd, J = 11.7, 5.0 Hz, H-7'), 2.16 (3H, s, CH_3CO), 2.10 (6H, s, 2x CH_3CO). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 170.0, 169.5, 166.9 (C=O), 94.0 (C-2), 76.0 (C-6), 65.9 (C-4), 64.3 (C-5), 61.3 (C-7), 47.0 (C-3), 20.8, 20.8, 20.7 (CH_3CO).

177b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.73 (1H, s, CONH_2), 6.28 (1H, s, CONH_2), 5.46 (1H, dd, J = 3.2, 1.4 Hz, H-5), 5.39 (1H, dd, J = 11.2, 3.2 Hz, H-4), 4.60 (1H, td, J = 6.4, 1.4 Hz, H-6), 4.58 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-3), 4.45 (2H, d, J = 6.4 Hz, H-7, H-7'), 2.17 (3H, s, CH_3CO), 2.07 (6H, s, 2x CH_3CO). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 169.9, 169.6, 165.8 (C=O), 101.2 (C-2), 74.1 (C-6), 71.2 (C-4), 67.1 (C-5), 60.9 (C-7), 48.2 (C-3), 20.8, 20.7, 20.6 (CH_3CO).

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{NO}_8^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 473.9, mért 473.9.

A B módszer alapján, gyökös körülményeket alkalmazva a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (18 μ l, 0.349 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 15 perc) fehér amorf anyagként kaptuk a **177a** és **177b** keverékét. Kitermelés: 150 mg (99%). A nyerstermék ^1H és ^{13}C NMR spektrumai alapján a **177a** és a **177b** izomer is keletkezett (**177a** : **177b** = 80 : 20) a reakcióban.

**(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-klór- α -D-talo-hept-2-ulopiranozilklorid)onamid (178a) és (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-klór- α -D-galakto-hept-2-
ulopiranozilklorid)onamid (178b)**



A C módszer alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és klór reakciójában (reakcióidő 30 perc),

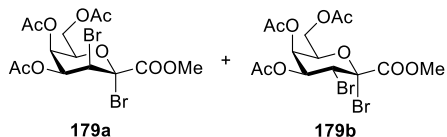
oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 2 : 1) fehér amorf anyagként kaptuk a **178a** és **178b** keverékét (**178a** : **178b** = 5 : 95). Kitermelés: 80 mg (66%). R_f = 0.53 (hexán : aceton = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

178a karakterisztikus ^1H NMR adatai: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.71 (1H, s, CONH_2), 6.61 (1H, s, CONH_2), 5.75 (1H, t, J = 3.8 Hz, H-4), 5.71 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-3), 4.96 (1H, dd, J = 3.7, 1.1 Hz, H-5), 4.67 (1H, ddd, J = 7.2, 5.0, 2.0 Hz, H-6), 4.50 (1H, dd, J = 11.5, 7.8 Hz, H-7), 4.46 (1H, dd, J = 11.7, 7.3, H-7'), 2.16 (3H, s, CH_3CO), 2.10 (6H, s, 2x CH_3CO).

178b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.77 (1H, s, CONH_2), 6.49 (1H, s, CONH_2), 5.50 (1H, dd, J = 3.2, 1.2 Hz, H-5), 5.35 (1H, dd, J = 11.1, 3.2 Hz, H-4), 4.78 (1H, d, J = 11.1 Hz, H-3), 4.60 (1H, td, J = 6.5, 1.2 Hz, H-6), 4.19 (2H, dd, J = 6.5, 1.3 Hz, H-7, H-7'), 2.18 (3H, s, CH_3CO), 2.07 (6H s, 2x CH_3CO). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.5, 170.0, 169.7, 165.6 (C=O), 102.9 (C-2), 72.3 (C-6), 70.4 (C-4), 67.0 (C-5), 60.9 (C-7), 56.3 (C-3), 20.7, 20.7, 20.6 (CH_3CO).

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NO}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.0, mért 386.1.

Metil (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-talo-hept-2-ulopiranozilbromid)onát (179a) és metil (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-brom-2-dezoxi- α -D-galacto-hept-2-ulopiranozilbromid)onát (179b)



Az A módszer alapján a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (17 μl , 0.333 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 3 óra),

oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) fehér amorf anyagként kaptuk a **179a** és **179b** keverékét (**179a** : **179b** = 96 : 4). Kitermelés: 130 mg (88%). R_f = 0.45 (hexán : EtOAc = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

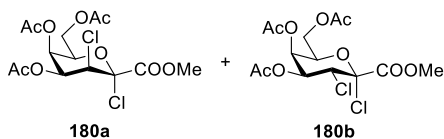
179a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.73 (1H, t, J = 4.0 Hz, H-4), 5.49 (1H, ddd, J = 3.6, 1.9, 0.9 Hz, H-5), 4.89 (1H, dd, J = 4.0, 1.0 Hz, H-3), 4.62 (1H, td, J = 6.6, 1.9 Hz, H-6), 4.39 (1H, dd, J = 11.4, 6.6 Hz, H-7), 4.29 (1H, dd, J = 11.4, 6.6 Hz, H-7'), 3.94 (3H, s, OCH_3), 2.14 (3H, s, CH_3CO), 2.10 (3H, s, CH_3CO), 2.07 (3H, s, CH_3CO). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.4, 170.0, 169.5, 164.4 (C=O), 92.5 (C-2), 74.7 (C-6), 65.6 (C-4), 64.0 (C-5), 60.8 (C-7), 53.9 (OCH_3), 47.9 (C-3), 20.8, 20.7, 20.7 (CH_3CO).

179b karakterisztikus ^1H NMR adatai: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.45 (1H, dd, $J = 3.2, 1.4$ Hz, H-5), 5.41 (1H, dd, $J = 11.1, 3.2$ Hz, H-4), 4.58 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-3), 4.22 (1H, dd, $J = 11.4, 6.9$ Hz, H-7).

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{O}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.9, mért 488.7.

A B módszer alapján, gyökös körülményeket alkalmazva a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és bróm (17 μl , 0.333 mmol, 1.1 ekv.) reakciójában (reakcióidő 30 perc) fehér amorf anyagként kaptuk a **179a** és **179b** keverékét. Kitermelés: 146 mg (98%). A nyerstermék ^1H és ^{13}C NMR spektrumai alapján a **179a** és a **179b** izomer is keletkezett (**179a** : **179b** = 93 : 7) a reakcióban.

Metil (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-klór- α -D-talo-hept-2-ulopiranozilklorid)onát (180a) és metil (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-klór- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilklorid)onát (180b)



A C módszer alapján a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és klór reakciójában (reakcióidő 2 óra), oszlopkromatográfiás tisztítást követően

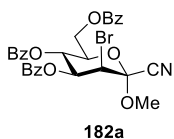
(eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) fehér amorf anyagként kaptuk a **180a** és **180b** keverékét (**180a** : **180b** = 7 : 93). Kitermelés: 86 mg (71%). $R_f = 0.63$ (hexán : EtOAc = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

180a karakterisztikus ^1H NMR adatai: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.32 (1H, ddd, $J = 3.6, 2.2, 0.9$ Hz, H-5), 5.18 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, H-4), 4.87 (1H, d, $J = 3.7, 0.9$ Hz, H-3), 4.47 (1H, m, H-6), 4.34 (1H, dd, $J = 11.6, 6.7$ Hz, H-7), 4.27 (1H, dd, $J = 11.6, 6.3$ Hz, H-7').

180b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.49 (1H, dd, $J = 3.3, 1.3$ Hz, H-5), 5.36 (1H, dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, H-4), 4.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-3), 4.63 (1H, td, $J = 6.6, 1.3$ Hz, H-6), 4.21 (1H, dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, H-7), 4.12 (1H, dd, $J = 11.4, 6.6$ Hz, H-7'), 3.94 (3H, s, OCH_3), 2.17 (3H, s, CH_3CO), 2.06 (3H, s, CH_3CO), 2.05 (3H, s, CH_3CO). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 169.8, 169.5, 163.8 (C=O), 101.6 (C-2), 71.9 (C-6), 70.1 (C-4), 67.0 (C-5), 60.7 (C-7), 57.0 (C-3), 54.5 (OCH_3), 20.7, 20.6, 20.5 (CH_3CO).

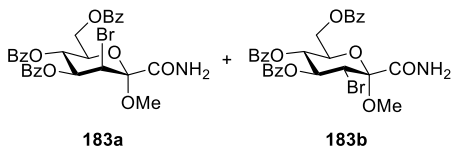
A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{O}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.0, mért 400.9.

**(Metil 4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-
ulopiranozid)ononitril (182a)**



A D módszer alapján **172a**-ból (123 mg, 0.191 mmol, 1.0 ekv.) MeOH-lal (155 μ l, 3.82 mmol, 20 ekv.) AgOTf-ot (59 mg, 0.229 mmol, 1.2 ekv.) alkalmazva, oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1) kaptuk a **182a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 86 mg (75%). R_f = 0.24 (hexán : EtOAc = 3 : 1); $[\alpha]_D$ = +15 (c = 0.35, DKM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.98 (2H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.94 (2H, d, J = 7.6 Hz, aromás), 7.60 – 7.49 (3H, m, aromás), 7.46 – 7.34 (6H, m, aromás), 6.05 (1H, t, J = 9.9 Hz, H-5), 5.69 (1H, dd, J = 9.9, 3.8 Hz, H-4), 4.82 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-3), 4.62 (1H, dd, J = 12.4, 2.8 Hz, H-7), 4.49 (1H, dd, J = 12.4, 5.1 Hz, H-7'), 4.29 (1H, ddd, J = 9.9, 5.1, 2.8 Hz, H-6), 3.72 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.1, 165.4, 165.2 (C=O), 133.9, 133.8, 133.5, 130.1, 130.0, 129.9, 129.5, 128.7, 128.6 (aromás), 113.3 (CN), 98.4 (C-2), 71.3 (C-6), 69.3 (C-4), 66.0 (C-5), 62.6 (C-7), 54.3 (OCH_3), 50.7 (C-3). APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{BrNO}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 594.1, mért 593.9. ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{BrNO}_8\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 616.0577, mért 616.0582.

**(Metil 4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-
ulopiranozid)onamid (183a) és (metil 4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-
glükó-hept-2-ulopiranozid)onamid (183b)**



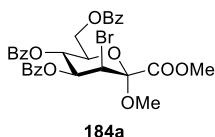
A D módszer alapján **173a** + **173b**-ből (**173a** : **173b** = 87 : 13) (137 mg, 0.207 mmol, 1.0 ekv.) MeOH-lal (168 μ l, 4.14 mmol, 20 ekv.) AgOTf-ot (64 mg, 0.249 mmol, 1.2 ekv.) alkalmazva, oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 3 : 1 \rightarrow 3 : 2 gradiens) fehér amorf anyagként kaptuk a **183a** és **183b** keverékét (**183a** : **183b** = 87 : 13). Kitermelés: 107 mg (84%); tiszta **183b**: 9 mg (8%). R_f = 0.42 és 0.49 (hexán : aceton = 1 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

183a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.13 (2H, d, J = 7.0 Hz, aromás), 8.01 (4H, d, J = 7.1 Hz, aromás), 7.66 – 7.35 (9H, m, aromás), 6.87 (1H, d, J = 2.5 Hz, CONH_2), 6.14 (1H, t, J = 9.8 Hz, H-5), 6.05 (1H, d, J = 2.5 Hz, CONH_2), 5.89 (1H, dd, J = 9.8, 3.7 Hz, H-4), 4.92 (1H, d, J = 3.7 Hz, H-3), 4.86 (1H, dd, J = 12.3, 2.5 Hz, H-7), 4.50 (1H, dd, J = 12.3, 4.4 Hz, H-7'), 4.34 (1H, ddd, J = 9.9, 4.4, 2.5 Hz, H-6), 3.45 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.7, 166.8, 165.5, 165.3 (C=O), 133.7, 133.6, 133.5, 130.1, 130.0, 129.9, 129.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.6, 128.6 (aromás), 100.5 (C-2), 71.6 (C-6), 69.8 (C-4), 66.7 (C-5), 62.3 (C-7), 52.4 (OCH_3), 50.8 (C-3).

183b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.97 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.91 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.82 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, aromás), 7.70 – 7.57 (3H, m, aromás), 7.55 – 7.42 (6H, m, aromás), 6.57 (1H, dd, $J = 10.4, 9.7$ Hz, H-4), 5.61 (1H, t, $J = 9.7$ Hz, H-5), 4.94 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, H-3), 4.85 (1H, dt, $J = 9.9, 3.3$ Hz, H-6), 4.47 (1H, dd, $J = 12.5, 2.8$ Hz, H-7), 4.37 (1H, dd, $J = 12.5, 3.7$ Hz, H-7').

A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrNO}_9^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 612.1, mért 611.9.

Metil (metil 4,5,7-tri-*O*-benzoil-2-bróm-2-dezoxi- α -D-manno-hept-2-ulopiranozid)onát (184a)



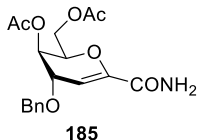
A D módszer alapján **174a**-ból (123 mg, 0.182 mmol, 1.0 ekv.) MeOH-lal (148 μl , 3.64 mmol, 20 ekv.) AgOTf-ot (56 mg, 0.218 mmol, 1.2 ekv.) alkalmazva, oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) kaptuk a **184a** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 87 mg (76%). $R_f = 0.26$ (hexán : EtOAc = 2 : 1); $[\alpha]_D = -4$ ($c = 0.67$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.04 – 7.93 (6H, m, aromás), 7.55 – 7.48 (3H, m, aromás), 7.41 – 7.32 (6H, m, aromás), 6.04 (1H, pt, $J = 9.9, 9.8$ Hz, H-5), 5.80 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz, H-4), 4.93 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H-3), 4.66 (1H, dd, $J = 12.2, 3.2$ Hz, H-7), 4.58 (1H, dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, H-7'), 4.34 (1H, ddd, $J = 9.9, 5.2, 3.2$ Hz, H-6), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.41 (3H, s, OCH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.3, 165.6, 165.4, 165.4 (C=O), 133.7, 133.6, 133.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.8, 128.9, 128.6, 128.6, 128.5 (aromás), 100.6 (C-2), 70.5 (C-6), 70.0 (C-4), 67.0 (C-5), 63.3 (C-7), 53.2 (OCH_3), 52.6 (OCH_3), 51.3 (C-2). APCI-MS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{BrO}_{10}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 627.1, mért 626.8. ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{BrO}_{10}\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 649.0680, mért 649.0687.

5.6. Általános eljárás az 1-C szubsztituált glikálok és nukleofilek között, Lewis savak jelenlétében végbemenő átalakítások kivitelezésére (E módszer)

A **113-118** glikálok (100 mg, 1.0 ekv.) vízmentes ACN-lel (2.5 ml) készült oldatát 0 °C-ra hűtöttük, majd N_2 atmoszféra alatt hozzáadtuk a nukleofilt (1-10 ekv.) és a Lewis savat (1 ekv.). Az elegyet a megadott hőmérsékleten kevertettük és annak előrehaladását VRK-val követtük. A reakcióidő leteltét követően az elegyet bepároltuk és a nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

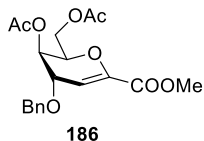
5.7. A 4-szubsztituált glikálok és a 3,4-telítetlen glikozidok szintézise és karakterizálása

5,7-Di-*O*-acetil-2,6-anhidro-4-*O*-benzil-3-dezoxi-*D*-xilo-hept-2-enamid (185)



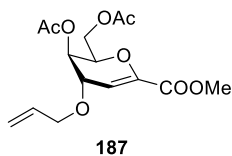
Az E módszer alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), BnOH (33 μ l, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és BF₃OEt₂ (39 μ l, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 gradiens) kaptuk a **185** halványsárga amorf anyagot. Kitermelés: 24 mg (36%, konverzió: 58%). R_f = 0.27 (hexán : aceton = 1 : 1); [α]_D = +91 (*c* = 1.21, DKM). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 – 7.27 (5H, m, aromás), 6.52 (2H, s, CONH₂), 6.14 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, H-3), 5.10 (1H, dd, *J* = 2.1, 1.6 Hz, H-5), 4.73 (1H, d, *J* = 12.0, CH_{2A}OBn); 4.69 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CH_{2B}OBn), 4.40 – 4.27 (3H, m, H-6, H-7, H-7'), 3.85 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz, H-4), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.05 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 170.1, 163.4 (C=O), 147.1 (C-2), 137.6, 128.6, 128.0, 127.9 (aromás), 103.1 (C-3), 71.9 (C-6), 70.7 (CH₂), 67.8 (C-4), 66.8 (C-5), 62.5 (C-7), 20.8 (2 x CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₁₈H₂₁NO₇Na⁺ [M+Na]⁺ 386.1210, mért 386.1212.

Metil 5,7-di-*O*-acetil-2,6-anhidro-4-*O*-benzil-3-dezoxi-*D*-xilo-hept-2-enonát (186)



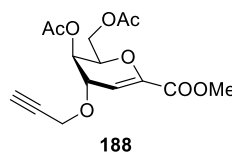
Az E módszer alapján a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.), BnOH (31 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és BF₃OEt₂ (37 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 gradiens) kaptuk a **186** színtelen amorf anyagot. Kitermelés: 9 mg (12%, konverzió: 65%). R_f = 0.46 (hexán : EtOAc = 1 : 1); [α]_D = +90 (*c* = 0.16, DKM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 – 7.28 (5H, m, aromás), 6.11 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, H-3), 5.09 (1H, dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, H-5), 4.75 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, CH_{2A}Bn), 4.71 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, CH_{2B}Bn), 4.38 – 4.34 (2H, m, H-7, H-7'), 4.32 – 4.29 (1H, m, H-6), 3.84 – 3.81 (4H, m, H-4, OCH₃), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.05 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 170.2, 162.5 (C=O), 145.7 (C-2), 137.8, 128.7, 128.2, 128.0 (aromás), 106.9 (C-3), 71.7 (C-6), 71.1 (CH₂), 68.1 (C-4), 66.7 (C-5), 62.2 (C-7), 52.7 (OCH₃), 20.9 (2 x CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₁₉H₂₂O₈Na⁺ [M+Na]⁺ 401.1207, mért 401.1198.

Metil 5,7-di-*O*-acetil-4-*O*-allil-2,6-anhidro-3-dezoxi-*D*-xilo-hept-2-enonát (187)



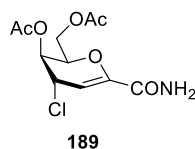
Az E módszer alapján a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.), allil-alkohol (21 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és BF_3OEt_2 (37 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) kaptuk a **187** színtelen amorf anyagot. Kitermelés: 27 mg (24%, konverzió: 71%). $R_f = 0.51$ (hexán : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +86$ ($c = 0.43$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.14 (1H, dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, H-3), 5.91 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.6$ Hz, CH-allil), 5.32 (1H, ddd, $J = 17.2, 3.2, 1.7$ Hz, =CH₂-allil), 5.23 (1H, ddd, $J = 10.4, 2.7, 1.5$ Hz, =CH₂-allil), 5.02 (1H, dd, $J = 3.2, 1.6$ Hz, H-5), 4.35 (2H, dd, $J = 6.4, 2.6$ Hz, H-7, H-7'), 4.27 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, H-6), 4.19 (2H, tt, $J = 5.8, 1.4$ Hz, CH₂-allil), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.80 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, H-4), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.06 (3H, s, CH₃CO). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 170.2, 162.5 (C=O), 145.6 (C-2), 134.2 (=CH-allil), 118.0 (=CH₂-allil), 106.8 (C-3), 71.6 (C-6), 70.1 (CH₂-allil), 68.0 (C-4), 66.7 (C-5), 62.2 (C-7), 52.6 (OCH₃), 20.9 (2 x CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 351.1050, mért 351.1052.

Metil 5,7-di-*O*-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-4-*O*-propargil-*D*-xilo-hept-2-enonát (188)



Az E módszer alapján a **118** 1-metoxikarbonil-glikál (100 mg, 0.303 mmol, 1.0 ekv.), propargil-alkohol (21 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) és BF_3OEt_2 (37 μ l, 0.303 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 1 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) kaptuk a **188** színtelen amorf anyagot. Kitermelés: 29 mg (23%, konverzió: 79%). $R_f = 0.53$ (hexán : EtOAc = 1 : 1); $[\alpha]_D = +111$ ($c = 0.41$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.17 (1H, dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, H-3), 5.06 (1H, dd, $J = 3.4, 1.6$ Hz, H-5), 4.33 (4H, m, H-7, H-7', CH₂-propargil), 4.25 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, H-6), 4.00 (1H, dd, $J = 5.2, 2.0$ Hz, H-4), 3.84 (3H, s, OCH₃), 2.50 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, C≡CH), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.08 (3H, s, CH₃CO). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 170.1, 162.3 (C=O), 146.0 (C-2), 106.1 (C-3), 79.2 (CH₂-C≡CH), 75.4 (CH₂-C≡CH), 71.7 (C-6), 67.9 (C-4), 66.4 (C-5), 62.1 (C-7), 56.3 (CH₂-C≡CH), 52.7 (OCH₃), 20.9 (2x CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 349.0894, mért 349.0891.

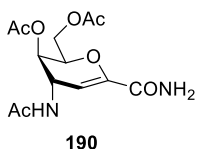
5,7-Di-*O*-acetil-2,6-anhidro-3,4-didezoxi-4-klór-*D*-xilo-hept-2-enonamid (189)



A **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), fenol (30 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és TiCl_4 (35 μ l, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) E módszer alapján elvégzett reakciójában (reakcióidő 4 nap) oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton =

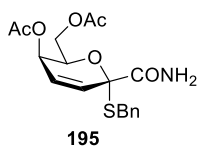
3 : 1 → 1 : 1 gradiens) izoláltuk a **189** halványsárga amorf anyagot. Kitermelés: 30 mg (71%, konverzió: 46%). $R_f = 0.34$ (hexán : aceton = 1 : 1); $[\alpha]_D = +196$ ($c = 0.53$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.46 (1H, s, CONH_2), 6.16 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, H-3), 6.11 (1H, s, CONH_2), 5.20 (1H, brs, H-5), 4.60 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, H-6), 4.46 (1H, dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, H-4), 4.38 (1H, dd, $J = 11.7, 7.0$ Hz, H-7), 4.30 (1H, dd, $J = 11.7, 5.4$ Hz, H-7'), 2.13 (3H, s, CH_3CO), 2.11 (3H, s, CH_3CO). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.6, 169.8, 162.7 (C=O), 146.8 (C-2), 103.9 (C-3), 71.0 (C-6), 68.6 (C-5), 62.2 (C-7), 48.6 (C-4), 20.9, 20.8 (CH_3CO). ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_6\text{ClNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 314.0402, mért 314.0402.

4-Acetamido-5,7-di-O-acetil-2,6-anhidro-3,4-didezoxi-D-xilo-hept-2-enonamid (190)



A **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), fenol (30 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és BF_3OEt_2 (39 μl , 0.317 mmol, 1.0 ekv.) E módszer alapján elvégzett reakciójában (reakcióidő 7 nap) oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 3 : 1 → 1 : 3 gradiens) izoláltuk a **190** fehér amorf anyagot. Kitermelés: 45 mg (64%, konverzió: 70%). $R_f = 0.20$ (hexán : aceton = 1 : 3); $[\alpha]_D = +132$ ($c = 0.32$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.02 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, CONH), 6.68 (1H, s, CONH_2), 6.54 (1H, s, CONH_2), 5.91 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, H-3), 5.12 (1H, brs, H-5), 4.46 (1H, ddd, $J = 7.87, 5.23, 2.53$ Hz H-6), 4.27 (2H, brs, H-7, H-7'), 4.24 (1H, brs, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 169.8, 169.7, 163.6 (C=O), 146.7 (C-2), 103.7 (C-3), 72.3 (C-6), 67.1 (C-5), 62.7 (C-7), 43.9 (C-4), 23.1 (CH_3CONH), 20.9 (2 x CH_3CO ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 337.1012, mért 337.1015.

(Benzil 5,7-di-O-acetil-3,4-didezoxi-2-tio- α -D-treo-hept-3-én-2-ulopiranozid)onamid (195)

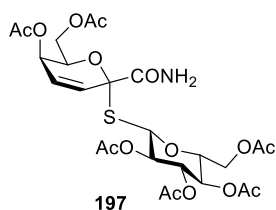


Az E módszer alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), BnSH (37 μl , 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és TiCl_4 (35 μl , 0.317 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 2 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 6 : 1 → 2 : 1 gradiens) kaptuk a **195** halványsárga amorf anyagot. Kitermelés: 20 mg (29%, konverzió: 57%). $R_f = 0.40$ (hexán : aceton = 1 : 1); $[\alpha]_D = -157$ ($c = 0.28$, DKM). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33 – 7.22 (5H, m, aromás), 6.72 (1H, s, CONH_2), 6.36 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, H-3), 6.09 (1H, s, CONH_2), 6.08 (1H, dd, $J = 10.1, 5.6$ Hz, H-4), 5.13 (1H, dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, H-5), 4.68 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.1, 2.6$ Hz, H-6), 4.25 – 4.18 (2H, m, H-7, H-7'), 3.87 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, CH_2ASbN), 3.83 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, CH_2BSbN), 2.09 (3H, s, CH_3CO), 2.08 (3H, s, CH_3CO). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 170.3, 170.1 (C=O), 136.6

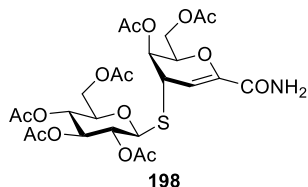
(aromás), 131.5 (C-3), 129.2, 128.7, 127.5 (aromás), 124.4 (C-4), 87.8 (C-2), 69.5 (C-6), 62.8 (C-5), 62.4 (C-7), 34.5 (CH₂), 21.0, 20.9 (CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₁₈H₂₁NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 402.0982, mért 402.0981.

[(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil) 5,7-di-*O*-acetyl-3,4-didezoxi-2-tio-α-D-treo-hept-3-én-2-ulopiranozid]onamid (197) és 4-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl-β-D-glükopiranozil)-5,7-di-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-4-tio-D-xilo-hept-2-enonamid (198)

Az E módszer alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-tio-β-D-glükopiranoz (115 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) és BF₃OEt₂ (39 μl, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 3 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 2 : 1) halványsárga amorf anyagként kaptuk a **197** és **198** vegyületeket.



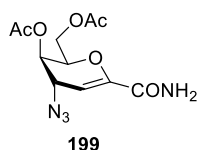
197: Kitermelés: 29 mg (21%, konverzió: 70%). R_f = 0.44 (hexán : aceton = 1 : 1); [α]_D = -31 (*c* = 0.17, DKM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.71 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CONH₂), 6.36 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-3), 6.12 (1H, dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, H-4), 5.63 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, CONH₂), 5.22 (1H, t, *J* = 9.4 Hz, H-3'), 5.19 (1H, dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, H-5), 5.04 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, H-4'), 4.98 (1H, dd, *J* = 10.2, 9.4 Hz, H-2'), 4.74 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, H-1'), 4.65 (1H, ddd, *J* = 7.5, 5.6, 2.6 Hz, H-6), 4.38 (1H, dd, *J* = 11.0, 7.5 Hz, H-7a), 4.23 – 4.15 (3H, m, H-7b, H-6'a, H-6'b), 3.71 (1H, ddd, *J* = 10.0, 4.2, 2.9 Hz, H-5'), 2.09 (3H, s, CH₃CO), 2.07 (9H, s, 3x CH₃CO), 2.02 (3H, s, CH₃CO), 2.00 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6 (2x), 170.2 (2x), 169.9, 169.5, 168.8 (C=O), 130.6 (C-3), 125.1 (C-4), 87.9 (C-2), 82.8 (C-1'), 76.3 (C-5'), 73.8 (C-3'), 69.9 (C-2'), 69.3 (C-6), 68.4 (C-4'), 62.5 (C-6'), 62.1 (C-5), 61.3 (C-7), 20.9 (2x), 20.8 (2x), 20.7 (2x) (CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₂₅H₃₃NO₁₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 642.1463, mért 642.1465.



198: Kitermelés: 40 mg (40%, konverzió: 70%). R_f = 0.28 (hexán : aceton = 1 : 1); [α]_D = +15 (*c* = 0.17, DKM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.39 (1H, s, CONH₂), 5.94 (1H, dd, *J* = 5.3, 1.2 Hz, H-3), 5.81 (1H, s, CONH₂), 5.26 (1H, t, *J* = 9.3 Hz, H-3'), 5.15 (1H, d, *J* = 9.9 Hz; H-4'), 5.13 (1H, d, *J* = 9.9 Hz; H-2'), 5.11 (1H, m, H-5), 4.74 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, H-1'), 4.51 – 4.45 (1H, m, H-6), 4.38 (1H, dd, *J* = 11.7, 7.2 Hz, H-7a), 4.31 (1H, dd, *J* = 11.7, 4.8 Hz, H-7b), 4.26 (1H, dd, *J* = 12.4, 4.7 Hz, H-6'a), 4.15 (1H, dd, *J* = 12.4, 2.1 Hz, H-6'b), 3.89 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-4), 3.75 (1H, ddd, *J* = 9.8, 4.7, 2.1 Hz, H-5'), 2.10 (3H, s, CH₃CO), 2.08 (3H, s, CH₃CO), 2.05 (3H, s, CH₃CO), 2.04 (3H, s, CH₃CO), 2.02 (3H, s, CH₃CO), 2.01 (3H, s, CH₃CO). ¹³C

NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7 (2x), 170.3 (2x), 169.5 (2x), 162.8 (C=O), 146.8 (C-2), 102.3 (C-3), 82.3 (C-1'), 76.5 (C-5'), 73.8 (C-3'), 71.0 (C-6), 69.6 (C-5), 69.2 (C-2'), 68.2 (C-4'), 63.1 (C-7), 62.0 (C-6'), 37.6 (C-4), 21.0, 20.9, 20.8, 20.7 (3x) (CH₃CO). ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt C₂₅H₃₃NO₁₅SNa⁺ [M+Na]⁺ 642.1463, mért 642.1467.

5,7-Di-*O*-acetil-2,6-anhidro-4-azido-3,4-didezoxi-D-xilo-hept-2-enonamid (199)

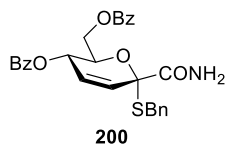


199

Az E eljárás alapján a **117** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.317 mmol, 1.0 ekv.), NaN₃ (52 mg, 0.793 mmol, 2.5 ekv.) és BF₃OEt₂ (39 μ l, 0.317 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 4 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1 gradiens) kaptuk a **199** halványsárga amorf anyagot.

Kitermelés: 27 mg (45%, konverzió: 63%). R_f = 0.36 (hexán : aceton = 1 : 1); [α]_D = +257 (c = 0.37, DKM). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.49 (1H, s, CONH₂), 6.15 (1H, s, CONH₂), 6.14 (1H, dd, J = 5.3, 1.5 Hz, H-3), 4.96 (1H, brs, H-5), 4.37 (1H, dd, J = 11.4, 6.9 Hz, H-7), 4.31 – 4.24 (2H, m, H-6, H-7'), 4.04 (1H, dd, J = 5.3, 2.3 Hz, H-4), 2.13 (3H, s, CH₃CO), 2.10 (3H, s, CH₃CO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.6, 169.9, 162.6 (C=O), 147.9 (C-2), 100.1 (C-3), 71.9 (C-6), 66.7 (C-5), 62.2 (C-7), 53.3 (C-4), 20.9, 20.8 (CH₃CO). IR (KBr, cm⁻¹): 2103 (N₃). ESI-HRMS pozitív mód (m/z): számolt C₁₁H₁₄N₄O₆Na⁺ [M+Na]⁺ 321.0806, mért 321.0807.

(Benzil 5,7-di-*O*-benzoil-3,4-didezoxi-2-tio- α -D-eritro-hept-3-én-2-ulopiranozid)onamid (200)



200

Az E módszer alapján a **114** 1-karbamoil-glikál (100 mg, 0.199 mmol, 1.0 ekv.), BnSH (24 μ l, 0.199 mmol, 1.0 ekv.) és TiCl₄ (22 μ l, 0.199 mmol, 1.0 ekv.) reakciójában (reakcióidő 4 nap), oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : aceton = 5 : 1 \rightarrow 2 : 1 gradiens) kaptuk a **200** halványsárga amorf anyagot.

Kitermelés: 25 mg (42%, konverzió: 59%). R_f = 0.50 (hexán : aceton = 1 : 1); [α]_D = +125 (c = 0.52, DKM). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.10 – 8.00 (4H, m, aromás), 7.59 (1H, t, J = 7.4 Hz, aromás), 7.54 (1H, t, J = 7.4 Hz, aromás), 7.45 (2H, t, J = 7.8 Hz, aromás), 7.39 (2H, t, J = 7.8 Hz, aromás), 7.26 – 7.21 (5H, m, aromás), 6.82 (1H, d, J = 3.8 Hz, CONH₂), 6.30 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz, H-3), 6.24 (1H, d, J = 3.8 Hz, CONH₂), 5.98 (1H, dd, J = 10.2, 1.9 Hz, H-4), 5.78 (1H, dt, J = 9.4, 1.9 Hz, H-5), 4.74 (1H, ddd, J = 9.4, 5.7, 2.6 Hz, H-6), 4.53 (1H, dd, J = 12.2, 5.7 Hz, H-7), 4.44 (1H, dd, J = 12.2, 2.6 Hz, H-7'), 3.86 (1H, d, J = 12.3 Hz, CH_{2A}SBn), 3.78 (1H, d, J = 12.3 Hz, CH_{2B}SBn). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.5, 166.6, 165.9 (C=O), 136.6, 133.7, 133.5, 130.0, 129.8, 129.7, 129.3, 129.2 (aromás), 129.0 (C-3), 128.7 (aromás), 127.6 (C-4), 127.4 (aromás), 88.0 (C-2), 70.2 (C-6), 65.3

(C-5), 63.3 (C-7), 35.1 (CH₂). ESI-HRMS pozitív mód (*m/z*): számolt C₂₈H₂₅NO₆SNa⁺ [M+Na]⁺ 526.1295, mért 526.1294.

6. Összefoglalás

A glikálok a szénhidrátok egyik legváltozatosabb felhasználással, kémiai és biológiai tulajdonságokkal rendelkező képviselői. Napjaink szénhidrátkémiai kutatásai széleskörben tanulmányozzák reaktivitásukat és kémiai, biológiai alkalmazhatóságukat.

Azon glikálok átalakításaira azonban, melyek anomer centrumához elektronszívó szubsztituens kapcsolódik, kevés példa található az irodalomban. Ezek nagy része a biológiai hatással is rendelkező Neu5Ac vagy KDO származékok esetén leírt átalakítások. Ezen biológiailag aktív vegyületekhez képest egyszerűbb szerkezetű, de az anomer centrumon elektronszívó csoporttal szubsztituált glikál származékok átalakításairól csak korlátozott számú közlemény lelhető fel a szakirodalomban, köszönhetően ezen vegyületek körülményes hozzáférhetőségének.

A kutatócsoportunkban kidolgozott eljárás szerint D-glükózból és D-galaktózból kiindulva 5-8 lépéses szintézis alkalmazásával több, az anomer centrumon elektronszívó szubsztituens-t tartalmazó 1-C-szubsztituált glikált állítottunk elő (**113-118**), és vizsgáltuk a reaktivitásukat. Tanulmányoztuk halogének (Br_2 , Cl_2) ionos és gyökös körülmények közötti addícióját, valamint nukleofilekkel, különböző Lewis-savak jelenlétében lejátszódó átalakulásaikat. Tanulmányoztuk a reakciókörülmények, reagensek hatását a reakciók hozamára, sztereo- és regio szelektivitására.

A **113-118** glikálok ionos körülmények között elvégzett bromaddíciós reakcióiban közepes – jó hozammal (64 – 89%), míg UV-fénnyel történő besugárzás mellett ($\lambda_{\text{max}} = 254$ és 365 nm) kiváló hozammal (95 – 99%) kaptuk a **172-175**, **177**, **179** 2,3-dibrómszármazékokat. Gyökös körülmények között elvégezve a reakciókat, minden esetben nagyobb diasztereoselektivitást értünk el, mint ionos körülmények között. A **116-118** glikálok klórozása során jó hozammal (66 – 71%) nyertük a **176**, **178**, **180** 2,3-diklór-adduktokat. A termékekben található halogénatomok számát tömegspektrometriás módszer segítségével állapítottuk meg, míg a termékek konfigurációját és konformációját egy- és kétdimenziós NMR mérések alapján határoztuk meg. A **113** (nitril) és a **115** (metoxikarbonil) glükálok esetében mind az

ionos, mind pedig a gyökös körülmények között elvégzett brómaddíciós reakciókban csak a **172a**, **174a** 2,3-*transz*-diaxiális dibrómszármazékok keletkeztek. A **114** (karbamoil) szubsztituált glükálból ionos körülmények között a **173a** 2,3-*transz*-diaxiális és a **173b** 2-axiális-3-ekvatoriális termék is képződött, azonban gyökös körülményeket alkalmazva csak a **173a** 2,3-*transz*-diaxiális konfigurációjú származékot nyertük. A **116-118** galaktálok ionos körülmények között elvégzett brómozása során a **116** nitril származék esetén a többi átalakítástól eltérően főtermékként a **175b** 2-axiális-3-ekvatoriális dibrómszármazék, és melléktermékként a **181** 2-brómglikál keletkezését tapasztaltuk. A **117** és **118** vegyületekből mind a 2,3-*transz*-diaxiális, mind pedig a 2-axiális-3-ekvatoriális termékek keletkeztek, főtermékként minden esetben a 2,3-*transz*-diaxiális diasztereomert szolgáltatva. Gyökös körülmények között a diasztereoselektivitás nem változott, a **116** glikál esetén csak a **175b** izomer keletkezett. A **116-118** glikálok klórozása esetén hasonlóan a brómozásukhoz, mind a 2,3-*transz*-diaxiális, mind pedig a 2-axiális-3-ekvatoriális izomerek képződtek, azonban a brómozással ellentétben, minden esetben a 2-axiális-3-ekvatoriális diklórszármazék volt a főtermék.

A **172-174** dibrómszármazékokat glikozilezési reakcióban jó hozammal (75 – 84%) a **182-184** *O*-glikozidokká alakítottuk. A termékek konfigurációját és konformációját egy-és kétdimenziós NMR technikák segítségével határoztuk meg. A reakciók során minden esetben a megfelelő α -*O*-glikozid keletkezett.

Vizsgáltuk a **116-118** 1-C szubsztituált galaktálok reaktivitását benzil-alkohollal BF₃OEt₂ Lewis-sav jelenlétében, melynek során az 1-karbamoil (**117**) és 1-metoxikarbonil (**118**) glikálok esetén alacsony korrigált hozammal kaptuk a **185** és **186** 3-benziloxi-glikál származékokat, míg 1-ciano szubsztituens (**116**) esetén nem tapasztaltunk átalakulást. A **117** 1-karbamoil glikál és benzil-alkohol reakciójában vizsgáltuk különböző Lewis-savak hozamra gyakorolt hatását, melynek során megállapítottuk, hogy a legjobb hozam TiCl₄, I₂ és BF₃OEt₂ alkalmazásával érhető el. Vizsgáltuk a BnOH és a hőmérséklet reakcióra gyakorolt hatását, azonban mind a nukleofil mennyiségének növelése, mind pedig a magasabb reakcióhőmérséklet alkalmazása a hozam csökkenését okozta. A **117** és **118** glikálokat több *O*-, *S*-, *N*- és *C*-nukleofillel reagáltattuk. Több esetben nem történt átalakulás, vagy csak

bomlástermékek képződését tapasztaltuk. Amennyiben történt reakció alacsony – jó hozammal (23 – 71%) kaptuk a megfelelő termékeket. Alkoholok és NaN_3 jelenlétében a megfelelő 4-szubsztituált glikálokat kaptuk, míg fenol/ TiCl_4 reagenssel a **189** 4-klórszubsztituált-, fenol/ BF_3OEt_2 körülményeket alkalmazva pedig a **190** 4-acetamidoszubsztituált-glikált kaptuk termékként. Benzil-merkaptánt alkalmazva nukleofilként Ferrier átrendeződés játszódott le és a **195** 2,3-telítetlen *S*-glikozid képződését tapasztaltuk. A **196** per-*O*-acetyl-1-tioglükózzal mind a 3,4-telítetlen *S*-glikozid (**197**), mind pedig a 4-szubsztituált glikál (**198**) képződött. A **113-115** glükálok esetén csak a **114** 1-karbamoil glükál és benzil-merkaptán reakciójában közepes hozammal (42%) kaptuk a **200** 2,3-telítetlen *S*-glikozidot.

A termékek szerkezetét egy- és kétdimenziós NMR kísérletek segítségével határoztuk meg. Az 1D NOE és 2D NOESY kísérletekből meghatároztuk, hogy az átalakításokban α -*S*-glikozidok képződtek és a 4-szubsztituált glikálok esetén is axiális térállású a belépő csoport.

7. Summary

Glycals are one of the most diverse carbohydrate derivatives in use and in chemical and biological properties. Recently, their reactivity, chemical and biological properties are widely studied.

Reactions of glycals having a carbon substituent attached to the anomeric centre were less explored. In the most of the previously described transformations derivatives of Neu5Ac or KDO having biological activity were used as substrates. Because of their complicated synthesis, only a few examples can be found in the literature about the transformations of compounds having simpler structure as the former ones, but electron withdrawing group attached to the anomeric centre.

1-C-substituted glycals **113-118** were synthesized in 5-8 steps starting from D-glucose and D-galactose developed in our research group. Halogen addition (Cl_2 , Br_2) reactions under ionic and radical conditions and reactions with nucleophiles in the presence of Lewis acids were studied. We examined the effects of the conditions and the used reagents on the yield and stereo- and regioselectivity of the reactions.

In the bromination reactions of the glycals **113-118** under ionic conditions and under UV-light irradiation ($\lambda_{\text{max}} = 254$ and 365 nm, respectively) the corresponding 2,3-dibromo derivatives **172-175**, **177**, **179** were formed in moderate – good (64 – 89%) and in excellent (95 – 99%) yields. Under radical conditions higher diastereoselectivity was reached compared to ionic conditions. Chlorination of glycals **116-118** gave the corresponding 2,3-dichloro derivatives **176**, **178**, **180** in a good yield (66 – 71%). Mass spectra clearly showed the number of halogen atoms in the products. The configuration and conformation of the products were determined by their 1D and 2D NMR spectra. In the case of **113** nitrile and **115** methoxycarbonyl derivatives only the 2,3-*trans*-diaxial dibromo derivatives (**172a**, **174a**) were formed under ionic and radical conditions, too. Starting from cabamoyl derivative **114** under ionic conditions the corresponding 2,3-*trans*-diaxial **173a** and 2-axial-3-equatorial **173b** dibromo compounds were get while under radical conditions the 2,3-*trans*-diaxial **173a** derivative was formed as a sole product. Bromination of glycal derivatives **116-118** under ionic conditions showed that galactal **116** with a cyano substituent gave the 2-

axial-3-equatorial (**175b**) compound as the main product. In this case the formation of the corresponding 2-bromoglycal **181** as a side product was observed. Galactals **117** and **118** with carbamoyl and methoxycarbonyl substituents yielded the mixture of the corresponding 2-axial-3-equatorial and 2,3-*trans*-diaxial dibromo compounds containing the latter one as the main product. Under radical conditions the stereoselectivity of the reactions was not changed, in the case of cyano substituted galactal **116** only **175b** as a single isomer was formed. Similarly, to their bromination, chlorination of galactals **116-118** gave both 2,3-*trans*-diaxial and 2-axial-3-equatorial dichloro compounds but in contrast to the former reactions 2-axial-3-equatorial isomers were the main products.

Glycosylation of methanol with dibromo derivatives **172-174** gave the corresponding glycosides (**182-184**) in good yield (75 – 84%). Structure elucidation of these derivatives was established by one- and two-dimensional NMR measurements which clearly showed the α (D) configuration of the products.

Reactivity of galactals **116-118** in the reaction with benzyl alcohol in the presence of BF_3OEt_2 was studied which showed that galactals **117** and **118** with 1-carbamoyl and 1-methoxycarbonyl substituents gave the corresponding 3-benzyloxy derivatives (**185**, **186**) in low corrected yield while in the case of 1-cyano substituted galactal (**116**) no reaction was observed. In the reaction of 1-carbamoyl glycal **117** with benzyl alcohol the effect of various Lewis acids on the yield was examined. The highest yield was reached by using of TiCl_4 , I_2 or BF_3OEt_2 as Lewis acids. Next, the effect of the BnOH and the temperature on the reactions was investigated. Both increasing the temperature and the amount of BnOH afforded a lower yield. Several other O-, S-, N- and C-nucleophiles were attempted to use in the reactions with glycals **117** and **118** under the previously optimised reaction conditions. The products were isolated in low – good yields (23 – 71%), but in several cases, there was no transformation or only decomposition of the glycals took place. In the presence of alcohols and NaN_3 as nucleophiles the corresponding 4-substituted glycal derivatives were formed in the reactions. Using phenol/ TiCl_4 reagents the 4-chloro substituted **189** while using phenol/ BF_3OEt_2 reagents the 4-acetamido substituted **190** glycals were isolated as sole products. In the reaction with benzyl thiol the formation of the 3,4-

unsaturated thioglycoside **195** in a Ferrier rearrangement was observed. The 3,4-unsaturated thioglycoside **197** and the 4-substituted glycal **198** could be isolated too as *O*-peracetylated-1-thioglucose **196** was used in the reaction as an S-nucleophile. Reactions of glycals **113-115** were studied to show that only the reaction of 1-carbamoyl glucal **117** with benzyl thiol provided the corresponding 3,4-unsaturated thioglycoside in a moderate (42%) yield.

Structural peculiarities of the 4-substituted glycals and the 3,4-unsaturated glycosides were established by the analysis of their 1D and 2D NMR spectra. The α (D) configuration of the *S*-glycosides and the axial orientation of the substituent at C-4 followed from 1D NOE and 2D NOESY measurements.

Irodalomjegyzék

1. Varki, A., Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiol.* **1993**, *3*, 97-130.
2. Varki, A., Biological roles of glycans. *Glycobiol.* **2017**, *27*, 3-49.
3. Pergolizzi, G.; Dedola, S.; Field, R. A., *Contemporary glycoconjugation chemistry*. The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2017; Vol. 42.
4. von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Woods, D. M. R. J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R., Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* **1993**, *363*, 418-423.
5. Chen, S.-H.; Lin, S.; King, I.; Spinka, T.; Dutschman, G. E.; Gullen, E. A.; Cheng, Y.-C.; Doyle, T. W., Synthesis and comparative evaluation of two antiviral agents: β -L-Fd₄C and β -D-Fd₄C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (22), 3245-3250.
6. Fox, J. J.; Watanabe, K. A., Nucleosides XXXII. On the structure of blasticidin S, a nucleoside antibiotic. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7* (9), 897-904.
7. Kumar, A.; Khare, A.; Khare, N. K., Two oligosaccharides from *Marsdenia roylei*. *Phytochem.* **1999**, *50* (8), 1353-1357.
8. Ferrier, R. J.; Hoberg, J. O., Synthesis and reactions of unsaturated sugars. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, *58*, 55-119.
9. Fischer, E.; Zach, K., Reduktion der Acetobrom-glucose und ähnlicher Stoffe. In *Emil Fischer gesammelte Werke: Untersuchungen über Kohlenhydrate und Fermente II*, Bergmann, M., Ed. Springer Verlag: Berlin, 1922; pp 387-392.
10. Somsák, L.; Németh, I., A simple method for the synthesis of acylated pyranoid glycals under aprotic conditions. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 679-684.
11. Somsák, L., Carbanionic Reactivity of the Anomeric Center in Carbohydrates. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 81-135.
12. Eitelman, S. J.; Hall, R. H.; Jordaan, A., An Alternative Route to Furanoid and Pyranoid Glycals. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I* **1978**, *6*, 595-600.
13. Fürstner, A.; Weidmann, H., A Simple and Efficient New Glycal Synthesis. *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 773-783.
14. Ireland, R. E.; Wilcox, C. S.; Thaisrivongs, S., An efficient method for the preparation of furanoid and pyranoid glycals. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 786-787.
15. Pollon, J. H. P.; Llewellyn, G.; Williams, J. M., Glycals from Glycosyl Chlorides. *Synthesis* **1989**, *10*, 758-759.
16. Kovács, G.; Micskei, K.; Somsák, L., Preparation of acetylated pyranoid glycals from glycosyl halides by chromium(II) complexes under aqueous biphasic conditions. *Carbohydr. Res.* **2001**, *336*, 225-228.
17. Hansen, T.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T., Development of a catalytic cycle for the generation of C1-glycosyl carbanions with Cp₂TiCl₂: application to glycal synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8645-8649.
18. Cavallaro, C. L.; Schwartz, J., A rapid synthesis of pyranoid glycals from glycosyl bromides. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7055-7057.

19. Jain, S.; Suryawanshi, S. N.; Bhakuni, D. S., *Ind. J. Chem.* **1987**, *26B*, 866-867.
20. Zhao, J.; Wei, S.; Ma, X.; Shao, H., A mild and environmentally benign method for the synthesis of glycals in PEG-600/H₂O. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1124-1127.
21. Zhao, J.; Wei, S.; Ma, X.; Shao, H., A simple and convenient method for the synthesis of pyranoid glycals. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 168-171.
22. Zhao, J.; Shao, H.; Wu, X.; Shi, S., A rapid synthesis of pyranoid glycals promoted by β -cyclodextrin and ultrasound. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1434-1440.
23. Xu, Y.; Wang, W.; Cai, Y.; Yang, X.; Wang, P. G.; Zhao, W., A convenient and efficient synthesis of glycals by zinc nanoparticles. *RSC Advances* **2014**, *4*, 46662-46665.
24. Maran, F.; Vianello, E.; Catelani, G.; D'Angeli, F., Electrochemical reduction of tetra-O-acetyl- α -D-Glucopyranosyl bromide. A mild and quantitative synthesis of a glycal. *Electrochim. Acta* **1989**, *34*, 587-589.
25. Parrish, J. D.; Little, R. D., Electrochemical formation of glycals in THF. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7371-7374.
26. Lancelin, J.-M.; Morin-Allory, L.; Sinaÿ, P., Simple generation of a reactive glycosyl-lithium derivative. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, *6*, 355-356.
27. Fernandez-Mayoralas, A.; Marra, A.; Trumtel, M.; Veyrières, A.; Sinaÿ, P., Convenient syntheses of substituted pyranoid glycals from thiophenyl glycosides and glycosyl phenylsulfones. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2537-2540.
28. Micskei, K.; Juhász, Z.; 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.
29. Forbes, C. L.; Franck, R. W., Improved Version of the Fischer-Zach Synthesis of Glycals: Vitamin B-12 Catalyzed Reductive Elimination of Glycosyl Bromides. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1424-1425.
30. Chen, H.; Xian, T.; Zhang, W.; Si, W.; Luo, X.; Zhang, B.; Zhang, M.; Wang, Z.; Zhang, J., An efficient method for the synthesis of pyranoid glycals. *Carbohydr. Res.* **2016**, *431*, 42-46.
31. Danishefsky, S.; Kerwin Jr., J. F.; Kobayashi, S., Lewis acid catalyzed cyclocondensations of functionalized dienes with aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 358-360.
32. McDonald, F. E.; Reddy, K. S.; Díaz, Y., Stereoselective glycosylations of a family of 6-deoxy-1,2-glycals generated by catalytic alkynol cycloisomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4304-4309.
33. Priebe, W.; Gryniewicz, G., Formation and Reactions of Glycal Derivatives. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology I-III.*, Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds. Springer: Berlin, Heidelberg, 2001; pp 749-784.
34. Kinfé, H. H., Versatility of glycals in synthetic organic chemistry: coupling reactions, diversity oriented synthesis and natural product synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *17*, 4153-4182.
35. Linker, T., Addition of heteroatom radicals to endo-glycals. *Chemistry* **2020**, *2*, 80-92.

36. Ido, T.; Wan, C. N.; Fowler, J. S.; Wolf, A. P., Fluorination with molecular fluorine. A convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2341-2342.
37. Korytnyk, W.; Valentekovic-Horvath, S.; Petrie, C. R., A convenient synthesis of 1,2-difluoro-1, 2-dideoxyhexoses using xenon fluoride. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2547-2550.
38. Boyd, E.; Jones, R. V. H.; Quayle, P.; Waring, A. J., A synthesis of 2-fluoroglucal derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7983-7986.
39. Lemieux, R. U.; Fraser-Reid, B., The mechanisms of the halogenations and halogenomethoxylations of D-glucal triacetate, D-galactal triacetate, and 3,4-dihydropyran. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1460-1475.
40. Igarashi, K.; Honma, T.; Imagawa, T., Addition reactions of glycols. V. Solvent effects in the chlorine addition to D-glucal triacetate. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 610-616.
41. Boullanger, P.; Descotes, G., Additions comparées des halogénés sur le 3,4,6-tri-O-acétyl-1,5-anhydro-1,5-didésoxy-, D-arabino-hex-1-énitol et l'analogue 3,4,6-tri-O-benzylé; effets de solvant sur la formation spécifique des dérivés 1,2-didésoxy-1,2-dihalogéno- α -D-glucopyranoses. *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, 55-63.
42. Horton, D.; Priebe, W.; Varela, O., Halogenation of 1,5-anhydrohex-1-enitols (glycols). Influence of the C-6 substituent. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3479-3485.
43. Hussain, A.; Mukherjee, D., Highly diastereoselective 1,2-dichlorination of glycols using NCS/PPh₃: study of substituent and solvent effects. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1133-1139.
44. Lemieux, R. U.; Fraser-Reid, B., The bromination and halogenomethoxylation of D-glucal triacetate. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 532-538.
45. Nakamura, H.; Tejima, S.; Akagi, M., Studies on the bromine addition compounds derived from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal. *Chem. Pharm. Bull.* **1964**, *12*, 1302-1307.
46. Teichmann, M.; Descotes, G.; Lafont, D., Bromination of 1,5-anhydrohex-1-enitols (glycols) using quaternary ammonium tribromides as bromine donors: synthesis of α -1,2-trans-2-bromo-2-deoxyglycopyranosyl bromides and fluorides. *Synthesis* **1993**, *1993*, 889-894.
47. Čolović, M.; Vukićević, M.; Šegan, D.; Manojlović, D.; Sojic, N.; Somsák, L.; Vukićević, R. D., Electrochemical bromination of peracetylated glycols. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 29-34.
48. Miljković, D.; Djurendić, E.; Vukojević, N.; Gaši, K.; Csanádi, J., A novel route to 2-deoxy-2-iodo-D-mannopranose derivatives. *Carbohydr. Res.* **1992**, *233*, 251-253.
49. Lafont, D.; Boullanger, P.; Rosenzweig, M., Iodoacetylation reaction: A convenient route to α -glycosides in the 2-iodo and 2-deoxy series. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1377-1393.
50. Saidhareddy, P.; Ajay, S.; Shaw, A. K., Iodosobenzene diacetate-iodine and IBX-iodine: reagent systems for the synthesis of diastereomerically enriched 2-deoxy-2-iodoglycosyl acetates and 2-deoxy-2-iodoglycosyl ortho-iodobenzoates from protected glycols. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4407-4417.

51. Roush, W. R.; Narayan, S.; Bennett, C. E.; Briner, K., Iodoacetoxylation of glycals using cerium(IV) ammonium nitrate, sodium iodide, and acetic acid: stereoselective synthesis of 2-deoxy-2-iodo- α -mannopyranosyl acetates. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895-897.
52. Gammon, D. W.; Kinf, H. H.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A.; Sels, B. F., A simple, efficient alternative for highly stereoselective iodoacetoxylation of protected glycals. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9533-9536.
53. Battina, S. K.; Kashyap, S., Copper mediated iodoacetoxylation and glycosylation: effective and convenient approaches for the stereoselective synthesis of 2-deoxy-2-iodo glycosides. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 811-814.
54. Reddy, T. R.; Rao, D. S.; Babachary, K.; Kashyap, S., Sulfonium salts of iodine(I) species as efficient reagents for the regioselective bisfunctionalisation of glycals and enol ethers. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 291-301.
55. Kundoor, G.; Rao, D. S.; Kashyap, S., Regioselective direct difunctionalization of glycals: convenient access to 2-deoxyglycoconjugates mediated by tetra-*n*-butylammonium iodide/sodium periodate. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *5*, 264-270.
56. Kirschning, A.; Jesberger, M.; Monenschein, H., Application of polymer-supported electrophilic reagents for the 1,2-functionalization of glycals. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999-9002.
57. Lafont, D.; Boullanger, P.; Carvalho, F.; Vottero, P., A convenient access to β -glycosides of *N*-acetylglucosamine. *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 117-126.
58. Gammon, D. W.; Kinf, H. H.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A.; Sels, B. F., A new procedure for highly regio- and stereoselective iodoacetoxylation of protected glycals and α -1,2-cyclopropanated sugars. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, *26*, 141-157.
59. Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M., The azidonitration of tri-*O*-acetyl-D-galactal. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1244-1251.
60. Wang, W.; Yang, Z.; Xu, Y.; Liu, T.; Song, T.; Zhao, Y.; Xu, X.; Zhao, W.; Wang, P. G., "Armed and Disarmed" theory in the addition of azide radical to glucals. *RSC Advances* **2015**, *5*, 38577-38580.
61. Danishefsky, S.; Barbachyn, M., A fully synthetic route to tunicaminyluracil. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7761-7762.
62. Lee, D. J.; Harris, P. W. R.; Kowalczyk, R.; Dunbar, P. R.; Brimble, M. A., Microwave-assisted synthesis of fluorescein-labelled GalNAc α 1-*O*-Ser/Thr (Tn) glycopeptides as immunological probes. *Synthesis* **2010**, *2010*, 763-769.
63. Pragani, R.; Stallforth, P.; Seeberger, P. H., De novo synthesis of a 2-acetamido-4-amino-2,4,6-trideoxy-D-galactose (AAT) building block for the preparation of a *Bacteroides fragilis* A1 polysaccharide fragment. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1624-1627.
64. Svarovsky, S. A.; Barchi Jr., J. J., Highly efficient preparation of tumor antigen-containing glycopeptide building blocks from novel pentenyl glycosides. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1925-1935.
65. Seeberger, P. H.; Roehrig, S.; Schell, P.; Wang, Y.; Christ, W. J., Selective formation of C-2 azidodeoxy-D-glucose derivatives from D-glucal precursors using the azidonitration reaction. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 61-69.

66. Saxon, E.; Luchansky, S. J.; Hang, H. C.; Yu, C.; Lee, S. C.; Bertozzi, C. R., Investigating cellular metabolism of synthetic azidosugars with the staudinger ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14893-14902.
67. Forsgren, M.; Norberg, T., Syntheses of the *p*-trifluoroacetamidophenyl glycosides of 2-acetamido-2-deoxy-4-*O*- α -D-glucopyranosyl- β -D-glucopyranose and 2-acetamido-2-deoxy-6-*O*- α -D-glucopyranosyl- β -D-glucopyranose. *Carbohydr. Res.* **1983**, *116*, 39-47.
68. Kirschning, A.; Hashem, A.; Monenschein, H.; Rose, L.; Schöning, K.-U., Preparation of novel haloazide equivalents by iodine(III)-promoted oxidation of halide anions. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6522-6526.
69. Rawal, G. K.; Rani, S.; Madhusudanan, K. P.; Vankar, Y. D., Conversion of glycals to 1-azido-2-iodo sugars using *N*-iodosuccinimide/sodium azide or potassium iodide/oxone reagent systems: application in the synthesis of methyl *N*-acetyl- α -D-lividiosaminides. *Synthesis* **2007**, *2*, 294-298.
70. Yousuf, S. K.; Hussain, A.; Sharma, D. K.; Wani, A. H.; Singh, B.; Mukherjee, D.; Taneja, S. C., Stereoselective conversion of dihydropyran and glycals to 1-azido-2-halo derivatives using NIS/NBS-TMSN₃. *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, *30*, 61-74.
71. Kirschning, A.; Monenschein, H.; Schmeck, C., Stable polymer-bound iodine azide. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2594-2596.
72. Rawal, G. K.; Kumar, A.; Tawar, U.; Vankar, Y. D., New method for chloroamidation of olefins. Application in the synthesis of *N*-glycopeptides and anticancer agents. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5171-5174.
73. Zhong, M.; Cui, X.; Meng, X.; Li, Z., Synthesis of 2--deoxy--2--chloro--1--amino sugars and evaluation of their cytotoxicity against cancer cells. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences* **2013**, *22*, 144-147.
74. Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, A. E., The reaction between 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glucal and *p*-nitrophenol. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667-3670.
75. Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C., Recent developments in the Ferrier rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *32*, 7221-7262.
76. Ferrier, R. J., Substitution-with-allylic-rearrangement reactions of glycal derivatives. In *Glycoscience. Topics in Current Chemistry*, Stütz, A. E., Ed. Springer: Berlin, Heidelberg, 2001; Vol. 215, pp 153-175.
77. Ferrier, R. J.; Prasad, N., Unsaturated carbohydrates. Part IX. Synthesis of 2,3-dideoxy- α -D-erythro-hex-2-enopyranosides from tri-*O*-acetyl-D-glucal. *Journal of the Chemical Society C: Organic* **1969**, 570-575.
78. Priebe, W.; Zamojski, A., The acid-catalysed reaction of thiols with alkyl 2,3-dideoxy-glyc-2-enopyranosides or glycals. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 287-297.
79. Leutzinger, E. E.; Robins, R. K.; Townsend, L. B., The direct utilization of unsaturated sugars in nucleoside synthesis. 3-deoxy-3-(6-chloro-2-methylthio-9-puriny)-D-erythro-hex-1-enopyranose, a new and novel type of purine nucleoside. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3751-3753.
80. Fuertes, M.; García-Muñoz, G.; Lora-Tamayo, M.; Madroñero, R.; Stud, M., Benzotriazole glycosides from glycals. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4089-4092.
81. Leutzinger, E. E.; Robins, R. K.; Townsend, L. B., The direct utilization of unsaturated sugars in nucleoside syntheses. An approach to the preparation of analogs

of blasticidin s. Synthesis of 9-(2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy-D-erythro-hexopyranosyl)guanine. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4475-4478.

82. Gorityala, B. K.; Cai, S.; Lorpitthaya, R.; Ma, J.; Pasunooti, K. K.; Liu, X.-W., A convenient synthesis of pseudoglycosides via a Ferrier-type rearrangement using metal-free H₃PO₄ catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 676-679.

83. Gorityala, B. K.; Cai, S.; Ma, J.; Liu, X.-W., (S)-Camphorsulfonic acid catalyzed highly stereoselective synthesis of pseudoglycosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3093-3095.

84. Bodipati, N.; Palla, S. R.; Komera, V.; Peddinti, R. K., 3,5-Dinitrobenzoic acid catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated *O*- and *S*-glycosides and tetrahydropyranulation of alcohols and phenols. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6878-6881.

85. Gómez, A. M.; Miranda, S.; López, J. C., Ferrier rearrangement: an update on recent developments. In *Carbohydr. Chem.*, Rauter, A. P.; Lindhorst, T.; Queneau, Y., Eds. 2017; Vol. 42, pp 210-247.

86. Hotha, S.; Tripathi, A., Niobium(V) chloride catalyzed microwave assisted synthesis of 2,3-unsaturated *O*-glycosides by the Ferrier reaction. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4555-4558.

87. Srinivas, B.; Reddy, T. R.; Krishna, P. R.; Kashyap, S., Copper(II) triflate as a mild and efficient catalyst for Ferrier glycosylation: synthesis of 2,3-unsaturated *O*-glycosides. *Synlett* **2014**, *25*, 1325-1330.

88. Chen, P.; Wang, S., Iron(III) triflate, a new efficient catalyst for type I Ferrier rearrangement. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5356-5362.

89. Procopio, A.; Dalpozzo, R.; Nino, A. D.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B., A facile Er(OTf)₃-catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated *O*- and *S*-glycosides. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2125-2131.

90. Chen, P.; Su, J., Gd(OTf)₃ catalyzed preparation of 2,3-unsaturated *O*-, *S*-, *N*-, and *C*-pyranosides from glycals by Ferrier rearrangement. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 84-94.

91. Naik, P. U.; Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M., Metal nitrates catalysed *O*-glucosylation using acetyl glucal in organic solvents and ionic liquids: a comparative investigation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, *234*, 35-43.

92. Suryakiran, N.; Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Venkateswarlu, Y., Mild and highly efficient stereoselective synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides using La(NO₃)₃ · 6H₂O as a catalyst: Ferrier rearrangement. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 170-176.

93. Zhang, G.; Liu, Q., Ferric sulphate hydrate-catalyzed, microwave-assisted synthesis of 2,3-unsaturated *O*-glycosides via the Ferrier reaction. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 3485-3492.

94. Kamble, V. T.; Bandgar, B. P.; Khobragade, C. N.; Gacche, R. N.; Kamble, V. A., Magnesium perchlorate: highly efficient and versatile catalyst for the Ferrier glycosylation reaction. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 658-663.

95. Koreeda, M.; Houston, T. A.; Shull, B. K.; Klemke, E.; Tuinman, R. J., Iodine-catalyzed Ferrier reaction 1. A mild and highly versatile glycosylation of hydroxyl and phenolic groups. *Synlett* **1995**, 90-92.

96. Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., Stereospecific glycosylation via Ferrier rearrangement for optical resolution. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4714-4716.
97. Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K., Enantiopure α -hydroxy- β -lactams via stereoselective glycosylation. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5077-5080.
98. Ren, L.; Liu, Y.; Yu, G.-H.; Hao, J.-Z.; Cheng, M.-S., I₂-mediated α -selective Ferrier glycosylation approach to synthesis of *O*-glycosyl amino acids. *Chem. Pap.* **2014**, *68*, 525-530.
99. Reddy, B. V. S.; Divyavania, C.; Yadav, J. S., Highly stereoselective synthesis of 2,3-unsaturated thioglycopyranosides employing molecular iodine. *Synthesis* **2010**, 1617-1620.
100. Misra, A. K.; Tiwari, P.; Agnihotri, G., Ferrier rearrangement catalyzed by HClO₄-SiO₂: synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides. *Synthesis* **2005**, 260-266.
101. Zhou, J. F.; Chen, X.; Wang, Q. B.; Zhang, B.; Zhang, L. Y.; Yusulf, A.; Wang, Z. F.; Zhang, J. B.; Tang, J., H₂SO₄-SiO₂: Highly efficient and novel catalyst for the Ferrier-type glycosylation. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 922-926.
102. Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S., Phosphomolybdic acid supported on silica gel: a mild, efficient and reusable catalyst for the synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides by Ferrier rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6095-6098.
103. Gorityala, B. K.; Lorpitthaya, R.; Bai, Y.; Liu, X.-W., ZnCl₂/alumina impregnation catalyzed Ferrier rearrangement: an expedient synthesis of pseudoglycosides. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5844-5848.
104. Tian, Q.; Zhu, X.-M.; Yang, J.-S., Amberlyst 15-catalyzed efficient synthesis of 2,3-unsaturated glycosides via Ferrier rearrangement for glycal. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 691-701.
105. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M., Practical glycosidation method of glycals using Montmorillonite K-10 as an environmentally acceptable and inexpensive industrial catalyst. *Synlett* **1995**, 306-308.
106. Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Kinoshita, M., Glycosidation of glycals by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone (DDQ) as a catalytic promoter. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1993**, *8*, 704-706.
107. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Pandey, S. K., Ceric(IV) ammonium nitrate-catalyzed glycosidation of glycals: a facile synthesis of 2,3-unsaturated glycosides. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 538-540.
108. Rafiee, E.; Tangestaninejad, S.; Habibi, M. H.; Mirkhani, V., A mild, efficient and α -selective glycosidation by using potassium dodecatungstocobaltate trihydrate as catalyst. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3611-3614.
109. Kim, H.; Men, H.; Lee, C., Stereoselective palladium-catalyzed *O*-glycosylation using glycals. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336-1337.
110. Xiang, S.; Hoang, K. L. M.; He, J.; Tan, Y. J.; Liu, X.-W., Reversing the stereoselectivity of a palladium-catalyzed *O*-glycosylation through an inner-sphere or outer-sphere pathway. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 614-617.
111. Kashyap, S.; Hotha, S., Stereoselective synthesis of α -glucosides from 3-*O*-propargyl protected glucal exploiting the alkynophilicity of AuCl₃. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2021-2023.

112. Chandrasekhar, S.; Reddy, C. R.; Chandrashekar, G., Tris(pentafluorophenyl)borane catalyzed Ferrier azaglycosylation with sulfonamides and carbamates. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6481-6484.
113. Begum, Z.; Kishore, C.; Reddy, V. V.; Reddy, B. V. S., Aza-Ferrier rearrangement of glycols with amides promoted by molecular iodine. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6048-6050.
114. Ding, F.; William, R.; Gorityala, B. K.; Ma, J.; Wang, S.; Liu, X.-W., A mild and efficient synthetic protocol for Ferrier azaglycosylation promoted by $ZnCl_2/Al_2O_3$. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3146-3148.
115. Heyns, K.; Feldmann, J.; Hadamczyk, D.; Schwentner, J.; Thiem, J., Ein Verfahren zur Synthese von α -Glycosiden der 3-Amino-2,3,6-tridesoxyhexopyranosen aus Glycalen. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 232-239.
116. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chary, D. N.; Reddy, C. S., A tandem Ferrier and Click reaction: a facile synthesis of triazolyl-2,3-dideoxypyranosides. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2649-2652.
117. Ansari, A. A.; Lahiri, R.; Vankar, Y. D., The carbon-Ferrier rearrangement: an approach towards the synthesis of C-glycosides. *Arkivoc* **2013**, 316-362.
118. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S., $InBr_3$ -Catalyzed Ferrier rearrangement: an efficient synthesis of C-pseudoglycols. *Synthesis* **2002**, 511-514.
119. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. S.; Chandraiah, L.; Sunitha, V., $Bi(OTf)_3$ as novel and efficient catalyst for the stereoselective synthesis of C-pseudoglycols. *Synthesis* **2004**, 2523-2526.
120. Swamy, N. R.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y., Zirconium(IV) chloride catalyzed synthesis of 2,3-unsaturated C, N, O, S, and heteroaromatic glycosylation in the Ferrier rearrangement. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 435-441.
121. Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra, A. K., Synthesis of 2,3-unsaturated C-glycosides by $HClO_4-SiO_2$ catalyzed Ferrier rearrangement of glycols. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 749-752.
122. Kusunuru, A. K.; Tatina, M.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D., Copper mediated stereoselective synthesis of C-glycosides from unactivated alkynes. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10154-10156.
123. Devari, S.; Kumar, M.; Deshidi, R.; Rizvi, M.; Shah, B. A., A general metal-free approach for the stereoselective synthesis of C-glycols from unactivated alkynes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 2649-2653.
124. Zeng, J.; Ma, J.; Xiang, S.; Cai, S.; Liu, X.-W., Stereoselective β -C-glycosylation by a palladium-catalyzed decarboxylative allylation: formal synthesis of Aspergillide A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134-5137.
125. Gómez, A. M.; López, J. C., Recent strategies for the preparation of C-1 glycols. In *Carbohydr. Chem.*, 2009; Vol. 35, pp 289-309.
126. Stolz, F.; Reiner, M.; Blume, A.; Reutter, W.; Schmidt, R. R., Novel UDP-Glycol derivatives as transition state analogue inhibitors of UDP-GlcNAc 2-epimerase. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 665-679.
127. Nicolaou, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W.; Frederick, M. O.; Chen, D. Y.-K.; Li, Y.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A., Total synthesis

- and structural elucidation of Azaspiracid-1. Final assignment and total synthesis of the correct structure of Azaspiracid-1. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2859-2872.
128. Lesimple, P.; Beau, J.-M.; Jaurand, G.; Sinaÿ, P., Preparation and use of lithiated glycals: vinylic deprotonation versus tin-lithium exchange from 1-tributylstannyl glycals. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201-6204.
129. Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E., Stereospecific synthesis of 1,1-dialkylglycosides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1986**, 925-926.
130. Hanessian, S.; Martin, M.; Desai, R. C., Formation of C-glycosides by polarity inversion at the anomeric centre. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1986**, 926-927.
131. Dubois, E.; Beau, J.-M., Formation of C-glycosides by a palladium-catalysed coupling reaction of tributylstannyl glycals with organic halides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1990**, 1191-1192.
132. Dubois, E.; Beau, J.-M., Synthesis of C-glycopyranosyl compounds by a palladium-catalyzed coupling reaction of 1-tributylstannyl-D-glucals with organic halides. *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 103-120.
133. Friesen, R. W.; Sturino, C. F., The preparation of C-aryl glycals. The palladium-catalyzed coupling of 3,4,6-tri-O-(tert-butyldimethylsilyl)-1-(tributylstannyl)-D-glucal and aryl bromides. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2572-2574.
134. Kikuchi, T.; Takagi, J.; Isou, H.; Ishiyama, T.; Miyaura, N., Vinylic C-H borylation of cyclic vinyl ethers with bis(pinacolato)diboron catalyzed by an Iridium(I)-dtbpy complex. *Chemistry An Asian Journal* **2008**, *3*, 2082-2090.
135. Parkan, K.; Pohl, R.; Kotora, M., Cross-coupling reaction of saccharide-based alkenyl boronic acids with aryl halides: the synthesis of bergenin. *Chemistry A European Journal* **2014**, *20*, 4414-4419.
136. Potuzak, J. S.; Tan, D. S., Synthesis of C1-alkyl- and acylglycals from glycals using a B-alkyl Suzuki–Miyaura cross coupling approach. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1797-1801.
137. Lehmann, U.; Awasthi, S.; Minehan, T., Palladium-catalyzed cross-coupling reactions between dihydropyranylium reagents and aryl halides. Synthesis of C-aryl glycals. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2405-2408.
138. Nicolaou, K. C.; Shi, G.-Q.; Gunzner, J. L.; Gärtner, P.; Yang, Z., Palladium-catalyzed functionalization of lactones via their cyclic ketene acetal phosphates. Efficient new synthetic technology for the construction of medium and large cyclic ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467-5468.
139. Gong, L.; Sun, H.-B.; Deng, L.-F.; Zhang, X.; Liu, J.; Yang, S.; Niu, D., Ni-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling of α -oxo-vinylsulfones to prepare C-aryl glycals and acyclic vinyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7680-7686.
140. Koester, D. C.; Werz, D. B., Sonogashira–Hagihara reactions of halogenated glycals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 675-682.
141. Boyd, V. A.; Drake, B. E.; Sulikowski, G. A., Preparation of 2-deoxy- β -C-aryl glycosides and C-aryl glycals from carbohydrate lactones. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3191-3193.

142. McDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H.; Holmquist, C. R., Rhodium-catalyzed alkyne cyclotrimerization strategies for C-aryl glycoside synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6605-6606.
143. Li, H.; Procko, K.; Martin, S. F., Facile synthesis of C-aryl glycals from sugar-derived lactones. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3485-3488.
144. Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Somsák, L.; Apelt, O., Preparation of 2,6-anhydro-hept-2-enonic acid derivatives and their 3-deoxy counterparts. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Vogel, C.; Murphy, P. V., Eds. CRC Press: Boca Raton, 2017; Vol. 4, pp 79-90.
145. Mahmoud, S. H.; Somsák, L.; Farkas, I., Preparation of C-(2-deoxyhex/pent-1-enopyranosyl)heterocycles. *Carbohydr. Res.* **1994**, *254*, 91-104.
146. Kiss, L.; Somsák, L., Evaluation of C-(β -D-galactosyl) and C-2(2-deoxy-D-lyxo-hex-1-enopyranosyl) (D-galactal type) derivatives as inhibitors of β -D-galactosidase from *Escherichia coli*. *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 43-52.
147. Somsák, L., Acetylated 1-cyano and 1-cyano-2-hydroxy derivatives of D-galactal and D-arabinal. *Carbohydr. Res.* **1989**, *195*, C1-C2.
148. Somsák, L.; Bajza, I.; Batta, G., Preparation of 2,6-anhydro-3-deoxyhept-(or hex-)2-enonitriles (1-cyanoglycals) from 1-bromo-D-glycosyl cyanides with zinc under aprotic conditions. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *12*, 1265-1268.
149. Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L., Synthesis of stable carbohydrate mimetics as potential glycotherapeutics. *Synlett* **2005**, 1345-1358.
150. Calimente, D.; Postema, M. H. D., Preparation of C-1 glycals via olefin metathesis. A convergent and flexible approach to C-glycoside synthesis. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770-1771.
151. Piper, J. L.; Postema, M. H. D., First synthesis of a branched β -C-tetrasaccharide using a triple ring closing metathesis cyclization. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7395-7398.
152. Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Komanduri, V.; Liu, L., A double ring-closing metathesis approach for the synthesis of β -C-trisaccharides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2915-2918.
153. Lodowska, J.; Wolny, D.; Węglarz, L., The sugar 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid (Kdo) as a characteristic component of bacterial endotoxin — a review of its biosynthesis, function, and placement in the lipopolysaccharide core. *Canadian Journal of Microbiology* **2013**, *59*, 645-655.
154. Schauer, R., Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconj. J.* **2000**, *17*, 485-499.
155. Nakajima, T.; Hori, H.; Ohri, H.; Meguro, H.; Ido, T., Synthesis of *N*-acetyl-3-fluoro-neuraminic acids. *Agricultural and Biological Chemistry* **1988**, *52*, 1209-1215.
156. Ikeda, K.; Kitani, S.; Sato, K.; Suzuki, T.; Hosokawa, C.; Suzuki, Y.; Tanaka, K.; Sato, M., 2 β ,3 β -Difluorosialic acid derivatives structurally modified at the C-4 position: synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1367-1372.
157. Petrie, C. R.; Sharma, M.; Simmons, O. D.; Korytnyk, W., Synthesis of analogs of *N*-acetylneuraminic acid and their effect on CMP-sialate synthase. *Carbohydr. Res.* **1989**, *186*, 326-334.

158. Buchini, S.; Gallat, F.-X.; Greig, I. R.; Kim, J.-H.; Wakatsuki, S.; Chavas, L. M. G.; Withers, S. G., Tuning mechanism-based inactivators of neuraminidases: mechanistic and structural insights. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3382-3386.
159. Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T., A stereospecific synthesis of β -glycosides of *N*-acetylneuraminic acid and secondary alcohols. *Chem. Lett.* **1986**, *15*, 1449-1452.
160. Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T., Functionalization of 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid methyl ester. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 631-636.
161. Okamoto, K.; Kondo, T.; Goto, T., A stereospecific β -glycosylation of 2 β ,3 α -dibromo-*N*-acetylneuraminic acid. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5909-5918.
162. Rota, P.; Cirillo, F.; Piccoli, M.; Gregorio, A.; Tettamanti, G.; Allevi, P.; Anastasia, L., Synthesis and biological evaluation of several dephosphonated analogues of CMP-Neu5Ac as inhibitors of GM3-synthase. *Chemistry A European Journal* **2015**, *21*, 14614-14629.
163. Pascolutti, M.; Madge, P. D.; Thomson, R. J.; von Itzstein, M., Access to 3-*O*-functionalized *N*-acetylneuraminic acid scaffolds. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7746-7751.
164. Ikeda, K.; Akamatsu, S.; Achiwa, K., A new synthesis of α -glycosidically-linked disaccharides using 2 α -chloro-3 β -phenylthio KDO derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 279-281.
165. Ikeda, K.; Ueno, Y.; Kitani, S.; Nishino, R.; Sato, M., Ferrier glycosylation reaction catalyzed by Bi(OTf)₃-Montmorillonite K-10: efficient synthesis of 3,4-unsaturated sialic acid derivatives. *Synlett* **2008**, 1027-1030.
166. Rota, P.; La Rocca, P.; Franco, V.; Allevi, P., Straightforward access to 2,3- and 3,4-unsaturated derivatives of *N*-glycolylneuraminic acid. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131699.
167. La Rocca, P.; Rota, P.; Piccoli, M.; Cirillo, F.; Orioli, M.; Ravelli, A.; Allevi, P.; Anastasia, L., Lactonization method to assign the anomeric configuration of the 3,4-unsaturated congeners of *N*-acetylneuraminic acid. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5460-5470.
168. La Rocca, P.; Rota, P.; Piccoli, M.; Cirillo, F.; Ghiroldi, A.; Franco, V.; Allevi, P.; Anastasia, L., 2 β -3,4-Unsaturated sialic acid derivatives: Synthesis optimization, and biological evaluation as Newcastle disease virus hemagglutinin-neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115563.
169. Allevi, P.; Rota, P.; Agnolin, I. S.; Gregorio, A.; Anastasia, M., A simple synthetic access to differently 4-substituted Neu5Ac2en glycals combining elements of molecules with anti-neuraminidase activity. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4065-4077.
170. von Itzstein, M.; Jin, B.; Wu, W.-Y.; Chandler, M., A convenient method for the introduction of nitrogen and sulfur at C-4 on a sialic acid analogue. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244*, 181-185.
171. Chandler, M.; Bamford, M. J.; Conroy, R.; Lamont, B.; Patel, B.; Patel, V. K.; Steeples, I. P.; Storer, R.; Weir, N. G.; Wright, M.; Williamson, C., Synthesis of the potent influenza neuraminidase inhibitor 4-guanidino Neu5Ac2en. X-Ray molecular structure of 5-acetamido-4-amino-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-erythro-L-gluco-nononic acid. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **1995**, 1173-1180.

172. Kok, G. B.; von Itzstein, M., A regio- and stereoselective introduction of azide at C-4 of 2,3-unsaturated *N*-acetylneuraminic acids. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 237-240.
173. Kok, G. B.; von Itzstein, M., A new facile synthesis of C-4 nitrogen-containing derivatives of KDN2en and KDO2en. *Synthesis* **1997**, 769-772.
174. Resende, R.; Glover, C.; Watts, A. G., Palladium-catalysed allylic amination for the direct synthesis of *epi*-4-alkylamino-*N*-acetylneuraminic acid derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4009-4011.
175. Agnolin, I. S.; Rota, P.; Allevi, P.; Gregorio, A.; Anastasia, M., Simple and rapid procedures for the synthesis of 5-acylated 4 β -acylamido- and 4 β -acetoxynneuraminic acid glycals. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6537-6547.
176. Sun, X.-L.; Sato, N.; Kai, T.; Furuhashi, K., Novel practical synthesis of Kdn2en and its C-4 nitrogen-modified derivatives. *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 1-6.
177. Chang, C.-W.; Norsikian, S.; Beau, J.-M., Useful sialic acid modifications catalyzed by palladium. *Chemistry A European Journal* **2009**, *15*, 5195-5199.
178. Kok, G. B.; Norton, A. K.; von Itzstein, M., Synthesis of C-4 halogen-substituted derivatives of Neu5Ac2en and KDN2en. *Synthesis* **1997**, 1185-1188.
179. Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R.; Stella, L., The captodative effect. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148-154.
180. Lázár, L.; Juhász, L.; Batta, G.; Borbás, A.; Somsák, L., Unprecedented β -manno type thiodisaccharides with a C-glycosylic function by photoinitiated hydrothiolation of 1-C-substituted glycals. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1284-1292.
181. Gyóllai, V.; Schanzenbach, D.; Somsák, L.; Linker, T., Addition of malonyl radicals to glycals with C-1 acceptor groups: remarkable influence of the substituents on the product distribution. *Chem. Commun.* **2002**, 1294-1295.
182. Linker, T.; Schanzenbach, D.; Elamparuthi, E.; Sommermann, T.; Fudickar, W.; Gyóllai, V.; Somsák, L.; Demuth, W.; Schmittel, M., Remarkable oxidation stability of glycals: excellent substrates for cerium(IV)-mediated radical reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16003-16010.
183. Homolya, L.; Juhász, L.; Somsák, L., Halogen addition to some 1-C-substituted pyranoid glycals. *Carbohydr. Res.* **2021**, *504*, 108292-108303.
184. Czifrák, K.; Szilágyi, P.; Somsák, L., Anomeric α -azido acid (2-azido-2-deoxy-hept-2-ulopyranosonic acid) derivatives en route to peptides incorporating sugar amino acids. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 127-141.
185. Somsák, L.; Nagy, V., A new, scalable preparation of a glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin: one of the best inhibitors of glycogen phosphorylases. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1719-1727.
186. Myers, R. W.; Lee, Y. C., Synthesis and characterization of some anomeric pairs of per-*O*-acetylated aldohexopyranosyl cyanides (per-*O*-acetylated 2,6-anhydroheptonitriles). On the reaction of per-*O*-acetylaldohexopyranosyl bromides with mercuric cyanide in nitromethane. *Carbohydr. Res.* **1984**, *132*, 61-82.
187. Myers, R. W.; Lee, Y. C., Synthesis of diazomethyl β -D-galactopyranosyl and β -D-glucopyranosyl ketones. Potential affinity-labeling reagents for carbohydrate-binding proteins. *Carbohydr. Res.* **1986**, *152*, 143-158.

188. Somsák, L.; Batta, G.; Farkas, I., Preparation of acetylated C-(1-bromo-D-glycosyl) heterocycles and 1-bromo-D-glycosyl cyanides. *Carbohydr. Res.* **1983**, *124*, 43-51.
189. Somsák, L.; Sós, E.; Györgydeák, Z.; Praly, J.-P.; Descotes, G., Synthesis and some transformations of 1-azido-glycopyranosyl cyanides-precursors of anomeric α -amino acids. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9121-9136.
190. Gronert, S.; Keeffe, J. R., Calculated stabilities and structures for carbocations and singlet carbenes bearing electron-withdrawing groups. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 1023-1031.
191. Farkas, I.; Snatzke, G.; Somsák, L., CD of 1-cyano derivatives of pyranoses. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 599-600.
192. Bock, J.; Guria, S.; Wedek, V.; Hennecke, U., Enantioselective dihalogenation of alkenes. *Chemistry A European Journal* **2021**, *27*, 4517-4530.
193. Lebedel, L.; Ardá, A.; Martín, A.; Désiré, J.; Mingot, A.; Aufiero, M.; Font, N. A.; Gilmour, R.; Jiménez-Barbero, J.; Blériot, Y.; Thibaudeau, S., Structural and computational analysis of 2-halogeno-glycosyl cations in the presence of a superacid: an expansive platform. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13758-13762.
194. Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G., Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.
195. Praly, J.-P., Structure of anomeric glycosyl radicals and their transformations under reductive conditions. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2000**, *56*, 65-151.
196. Lubineau, A.; Queneau, Y., A concise synthesis of (\pm) ketodeoxyheptulosonic acid derivatives via aqueous hetero Diels Alder reaction and NBS mediated dibromination. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1295-1306.
197. King, J. F.; Pews, R. G., Reaction mechanism studies: 2. Reductive elimination of 1,2-dihalides with lithium aluminium hydride. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 1294-1314.
198. Homolya, L.; Antal, D.; Nagy, M.; Juhász-Tóth, É.; Tóth, M.; Bényei, A.; Somsák, L.; Juhász, L., Reactions of 1-C-acceptor-substituted glycals with nucleophiles under acid promoted (ferrier-rearrangement) conditions. *Carbohydr. Res.* **2022**, 108582.
199. Antal, D. 1-C szubsztituált galaktál származékok Ferrier átrendeződési reakcióinak a vizsgálata. Szakdolgozat, Debreceni Egyetem, 2020.
200. Nagy, M. 1-C szubsztituált glikál származékok Ferrier átrendeződési reakcióinak a vizsgálata. Szakdolgozat, Debreceni Egyetem, 2020.
201. Rota, P.; Agnolin, I. S.; Allevi, P.; Anastasia, M., Facile diastereoselective entry to 4 β -acylamidation of Neu5Ac2en glycals using their *N*-perfluoroacylated congeners as key tools. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2508-2510.

Publikációs lista

Közlemények

Voronova, K.; **Homolya, L.**; Udvardy, A.; Bényei A. C.; Joó, F., Pd–Tetrahydrosalan-type complexes as catalysts for Sonogashira couplings in water: efficient greening of the procedure

ChemSusChem, **2014**, 7, 2230-2239

DOI: 10.1002/cssc.201402147

Impakt faktor: 8.928

Homolya, L.; Juhász, L.; Somsák, L., Halogen addition to some 1-C-substituted pyranoid glycals

Carbohydrate Research, **2021**, 504, 108292

DOI: 10.1016/j.carres.2021.108292

Impakt faktor: 2.104

Homolya, L.; Antal, D.; Nagy, M.; Juhász-Tóth, É.; Tóth, M.; Bényei, A.; Somsák, L.; Juhász, L., Reactions of 1-C-acceptor-substituted glycals with nucleophiles under acid promoted (Ferrier-rearrangement) conditions

Carbohydrate Research, **2022**, *in press*

DOI: 10.1016/j.carres.2022.108582

Impakt faktor: 2.104

Poszterek

1. Voronova, K.; **Homolya, L.**; Bunda, Sz.; Udvardy, A.; Bényei, A. C.; Joó, F.; New Pd-salan complexes as efficient catalysts for Sonogashira coupling in water. 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry, St. Andrews, Scotland, 30th June – 4th July 2013.
2. Voronova, K.; **Homolya, L.**; Bunda, Sz.; Udvardy, A.; Bényei, A. C.; Kathó, Á.; Joó, F.; Synthesis and catalytic properties of water-soluble Pd(II)-sulfonated salan complexes. 19th International Symposium on Homogenous Catalysis, Ottawa, Canada, 6th – 11th July 2014.
3. **Homolya, L.**; Mathomes R.; Juhász L.; Hayes, J. M.; Somsák L.; *N*-(β -D-glükopiranozil)-arilimidazol- és 1,2,4-triazolkarboxamidok előállítása. MKE, I. FKF Szimpózium, Debrecen, Magyarország, 2019. április 3-5.

4. **Homolya, L.**; Mathomes R.; Sipos, Á.; Docsa, T.; Juhász, L.; Hayes, J. M.; Somsák, L.; *N*-(β -D-glucopyranosyl)-azolecarboxamides as glycogen phosphorylase inhibitors: computational prediction, synthesis and enzymatic evaluation. 20th EUROCARB, Leiden, The Netherlands, 30th June – 4th July 2019.
5. **Homolya L.**; Mathomes R.; Juhász L.; Hayes, J. M.; Somsák L.; *N*-(β -D-glükopiranozil)-azolkarboxamidok, mint potenciális GP inhibitorok előállítása. MKE Vegyészkonferencia, Eger, Magyarország, 2019. június 24-26.

Előadások

1. Voronova, K.; **Homolya, L.**; Joó, F.; Foszfín- és rézmentes Sonogashira kapcsolás vízzeloldható Pd-szalán komplexekkel. XXXV. Kémiai Előadói Napok, Szeged, 2012. okt. 29-31.
2. Voronova, K.; Bunda, Sz.; **Homolya, L.**; Joó, F.; Pd-szalán katalizátorok alkalmazása vizes közegű keresztkecsolást reakciókban. 47. Komplexkémiai Kollokvium, Mátraháza, 2013. máj. 29-31.
3. **Homolya, L.**; Bunda, Sz.; Voronova, K., Joó, F.; Pd-szalán komplexek alkalmazása keresztkecsolási reakciókban. MKE 2. Nemzeti Konferencia, Hajdúszoboszló, 2015. aug. 31 - szept. 2.
4. **Homolya, L.**; Mathomes, R.; Sipos, Á.; Docsa, T.; Juhász, L.; Hayes, J. M.; Somsák, L.; Computer aided design and synthesis of new glycogen phosphorylase inhibitors, International Workshop on Chemistry and Chemical Biology of Carbohydrates, Nucleic Acids and Antibiotics, Mátrafüred, Hungary, 2019. május 22-24.
5. **Homolya Levente**, Somsák László, Juhász László; 1-C szubsztituált glikálok reakciója O- és S-nukleofilekkel – Ferrier átrendeződés vagy allil szubsztitúció; MTA Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikumkémiai Munkabizottság 2021. évi ülés és szakmai előadónap; 2021. június 14., hétfő; online meeting
6. Juhászné Tóth Éva, **Homolya Levente**, Balogh Máté, Malecz Ádám Szilárd, Somsák László, Vágvölgyiné Tóth Marietta, Juhász László; 1-C szubsztituált 2-jódoglikálok szintézise és Suzuki keresztkecsolási reakciók vizsgálata; MTA

Szénhidrát, Nukleinsav és Antibiotikumkémiai Munkabizottság 2021. évi ülés és szakmai előadónap; 2021. június 14., hétfő; online meeting