



1949

**GLIKÁL SZÁRMAZÉKOK REAKTIVITÁSÁNAK  
VIZSGÁLATA: ADDÍCIÓS REAKCIÓK ÉS PALLÁDIUM-  
KATALIZÁLT KAPCSOLÁSOK**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

Homolya Ágnes

Témavezető: Dr. Juhász László egyetemi docens

DEBRECENI EGYETEM

Természettudományi és Informatikai Doktori Tanács

Kémiai Tudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2024

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

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

*Debrecen, 2024. június 5.*

.....  
*a jelölt aláírása*

*Tanúsítom, hogy Homolya Ágnes doktorjelölt 2019-2023 között a fent megnevezett Doktori Iskola K/5 programjának keretében irányítással 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 javaslom.*

*Debrecen, 2024. június 5.*

.....  
*a témavezető aláírása*

# 1-C-AKCEPTOR SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK REAKTIVITÁSA: ADDÍCIÓS REAKCIÓK ÉS PALLÁDIUM-KATALIZÁLT KAPCSOLÁSOK

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

Írta: *Homolya Ágnes okleveles középiskolai kémia tanár és okleveles középiskolai  
matematika tanár*

Készült a Debreceni Egyetem *Kémiai Tudományok Doktori Iskolája*  
(*Szénhidrátok és heterociklusok kémiája és kémiai biológiája (K/5)* programja) keretében

Témavezető: *Dr. Juhász László*

Az értekezés bírálói:

Dr. ....  
Dr. ....

A bírálóbizottság:

elnök:

Dr. ....

tagok:

Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Dr. ....

Az értekezés védésének időpontja: 20... . . . . .

## Tartalomjegyzék

|  |    |
|--|----|
| Köszönetnyilvánítás .....  | 7  |
| A dolgozatban használt rövidítések.....  | 9  |
| 1. Bevezetés.....  | 12 |
| 2. Irodalmi áttekintés.....  | 13 |
| 2.1. Glikálok és előállításuk .....  | 13 |
| 2.2. 1-C-szubsztituált glikálok.....   | 16 |
| 2.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása.....   | 16 |
| 2.3.1. 1-C-metallált glikálok reakciói C-elektrofilekkel.....  | 16 |
| 2.3.2. 1-C-szubsztituált glikál származékok előállítása átmenetifém-katalizált<br>keresztkapcsolási reakcióikkal ..... | 17 |
| 2.3.2.1. Stille kapcsolás .....  | 17 |
| 2.3.2.2. Negishi kapcsolás .....   | 18 |
| 2.3.2.3. Suzuki-Miyaura kapcsolás.....   | 19 |
| 2.3.2.4. Sonogashira keresztkapcsolás.....   | 20 |
| 2.3.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása ulozil-halogenidek $\beta$ -eliminációs<br>reakcióival .....             | 20 |
| 2.3.4. Nyílt láncú vegyületekből gyűrűzáró metatézissel .....  | 21 |
| 2.4. Glikálok funkcionálizálási reakciói .....   | 21 |
| 2.4.1. A kettős kötés funkcionálizálása halogénekkal .....   | 22 |
| 2.4.1.1. Halogénaddíció.....   | 22 |
| 2.4.1.2. Alkoxihalogénezés .....   | 23 |
| 2.4.1.3. Halohidrin képződés.....  | 26 |
| 2.4.1.4. Acetoxijódozás .....  | 28 |
| 2.4.2. Nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakítása .....   | 29 |
| 2.4.2.1. Azidonitrálás.....  | 29 |
| 2.4.2.2. Diazidálás .....  | 30 |
| 2.4.2.3. Hidroxiazidálás.....  | 31 |
| 2.4.3. Halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok együttes kialakítása.....  | 32 |
| 2.4.3.1. Haloazidálás .....  | 32 |
| 2.5. 1-C-szubsztituált glikálok funkcionálizálási reakciói.....  | 35 |
| 2.5.1. 1-C-akceptor-szubsztituált glikálok kettős kötésének funkcionálizálása<br>halogén atommal .....                 | 35 |
| 2.5.1.1. Halogénaddíció.....   | 35 |

|  |    |
|--|----|
| 2.5.1.2. Alkoxihalogénezés .....   | 37 |
| 2.5.1.3. Halohidrin képzés .....   | 38 |
| 2.5.1.4. Acetoxihalogénezés .....  | 40 |
| 2.5.2. Nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakítása .....   | 41 |
| 2.5.2.1. Azidonitrálás.....  | 41 |
| 2.5.2.2. Diazidálás .....  | 42 |
| 2.5.3. Halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok együttes kialakítása .....   | 42 |
| 2.5.3.1. Haloazidálás .....  | 42 |
| 2.6. 2-Haloglikálok előállítása.....   | 43 |
| 2.6.1. 2-Fluorglikálok szintézise.....   | 43 |
| 2.6.2. 2-Klórglikálok szintézise .....   | 44 |
| 2.6.3. 2-Brómglikálok szintézise .....   | 44 |
| 2.6.4. 2-Jódglikálok szintézise.....   | 45 |
| 2.6.5. 2-Jód 1-C-szubsztituált glikálok előállítása.....   | 45 |
| 2.7. Átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók.....   | 46 |
| 2.7.1. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció és szénhidrátkémiai alkalmazásai...<br>.....  | 47 |
| 2.7.2. A Heck-reakció és szénhidrátkémiai alkalmazásai.....  | 51 |
| 3. Saját vizsgálatok.....  | 53 |
| 3.1. Célkitűzés .....  | 53 |
| 3.2. A tanulmányozni kívánt 1-C-szubsztituált glikálok előállítása .....   | 53 |
| 3.3. 1-C-Szubsztituált glikálok addíciós reakciói .....  | 54 |
| 3.3.3. 1-C-Szubsztituált glikálok haloazidálási reakciói .....   | 54 |
| 3.3.3.1. Jódazidálás.....  | 54 |
| 3.3.3.2. A jódazidált vegyületek szerkezetének meghatározása .....   | 57 |
| 3.3.3.3. Brómazidálás [185] .....  | 59 |
| 3.3.3.4. A brómazidált vegyületek szerkezetének meghatározása.....   | 62 |
| 3.3.3.5. Klórazidálás és a vegyületek szerkezetvizsgálata.....   | 66 |
| 3.3.3.5.1. 1-Karbamoil szubsztituált D- <i>lixo</i> konfigurációjú glikál klórazidálása és a<br>termékek szerkezetvizsgálata ..... | 66 |
| 3.3.3.5.1.1. Glikozilezési reakció és a termék szerkezetének meghatározása ....  | 69 |
| 3.3.3.5.1.2. Azid-alkin cikloaddíció .....   | 69 |
| 3.3.3.5.2. Metoxikarbonil- és ciano szubsztituált D- <i>lixo</i> glikálok klórazidálása és a<br>termékek szerkezetvizsgálata ..... | 70 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.3.3.5.3. D-Arabino konfigurációjú glikálok klórazidálása és a termékek szerkezetvizsgálata ..... | 72  |
| 3.3.4. 1-C-szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakciói [193, 194] .....                       | 75  |
| 3.3.5. A hidroxiazidált termékek szerkezetvizsgálata .....   | 84  |
| 3.3.6. A hidroxiazidált termékek átalakíthatóságának vizsgálata .....                              | 89  |
| 3.4. 2-Jód- és 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok előállítása .....                                  | 91  |
| 3.5. 2-Jód- és 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok palládium-katalizált kapcsolási reakciói .....     | 92  |
| 3.5.1. Sonogashira keresztkapcsolás.....   | 92  |
| 3.5.1.1. 2-Jódglikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciója .....                               | 92  |
| 3.5.1.2. 2-Jód-1-C-szubsztituált glikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciója .                | 94  |
| 3.5.1.2.1. A keresztkapcsolási reakció körülményeinek optimalizálása [199] .....                   | 94  |
| 3.5.1.2.2. A keresztkapcsolási reakció kiterjesztése .....   | 99  |
| 3.5.2. Heck-reakció.....   | 101 |
| 3.5.2.1. 2-Jód-1-C-szubsztituált glikálok Heck kapcsolási reakciója .....                          | 101 |
| 3.5.2.1.1. A keresztkapcsolási reakció körülményeinek optimalizálása [201, 202] .                  | 101 |
| 3.5.2.1.2. A Heck-reakció kiterjesztése [202].....   | 105 |
| 4. Kísérleti rész.....   | 107 |
| 5. Összefoglalás.....  | 140 |
| 6. Summary.....  | 144 |
| Irodalomjegyzék.....   | 149 |
| Függelék .....   | 166 |

## Köszönetnyilvánítás

Őszinte tisztelettel és köszönettel tartozom témavezetőmnek, *Dr. Juhász László* egyetemi docensnek, aki szakdolgozó hallgató korom óta irányította munkámat, és lehetővé tette, hogy doktori disszertációm is az *Ő* irányításával készülhessen el. Köszönöm a munkám során nyújtott hasznos tanácsait, iránymutatását, valamint a gyakran szakmai kérdéseken túlmutató beszélgetéseket, ahol minden felmerülő kérdésemre, problémámra választ találtunk.

Szeretnék köszönetet mondani *Prof. Dr. Kurtán Tibor* tanszékvezető egyetemi tanárnak, hogy dolgozatomat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén készíthettem el.

Hálás köszönettel tartozom *Prof. Dr. Somsák László* professor emeritusnak, hogy kutatómunkámat a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportban végezhettem el. Külön köszönöm a munkám során adott hasznos tanácsait, és hogy bármilyen felmerülő problémában a segítségemre volt.

Szeretnék köszönetet mondani a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport jelenlegi és egykori tagjainak: *Vágvölgyiné Dr. Tóth Marietta* egyetemi docensnek, *Dr. Bokor Éva*, *Dr. József János*, *Dr. Juhászné Dr. Tóth Éva* és *Dr. Kun Sándor* adjunktusoknak, valamint a kutatócsoport további tagjainak, *Dr. Homolya Leventének*, *Dr. Kaszás Tímeának*, *Dr. Kánya Nándornak*, *Szilágyiné Dr. Kiss Mariann-nak*, *Kacsir Istvánnak*, *Szakács Bencének*, *Salama Alshimaa Ibrahim Zaki Ahmednek* és *Rahaf Akelnek*. Köszönöm a mindennapi munkám során nyújtott segítségüket, és hogy jelenlétükkel kellemesebbé tették a munkás hétköznapiakat. Szeretnék külön köszönetet mondani testvéremnek, *Leventének*, akitől annyi mindent tanultam az évek során.

Köszönettel tartozom *Dr. Kiss Attila* egyetemi docensnek és *Dr. Gáspár Attila* egyetemi tanárnak a tömegspektrometriai mérésekért. Köszönetet szeretnék mondani *Dr. Kónya-Ábrahám Anita* tanársegédnek az IR és optikai forgatóképesség mérésekért. Ugyancsak köszönet illeti *Szabados Annát* a HPLC mérésekért. Köszönöm *Dr. Timári István* adjunktusnak az NMR mérések során nyújtott szakmai segítségét.

Mérhetetlen hálával tartozom hallgatóimnak *Csomay Eszternek*, *Jedlőczy Ivettnak*, *Kertész Boglárkának*, *Kovács Kristófnak* és *Peleskei Zsófiának*, akik megtiszteltek bizalmukkal, és munkájukkal hozzájárultak, hogy dolgozatom

elkészülhessen. Jelenlétük a legborúsabb hétköznapot is fel tudta vidítani, így köszönettel tartozom nekik, hogy együtt dolgozhattunk.

Köszönetet mondok *Kiss György Attila, Kulcsár Andrea és Molnár Viktória* vegyésztechnikusoknak, hogy a mindennapi munkámban segítségemre voltak.

Szeretnék köszönetet mondani *Dr. Demeter Fruzsínának, Dr. Sebestyén Annamáriának, Szabados Annának és Tóthné Dr. Illyés Tünde Zitának*, hogy az évek során mindenben mellettem álltak és támogattak.

Végtelen hálával és köszönettel tartozom szüleimnek, családomnak és barátaimnak, akik végig kísérték ezen az úton, és akkor is biztattak és támogattak, amikor a legnagyobb szükségem volt rá. Az *Ő* szeretetük és támogatásuk mindig erőt adott az akadályok leküzdéséhez.

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, és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázat támogatásával valósult meg.

## A dolgozatban használt rövidítések

|                   |  |
|-------------------|--|
| 9-BBN             | 9-borabiciklo[3.3.1]nonán                        |
| 15C5              | 15-korona-5                                      |
| 18C6              | 18-korona-6                                      |
| Ac                | acetylcsoport                                    |
| Ac <sub>2</sub> O | ecetsav-anhidrid                                 |
| ACN               | acetonitril                                      |
| AcOH              | ecetsav  |
| AIBN              | azobisz(izobutironitril)                         |
| All               | allilcsoport                                     |
| Ar                | arilcsoport                                      |
| ax                | axiális  |
| (±)-BINAP         | (±)-2,2'-Bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftalin   |
| BI-OAc            | acetoxibenzjodoxol                               |
| Bn                | benzilcsoport                                    |
| <i>n</i> Bu       | <i>n</i> -butilcsoport                           |
| Bz                | benzoilcsoport                                   |
| CAN               | cérium(IV)-ammónium-nitrát                       |
| CHP               | kumol-hidroperoxid                               |
| COSY              | <b>C</b> orrelation <b>S</b> pectroscop <b>Y</b> |
| Cp                | ciklopentadienil csoport                         |
| csf               | cseppfolyós                                      |
| CuAAC             | Cu(I) katalizált azid-alkin cikloaddíció         |
| Cy                | ciklohexilcsoport                                |
| dba               | dibenzilidén-aceton                              |
| DBU               | 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én                |
| DCC               | <i>N,N</i> -diciklohexilkarbodiimid              |
| DEAD              | dietil-azodikarboxilát                           |
| DKM               | diklórmetán                                      |
| DMAP              | 4-(dimetilamino)piridin                          |
| DMF               | <i>N,N</i> -dimetilformamid                      |
| dppf              | 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén               |
| EDTA              | etilén-diamin-tetraecetsav                       |
| e                 | ekvatoriális                                     |
| ekv               | ekvivalens                                       |

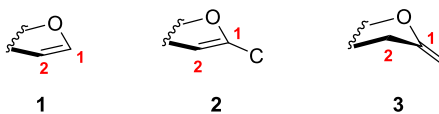
|                    |  |
|--------------------|--|
| Et                 | etilcsoport  |
| Et <sub>2</sub> O  | dietil-éter  |
| EtOAc              | etil-acetát  |
| Hlg                | halogén  |
| HMBC               | <b>H</b> eteronuclear <b>M</b> ultiple <b>B</b> ond <b>C</b> orrelation  |
| HPLC               | nagy teljesítményű folyadékkromatográfia<br>( <b>H</b> igh <b>P</b> erformance <b>L</b> iquid<br><b>C</b> hromatography) |
| HSQC               | <b>H</b> eteronuclear <b>S</b> ingle <b>Q</b> uantum <b>C</b> oherence   |
| HSQMBC             | <b>H</b> eteronuclear <b>S</b> ingle <b>Q</b> uantum <b>M</b> ultiple<br><b>B</b> ond <b>C</b> orrelation                |
| <i>i</i> Pr        | izopropilcsoport   |
| KDO                | keto-dezoxi-oktulozonsav   |
| Me                 | metilcsoport   |
| MeOH               | metanol  |
| MOM                | metoximetilcsoport   |
| MS                 | molekulaszűrő ( <b>M</b> olecular <b>S</b> ieves)  |
| NaOAc              | nátrium-acetát   |
| NBA                | <i>N</i> -brómacetamid   |
| NBS                | <i>N</i> -brómszukcinimid  |
| NCF                | <i>N</i> -klórfálimid  |
| NCS                | <i>N</i> -klórszukcinimid  |
| Neu5Ac             | <i>N</i> -acetylneuraminsav  |
| Neu5Ac2en          | <i>N</i> -acetylneuraminsav glikál   |
| NIF                | <i>N</i> -jódftálimid  |
| NIS                | <i>N</i> -jódszukcinimid   |
| NMI                | <i>N</i> -metilimidazol  |
| Ph                 | fenilcsoport   |
| Ph <sub>2</sub> SO | difenil-szulfoxid  |
| Phth               | ftálimidocsoport   |
| PIDA               | fenil-jodozónium-diacetát  |
| PIFA               | fenil-jodozónium-bisz(trifluoracetát)  |
| PPh <sub>3</sub>   | trifenil-foszfin   |
| PS                 | <b>P</b> olymer <b>S</b> upport  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| PTC               | fázistranszfer katalizátor ( <b>Phase Transfer Catalyst</b> ) |
| RCM               | gyűrűzáró metatézis ( <b>Ring-Closing Metathesis</b> )        |
| rt                | szobahőmérséklet ( <b>room temperature</b> )                  |
| TBACl             | tetrabutil-ammónium-klorid                                    |
| TBAF              | tetrabutil-ammónium-fluorid                                   |
| TBCD              | 2,4,4,6-tetrabrómciklohexa-2,5-dién-1-on                      |
| TBDMS             | <i>tert</i> -butil-dimetilszilil csoport                      |
| TBDPS             | <i>tert</i> -butil-difenilszilil csoport                      |
| TBHP              | <i>tert</i> -butil-hidroperoxid                               |
| <i>t</i> Bu       | <i>tert</i> -butilcsoport                                     |
| TEA               | trietyl-amin  |
| TEMPO             | (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil                        |
| Tf                | triflil (trifluormetánszulfonil) csoport                      |
| Tf <sub>2</sub> O | trifluormetánszulfonsav-anhidrid                              |
| TFA               | trifluorecetsav   |
| TIPS              | triizopropilszilil csoport                                    |
| THF               | tetrahydrofurán   |
| TMEDA             | tetrametil-etilén-diamin                                      |
| TMS               | trimetil-szilil csoport                                       |
| TMSCl             | trimetil-szilil-klorid  |
| TMSN <sub>3</sub> | trimetil-szilil-azid  |
| TMSOTf            | trimetil-szilil-triflát                                       |
| TTBP              | 2,4,6-tri- <i>tert</i> -butilfenol                            |
| Vi                | vinilcsoport  |
| VRK               | vékonyréteg-kromatográfia                                     |
| X <sub>2</sub>    | halogénmolekula   |

## 1. Bevezetés

A szénhidrátok az élő szervezetek számára nélkülözhetetlen vegyületek, fontos metabolikus, szerkezeti és fizikai szerepet töltenek be a biológiai rendszerekben. A hihetetlen szerkezeti változatosságuknak is köszönhetően a természetben a legnagyobb mennyiségben előforduló szerves vegyületek [1, 2].

Szerkezeti szempontból a szénhidrátok egy különleges csoportját alkotják a kettős kötéssel rendelkező származékok, melyekben a telítetlenség *endo*- vagy *exociklusos* helyzetben található. Az **1. ábrán** látható molekulákban közös, hogy a C-1 atomjuk a kettős kötés egyik pillératomja. Az **1, 2** vegyületeket *endo*-glikáloknak, míg a **3** származékot *exo*-glikálnak nevezzük [3].



**1. ábra:** Glikálok típusai: *endo* (**1, 2**) és *exo*-glikálok (**3**)

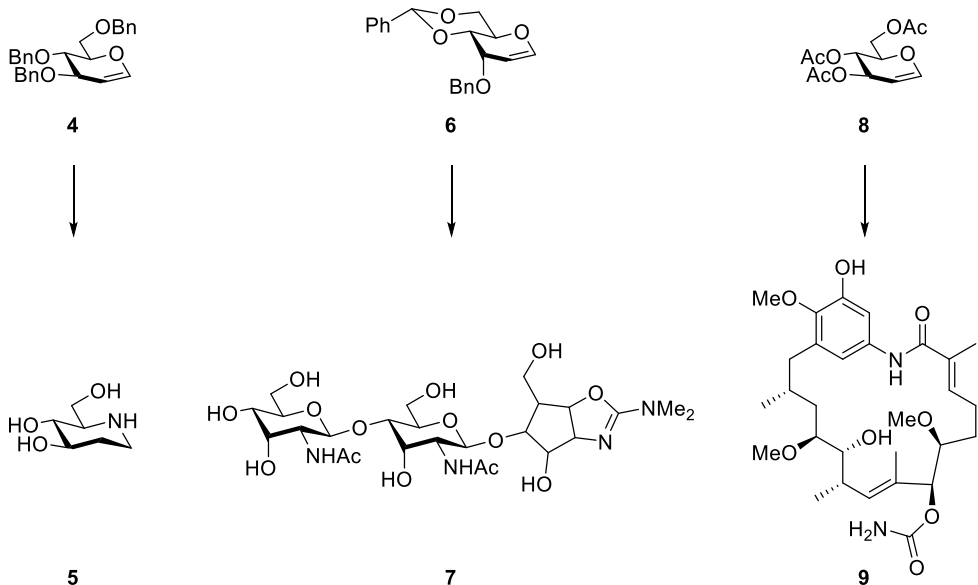
Ezek a vegyületek az egyik legszéleskörűben alkalmazott csoportját alkotják a szénhidrátoknak, ugyanis felhasználhatók komplex szénhidrátok és nem-szénhidrát típusú vegyületek előállítására is [3]. Ennek okaként említhetjük a gyűrűs oxigénjüket, enol-éter típusú telítetlenségüket, valamint a hidroxil csoportjaik védésére szolgáló változatos védőcsoportokat, védőcsoportstratégiákat [4], amik lehetővé teszik bizonyos konformációk stabilizálását. A glikálok királis építőelemekként történő alkalmazása a célvegyület sztereogén centrumainak konfigurációját is meghatározhatja [4, 5].

Az elmúlt évtizedek során számos természetes eredetű vegyületet, illetve biológiai szempontból releváns molekulát állítottak elő glikálokból kiindulva (**2. ábra**) [4-6].

A D-fagomint (**5**) például a 3,4,6-tri-*O*-benzil-D-glükálból (**4**) szintetizálták [7], természetes forrásból a hajdinából (*Fagopyrum esculentum*) vagy a déligesztenyéből (*Castanospermum australe*) izolálható.

A **7** allóزامidin glikozidot *Streptomyces* fajokból izolálták, és a kitináz enzimek szelektív inhibitora, aminek a szintézisét a **6** glikál származékból végezték el [8].

A daganatellenes hatású reblasztatint (**9**) szintén *Streptomyces* fajokból izolálták, totálszintézisét pedig a kereskedelmi forgalomban kapható 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükálból (**8**) kiindulva is sikerült megvalósítani [9].



**2. ábra:** Glikálokból előállítható természetes eredetű vegyületek

A fenti példákon túl számos C- és O-glikozid, mono- és oligoszacharid, valamint glikokonjugátum szintetizálható glikálokból kiindulva [4-6].

Kutatómunkánk során a glikálok egy szűkebb köre, a C-1 atomon elektronvonzó csoportokat tartalmazó 1-C-szubsztituált glikálok (2, C: CONH<sub>2</sub>, COOMe, CN) kettős kötésének funkcionálásával foglalkoztunk. Tanulmányozni kívántuk ezen vegyületek reaktivitását addíciós reakciókban, valamint a belőlük előállított 2-jód származékok átalakíthatóságát Pd-katalizált Sonogashira és Heck-kapcsolási reakciókban.

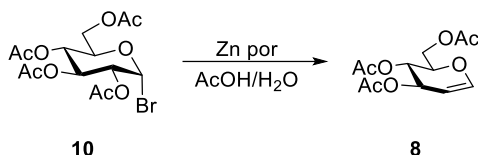
## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Glikálok és előállításuk

A glikálok (1. ábra, 1) olyan gyűrűs vinil-éter típusú vegyületek, melyekben a szénhidrátok piranóz vagy furanóz gyűrűjében a C-1 és C-2 atomok között kettős kötés található [3]. Előállításuk egészen a 20. század elejéig nyúlik vissza, amikor Emil Fischer és Karl Zach a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-bromid (10) és cink por vizes-ecetsavas közegben lejátszódó reakciójában nyerték a 3,4,6-tri-O-acetil-D-glükált (8) (3. ábra) [10].

Ez a redukzív eliminációs módszer a mai napig elterjedten alkalmazott eljárás, azonban felfedezése óta számos módosításon esett már át, melynek oka, hogy a Fischer-Zach-féle szintézis [10] nem általánosítható. A savas-vizes körülmények kizárják a savérzékeny védőcsoportok alkalmazhatóságát, valamint

a glikozil-bromidok szolvolitikus és egyéb mellékreakciókban is részt vehetnek, ami az izolált hozamok csökkenéséhez vezethet. További hátrány, hogy a kiindulási vegyületek konfigurációja is jelentősen befolyásolja a reakciók hozamát [11, 12].



### 3. ábra: A Fischer-Zach-féle redukzív elimináció glikálok előállítására

Ezen problémák kiküszöbölésére számos módosítást végeztek el az eredeti eljárás az évek során, amelyek egy jelentős részében továbbra is a **11** védett glikozil-halogenidekből kiindulva redukzív eliminációval nyerhetők a megfelelő **1** glikálok (**1. táblázat**), azonban a reakciókat többnyire semleges körülmények között, aprotikus közegben hajtják végre, amellyel visszaszoríthatók a nemkívánt mellékreakciók [11]. Az irodalomban alkalmazott reakciókörülmények közül az **1. táblázatban** olvashatók a legjelentősebbek.

#### 1. táblázat: Glikálok előállítása glikozil-halogenidekből kiindulva



#### Alkalmazott körülmények

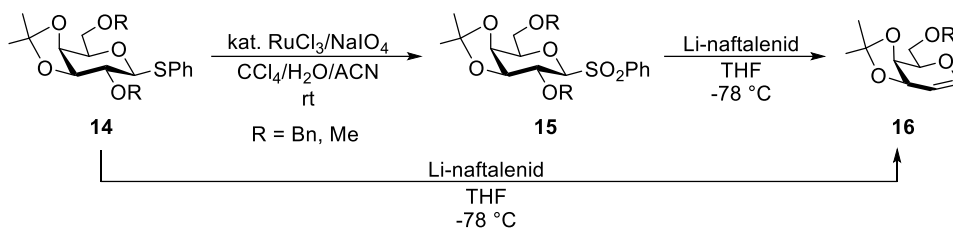
Zn/THF-AcOH [13], Zn-Ag/C/THF [14], Zn/NH<sub>4</sub>Cl/MeOH/B<sub>12</sub> vitamin [15], Zn/NH<sub>4</sub>Cl/ACN [16], Zn/NMI/EtOAc [17], Zn nanorészecske/AcOH/NaOAc/THF [18], Li/csf. NH<sub>3</sub> [19], Al-Hg/THF [20], Na vagy K/THF [21], Na-naftalenid/THF [21], Cr(II)-EDTA/H<sub>2</sub>O-aprotikus oldószer [12, 22], (Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>/THF vagy benzol [23], Cp<sub>2</sub>TiCl<sub>2</sub>/Mn/THF [24], SmI<sub>2</sub>/THF [25]

A glikozil-halogenidekből történő glikálszintézis problémája kiküszöbölhető, ha a szubsztrátot stabilabb kénanalógokra cseréljük (**4. ábra**). A **12** tioglikozidokból vagy a **13** glikozil-szulfonokból kiindulva savérzékeny funkciós csoportok jelenlétében is előállíthatók az 1,2-telítetlen származékok.



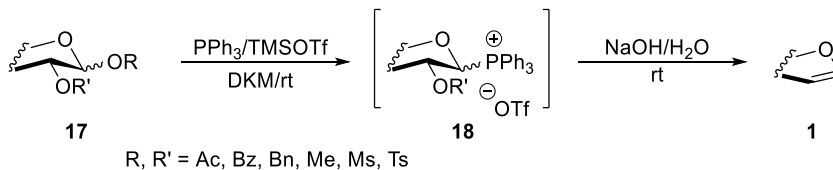
**4. ábra:** A tioglikozidok és glikozil-szulfonok általános szerkezete

Fernandez-Mayoralas és munkatársai [26] a **14** fenil-tioglikozidok és a **15** glikozil-fenil-szulfonok reduktív eliminációjával Li-naftalenid/THF alkalmazásával állítottak elő változatos védőcsoportokkal védett glikál származékokat, mely módszer acetál (izopropilidén, benzilidén) és éter (Bn, Me) típusú védőcsoportok esetén is jól alkalmazható eljárásnak bizonyult (**5. ábra**). Ha azonban a **14** fenil-tioglikozid éter típusú védőcsoportjait benzoil csoportokra (**14**, R = Bz) cserélték, a reakció nem eredményezte a várt galaktált (**16**).



**5. ábra:** Fenil-tioglikozidok és glikozil-fenil-szulfonok reduktív eliminációja

A glikálok szintézise megvalósítható a **18** glikozil-foszfóniumsókon keresztül is [27], mellyel szintén elkerülhető az érzékeny glikozil-halogenidek alkalmazása (**6. ábra**). A reakció során a **17** változatosan védett cukrokból kiindulva *one pot* körülmények között, PPh<sub>3</sub> és TMSOTf felhasználásával *in situ* képződő **18** foszfóniumsóból lúgos hidrolízissel keletkeztek az **1** glikál származékok.



**6. ábra:** Glikálok szintézise foszfóniumsón keresztül

A módszer előnye, hogy furanoid szerkezetű szénhidrátok, valamint diszacharidok és glikokonjugátumok esetén is előállíthatók a megfelelő glikálok. Ehhez az optimált körülmények jelentős módosítása sem volt szükséges, mivel magasabb hőmérséklet, hosszabb reakcióidő, vagy töményebb lúg használata elegendőnek bizonyult a sóképzés és a hidrolízis kivitelezéséhez.

## 2.2. 1-C-szubsztituált glikálok

Az 1-C-szubsztituált glikálok (**1. ábra, 2**) olyan glikál származékok, amelyek C-1 szénatomjához szénatomon keresztül kapcsolódik a szubsztituens [28]. Ezen vegyületek a nem szubsztituált származékokhoz hasonlóan felhasználhatók természetes eredetű vegyületek [29], C-glikozidok [11] vagy szénhidrát mimetikumok [30] előállításában.

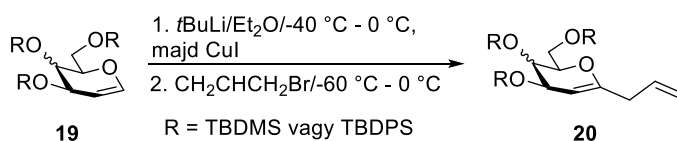
## 2.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

Az 1-C-szubsztituált glikálok előállítása alapvetően két nagy csoportra osztható attól függően, hogy gyűrűs vagy nyílt láncú vegyületből kiindulva valósul-e meg a szintézisük.

### 2.3.1. 1-C-metallált glikálok reakciói C-elektrofilekkel

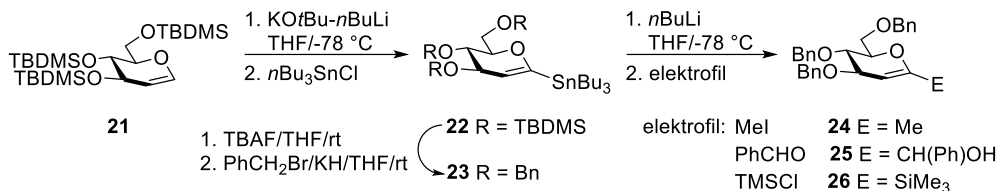
A glikálok C-1 atomján lévő hidrogén megfelelő bázisokkal leszakítható, és a képződő karbanion C-elektrofilekkel reakcióba vihető [11]. Karbanionos reagensként szolgálhatnak a glikálok 1-es helyzetben lítiált és sztannilezett származékai, amelyek felhasználhatók C-C kötés kialakítására.

A lítiált glikálok előállítása történhet például *terc*-butil-lítiummal [31, 32] (**7. ábra**), és az így nyert lítiumorganikus vegyületek C-elektrofilekkel reagálva 1-C-szubsztituált glikálokat eredményeznek (**7. ábra**) [32].



### 7. ábra: 1-C-szubsztituált glikál előállítása szililezett glikálból kiindulva

Bár a glikálok direkt lítiálása lehetővé teszi piranoid és furanoid gyűrűs származékok átalakítását is [33], azonban az erélyes körülmények leszűkítik az alkalmazható védőcsoportok körét [31]. Erre nyújthat alternatívát az ón-lítium cserén alapuló eljárás, amely lehetővé teszi a **24-26** benzil védett 1-C-szubsztituált glikálok előállítását (**8. ábra**) [34]. A szintézis során először a **22** 1-tributylsztannil-glikált állítják elő, majd végrehajtják a TBDMS → Bn védőcsoportcserét (**22** → **23**). Ezt követően a **23** származékot *n*-butil-lítiummal, majd a megfelelő elektrofilel reagáltatva képződnek a kívánt **24-26** szubsztituált glikál származékok (**8. ábra**).



**8. ábra:** Perbenzilezett 1-C-szubsztituált glikálok előállítására ón-lítium cserén alapuló eljárással

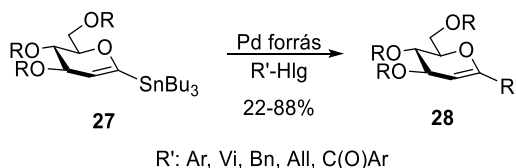
Sztannilezett glikálok előállítására megvalósítható 1-fenilszulfonil glikálokból kiindulva  $Bu_3SnH/AIBN$  reagenskombináció felhasználásával. A módszer benzil- és szililéter, valamint acetál védőcsoportok jelenlétében is jól alkalmazható [31, 35, 36].

**2.3.2. 1-C-szubsztituált glikál származékok előállítására átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakcióikkal**

A keresztkapcsolási reakciók a szintetikus szerves kémia fontos eszköztárát jelentik, mivel új C-C kötés kialakítását számos szubsztrátból kiindulva teszik lehetővé [37]. Az 1-C-szubsztituált glikálok előállítására is többféle keresztkapcsolási reakció ismert az irodalomban.

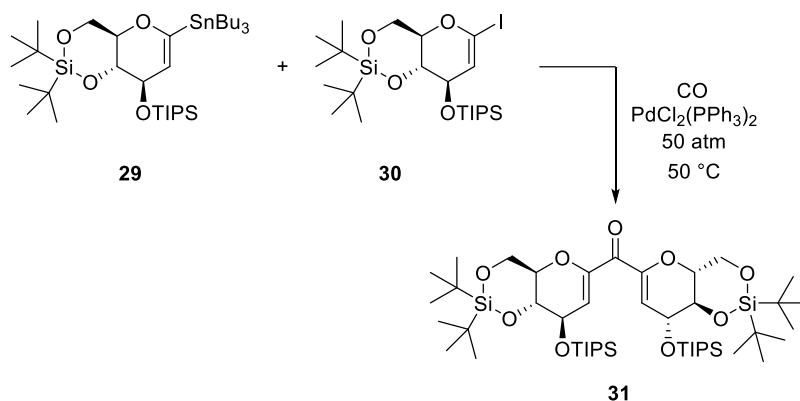
**2.3.2.1. Stille kapcsolás**

Beau és Friesen kutatócsoportja [35, 38, 39] dolgozott ki először módszert a **27** 1-tributilsztannil-glikálok Stille kapcsolási reakciójára [40] (**9. ábra**). A reakciót benzil- és szililéter, valamint acetál védőcsoportok jelenlétében is sikeresen megvalósították, és alacsony - kiváló (22-88%) hozammal nyerték a **28** glikálokat.



**9. ábra:** 1-tributilsztannil-glikálok palládium-katalizált Stille kapcsolása

A karbonilatív Stille kapcsolás lehetőséget biztosít karbonil egységgel összekötött diszacharidok (**31**, **10. ábra**) előállítására [41, 42].

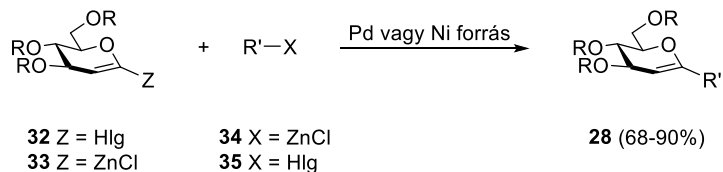


**10. ábra:** Pszeudodiszacharid előállítása karbonilatív Stille kapcsolással

Vogel és munkatársai [41, 42] a karbonil linker kialakítását szén-monoxid atmoszféra alkalmazásával valósították meg.

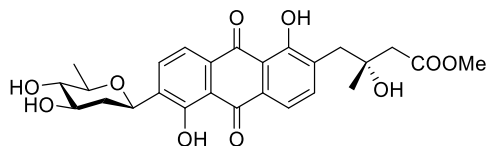
**2.3.2.2. Negishi kapcsolás**

A Negishi reakció egy cinkorganikus vegyület és egy szerves halogenid között lejátszódó palládium- vagy nikkel-katalizált keresztkapcsolás (**11. ábra**) [43]. Friesen és munkatársai [44, 45] a **32** szililvédett 1-jódglükál (R = TIPS, Z = I) és a **34** aril-cink-kloridok (R' = Ar) Pd(II)-katalizált Negishi kapcsolási reakciójában közepes - kiváló (68-90%) hozammal állították elő a **28** C-aril-glükálokat (R' = Ar).



**11. ábra:** Glükálok Negishi kapcsolásának általános sémája

A glükál cinkorganikus vegyületként (**33**) is részt vehet a Negishi kapcsolási reakcióban, amelyet sikeresen alkalmaztak a vineomycinone B<sub>2</sub> metil észter (**36**) totálszintézise során [46], vagy C-glükozil-fenilalanin származékok állításakor [47, 48].



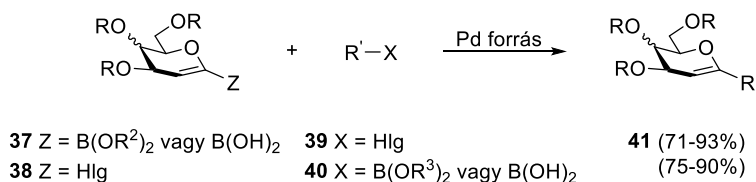
36

12. ábra: Vineomycinone B<sub>2</sub> metil észter

### 2.3.2.3. Suzuki-Miyaura kapcsolás

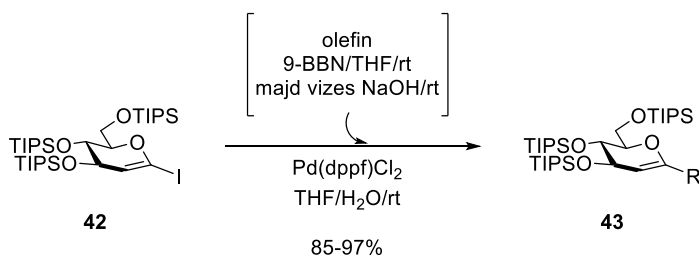
A boronsavak, boronátészterek vinil- vagy aril-halogenidekkel palládium katalizátor jelenlétében lejátszódó, új C-C kötést eredményező reakcióit Suzuki-Miyaura keresztkapcsolásnak nevezzük [49]. Ezzel a reakcióval szilil védett glikál-boronátészterekből vagy boronsavakból (**37**) és vinil- vagy aril-halogenidekből (**39**) kiindulva jó - kiváló (70-93%) hozammal állíthatók elő C-vinil/aril-glikálok (**13. ábra**) [50, 51].

A C-aril-glükálok szintézise közepes - kiváló (75-90%) hozammal valósítható meg az 1-jód-3,4,6-tri-*O*-(triizopropilszilil)-*D*-glükálból (**38**: R = TIPS, Z = I) kiindulva is, kapcsoló ágensként aril-boronátésztereket és boronsavakat (**40**) alkalmazva [44, 45].



13. ábra: C-glikozidok előállítása Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióval

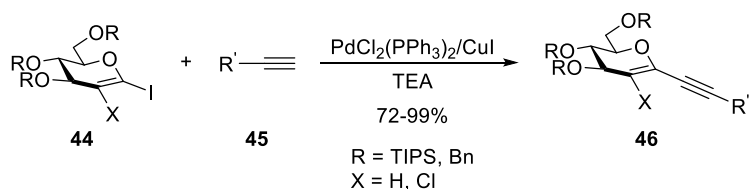
A Suzuki-Miyaura kapcsolás lehetőséget nyújt C-alkil-glikozidok (**43**) előállítására is (**14. ábra**). Ehhez a **42** 1-jódglükál és alkének 9-BBN jelenlétében végrehajtott palládium katalizálta reakciója szükséges, melyben *in situ* képződik egy alkilborán származék (R = alkil), a keresztkapcsolás bórorganikus vegyülete [52].



14. ábra: C-alkil-glikozidok előállítása Suzuki-Miyaura keresztkapcsolással

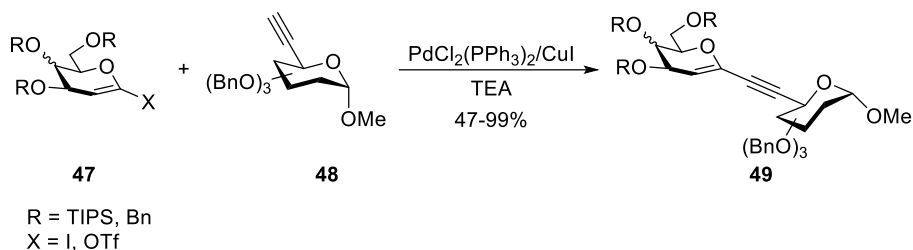
#### 2.3.2.4. Sonogashira keresztkapcsolás

Terminális alkinek és vinil- vagy aril-halogenidek réz(I) társ-katalizátor jelenlétében lejátszódó palládium katalizálta keresztkapcsolási reakcióját Sonogashira kapcsolásnak nevezzük [53]. Werz és kutatócsoportja írta le a **44** perszililezett és perbenzilezett 1-jódglükálok és **45** terminális alkinek Sonogashira kapcsolási reakcióit, melyekben közepes - kiváló hozammal állították elő a **46** védett 1-alkinilglükálokat (**15. ábra**) [54].



**15. ábra:** 1-jódglükálok Sonogashira kapcsolása terminális alkinekkel

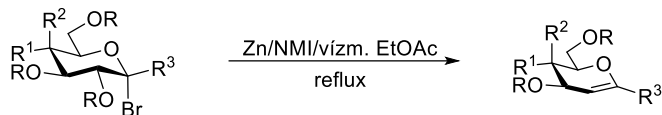
Pszedodiszacharidok szintézisét is sikeresen valósították meg Sonogashira kapcsolás alkalmazásával, 1-jód vagy 1-trifililoxiglikálok (**47**) és 5-C-alkinilglikozidok (**48**) reakciójában közepes - kiváló hozammal izolálták a **49** acetilén linkert tartalmazó származékokat (**16. ábra**) [55].



**16. ábra:** Pszedodiszacharidok szintézise Sonogashira keresztkapcsolással

#### 2.3.3. 1-C-szubsztituált glikálok előállítása ulozil-halogenidek $\beta$ -eliminációs reakcióival

Az **50-55** per-*O*-acil-glikulopiranozil-bromidok redukzív eliminációs reakciójában a C-1 atomon elektronszívó szubsztituenst ( $\text{CONH}_2$ ,  $\text{COOMe}$ ,  $\text{CN}$ ) tartalmazó 1-C-szubsztituált glikálok (**56-61**) állíthatók elő [56-61].



**50** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = CONH<sub>2</sub>

**51** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = COOMe

**52** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = CN

**53** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CONH<sub>2</sub>

**54** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = COOMe

**55** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CN

**56** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = CONH<sub>2</sub>

**57** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = COOMe

**58** R = Ac, R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = OAc, R<sup>3</sup> = CN

**59** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CONH<sub>2</sub>

**60** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = COOMe

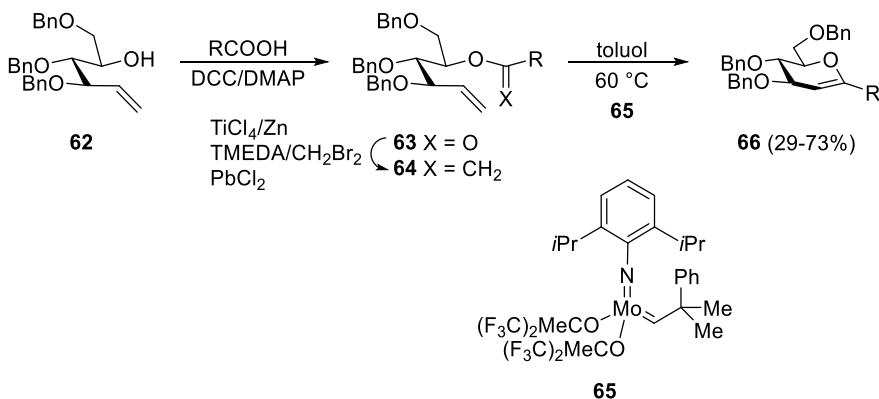
**61** R = Bz, R<sup>1</sup> = OBz, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CN

**17. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása Somsák és munkatársai nyomán

A **17. ábrán** látható, Somsák és munkatársai által kidolgozott eljárás a Fischer-féle glikálszintézis egyik módosított változatán alapul [17], mely során aktivált cink és *N*-metilimidazol alkalmazása mellett közepes - jó hozammal szintetizálták az **56-61** telítetlen szénhidrát származékokat.

### 2.3.4. Nyílt láncú vegyületekből gyűrűzáró metatézissel

Postema és Calimente a **62** nyílt láncú olefin alkoholból kiindulva állítottak elő 1-C-szubsztituált glikálokat (**18. ábra**) [62]. A **62** alkohol és egy alifás vagy aromás karbonsav reakciójában nyert **63** észterből a **64** vinil-éteren keresztül Schrock katalizátor (**65**) alkalmazásával RCM gyűrűzárási reakcióban alacsony és jó hozammal kapták a **66** 1-alkil vagy 1-aryl szubsztituált glikálokat. A reakció alkalmazható *C*-diszacharid-glikálok előállítására is [63].



**18. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása olefin metatézis alkalmazásával

### 2.4. Glikálok funkcionálizálási reakciói

A glikálok kettős kötése számos átalakítási lehetőséget nyújt [11], úgy mint addíciós, szubsztitúciós és átrendeződési reakciók, melyeket gyakran nagy regio- és sztereoselektivitás jellemez [3].

Az addíciós reakciók ionos vagy gyökös mechanizmus szerint is lejátszódhatnak [3, 64], és az így nyert változatosan funkcionizált származékok fontos intermedierei lehetnek természetes eredetű és bioaktív vegyületek szintézisének [3, 65].

Bár a kettős kötés átalakításával kialakítható funkciók köre igen széles, mivel a kutatómunkánk során halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakításának vizsgálatával foglalkoztunk, a következőkben ezeket mutatjuk be részletesen.

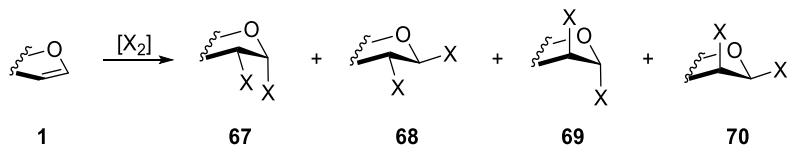
A glikálok kettős kötésének funkcionizálásával a cukorgyűrű C-1 és/vagy C-2 atomján történhet meg a szén-halogén kötés kialakítása. Az anomer centrumon halogén atomot tartalmazó glikozil-halogenidek a glikozilezési reakciók gyakori donormolekulái [66], míg a C-2 helyzetben halogént tartalmazó szénhidrátok a 2-dezoxicukrok fontos prekursorai [67]. A 2-dezoxiglikozidok megtalálhatók a természetben előforduló bioaktív vegyületek, például különféle antibiotikumok építőelemeként is [68].

A nitrogéntartalmú funkciós csoportot tartalmazó szénhidrátok közül az aminocukrok kiemelt jelentőséggel bírnak. Ezekben a molekulákban a szénhidrátegység egy vagy több hidroxil csoportját amino csoport helyettesíti [69]. Az aminocukrok, köszönhetően a hidroxil- és amino csoportok együttes jelenlétének, a bioaktív vegyületek fontos családját képviselik, megtalálhatók természetes glikokonjugátumok és antibiotikumok alkotóiként [69].

## 2.4.1. A kettős kötés funkcionizálása halogénnel

### 2.4.1.1. Halogénaddíció

A glikálok kettős kötésére történő addíciós reakciók közül az egyik legrégebben vizsgált átalakítás a halogénaddíció [64].



**19. ábra:** A glikálok halogénaddíciójának lehetséges sztereoizomerei

A glikálok halogénaddíciós reakciója (**19. ábra**) közel sem mondható szelektív átalakításnak. A reakciók sztereokémiai lefutása függ a halogén minőségétől, a használt oldószer polaritásától és a glikál konfigurációjától [70-74]. A fluor [75] és klór [70, 71, 76, 77] addíciója esetén alapvetően a *szin*-addíció, és az  $\alpha$ -1,2-*cisz* termék (**19. ábra**, **67**) keletkezése a jellemző apoláris

oldószerekben (például:  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ), azonban az oldószer polaritásának növelésével (például:  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ , propilén-karbonát) az *anti*-addíció válik meghatározóvá (**19. ábra, 69**) [70, 73, 74].

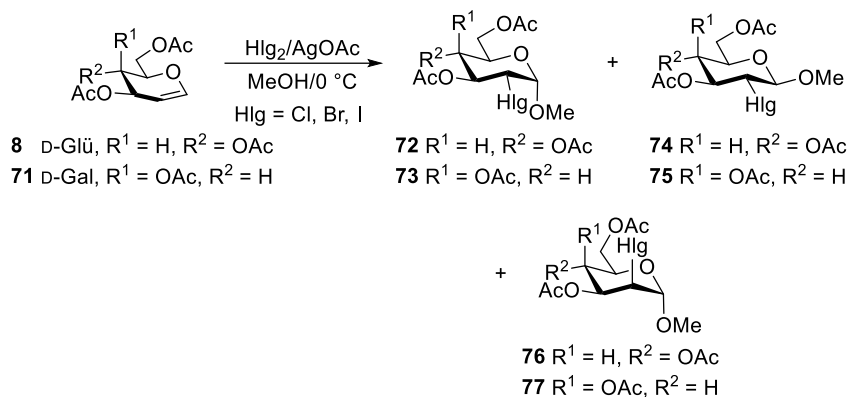
Ezzel szemben a brómaddíció [70, 76, 78] esetén már apoláris oldószerekben is megnő az *anti*-addukt (**19. ábra, 69**) aránya a fluorozás vagy klórozás során megfigyelthez képest, azonban a reakciók sztereokémiai kimenetele továbbra is nagyban függ az oldószer polaritásától, a cukorváz konfigurációjától és a védőcsoportoktól is [70-72, 74].

Az elemi halogénnel történő munkavégzés kiküszöbölésére többféle alternatíva született ezen reakciókra. A fluoraddíció elvégezhető  $\text{XeF}_2/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  reagens alkalmazásával [79], vagy a glikálok klórozása könnyen kivitelezhető  $\text{NCS}/\text{HCl}$  [77] vagy  $\text{NCS}/\text{PPh}_3$  [80] halogénforrások felhasználásával. A brómaddíció megvalósítható kvaterner-ammónium-tribromidok [81] vagy elektrokémiai úton *in situ* generált tribromid-ionok [82] alkalmazásával, mely reakciókra  $\alpha$ -1,2-*transz* szelektivitás (**19. ábra; 69**) jellemző. Ezzel szemben  $\text{NBS}/\text{DMSO}$  alkalmazásával [83]  $\beta$ -1,2-*transz*-dibromid származékok (**19. ábra; 68**) nyerhetők.

#### 2.4.1.2. Alkoxihalogénezés

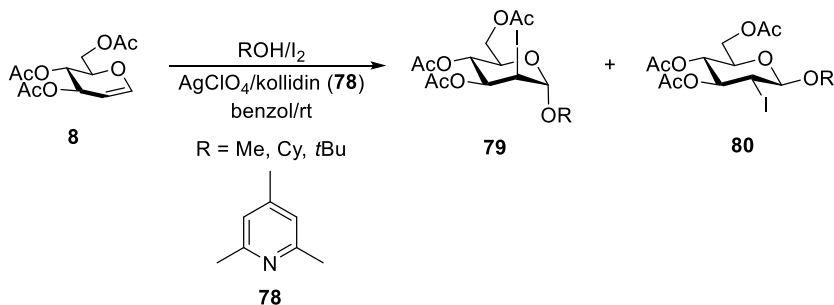
A 2-dezoxi-2-haloglikozidok glikálokból történő előállításáról először Fischer és munkatársai [76] számoltak be, amikor a glikálokból brómaddícióval kapott 1,2-dibróm származékokat metanollal  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  jelenlétében reagáltatták. A vegyületek tényleges szerkezetvizsgálata majd csak évekkel később, a spektroszkópai módszerek fejlődésével volt lehetséges [78]. Hasonló módon, 1,2-dikloridok metanolízisével,  $\text{AgClO}_4$  és  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  felhasználásával állíthatók elő metilglikozidok [77].

Lemieux és Fraser-Reid [71, 78] a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál (**8**) és galaktál (**71**) metoxihalogénezését írták le  $\text{Hlg}_2/\text{AgOAc}/\text{MeOH}/0^\circ\text{C}$  körülmények alkalmazásával (**20. ábra**). A reakciók mindegyike *transz* szelektivitást mutatott, egyetlen kivételtől eltekintve a **76** és **77**  $\alpha$ -1,2-*transz* termékek voltak a reakciók főtermékei (51-81%). A kivétel ez alól a **71** galaktál metoxiklórozása volt, amelyben a **75** diekvatoriális glikozid keletkezett 53%-os hozammal. A **72**, **73** szerkezetű *szin*-addíciós termékek a két metoxiklórozási reakcióban, valamint a **71** galaktál metoxibrómozása során képződtek, mind a három esetben alacsony - közepes hozammal (8-39%).



**20. ábra:** D-Glikálok metoxihalogénezése Lemieux és Fraser-Reid nyomán

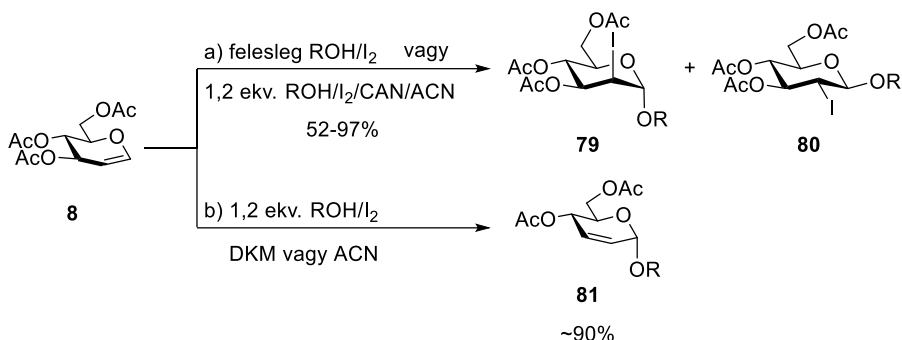
Lemieux és Levine [84] a **8** D-glükál és különböző rendűségű alkoholok alkoxijódozását vizsgálták I<sub>2</sub>, kollidin (**78**) és AgClO<sub>4</sub> jelenlétében, benzolban (**21. ábra**). A reakciók főtermékei minden esetben a **79** 1,2-*transz*-diaxiális származékok voltak, amelyek aránya a glikozil-akceptor szubsztituáltságával együtt nőtt (detektált  $\alpha$ -D-*manno*/ $\beta$ -D-*glüko* arány: Me  $\rightarrow$  *t*Bu: 57%/43%  $\rightarrow$  85%/15%).



**21. ábra:** 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükál alkoxijódozása kollidin jelenlétében

Lemieux és Fraser-Reid szintén beszámoltak arról, hogy a metoxijódozás  $\alpha$ -*transz* szelektivitását kollidin jelenlétében növelni tudták (*manno*/*glüko* kollidin nélkül: 63%/37% vs. 80%/20%) [78].

Az előző átalakításban az alkoholt ekvimoláris mennyiségben, AgClO<sub>4</sub> és kollidin mellett alkalmazták. Abban az esetben, ha a reakcióban a sztöchiometrikus mennyiségű alkohol mellett nincs jelen valamilyen egyéb additív reagens, akkor nem a várt 2-dezoxi-2-haloglikozidok keletkeznek [85-87].

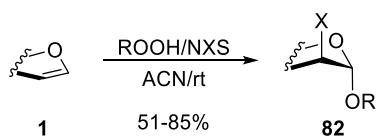


**22. ábra:** O-Glikozidok szintézise különböző körülmények között

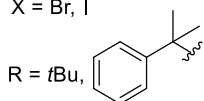
Ha a **8** glikált az *a*) körülmények között reagáltatták, akkor közepes - kiváló hozammal (52-97%) és  $\alpha$ -szelektivitással ( $\alpha : \beta > 4 : 1$ ) a **79**, **80** glikozidok keletkeztek [86]. Ezzel szemben sztöchiometrikus mennyiségű alkohol és jód promóter alkalmazásával (*b*) a **81** 2,3-telítetlen glikozidok képződtek kiváló hozammal (**22. ábra**, ~90%) [87].

A glikálok alkoxijódozása többféle jódforrás felhasználásával elvégezhető: a I<sub>2</sub>/CAN [86] mellett ismert I<sub>2</sub>/Cu(OAc)<sub>2</sub> [85] vagy I<sub>2</sub>/PIDA [88] reagenskombinációk alkalmazása is. Az utóbbi két esetben közepes - kiváló hozammal (51-98%), és  $\alpha$ -1,2-*transz* szelektivitással kapták a változatos szerkezetű akceptor molekulákkal (1°, 2°, 3° alkohol, fenol) alkotott glikozidokat.

Az alkoxihalogénezési reakciókban az *N*-haloszukcinimidek (NXS) is szolgálhatnak halogénforrásként. Mukherjee és munkatársai [89] hatékony és széles körben felhasználható alkoxihalogénezési eljárást dolgoztak ki, melyben a szerves peroxidok (TBHP, CHP) mint glikozil akceptorok vettek részt. Ez az átalakítás többféle cukorkonfiguráció és védőcsoport esetén is közepes - kiváló (51-85%) hozammal szolgáltatta alapvetően a *transz*-diaxiális termékeket (**23. ábra**).



védőcsoport: Ac, Bz, Bn, Me, TBDMS  
 X = Br, I

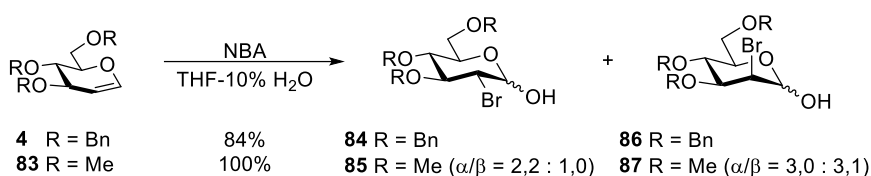


**23. ábra:** Alkoxihalogénezés szerves peroxidok jelenlétében

Glikálok alkoxijódozása NIS és kis feleslegben jelenlévő alkohol alkalmazásával is megvalósítható, anionos, királis Co(III)-komplex által katalizált reakcióban [90]. A reakció szelektivitása a korábban tárgyalt példakéval megegyező, a termékek *transz*-diaxiális konfigurációjúak, és a cukorkonfigurációtól, a védőcsoporttól és az alkoholtól függetlenül jó - kiváló hozammal képződtek.

### 2.4.1.3. Halohidrin képződés

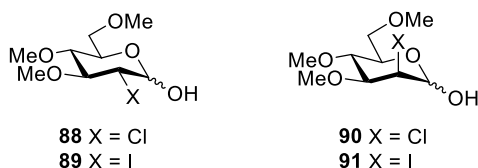
Halohidrinek előállításai vizes közegben mennek végbe, és halogénforrásként *N*-haloamidok/imidek [91-93], oxidatív közegben alkalmazott halogénidionok [94, 95] vagy speciális halogénezőszerek (pl.: Selectfluor) [96-99] szolgálhatnak.



### 24. ábra: Brómhidrinek előállítása éter védett D-glükálokból kiindulva

Spilling és Marzabadi [91] a **4**, **83** benzil- és metil védett D-glükálokból állítottak elő brómhidrineket (**84-87**), azonban a reakció kevésbé volt szelektív, amit az oldószer, illetve a brómforrás cseréjével sem tudtak számottevően befolyásolni (24. ábra).

Ugyanez a kutatócsoport kiterjesztette a halohidrinek előállítását a **83** glükálokból kiindulva klór- és jódszármazékokra is (25. ábra) [92]. Elektrofil halogénforrásként *N*-haloszukcinimidet használtak és THF - víz elegyében dolgoztak. Azt tapasztalták, hogy a **88**, **90** klórhidrinek képződését D-*glüko* (**88** : **90** = 2,3 : 1), míg a jódhidrinek képződését D-*manno* (**89** : **91** = 1 : 3,7) szelektivitás jellemezte (25. ábra).



### 25. ábra: 2-Dezoxi-2-halo-3,4,6-tri-O-metil- $\alpha/\beta$ -D-glükopiranozok általános szerkezete

A jódhidrin képződés jelentősen eltolható a **91** D-*manno*-származék keletkezésének irányába, amennyiben NIS/CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CN - 10% H<sub>2</sub>O

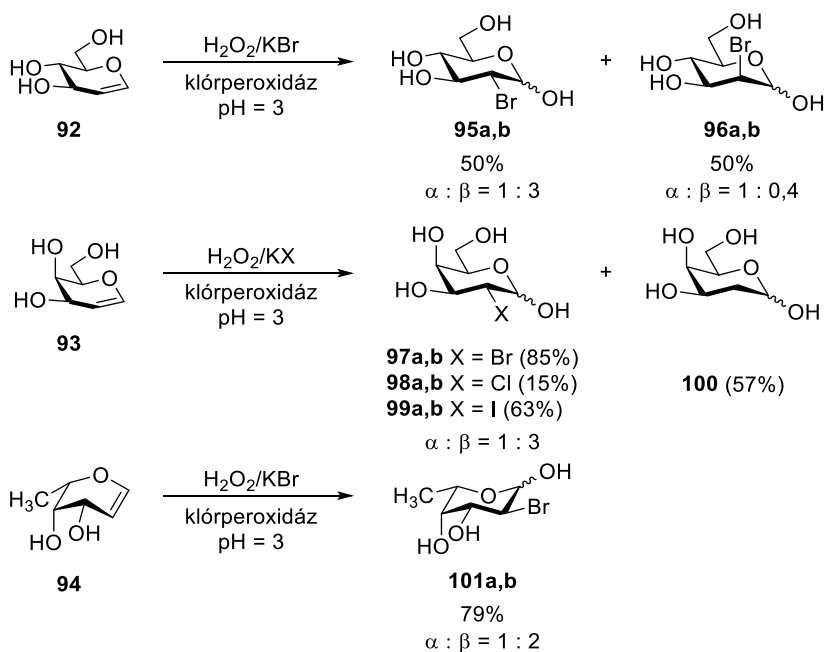
reagenskombinációval  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hajtják végre a reakciót. Így 71%-os összhozammal, **91** : **89** > 18 : 1 arányban izolálták a *D-manno* izomert.

Hasonló *D-manno* diasztereoszelektivitást figyeltek meg szilil védett *D*-glükál jóhidroxilezési reakciójában az előzőekkel azonos körülmények között [93], ekkor 30 : 1 arányban képződött a *D-manno* konfigurációjú izomer.

Glikálokból enzimatiskus úton is előállíthatók halohidrinek [94], klórperoxidáz enzim alkalmazásával. Wong és Liu  $\text{H}_2\text{O}_2$  és KBr felhasználásával, klórperoxidáz enzim jelenlétében állítottak elő brómhidrineket (**95a,b**-**97a,b**; **100a,b**) *D*-és *L*-glikálokból (**92-94**) kiindulva jó - kiváló hozammal (**26. ábra**, 79-100%). A *D*-galaktál (**93**) és *L*-fukál (**94**) reakciójában a **97** *D-galakto* és **101** *L-fuko* termékek keletkeztek  $\beta$ -szelektivitással [94].

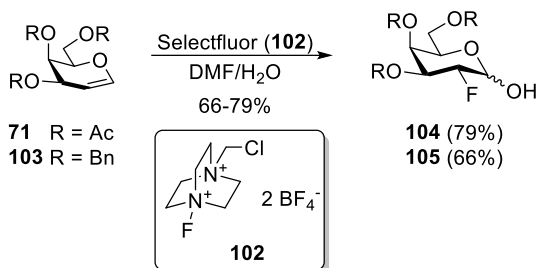
Ezt az átalakítást a *D*-galaktál (**93**) esetén kiterjesztették klór- és jóhidrin előállítására is (**98a,b**; **99a,b**), mely reakciók a brómanalóghoz hasonlóan  $\beta$ -galakto szelektivitással ( $\beta : \alpha = 3 : 1$ ), alacsony (15%) és közepes (63%) hozammal játszódtak le. A klórhidrin képződésének alacsony hozamát a reakcióban főtermékként (57%) keletkező 2-dezoxi-galaktopiranóz (**100**) magyarázza.

Hidrogén-peroxiddal klórperoxidáz enzim jelenléte nélkül is sikerült megvalósítani jóhidrinek előállítását, amiről Wong és Liu [94], valamint Morin [95] számolt be az irodalomban.



**26. ábra:** *D*- és *L*-glikálok halohidroxilezése klórperoxidáz enzim jelenlétében

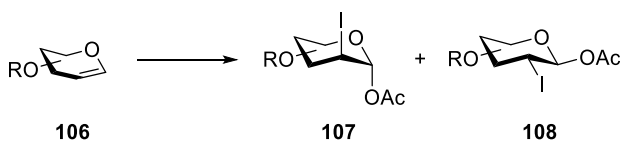
Fluorhidrinek egyszerűen kivitelezhető és regio szelektív szintézise megvalósítható Selectfluor reagenssel (**27. ábra**, **102**). A reakciók sztereokémiai lefutása, és a keletkező glikozil-fluoridok C-2 konfigurációja a kiindulási glikál szerkezetétől függenek [96], és a glikálok széles köre (D-glükál [96], D-galaktál [96-99], D-arabinál [96, 97], L-fukál [96]) alakítható át a megfelelő fluorhidrin anomerekké. A **27. ábrán** a **71** és **103** védett D-galaktálok reakciója látható, amely során közepes hozammal jutottak a **104**, **105** anomerekhez.



**27. ábra:** D-Galaktálok reakciója Selectfluor reagenssel vizes közegben

#### 2.4.1.4. Acetoxijódozás

Az acetoxijódozási reakció egy újabb lehetőséget nyújt a glikálok kettős kötésének halogénatommal történő funkcionálizálására, emellett a kettős kötés másik pillératomjára egy acetoxi csoport beépülése történik.

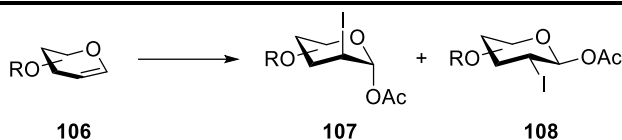


**28. ábra:** Glikálok acetoxijódozása

Az irodalomban alkalmazott körülmények közül néhány példát a **2. táblázat** tartalmaz. Ezek az átalakítások regio- és sztereoszelektívek, és az *anti*-addíció során a **107** 1,2-*transz*-diaxiális termék keletkezik nagyobb arányban.

A reakciókban közepes - kiváló hozammal (~50-100%), és  $\alpha$ -szelektivitással (1,6 : 1  $\rightarrow$  19 : 1) képződtek a várt glikozil-acetátok. Ez alól a NIS/AcOH rendszer, és a polimerhez kötött jódforrás alkalmazása jelentett kivételt. Az előbbi esetében a szelektivitás függött az alkalmazott oldószertől és a hőmérséklettől (toluol/110 °C: **107** : **108** = 55 : 45, DKM/23 °C: **107** : **108** = 75 : 25) [100], míg a polimerhez kötött jódforrás esetén a tapasztalatok szerint a kiindulási glikál konfigurációja befolyásolta jelentősen a szelektivitást.

## 2. táblázat: Glikálok acetoxijódozási reakciója



### Reakciókörülmények

$I_2/tBuOH/NaOAc/AcOH/rt$  [101],  $I_2/Cu(OAc)_2/AcOH/80\text{ }^\circ C$  [102, 103],  $I_2/PIDA/DKM/rt$  [104],  $NIS/AcOH$  [100, 105],  $NaI/CAN/AcOH/ACN$  [100],  $NH_4I/H_2O_2/AcOH/Ac_2O/ACN$  [106, 107],  $CuI/NaIO_4/AcOH/rt$  [108],  $nBu_4NI/NaIO_4/AcOH/rt$  [109],  $Me_3SI/PIDA/AcOH/rt$  [110],  $PS-NMe_3I/PIDA/DKM/rt$  [111]

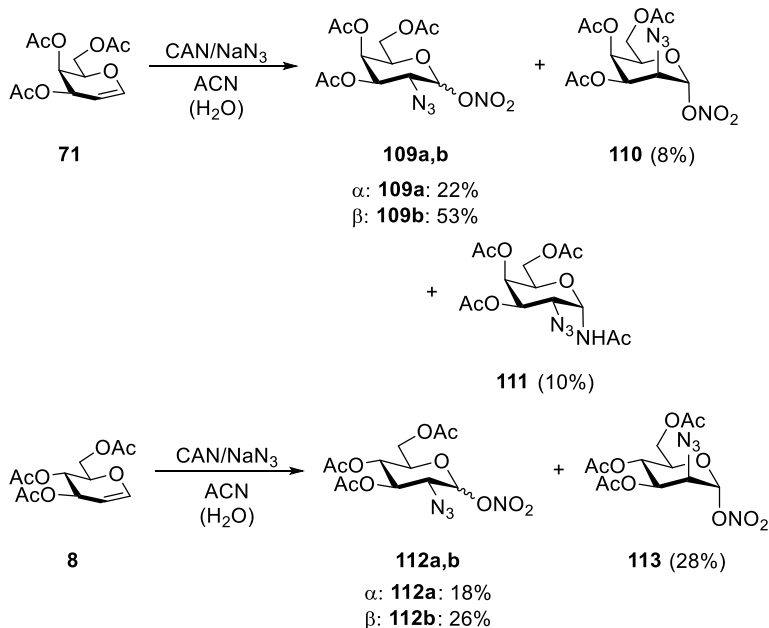
A 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükál (**8**) acetoxijódozása során a **108** 1,2-*transz*-diekvatoriális termék keletkezett nagyobb arányban ( $\alpha : \beta = 1 : 2,4$ ), azonban L-ramnál esetén a **107** *transz*-diaxiális acetát volt a reakció főterméke ( $\alpha : \beta = 2,5 : 1$ ) [111].

## 2.4.2. Nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakítása

### 2.4.2.1. Azidonitrálás

A Lemieux és Ratcliffe [112] által kidolgozott azidonitrálás során a glikálok kettős kötésére az azid csoporton kívül egy nitrát-észter csoport beépítése valósítható meg (**29. ábra**). A reakció regioszelektív, azonban a sztereoszelektivitás jelentősen függ a kiindulási glikál konfigurációjától és az alkalmazott védőcsoportoktól [112-114].

Már Lemieux és munkatársai is megfigyelték, hogy a 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galaktál (**71**) azidonitrálása kiváló *galakto* sztereoszelektivitással játszódik le (**29. ábra**), amit egyéb galaktál származékok reakciói is alátámasztanak [112, 113, 115, 116]. Ezzel szemben a 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükál (**8**) esetén a reakció szelektivitása jelentősen lecsökkent, és csak kis szelektivitással (**112a,b** : **113** = 1,5 : 1) képződtek a **112a,b** D-*glüko* izomerek (**29. ábra**) [112, 117]. A glükál származékok reakciójának diasztereoszelektivitása jelentősen javítható és befolyásolható az alkalmazott védőcsoportokkal. Ha a glükál gyűrűkonformációja 4,6-*O*-acetál típusú védőcsoporttal rögzített, akkor jó szelektivitással állíthatók elő a D-*glüko* izomerek [114]. Ugyanakkor nagyobb térkitöltésű, Bn vagy TBDPS védőcsoportok jelenlétében a D-*manno* származékok keletkezése lesz a meghatározó [113].



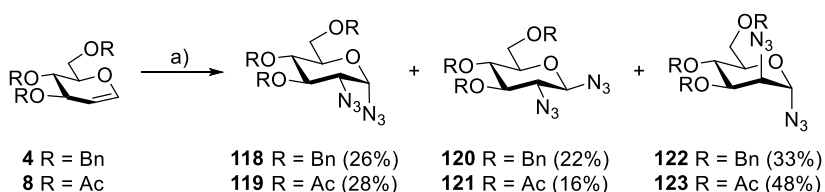
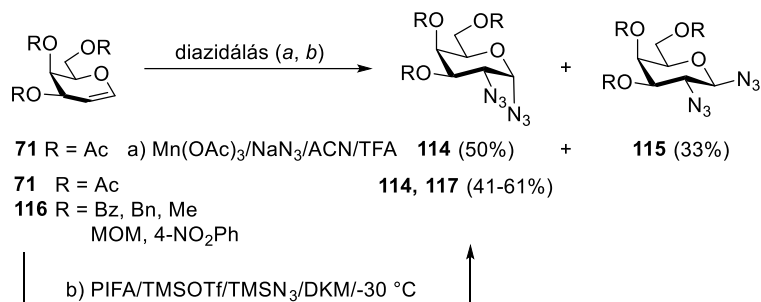
**29. ábra:** 3,4,6-Tri-*O*-acetil-D-glikálok azidonitrálása

#### 2.4.2.2. Diazidálás

A diazidálási reakciókban az azidonitrálási reakciókhoz hasonlóan a galaktál származékok reakcióját jellemezte nagyobb diasztereoselektivitás.

Snider és Lin Mn(OAc)<sub>3</sub>/NaN<sub>3</sub>/ACN/TFA reagensek (**30. ábra, a**) jelenlétében hajtották végre galaktál és glükál származékok diazidálását [118]. Mint az a **30. ábrán** is látható, a **71** acetil védett D-galaktál (R = Ac) esetén jó hozammal keletkezett a **114**, **115** α,β-anomerkeverék (α : β = 3 : 2), a **4** és **8** benzil és acetil védett D-glükálok reakciójában a **122**, **123** 1,2-*transz*-diaxiális diazidok képződése is megfigyelhető volt (33%, 48%).

A reakció diasztereoselektivitása javítható a Vankar és munkatársai által kidolgozott módszer alkalmazásával: PIFA/TMSOTf/TMSN<sub>3</sub>/DKM/-30 °C (**30. ábra, b**) [119]. A **71** és **116** D-galaktált többféle védőcsoport (R = Bz, Bn, Me, MOM, 4-NO<sub>2</sub>Ph) jelenlétében is sztereoselektíven a **114**, **117** α-D-galacto diaziddá alakították (**30. ábra**). A D-glükálok diazidálása során a peracetilezett D-glükál (**8**) reakciójában szelektíven a **119** α-1,2-*cisz* izomer keletkezett közepes hozammal (58%), szemben az *a*) módszer esetén izolált három termékkel (**119**, **121**, **123**).

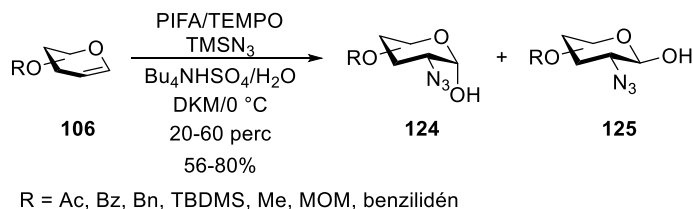


### 30. ábra: Galaktál és glükál származékok diazidálása

Más védőcsoport alkalmazásakor (Bn, Bz, MOM, 4-NO<sub>2</sub>Ph, TBDMS) a *transz*-diaxiális származék keletkezését sikeresen elkerülték, és az  $\alpha$ -1,2-*cisz* és  $\beta$ -1,2-*transz* anomerek körülbelül 1 : 1 arányban keletkeztek, közepes hozammal (45-58%). A glükálok reakciójának szelektivitása nem javítható más katalizátor vagy hipervalens jódvegyület jelenlétében sem [120].

#### 2.4.2.3. Hidroxiazidálás

Vankar és Chennaiah 2018-ban publikált közleményükben 2-azido-2-dezoxi-szénhidrátok (**124**, **125**) előállítását írták le glikálokból kiindulva (**31. ábra**) [121]. A módszer újdonsága abból fakadt, hogy korábban ilyen származékokat csak többlépéses szintézis során tudtak előállítani [112, 119, 121].

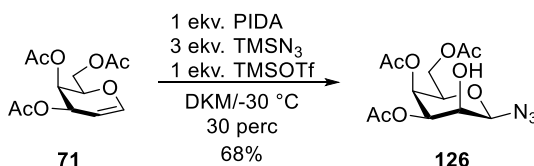


### 31. ábra: D-Glikálok hidroxiazidálása Vankar és Chennaiah nyomán

A **31. ábrán** látható reakcióban észter, éter és acetál típusú védőcsoporttal (Ac, Bz, Bn, TBDMS, Me, MOM, benzilidén) védett D-glikálok hidroxiazidálását végezték el fázistranszfer körülmények között, azid forrásként TMSN<sub>3</sub>-ot, míg a hidroxil csoport forrásaként egyszerűen vizet alkalmazva. A reakciók rövid idő alatt, közepes - jó hozammal szolgáltatták a **124**, **125** anomerek keverékét.

Sztereoszelektivitás szempontjából alapvetően a *szin*-addíció jellemezte az átalakítást, azonban csak kis szelektivitással képződött a **124** 1-axiális-2-ekvatoriális hidroxiazid ( $\alpha : \beta = 1,1 : 1 \rightarrow 3 : 1$ ).

Az előző fejezetben bemutatott, szintén Vankar és munkatársai által kidolgozott diazidálási reakció körülményeinek (1 ekv. PIFA/3 ekv. TMSN<sub>3</sub>/0,3 ekv. TMSOTf/DKM/-30 °C) módosításával a peracetilezett D-galaktálból (**71**) egy lépésben szintén előállítható hidroxiazid származék (**32. ábra, 126**) [119]. A PIFA hipervalens jódvegyületet PIDA-ra cserélve, és a TMSOTf mennyiségét katalitikusról sztöchiometrikusra növelve (1 ekv.) a **32. ábrán** látható **126** *cisz*-addukt keletkezését tapasztalták, valamint azt is megfigyelték, hogy a reakció regioszelektivitása ellentétes a TEMPO által katalizált folyamatéval.



**32. ábra:** Hidroxiazid származék előállítása TMSOTf jelenlétében

## 2.4.3. Halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok együttes kialakítása

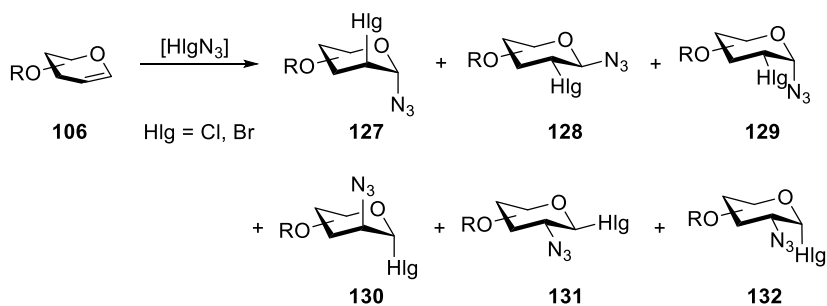
### 2.4.3.1. Haloazidálás

A halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok előzőekben bemutatott kialakítása egyszerre is megtörténhet a glikálok kettős kötésén. A haloazidálási reakciókban a regioszelektivitástól függően 2-dezoxi-2-haloglikozil-azidok vagy 2-azido-2-dezoxi-glikozil-halogenidek állíthatók elő.

Az irodalomban található korai példákban [72, 122-126] halogén-azidot vagy ezek ekvivalenseit alkalmazták az addíciós reakciók végrehajtásához. Ezeknek a reagenseknek a veszélyessége azonban szükségessé tette olyan új eljárások kifejlesztését, melyek biztonságosabb reakciókörülményeket tesznek lehetővé [109, 110, 127-129].

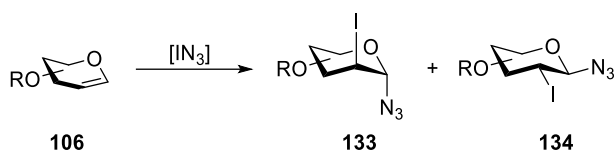
A halogén-azidok előállítását a következőképpen valósították meg: klór- és bróm-azid cc. HCl-oldat és NaN<sub>3</sub>, majd Cl<sub>2</sub> vagy Br<sub>2</sub> reakciójában generálható [122], de bróm-azid, vagy ennek ekvivalense PIDA/Et<sub>4</sub>NBr/TMSN<sub>3</sub> reagensrendszer esetén is képződhet [126]. Jód-azidot az előző módszerrel, csak Et<sub>4</sub>NI felhasználásával [126], vagy polimerhez kötött Me<sub>3</sub>NI, PIDA és TMSN<sub>3</sub> reakciójával [125], illetve ICl és NaN<sub>3</sub> reakciójával lehet előállítani [72, 123, 124].

A klór- és brómazidálási reakciók kis szelektivitást mutattak a klasszikus halogén-azid források (ld. fent) jelenlétében [122, 126]. A keletkező termékek szerkezete (**127 - 132**) jelentősen függött az alkalmazott körülményektől és a védőcsoportoktól [130], a **33. ábrán** azon vegyületek szerkezete látható, amelyek képződését megfigyelték a halogén-azidokkal végrehajtott reakciókban [122, 126].



**33. ábra:** Glikálok klór- és brómazidálása preparált vagy *in situ* előállított halogén-azidokkal

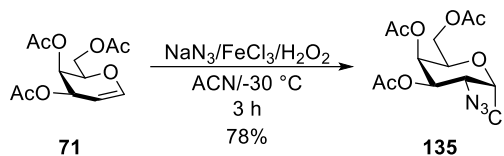
A haloazidálási reakciók közül a jódaazidálás során figyelhető meg a legnagyobb szelektivitás, és a glikál konfigurációjától, valamint az alkalmazott védőcsoportoktól függetlenül a reakciókra *anti*-addíció jellemző (**34. ábra**).



**34. ábra:** Glikálok jódaazidálási reakciója jóda-azid alkalmazása esetén

A **34. ábrán** látható két, *anti*-addíció során keletkező termék közül a ICl<sub>2</sub>-ből történő IN<sub>3</sub> generálás esetén a **133** *transz*-1,2-diaxiális jódaazid volt a reakció főterméke (**133** : **134** = 1,5 : 1 → 4 : 1) [72, 123, 124], míg a polimerhez kötött IN<sub>3</sub> ekvivalens és a PIDA/Et<sub>4</sub>Ni/TMSN<sub>3</sub> reagenskombináció alkalmazása esetén a **134** *transz*-1,2-diekvatoriális termék képződése dominált (**133** : **134** = 1 : 9 → 1 : 10) [125, 126].

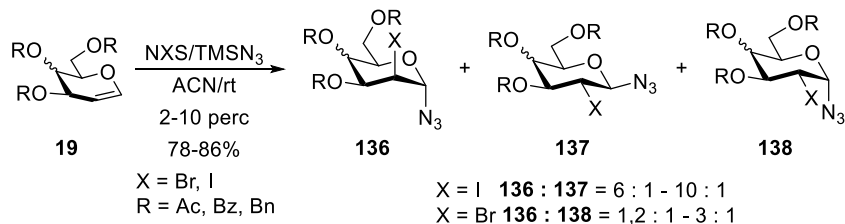
Sewald és munkatársai 2-azido-2-dezoxi-glikozil-kloridok előállítására dolgoztak ki egy alternatív eljárást, NaN<sub>3</sub>/FeCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/ACN reagensok felhasználásával (**35. ábra**) [128]. A reakciókat glükál és többféle galaktál származékon is elvégezték, és a nyerstermékek NMR spektrumai alapján 50-100%-os konverzió mellett, 37-78%-os hozammal keletkeztek az α-1,2-*cisz*-glikozil-kloridok.



**35. ábra:** A 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-galaktál klórazidálása Sewald nyomán

A jódzidálásra az évek során számos alternatív út született. Taneja és munkatársai NIS/TMSN<sub>3</sub>/ACN/rt reagensrendszert alkalmazva, néhány perces reakcióidő alatt jó hozammal nyerték a **136**, **137** *anti*-addíciós termékeket (**36. ábra**) [129].

A reakciók főtermékeiként védőcsoporttól (Ac, Bz, Bn) és konfigurációról függetlenül (*D*-*lixo*, *D*-*arabino*) a **136**  $\alpha$ -*D*-*talo*/ $\alpha$ -*D*-*manno* konfigurációjú *transz*-diaxiális jódzidok keletkeztek jó - kiváló szelektivitással (6 : 1  $\rightarrow$  10 : 1) a **137**  $\beta$ -*D*-*galakto*/ $\beta$ -*D*-*glüko* konfigurációjú termékekkel szemben.



**36. ábra:** Glükál és galaktál származékok haloazidálása NXS és TMSN<sub>3</sub> jelenlétében

Ugyanezen körülmények között, a halogénforrást NBS-re cserélve sikeresen valósították meg a brómazidálást is [129]. Ezek a reakciók kevésbé voltak szelektívek, mind a **136**  $\alpha$ -*D*-*talo*/ $\alpha$ -*D*-*manno* konfigurációjú *transz*-addukt, mind pedig a **138**  $\alpha$ -*D*-*galakto*/ $\alpha$ -*D*-*glüko* konfigurációjú *cisz*-termék keletkezését megfigyelték, ráadásul alacsony *transz*-szelektivitással (1,2 : 1  $\rightarrow$  3 : 1).

A szerzők kísérletet tettek klórazidálási reakció kivitelezésére is, azonban az NCS alkalmazása nem eredményezte a kívánt 2-dezoxi-2-klór-glikozil-azidokat [129].

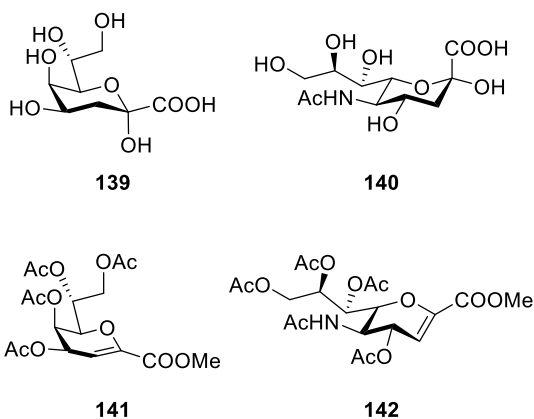
Kashyap és munkatársai PIDA-ból és Me<sub>3</sub>SI-ből *in situ* generált szulfónium-*bisz*-(acetoxi)jodát [Me<sub>3</sub>SI(OAc)<sub>2</sub>] és NaN<sub>3</sub> glikálokkal történő reakciójában kiváló hozammal (89-96%) kapták a megfelelő *transz*-2-dezoxi-2-jód-glikopiranozil-azidok diasztereomereinek keverékét [110], amelyekben a *D*-glükál és *D*-galaktál származékok reakciójában 3,3 : 1  $\rightarrow$  1 : 0 arányban a *transz*-

diaxiális származék képződése volt megfigyelhető a *transz*-diekvatoriálissal szemben.

A fentiekben ismertetett eljárásokon kívül ismert még a NIS/NaN<sub>3</sub>/ACN/0 °C [127], KI/NaN<sub>3</sub>/oxon/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/CHCl<sub>3</sub>/rt [127] vagy *n*Bu<sub>4</sub>NI/NaIO<sub>4</sub>/NaN<sub>3</sub>/ACN/rt [109] reagenskombinációk használata a jódzidálási reakciókban, és ezen esetekben is a *transz*-diaxiális származék keletkezett főtermékként.

## 2.5. 1-C-szubsztituált glikálok funkcionálizálási reakciói

Az 1-C-szubsztituált glikálok jellemző átalakításai – a kettős kötésük révén – megegyeznek az előző fejezetben bemutatott nem szubsztituált származékok funkcionálizálási reakcióival, bár a szubsztituált glikálok átalakításaira jóval kevesebb példa található az irodalomban. Ezekben a forrásokban alapvetően a **139** keto-dezoxi-oktulozonsav (KDO) és a **140** *N*-acetilneuraminsav (Neu5Ac) molekulájából levezethető **141** és **142** 1-metoxikarbonil glikálok (**37. ábra**) átalakításai kerülnek bemutatásra.



**37. ábra:** A KDO (**139**) és Neu5Ac (**140**), valamint egy KDO glikál (**141**) és egy Neu5Ac2en (**142**) glikál molekulája

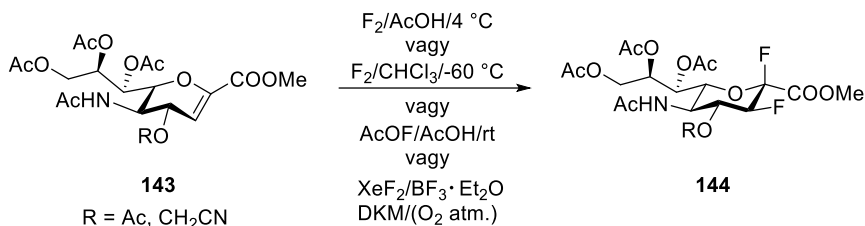
### 2.5.1. 1-C-akceptor-szubsztituált glikálok kettős kötésének funkcionálizálása halogén atommal

#### 2.5.1.1. Halogénaddíció

Az 1-C-akceptor-szubsztituált glikálok halogénaddíciós reakciói közül a fluor [131-133] és klór [60] addíciójára a *cisz*-adduktok keletkezése, míg a brómaddícióra [60, 132, 134-137] az *anti*-addíció jellemző.

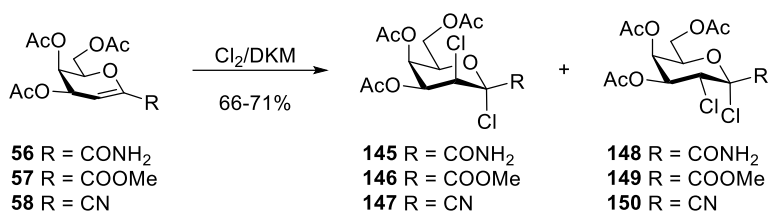
A fluoraddíciós átalakításokat elemi fluor [131, 133], acetil-hipofluorit (AcOF) [131] vagy XeF<sub>2</sub>/BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> [132, 133] reagensek jelenlétében végezték el

a **143** acetyl védett *N*-acetilneuraminsav glikál (Neu5Ac2en) származékokon. A reakciókban (**38. ábra**) a **144** *cis*-2,3-difluor származékok keletkeztek, azonban ha ecetsavat alkalmaztak oldószerként, a megfelelő 3-dezoxi-3-fluoracetátokat is izolálták [131].



**38. ábra:** 1-C-akceptor-szubsztituált glikálok fluoraddíciója

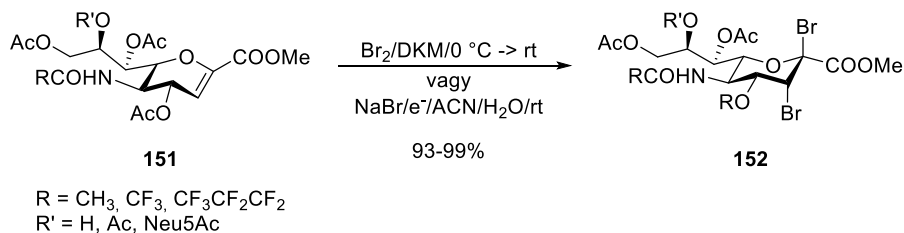
Elemi klórral diklórmetánban szintén reakcióba lépnek az 1-C-szubsztituált glikálok (**39. ábra**), mely átalakítást Somsák és kutatócsoportja tanulmányozta [60].



**39. ábra:** Szubsztituált glikálok klóraddíciós reakciója

Megállapították, hogy a klóraddícióra *szin*-addíció jellemző (**39. ábra**), a **148-150** 1-axiális-2-ekvatoriális diklór származékok gyenge (R = CN: 56 : 44) vagy kiváló (R = COOMe: 93 : 7; R = CONH<sub>2</sub>: 95 : 5) szelektivitással képződtek a **145-147** *transz*-diaxiális termékekkel szemben.

A brómaddíciós reakciókat mind a neuraminsav glikál származékokon (**40. ábra, 151**) [132, 134-137], mind pedig a Somsák és csoportja által előállított **56-61** glikálokon (**41. ábra**) végrehajtották [60].

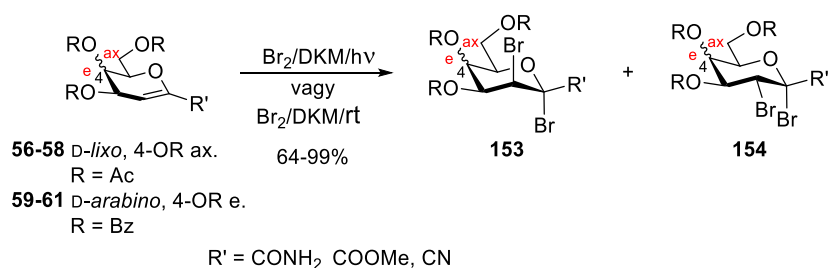


**40. ábra:** Neu5Ac2en glikálok brómaddíciós reakciója

A **40. ábrán** látható **151** neuraminsav glikálok brómadddíciója során szelektíven a **152** *transz*-2,3-dibróm származékok keletkeztek kiváló hozammal [132, 134-137].

A **41. ábrán** látható telítetlen szénhidrát származékok brómadddíciója során gyökös körülmények között a *D-lixo* konfigurációjú **56-58** glikálok esetében az 1-ciano szubsztituált származék kivételével a *transz-cisz* diasztereomerek képződését tapasztalták *transz* szelektivitással (R = COOMe: 93 : 7, R = CONH<sub>2</sub>: 80 : 20). Ezzel szemben a *D-arabino* (**59-61**) konfigurációjú glikálok esetén csak a **153** *transz*-addukt keletkezett.

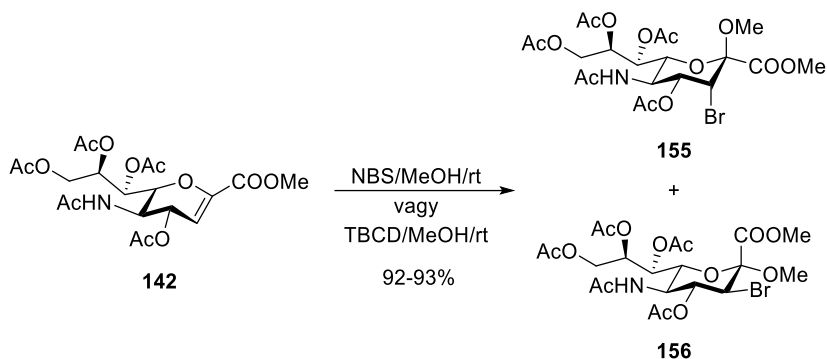
Ionos körülmények között a *D-lixo* (**56-58**) konfigurációjú glikálok esetén a ciano szubsztituált származék reakciójában a **154** *cisz* származék volt a főtermék (**153** : **154** = 25: 75), míg a többi szubsztituens esetében a **153** *transz* (R = COOMe: 96 : 4; R= CONH<sub>2</sub>: 71 : 29) dibróm származék. A *D-arabino* (**59-61**) glikálok reakciójában a karbamoil szubsztituens (**59**) kivételével (**153** : **154** = 87 : 13) csak a **153** *transz* termék képződését figyelték meg [60].



**41. ábra:** Az anomer centrumon különböző elektronszívó csoportot tartalmazó 1-C-szubsztituált glikálok brómadddíciós reakciója

### 2.5.1.2. Alkoxihalogénezés

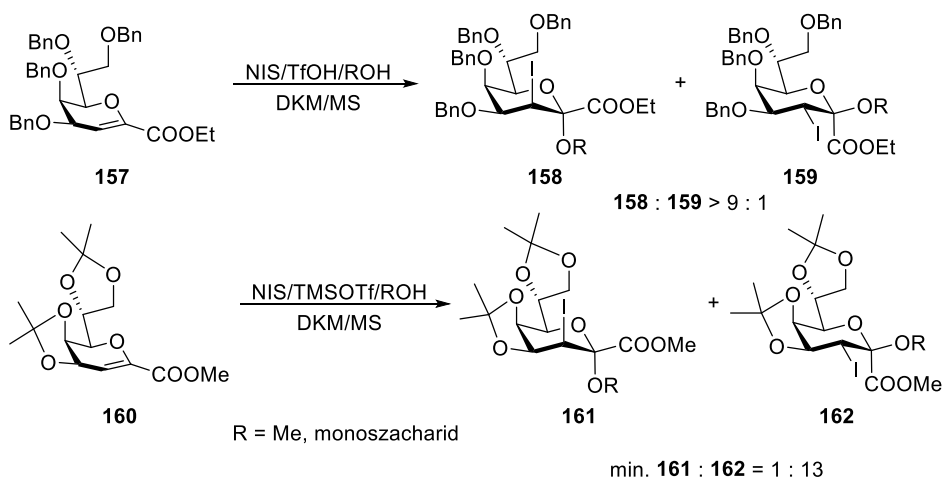
Goto és munkatársai a 2-dezoxi-2,3-didehidro-*N*-acetylneuraminsav metilészter (**142**) metoxibrómozási reakcióját vizsgálták metanolban, kétféle brómforrás jelenlétében (**42. ábra**) [135].



**42. ábra:** Neu5Ac2en metilészter metoxibrómozási reakciója

Mindkét esetben *transz*-addíció játszódott le, és a **155**, **156** diasztereomerek keverékének keletkezését tapasztalták, alacsony *transz*-diekvatoriális szelektivitással (**155** : **156** = 1 : 1,5 [NBS/MeOH]; 1 : 1,1 [TBCD/MeOH]).

A **157**, **160** KDO glikál származékokkal elvégzett alkoxijódozási reakciókban azt tapasztalták, hogy az átalakítás szelektivitása függ az alkalmazott védőcsoportoktól [138, 139]. A **157** benzil védett származék alkoxijódozása során a **158**  $\alpha$ -glikozidok [138], míg a merevebb izopropilidén védett **160** származék esetén a **162**  $\beta$ -termékek képződését figyelték meg [139], mindkét esetben kiváló diasztereoszelektivitással (**43. ábra**).

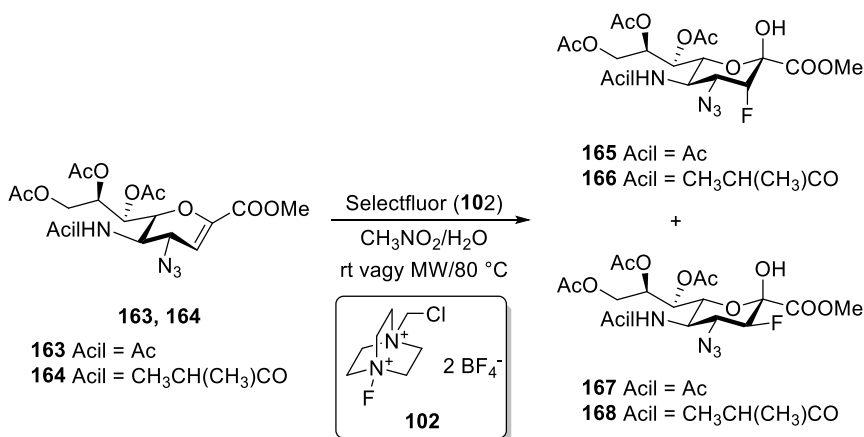


**43. ábra:** KDO glikálok alkoxijódozási reakciója

### 2.5.1.3. Halohidrin képzés

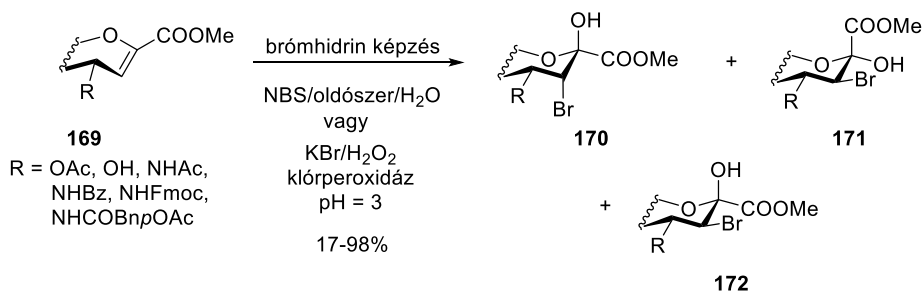
Neuraminsav glikál származékokból halohidrineket vizes-szerves oldószeres közegben lehet előállítani. Fluorhidrinek szintézisét a **163**, **164** védett Neu2en glikálokból Selectfluor reagenssel (**102**) valósították meg (**44. ábra**) [140,

141], és mindkét esetben a **165**, **167**, illetve **166**, **168** epimerek keverékét kapták *transz*-szelektivitással. Amíg a **163** glikál esetén a reakciót szobahőmérsékleten végezve 1 hét alatt közepes hozammal (57%) kapták a **165** és **167** származékokat 2 : 1 arányban [141], addig a **164** Neu2en glikál reakciójában mikrohullámú körülmények között [140], 80 °C-on a **166** és **168** fluorhidrinek 2 óra alatt, kiváló hozammal (93%) keletkeztek, azonban a reakció szelektivitása, és így a termékek aránya lényegesen nem változott (**166** : **168** = 1,7 : 1).



#### 44. ábra: Fluorhidrinek képzése Selectfluor reagenssel

Brómhidrinek előállítását az irodalomban NBS használatával vizes oldószer (ACN, DMSO) alkalmazása mellett [135, 142-145], vagy klórperoxidáz enzim által katalizált reakcióban, KBr/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> jelenlétében hajtották végre [143]. Ha az átalakításokat Neu2en és KDO glikálokból kiindulva végezték el, akkor az addíciós reakcióban a kiindulási glikáltól és az alkalmazott körülményektől függően a **45. ábrán** látható termékek izolálhatók.



#### 45. ábra: 1-C-szubsztituált glikálokból előállítható brómhidrinek lehetséges szerkezete

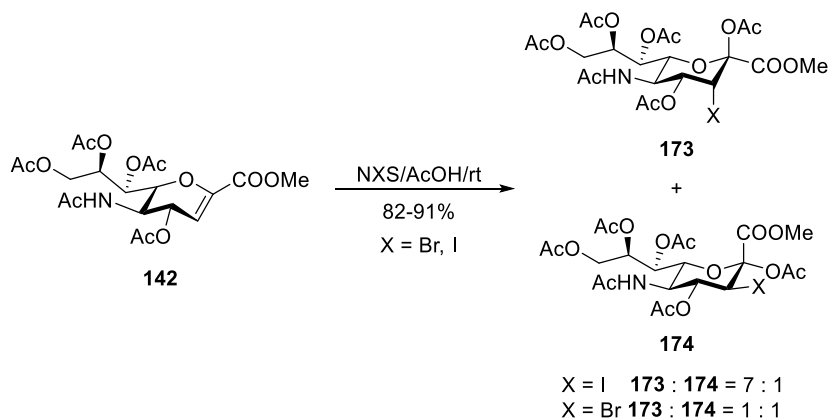
Neuraminsav glikál származékokból kiindulva NBS és vizes oldószer alkalmazása esetén csak *transz* (R = OAc, OH **170**, **171**) [135, 143, 145] vagy *transz* és *cisz* (R = NHAc, NHBz, NHFmoc, NHCOBnpOAc: **170**, **172**) [142] termékek, míg a klórperoxidáz jelenlétében kivitelezett reakció esetén csak a *transz*-diaxiális termék (R = OH: **170**) keletkezett [143].

A KDO glikál származék (**141**, R = OAc) reakciója NBS/ACN/H<sub>2</sub>O reagenskombináció jelenlétében 4 : 1 arányban a **170** típusú *transz*-diaxiális brómhidrint szolgáltatva a **172** típusú *cisz*-termékkel szemben [144]. NIS felhasználásával, vizes-acetonitriles közegben sikeresen szintetizáltak *transz*-jóhidrineket is (*transz*-diaxiális, *transz*-diekvatoriális) azonban a klór származékokat NCS alkalmazásával nem sikerült előállítani [135].

#### 2.5.1.4. Acetoxihalogénezés

Ha az 1-C-szubsztituált glikálok *N*-haloszukcinimiddel ecetsavas közegben reagálnak, akkor az addíciós reakcióban acetoxihalogénezett származékok keletkezésére van lehetőség.

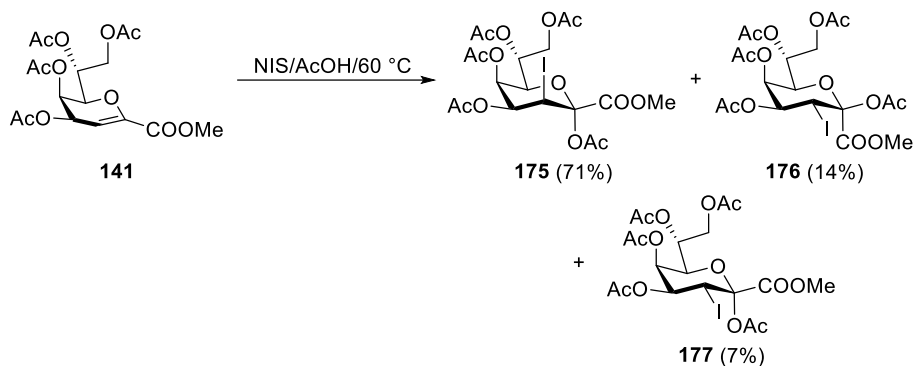
A **142** *N*-acetilneuraminsav glikál származék NXS-del és jégecettel a **173** és **174** acetátok képződése közben reagál (**46. ábra**). Az átalakítás sztereoszelektivitása függött az alkalmazott halogénezőszertől. NIS jelenlétében kiváló diasztereoszelektivitással a **173** *transz*-diaxiális termék keletkezett (**173** : **174** = 7 : 1), míg NBS-del elvégezve a reakciót az *anti*-addíció izomereit 1 : 1 arányban izolálták. NCS alkalmazása mellett nem történt átalakulás [135].



**46. ábra:** Neu5Ac2en glikál acetoxihalogénezési reakciója ecetsav jelenlétében

Kosma és munkatársai a **141** KDO glikál észter acetoxihalogénezése során jó szelektivitással kapták a **175** 2,3-*transz*-diaxiális származékot (**47. ábra**),

azonban az *anti*-addíció két termékén kívül (**175**, **176**) kis mennyiségben izolálták a **177** 2-axiális-3-ekvatoriális *cisz*-adduktot is [144].



**47. ábra:** A KDO glikál metilészter acetoxijódozási reakciója

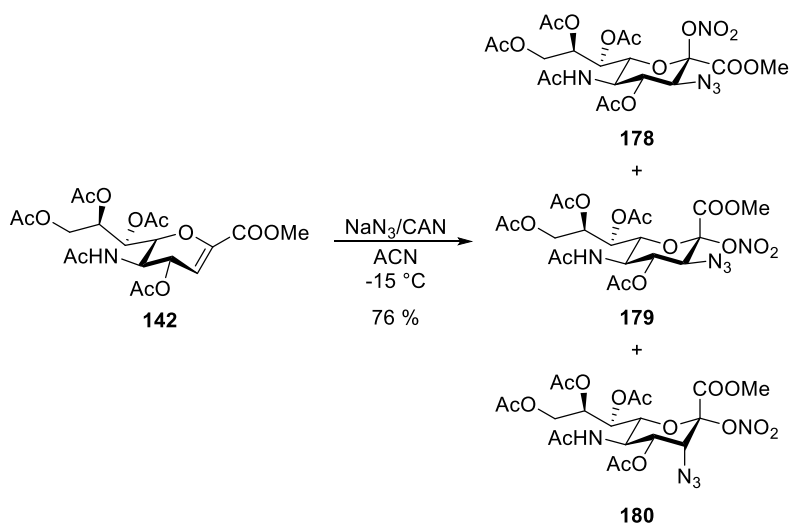
Az acetoxijódozást kiterjesztették diszacharid KDO glikálokra is, és a **141** metilészter reakciójához hasonlóan, ezekben az átalakításokban is a 2,3-*transz*-diaxiális termékek képződése dominált.

A KDO glikál acetoxibrómozása - és klórozása már kevésbé volt szelektív. Lecsökkent az *anti*-addíció aránya, ráadásul az NCS-del elvégzett reakcióban a 2-axiális-3-ekvatoriális diklór származék is képződött [144].

## 2.5.2. Nitrogéntartalmú funkciós csoportok kialakítása

### 2.5.2.1. Azidonitrálás

A Lemieux és Ratcliffe által 1979-ben publikált azidonitrálás [112] a Neu5Ac2en glikálokra is alkalmazható eljárás [146].



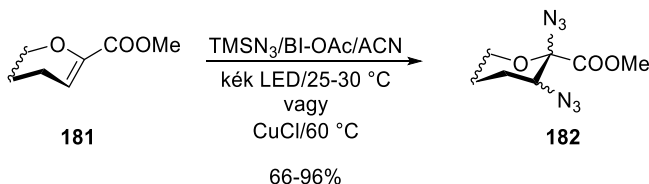
**48. ábra:** Azidonitrálási reakció a **142** Neu5Ac2en glikál észterén

A **142** glikál reakciója során jó hozammal, 2,5 : 1 : 2,3 arányban képződött a **178-180** diasztereomerek keveréke (**48. ábra**).

### 2.5.2.2. Diazidálás

Qin és munkatársai leírták az *N*-acetylneuraminsav glikál származékok és KDO glikál származékok (**181**) diazidálási reakcióját [147, 148]. TMSN<sub>3</sub> és BI-OAc reagensok használatával, kék LED vagy Cu(I) katalizátor jelenlétében a **182** diazidokat nyerték (**49. ábra**). A reakciókat általában alacsony diasztereoselektivitás jellemezte, ami erősen függött az alkalmazott védőcsoportoktól. Ha a diazidálási reakciókat észter védett glikálokból kiindulva végezték, akkor akár mind a négy lehetséges sztereoizomer keletkezését megfigyelték. A konformációs szempontból merevebb acetál, karbonát védőcsoportokkal védett származékok esetén általában már csak két diasztereomer képződött.

Azt is megállapították, hogy CuCl katalizátor alkalmazásával nagyobb hozammal állíthatók elő a várt diazidok, valamint nagyobb szelektivitást és védőcsoporttoleranciát is tapasztaltak a fotokatalizált reakciókhoz képest [148].

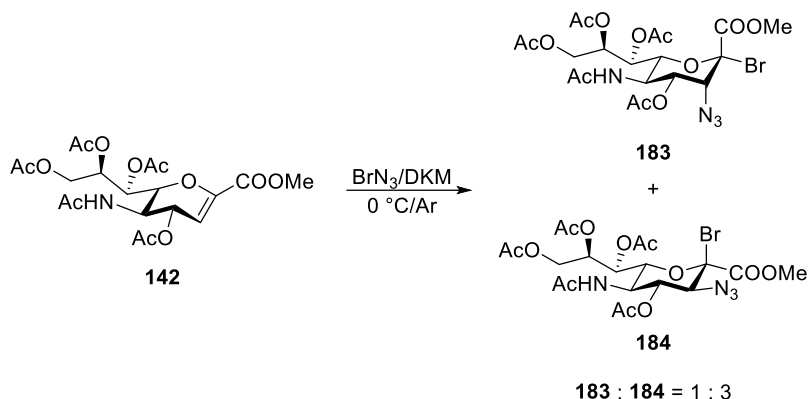


**49. ábra:** 1-C-Szubsztituált glikálok diazidálása foto- vagy Cu(I)-katalizált reakcióban

## 2.5.3. Halogén és nitrogéntartalmú funkciós csoportok együttes kialakítása

### 2.5.3.1. Haloazidálás

Itzstein és munkatársai *N*-acetylneuraminsav glikál észterek brómazidálásával állítottak elő 3-azido-2-bróm-2-dezoxi-Neu5Ac származékokat [149]. A brómazidálást a hagyományos úton, BrN<sub>3</sub> felhasználásával végezték, amit NaN<sub>3</sub> sósavas oldatából és elemi brómból generáltak (**50. ábra**). A reakcióban kapott **183, 184** brómazidokat elválasztás nélkül alakították tovább a következő lépés során.



**50. ábra:** A **142** 1-C-szubsztituált glikál brómazidálási reakciója

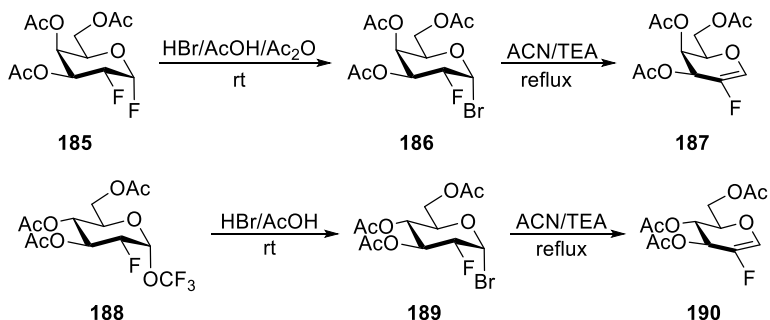
## 2.6. 2-Haloglikálok előállítása

A glikálok C-2 atomja a gyűrűs oxigén miatt erősebb nukleofil jelleggel rendelkezik egy normál alkénhez képest, így különböző elektrofilekkel reagáltatva C-2 elágazó szénhidrátokat kaphatunk [150]. E vegyületek szintézise azért lehet érdekes, mivel az *N*-acetilglükózaminok mimetikumai, illetve akár lipidek bioszintézisének inhibitorai is lehetnek [151].

C-2 helyzetben elágazást tartalmazó szénhidrátok keresztkapcsolási reakciókban történő előállítása széleskörűen ismert, melyek kiindulási anyagai 2-haloglikálok lehetnek [150, 152, 153].

### 2.6.1. 2-Fluorglikálok szintézise

A **187**, **190** 2-fluorglikálok szintézise a **185**, **187** fluorozott származékokból történt (**51. ábra**), melyeket jégecetes hidrogén-bromiddal  $\alpha$ -glikozil-bromidokká (**186**, **188**), majd hidrogén-bromid eliminációval 2-fluorglikálokká alakítottak [154, 155].



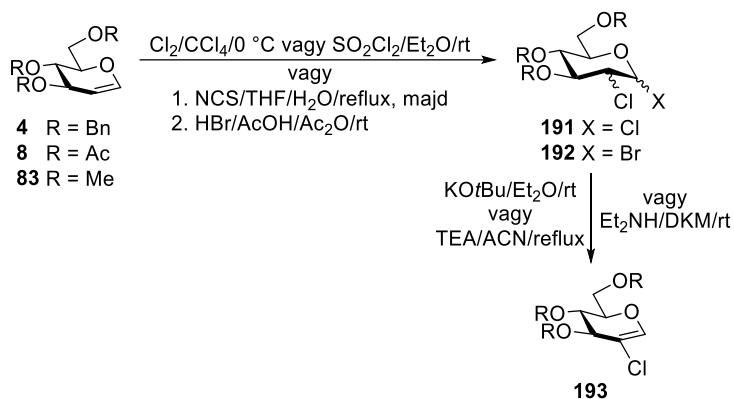
**51. ábra:** Peracetilezett 2-fluorglikálok előállítása

Quayle és munkatársai a **190** 2-fluorglükált védőcsoportcserével permetilezett származékká is alakították [155].

2-fluorglikálok diszacharid glikálokból is sikeresen előállították [156]. Withers és munkatársai hexa-*O*-acetyl-maltálból kiindulva, négylépéses reakcióban, 25%-os összhozammal kapták az acetyl védett 2-fluormaltált [156].

### 2.6.2. 2-Klörglikálok szintézise

A 2-klörglikálok (**193**) szintézise a 2-fluorglikálokhoz hasonlóan a klórozott származékok eliminációs reakciójával történik (**52. ábra**).



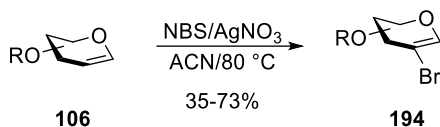
**52. ábra:** 2-Klörglükálok szintézise védett glükálokból kiindulva

A védett glükálokból (**4**, **8**, **83**) addíciós reakcióval 2-dezoxi-2-klörglikozil-kloridokat (**191**) [157, 158] vagy 2-dezoxi-2-klörglikozil-bromidokat (**192**) [159] állítanak elő, amiből bázis indukált hidrogén-halogenid eliminációval jutnak a **193** 2-klörglükálokhoz [157-159].

### 2.6.3. 2-Brómglikálok szintézise

A 2-brómglikálok (**194**) előállítására több- [160, 161] és egylépéses [162, 163] szintézisek is ismertek az irodalomban. A többlépéses eljárások esetén a dibrom származékok előállítását követő bázis indukált (Et<sub>2</sub>NH [160] vagy DBU [161]) elimináció szolgáltatja a megfelelő glikál származékokat alacsony - jó (24-68%) összhozammal.

A 2-haloglikálok előállításában az újdonságot a Vankar és Dharuman által kidolgozott eljárás jelentette [162], ők ugyanis glikálokból kiindulva egy lépésben nyerték a 2-bróm- (és jód) glikálokat (**53. ábra**). A szintézis során észter, éter, szililéter és acetál típusú védőcsoportokkal védett piranóz és furanóz gyűrűs glikálokat (**105**), közepes - jó hozammal alakították a **194** 2-brómglikálokká (**53. ábra**).

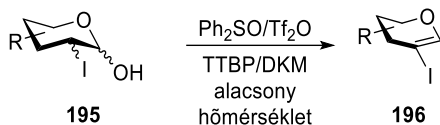


**53. ábra:** 2-Brómglikálok előállítása NBS és AgNO<sub>3</sub> promóter jelenlétében

2-brómglikálok glikálokból történő egy lépéses szintézisét valósították meg Ye és munkatársai is elektrokémiai módszert alkalmazva [163].

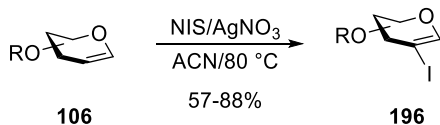
#### 2.6.4. 2-Jódglikálok szintézise

Castillón és munkatársai a 2-dezoxi-2-jódpiranózok (**195**) Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O/TTBP által kiváltott dehidratív glikozilezési reakcióiban a várt glikozidok mellett 2-dezoxi-2-jódglikálokat (**196**) is izoláltak (**54. ábra**) [164]. A termékeloszlás erősen függött a kiindulási vegyületek konfigurációjától és az alkalmazott védőcsoportoktól. A **196** 2-dezoxi-2-jódglikálok jó hozammal keletkeztek a 3,4-*O*-izopropilidén védett *allo* vagy *gulo* konfigurációjú származékokból.



**54. ábra:** 2-Jódglikálok előállítása jóhidrinekből kiindulva

A Vankar és Dharuman által kidolgozott, a 2-brómglikálok előállítására használt eljárás a 2-jódglikálok esetén is kiválóan alkalmazható [162]. Változatos védőcsoportokkal védett glikálokból kiindulva, *N*-jódszukcinimid és AgNO<sub>3</sub> jelenlétében, rövid idő alatt, közepes - kiváló hozammal képződtek a **196** 2-jódglikálok (**55. ábra**).

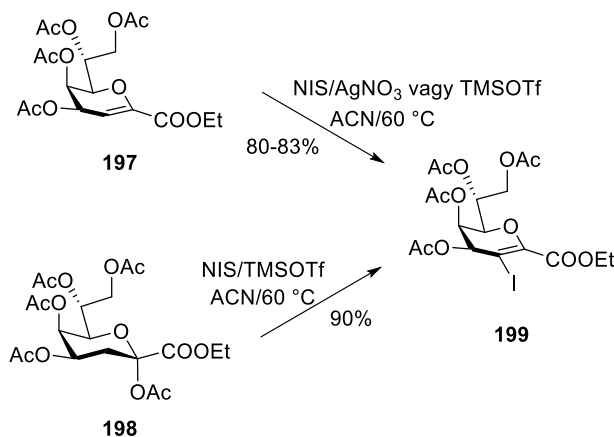


**55. ábra:** Glikálok és NIS reakciója AgNO<sub>3</sub> jelenlétében

#### 2.6.5. 2-Jód 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

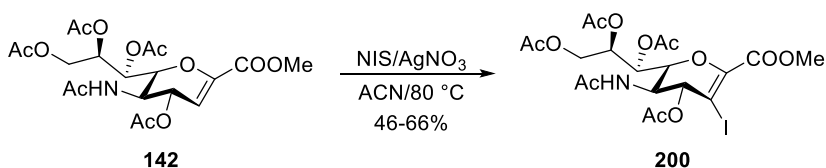
A szubsztituátlan glikálokra jól működő 2-haloglikál szintézis [162] a KDO (**56. ábra**, **197**) és Neu5Ac2en (**57. ábra**, **142**) glikálok esetén is alkalmazható eljárásnak bizonyult [165-167]. Az **56. ábrán** látható **197** KDO glikált a Vankar és Dharuman által kidolgozott [162] körülmények kisebb módosításával jó hozammal alakították át a **199** 2-jódészter származékká [165].

Ugyanehhez a vegyülethez jutottak, ha a **198** KDO etilészteret vitték reakcióba NIS/TMSOTf/ACN/60 °C körülmények között, ráadásul nagyobb hozammal [165].



**56. ábra:** 2-Jód-KDO glikál előállítás KDO glikálból vagy KDO etil észterből kiindulva

*N*-jódszukcinimid és AgNO<sub>3</sub> promóter jelenlétében a **142** neuraminsav glikál származék is reaktívnak bizonyult, közepes hozammal állították elő belőle a **200** 2-jódglikált (**57. ábra**) [166, 167].



**57. ábra:** Neu5Ac2en glikál egy lépéses jódozása

## 2.7. Átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók

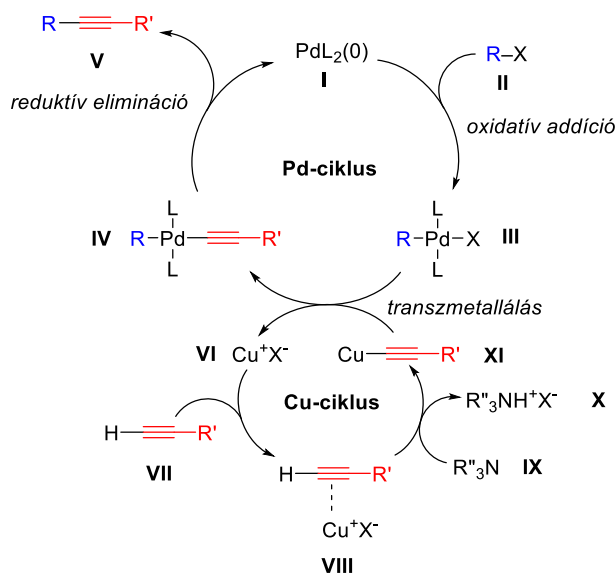
Az átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók a szintetikus kémia egyik legelterjedtebben alkalmazott, szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakítására alkalmas módszereinek számítanak [37]. Alkalmazhatók elágazó láncú szénhidrátok szintézise során is [153], a szénhidrát gyűrű C-1 valamint C-2 atomján is hatékonyan kialakítható az új C-C kötés [150, 152, 153].

A **2.3.2. fejezetben**, az 1-C-szubsztituált glikálok szintézisének lehetőségei között bemutatásra került néhány keresztkapcsolási reakció, amelyekben a glikálok C-1 atomján alakult ki az új C-C kötés. Így a következőkben a 2-C-szubsztituált glikálok Sonogashira és Heck-reakcióval történő előállításai lehetőségeit tekintjük át részletesen.

## 2.7.1. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció és szénhidrátkémiai alkalmazásai

Terminális alkinek és vinil- vagy aril-halogenidek réz(I) társ-katalizátor jelenlétében lejátszódó palládium-katalizált keresztkapcsolási reakcióját Sonogashira kapcsolásnak nevezzük [53]. A reakció általános mechanizmusát az **58. ábra** mutatja be [168].

A reakció mechanizmusa feltételezhetően két, egymástól független katalitikus ciklusból áll. A palládium-ciklus egy oxidatív addíciós lépéssel indul, amely során az aktív, 0 oxidációs állapotú Pd-komplex (**I**) és a **II** szerves vegyület között lejátszódó reakcióban kialakul a **III** Pd-komplex. A transzmetallálási lépésben részt vevő réz-acetilid (**XI**) *in situ* generálódik a Cu-ciklusban. A terminális acetilén (**VII**) és a Cu(I)-só (**VI**) kölcsönhatásában kialakuló  $\pi$ -komplex (**VIII**) megnövekedett savas karaktere teszi lehetővé, hogy a reakció során alkalmazott bázis képes deprotonálni a terminális acetilént. A transzmetallálás révén létrejövő etinil-palládium-komplex (**IV**) redukzív eliminációja zárja a ciklust, melyben kialakul a kívánt termék (**V**), és a katalizátor aktív formája újraképződik [168].



**58. ábra:** A Sonogashira keresztkapcsolás általános mechanizmusa

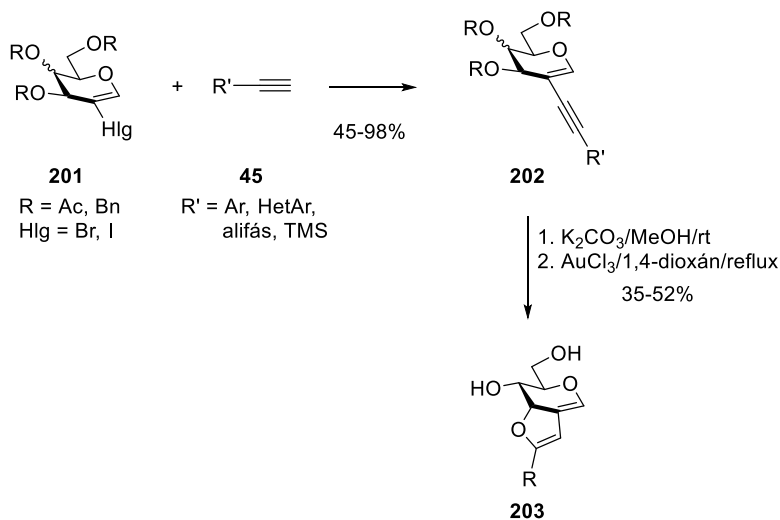
A kapcsolási reakció palládium-ciklusa feltételezhetően a fenti, klasszikus oxidatív addíció-reduktív eliminációs folyamatot foglalja magában, azonban a

reakció pontos mechanizmusa, a katalizátor aktív formája, és a Cu(I) só pontos szerepe még mindig nem teljesen ismert [169].

A megfelelő glikál származékok terminális alkinként, és vinyl-halogenidként is részt vehetnek a kapcsolási reakciókban. Ehhez azonban elő kell állítani a 2-etinilglikál származékokat, amire a legkézenfekvőbb megoldás maga a Sonogashira keresztkapcsolás.

Szubsztituátlan 2-haloglikálok kapcsolására a klasszikus körülmények között, azaz Pd(0) és Cu(I) katalizált átalakulásban [54, 170], illetve ligandum- és rézmentes körülmények alkalmazásával is található példa az irodalomban [171].

A klasszikus körülmények között többféle terminális alkinnel (**45**, R' = Ar, TMS, 2-hidroxipropán-2-il) reagáltatták a **201** 2-haloglikálokat, és közepes - kiváló (45-98%) hozammal kapták a **202** termékeket (**59. ábra**) [54, 170].



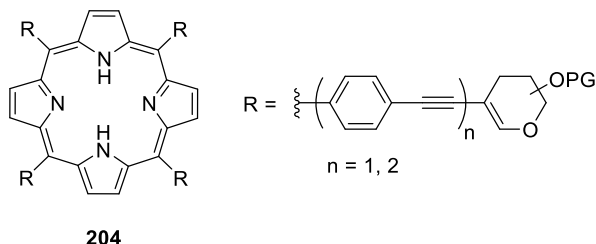
**59. ábra:** 2-haloglikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciói

A ligandum- és rézmentes körülmények esetén –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/\text{rt}$  – aromás, heteroaromás, egyéb telítetlen és alifás terminális alkinek felhasználásával is jó - kiváló hozammal (77-96%) kaphatók a diszubsztituált acetilén származékok [171].

Stefani és kutatócsoportja az előállított **202** alkineket a védőcsoportok eltávolítása után nukleofil alkin gyűrűzárási reakcióba vitték, melyben Au(III) promóter jelenlétében megtörtént a furán váz kialakulása (**59. ábra**, **203**) [171].

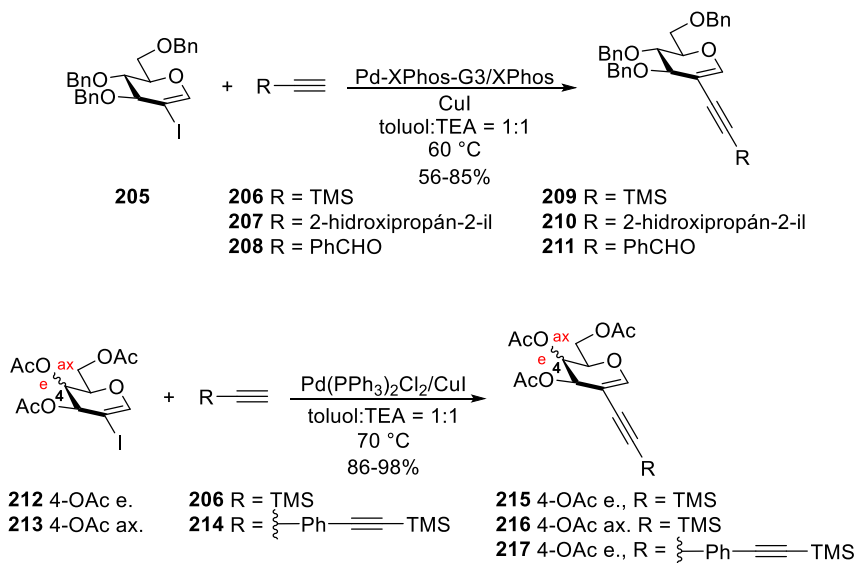
A Sonogashira keresztkapcsolás felhasználható összetettebb molekulák egységeinek szintézise, vagy egy etinil linkerrel történő kapcsolása során is.

Ezt használta fel Malinowski kutatócsoportja is glikoporfirinek szintézise során (**60. ábra**). A porfirinváz glikál egységet tartalmazó oldalláncait (**60. ábra**), és az oldalláncok kialakításához szükséges cukor-acetilén származékokat is Pd-katalizált kapcsolással állították elő (**61. ábra**) [170].



**60. ábra:** A Malinowski kutatócsoportja által előállított glikoporfirinek általános szerkezete

A **209-211**, **215-217** alkinil-glikálok szintézisét (**61. ábra**) az általuk kidolgozott módszer alapján, Pd-XPhos-G3 prekatalizátor alkalmazásával, vagy korábbi irodalmi körülményekre támaszkodva [54] végezték el.



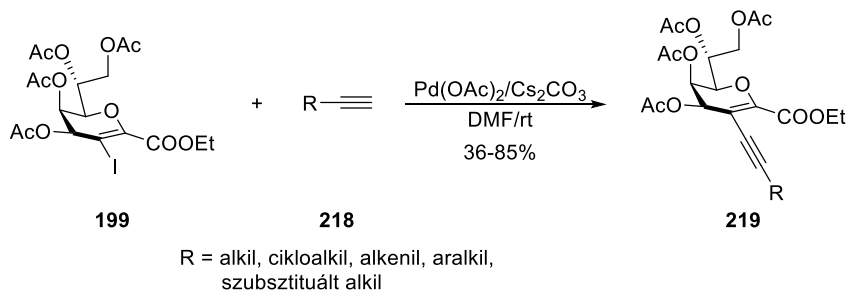
**61. ábra:** Diszubsztituált acetilén származékok előállítása Sonogashira keresztkapcsolási reakcióban

A **209**, **215-217** szililezett glikálokot vagy a TMS védőcsoport eltávolítása után, vagy közvetlenül szila-Sonogashira reakcióban reagáltatták a brómfenil csoporttal szubsztituált porfirinvázzal (**60. ábra**, **204**, R = PhBr).

A szila-Sonogashira kapcsolások során *one pot* szintézissel valósították meg a szilil védőcsoportok hasítását TBAF reagenssel, és az így *in situ* generálódó terminális alkinek kapcsolását a már említett **204** (R = PhBr) porfirinvázzal [170].

Ez a keresztkapcsolás 1-C-szubsztituált glikál származékok esetén is alkalmazható. A 2-jód KDO- és 2-jód Neu5Ac2en glikálokból Sonogashira keresztkapcsolási reakcióban ugyanaz az „én-in” szerkezeti egység alakítható ki, mint a nem szubsztituált származékok esetén [165, 167].

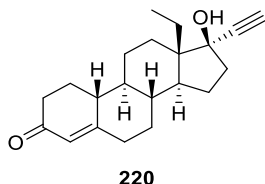
A **199** 2-jód KDO glikál réz- és ligandummentes körülmények között (**62. ábra**) sikeresen vihető Pd-katalizált Sonogashira reakcióba [165]. A terminális alkinek (**218**) közül különböző hosszúságú alkil vagy alkenil láncot, aromás gyűrűt, észter és amid csoportot tartalmazó vegyületet választottak a háromszoros kötés forrásának, valamint a terminális diinek is alkalmasnak bizonyultak a kapcsolási reakciók reaktánsainak, a megfelelő KDO „én-inek” szolgáltatva.



**62. ábra:** KDO glikál észter Sonogashira kapcsolása réz- és ligandummentes körülmények között

A hagyományosnak tekinthető alkineken túl, az etinil csoportot tartalmazó levonorgestrellel (**220**) is jó hozammal (78%) állították elő a KDO-levonorgestrel konjugátumot (**63. ábra**) [165].

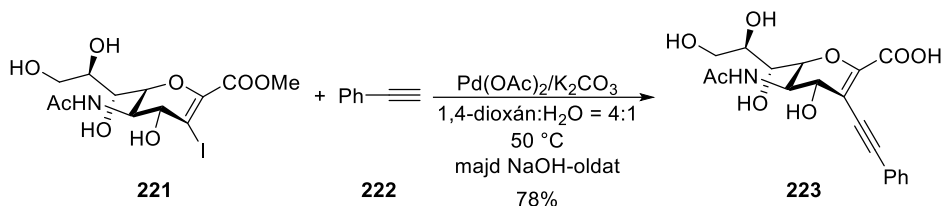
A neuraminsav származék Neu5Ac2en glikál Sonogashira kapcsolására egy példareakció található az irodalomban [167].



**63. ábra:** A levonorgestrel szerkezete

A **221** szabad származékot vizes közegben réz- és ligandummentes körülmények között fenilacetilénnel (**222**) kapsolták, majd a reakció

lejátszódását követően az észter csoportot lúgos közegben hidrolizálva (**64. ábra**) 78%-os hozammal izolálták a **223** enonsavat.

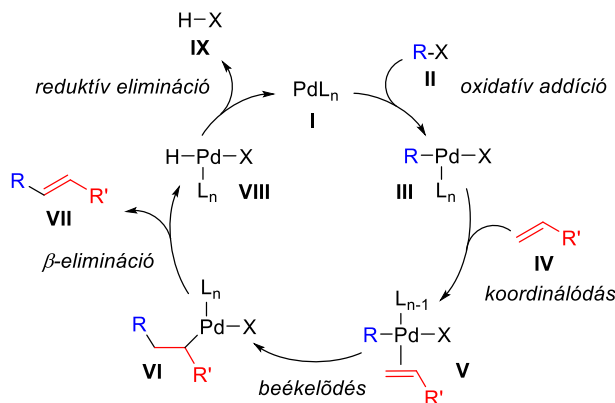


**64. ábra:** Neu5Ac2en glikál Sonogashira keresztkecsolási reakciója fenilacetilénnel

### 2.7.2. A Heck-reakció és szénhidrátkémiai alkalmazásai

A Heck-reakció során palládium-katalizált körülmények között az alkének vinil helyzetű hidrogénje aril, vinil vagy benzil csoportra cserélhető [172, 173].

A Heck-reakció katalitikus ciklusában (**65. ábra**) részt vevő **III**  $\sigma$ -kötésű palládium-organikus vegyület a Sonogashira keresztkecsoláshoz hasonlóan oxidatív addíciós lépésben alakul ki, majd a jelenlévő alkén (**IV**) a **III** komplexhez koordinálódik, és beékelődik az R-Pd kötésbe. Az így kialakuló alkil-palládium-komplexből (**VI**) egy belső rotációt követő  $\beta$ -eliminációval keletkezik a termék (**VII**), és a ciklus zárásaként a Pd(II) komplexből (**VIII**) redukív eliminációval kapjuk a katalizátor aktív formáját (**I**) [174].

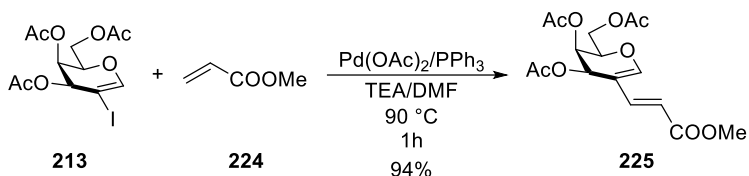


**65. ábra:** A Heck-reakció általános mechanizmusa

Ezen átalakításokban a glikálok a kettős kötésük révén a kapcsolás alkén [175, 176], vagy „vinil-halogenid” [162, 165, 167] komponensei is lehetnek.

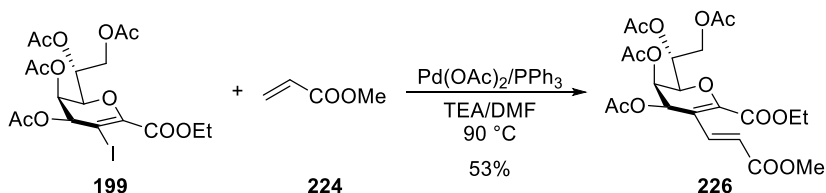
Vankar és Dharuman benzil és acetil védett 2-jódglikálokat reagáltattak elektronszívó (CN, COOMe, COMe) és elektronszolgáltató (Ar) csoportokkal szubsztituált terminális alkénekkal (**66. ábra**) [162]. A reakciók rövid idő alatt,

közepes - kiváló (56-94%) hozammal szolgáltatták az *E*-diasztereomereket. Ez alól az akril-nitrillel elvégzett reakciók jelentettek kivételt, amelyekben *E* : *Z* = 4 : 1 arányban keletkezett a két sztereoizomer.



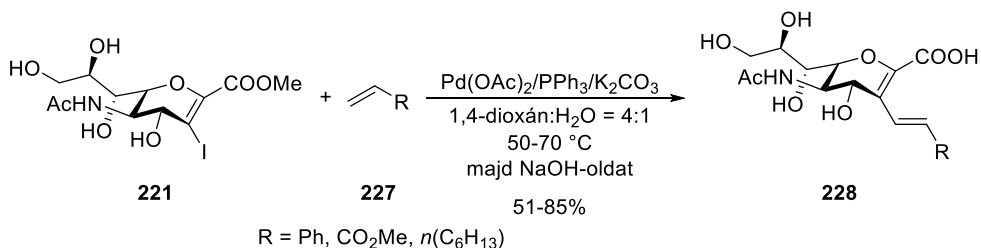
**66. ábra:** 2-jódgalaktál Heck-reakciója metil-akriláttal

A KDO-és neuraminsav glikál származékok hasonló körülmények között vihetők Heck-reakcióba [165, 167]. Yang és munkatársai a **199** 2-jód KDO glikál észtert metil-akriláttal (**224**) Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> jelenlétében alacsony konverzió mellett (37%) 53%-os hozammal alakították át a **226** dién származékká (**67. ábra**) [165].



**67. ábra:** 2-jód KDO glikál észter palládium-katalizált Heck-reakciója metil-akriláttal

A **221** neuraminsav glikál származék sztirollal és metil-akriláttal a **68. ábrán** látható körülmények között, míg okt-1-énnel csak abban az esetben lépett reakcióba, ha a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ra cserélték. Az átalakítások során közepes - jó hozammal jutottak az *E*-izomerekhez (**228**) [167].



**68. ábra:** A Heck-reakció alkalmazása Neu5Ac2en glikálra

### 3. Saját vizsgálatok

#### 3.1. Célkitűzés

Az irodalomban számos példa ismert a C-1 szénatomon alkoxikarbonil szubsztituenst tartalmazó KDO és Neu5Ac2en glikálok kémiai átalakításaira, mely reakciókat szeretnénk volna kiterjeszteni az előző vegyületeknél egyszerűbb szerkezetű, *D-lixo*- és *D-arabino* konfigurációjú, a C-1 szénatomon CONH<sub>2</sub>, COOMe és CN szubsztituenst tartalmazó származékokra, vizsgálni kívántuk ezen vegyületek reaktivitását addíciós és palládium-katalizált kapcsolási reakciókban.

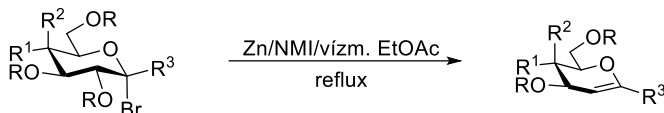
A glikálok addíciós reakcióinak vizsgálata során tanulmányozni kívántuk az 1-C-szubsztituált glikálok haloazidálási és hidroxiazidálási átalakításait, a szubsztrát szerkezetének és a reakciókörülmények hatását a reakciók regio- és sztereoselektivitására.

A palládium-katalizált kapcsolási reakciók szubsztrátjaiként az 1-C-szubsztituált glikálokból előállítható 2-jód-1-C-szubsztituált glikálokat terveztük alkalmazni. Irodalmi analógiák alapján célul tűztük ki a Sonogashira- és Heck kapcsolási reakciók vizsgálatát, szükség esetén a körülmények optimalizálását, valamint a reakciók kiterjesztését a haloglikál és a kapcsoló partner tekintetében.

A Sonogashira keresztkapcsolási reakció lehetőséget nyújt terminális alkinek előállítására szénhidrátokból kiindulva, amelyekből azid-alkin cikloaddíciós reakcióban 1,4-diszubsztituált triazolok nyerhetők. Így a Sonogashira reakciókban 2-etinilglikál származékokat terveztünk előállítani, és vizsgálni ezek CuAAC reakcióját többféle azid származékkal.

#### 3.2. A tanulmányozni kívánt 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

A vizsgálni kívánt **56-61** 1-C-szubsztituált glikálokat az irodalomból ismert többlépéses szintézis alapján állítottuk elő [17, 57, 59-61], amelyek utolsó lépése az **50-55**  $\alpha$ -D-glikopiranozil-bromidokból Zn/NMI reagensek által kiváltott redukív elimináció (**69. ábra**), ami a várt **56-61** glikálokat alacsony - jó hozammal szolgáltatta.



- |  |  |
|--|--|
| <b>50</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = CONH <sub>2</sub> | <b>56</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = CONH <sub>2</sub> (76%) |
| <b>51</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = COOMe             | <b>57</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = COOMe (41%)             |
| <b>52</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = CN                | <b>58</b> R = Ac, R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OAc, R <sup>3</sup> = CN (60%)                |
| <b>53</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CONH <sub>2</sub> | <b>59</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CONH <sub>2</sub> (59%) |
| <b>54</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = COOMe             | <b>60</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = COOMe (77%)             |
| <b>55</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CN                | <b>61</b> R = Bz, R <sup>1</sup> = OBz, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = CN (17%)                |

**69. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása az irodalmi körülmények alapján

### 3.3. 1-C-Szubsztituált glikálok addíciós reakciói

#### 3.3.3. 1-C-Szubsztituált glikálok haloazidálási reakciói

##### 3.3.3.1. Jódazidálás

A haloazidálási reakciók vizsgálatát a jódazidálási átalakítással kezdtük, ugyanis korábbi kutatómunkánk során a glikálok kettős kötését szintén jódozási reakcióban funkcionalizáltuk [177]. Ezen kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy az **56-61** 1-C-szubsztituált glikálok közül az **56** karbamoil szubsztituált *D-lixo* konfigurációjú glikál a legreaktívabb, így a jódazidálási reakció szubsztrátjának ezt a vegyületet választottuk. A **3. táblázatban** láthatók azok a körülmények, amelyek alkalmazásával kísérletet tettünk az átalakításra.

Jódforrásként *N*-jódzucchinimidet, azid forrásként TMSN<sub>3</sub>-ot vagy NaN<sub>3</sub>-ot, míg oldószerként diklórmetánt vagy acetonitrilt alkalmazva (**3. táblázat, 1. sor**) nem sikerült tisztán, mérhető mennyiségben izolálnunk a várt addíciós terméket (**229**). A reakciókban rövid idő alatt (2-4 óra) átalakult a kiindulási anyag legnagyobb része, és ezt követően csak a reakcióelegyben megjelenő komponensek számának növekedését tapasztaltuk. Így a reakciókat a teljes konverzió előtt feldolgoztuk, és oszlopkromatográfias módszerrel próbáltuk elválasztani a keletkezett komponenseket a szerkezetvizsgálathoz. Legtöbb esetben a kis mennyiségű terméket szucchinimid szennyezte, amit nem tudtunk a tisztítás során detektálni.

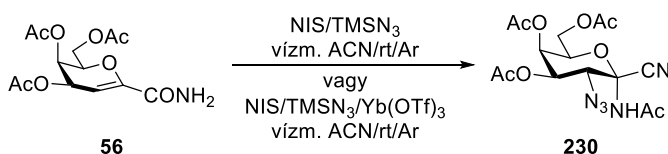
Az irodalomban található példa alkének funkcionálizálási reakcióira *N*-haloszucchinimid reagensek felhasználásával, amelyek során átmenetifém-triflát katalízist alkalmaztak [178-182]. Ezen előzmények alapján NIS/TMSN<sub>3</sub>/Yb(OTf)<sub>3</sub> (**3. táblázat, 2. sor**) jelenlétében is elvégeztük az **56** 1-karbamoil-glikál jódazidálását (**70. ábra**), azonban nem sikerült izolálnunk a várt

**229** addíciós termékét, csak a **230** szerkezetű vegyület képződését tapasztaltuk, melyet a szukcinimid szennyezett.

**3. táblázat:** Az **56** glikál jódzidálása során alkalmazott reagensrendszerek

| Ssz. | Reakciókörülmények  | Termék [hozam (%)]                       |
|------|---|--|
| 1    | NIS/N <sub>3</sub> -forrás/vízm. DKM vagy ACN/0 °C<br>vagy rt/Ar                      | termékkeverék<br><b>230</b> (izolálható) |
| 2    | NIS/TMSN <sub>3</sub> /Yb(OTf) <sub>3</sub> /vízm. ACN/rt/Ar                          | termékkeverék<br><b>230</b> (izolálható) |
| 3    | NIF/TMSN <sub>3</sub> /vízm. ACN/rt/Ar  | komplex keverék                          |
| 4    | <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NI/NaIO <sub>4</sub> /NaN <sub>3</sub> /vízm. oldószer/rt/Ar | nincs reakció                            |
| 5    | I <sub>2</sub> /TMSN <sub>3</sub> /vízm. DKM/Ar                                       | <b>231</b> (34%)                         |
| 6    | Me <sub>3</sub> SI/PIDA/N <sub>3</sub> -forrás/vízm. ACN/<br>0 °C → rt/Ar             | nincs reakció/komplex<br>elegy           |

Ugyanezt tapasztaltuk abban az esetben is, ha itterbium-triflát nélkül, NIS/TMSN<sub>3</sub>/vízm. ACN/rt/Ar körülmények között végeztük el az átalakítást.



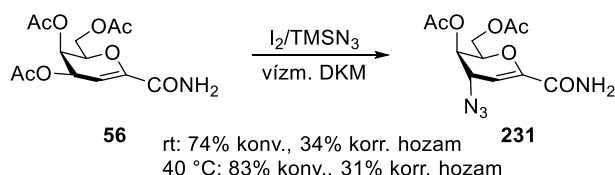
**70. ábra:** 1-Karbamoil szubsztituált glikál jódzidálása NIS jelenlétében

Az NIS/TMSN<sub>3</sub>/[Yb(OTf)<sub>3</sub>] reagens alkalmazása az **57-61** glikálok jódzidálása esetén sem bizonyult jó választásnak. Jóllehet a reakciók a nitril származékok kivételével rövid idő alatt (0,5-4 óra) lejátszódtak, azonban egyik esetben sem sikerült egységes szerkezetű terméket izolálnunk.

Ezt követően a jódforrást *N*-jódfálimidre cseréltük (**3. táblázat, 3. sor**), mivel mind a reagens, mind a belőle keletkező ftálimid UV-fényben detektálható, azonban ebben az esetben sem sikerült egységes szerkezetű terméket izolálnunk.

$n\text{Bu}_4\text{NI}$  és  $\text{NaIO}_4$  jelenlétében *in situ* jódónium-ion ( $\text{I}^+$ ) generálható, amely jól alkalmazható a glikálok kettős kötésének funkcionálizálására [109]. Az **56** glikál jódazidálását ezen irodalmi körülmények között (1,1 ekv.  $n\text{Bu}_4\text{NI}$ /2,2 ekv.  $\text{NaIO}_4$ /2,2 ekv.  $\text{NaN}_3$ /vízm. ACN/rt, [109]) (3. táblázat, 4. sor) végrehajtva még 1 hét elteltével sem tapasztaltunk átalakulást. A reagensek oldhatóságának növelése érdekében 18-korona-6 fázistranszfer katalizátor jelenlétében is megismételtük a reakciót, valamint DMSO-ban is végeztünk kísérletet, azonban egyik esetben sem történt átalakulás egy hét elteltével sem.

Ha jódforrásként elemi jódot használtunk (3. táblázat, 5. sor), több hét elteltével az addíciós reakció helyett allil helyzetű szubsztitúció játszódott le [183], és a **231** termék képződését tapasztaltuk (71. ábra).



**71. ábra:** Az **56** glikál reakciója  $\text{I}_2/\text{TMSN}_3$  körülmények között

Szubsztituátlan glikálok jódazidálására ismert eljárás a  $\text{Me}_3\text{SI}/\text{PIDA}/\text{NaN}_3/\text{vízm. ACN}/0\text{ °C} \rightarrow \text{rt}$  reagenskombináció alkalmazása, mellyel jó diasztereoselektivitással a megfelelő *transz*-diaxiális termékek állíthatók elő [110]. Az **56** 1-karbamoil-glikál esetén ezen körülmények között még egy hét elteltével sem detektáltunk átalakulást (3. táblázat, 6. sor), azonban amikor az azid forrást  $\text{TMSN}_3$ -ra cseréltük, 48 óra elteltével teljes volt a konverzió (4. táblázat, 1. sor). A reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítását követően izolált frakciók azonban több termék komplex keverékét tartalmazták.

Az átalakítást kiterjesztettük az **57-61** glikál származékokra is, melynek eredményei a 4. táblázatban láthatók. Míg az **57** 1-metoxikarbonil-glikál esetén a hosszú reakcióidő ellenére csak alacsony konverzió és korrigált hozam mellett nyertük a **233** jódazidot (4. táblázat, 2. sor), addig az **58** 1-ciano-glikál esetén nem tapasztaltunk átalakulást (4. táblázat, 3. sor).

Hasonló tendenciát mutattak az **59-61** *D-arabino* konfigurációjú glikál származékok is azzal a különbséggel, hogy az **59** 1-karbamoil-glikál esetén egységes termékként izoláltuk a **234** jódazidot, szemben az **56** *D-lixo* konfigurációjú vegülettel.

**4. táblázat:** 1-C-szubsztituált glikálok jódazidálása Me<sub>3</sub>SI/PIDA jódforrás jelenlétében

$$\text{Glikál} \xrightarrow[\text{vízm. ACN/0 °C-rt}]{\text{Me}_3\text{SI/PIDA/TMSN}_3} \text{Termék}$$

**56-61**  $\text{R}' = \text{CN, COOMe, CONH}_2$  **232**  
**56-58** D-*lixo*, 4-OR ax., R = Ac  $\text{X, Y} = \text{I, N}_3$   
**59-61** D-*arabino*, 4-OR e., R = Bz

| Ssz. | Glikál    | R'                | Reakcióidő (h) | Termék [konverzió <sup>a</sup> (%) / hozam <sup>b</sup> (%)] |
|------|-----------|-------------------|----------------|--|
| 1    | <b>56</b> | CONH <sub>2</sub> | 48             | komplex termékkeverék  |
| 2    | <b>57</b> | COOMe             | 192            | <p><b>233</b> (26/23)</p>                                    |
| 3    | <b>58</b> | CN                | 168            | nincs átalakulás   |
| 4    | <b>59</b> | CONH <sub>2</sub> | 168            | <p><b>234</b> (43/51)</p>                                    |
| 5    | <b>60</b> | COOMe             | 240            | <p><b>235</b> (71/16)</p>                                    |
| 6    | <b>61</b> | CN                | 168            | nincs átalakulás   |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 1,1 ekv. PIDA, 1,1 ekv. Me<sub>3</sub>SI, 5 ekv. TMSN<sub>3</sub>, 1 ml vízmentes ACN, 0-25 °C. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Konverzióval korrigált izolált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

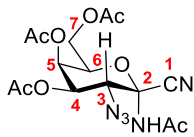
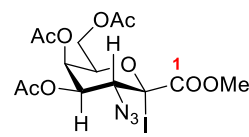
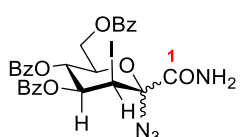
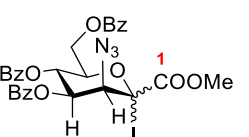
**3.3.3.2. A jódazidált vegyületek szerkezetének meghatározása**

Az előállított vegyületek szerkezetét IR, MS és NMR spektroszkópai módszerek együttes alkalmazásával, valamint ismert szerkezetű vegyületek spektrális adataival történő összehasonlítás alapján határoztuk meg.

Az azid funkció jelenléte egyértelműen azonosítható volt az IR spektrum alapján, a ~2120 cm<sup>-1</sup> hullámszámmal jelentkező éles, intenzív vegyértékrezgési sávból (ν<sub>N<sub>3</sub></sub>).

A cukorgyűrű <sup>5</sup>C<sub>2</sub>(D) konformációját és a C-3 atom konfigurációját a <sup>1</sup>H NMR spektrum alapján meghatározott vicinális csatolási állandókból (<sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>)

állapítottuk meg. A H-3 és H-4 protonok közötti  $^3J = 10\text{-}11$  Hz vagy  $^3J = 3\text{-}4$  Hz tartományba eső értékek a D-glüko/D-galakto, vagy D-manno/D-talo konfigurációt igazolták.

|   |   |   |  |
|---|---|---|--|
|  |  |  |  |
| <b>230</b>  | <b>233</b>  | <b>234</b>  | <b>235</b>   |
| C-2      C-3  | C-2      C-3  | C-2      C-3  | C-2      C-3   |
| 78,29 ppm    60,73 ppm  | 91,39 ppm    61,60 ppm  | 91,34 ppm    29,82 ppm  | 89,71 ppm    63,41 ppm   |
| $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10,9$ Hz  | $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10,7$ Hz  | $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 4,0$ Hz   | $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3,3$ Hz  |
| $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,1$ Hz   | $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,2$ Hz   |   |  |

**72. ábra:** A jódzidált termékek karakterisztikus NMR adatai

A **230** vegyület esetén a H-3 proton egy dublettként, míg az NHAc csoport amid protonja egy széles szinglett jelként látható a  $^1\text{H}$  NMR spektrumban, ami a **72. ábrán** látható konstitúciót igazolja. Fordított kapcsolódás esetén a H-3 és NHAc protonok közötti csatolás látható lenne a spektrumban.

A **233-235** jódzidok konstitúcióját a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumaikból határoztuk meg, mivel a halogénatom és az azid csoport kapcsolódási helye egyértelműen megállapítható a vegyületek  $^{13}\text{C}$  eltolódás értékeiből. A jódatom nehézatom effektusa ugyanis jelentős hatással van a C-3 atomok kémiai eltolódásaira [184]. Jód esetén  $\sim 60$  ppm-ről  $\sim 30$  ppm-re csökken ez az érték, így ezen adatok birtokában a konstitúció egyértelműen megállapítható volt (**72. ábra**).

A **230, 233-235** vegyületek anomer centrumán nem található hidrogén, így ezen sztereogén centrumok konfigurációját egyszerű 1D NMR kísérletekből nem lehet megállapítani. A **230** és **233** származékok esetén a háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó ( $^3J_{\text{H-3,C-1}}$ ) meghatározása jelentett megoldást, ami a **230** nitril esetén  $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,1$  Hz-nek, míg a **233** jódzid esetén  $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,2$  Hz-nek adódott (**72. ábra**). Ezek az értékek a H-3 és C-1 atomok gauche relatív helyzetére engedtek következtetni, melyet sikeresen össze tudtunk hasonlítani a **267a,b** diazidok esetén mért értékekkel (**3.3.5. fejezet, 86. oldal, 90. ábra**,  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  [**267a**, gauche] = 2,2 Hz;  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  [**267b**, transz-diaxiális] = 5,5 Hz).

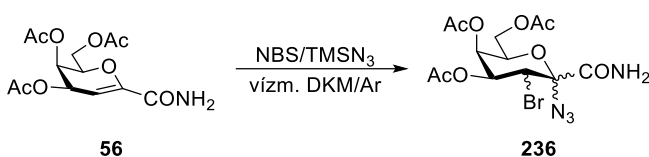
A **234** és **235** jódzidok H-3 atomja ekvatoriális állású, így ebben az esetben nem nyújtott megoldást a  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  csatolási állandó mérése, mivel mind  $\alpha$ , mind pedig  $\beta$ -konfiguráció esetén gauche helyzetben vannak a H-3 és C-1 atomok.

A **231** 4-azidoglikál spektrális adatai megegyeztek az irodalomban közölt értékekkel, így ennek szerkezetét ez egyértelműen bizonyította [183].

### 3.3.3.3. Brómazidálás [185]

A brómazidálási reakciókat a jódzidáláshoz hasonlóan NBS/TMSN<sub>3</sub>/DKM reagensrendszerben végeztük annak reményében, hogy a brómszármazékok kisebb reaktivitása nagyobb szelektivitást fog eredményezni (**73. ábra**).

Az **56** glikál esetében 1,2 ekvivalens NBS és 1,5 ekvivalens TMSN<sub>3</sub> alkalmazása mellett csak 1 hét elteltével tapasztaltunk teljes konverziót. A tisztítását követően izolált frakciók sok esetben nagy mennyiségű szukcinimidet tartalmaztak, azon esetben, ha teljesen sikerült elválasztanunk a szukcinimidtől a vélt terméket, a szerkezetvizsgálat során beigazolódott, hogy az több komponens keveréke.



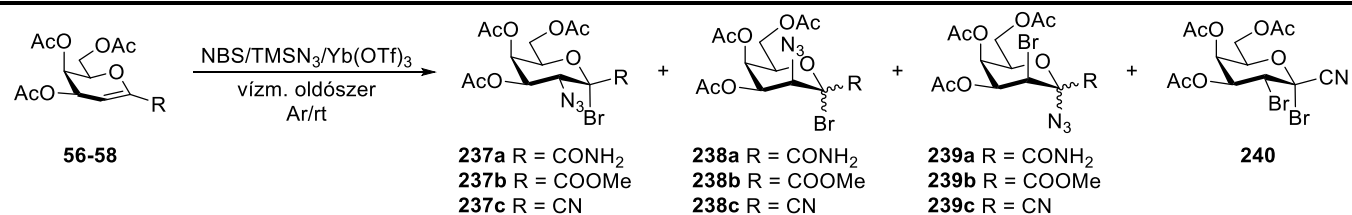
**73. ábra:** Az 1-karbamoil szubsztituált glikál brómazidálási reakciójában várt termék szerkezete

Irodalmi előzményekre támaszkodva [178-182] a reakciót elvégeztük Yb(OTf)<sub>3</sub> katalizátor jelenlétében is (**5. táblázat, 1. sor**). A reakcióidő jelentősen lecsökkent, diklórmétánban 2 óra elteltével már teljes volt a konverzió, és amennyiben a diklórmétánt acetonitrilre cseréltük (**5. táblázat, 2. sor**), a reakció már 10 perc alatt lejártszódot. A reakcióelegyekből azonban csak acetonitril esetén sikerült alacsony hozammal izolálnunk a **237a** 2-axiális-3-ekvatoriális terméket.

A brómazidálási reakciót az **57-61** glikálok esetén, Yb(OTf)<sub>3</sub> katalízissal, vízmentes diklórmétánban és acetonitrilben is végrehajtottuk, mivel az **56** glikál reakciójában reakcióidő tekintetében jelentős csökkenést eredményezett a triflát-só alkalmazása.

Az 1-metoxikarbonil csoportot tartalmazó **57** glikál brómazidálása során a teljes átalakulás az **56** származékhoz képest hosszabb idő elteltével valósult meg mind a két oldószerben (**5. táblázat, 3-5. sor**), és az elegyek oszlopkromatográfias tisztítását követően a DKM esetén közepes (50%), míg ACN esetén alacsony (23%) hozammal sikerült tisztán, sztereoeegységesen izolálnunk a **237b** vegyületet.

**5. táblázat:** D-*lixo* konfigurációjú glikálok itterbium-triflát katalizált brómazidálása



| Ssz. | Glikál    | R                 | Oldószer | Reakcióidő (h) | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Termék (hozam, %) <sup>b</sup>                | Termékarány <sup>c</sup>            |
|------|-----------|-------------------|----------|----------------|----------------------------|---|-------------------------------------|
| 1    | <b>56</b> | CONH <sub>2</sub> | DKM      | 2              | 100                        | komplex keverék                               | -                                   |
| 2    |           |                   | ACN      | 0,17           | 100                        | <b>237a</b> (11) <sup>d</sup>                 | -                                   |
| 3    | <b>57</b> | COOMe             | DKM      | 5,5            | 65                         | <b>237b</b> (50) <sup>e</sup>                 | -                                   |
| 4    |           |                   |          | 168            | 100                        | <b>237b</b> + <b>239b</b> (60)                | <b>237b</b> : <b>239b</b> = 87 : 13 |
| 5    |           |                   | ACN      | 1,5            | 100                        | <b>237b</b> (23) <sup>f</sup>                 | -                                   |
| 6    | <b>58</b> | CN                | DKM      | 168            | 100                        | <b>237c</b> (35) + <b>240</b> (6)             | <b>237c</b> : <b>240</b> = 83 : 17  |
| 7    |           |                   | ACN      | 20             | 83                         | <b>237c</b> + <b>238c</b> (44) <sup>e,g</sup> | <b>237c</b> : <b>238c</b> = 81 : 19 |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 1,2 ekv. NBS, 1,5 ekv. TMSN<sub>3</sub>, 5 mol% Yb(OTf)<sub>3</sub>, vízmentes ACN vagy DKM, Ar, 25 °C. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált hozam. <sup>c</sup>A termékeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt arány. <sup>d</sup>A terméket minimális mennyiségű szukcinimid szennyezi. <sup>e</sup>Konverzióval korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>f</sup>Tisztán izolált hozam. <sup>g</sup>A keveréket nem sikerült teljesen elválasztani, azonban a **237c** 20%-os korrigált hozammal tisztán kinyerhető.

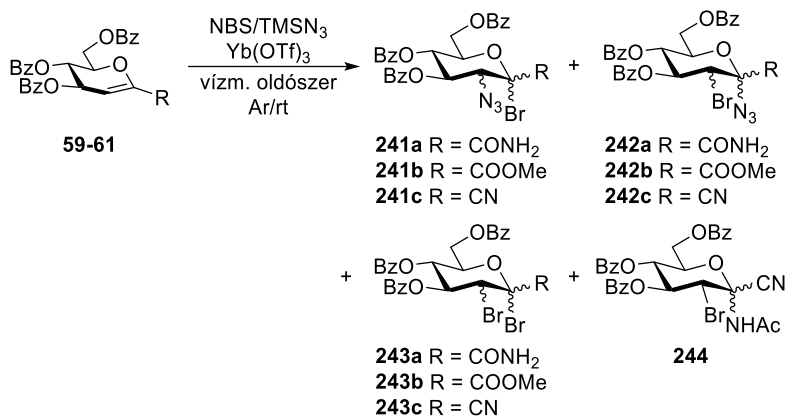
Megfigyeltük, hogy ha diklórmétánban teljes konverzióig kevertettük a reakciót (168 óra, **5. táblázat, 4. sor**), akkor a **237b** 2-axiális-3-ekvatoriális brómazid mellett kis mennyiségben a **239b** (**237b** : **239b** = 87 : 13) 3-axiális izomer is keletkezik. Az acetonitrilben végzett reakció esetén megadott 23%-os kitermelés a **237b** tisztán izolált hozama. Emellett tapasztaltuk egy másik komponens képződését is, ami a  $^{13}\text{C}$  NMR mérések alapján valószínűleg a **237b** regioizomere (C-3 ~ 45 ppm). A komponens kis mennyisége azonban nem tette lehetővé a teljes szerkezetvizsgálatot, így az egyértelmű jelhozzárendelést sem.

Az **58** 1-ciano-glikálból diklórmétánban a **237c** brómazid és a **240** dibromid (**237c** : **240** = 87 : 13), míg acetonitrilben a **237c** és **238c** brómazid diasztereomerek (**237c** : **238c** = 81 : 19) keletkezését tapasztaltuk, melyeket kromatográfias módszerrel nem tudtunk egymástól teljes mértékben elválasztani (**5. táblázat, 6-7. sor**).

Az **5. táblázat** alapján elmondható, hogy a *D-lixo* konfigurációjú glikálok reaktivitásában eltérések tapasztalhatók. A karbamoil szubsztituált származék (**56**) a legreaktívabb, mivel rövid időn belül megtörtént a kiindulási anyag teljes átalakulása, azonban ebben az esetben figyelhető meg a legkisebb szelektivitás. A vizsgált **56-58** vegyületek közül a nitril származék (**58**) bizonyult a legkevésbé reaktívnak, ugyanakkor a diklórmétánban elvégzett reakció hosszú reakcióideje következtében már mellékreakció lejátszódását is tapasztaltuk. Ezek a tapasztalati tények megegyeznek korábbi megfigyeléseinkkel [186, 187], és a kettős kötés elektronsűrűségének a változásával értelmezhető, amely a  $\text{CONH}_2 > \text{COOMe} > \text{CN}$  irányban csökken.

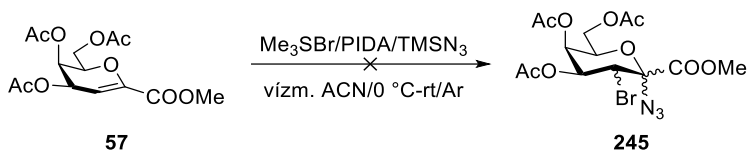
A benzoil védett *D-arabino* konfigurációjú glikálok brómazidálása során (**74. ábra**) sokkal kisebb szelektivitást tapasztaltunk, mint a *D-lixo* konfigurációjú származékok esetén. Az **59** 1-karbamoil szubsztituált glikál reakciójából az oszlopkromatográfias tisztítást követően a **244** Ritter terméken kívül nem tudtunk egységes terméket izolálni.

A **60** észter és **61** nitril származékokból kiindulva csak termékkeverékeket tudtunk előállítani, függetlenül attól, hogy diklórmétánt vagy acetonitrilt alkalmaztunk oldószerként. A HPLC-MS mérések alapján ezek tartalmazzák a brómazid származékokat, illetve mindkét (**60**, **61**) kiindulási anyag esetében dibromidok (**243b**, **243c**) képződésére is következtethettünk a tömegspektrumokból.



**74. \u00e1bra:** D-arabino konfigur\u00e1ci\u00f3j\u00fa glik\u00e1lok br\u00f3mazid\u00e1l\u00e1sa Yb(OTf)<sub>3</sub> kataliz\u00e1tor alkalmaz\u00e1s\u00e1val

A j\u00f3dazid\u00e1l\u00e1si reakci\u00f3ban sikeresen alkalmazott Me<sub>3</sub>Si/PIDA/TMSN<sub>3</sub> reagenskombin\u00e1ci\u00f3t felhaszn\u00e1ltuk a br\u00f3mazid\u00e1l\u00e1s sor\u00e1n is, \u00e9s ebben az esetben is k\u00eds\u00e9rletet tett\u00fcnk a Me<sub>3</sub>SBr alkalmaz\u00e1s\u00e1ra (**75. \u00e1bra**), azonban az **57** 1-metoxikarbonil-glik\u00e1l esetén 24 \u00f3ra eltelt\u00e9vel sem tapasztaltuk term\u00e9k k\u00e9pz\u00f3d\u00e9s\u00e9t.



**75. \u00e1bra:** Br\u00f3mazid\u00e1l\u00e1si reakci\u00f3 Me<sub>3</sub>SBr reagens alkalmaz\u00e1s\u00e1val

### 3.3.3.4. A br\u00f3mazid\u00e1lt vegy\u00fcletek szerkezet\u00e9nek meghat\u00e1roz\u00e1sa

A j\u00f3dazidok szerkezetmeghat\u00e1roz\u00e1s\u00e1hoz hasonlóan, az \u00fa j funkci\u00f3s csoportok jelenl\u00e9t\u00e9t (Br, N<sub>3</sub>) MS \u00e9s IR m\u00e9r\u00e9sek seg\u00eds\u00e9g\u00e9vel bizony\u00edtottuk. A vegy\u00fcletek t\u00f6megspektrum\u00e1b\u00f3l meghat\u00e1rozott molekulaion klaszterek \u00e9s ezek izot\u00f3peloszl\u00e1sai alapj\u00e1n igazolni tudtuk a molekul\u00e1kban tal\u00e1lhat\u00f3 br\u00f3matomok s\u00e1m\u00e1t (egy br\u00f3matom esetén: M : M+2 = 1 : 1, k\u00e9t br\u00f3matom esetén: M : M+2 : M+4 = 1 : 2 : 1). Az azid funkci\u00f3 jelenl\u00e9te az IR spektrum alapj\u00e1n, a ~2120 cm<sup>-1</sup> hull\u00e1msz\u00e1mn\u00e1l jelentkező \u00e9les, intenz\u00edv vegy\u00e9rt\u00e9krezg\u00e9si s\u00e1vb\u00f3l (ν<sub>N<sub>3</sub></sub>) volt igazolhat\u00f3.

A cukorgy\u00fcr\u00fa <sup>5</sup>C<sub>2</sub>(D) konform\u00e1ci\u00f3j\u00e1t \u00e9s a C-3 atom konfigur\u00e1ci\u00f3j\u00e1t a <sup>1</sup>H NMR spektrum alapj\u00e1n meghat\u00e1rozott vicin\u00e1lis csatol\u00e1si \u00e1lland\u00f3kb\u00f3l (<sup>3</sup>J<sub>H,H</sub>) \u00e1llap\u00edtottuk meg. A H-3 \u00e9s H-4 protonok k\u00f6z\u00f6tti <sup>3</sup>J = 10-11 Hz vagy <sup>3</sup>J = 3-4 Hz tartom\u00e1nyba es\u0151 \u00e9rt\u00e9kek a D-gl\u00fcko/D-galakto vagy D-manno/D-talo konfigur\u00e1ci\u00f3t igazolt\u00e1k.

A vegyületek konstitúcióját a  $^1\text{H}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumaikból, valamint ismert szerkezetű vegyületek spektrális adataival történő összevetés alapján határoztuk meg. A szerkezetazonosításhoz felhasznált spektrális adatokat a **6. táblázatban** foglaltuk össze.

A **240** dibromid szerkezetének meghatározását a korábban, független úton a laboratóriumunkban előállított dibrom származék spektrumaival való teljes azonosság alapján végeztük el [60].

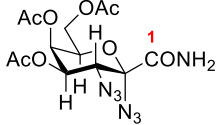
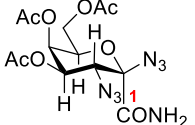
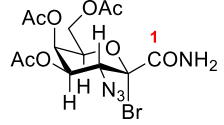
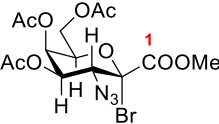
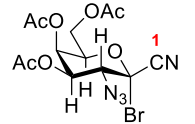
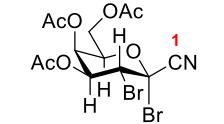
A **237-239** brómazidok esetén a halogénatom és az azid csoport kapcsolódási helye egyértelműen megállapítható a vegyületek  $^{13}\text{C}$  eltolódás értékeiből. A bróm nehézatom effektusa ugyanis jelentős hatással van a C-3 kémiai eltolódásokra [184]: ~60 ppm-ről ~50 ppm-re csökkent ez az érték. Így ezen adatok birtokában a konstitúció egyértelműen megállapítható volt.

A **237-239** vegyületek anomer centruma ebben az esetben sem tartalmaz hidrogént, így az anomer centrum konfigurációja egyszerű 1D NMR módszerek alkalmazásával nem állapítható meg. Kutatómunkánk során azonban előállítottuk a **267a,b** diazidokat, melyek anomer centrumának konfigurációját HSQMBC mérésekkel igazoltuk (**3.3.5. fejezet, 86. oldal, 90. ábra**). Így a **237-239** vegyületek H-4 és H-6 kémiai eltolódásait vetettük össze ezen ismert szerkezetű vegyületek H-4 és H-6 kémiai eltolódásaival, amelyből következtetni tudtunk az anomer centrum konfigurációjára (**6. táblázat**).

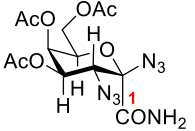
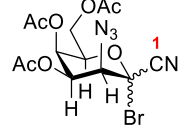
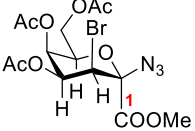
A **267a** vegyület esetén (a  $\text{CONH}_2$  csoport ekvatoriális térállású) a H-4 proton jele ~5,1 ppm, a H-6 proton jele pedig ~4,4 ppm kémiai eltolódásnál található. Ezzel szemben a **267b** vegyület esetén (a  $\text{CONH}_2$  csoport axiális térállású) a H-4 és H-6 protonok jelei ~0,4-0,6 ppm-mel magasabb kémiai eltolódásnál találhatók. A **237a,b,c** és **240** vegyületek H-4 és H-6 jelei jól korrelálnak a **267a** esetén mért értékekkel (**6. táblázat**), ezzel igazolva a karbamoil (**237a**), a metoxikarbonil (**237b**) és a ciano (**237c, 240**) csoportok ekvatoriális állását.

A **239b** brómazid H-4 és H-6 jelei a **267b** vegyület esetén mért értékekkel korrelálnak, így ezek alapján a metoxikarbonil csoport axiális állása feltételezhető. A **238c** brómazid esetén már nem tudtunk egyértelmű következtetést levonni a H-4 és H-6 protonok kémiai eltolódás értékeiből, így ezen vegyület esetén csak a H-3 konfigurációját, valamint a bróm és azid funkció kapcsolódási helyét tudtuk megállapítani.

6. táblázat: A 237-240, 267a,b vegyületek karakterisztikus NMR adatai ( $\delta$ ,  $^3J$ )

|                      | <br>267a |              |             |       |       | <br>267b |              |             |       |       | <br>237a |              |                     |       |       |
|----------------------|---|--------------|-------------|-------|-------|--|--------------|-------------|-------|-------|---|--------------|---------------------|-------|-------|
|                      | H-3   | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   | H-3  | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   | H-3   | H-4          | H-6                 | C-2   | C-3   |
| $\delta$ (ppm)       | 3,98  | <b>5,14</b>  | <b>4,37</b> | 90,49 | 60,19 | 3,96   | <b>5,70</b>  | <b>4,83</b> | 89,46 | 61,36 | 4,04  | <b>5,11</b>  | <b>4,45</b>         | 97,01 | 60,77 |
| $^3J_{H,H}$ (Hz)     | 10,7  | 10,6;<br>3,1 | 6,30        | -     | -     | 10,6   | 10,7;<br>3,2 | 6,5;<br>1,2 | -     | -     | 10,6  | 10,6;<br>3,2 | 6,3;<br>1,3         | -     | -     |
| $^3J_{H-3,C-1}$ (Hz) | 2,2   |              |             |       |       | 5,5  |              |             |       |       | -   |              |                     |       |       |
|                      | <br>237b |              |             |       |       | <br>237c |              |             |       |       | <br>240  |              |                     |       |       |
|                      | H-3   | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   | H-3  | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   | H-3   | H-4          | H-6                 | C-2   | C-3   |
| $\delta$ (ppm)       | 4,07  | <b>5,17</b>  | <b>4,47</b> | 96,25 | 61,37 | 4,02   | <b>5,21</b>  | <b>4,42</b> | 82,51 | 61,95 | 4,38  | <b>5,32</b>  | <b>4,55</b>         | 84,50 | 49,32 |
| $^3J_{H,H}$ (Hz)     | 10,6  | 10,7;<br>3,2 | 6,7;<br>1,3 | -     | -     | 10,5   | 10,5;<br>3,2 | 6,4;<br>1,4 | -     | -     | 11,1  | 11,0;<br>3,2 | 6,8;<br>6,1;<br>1,4 | -     | -     |

6. táblázat: A 237-240, 267a,b vegyületek karakterisztikus NMR adatai ( $\delta$ ,  $^3J$ )

|                         | <br>267b |              |             |       |       | <br>238c |      |               |       |       | <br>239b |      |             |       |       |
|-------------------------|---|--------------|-------------|-------|-------|--|------|---------------|-------|-------|---|------|-------------|-------|-------|
|                         | H-3   | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   | H-3  | H-4  | H-6           | C-2   | C-3   | H-3   | H-4  | H-6         | C-2   | C-3   |
| $\delta$<br>(ppm)       | 3,96  | 5,70         | 4,83        | 89,46 | 61,36 | 4,32   | 5,69 | 4,41-<br>4,39 | 79,21 | 63,43 | 4,86  | 5,70 | 4,60        | 92,50 | 47,85 |
| $^3J_{H,H}$<br>(Hz)     | 10,6  | 10,7;<br>3,2 | 6,5;<br>1,2 | -     | -     | 3,8  | 3,8  | -             | -     | -     | 4,2   | 4,0  | 6,6;<br>2,0 | -     | -     |
| $^3J_{H-3,C-1}$<br>(Hz) |   |              | 5,5         |       |       |  |      |               |       |       |   |      | -           |       |       |

### 3.3.3.5. Klórazidálás és a vegyületek szerkezetvizsgálata

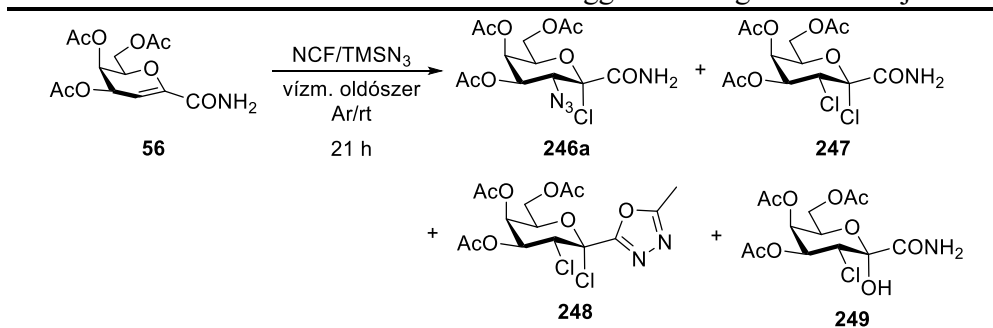
#### 3.3.3.5.1. 1-Karbamoil szubsztituált D-lixo konfigurációjú glikál klórazidálása és a termékek szerkezetvizsgálata

A klórazidálási reakciókat a korábbi haloazidálások alapján NCS/TMSN<sub>3</sub>/víz. ACN/rt és NCS/TMSN<sub>3</sub>/Yb(OTf)<sub>3</sub>/víz. ACN/rt reagensek alkalmazásával is elvégeztük a D-lixo konfigurációjú **56** glikálon. Mindkét esetben 48 óra elteltével tapasztaltunk teljes konverziót, azonban a reakcióelegyekből egységes klórazid származékot nem tudtunk izolálni. A nem katalizált átalakításból alacsony hozammal (10%) sikerült egységes vegyületet előállítani, amely a szerkezetvizsgálatok alapján a **248** szerkezettel írható le (7. táblázat).

Mivel a reagensből képződő szukcinimidtől való tisztítása az elegyeknek továbbra is problémát jelentett, így N-klórfálimidre (NCF) cseréltük a klórforrást.

NCF-del elvégezve a reakciót szintén a **248** 1,3,4-oxadiazolt tudtuk főtermékként izolálni (7. táblázat, 1. sor). Ezen kívül más komponensek keletkezését is tapasztaltuk, azonban csak a **248** vegyületet sikerült nagyobb mennyiségben (30%), és reprodukálható módon előállítanunk.

**7. táblázat:** A klórazidálási reakció oldószerfüggése az **56** glikál reakciójában



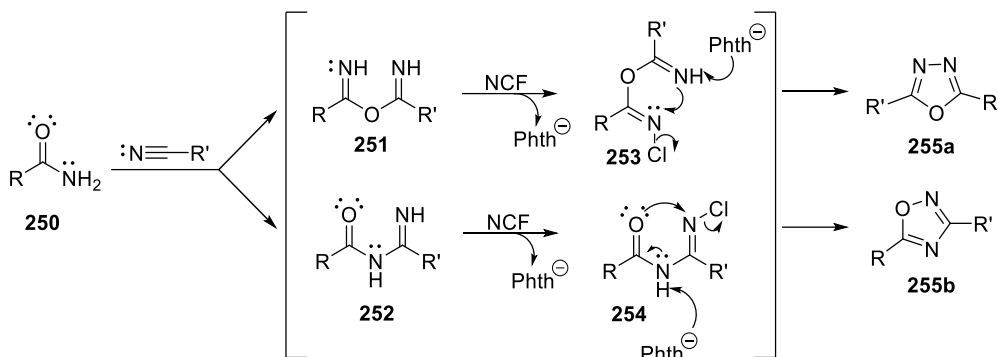
| Sorszám | Oldószer          | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Termék (hozam, %) <sup>b</sup>   |
|---------|-------------------|----------------------------|--|
| 1       | ACN               | 100                        | <b>248</b> (30)  |
| 2       | DKM               | 63                         | <b>246a</b> (52) + <b>247</b> (6)<br>( <b>246a</b> + <b>247</b> = 91 : 9) <sup>c</sup>   |
| 3       | CHCl <sub>3</sub> | 43                         | <b>246a</b> (34) + <b>247</b> (11)<br>( <b>246a</b> : <b>247</b> = 75 : 25) <sup>c</sup> |
| 4       | DMF               | 81                         | <b>249</b> (29)  |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 1,5 ekv. NCF, 2 ekv. TMSN<sub>3</sub>, vízmentes oldószer, 25 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A termékkeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt arány.

Mivel a **248** oxadiazol képződéséhez az oldószermolekulák részvétele is szükséges volt, így kísérleteket végeztünk különböző oldószerek alkalmazása mellett, melyből néhány eredményt a **7. táblázatban** foglaltunk össze.

Toluolban nem tapasztaltunk átalakulást, míg benzonitrilben, 1,4-dioxánban, THF-ban és acetonban közepes - teljes konverzió mellett csak elválaszthatatlan termékkeverékek keletkezését figyeltük meg, melyek tartalmazták a **246a** klórazidot és a **247** 2,3-diklór származékot is, azonban ezeken kívül még több regio/sztereoizomer jelenléte is megfigyelhető volt. Diklórmetán esetén közepes konverziót (63%), és a **246a** klórazid, valamint a **247** diklór származék kromatográfiásan csak részben elválasztható keverékének keletkezését tapasztaltuk (**246a** (52%), **247** (6%), **246a** : **247** = 91 : 9). Kloroform esetén alacsonyabb konverzióval és korrigált hozammal keletkezett a **246a** klórazid és **247** diklorid keveréke (konverzió 43%, **246a** (34%), **247** (11%), **246a** : **247** = 75 : 25). DMF-ben végrehajtva a reakciót, a **249** klórhidrin volt a reakció egyetlen egységes terméke (konverzió 81%, korrigált hozam 29%), amely feltételezhetően a **247** dikloridból keletkezett. Az 1-karbamoil szubsztituált **56** glikál klórazidálása során tapasztaltak alapján a klórazidálásnak kedveznek a dipoláris aprotikus oldószerek (a konverzió jórészt korrelál az oldószerek relatív polaritásával), azonban a várt **246a** klórazidot legnagyobb mennyiségben és a legkevesebb melléktermék képződése mellett halogénezett oldószerek alkalmazása esetén sikerült előállítanunk.

A **248** oxadiazol képződése az oldószer – acetonitril – részvételével értelmezhető, amit a **76. ábrán** látható feltételezett mechanizmus alapján tudunk értelmezni. Ez alapján a **250** amid, mint ambidens nukleofil addicionálódik a nitril molekulára, ami a **251** imidanhidridet és a **252** *N*-acilamidint [188] szolgáltathatja. Ezen vegyületek az NCF-del reagálva a **253** és **254** *N*-klór származékokat eredményezik, amelyekből a gyűrűzárást követően a **255a** 1,3,4- és a **255b** 1,2,4-oxadiazolok keletkezhetnek. Az 1,2,4-oxadiazolok kiperparált *N*-acilamidinekből történő előállítására néhány példa ismert az irodalomban [188, 189], azonban 1,3,4-oxadiazolok ilyen körülmények közötti képződésére nem találtunk példát.



**76. ábra:** Az oxadiazolok képződésének feltételezett mechanizmusa

A **248** vegyület esetében a <sup>1</sup>H NMR spektrumban az amid hidrogének eltűnése, valamint egy hármas integrálú szinglet jel megjelenése irányította a figyelmünket arra, hogy a karbamoil szubsztituenssel történt valami. A HRMS vizsgálatok az oxadiazolnak megfelelő móltömeget szolgáltatták, azonban a konstitúció eldöntésére ez nem volt elegendő. Irodalmi adatok alapján azt mondhatjuk, hogy a C-glikopiranozil-1,2,4-oxadiazolok esetében az oxadiazol gyűrű C-3/C-5 atomjainak kémiai eltolódása ~167/~175 ppm, míg az 1,3,4-oxadiazolok esetében a C-2/C-5 kémiai eltolódások ~165 ppm/~161ppm nagyságúak [190]. A **248** származék esetében az oxadiazol gyűrű szénatomjainak jelei 166 ppm és 165 ppm kémiai eltolódásnál találhatóak, ami az 1,3,4-oxadiazol struktúrát valószínűsíti.

Az addíciós termékek szerkezetmeghatározása során az egyik legnagyobb problémát a klór nehézatom effektusának hiánya okozta. Míg jód- és brómatomok esetén egyszerűen eldönthető a halogén és azid funkció helye a <sup>13</sup>C eltolódás értékekből, addig ez a klóratom esetén már közel sem egyértelmű, így a műszeres vizsgálatokon túl a kémiát is segítségül hívtuk a szerkezetek meghatározásához.

A **246a** klórazid anomer centrumának konfiguráció-meghatározása érdekében HSQMBC mérést végeztünk, amelyből <sup>3</sup>J<sub>H-3,C-1</sub> = 1,9 Hz nagyságú háromkötéses heteronukleáris csatolási állandót állapítottunk meg, ami a karbamoil szubsztituens β állására utalt.

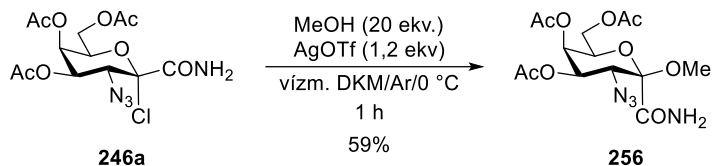
A **247** diklór származék spektrális adatai megegyeztek a kutatócsoportunkban korábban klóraddícióval előállított vegyület szerkezetével [60], így ennek részletesebb analízisét nem végeztük el.

A **246a** molekula konstitúciójának megállapítására szerkezetigazoló kísérleteket végeztünk. A glikozilezési reakció az egyik legkézenfekvőbb

megoldásnak bizonyult, mivel csak a glikozil-klorid vihető reakcióba, a 2-dezoxi-2-klór-glikozil-azid nem reagál ilyen körülmények között.

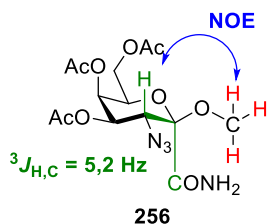
### 3.3.3.5.1.1. Glikozilezési reakció és a termék szerkezetének meghatározása

A **246a** klórazidot metanollal AgOTf promóter jelenlétében a megfelelő metil-glikoziddá (**256**) alakítottuk (**77. ábra**).



**77. ábra:** Metanol glikozilezése a **246a** klórazid származékkal

A reakcióelegyből rövid idő elteltével közepes hozammal izoláltuk a **256**  $\beta$ -glikozidot. A glikozilezési reakció lejátszódása tehát egyértelmű bizonyítékként szolgált a **246a** klórazid konstitúciójára.

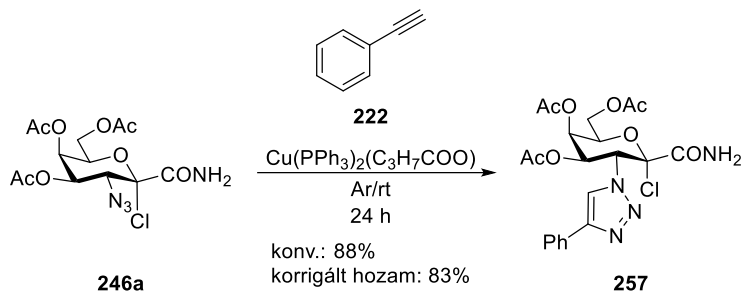


**78. ábra:** A **256** vegyületben detektált NOE effektus és háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó

A **256** metil-glikozid  $\beta$ (D) konfigurációját a metoxi csoport protonjai és a H-3 proton között fellépő NOE effektus alapján, valamint a H-3 és C-1 között mérhető  $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 5,2$  Hz nagyságú csatolási állandó alapján bizonyítottuk (**78. ábra**).

### 3.3.3.5.1.2. Azid-alkin cikloaddíció

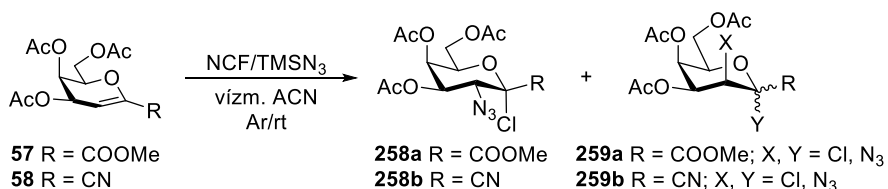
A **246a** klórazidban található azid csoport jelenlétét a tömegspektrometriás és IR méréseken kívül kémiai úton, CuAAC reakció alkalmazásával is szeretnénk volna bizonyítani. Ehhez a **246a** klórazidot Cu(I) katalizátor [191] jelenlétében fenilacetilénnel (**222**) reagáltattuk, és a reakcióból kiváló hozammal izoláltuk a **257** 1,4-diszubsztituált triazolt (**79. ábra**).



79. ábra: A **246a** klórazid reakciója fenilacetilénnel

### 3.3.3.5.2. Metoxikarbonil- és ciano szubsztituált *D-lixo* glikálok klórazidálása és a termékek szerkezetvizsgálata

Az **57**, **58** *D-lixo* konfigurációjú 1-C-szubsztituált glikálok klórazidálási reakcióit az **56** glikál esetén alkalmazott körülmények között valósítottuk meg (**80. ábra**). Az **56** glikállal ellentétben diklórmetánban az **57**, **58** származékok nem bizonyultak reaktívnak, 1 hét elteltével sem tapasztaltunk átalakulást. Acetonitrilben még hosszabb idő ellenére sem játszódtak le teljesen a reakciók (reakcióidő akár 1 hét), azonban a metoxikarbonil (**57**) és ciano (**58**) szubsztituensek esetén is *D-galakto* (**258a,b**) és *D-talo* (**259a,b**) konfigurációjú klórazidok keverékének képződését tapasztaltuk, melyeket csak részben tudtunk egymástól elválasztani.



80. ábra: Metoxikarbonil- és ciano szubsztituált *D-lixo* glikálok klórazidálása

Az **57** glikál reakciójából csak alacsony korrigált hozammal (29%) izoláltuk a **258a** és **259a** izomerek kromatográfiásan nem elválasztható keverékét (**258a** : **259a** = 79 : 21). A keletkező két terméken található szubsztituensek minőségét MS mérések segítségével igazoltuk, ami egyértelműen bizonyította, hogy klórazid izomereket képződtek. A főtermékként keletkező **258a** klórazid konstitúciójára és az anomer centrum konfigurációjára a <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C eltolódás értékekből következtettük, összevetve a **246a** ismert szerkezettel. A minor komponensről (**259a**) azonban csak a *D-talo* konfigurációt tudtuk egyértelműen megállapítani.

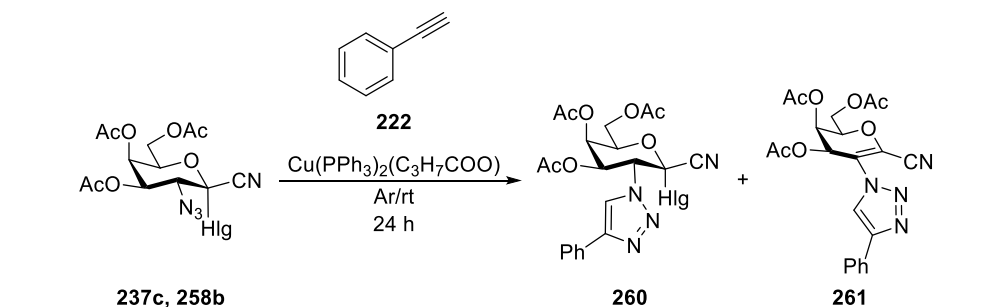
Az **58** 1-ciano glikál klórazidálása során jó korrigált hozammal (78%) képződött a **258b** és **259b** klórazidok keveréke (**258b** : **259b** = 82 : 18), melyből

a **258b** kromatográfiásan részben elválasztható volt. A **258b** vegyület szerkezetmeghatározása során a klór nehézatom effektusának hiánya miatt spektrális adatok összevetésével és szerkezetigazoló kísérletekkel támasztottuk alá a **258b** feltételezett konstitúcióját és konfigurációját.

A nitril szubsztituens  $\beta$ -térállását a H-4 és H-6 protonok kémiai eltolódás értékei alapján feltételeztük, ugyanis jó egyezést mutattak az ismert szerkezetű **267a** diazid spektrális adataival (**258b**: H-4: 5,25 ppm, H-6: 4,49 ppm; **267a**: H-4: 5,14 ppm; H-6: 4,37 ppm).

A konstitúció egyértelműen a **8. táblázatban** látható kísérletben nyert igazolást, ugyanis a **261** telítetlen származék keletkezése csak abban az esetben valósulhatott meg, ha a kiindulási **258b** vegyület C-2 atomján volt a halogén (**8. táblázat, 1. sor**). A **261** glikál képződése bizonyítékként szolgál a spektrális adatokból vélelmezett C-2 konfigurációra is, mivel csak a halogén axiális ( $\alpha$ ) állása esetén teljesül az *anti*  $\beta$ -elimináció sztereoelektron feltétele, vagyis a H-3 és Hlg-2 atomok *transz*-diaxiális helyzete.

**8. táblázat:** A haloazidált termékek reakciója azid-alkin cikloaddíciós reakcióban



| Ssz. | Glikál      | R  | Hlg | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Termék (hozam, %) <sup>b</sup>   |
|------|-------------|----|-----|----------------------------|--|
| 1    | <b>258b</b> | CN | Cl  | 100                        | <b>260</b> (32) + <b>261</b> (33)<br>( <b>260</b> : <b>261</b> = 51 : 49) <sup>c,d</sup> |
| 2    | <b>237c</b> | CN | Br  | 46                         | <b>261</b> (13)  |

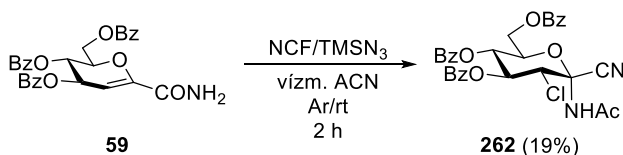
Reakciókörülmények: 1 ekv. haloazid, 1 ekv. fenilacetilén, 10 mol% Cu(I) katalizátor, 1 ml vízmentes DKM, 25 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Isolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A termékkeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt arány. <sup>d</sup>A keveréket nem sikerült teljesen elválasztani, azonban a **261** 18%-os hozammal tisztán kinyerhető volt.

Ugyanezen következtetések érvényesek a **237c** brómazidált származékkal elvégzett kísérletben tapasztaltakra is (**8. táblázat, 2. sor**), vagyis ebben az esetben is sikerült igazolnunk a vegyület teljes szerkezetét [185]. Az **58** glikál klórazidálása során keletkező *D-talo* konfigurációjú izomer (**259b**) pontosabb szerkezetét nem tudtuk meghatározni.

Összességében elmondható, hogy a *D-lixo* konfigurációjú glikálok klórazidálása során megfigyelt reakciókészség összhangban áll a brómazidálás során tapasztaltakkal, ami a kettős kötés elektronsűrűségétől, az pedig a szubsztituens elektronszívó tulajdonságától függ (CONH<sub>2</sub> > COOMe > CN).

### 3.3.3.5.3. *D-Arabino* konfigurációjú glikálok klórazidálása és a termékek szerkezetvizsgálata

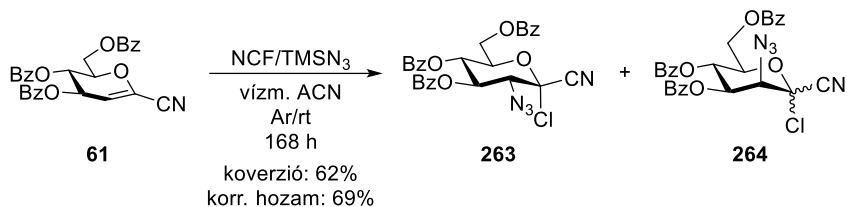
Az **59** és **60** *D-arabino* konfigurációjú karbamoil- és metoxikarbonil szubsztituált benzoilezett glikálok NCF/TMSN<sub>3</sub>/vízm. ACN/rt körülmények között reakcióba léptek, azonban több sztereo- és regioizomer elválaszthatatlan keverékének képződését tapasztaltuk. Az **59** glikál reakciójából a **81. ábrán** látható **262** nitril származékot tudtuk egyetlen egységes terméként izolálni.



**81. ábra:** Az **59** glikál klórazidálásában keletkező Ritter termék

Diklórmetánban csak az **59** karbamoil szubsztituált glikál lépett reakcióba, azonban ebben az esetben sem tudtuk elválasztani a keletkező izomereket.

A **61** 1-ciano glikál csak acetonitrilben bizonyult reaktívnak (**82. ábra**), és az oszlopkromatográfiás tisztítás során a **263** és **264** származékok elválaszthatatlan keverékét izoláltuk közepes konverzióval és korrigált hozammal (**263** : **264** = 48 : 52). A vegyületek benzoil védőcsoportja lehetővé tette az UV spektroszkópiás detektálást, így preparatív HPLC alkalmazásával sikeresen elválasztottuk egymástól a **263** és **264** termékeket (Chiralpak IB, λ = 250 nm, heptán : propán-2-ol = 95 : 5).

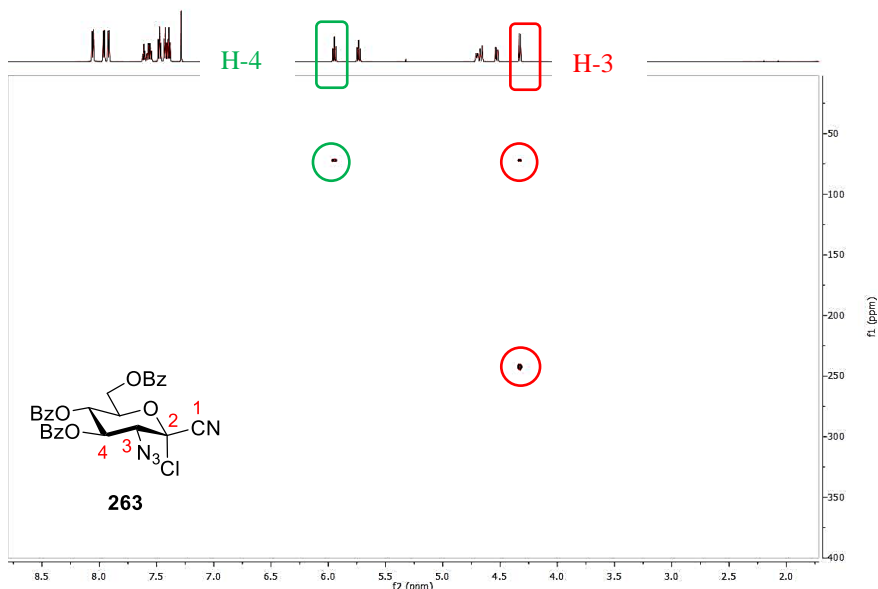


**82. ábra:** A **61** ciano szubsztituált glikál klórazidálása

Az MS mérések során megállapítottuk, hogy klórazid izomerek képződtek, és a  $^1\text{H}$  NMR spektrumokból a  $^3J_{\text{H-3,H-4}}$  csatolási állandók alapján igazoltuk, hogy a C-3 atomon eltérő konfigurációval rendelkeznek.

A **263**, **264** vegyületek konstitúciójának meghatározására  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC méréseket végeztünk, ugyanis az egyszerű NMR kísérletekből nem állapítható meg a klór és az azid csoport helyzete. Mindkét vegyület esetén három keresztcsúcsot detektáltunk a HMBC spektrumokban (**83. ábra**), ami a **82. ábrán** látható konstitúciót igazolja. A **263** klórazidra részletesen bemutatjuk a mérések eredményeinek értelmezését.

A **83. ábrán** látható  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektrumon a H-3 protonhoz kettő, míg a H-4 protonhoz egy korrelációs csúcs rendelhető hozzá. Ez összhangban van a **84. ábrán** látható **263** klórazid szerkezetével.



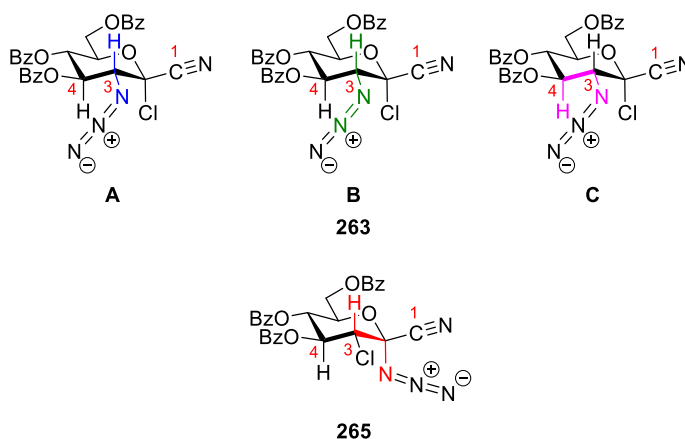
**83. ábra:** A **263** vegyület  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektruma

Ebben az esetben ugyanis az azid csoport a C-3 atomhoz kapcsolódik, és így a H-3 atom az  $\text{N}_3$ -csoport első- és második nitrogén atomjától két- illetve

három kötés távolságra van (**84. ábra, A, B**). Ha a kísérlet során a négykötéses korrelációk is láthatóak lennének, akkor a H-3 atomhoz további két keresztcsúcs lenne hozzárendelhető (azid csoport harmadik nitrogénje, nitril nitrogénje).

Továbbá,  $^{15}\text{N}$  HSQMBC kísérletekből meghatározott heteronukleáris csatolási állandók kis értéke ( $\sim 2$  Hz) szintén arra enged következtetni, hogy a távolható korrelációk (négy- és több kötés távolság) már nem mérhetőek ilyen paraméterek mellett.

A **263** szerkezet esetén a H-4 atom három kötés távolságra található az azid csoport első nitrogénjétől (**84. ábra, C**). További nitrogénektől minimum négy kötés távolságra van, így ezzel magyarázható a H-4 atomhoz rendelhető egyetlen korrelációs csúcs.



**84. ábra:** A klórazidok konstitúciójának értelmezése a H- és N-atomok közötti kötések száma alapján

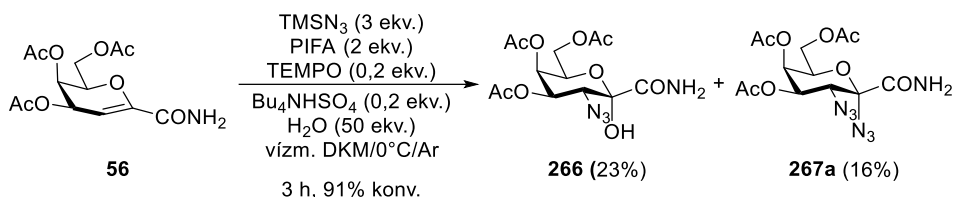
A fentiek alapján tehát egyértelműen igazolható, hogy az izolált klórazidok nem a **265** konstitúcióval jellemezhetők (**84. ábra**). Ebben az esetben a  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektrumokon csak egy korrelációs csúcs lenne látható, mivel csak a H-3 atom és az azid csoport első nitrogénje lennének egymástól három kötés távolságra.

További bizonyítékként szolgálnak a feltételezett konstitúcióra a  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC kísérletekből meghatározott  $^{15}\text{N}$  kémiai eltolódások. A **263** klórazid esetén 71 ppm és 242 ppm, a **264** vegyület esetén pedig 73 ppm és 242 ppm kémiai eltolódásnál detektáltuk a keresztcsúcsokat. Ezek az értékek összhangban vannak az irodalomban található  $\text{N}_3$ -csoportra vonatkozó kémiai eltolódás értékekkel:  $\text{RN} = 50 - 140$  ppm,  $=\text{N} = 230 - 260$  ppm [192].

A **263** klórazid anomer centrumának konfigurációját HSQMBC mérésel igazoltuk, a háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó  $^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,7$  Hz értékéből a H-3 és C-1 atomok gauche állására következtettünk (**82. ábra**).

### 3.3.4. 1-C-szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakciói [193, 194]

Az **56-61** 1-C szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióinak vizsgálatát az **56** 1-karbamoil szubsztituált származék átalakításának tanulmányozásával kezdtük, melyhez a Vankar és Chennaiah [121] által szubsztituálatlan glikálokra leírt eljárását alkalmaztuk (**85. ábra**). A reakcióelegyből 3 órás reakcióidőt követően a **266** hidroxiazid és **267a** diazid származékokat izoláltuk alacsony hozammal. A hidroxiazidálás során nem alakult át a kiindulási anyag teljes mennyisége, azonban a reakció vékonyréteg-kromatográfiás követésekor azt tapasztaltuk, hogy a reakció megállt, és nem történt számottevő változás a reakcióidő növelésével sem.



**85. ábra:** Az **56** 1-karbamoil-glikál hidroxiazidálása az irodalmi körülmények között

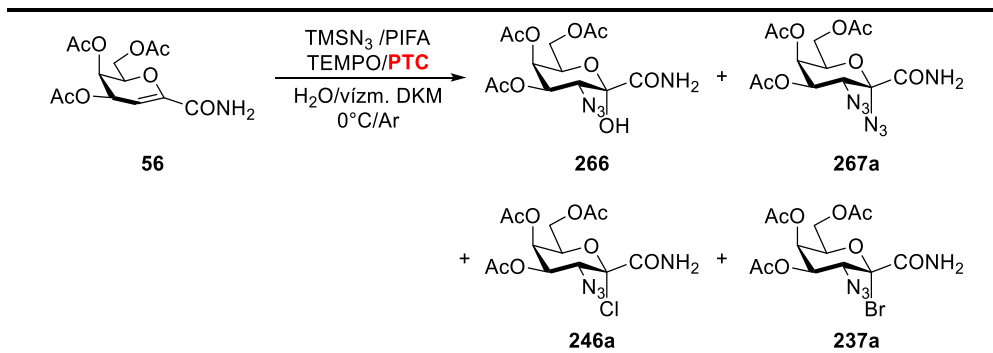
Az alacsony izolált hozamok növelése érdekében szisztematikusan vizsgálatokat végeztünk a reakciókörülmények optimalizálására, melynek eredményeit alább foglaltuk össze.

Az eredeti közleményben írtakkal ellentétben, a hidroxiazidálás során az adott körülmények között gázfejlődést tapasztaltunk. Ezt az azid forrásként alkalmazott  $\text{TMSN}_3$  bomlása [195] okozhatta, ami feltételezhetően a reakcióban alkalmazott savas karakterű  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  hatására történt (**9. táblázat, 1. sor**). Első lépésként ezért a fázistranszfer katalizátor hatását vizsgáltuk. Jóllehet  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  alkalmazása esetén rövid idő alatt a kiindulási anyag teljes mennyisége átalakult (**9. táblázat, 2. sor**), és a **266** hidroxiazid származékot kissé nagyobb hozammal izoláltuk, mint  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  esetén, azonban emellett a **246a** klór- és **267a** diazid származékok keletkezését is megfigyeltük, melyeket oszlopkromatográfiásan nem tudtunk egymástól elválasztani.

$\text{Bu}_4\text{NBr}$  esetén a **266** hidroxiazid 13%-os, a **267a** diazid 14%-os hozammal képződött, és a reakció főterméke, a **237a** brómazid volt (19%) (**9. táblázat, 3.**

sor). A két haloazid (**246a**, **237a**) képződése a PTC által oldatba juttatott halogenid ionok nukleofilként való részvételével értelmezhető. Mivel a  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  jelenlétében sikerült a legnagyobb hozammal izolálnunk a **266** hidroxiazidot, így további kísérleteinket ezzel a fázistranszfer katalizátorral végeztük.

**9. táblázat:** Az alkalmazott fázistranszfer katalizátor hatása



| Ssz. | PTC                        | Idő (h) | Konv. (%) <sup>a</sup> | Termékek (hozam, %) <sup>b</sup> |                 |                 |                 | Termék-arány <sup>c</sup>                 |
|------|----------------------------|---------|------------------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---|
|      |                            |         |                        | 266                              | 267a            | 246a            | 237a            |   |
| 1    | $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ | 3       | 91                     | 23                               | 16              | -               | -               | -   |
| 2    | $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  | 1       | 100                    | 28                               | 9 <sup>d</sup>  | 13 <sup>d</sup> | -               | <b>267a :</b><br><b>246a =</b><br>40 : 60 |
| 3    | $\text{Bu}_4\text{NBr}$    | 4       | 90                     | 13                               | 14 <sup>d</sup> | -               | 19 <sup>d</sup> | <b>267a :</b><br><b>237a =</b><br>40 : 60 |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 3 ekv.  $\text{TMSN}_3$ , 2 ekv. PIFA, 0,2 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. PTC, 50 ekv.  $\text{H}_2\text{O}$ , vízmentes DKM,  $0^\circ\text{C}$ , Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam:  $[\text{hozam}(\%) / \text{konverzió}(\%)] \times 100$ . <sup>c</sup>A termékkeverék  $^1\text{H}$  NMR spektruma alapján számolt. <sup>d</sup>Oszlopkromatográfiásan nem elválaszthatók.

Vizsgáltuk a víz feleslegének hatását a reakcióra (**10. táblázat**). A víz mennyiségét 10-100 ekvivalens között változtatva megfigyeltük, hogy az alkalmazott víz mennyiségének viszonylag kis hatása van a hidroxiazid hozamára (22-28%). Ha azonban a reakcióelegyben 50 ekvivalensnél kisebb mennyiségben volt jelen a víz (**10. táblázat, 1-2. sor**), akkor a reakció lelassult, valamint egy újabb termék, a **267b** *transz*-diekvatoriális diazid is keletkezett.

100 ekvivalens vizet alkalmazva a reakció gyorsan lezajszódott, azonban míg a korábbi esetekben a hidroxiazid volt a reakció főterméke, most a hidroxiazid

származék (**266**) és az  $\alpha$ -diazid (**267a**) körülbelül 1 : 1 arányban képződött (**10. táblázat, 4. sor**). Ezen tapasztalatok alapján 50 ekvivalens vízzel végeztük el a további optimalizálási kísérleteinket.

**10. táblázat:** A hidroxiazidálás során alkalmazott víz mennyiségének hatása

Reaction scheme showing the conversion of compound **56** to products **266**, **267a**, **267b**, and **246a**. Reagents: TMSN<sub>3</sub> / PIFA, TEMPO / BnEt<sub>3</sub>NCl, H<sub>2</sub>O/víz, DKM, 0°C/Ar.

| Ssz. | Víz (ekv.) | Idő (h) | Konv. (%) <sup>a</sup> | Termékek (hozam, %) <sup>b</sup> |                 |      |                 | Termék-arány <sup>c</sup>    |
|------|------------|---------|------------------------|----------------------------------|-----------------|------|-----------------|------------------------------|
|      |            |         |                        | 266                              | 267a            | 267b | 246a            |                              |
| 1    | 10         | 3,5     | 100                    | 23                               | 16 <sup>d</sup> | 4    | 15 <sup>d</sup> | <b>267a : 246a = 53 : 47</b> |
| 2    | 25         | 3       | 91                     | 22                               | 13 <sup>d</sup> | -    | 18 <sup>d</sup> | <b>267a : 246a = 65 : 35</b> |
| 3    | 50         | 1       | 100                    | 28                               | 9 <sup>d</sup>  | -    | 13 <sup>b</sup> | <b>267a : 246a = 40 : 60</b> |
| 4    | 100        | 1,5     | 100                    | 26                               | 24 <sup>d</sup> | -    | 5 <sup>d</sup>  | <b>267a : 246a = 83 : 17</b> |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 3 ekv. TMSN<sub>3</sub>, 2 ekv. PIFA, 0,2 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. BnEt<sub>3</sub>NCl, 10-100 ekv. H<sub>2</sub>O, vízmentes DKM, 0 °C, Ar. <sup>a</sup>A viszonyított kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A termékkeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt. <sup>d</sup>Oszlopkrómográfiasan nem elválaszthatók.

A **267a,b** diazid származékok képződésének a visszaszorítása érdekében kísérleteket végeztünk a TMSN<sub>3</sub> mennyiségének csökkentésére (**11. táblázat, 1-2. sor**). 3 ekvivalens helyett 1,5 ekvivalens azid forrást alkalmazva a reakció lelassult, és alacsony hozammal keletkeztek a **266** hidroxiazid (4%) és **246a** klórazid (7%) származékok. Tovább csökkentve a TMSN<sub>3</sub> mennyiségét (1 ekvivalens), a tisztítási lépést követően csak a **246a** klórazidot sikerült alacsony hozammal (14%), tisztán izolálnunk a reakcióelegyből.

Abban az esetben, ha az azid forrás mennyiségét 3 ekvivalensről 4 vagy 5 ekvivalensre növeltük (**11. táblázat, 4-5. sor**), a kiindulási anyag 2 óra alatt teljesen átalakult, azonban a **266** hidroxiazid hozama jelentősen lecsökkent, és a **267a,b** diazidok lettek a reakció főtermékei.

Jelentős változást eredményezett, amikor a TMSN<sub>3</sub>-ot NaN<sub>3</sub>-ra cseréltük (**11. táblázat, 6-7. sor**). Az eredeti, 3 ekvivalensnyi mennyiség esetén rövid reakcióidő mellett 41%-os hozammal izoláltuk a várt hidroxiazidot, szemben a TMSN<sub>3</sub> jelenlétében elvégzett reakció 28%-os hozamával. Ebben az esetben a **267a** diazid- és a **246a** klórazid származékok is csak alacsony hozammal keletkeztek (8% és 6%). 4 ekvivalens NaN<sub>3</sub> alkalmazásakor jelentősen megnőtt a **267a** *cisz*-diazid aránya a hidroxiazidhoz képest (19% ↔ 31%), így további kísérleteinket 3 ekvivalens NaN<sub>3</sub> felhasználásával végeztük el (**11. táblázat, 6. sor**).

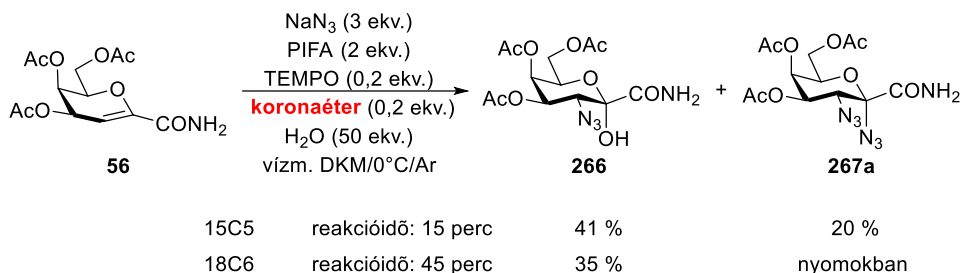
Az eddigiekben alkalmazott fázistranszfer katalizátor (BnEt<sub>3</sub>NCl) legnagyobb hátránya, hogy nukleofil tulajdonságú elleniont tartalmaz, és a **246a** klórazid képződését minden esetben megfigyeltük. Ez a melléreakció elkerülhető a nemionos koronaéterek alkalmazásával (**86. ábra**). A nátriumion komplexálására a 15-korona-5 üregmérete a megfelelő, így ezzel a katalizátorral is elvégeztük a hidroxiazidálást, és már 15 perc elteltével teljes konverziót tapasztaltunk. A reakcióelegyből a **266** hidroxiazid és a **267a** *cisz*-diazid származékokat izoláltuk 41% és 20%-os hozammal.

Összehasonlítva ezeket az eredményeket a BnEt<sub>3</sub>NCl jelenlétében végrehajtott reakcióval (**11. táblázat, 6. sor**) elmondható, hogy sikeresen elkerültük a haloazid melléktermék képződését, azonban a **267a** vegyület jelentősen nagyobb arányban keletkezett (20% ↔ 8%) a TBACl-hoz viszonyítva. Ez az eredmény azt bizonyítja, hogy a 15C5 alkalmazásával jelentősen megnőtt az azidion koncentrációja a szerves fázisban, ami a **267a** diazid magasabb hozamához vezetett.

**11. táblázat:** Az alkalmazott azid forrás hatásának vizsgálata

| Ssz. | Azid forrás       | Azid mennyisége (ekv.) | Reakcióidő (h) | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Termékek (hozam, %) <sup>b</sup> |                 |      |                 | Termékarány <sup>c</sup>        |
|------|-------------------|------------------------|----------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------|------|-----------------|---------------------------------|
|      |                   |                        |                |                            | 266                              | 267a            | 267b | 246a            |                                 |
| 1    | TMSN <sub>3</sub> | 1                      | 3              | 82                         | -                                | -               | -    | 14              | -                               |
| 2    | TMSN <sub>3</sub> | 1,5                    | 2,5            | 90                         | 4                                | -               | -    | 7               | -                               |
| 3    | TMSN <sub>3</sub> | 3                      | 2              | 100                        | 28                               | 9 <sup>d</sup>  | -    | 13 <sup>d</sup> | <b>267a : 246a =</b><br>40 : 60 |
| 4    | TMSN <sub>3</sub> | 4                      | 2              | 100                        | 23                               | 17 <sup>d</sup> | 10   | 14 <sup>d</sup> | <b>267a : 246a =</b><br>55 : 45 |
| 5    | TMSN <sub>3</sub> | 5                      | 2              | 100                        | 18                               | 21 <sup>d</sup> | 13   | 20 <sup>d</sup> | <b>267a : 246a =</b><br>52 : 48 |
| 6    | NaN <sub>3</sub>  | 3                      | 1,5            | 100                        | 41                               | 8 <sup>d</sup>  | -    | 6 <sup>d</sup>  | <b>267a : 246a =</b><br>58 : 42 |
| 7    | NaN <sub>3</sub>  | 4                      | 0,41           | 100                        | 31                               | 19              | -    | -               | -                               |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 1-5 ekv. azid forrás, 2 ekv. PIFA, 0,2 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. BnEt<sub>3</sub>NCl, 50 ekv. H<sub>2</sub>O, vízmentes DKM, 0 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A termékeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt. <sup>d</sup>Oszlopkromatográfiásan nem elválaszthatók.



### 86. ábra: A hidroxiazidálási reakció koronaéterek jelenlétében

Jóllehet a 18C6 koronaéter nem a nátriumion méretére optimális, azonban szerettük volna kipróbálni, okoz-e valamilyen változást, ha ezt a katalizátort használjuk. A kísérlet során a reakcióidő kicsit hosszabbnak bizonyult (45 perc) mint a 15C5 esetén (15 perc), de még mindig felülmúlta a kvaterner ammóniumsók esetén tapasztaltakat, és a reakcióelegyből csak a **266** hidroxiazidot kaptuk 35%-os hozammal, a diazid képződése csak a vékonyrétegen volt detektálható, az oszlopkromatográfiás tisztítás során már nem tudtuk izolálni.

A koronaéterek alkalmazásával elért pozitív eredmények tükrében a 18-korona-6 fázistranszfer katalizátort választottuk a további kísérleteinkhez, melyek során a hipervalens jódvegyület (**12. táblázat**) és a TEMPO hatását vizsgáltuk.

A PIFA mennyiségének változtatása nem befolyásolta jelentősen a **266** vegyület hozamát (**12. táblázat, 1-3. sor**), egyedül a 2,5 ekvivalens PIFA felhasználásával elvégzett hidroxiazidálás során figyeltük meg a termék hozamának kismértékű csökkenését.

A reakcióidőre azonban jelentős hatással volt a hipervalens jódvegyület mennyisége és minősége is. A PIFA mennyiségének csökkentésével vagy PIDA alkalmazása esetén a reakció lelassult, ráadásul PIDA jelenlétében nem tapasztaltuk a hidroxiazid származék keletkezését, tisztán csak a **267a** *cis*-diazidot izoláltuk közepes hozammal (**12. táblázat, 4. sor**).

A TEMPO mennyiségét 0,05 és 0,3 ekvivalens között változtattuk, azonban ez nem eredményezett számottevő változást a hidroxiazid hozamában. Rövid reakcióidő mellett (25 perc) közepes hozammal (26-36%) kaptuk a **266** vegyületet. A legnagyobb hozamot (36%) 0,3 ekvivalens TEMPO felhasználásával értük el, így ezt állapítottuk meg optimális mennyiségnek.

**12. táblázat:** A hipervalens jódvegyület mennyiségének és minőségének hatása

Reaction scheme showing the conversion of compound **56** to products **266** and **267a**. Reagents:  $\text{NaN}_3/\text{TEMPO}$ , **PIFA vagy PIDA**. Conditions:  $18\text{C6}/\text{H}_2\text{O}$ , vízm. DKM/ $0\text{ }^\circ\text{C}/\text{Ar}$ .

| Ssz.           | PIFA/PIDA mennyisége | Reakcióidő (h) | Konverzió (%)   | Termék (hozam, %)             |
|----------------|----------------------|----------------|-----------------|-------------------------------|
| 1              | 1,5 ekv. PIFA        | 3,5            | 100             | <b>266</b> (35)               |
| 2              | 2 ekv. PIFA          | 0,75           | 100             | <b>266</b> (35)               |
| 3              | 2,5 ekv. PIFA        | 0,75           | 100             | <b>266</b> (27)               |
| 4 <sup>a</sup> | 2 ekv. PIDA          | 3              | 92 <sup>b</sup> | <b>267a</b> (40) <sup>c</sup> |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 3 ekv.  $\text{NaN}_3$ , 1,5-2,5 ekv. hipervalens jódvegyület, 0,2 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. 18C6, 50 ekv.  $\text{H}_2\text{O}$ , vízmentes DKM,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , Ar. <sup>a</sup>TMSN<sub>3</sub> és BnEt<sub>3</sub>NCl alkalmazása mellett. <sup>b</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>c</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100, a tisztán izolált termék hozama.

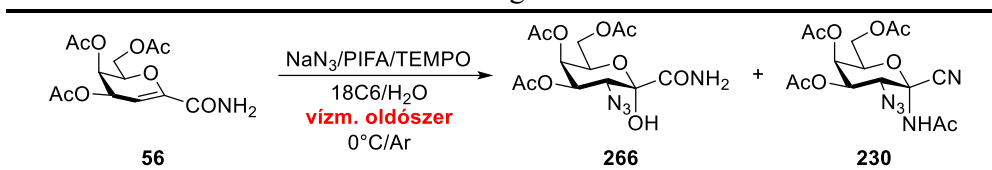
A reagensrendszer utolsó elemeként az oldószer hatását szeretnénk volna tanulmányozni, így vízmentes diklórmetán helyett vízmentes toluolban és acetonitrilben is elvégeztük a reakciót (**13. táblázat**).

Toluol esetén nem történt átalakulás (**13. táblázat, 1. sor**), acetonitrilben viszont rövid idő alatt teljes konverziót tapasztaltunk (**13. táblázat, 2. sor**). A várt **266** vegyületet közepes hozammal kaptuk, mellette a **230** 1-acetamido-2-azido-2-dezoxi- $\alpha$ -D-galaktopiranozil-cianid 22%-os hozammal képződött. Mivel a **266** vegyület csak vizes közegben keletkezhet, így elvégeztük a reakciót víz hozzáadása nélkül is (**13. táblázat, 3. sor**). Ebben az esetben a **266** mennyisége lecsökkent, és a reakció főterméke a **230** acetamido származék lett.

Az optimalizálás utolsó lépéseként az összetett reagensrendszer hatását szeretnénk volna tanulmányozni, így egy-egy reagens szisztematikus elhagyásával végeztük el a reakciókat (**14. táblázat**).

A  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  és PIFA elhagyásával nem tapasztaltunk átalakulást (**14. táblázat, 1-3. sor**), míg TEMPO nélkül (**14. táblázat, 4. sor**) rövid időn belül a kiindulási anyag teljes mennyisége átalakult, viszont csak a **267a,b** 1,2-diazid diasztereomerek keverékét tudtuk izolálni közepes hozammal (37%).

### 13. táblázat: Az oldószer hatásának vizsgálata



| Ssz.           | Oldószer    | Reakcióidő (h)   | Konverzió (%) | Termék (hozam, %) |     |
|----------------|-------------|------------------|---------------|-------------------|-----|
|                |             |                  |               | 266               | 230 |
| 1              | víz. toluol | nincs átalakulás | -             | -                 | -   |
| 2              | víz. ACN    | 0,42             | 100           | 30                | 22  |
| 3 <sup>a</sup> | víz. ACN    | 1,33             | 100           | 13                | 38  |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 3 ekv. NaN<sub>3</sub>, 2 ekv. PIFA, 0,3 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. 18C6, 50 ekv. H<sub>2</sub>O, vízmentes oldószer, 0 °C, Ar. <sup>a</sup>A reakciót víz hozzáadása nélkül végeztük el.

Meglepő módon fázistranszfer katalizátor alkalmazása nélkül is lejátszódott a reakció (**14. táblázat, 5. sor**), és nagyobb hozammal kaptuk a **266** hidroxiazid származékot, mint 18C6 katalizátor jelenlétében (52% ↔ 35%).

Ezek alapján meghatároztuk a hidroxiazidálás optimális körülményeit, amellyel a melléktermékek keletkezése elkerülhető. Az átalakításhoz szükséges reagensek és mennyiségek a következők: 3 ekvivalens NaN<sub>3</sub>, 2 ekvivalens PIFA, 0,3 ekvivalens TEMPO, 50 ekvivalens víz, és vízmentes diklórometán.

A hidroxiazidálást kiterjesztettük az **57** 1-metoxikarbonil- és **58** 1-ciano-glikál származékokra is (**87-88. ábra**). Az optimált körülmények alkalmazásával az **57** glikálból kiindulva 2,5 órás reakcióidő mellett 88%-os hozammal kaptuk a **268** hidroxiazidot, mellette pedig 11%-os hozammal izoláltuk a **269** 1,2-diazidot is (**87. ábra**).

Ugyanezt a reakciót 18C6 jelenlétében is elvégeztük, ugyanis kíváncsiak voltunk, vajon ebben az esetben is alacsonyabb hozammal izoláljuk-e a **268** terméket.

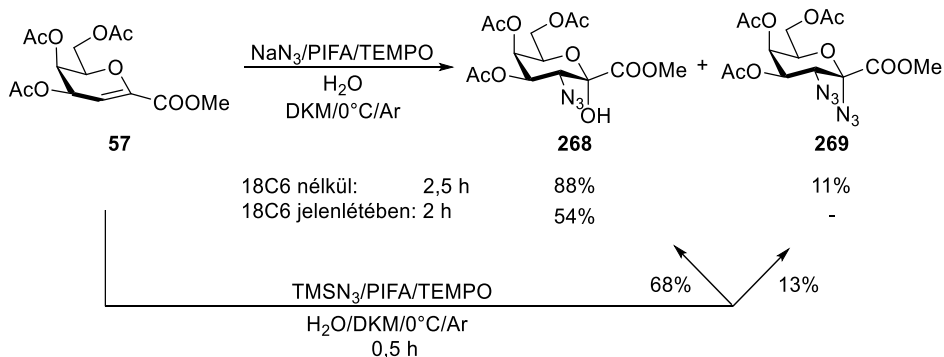
**14. táblázat:** Az alkalmazott reagenskombináció hatásának vizsgálata

56  $\xrightarrow[\text{vízm. DKM, 0}^\circ\text{C/Ar}]{\text{NaN}_3/\text{PIFA/TEMPO, 18C6/H}_2\text{O}}$  266 + 267a + 267b

| Ssz.           | Elhagyott reagens | Reakcióidő (perc) | Konverzió (%) | Termék (hozam, %) |  |      |
|----------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------------|--|------|
|                |                   |                   |               | 266               | 267a                                       | 267b |
| 1              | NaN <sub>3</sub>  | nincs átalakulás  | -             | -                 | -  | -    |
| 2 <sup>a</sup> | H <sub>2</sub> O  | nincs átalakulás  | -             | -                 | -  | -    |
| 3              | PIFA              | nincs átalakulás  | -             | -                 | -  | -    |
| 4              | TEMPO             | 20                | 100           | -                 | 37<br>(267a : 267b = 70 : 30) <sup>b</sup> |      |
| 5              | 18C6              | 75                | 100           | 52                | -  | -    |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 3 ekv. NaN<sub>3</sub>, 2 ekv. PIFA, 0,3 ekv. TEMPO, 0,2 ekv. 18C6, 50 ekv. H<sub>2</sub>O, vízmentes DKM, 0 °C, Ar. <sup>a</sup>A reakcióelegy vékonyréteg-kromatográfias követése alapján. <sup>b</sup>A termékkeverék <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján számolt.

A várakozásoknak megfelelően koronaéttert alkalmazva a reakció gyorsabb volt, és a **268** hidroxiazidot csak 54%-os hozammal tudtuk előállítani.

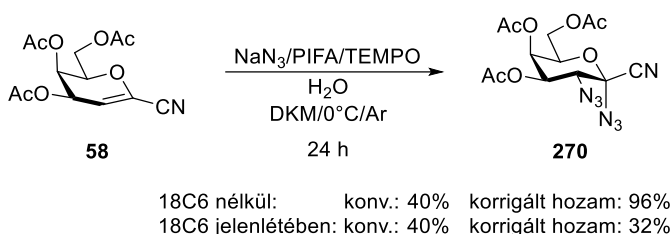


**87. ábra:** *D-lixo* 1-metoxikarbonil szubsztituált glikál hidroxiazidálása

Érdekes módon a **269** *cisz*-diazid termék képződését nem tapasztatuk. A reakciót megismételtük TMSN<sub>3</sub> használata mellett, PTC nélkül is (**87. ábra**). A

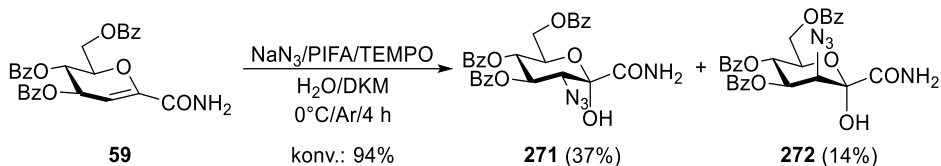
reakcióelegyből, akárcsak NaN<sub>3</sub> azid forrás esetén a **268** és **269** hidroxiazidot és diazidot izoláltuk 0,5 órás reakcióidő mellett 68%-os és 13%-os hozammal.

Az **58** 1-ciano-glikál hidroxiazidálási reakcióját kétféle összeállításban vizsgáltuk (**88. ábra**). A reakciók sebességében nem tapasztaltunk változást 18C6 jelenlétében vagy anélkül, ellenben az izolált korrigált hozamokban jelentős különbség mutatkozott. Fázistranszfer katalizátor nélkül kiváló hozammal kaptuk a **270** 1,2-*cis*-diazidot, míg koronaéter jelenlétében csak alacsony hozammal képződött.



### 88. ábra: D-lixo 1-Ciano szubsztituált glikál hidroxiazidálása

A *D-arabino* konfigurációjú glikálok PTC alkalmazása nélkül végeztük el a hidroxiazidálási reakciót, mivel a *D-lixo* konfigurációjú származékok esetén sokkal nagyobb izolált (korrigált) hozamokat tudunk elérni koronaéter nélkül.



### 89. ábra: D-Arabino konfigurációjú 1-karbamoil szubsztituált glikál hidroxiazidálása

Az **59** 1-karbamoil szubsztituált *D-arabino* konfigurációjú glikál hidroxiazidálása során a **271** *D-glüko* és **272** *D-manno* konfigurációjú hidroxiazidokat kaptuk közepes, illetve alacsony hozammal (**89. ábra**).

A **60** 1-metoxikarbonil szubsztituált származék reakciójában oszlopkromatográfiásan nem elválasztható termékkeverék keletkezett, míg a **61** 1-ciano-glikál esetén nem történt átalakulás.

### 3.3.5. A hidroxiazidált termékek szerkezetvizsgálata

Az előállított és izolált termékek szerkezetét IR, MS és NMR spektroszkópiai módszerek együttes alkalmazásával határoztuk meg.

A **266**, **268**, **271** és **272** vegyületekben található azid- és hidroxil csoportok jelenlétére egyértelmű bizonyítékként szolgáltak a funkciós csoportok karakterisztikus vegyértékrezgései, melyek  $\sim 2120\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{N}_3}$ ) és  $\sim 3450\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{OH}}$ ) hullámszámnál találhatók. A diazid és haloazid származékok (**237a**, **246a**, **267a**, **267b**, **269**, **270**) IR spektrumában ugyanúgy feltűnt az azid funkció jellemző karakterisztikus sávja, azonban a OH vegyértékrezgéséhez tartozó sáv eltűnt.

A hidroxiazidálási reakciókból nyert **237a** brómazid és **246a** klórazid származékok spektrumai megegyeztek a haloazidálások során előállított vegyületek spektrumaival.

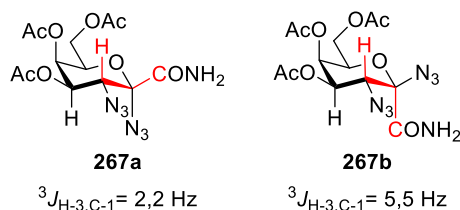
A cukorgyűrű  $^5\text{C}_2(\text{D})$  konformációját és a C-3 konfigurációját a  $^1\text{H}$  NMR spektrumok vicinális csatolási állandóiból határoztuk meg. A termékekben található funkciós csoportok pozíciójára vonatkozó információkat szintén a  $^1\text{H}$  NMR spektrumból állapítottuk meg. A **266**, **268**, **271** és **272** hidroxiazid származékok esetén a hidroxil csoport helyzetére a H-3 és a OH csoport jeleinek multiplicitásából következtettünk: a H-3 protonok dublettjei  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 10 - 11\text{ Hz}$ -es (**266**, **268**, **271** vegyületek esetén) és  $^3J_{\text{H-3,H-4}} = 3,1\text{ Hz}$ -es (**272**) csatolási állandóval, valamint a hidroxil csoportok protonjainak széles szinglett jelei egyértelműen arra utaltak, hogy az azid csoportok a C-3, míg a hidroxil csoportok a C-2 szénatomhoz kapcsolódnak.

Ezt a konstitúciót igazolni tudtuk a termékek C-2 és C-3 atomjaihoz tartozó kémiai eltolódások összehasonlításával is (**15. táblázat**). A **267a,b**, **269** és **270** diazidok esetén a C-2 atomok  $\sim 90\text{ ppm}$ , míg a C-3 atomok  $\sim 60\text{ ppm}$  kémiai eltolódásnál találhatók, és ez összhangban van a **246a**, **266** és **268** klór- és hidroxiazidok C-3 jeleinek kémiai eltolódás értékeivel ( $\sim 60\text{ ppm}$ ). Ezzel pedig bizonyítani lehet az  $\text{N}_3$  csoport helyzetét.

A **271** és **272** benzoilezett származékok C-2 jelei jó összhangban vannak a **246a**, **266** és **268** vegyületek C-2 eltolódás értékeivel ( $\sim 95\text{ ppm}$ ), azonban a benzoil csoportok jelenlétének köszönhetően a C-3 jelek  $\sim 4\text{ ppm}$  értékkel nagyobb kémiai eltolódásnál találhatóak, mint az acetilezett származékok esetén.

Az előállított vegyületek anomer centrumaihoz nem kapcsolódnak protonok, így ezeknek a szénatomoknak a konfigurációját HSQMBC kísérletek segítségével határoztuk meg. A **267a** és **267b** diazidok anomer centrumának konfigurációját a háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók ( $^3J_{\text{H-3,C-1}}$ ) meghatározásával állapítottuk meg (**90. ábra**, **15. táblázat**). A **267a** vegyületben a H-3 és C-1 atomok gauche relatív helyzetben, míg a **267b** diazidban *transz*-

diaxiális helyzetben vannak, és a várakozásunknak megfelelően a gauche helyzet esetén kisebb csatolási állandót mértünk, mint a *transz*-diaxiális állás esetén.



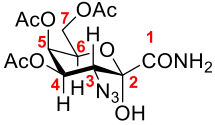
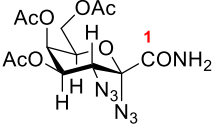
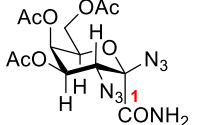
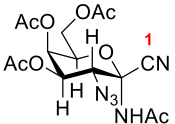
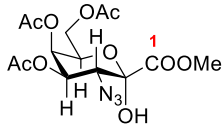
**90. ábra:** Háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók a H-3 és C-1 atomok között

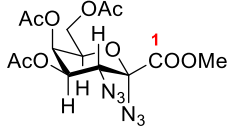
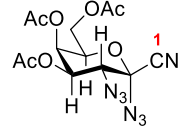
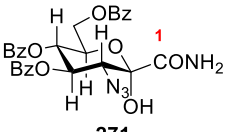
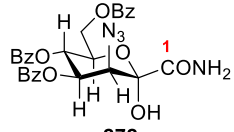
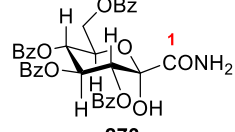
A **267a** és **267b** diazidokon kívül a többi vegyület esetén csak egy sztereoiszomert izoláltunk, azonban a mért  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  csatolási állandók (1,9 - 2,5 Hz) egyértelműen igazolják az anomer centrum  $\alpha(\text{D})$  konfigurációját (**15. táblázat**).

A  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  csatolási állandók meghatározásán túlmenően a H-4 és H-6 protonok kémiai eltolódásainak összehasonlítása is megerősíti az anomer centrum konfigurációját (**15. táblázat**). A **267a** vegyület esetén (a CONH<sub>2</sub> csoport ekvatoriális térállású) a H-4 proton jele ~5,1 ppm, a H-6 proton jele pedig ~4,4 ppm kémiai eltolódásnál található.

Ezzel szemben a **267b** vegyület esetén (a CONH<sub>2</sub> csoport axiális térállású) a H-4 és H-6 protonok jelei ~0,4-0,6 ppm-mel magasabb kémiai eltolódásnál találhatók. Az acetil védett **237a**, **246a**, **266**, **268**, **269** és **270** vegyületek H-4 és H-6 jelei jól korrelálnak a **267a** esetén mért értékekkel (**15. táblázat**), ezzel is igazolva a karbamoil (**237a**, **246a**, **266**), a metoxikarbonil (**268**, **269**) és a nitril (**270**) csoportok ekvatoriális állását.

15. táblázat: A 230, 266-272 vegyületek karakterisztikus NMR adatai ( $\delta$ ,  $^3J$ )

|                      | <br>266 |               |             |       |       | <br>267a |              |          |       |       | <br>267b |              |             |       |       |
|----------------------|--|---------------|-------------|-------|-------|--|--------------|----------|-------|-------|---|--------------|-------------|-------|-------|
|                      | H-3  | H-4           | H-6         | C-2   | C-3   | H-3  | H-4          | H-6      | C-2   | C-3   | H-3   | H-4          | H-6         | C-2   | C-3   |
| $\delta$ (ppm)       | 3,83   | 5,38          | 4,47        | 95,43 | 60,02 | 3,98   | 5,14         | 4,37     | 90,49 | 60,19 | 3,96  | 5,70         | 4,83        | 89,46 | 61,36 |
| $^3J_{H,H}$ (Hz)     | 10,8   | 10,8;<br>3,3  | 6,6;<br>1,2 | -     | -     | 10,7   | 10,6;<br>3,1 | 6,30     | -     | -     | 10,6  | 10,7;<br>3,2 | 6,5;<br>1,2 | -     | -     |
| $^3J_{H-3,C-1}$ (Hz) |  |               | 2,2         |       |       |  |              | 2,2      |       |       |   |              | 5,5         |       |       |
|                      | <br>230 |               |             |       |       | <br>268 |              |          |       |       |   |              |             |       |       |
|                      | H-3  | H-4           | H-6         | C-2   | C-3   | H-3  | H-4          | H-6      | C-2   | C-3   |   |              |             |       |       |
| $\delta$ (ppm)       | 4,32   | 5,12          | 4,22 – 4,13 | 78,29 | 60,73 | 4,00-<br>4,19  | 5,37         | 4,48     | 95,65 | 58,40 |   |              |             |       |       |
| $^3J_{H,H}$ (Hz)     | 10,9   | 10,9;<br>3,30 | -           | -     | -     | -  | 11,0; 3,3    | 6,7; 1,5 | -     | -     |   |              |             |       |       |
| $^3J_{H-3,C-1}$ (Hz) |  |               | 2,1         |       |       |  |              | 2,4      |       |       |   |              |             |       |       |

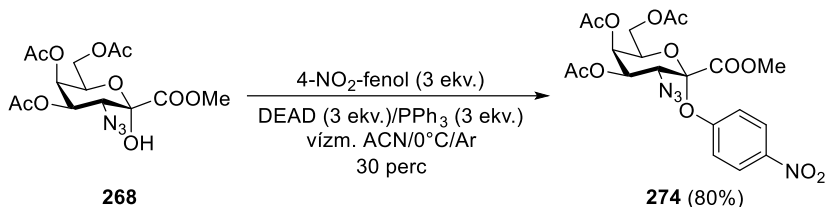
|   |   |            |                   |            |            |   |              |                     |            |            |   |            |            |            |
|---|---|------------|-------------------|------------|------------|---|--------------|---------------------|------------|------------|---|------------|------------|------------|
|   |  <p style="text-align: center;"><b>269</b></p> |            |                   |            |            |  <p style="text-align: center;"><b>270</b></p> |              |                     |            |            |   |            |            |            |
|   | <b>H-3</b>  | <b>H-4</b> | <b>H-6</b>        | <b>C-2</b> | <b>C-3</b> | <b>H-3</b>  | <b>H-4</b>   | <b>H-6</b>          | <b>C-2</b> | <b>C-3</b> |   |            |            |            |
| <b>δ (ppm)</b>                              | 4,26  | 5,17       | 4,36              |            |            | 4,08  | 5,15         | 4,37                | 87,44      | 59,94      |   |            |            |            |
| <b><sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> (Hz)</b>     | 11,0  | 10,9; 3,2  | 6,01              | -          | -          | 10,7  | 10,7;<br>3,1 | 7,2; 5,9;<br>1,4    | -          | -          |   |            |            |            |
| <b><sup>3</sup>J<sub>H-3,C-1</sub> (Hz)</b> |   |            | -                 |            |            |   |              | 2,5                 |            |            |   |            |            |            |
|   |  <p style="text-align: center;"><b>271</b></p> |            |                   |            |            |  <p style="text-align: center;"><b>272</b></p>  |              |                     |            |            |  <p style="text-align: center;"><b>273</b></p> |            |            |            |
|   | <b>H-3</b>  | <b>H-4</b> | <b>H-6</b>        | <b>C-2</b> | <b>C-3</b> | <b>H-3</b>  | <b>H-4</b>   | <b>H-6</b>          | <b>C-2</b> | <b>C-3</b> | <b>H-3</b>  | <b>H-4</b> | <b>H-6</b> | <b>C-2</b> |
| <b>δ (ppm)</b>                              | 3,71  | 6,00       | 4,68<br>-<br>4,61 | 95,35      | 64,03      | 4,39  | 6,06         | 4,56                | 94,78      | 63,68      | 5,67  | 6,22       | 4,70       | 94,47      |
| <b><sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> (Hz)</b>     | 10,2  | 9,9        | -                 | -          | -          | 3,1   | 10,0,<br>3,2 | 9,3;<br>4,5;<br>2,6 | -          | -          | 9,9   | 9,6        | 2,8        | -          |

ref. [196]

A **271** és **272** benzoil védőcsoporttal védett hidroxiazidok kloroformban rosszul oldódtak, így nem tudtunk belőlük kellően tömény oldatot készíteni a HSQMBC mérésekhez. Így ezen vegyületek anomer centrumának konfiguráció-meghatározásához a már ismert szerkezetű **237a**, **246a**, **266**, **267a**, **268**, **269** és **270** vegyületek H-4 és H-6 atomjainak kémiai eltolódását vettük alapul. A H-6 protonok jelei hasonló tartományban találhatóak (~4,5 ppm), azonban a benzoilezett származékok H-4 jelei a benzoil csoportok anizotróp effektusa miatt körülbelül 0,6 ppm-mel magasabb kémiai eltolódásnál (6 ppm ↔ ~5,4 ppm) találhatóak, mely adatok megegyeznek a **273** referenciavegyület vázprotonjainak eltolódás értékeivel [196].

### 3.3.6. A hidroxiazidált termékek átalakíthatóságának vizsgálata

Az előállított **268** hidroxiazidot 4-nitrofenollal Mitsunobu reakcióban [197] szerettük volna a megfelelő *O*-glikoziddá alakítani (**91. ábra**). Ehhez a kiindulási szénhidrátot (**268**) DEAD/PPH<sub>3</sub> jelenlétében reagáltattuk 4-nitrofenollal 0 °C-on. A reakció rövid idő alatt teljesen lejártszódot, és az oszlopkromatográfias tisztítást követően 80%-os hozammal kaptuk a **274** *O*-glikozidot.

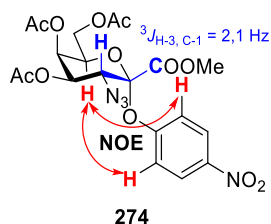


**91. ábra:** A **268** hidroxiazid Mitsunobu reakciója

A Mitsunobu reakcióban előállított **274** *O*-glikozid anomer centrumának konfigurációját az előzőekhez hasonlóan HSQMBC mérés segítségével határoztuk meg. A <sup>3</sup>J<sub>H-3,C-1</sub> csatolási állandó 2,1 Hz-nek adódott, ami a COOMe csoport ekvatoriális helyzetét jelzi.

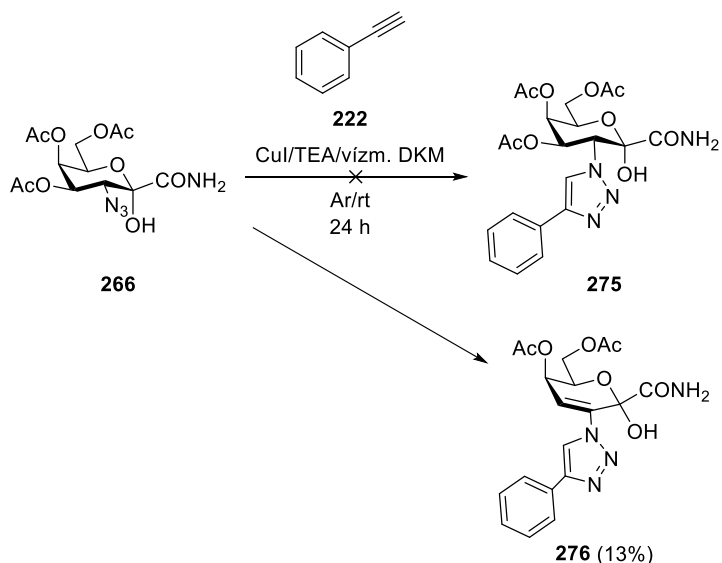
Ezen kívül NOE méréseket is végeztünk, és a cukorgyűrű H-6, valamint a 4-nitrofenol gyűrű H-2'/H-6' atomjai között detektált NOE effektus egyértelmű bizonyíték az anomer centrum α(D) konfigurációjára (**92. ábra**).

Mivel a hidroxiazidálás során előállított termékek mindegyike tartalmaz azid funkciót, így kézenfekvő megoldásnak tűnt az azid-alkin cikloaddíciós reakció alkalmazhatóságának vizsgálata is (**93. ábra**).



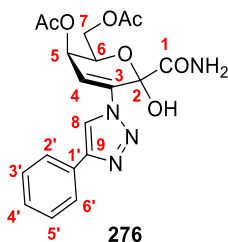
**92. ábra:** A detektált NOE effektus és a HSQMBC mérésből meghatározott csatolási állandó

A **266** hidroxiazid származék és fenilacetilén CuI és TEA jelenlétében végbemenő reakciójából azonban nem sikerült izolálnunk a várt **275** 1,4-diszubsztituált triazolt. Helyette a **276** telítetlen származékot tudtuk azonosítani a tisztítási lépést követően.



**93. ábra:** A **266** hidroxiazid reakciója klikk körülmények között

A **276** telítetlen származék szerkezetét NMR és MS módszerek együttes alkalmazásával határoztuk meg. Ebben az esetben az NMR spektrum arra engedett következtetni, hogy a vegyület telítetlen, és egy nem teljesen szubsztituált kettős kötést tartalmaz.

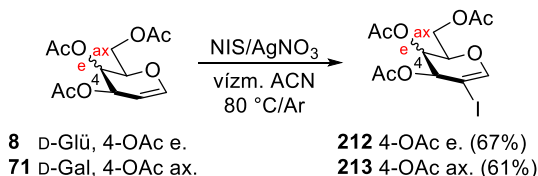


**94. ábra:** A **276** 3,4-telítetlen származék szerkezete

A vegyület  $^1\text{H}$  NMR spektrumában a H-4 és H-5 hidrogének közötti csatolási állandó értéke ( $^3J_{\text{H-4,H-5}} = 6,2$  Hz) a molekula félszék konformációjára utalt, míg a kettős kötés helyzetét és szubsztituáltságát a csatolások mellett a  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumban 92 ppm, 119 ppm és 137 ppm kémiai eltolódásnál lévő jelek is bizonyították, melyek a kvaterner C-2, a „protonált” C-4 és kvaterner C-3 atomokhoz tartoznak.

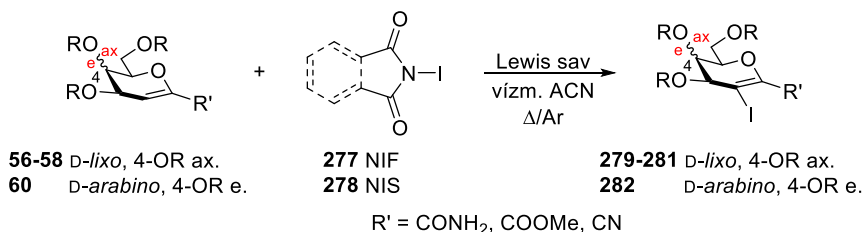
### 3.4. 2-Jód- és 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok előállítása

A 2-jódglikálok szintézisét a Vankar és Dharuman által kidolgozott egy lépéses módszer alapján végeztük el (**95. ábra**) [162]. A **8** és **71** glikálokat  $\text{AgNO}_3$  promóter jelenlétében *N*-jódzucsukcinimiddel reagáltattuk, és a tisztítást követően közepes - jó hozammal izoláltuk a **212**, **213** származékokat.



**95. ábra:** 2-jódglikálok előállítása Vankar és Dharuman nyomán

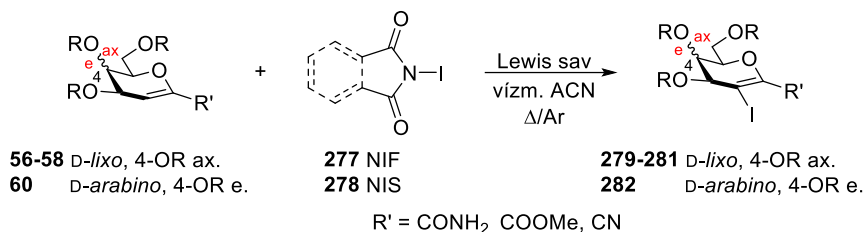
A 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok szintézisére az irodalomban megtalálható körülményeket alapul véve [165] kidolgoztunk egy eljárást, és közepes - jó hozammal kaptuk a **279-282** 2-jód-1-C-szubsztituált glikálokat (**96. ábra**) [198].



**96. ábra:** 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok előállítása

A reakciókban jódforrásként *N*-jódftálimidet (**277**) vagy *N*-jód-szukcinimidet (**278**), míg Lewis savként AgNO<sub>3</sub>-ot vagy TMSOTf-ot alkalmaztunk. A Lewis sav minőségétől függően 60 vagy 80 °C-on végeztük a reakciókat (**16. táblázat**).

**16. táblázat:** 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok szintézise [198]



| Ssz. | Glikál    | R  | R'                | Körülmények                    | Termék (hozam, %) |
|------|-----------|----|-------------------|--------------------------------|-------------------|
| 1    | <b>56</b> | Ac | CONH <sub>2</sub> | NIF/AgNO <sub>3</sub> /80°C/1h | <b>279</b> (60)   |
| 2    | <b>57</b> | Ac | COOMe             | NIS/AgNO <sub>3</sub> /80°C/6h | <b>280</b> (80)   |
| 3    | <b>58</b> | Ac | CN                | NIS/TMSOTf/60°C/4,5h           | <b>281</b> (77)   |
| 4    | <b>60</b> | Bz | COOMe             | NIF/TMSOTf/60°C/0,75h          | <b>282</b> (87)   |

Reakciókörülmények: 1 ekv. glikál, 2-2,8 ekv. NIF/NIS, 0,8-1 ekv. AgNO<sub>3</sub>, vízm. ACN, 60 vagy 80 °C.

### 3.5. 2-Jód- és 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok palládium-katalizált kapcsolási reakciói

#### 3.5.1. Sonogashira keresztkapcsolás

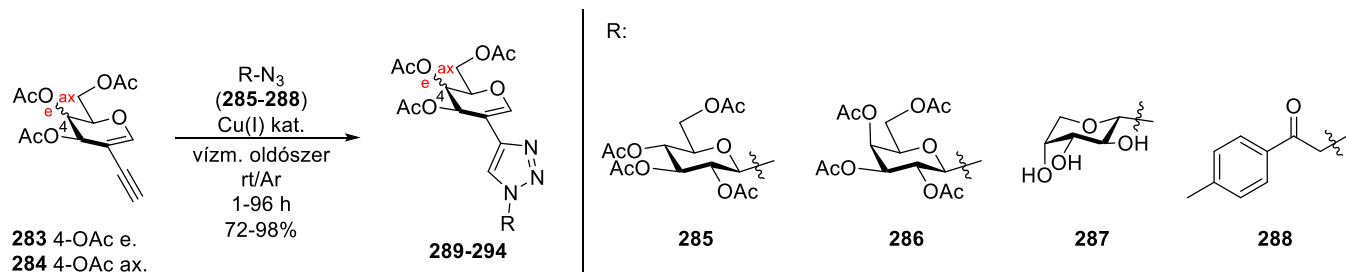
##### 3.5.1.1. 2-Jódglikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciója

Mint az irodalmi bevezetőben is bemutattuk [54, 170], a Sonogashira keresztkapcsolás lehetőséget nyújt 2-etinilglikálok előállítására, melyekből azidokkal CuAAC reakcióban 1,4-diszubsztituált-1,2,3-triazolokhoz juthatunk.

A **212**, **213** 2-jódglikálokat (**97. ábra**) TMS-acetilénnel Sonogashira körülmények között reagáltattuk [54], majd TBAF alkalmazásával eltávolítottuk a trimetilszilil csoportot, így jutva a **283**, **284** 2-etinilglikálokhoz.

Az előállított **283** és **284** acetilén származékokat Cu(I)-katalizált azid-alkin klikk reakcióban többféle aziddal (**285-288**) reagáltattuk, és jó - kiváló hozammal kaptuk a várt **289-294** triazolokat (**17. táblázat**).

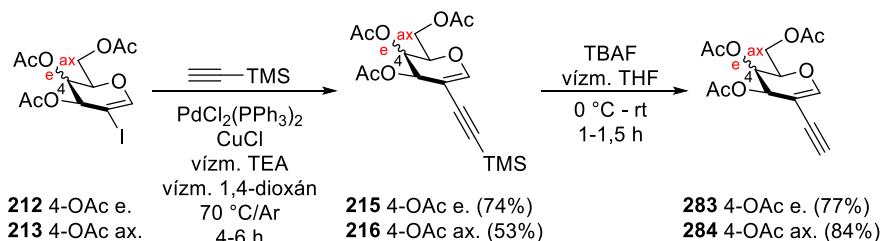
**17. táblázat:** 2-etilglikálok CuAAC reakciója azidokkal



| Ssz. | Katalizátorrendszer   | Acetilén   | Azid       | Idő (h) | Termék (hozam, %) |
|------|---|------------|------------|---------|-------------------|
| 1    |   |            | <b>285</b> | 1       | <b>289</b> (86)   |
| 2    | Cu(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> COO <sup>-</sup> )/vízm. DKM/rt | <b>283</b> | <b>286</b> | 5,5     | <b>290</b> (98)   |
| 3    |   |            | <b>287</b> | 48      | <b>291</b> (72)   |
| 4    |   |            | <b>285</b> | 96      | <b>292</b> (80)   |
| 5    | CuCl/TEA/vízm. DKM/rt   | <b>284</b> | <b>286</b> | 96      | <b>293</b> (88)   |
| 6    |   |            | <b>287</b> | 48      | <b>294</b> (92)   |
| 7    | CuCl/TEA/vízm. DKM/rt   |            |            |         |                   |
| 8    | CuCl/TEA/vízm. DKM/50°C   | <b>283</b> | <b>288</b> | 24      | nincs átalakulás  |
| 9    | CuCl/TEA/PPh <sub>3</sub> /vízm. DKM/rt   |            |            |         |                   |

Reakciókörmények: 1 ekv. glikál, 1 ekv. azid, 10 mol% Cu(I) katalizátor, (1 ekv. TEA), vízmentes DKM, Ar, 25 °C.

Egyedül a **288**  $\alpha$ -azidoketon származék esetén nem tapasztaltunk átalakulást az alkalmazott körülmények között (**17. táblázat, 7-9. sor**).

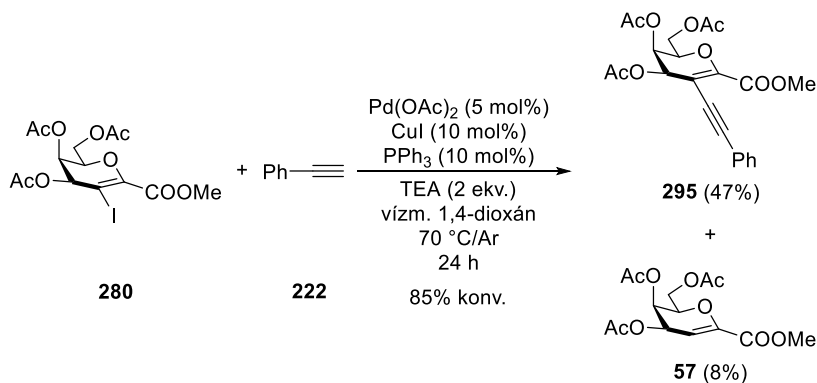


**97. ábra:** 2-etinilglikálok előállítása 2-jódglikálokból kiindulva

### 3.5.1.2. 2-Jód-1-C-szubsztituált glikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciója

#### 3.5.1.2.1. A keresztkapcsolási reakció körülményeinek optimalizálása [199]

A nemszubsztituált 2-jódglikálokból előállított triazolok szintézisét követően a 2-jód-1-C-szubsztituált glikálokból (**279-282**) kiindulva is szeretnénk volna megvalósítani a megfelelő triazolok szintézisét. Az irodalomban kevés példa található 2-halo-1-C-szubsztituált glikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakcióira [165, 167], így modellként a **280** 2-jód-1-metoxikarbonil szubsztituált glikál kapcsolását tanulmányoztuk fenilacetilénnel (**222**) (**98. ábra**).

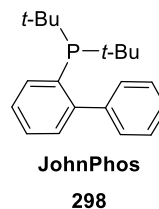
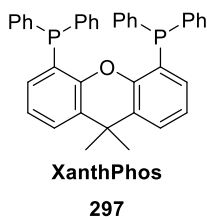
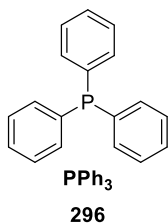
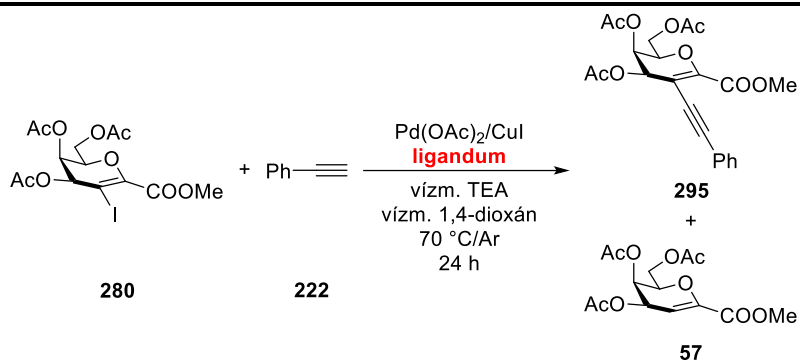


**98. ábra:** A **280** 2-jód-1-metoxikarbonil szubsztituált glikál Sonogashira kapcsolása fenilacetilénnel

A reakció során klasszikus Sonogashira körülményeket alkalmaztunk (**98. ábra**, Pd prekatalizátor, Cu(I) társkatalizátor), és 24 óra elteltével 85%-os konverzió mellett 47%-os korrigált hozammal izoláltuk a **295** kapcsolt terméket, valamint alacsony hozammal (8%) az **57** dehalogénezett glikál keletkezését is tapasztaltuk (**98. ábra**).

Ezen eredmény ismeretében a reakciókörülmények optimalizálása mellett döntöttünk a konverzió és az izolált hozam növelése, valamint a melléktermékként keletkező dehalogénezett glikál képződésének elkerülése érdekében (**18. táblázat**).

**18. táblázat:** A keresztkapcsolási reakciók során alkalmazott ligandumok vizsgálata



| Ssz. | Ligandum         | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1    | PPh <sub>3</sub> | 85                         | <b>295</b> (47) + <b>57</b> (8)  |
| 2    | XanthPhos        | 47                         | <b>295</b> (55)                  |
| 3    | JohnPhos         | -                          | -                                |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. fenilacetilén, 0,05 ekv. (5 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,1 ekv. (10 mol%) CuI, 0,1 ekv. (10 mol%) ligandum, 2 ekv. TEA, vízmentes dioxán, 70 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

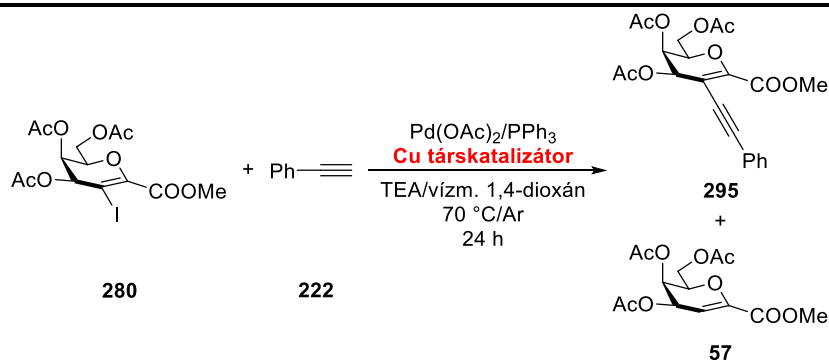
Elsőként nagyobb térkitöltésű ligandumokkal vizsgáltuk a reakció lefutását, ugyanis a foszfin ligandumok szerkezete és térkitöltése jelentős hatással lehet a kapcsolási reakciók hatékonyságára [200]. A trifenilfoszfint (**296**) XanthPhosra (**297**) cserélve jelentősen alacsonyabb konverziót (47%), de a korrigált hozam kis mértékű növekedését (55%) tapasztaltuk (**18. táblázat, 2. sor**). Ezzel szemben, ha a bifenil egységet tartalmazó JohnPhos (**298**) ligandumot alkalmaztuk, 24 óra elteltével sem tapasztaltunk átalakulást a reakcióban (**18. táblázat, 3. sor**). Fontos

megjegyezni, hogy abban az esetben, ha a hozamot nem korrigáltuk volna a konverzióval, akkor a XanthPhos (**297**) esetén mindösszesen csak 26%-os hozammal izoláltuk volna a kapcsolt terméket.

Az itt bemutatott vegyületeken túl számos más, hasonló szerkezeti egységeket tartalmazó ligandum létezik a piacon, azonban úgy döntöttük, hogy a körülmények további paramétereinek változtatásával kísérjük meg a konverzió és a hozam növelését.

Az optimalizálás következő lépéseként a Cu(I) társzkatalizátor hatását vizsgáltuk (**19. táblázat**). Megfigyeltük, hogy ha a CuI-t CuCl-ra cseréltük (**19. táblázat, 2. sor**), a konverzió ugyan kis mértékben csökkent (85% → 70%), azonban a **295** termék izolált korrigált hozama jelentős mértékben nőtt (47% → 80%).

**19. táblázat:** A kapcsolási reakciók során alkalmazott Cu(I) társzkatalizátor vizsgálata



| Ssz. | Cu katalizátor | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|----------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1    | CuI            | 85                         | <b>295</b> (47) + <b>57</b> (8)  |
| 2    | CuCl           | 70                         | <b>295</b> (80) + <b>57</b> (5)  |
| 3    | -              | 71                         | <b>295</b> (46) + <b>57</b> (8)  |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. fenilacetilén, 0,05 ekv. (5 mol%) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 0,1 ekv. (10 mol%) Cu társzkatalizátor, 0,1 ekv. (10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. TEA, vízmentes dioxán, 70 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

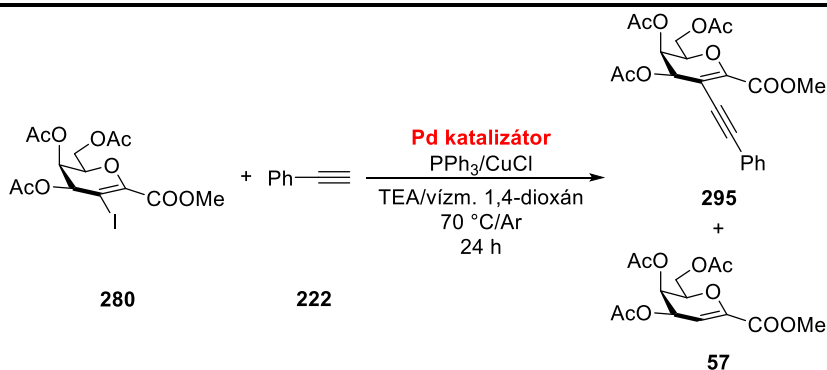
Mivel az irodalomban ismertek rézmentes Sonogashira keresztkapcsolási reakciók is [171], így a reakciót elvégeztük rézmentes körülmények között is, és ahogy az látható (**19. táblázat, 3. sor**), réz(I) só jelenléte nélkül is lejátszódott a kapcsolás, igaz a **295** acetilén származék csak közepes korrigált hozammal volt

izolálható. Ezen eredmények alapján a kísérletsorozat további lépéseit CuCl felhasználásával végeztük.

A palládium katalizátorok tekintetében Pd(II) és Pd(0) oxidációs állapotú formákkal is végeztünk kísérletet, melyeket a **20. táblázatban** foglaltunk össze. Konverzió tekintetében a PdCl<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> és Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> katalizátorrendszer tűnt kiemelkedőnek (**20. táblázat, 2. és 4. sor**), a korrigált hozam értéke azonban a Pd(0) formát tartalmazó trisz(dibenzilidénaceton)-dipalládium katalizátor esetén volt a legnagyobb (99%). Ebben az esetben ligandummentes körülmények között is elvégeztük a keresztkapcsolási reakciót (**20. táblázat, 5. sor**), ám ekkor csak jóval alacsonyabb konverzióval és korrigált hozammal kaptuk a kapcsolt terméket.

A Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> katalizátor további előnye, hogy a reakcióban nem keletkezett izolálható mennyiségben az **57** dehalogénezett glikál, valamint összetételének köszönhetően elegendő csak 2,5 mol%-ban alkalmazni.

**20. táblázat:** A palládium forrás hatásának vizsgálata a kapcsolási reakcióra



| Ssz. | Ligandum         | Pd-katalizátor                                     | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|------------------|--|----------------------------|----------------------------------|
| 1    | PPh <sub>3</sub> | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | 70                         | <b>295</b> (80)                  |
| 2    | PPh <sub>3</sub> | PdCl <sub>2</sub>                                  | 91                         | <b>295</b> (56)                  |
| 3    | -                | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 51                         | <b>295</b> (5) + <b>57</b> (21)  |
| 4    | PPh <sub>3</sub> | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>c</sup>    | 88                         | <b>295</b> (99)                  |
| 5    | -                | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> <sup>c</sup>    | 36                         | <b>295</b> (39) + <b>57</b> (6)  |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. fenilacetilén, 0,05 ekv. (5 mol%) Pd katalizátor, 0,1 ekv. (10 mol%) CuCl, 0,1 ekv. (10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. TEA, vízmentes dioxán, 70 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A katalizátor mennyisége 2,5 mol%.

A kísérletsorozat következő lépésében a keresztkapcsolási reakcióban leghatékonyabban alkalmazható bázist kerestük (**21. táblázat**). A felhasznált szerves és szervetlen bázisok közül a kálium-karbonát esetén tapasztaltunk kiemelkedő konverzió értéket (**21. táblázat, 3. sor**), és egyik bázis alkalmazásakor sem izoláltuk az oszlopkromatográfiás tisztítás során az **57** dehalogénezett glikált.

**21. táblázat:** A bázis hatásának vizsgálata a Sonogashira keresztkapcsolási reakcióra

| Ssz. | Bázis                           | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1    | TEA                             | 88                         | 99                               |
| 2    | DIPA                            | 83                         | 99                               |
| 3    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 96                         | 98                               |
| 4    | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 80                         | 67                               |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. fenilacetilén, 0,025 ekv. (2,5 mol%) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 0,1 ekv. (10 mol%) CuCl, 0,1 ekv. (10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. bázis, vízmentes dioxán, 70 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

Az optimalizálás utolsó lépéseként az oldószer változtatásával foglalkoztunk, és a korábbiakban alkalmazott 1,4-dioxánt (**22. táblázat, 1. sor**) DMF-ra és toluolra cseréltük (**22. táblázat, 2-3. sor**).

DMF-ban az addigi 24 órás reakcióidő jelentősen lecsökkent, 3 óra elteltével a reakció VRK-ás követésekor teljes konverziót tapasztaltunk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően azonban csak 60%-os hozammal tudtuk izolálni a várt **295** kapcsolt terméket. Erre magyarázatot adhatnak a reakcióelegyben detektált startvonalai bomlástermékek, melyeket nem izoláltunk a tisztítás során.

Az apoláris, aprotikus toluol esetén (**22. táblázat, 3. sor**) szintén csak kisebb izolált hozammal tudtuk előállítani a **295** vegyületet, így a kapcsolás oldószereként a vízmentes dioxánt választottuk.

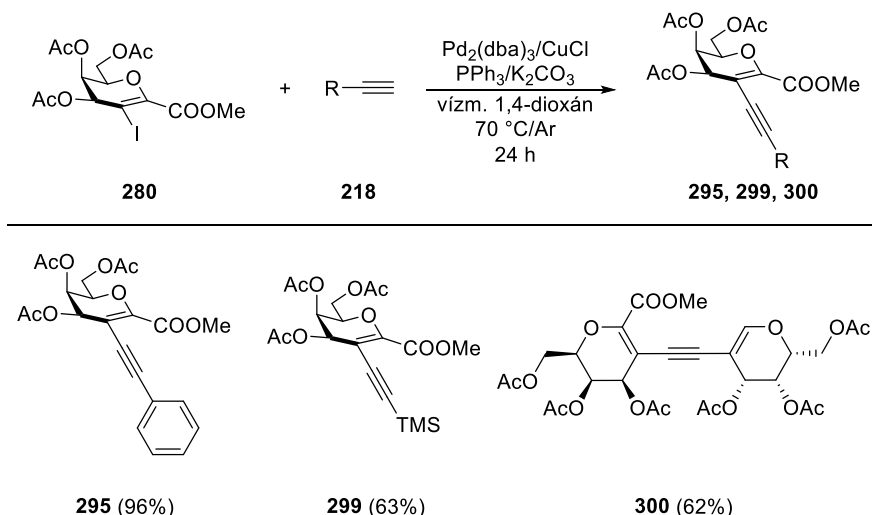
## 22. táblázat: Az alkalmazott oldószer hatásának vizsgálata

| Ssz.           | Oldószer | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|----------------|----------|----------------------------|----------------------------------|
| 1              | dioxán   | 96                         | 98                               |
| 2 <sup>c</sup> | DMF      | 100                        | 60                               |
| 3              | toluol   | 100                        | 77                               |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglükál, 2 ekv. fenilacetilén, 0,025 ekv. (2,5 mol%) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 0,1 ekv. (10 mol%) CuCl, 0,1 ekv. (10 mol%) PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes oldószer, 70 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100. <sup>c</sup>A reakcióidő 3 óra.

### 3.5.1.2.2. A keresztkapcsolási reakció kiterjesztése

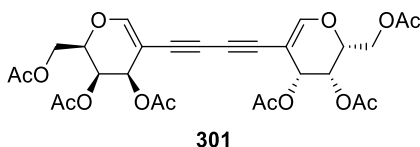
Az előző fejezetben bemutatott optimalizálási kísérletsorozat során meghatároztuk a reakció körülményeit: 2 ekv. terminális alkin, 2,5 mol% Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 10 mol% CuCl, 10 mol% PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes 1,4-dioxán, 70 °C.



**99. ábra:** A **280** jódglükál Sonogashira keresztkapcsolása terminális alkinekkel

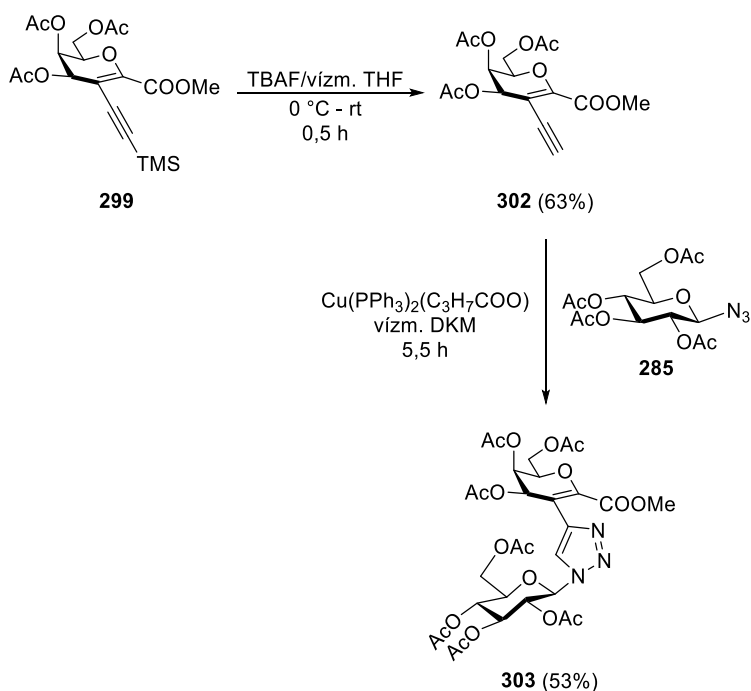
Az optimált körülmények között a fenilacetilénen (**222**) kívül trimetilszilil-acetilénnel (**218**: R = TMS) és a **284** 2-etinilgalaktállal is elvégeztük a

keresztkapcsolási reakciót (**99. ábra**). A kapcsolás során 24 óra elteltével teljes konverziót tapasztaltunk, és közepes hozammal izoláltuk a **299**, **300** diszubsztituált acetilén származékokat.



**100. ábra:** A Sonogashira keresztkapcsolás melléktermékeként keletkező Glaser kapcsolt termék szerkezete

A **284** 2-etinilgalaktállal elvégzett Sonogashira reakcióban a **300** pszeudodiszacharid mellett a **100. ábrán** látható **301** Glaser kapcsolt termék keletkezését is tapasztaltuk 30%-os hozammal. A terminális alkinok homokapcsolása oxidatív körülmények között megy végbe, így a **301** termék képződésének legvalószínűbb magyarázata, hogy a reakció során nem sikerült biztosítani a teljesen oxigénmentes közeget.



**101. ábra:** 1,4-diszubsztituált triazol előállítás 1-C-szubsztituált glikálból

A **299** trimetilszilil-acetilén származékról TBAF felhasználásával eltávolítottuk a trimetilszilil csoportot, majd a **285** 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\beta$ -D-glükopiranozil-aziddal Cu(I) katalizált azid-alkin klikk reakcióban a **303** triazolá

alakítottuk, mely vegyületet közepes hozammal izoláltuk a reakcióelegyből (**101. ábra**).

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR és MS mérések segítségével igazoltuk. A triazolok (**289-294, 303**) és a pszeudodiszacharidok (**300, 301**) teljes jelhozzárendeléséhez 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) technikákat alkalmaztuk, melyek lehetővé tették a konnektivitás meghatározását, a vázprotonok és a szénatomok teljes asszignációját.

### 3.5.2. Heck-reakció

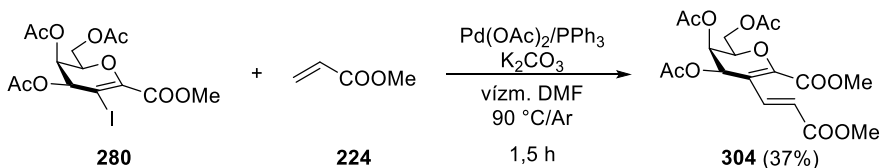
#### 3.5.2.1. 2-Jód-1-C-szubsztituált glikálok Heck kapcsolási reakciója

##### 3.5.2.1.1. A keresztkezelési reakció körülményeinek optimalizálása [201, 202]

A 2-jódglikálok Heck-reakciójában lehetőség nyílik szénhidrátgyűrű tartalmú diének előállítására, ami cikloaddíciós reakciókban gyűrűvé zárható, és kondenzált többgyűrűs vegyületek előállítását teszi lehetővé.

Az előállított **279-282** 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok Heck kapcsolási reakcióját a **280** 1-metoxikarbonil szubsztituált vegyület reakciójának tanulmányozásával kezdtük. Ehhez alkén komponensként metil-akrilátot (**224**) választottunk. A reakciót irodalmi körülmények alapján [162], Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/vízmentes DMF/90 °C reagenskombináció alkalmazása mellett végeztük el (**102. ábra**), és másfél óra elteltével teljes konverziót tapasztaltunk. A reakcióelegy extrakciós feldolgozását követő oszlopkromatográfiás tisztítás után 37%-os hozammal izoláltuk a **304** vegyületet.

Ezen eredmények tükrében a reakciókörülmények optimalizálása mellett döntöttünk, és a bázis, a katalizátorrendszer, valamint az oldószer hatását szeretnénk volna vizsgálni a reakció lefutására.



**102. ábra:** A **280** jódglikál Heck-reakciója metil-akriláttal

Első lépésként az alkalmazott bázis hatását vizsgáltuk, és a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot más szervetlen vagy szerves bázisokra cseréltük le. Abban az esetben, ha cézium-karbonátot alkalmaztunk (**23. táblázat, 2. sor**), a reakció hasonló sebességgel játszódott le, azonban az extrakciós feldolgozást követően már a nyers termék

menyisége is jelentősen lecsökkent, így a továbbiakban az extrakció elhagyása mellett döntöttünk, és a reakcióelegyet szárazra párlást követően oszlopkromatográfiai módszerrel tisztítottuk. Ezen változtatással az előző két reakció hozamát 62% és 13%-ra növeltük (**23. táblázat, 2. és 4. sor**), azonban a Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> esetén izolált hozam továbbra is alacsonynak bizonyult. Az alkalmazott bázisok körét kiterjesztettük szerves bázisokra is (TEA, py, DBU, **23. táblázat, 5-7. sor**), de csak a trietil-amin (56%) esetén sikerült megközelítenünk a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalmazásakor tapasztalt hozamot (62%), viszont a reakcióidő jelentősen megnőtt (1,5 óra ↔ 24 óra), így a további kísérleteket K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> felhasználásával végeztük.

**23. táblázat:** A bázis hatásának vizsgálata a kapcsolási reakcióra

| Ssz. | Bázis                           | Reakcióidő (h) | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|---------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------|
| 1    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 1,5            | 100                        | 37 <sup>c</sup>        |
| 2    | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>  | 1,5            | 100                        | 62                     |
| 3    | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 2              | 100                        | - <sup>c</sup>         |
| 4    | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 1,5            | 100                        | 13                     |
| 5    | TEA                             | 24             | 100                        | 56                     |
| 6    | piridin                         | 24             | 25                         | 11 <sup>d</sup>        |
| 7    | DBU                             | 1,5            | 100                        | 32                     |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. metil-akrilát, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% PPh<sub>3</sub>, 2 ekv. bázis, vízmentes DMF, 90 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján.

<sup>b</sup>Izolált hozam. <sup>c</sup>A reakció lejárásáig követően extrakciós feldolgozást alkalmaztunk.

<sup>d</sup>Konverzióval korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

Az optimális katalizátorrendszer megtalálása érdekében Pd(II) prekatalizátorokat (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>), valamint Pd(0) katalizátort (Pd(dba)<sub>2</sub>) is alkalmaztunk, a PPh<sub>3</sub> ligandumot pedig egyéb foszfinligandumokra cseréltük (**24. táblázat**).

A **24. táblázatban** található eredmények alapján – a reakcióidők és izolált hozamok összehasonlítása után – a Pd(OAc)<sub>2</sub>/JohnPhos katalizátorrendszert

találtak a leghatékonyabbnak (**24. táblázat, 10. sor**). Az előző kísérletsorozatban használt Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-ra cserélve (**24. táblázat, 2. sor**) a reakcióidő jelentősen megnőtt, és a **304** diént alacsonyabb hozammal tudtuk csak izolálni.

Ha a Pd(II) prekatalizátort Pd(0) forrásra cseréltük (**24. táblázat, 4-5. sor**), ugyanazon reakcióidő alatt (1 óra), teljes konverzió mellett, kis mértékben csökkent a **304** kapcsolt termék izolált hozama (83% → 75%), így a hozamok tükrében a továbbiakban a Pd(OAc)<sub>2</sub> alkalmazása mellett döntöttünk. Ennek további előnye, hogy sokkal „felhasználóbarátabb”, kevésbé érzékeny, mint a Pd(dba)<sub>2</sub>.

**24. táblázat:** Az alkalmazott katalizátorrendszer hatása a kapcsolási reakcióra

| Ssz. | Pd-katalizátor                                     | Ligandum                  | Reakcióidő (h) | Hozam (%) <sup>a</sup> |
|------|--|---------------------------|----------------|------------------------|
| 1    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>          | 1,5            | 62                     |
| 2    | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | PPh <sub>3</sub>          | 3,75           | 37                     |
| 3    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | XPhos                     | 0,5            | 70                     |
| 4    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | SPhos                     | 1              | 83                     |
| 5    | Pd(dba) <sub>2</sub>                               | SPhos                     | 1              | 75                     |
| 6    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | tri-(2-furil)-<br>foszfin | 1              | 68                     |
| 7    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | XanthPhos                 | 0,5            | 72                     |
| 8    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | (±)-BINAP                 | 2,5            | 37                     |
| 9    | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | dppf <sup>b</sup>         | 14             | 18                     |
| 10   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | JohnPhos                  | 0,3            | 82                     |
| 11   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | DavePhos                  | 0,25           | 75                     |
| 12   | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | BrettPhos                 | 2,3            | 68                     |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. metil-akrilát, 10 mol% Pd katalizátor, 20 mol% ligandum, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes DMF, 90 °C, Ar. <sup>a</sup>Izolált hozam. <sup>b</sup>1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén.

A **24. táblázat** alapján az is megállapítható, hogy a foszfinligandum szerkezete jelentős hatással van a reakcióidőre és a termék hozamára. Ezen ligandumok közül a JohnPhos esetén (**24. táblázat, 10. sor**) értük el az egyik legmagasabb hozamot (82%). Hasonló hozammal izoláltuk a **304** terméket az SPhos ligandum esetén is (**24. táblázat, 4. sor**), azonban a reakcióidőkben jelentős különbség mutatkozott (0,3 óra ↔ 1 óra), így a JohnPhos ligandumot választottuk a további kísérletekhez.

Az optimalizálás utolsó lépéseként a reakció optimális oldószerét szeretnénk volna megtalálni (**25. táblázat**). Az előző kísérletek során oldószerként DMF-ot használtunk, azonban magas forráspontja megnehezíti a reakcióelegy bepárlását. A DMF mellett további aprotikus oldószereket, 1,4-dioxánt és toluolt is alkalmaztunk, azonban egyik esetben sem történt teljes átalakulás még 24 óra alatt sem.

**25. táblázat:** A Heck-reakcióban alkalmazott oldószer hatásának vizsgálata

| Ssz. | Oldószer   | Reakcióidő (h) | Konverzió (%) <sup>a</sup> | Korrigált hozam (%) <sup>b</sup> |
|------|------------|----------------|----------------------------|----------------------------------|
| 1    | DMF        | 0,3            | 100                        | 82                               |
| 2    | 1,4-dioxán | 24             | 72                         | 70                               |
| 3    | toluol     | 24             | 74                         | 95                               |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. metil-akrilát, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% JohnPhos, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes oldószer, 90 °C, Ar. <sup>a</sup>A visszanyert kiindulási anyag alapján. <sup>b</sup>Izolált korrigált hozam: [hozam(%) / konverzió(%)] × 100.

Mindkét oldószer esetén közel azonos konverzió értéket (~70%) tapasztaltunk (**25. táblázat, 2-3. sor**), toluolban azonban jóval nagyobb korrigált hozammal keletkezett a **304** termék, mint 1,4-dioxánban. Ezen eredmények tükrében az *N,N*-dimetilformamidot választottuk a Heck-reakció oldószereiként – még a magas forráspontja ellenére is – mivel a reakció sebessége messzemenően ebben az oldószerben volt a legnagyobb.

### 3.5.2.1.2. A Heck-reakció kiterjesztése [202]

A reakció kiterjesztése során a következő körülményeket alkalmaztuk: 2 ekv. alkén, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% JohnPhos, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes DMF, 90 °C.

Az általunk előállított **279-282** jódglikálokat metil-akriláttal (**224**) Heck-reakcióba vittük, melyek eredményeit a **26. táblázatban** foglaltuk össze. Abban az esetben, ha a **282** D-*arabino* konfigurációjú metoxikarbonil szubsztituált glikált alkalmaztuk szubsztrátként a **280** jódglikál helyett (**26. táblázat, 2. sor**), a reakcióidő szempontjából nem tapasztaltunk változást, azonban a **305** dién izolált hozama közel a felére csökkent a *lixo* konfigurációhoz képest (82% → 49%). Ezt magyarázhatja a vegyületeink bomlása, ugyanis a reakcióelegyben jelentősen nagyobb startponti komponenseket detektáltunk, mint a *lixo* konfiguráció esetén.

A **280** jódglikál metoxikarbonil szubsztituensét karbamoil csoportra cserélve 90 °C-on nem tapasztaltunk átalakulást. A hőmérsékletet 110 °C-ra emelve (**26. táblázat, 3. sor**) csak a **279** glikál dehalogéneződését tapasztaltuk. A **281** ciano-glikál esetén (**26. táblázat, 4. sor**), a kiindulási anyag rövid idő alatt teljesen átalakult, azonban egységes, értelmezhető szerkezetű terméket nem tudtunk izolálni a komplex reakcióelegyből.

**26. táblázat:** A **279-282** jódglikálok Heck-reakciója

| Ssz. | Glikál     | R  | R'                | T (°C) | Reakcióidő (h) | Termék (hozam, %) |
|------|------------|----|-------------------|--------|----------------|-------------------|
| 1    | <b>278</b> | Ac | COOMe             | 90     | 0,33           | <b>304</b> (82)   |
| 2    | <b>280</b> | Bz | COOMe             | 90     | 0,33           | <b>305</b> (49)   |
| 3    | <b>277</b> | Ac | CONH <sub>2</sub> | 110    | 4,5            | - <sup>a</sup>    |
| 4    | <b>279</b> | Ac | CN                | 90     | 0,25           | -                 |

Reakciókörülmények: 1 ekv. jódglikál, 2 ekv. metil-akrilát, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% JohnPhos, 2 ekv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, vízmentes DMF, 90 °C, Ar. <sup>a</sup>VRK és NMR alapján csak dehalogéneződést tapasztaltunk.

A Heck-reakcióban keletkező **304** és **305** diének diszubsztituált kettős kötésének konfigurációját a háromkötéses homonukleáris csatolási állandók ( $^3J_{H,H}$ ) alapján határoztuk meg, ami  $\sim 16$  Hz-nek adódott, ez pedig a *transz* konfigurációjú kettős kötésre jellemző érték.

## 4. Kísérleti rész

### Általános módszerek

Az oldószereket felhasználás előtt légköri desztillációval tisztítottuk. A reakciókhoz használt vízmentes acetonitrilt, diklórmetánt és kloroformot  $P_4O_{10}$ -dal történő forralást követően desztilláltuk és 4 Å molekulaszűrőn tároltuk. A vízmentes toluolt extrakciós tisztítást és szárítást követően desztilláltuk, és nátriumdrót felett tároltuk. A többi vízmentes oldószert (1,4-dioxán, DMF, THF) kereskedelmi forgalomból szereztük be.

A vékonyréteg-kromatográfia során DC Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) lemezeket használtunk, a detektálást 254 nm hullámhosszúságú UV fényvel és EtOH/cc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/p-ánizsaldehid (96 : 5 : 1) vagy (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>/cc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> előhívószerezrel történő kezelést és hevítést (150 °C) követően végeztük. A brómtartalmú vegyületeket EtOH/fluoreszcein és jégecet/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1 : 1) előhívószerekkel és melegítéssel (150 °C) tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfias elválasztásokat Kieselgel 60 (Merck, részecskeméret 63-200 µm) szilikagélen, a flash kromatográfias elválasztásokat VWR Silica gel (40-63 µm) szilikagélen végeztük.

A vegyületek optikai forgatóképességét Jasco P-2000 polariméteren, 25 °C-on határoztuk meg. Az NMR méréseket Bruker Avance DRX 360 (<sup>1</sup>H: 360 MHz, <sup>13</sup>C: 91 MHz) készüléken, Bruker AVANCE I 400 (<sup>1</sup>H: 400 MHz; <sup>13</sup>C: 101 MHz) készüléken, 298±0.1 K hőmérsékleten, Bruker Avance II 500 (<sup>1</sup>H: 500 MHz; <sup>13</sup>C: 126 MHz) spektrométeren, 300±0.1 K hőmérsékleten, vagy Bruker Avance Neo 700 (<sup>1</sup>H: 700 MHz; <sup>13</sup>C: 176 MHz) készüléken végeztük. A kémiai eltolódások értékeit (δ) ppm-ben TMS belső standardra vagy a megfelelő oldószer jelére vonatkoztatva adtuk meg, míg a csatolási állandók (*J*) értékét Hz-ben adtuk meg.

A vegyületek szerkezetét 1D (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, szelektív NOE) és 2D (COSY, HSQC, HMBC, HSQMBC, <sup>15</sup>N-HMBC) kísérletek alapján határoztuk meg. A kis felbontású tömegspektrumokat egy Thermo Accela 600 HPLC + LTQ XL MS készüléken vettük fel ESI vagy APCI ionizációs módot alkalmazva, pozitív módban. A HRMS méréseket egy Bruker maXis II UHR ESI-TOF MS készüléken, ESI ionizációs mód alkalmazásával, pozitív módban végeztük. Az IR spektrumokat egy Jasco FT-IR 4000 spektrofotométerrel rögzítettük. A preparatív HPLC-n történő elválasztást Agilent Technologies 1290 II Series analitikai és preparatív HPLC készüléken végeztük. Az analitikai vizsgálatok minden esetben tiszta, szennyezőktől mentes mintákból lettek elvégezve.

### Általános eljárás haloazidálási reakcióra (A módszer)

Egy kihevített gömblombikban feloldottuk az **56-61** glikálokat (0,3 mmol; 1 ekv.) vízmentes acetonitrilben vagy diklórmetánban (2,5 ml), és kihevített 4Å molekulaszűrővel néhány percig kevertettük. Argon atmoszféra alatt hozzáadtuk az azid forrást (2 ekv.) és az *N*-haloimidet (1,5 ekv.). Az így kapott reakcióelegyet 0 °C-

on vagy szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően vagy további változást nem tapasztalva, rotációs vákuumbepárló készüléken az oldószert eltávolítottuk. Ezután extrakciós feldolgozást követően, vagy közvetlenül oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Az extrakciós feldolgozás során a bepárlási maradékot oldottuk 10 ml DKM-ban, majd 1 x 2 ml telített Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-oldattal és 1 x 2 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal extraháltuk. A vizes fázist 1 x 5 ml DKM-nal mostuk, végül az egyesített szerves fázisokat 1 x 5 ml vízzel és 1 x 5 ml telített NaCl-oldattal extraháltuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk, majd az így kapott nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

#### **Általános eljárás Yb(OTf)<sub>3</sub> katalizált haloazidálási reakcióra (B módszer)**

Egy kihevített reakcióedénybe bemértünk kihevített 4Å molekulaszűrőt és Yb(OTf)<sub>3</sub>-ot (0,05 ekv.; 5 mol%), amihez vízmentes acetonitrilt vagy diklórmetánt (1,5 ml) adtunk. A kapott szuszpenzióhoz argon atmoszféra alatt hozzáadtuk az **56-61** glikálokat (0,25 mmol; 1 ekv.), a TMSN<sub>3</sub>-ot (1,5 ekv.) és az *N*-haloszukcinimidet (1,2 ekv.). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, a reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően, vagy amennyiben további változást nem tapasztaltunk, feldolgoztuk a reakcióelegyet. Az elegyet redős szűrőn szűrtük, 10 ml DKM-nal hígítottuk, majd 1 x 2 ml telített Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-oldattal, 1 x 2 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal extraháltuk, és a vizes fázist 1 x 5 ml DKM-nal mostuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 x 2 ml vízzel és 1 x 2 ml telített NaCl-oldattal extraháltuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

#### **Általános eljárás Me<sub>3</sub>SI/PIDA reagensek által kiváltott jódaazidálási reakcióra (C módszer)**

Egy kihevített kétnyakú lombikban vízmentes acetonitrilben (2 ml/0,3 mmol glikál) oldottuk a PIDA-t (1,1 ekv.) és a Me<sub>3</sub>SI-ot (1,1 ekv.), majd argont vezettünk át az oldaton. 0 °C-on argon atmoszféra alatt hozzáadtuk a TMSN<sub>3</sub>-ot (5 ekv.) és az oldatot 30 percen keresztül szobahőmérsékleten kevertettük. Ezután hozzáadtuk az **56-61** glikálokat (0,3 mmol, 1 ekv.) és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően, vagy további változást nem tapasztalva a reakcióelegyet a következő módon dolgoztuk fel: meghígítottuk 15 ml EtOAc-tal, és 2 x 10 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal, valamint 2 x 10 ml telített Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-oldattal extraháltuk. A vizes fázist 3 x 30 ml EtOAc-tal mostuk, és az egyesített szerves fázisokat 1 x 15 ml telített NaCl-oldattal extraháltuk, majd MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, szűrtük, és a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

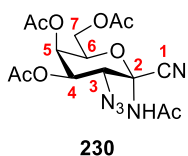
### Általános eljárás azid-alkin cikloaddíciós reakcióra (D módszer)

Egy kihevített gömblombikban vízmentes diklórmetánban (1 ml/0,1 mmol azid) feloldottuk az azidot (1 ekv.) és a terminális alkint (1 ekv.). Argon atmoszféra alatt hozzáadtuk a  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})$  katalizátort (0,1 ekv.; 10 mol%), majd argon atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (vagy további változást nem tapasztalva) a reakcióelegyet bepároltuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

### Általános eljárás azid-alkin cikloaddíciós reakcióra (E módszer)

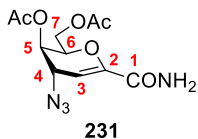
Egy kihevített gömblombikban vízmentes diklórmetánban (1 ml/0,1 mmol azid) feloldottuk az azidot (1 ekv.) és a terminális alkint (1 ekv.), majd argon atmoszféra alatt hozzáadtuk a  $\text{CuCl}$  katalizátort (0,1 ekv.; 10 mol%), a vízmentes TEA-t (1 ekv.), és argon atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten kevertettük a reakciót. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (vagy további változást nem tapasztalva) bepároltuk a reakcióelegyet. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

### 2-Acetamido-4,5,7-tri-*O*-acetyl-3-azido-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-galacto-hept-2-ulopiranozonitril (230)



A **B módszer** alapján az **56** glikál (99 mg; 0,31 mmol; 1 ekv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (10 mg; 0,016 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%),  $\text{TMSN}_3$  (63  $\mu\text{l}$ ; 0,48 mmol; 1,5 ekv.), NIS (87 mg; 0,39 mmol; 1,3 ekv.) és vízmentes diklórmetán (2 ml) felhasználásával (reakcióidő: 20 perc), az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens:  $\text{CHCl}_3$  : acetone = 95 : 5) kaptuk a **230** fehér amorf vegyületet (52 mg, konverzió 75%, korrigált hozam 50%).  $R_f = 0,35$  (hexán : acetone = 1 : 1).  $[\alpha]_D^{+9}$  (c 0,220; DKM).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6,83 (s; 1H, NHAc); 5,34 (d;  $J = 2,9$  Hz; 1H; H-5); 5,12 (dd;  $J = 10,9$ ; 3,3 Hz; 1H; H-4); 4,31 (d;  $J = 10,9$  Hz; 1H; H-3); 4,21 – 4,14 (m; 2H; H-6; H-7); 4,09 – 4,02 (m; 1H; H-7'); 2,21 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,16 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,11 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,03 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,59; 170,25; 170,16 ( $4 \times \text{C}=\text{O}$ ); 115,30 (C-1); 78,29 (C-2); 69,23 (C-4); 68,09 (C-6); 66,03 (C-5); 60,84 (C-7); 60,73 (C-3); 23,30; 20,73 ( $4 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2130 (CN,  $\text{N}_3$ ), 3343 (NH). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{NaO}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  420,1126; mért 420,1124.

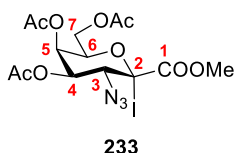
### 5,7-Di-*O*-acetyl-2,6-anhidro-4-azido-3,4-dideoxi-D-xilo-hept-2-enonamid (231)



Egy kihevített gömblombikban az **56** glikál (102 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.) 2 ml vízmentes DKM-nal készült oldatához argon atmoszféra alatt jódot (121 mg, 0,48 mmol; 1,5 ekv.) és  $\text{TMSN}_3$ -ot (63  $\mu\text{l}$ ; 0,48 mmol; 1,5 ekv.) adtunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük (reakcióidő: 4 hét). A reakció feldolgozása során az

elegyet rotációs vákuumbepárló készüléken bepároltuk, a maradékot 15 ml DKM-ban oldottuk, és 2 x 10 ml Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-oldattal, 1 x 10 ml NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és 1 x 10 ml vízzel mostuk. A szerves fázist MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk, szűrtük és a szűrletet bepároltuk. A nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : acetone = 2 : 1) kaptuk a **231** színtelen olajos anyagot (15 mg, konverzió 75%, korrigált hozam 34%).  $R_f = 0,43$  (hexán : acetone = 2 : 3).  $[\alpha]_D +234$  (c 0,412; DKM). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 6,48 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,14 (dd;  $J = 5,3$ ; 1,6 Hz; 1H; H-3); 5,94 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 4,96 (dt;  $J = 2,2$ ; 1,5 Hz; 1H, H-5); 4,37 (dd;  $J = 11,3$ ; 6,9 Hz; 1H; H-7); 4,31 – 4,24 (m; 2H; H-6; H-7'); 4,04 (dd;  $J = 5,3$ ; 2,2 Hz; 1H; H-4); 2,12 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,10 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,63; 169,85; 162,49 (C=O); 147,92 (C-2); 100,15 (C-3); 71,94 (C-6); 66,76 (C-5); 62,16 (C-7); 53,33 (C-4); 20,86; 20,80 (CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2103 (N<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 299,10; detektált 299,17. A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közölt adatokkal [183].

#### Metil-[(4,5,7-tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopranoziljodid)onát] (233)

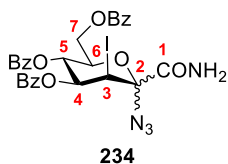


233

A *C módszer* alapján az **57** glikál (150 mg; 0,45 mmol; 1 ekv.), PIDA (165 mg, 0,51 mmol; 1,1 ekv.), Me<sub>3</sub>SI (105 mg, 0,51 mmol; 1,1 ekv.) és TMSN<sub>3</sub> (337  $\mu$ l; 2,3 mmol; 5 ekv.) felhasználásával (reakcióidő: 8 nap), az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : acetone = 8 : 1) kaptuk a **233**

fehér amorf anyagot (14 mg, konverzió 26%, korrigált hozam 23%).  $R_f = 0,32$  (hexán : acetone = 2 : 1).  $[\alpha]_D + 46$  (c 0,200; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,49 (dd;  $J = 10,7$ ; 3,3 Hz; 1H; H-4); 5,47 (dd;  $J = 3,3$ ; 1,2 Hz; 1H; H-5); 4,42 (td;  $J = 6,7$ ; 1,2 Hz; 1H; H-6); 4,13 (dd;  $J = 6,7$ ; 2,0 Hz; 2H; H-7; H-7'); 3,92 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,76 (d;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,04 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,38; 170,02; 169,60; 165,98 (C=O); 91,39 (C-2); 72,31 (C-6); 69,63 (C-4); 66,30 (C-5); 61,60 (C-3); 61,18 (C-7); 53,77 (OCH<sub>3</sub>); 20,72 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2117 (N<sub>3</sub>). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 521,9980; detektált 521,9978.

#### (4,5,7-Tri-*O*-benzoil-3-dezoxi-3-jód- $\alpha/\beta$ -D-manno-hept-2-ulopiranozilazid)onamid (234)



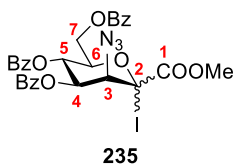
234

A *C módszer* alapján az **59** glikál (157 mg; 0,31 mmol; 1 ekv.), PIDA (106 mg, 0,33 mmol; 1,1 ekv.), Me<sub>3</sub>SI (71 mg, 0,35 mmol; 1,1 ekv.) és TMSN<sub>3</sub> (222  $\mu$ l; 1,5 mmol; 5 ekv.) reakciójában (reakcióidő: 7 nap), az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1 : gradiens) kaptuk a **234**

fehér amorf anyagot (47 mg, konverzió 43%, korrigált hozam 51%).  $R_f = 0,62$  (hexán : EtOAc = 1 : 2).  $[\alpha]_D + 35$  (c 0,224; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm):

8,20 – 8,14 (m; 2H; aromás); 8,03 – 7,97 (m; 4H; aromás); 7,62 – 7,50 (m; 3H; aromás); 7,51 – 7,44 (m; 2H; aromás); 7,44 – 7,35 (m; 4H; aromás); 6,84 (d;  $J = 1,54$  Hz; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,17 (t;  $J = 9,7$  Hz; 1H; H-5); 6,00 (d;  $J = 1,7$  Hz; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,15 (dd;  $J = 9,5; 4,0$  Hz; 1H; H-4); 5,12 (d;  $J = 4,0$  Hz; 1H; H-3); 4,93 (dd;  $J = 12,6; 2,2$  Hz; 1H; H-7); 4,61 – 4,53 (m; 1H; H-6); 4,36 (dd;  $J = 12,6; 3,4$  Hz; 1H; H-7'). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 167,34; 166,81; 165,37; 165,16 (C=O); 133,81; 133,74; 133,51; 130,06; 130,05; 129,96; 128,61 (18 × C<sub>aromás</sub>); 91,34 (C-2); 73,51 (C-6); 69,71 (C-4); 67,75 (C-5); 61,66 (C-7); 29,82 (C-3). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2118 (N<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 693,05; detektált 693,15.

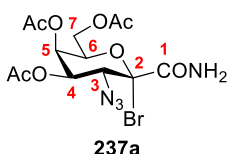
### Metil-[(3-azido-4,5,7-tri-*O*-benzoil-3-dezoxi- $\alpha/\beta$ -*D*-manno-hept-2- ulopiranoziljodid)onát] (235)



A **C módszer** alapján a **60** glikál (149 mg; 0,29 mmol; 1 ekv.), PIDA (107 mg, 0,33 mmol; 1,1 ekv.), Me<sub>3</sub>SI (67 mg, 0,33 mmol; 1,1 ekv.) és TMSN<sub>3</sub> (216  $\mu$ l; 1,5 mmol; 5 ekv.) reakciójában (reakcióidő: 10 nap), az oszlopkromatográfiás tisztítást követően (eluens: toluol : EtOAc = 98 : 2) kaptuk a

**235** fehér amorf anyagot (23 mg, konverzió 71%, korrigált hozam 16%).  $R_f = 0,48$  (toluol : EtOAc = 9 : 1).  $[\alpha]_D + 40$  (c 0,158; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,05 (d;  $J = 7,7$  Hz; 2H; aromás); 7,98 (d;  $J = 7,8$  Hz; 2H; aromás); 7,90 (d;  $J = 7,8$  Hz; 2H; aromás); 7,58 – 7,45 (m; 3H; aromás); 7,44 – 7,30 (m; 6H; aromás); 5,89 (t;  $J = 10,0$  Hz; 1H; H-5); 5,56 (dd;  $J = 10,1; 3,3$  Hz; 1H; H-4); 4,66 (dd;  $J = 12,3; 2,8$  Hz; 1H; H-7); 4,64 (d;  $J = 3,3$  Hz; 1H; H-3); 4,48 (dd;  $J = 12,2; 5,2$  Hz; 1H; H-7'); 4,20 (ddd;  $J = 8,4; 4,9; 3,1$  Hz; 1H; H-6); 3,98 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,29; 166,23; 165,62; 165,34 (C=O); 133,90; 133,71; 133,29; 130,16; 130,00; 129,98; 129,85; 128,89; 128,73; 128,61; 128,56 (18 × C<sub>aromás</sub>); 89,71 (C-2); 73,93 (C-6); 71,45 (C-4); 65,93 (C-5); 63,41 (C-3); 62,90 (C-7); 54,02 (OCH<sub>3</sub>). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2113 (N<sub>3</sub>). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup> [M-I]<sup>+</sup> 558,15; detektált 558,20.

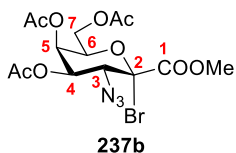
### (4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -*D*-galakto-hept-2- ulopiranozilbromid)onamid (237a)



A **B módszer** alapján az **56** glikál (101 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (10 mg; 0,016 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%), TMSN<sub>3</sub> (63  $\mu$ l; 0,48 mmol; 1,5 ekv.), NBS (69 mg; 0,39 mmol; 1,3 ekv.) és vízmentes acetonitril (2 ml) reakciójában (reakcióidő: 10 perc) a flash kromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : acetone = 4 : 1) színtelen szirupként kaptuk a **237a** vegyületet (12 mg, hozam 11%).  $R_f = 0,53$  (hexán : acetone = 1 : 1).  $[\alpha]_D + 77$  (c 0,104; DKM). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 6,46 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,77 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,50 (dd;  $J = 3,3; 1,3$  Hz; 1H;

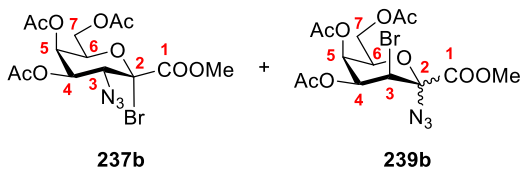
H-5); 5,11 (dd;  $J = 10,6; 3,2$  Hz; 1H; H-4); 4,45 (td;  $J = 6,3; 1,3$  Hz; 1H; H-6); 4,24 (dd;  $J = 11,6; 6,6$  Hz; 1H; H-7); 4,18 (dd;  $J = 11,5; 6,0$  Hz; 1H; H-7'); 4,04 (d;  $J = 10,6$  Hz; 1H; H-3); 2,17 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 6H; 2 × CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,58; 169,91; 169,76; 167,45 (C=O); 97,01 (C-2); 73,56 (C-6); 70,44 (C-4); 66,06 (C-5); 60,98 (C-7); 60,77 (C-3); 20,82; 20,73 (3 × CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2125 (N<sub>3</sub>). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 437,03; detektált 436,93. ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 459,0122; detektált 459,0122.

**Metil-[(4,5,7-tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onát] (237b)**



A **B módszer** alapján az **57** glikál (82 mg; 0,25 mmol; 1 ekv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (8 mg; 0,013 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%), TMSN<sub>3</sub> (50  $\mu$ l; 0,38 mmol; 1,5 ekv.), NBS (54 mg; 0,30 mmol; 1,2 ekv.) és vízmentes diklórmétán (1,5 ml) reakciójában (reakcióidő: 5,5 óra), az oszlopkromatográfias tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1  $\rightarrow$  4 : 1 gradiens) színtelen szirupként kaptuk a **237b** vegyületet (37 mg, konverzió 65%, hozam 50%).  $R_f = 0,47$  (hexán : EtOAc = 1 : 1). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,48 (dd;  $J = 3,2; 1,4$  Hz; 1H; H-5); 5,17 (dd;  $J = 10,7; 3,2$  Hz; 1H; H-4); 4,47 (td;  $J = 6,7; 1,3$  Hz; 1H; H-6); 4,22 (dd;  $J = 11,4; 6,9$  Hz; 1H; H-7); 4,15 (dd;  $J = 11,4; 6,4$  Hz; 1H; H-7'); 4,07 (d;  $J = 10,6$  Hz; 1H; H-3); 3,95 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,17 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,06 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,32; 169,84; 169,62; 165,21 (C=O); 96,25 (C-2); 72,96 (C-6); 70,39 (C-4); 65,88 (C-5); 61,37 (C-3); 60,45 (C-7); 54,40 (OCH<sub>3</sub>); 20,71; 20,68 (3 × CH<sub>3</sub>CO). APCI-MS, pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+H-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 424,0; detektált 424,0.

**Metil-[(4,5,7-tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onát] (237b) és metil-[(4,5,7-tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha/\beta$ -D-talo-hept-2-ulopiranozilbromid)onát] (239b)**

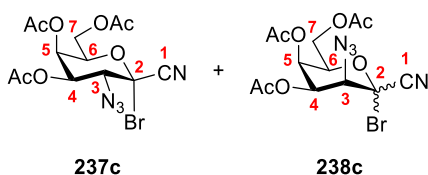


A **B módszer** alapján az **57** glikál (83 mg; 0,25 mmol; 1 ekv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (8 mg; 0,013 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%), TMSN<sub>3</sub> (50  $\mu$ l; 0,38 mmol; 1,5 ekv.), NBS (55 mg; 0,30 mmol; 1,2 ekv.) és vízmentes diklórmétán (1,5 ml) reakciójában (reakcióidő: 168 óra), a flash kromatográfias tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) színtelen szirupként kaptuk a **237b** és **239b** vegyületek keverékét (68 mg, hozam 60%, **237b** : **239b** = 87 : 13).  $R_f = 0,47$  (hexán : EtOAc = 1 : 1).

A **239b** karakterisztikus spektrális adatai és a tömegspektrum a keverékből került meghatározásra.

**239b:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,70 (t;  $J = 4,0$  Hz; 1H; H-4); 5,46 (dd;  $J = 3,3$ ; 1,3 Hz; 1H; H-5; átfed **237b** H-5 jelével); 4,86 (dd;  $J = 4,2$ ; 1,0 Hz; 1H; H-3); 4,60 (td;  $J = 6,6$ ; 2,0 Hz; 1H; H-6); 4,36 (dd;  $J = 11,4$ ; 6,6 Hz; 1H; H-7); 4,27 (dd;  $J = 11,3$ ; 6,4 Hz; 1H; H-7'); 3,91 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 2,11 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,04 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,35; 169,96; 169,43 (C=O); 164,43 (C-1); 92,50 (C-2); 74,71 (C-6); 65,61 (C-4); 63,96 (C-5); 60,80 (C-7); 53,85 ( $\text{OCH}_3$ ); 47,85 (C-3); 20,67; 20,64 ( $3 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}_9^+$   $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$  424,02; detektált 424,03.

**(4,5,7-Tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galacto-hept-2-  
ulopiranozilbromid)ononitril (237c) és (4,5,7-tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha/\beta$ -  
D-talo-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (238c)**



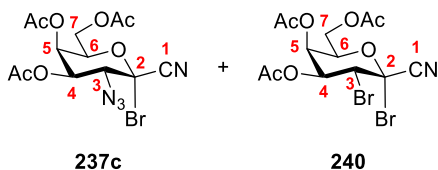
A **B módszer** alapján az **58** glikál (74 mg; 0,25 mmol; 1 ekv.),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (8 mg; 0,013 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%),  $\text{TMSN}_3$  (50  $\mu\text{l}$ ; 0,38 mmol; 1,5 ekv.), NBS (53 mg; 0,30 mmol; 1,2 ekv.) és vízmentes acetonitril (1,5 ml)

reakciójában (reakcióidő: 20 óra), a flash kromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán :  $\text{EtOAc} = 5 : 1$ ) színtelen szirupként kaptuk a **237c** és **238c** vegyületeket (39 mg, konverzió 83%, korrigált hozam 44%, **237c** : **238c** = 81 : 19).  $R_f = 0,54$  (hexán :  $\text{EtOAc} = 1 : 1$ ). A **238c** spektrális adatai a keverékből kerültek meghatározásra, felhasználva, hogy a **237c** 20%-os korrigált hozammal tisztán izolálható volt.

**237c:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,49 (dd,  $J = 3,2$ ; 1,4 Hz, 1H, H-5); 5,21 (dd,  $J = 10,5$ ; 3,2 Hz, 1H, H-4); 4,42 (td,  $J = 6,4$ ; 1,4 Hz, 1H, H-6); 4,23 (dd,  $J = 11,6$ ; 6,2 Hz, 1H, H-7); 4,13 (dd,  $J = 11,6$ ; 6,8 Hz, 1H, H-7); 4,02 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-3); 2,20 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,09 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,25; 169,63; 169,27 (C=O); 114,09 (C-1); 82,51 (C-2); 73,70 (C-6); 69,86 (C-4); 65,71 (C-5); 61,93 (C-3); 60,32 (C-7); 20,66; 20,62; 20,55 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2123 ( $\text{N}_3$ ). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_2\text{O}_7^+$   $[\text{M}+\text{H}-\text{N}_2]^+$  391,0; detektált 390,9.

**238c:**  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,69 (t;  $J = 3,8$  Hz; 1H; H-4); 5,49 – 5,45 (m; 1H; H-5); 4,41 – 4,39 (m; 1H; H-6); 4,32 (d;  $J = 3,8$  Hz; 1H; H-3); 4,27 (dd;  $J = 11,7$ ; 5,8 Hz; 1H; H-7); 4,19 (dd;  $J = 11,7$ ; 7,0 Hz; 1H; H-7'); 2,21 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ , átfed **237c**  $\text{CH}_3\text{CO}$  jelével); 2,09 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ , átfed **237c**  $\text{CH}_3\text{CO}$  jelével); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ , átfed **237c**  $\text{CH}_3\text{CO}$  jelével).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,31; 170,14; 169,12 (C=O); 113,57 (C-1); 79,21 (C-2); 74,21 (C-6); 66,12 (C-4); 63,92 (C-5); 63,43 (C-3); 60,63 (C-7); 20,66-20,42 ( $3 \times \text{CH}_3\text{CO}$ , átfed **237c**  $\text{CH}_3\text{CO}$  jeleivel). A tömegspektrum a keverékből került felvételre. ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{NaO}_7^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  441,0016; detektált 441,0017.

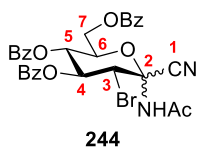
**(4,5,7-Tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-  
ulopiranozilbromid)ononitril (237c) és (4,5,7-tri-*O*-acetil-3-bróm-3-dezoxi- $\alpha$ -D-  
galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (240)**



A **B módszer** alapján az **58** glikál (74 mg; 0,25 mmol; 1 ekv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (8 mg; 0,013 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%), TMSN<sub>3</sub> (50  $\mu$ l; 0,38 mmol; 1,5 ekv.), NBS (54 mg; 0,30 mmol; 1,2 ekv.) és vízmentes diklórmetán (1,5 ml)

reakciójában (reakcióidő: 168 óra), a flash kromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 7 : 1) szintelen szirupként kaptuk a **237c** és **240** vegyületeket (**237c**: 37 mg, hozam 35%; **240**: 8 mg, hozam 6%; **237c** : **240** = 83 : 17). R<sub>f</sub> = 0,54 (**237c**); 0,52 (**240**) (hexán : EtOAc = 1 : 1). A **240** spektrális adatai a keverékből kerültek meghatározásra, felhasználva, hogy a **237c** vegyület korábban tisztán izolálható volt. **240**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,44 (dd; *J* = 3,3; 1,4 Hz; 1H; H-5); 5,32 (dd; *J* = 11,0; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,55 (ddd; *J* = 6,8; 6,1; 1,4 Hz; 1H; H-6); 4,38 (d; *J* = 11,1 Hz; 1H; H-3); 4,23 (dd; *J* = 11,6; 6,2 Hz; 1H; H-7, átfed **237c** H-7 jelével); 4,14 (dd; *J* = 11,8; 6,7 Hz; 1H; H-7'); 2,19 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,17 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO, átfed **237c** CH<sub>3</sub>CO jelével). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,26; 169,56; 169,17 (C=O); 113,99 (C-1); 84,50 (C-2); 74,02 (C-6); 69,77 (C-4); 66,73 (C-5); 60,38 (C-7); 49,32 (C-3); 20,66-20,47 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO; átfed **237c** CH<sub>3</sub>CO jeleivel).

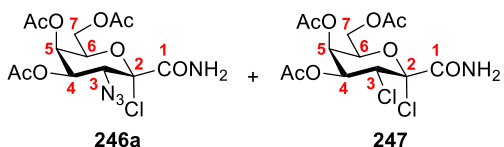
**2-Acetamido-4,5,7-tri-*O*-benzoil-3-bróm-2,3-didezoxi- $\alpha$ / $\beta$ -D-glüko-hept-2-  
ulopiranozononitril (244)**



A **B módszer** alapján az **59** glikál (125 mg; 0,25 mmol; 1 ekv.), Yb(OTf)<sub>3</sub> (8 mg; 0,013 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%), TMSN<sub>3</sub> (50  $\mu$ l; 0,38 mmol; 1,5 ekv.), NBS (54 mg; 0,30 mmol; 1,2 ekv.) és vízmentes acetonitril (1,5 ml) reakciójában (reakcióidő: 1 óra), a

flash kromatográfiás tisztítást követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1  $\rightarrow$  4 : 1 gradiens) fehér amorf anyagként kaptuk a **244** vegyületet (7 mg, hozam 4%). R<sub>f</sub> = 0,50 (hexán : EtOAc = 1 : 2). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,03 – 7,96 (m; 2H; aromás); 7,96 – 7,90 (m; 2H; aromás); 7,91 – 7,86 (m; 2H; aromás); 7,58 – 7,47 (m; 3H; aromás); 7,45 – 7,31 (m; 6H; aromás); 6,76 (s; 1H; NHAc); 6,05 (dd; *J* = 10,8; 9,5 Hz; 1H; H-4); 5,67 (t; *J* = 9,7 Hz; 1H; H-5); 4,82 (d; *J* = 10,1 Hz; 1H; H-3); 4,67 – 4,58 (m; 2H; H-6; H-7); 4,48 (dd; *J* = 13,3; 5,5 Hz; 1H; H-7'); 2,13 (s; 3H; NHAc). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,09; 165,19; 165,00 (4  $\times$  C=O); 133,90; 133,75; 133,39; 130,10; 130,06; 129,93; 129,45; 128,65; 128,60; 128,55; 128,31; 127,81 (18  $\times$  C<sub>aromás</sub>); 112,34 (C-1); 82,64 (C-2); 73,52 (C-6); 73,07 (C-4); 69,25 (C-5); 62,45 (C-7); 48,47 (C-3); 23,73 (NHAc). ESI-MS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 621,09; detektált 621,08.

**(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-  
ulopiranozilklorid)onamid (246a) és (4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-dezoxi-3-klór- $\alpha$ -D-  
galakto-hept-2-ulopiranozilklorid)onamid (247)**



Az *A módszer* alapján az **56** glikál (101 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), NCF (87 mg; 0,48 mmol; 1,5 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (83  $\mu$ l; 0,63 mmol; 2 ekv.) és vízmentes DKM

(2,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 21 óra), a reakcióelegy bepárlását követő oszlopkromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : aceton = 5 : 1  $\rightarrow$  4 : 1  $\rightarrow$  1 : 1 gradiens) szintelen szirupként kaptuk a **246a** és **247** vegyületek keverékét (46 mg, konverzió 63%, **246a** korrigált hozam 52%, **247** korrigált hozam 6%, **246a** : **247** = 91 : 9).  $R_f$  = 0,42 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).

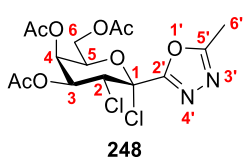
A **246a** vegyületet tiszta formában is sikerült izolálnunk.

**246a:**  $[\alpha]_D + 77$  (c 0,206; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 6,57 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,34 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,50 (dd;  $J$  = 3,1; 1,1 Hz; 1H; H-5); 5,17 (dd;  $J$  = 10,7; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,50 (td;  $J$  = 6,4; 1,1 Hz; 1H; H-6); 4,37 (d;  $J$  = 10,8 Hz; 1H; H-3); 4,21 (dd;  $J$  = 11,6; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,17 (dd;  $J$  = 11,6; 6,3 Hz; 1H; H-7'); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,46; 169,93; 169,71 (C=O); 166,80 (C-1); 100,00 (C-2); 72,09 (C-6); 69,79 (C-4); 66,40 (C-5); 61,07 (C-7); 60,24 (C-3); 20,73; 20,66 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2121 (N<sub>3</sub>). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 393,08; detektált 393,07.

A **247** karakterisztikus NMR jelei a keverék spektrumból kerültek meghatározásra.

**247:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 6,75 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,28 (s; 1H; átfed a **246a** CONH<sub>2</sub> jelével); 5,50 (dd;  $J$  = 3,3; 1,3 Hz; 1H; H-5; átfed a **246a** H-5 jelével); 5,35 (dd;  $J$  = 11,1; 3,3 Hz; 1H; H-4); 4,78 (dd;  $J$  = 11,1; 1,0 Hz; 1H; H-3); 4,60 (td;  $J$  = 6,5; 1,4 Hz; 1H; H-6); 4,25 – 4,12 (m; 2H; átfed a **246a** H-7, H-7' jeleivel); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO; átfed a **246a** CH<sub>3</sub>CO jelével); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO; átfed a **246a** CH<sub>3</sub>CO jelével). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,45; 169,98; 169,73; 165,57 (C=O); 102,93 (C-2); 72,34 (C-6); 70,40 (C-4); 67,01 (C-5); 60,91 (C-7); 56,34 (C-3); 20,75; 20,69; 20,56 (CH<sub>3</sub>CO). A tömegspektrum a keverékből került felvételre. APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 386,04; detektált 386,03.

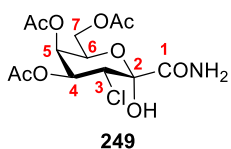
**3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-2-klór-1-C-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)- $\alpha$ -D-  
galaktopiranozilklorid (248)**



Az *A módszer* alapján az **56** glikál (101 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), NCF (87 mg; 0,48 mmol; 1,5 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (83  $\mu$ l; 0,63 mmol; 2 ekv.) és vízmentes ACN (2,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 21 óra), a reakcióelegy bepárlását követő

oszlopkromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : aceton = 5 : 1, majd kloroform : aceton = 98 : 2) kaptuk a **248** fehér szilárd anyagot (40 mg, hozam 30%).  $R_f = 0,58$  (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).  $[\alpha]_D + 32$  (c 0,226; DKM).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,50 (dd;  $J = 3,3$ ; 1,4 Hz; 1H; H-4); 5,40 (dd;  $J = 11,1$ ; 3,3 Hz; 1H; H-3); 4,59 (td;  $J = 6,6$ ; 1,5 Hz; 1H; H-5); 4,44 (d;  $J = 11,0$  Hz; 1H; H-2); 4,16 (dd;  $J = 11,4$ ; 6,6 Hz; 1H; H-6); 4,07 (dd;  $J = 11,4$ ; 6,6 Hz; 1H; H-6'); 2,35 (s; 3H;  $\text{CH}_3$ ); 2,18 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,05 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,04 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,40; 170,15; 169,67 (C=O); 166,38; 165,32 (C-2', C-5'); 99,13 (C-1); 71,52 (C-5); 70,51 (C-3); 67,84 (C-4); 61,34 (C-6); 57,28 (C-2); 20,79; 20,72; 20,61 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 14,69 (C-6'). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{NaO}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  447,0332; detektált 447,0329. Elemanalízis: 43,12% C; 4,58% H; 6,64% N.

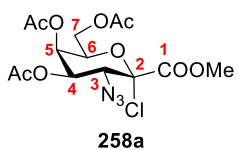
#### 4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-dezoxi-3-klór- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozonamid (249)



Az *A módszer* alapján az **56** glikál (101 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), NCF (87 mg; 0,48 mmol; 1,5 ekv.),  $\text{TMSN}_3$  (83  $\mu\text{l}$ ; 0,63 mmol; 2 ekv.) és vízmentes DMF (2,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 21 óra), a reakcióelegy bepárlását követő

oszlopkromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) kaptuk a **249** színtelen szirupos anyagot (28 mg, konverzió 81%, korrigált hozam 29%).  $R_f = 0,32$  (hexán : aceton = 1 : 1).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6,36 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,13 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,48 (dd;  $J = 3,2$ ; 1,3 Hz; 1H; ); 5,40 (dd;  $J = 11,0$ ; 3,3 Hz; 1H; H-4); 5,28 (s; 1H; OH); 4,55 (td;  $J = 6,6$ ; 1,3 Hz; 1H; H-6); 4,28 (d;  $J = 11,0$  Hz; 1H; H-3); 4,13 (dd;  $J = 6,6$ ; 1,1 Hz; 2H; H-7; H-7'); 2,17 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,05 (s; 6H; 2 x  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,68; 170,01; 169,79; 169,53 (C=O); 95,75 (C-2); 70,41 (C-4); 69,41 (C-6); 68,16 (C-5); 61,37 (C-7); 57,26 (C-3); 20,82; 20,75; 20,64 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNaO}_9^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  390,0562; detektált 390,0562.

#### Metil-[(4,5,7-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozilklorid)onát] (258a)



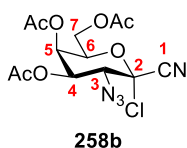
Az *A módszer* alapján az **57** glikál (101 mg; 0,30 mmol; 1 ekv.), NCF (84 mg; 0,45 mmol; 1,5 ekv.),  $\text{TMSN}_3$  (80  $\mu\text{l}$ ; 0,61 mmol; 2 ekv.) és vízmentes ACN (2,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 72 óra), a reakcióelegy bepárlását követő flash

kromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1, majd  $\text{CHCl}_3$  : aceton = 95 : 5) kaptuk a **258a** és **259a** színtelen szirupos anyagok keverékét (26 mg, konverzió 73%, korrigált hozam 29%, **258a** : **259a** = 79 : 21).  $R_f = 0,28$  (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). Az NMR spektrumok felvétele a keverékből történt.

**258a**:  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,49 (dd;  $J = 3,2$ ; 1,4 Hz; 1H; H-5); 5,22 (dd;  $J = 10,8$ ; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,52 (td;  $J = 6,6$ ; 1,3 Hz; 1H; H-6); 4,36 (d;  $J = 10,8$

Hz; 1H; H-3); 4,20 (dd;  $J = 11,4; 6,8$  Hz; 1H; H-7); 4,12 (dd;  $J = 11,4; 6,5$  Hz; 1H; H-7'); 3,95 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,06 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,35; 169,92; 169,64 (C=O); 164,89 (C-1); 99,27 (C-2); 71,54; 69,63; 66,27; 60,85 (4C, C-3 – C-6); 60,67 (C-7); 54,45 (OCH<sub>3</sub>); 20,72; 20,68 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO). A tömegspektrum a keverékből került felvételre. ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>3</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 430,0624; detektált 430,0623.

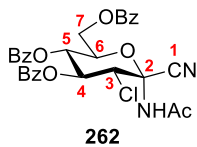
#### (4,5,7-Tri-*O*-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2- ulopiranozilklorid)ononitril (258b)



Az *A módszer* alapján az **58** glikál (100 mg; 0,34 mmol; 1 ekv.), NCF (93 mg; 0,51 mmol; 1,5 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (89  $\mu$ l; 0,68 mmol; 2 ekv.) és vízmentes ACN (2,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 168 óra), a reakcióelegy bepárlását követő oszlopkromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1, majd CHCl<sub>3</sub> : aceton = 98 : 2) kaptuk a **258b** és **259b** fehér amorf anyagok keverékét (66 mg, konverzió 67%, korrigált hozam 78%, **258b** : **259b** = 82 : 18).  $R_f = 0,33$  (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). A **258b** vegyület 50%-os korrigált hozammal tisztán izolálható volt.

**258b**:  $[\alpha]_D + 123$  (c 0,222; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,50 (dd;  $J = 3,1; 1,4$  Hz; 1H; H-5); 5,25 (dd;  $J = 10,6; 3,2$  Hz; 1H; H-4); 4,49 (t;  $J = 6,3$  Hz; 1H; H-6); 4,24 (d;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-3); 4,19 (dd;  $J = 11,7; 6,3$  Hz; 1H; H-7, átfed a H-3 jelével); 4,13 (dd;  $J = 11,6; 6,7$  Hz; 1H; H-7'); 2,20 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,23; 169,64; 169,26 (C=O); 113,74 (C-1); 89,86 (C-2); 72,15 (C-6); 68,71 (C-4); 65,93 (C-5); 61,85 (C-3); 60,45 (C-7); 20,65; 20,60; 20,54 (CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2124 (N<sub>3</sub>). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 397,0521; detektált 397,0519.

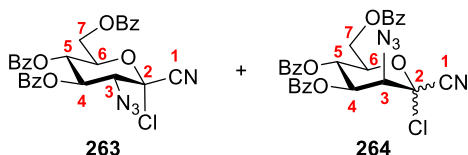
#### 2-Acetamido-4,5,7-tri-*O*-benzoil-2,3-didezoxi-3-klór- $\alpha$ -D-glüko-hept-2- ulopiranozononitril (262)



Az *A módszer* alapján az **59** glikál (100 mg; 0,20 mmol; 1 ekv.), NCF (58 mg; 0,32 mmol; 1,6 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (53  $\mu$ l; 0,40 mmol; 2 ekv.) és vízmentes ACN (1,7 ml) felhasználásával (reakcióidő: 2 óra), a reakcióelegy bepárlását követő oszlopkromatográfiás tisztítás során (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1  $\rightarrow$  2 : 1 gradiens) kaptuk a **262** színtelen szirupos anyagot (22 mg, hozam 19%).  $R_f = 0,33$  (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).  $[\alpha]_D + 37$  (c 0,348; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,01 – 7,96 (m; 2H; aromás); 7,96 – 7,91 (m; 2H; aromás); 7,91 – 7,86 (m; 2H; aromás); 7,55 – 7,45 (m; 3H; aromás); 7,43 – 7,30 (m; 6H; aromás); 7,05 (s; 1H; NHAc); 6,03 (dd;  $J = 10,5; 9,5$  Hz; 1H; H-4); 5,70 (t;  $J = 9,9$  Hz; 1H; H-5); 4,75 (d;  $J = 10,6$  Hz; 1H; H-3); 4,67 – 4,58 (m; 2H; H-6; H-7); 4,47 (dd;  $J = 12,5; 4,8$  Hz; 1H; H-7'); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO).

$^{13}\text{C}$  NMR (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 169,76; 166,14; 165,26; 165,13 (C=O); 133,92; 133,74; 133,41; 130,08; 129,92; 129,40; 128,66; 128,59; 128,56; 128,31 ( $18 \times \text{C}_{\text{aromás}}$ ); 112,17 (C-1); 82,59 (C-2); 73,41 (C-6); 73,07 (C-4); 69,08 (C-5); 62,53 (C-7); 58,19 (C-3); 23,63 (NHAc). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{NaO}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  599,12; detektált 599,13.

**(3-Azido-4,5,7-tri-*O*-benzoil-3-dezoxi- $\alpha$ -D-glüko-hept-2-  
ulopiranozilklorid)ononitril (263) és (3-azido-4,5,7-tri-*O*-benzoil-3-dezoxi- $\alpha$ / $\beta$ -D-  
manno-hept-2-ulopiranozilklorid)ononitril (264)**



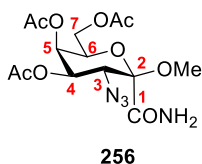
Az *A módszer* alapján a **61** glikál (100 mg; 0,21 mmol; 1 ekv.), NCF (59 mg; 0,32 mmol; 1,5 ekv.),  $\text{TMSN}_3$  (56  $\mu\text{l}$ ; 0,42 mmol; 2 ekv.) és vízmentes ACN (1,7 ml) felhasználásával (reakcióidő: 168 óra), a

reakcióelegy bepárlását követő oszlopkromatográfiás tisztítás (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1, majd DKM : hexán = 95 : 5) és preparatív HPLC-n történő elválasztás után (Chiralpak IB,  $\lambda = 250$  nm, heptán : propán-2-ol = 95 : 5, retenciós idők: **264**: 9,744 perc; **263**: 12,547 perc) kaptuk a **263** (24 mg, konverzió 67%, korrigált hozam: 33%) és **264** (26 mg, konverzió 67%, hozam 36%) szintelen szirupos anyagokat.  $R_f = 0,55$  (eluens: DKM : hexán = 95 : 5).

**263**:  $[\alpha]_D + 41$  (c 0,236; DKM).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,08 – 7,99 (m; 2H; aromás); 7,97 – 7,92 (m; 2H; aromás); 7,92 – 7,87 (m; 2H; aromás); 7,64 – 7,49 (m; 3H; aromás); 7,45 (t;  $J = 7,8$  Hz; 2H; aromás); 7,43 – 7,38 (m; 2H; aromás); 7,38 – 7,33 (m; 2H; aromás); 5,92 (t;  $J = 9,8$  Hz; 1H; H-4); 5,71 (t;  $J = 9,8$  Hz; 1H; H-5); 4,70 – 4,66 (m; 1H; H-6; átfed H-7 jelével); 4,64 (dd;  $J = 12,6$ ; 2,6 Hz 1H; H-7); 4,50 (dd;  $J = 12,6$ ; 4,5 Hz; 1H; H-7'); 4,31 (d;  $J = 10,1$  Hz; 1H; H-3).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 165,92; 165,21; 165,04 (C=O); 134,09; 134,06; 133,60; 130,09; 130,05; 129,96; 129,27; 128,76; 128,71; 128,65; 128,18; 128,14 ( $18 \times \text{C}_{\text{aromás}}$ ); 113,71 (C-1); 89,50 (C-2); 73,44 (C-6); 70,35 (C-4); 67,68 (C-5); 66,28 (C-3); 61,58 (C-7). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_8^+$   $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$  593,14; detektált 593,26.

**264**:  $[\alpha]_D + 87$  (c 0,234; DKM).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,09 – 8,02 (m; 2H; aromás); 7,99 (dd;  $J = 8,2$ ; 1,1 Hz; 2H; aromás); 7,94 (dd;  $J = 8,2$ ; 1,1 Hz; 2H; aromás); 7,61 – 7,50 (m; 3H; aromás); 7,48 – 7,34 (m; 6H; aromás); 6,04 (dd;  $J = 10,0$ ; 3,3 Hz; 1H; H-4); 5,99 (t;  $J = 9,8$  Hz; 1H; H-5); 4,71 (d;  $J = 3,3$  Hz; 1H; H-3); 4,61 (dd;  $J = 11,9$ ; 2,5 Hz; 1H; H-7); 4,62 – 4,54 (m; 1H; H-6; átfed H-7 jelével); 4,50 (dd;  $J = 12,6$ ; 4,7 Hz; 1H; H-7').  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 166,03; 165,53; 165,06 (C=O); 134,28; 134,00; 133,54; 130,20; 130,04; 129,99; 129,33; 128,85; 128,72; 128,65; 128,39; 127,91 ( $18 \times \text{C}_{\text{aromás}}$ ); 113,35 (C-1); 87,44 (C-2); 73,86 (C-6); 69,77 (C-4); 66,78 (C-3); 64,75 (C-5); 61,80 (C-7). APCI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_8^+$   $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{H}]^+$  593,14; detektált 593,21.

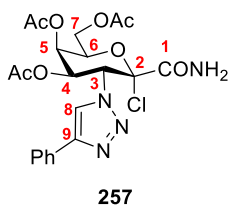
**[Metil-(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\beta$ -D-galakto-hept-2-  
ulopiranozid)]onamid (256)**



Kihevített gömblombikban a **246a** klórazidot (40 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.) oldottuk vízmentes diklórmetánban (3 ml), és vízmentes metanolt (83  $\mu$ l; 2,0 mmol; 20 ekv.) adtunk hozzá, majd az elegyet 0 °C-ra hűtöttük és fénytől elzárva, argon atmoszféra alatt AgOTf-ot (32 mg; 0,12 mmol; 1,2 ekv.) adtunk hozzá. A hűtőközeg

eltávolításával a reakcióelegyet hagytuk felmelegedni, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően (reakcióidő: 1 óra) 5 csepp piridint adtunk a reakcióelegyhez. A csapadékot Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán: aceton = 4 : 1) kaptuk a **256** színtelen szirupos anyagot (23 mg, hozam 59%).  $R_f = 0,41$  (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6,71 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,82 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,72 (dd;  $J = 10,7$ ; 3,2 Hz; 1H; H-4); 5,48 (dd;  $J = 3,0$ ; 1,1 Hz; 1H; H-5); 4,81 (td;  $J = 6,6$ ; 1,2 Hz; 1H; H-6); 4,13 (dd;  $J = 11,2$ ; 6,8 Hz; 1H; H-7); 4,07 (dd;  $J = 11,2$ ; 6,4 Hz; 1H; H-7'); 4,05 (d;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-3); 3,52 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 2,17 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,05 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,03 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,57; 169,93; 169,52; 169,31 (C=O); 98,16 (C-2); 71,42 (C-6); 70,54 (C-4); 67,00 (C-5); 61,60 (C-7); 57,38 (C-3); 50,07 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,82; 20,78; 20,74 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-dezoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-  
ulopiranozilklorid)onamid (257)**

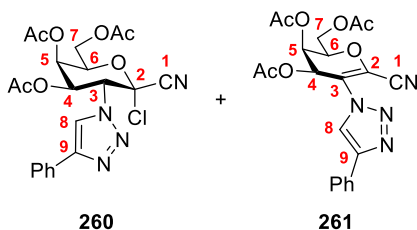


A **D módszer** alapján, a **246a** klórazid (36 mg; 0,093 mmol; 1 ekv.), fenilacetilén (10  $\mu$ l; 0,093 mmol; 1 ekv.),  $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO})$  (2,6 mg;  $9,3 \times 10^{-3}$  mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) kaptuk a **257** színtelen

szirupos anyagot (34 mg, konverzió 88%, hozam 83%).  $R_f = 0,30$  (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).  $[\alpha]_D^{+91}$  (c 0,198; DKM).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,04 (s; 1H; H-8); 7,87 – 7,79 (m; 2H, aromás); 7,41 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H; aromás); 7,33 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H; aromás); 6,63 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,22 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,18 (dd;  $J = 11,5$ ; 3,1 Hz; 1H; H-4); 5,70 (dd;  $J = 3,3$ ; 1,0 Hz; 1H; H-5; átfed H-3-mal); 5,69 (d;  $J = 11,4$  Hz; 1H; H-3; átfed H-5-tel); 4,71 (td;  $J = 6,4$ ; 1,2 Hz; 1H; H-6); 4,29 (dd;  $J = 10,5$ ; 5,5 Hz; 1H; H-7); 4,25 (dd;  $J = 10,5$ ; 5,2 Hz; 1H; H-7'); 2,22 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,09 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,81 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,55; 169,96; 169,44; 165,82 (C=O); 147,42 (C-9); 130,26; 128,95; 128,45; 125,86 (6  $\times$   $\text{C}_{\text{aromás}}$ ); 121,13 (C-8); 99,89 (C-2); 72,44 (C-6); 67,51 (C-4); 66,39 (C-5); 60,97

(C-7); 59,86 (C-3); 20,79; 20,72; 20,37 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>8</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 495,13; detektált 495,18.

**4,5,7-Tri-*O*-acetil-3-dezoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozilklorid(ononitril) (260) és 4,5,7-tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-D-*lixo*-hept-2-enonitril (261)**



A *D* módszer alapján, a **246c** klórazid (42 mg; 0,11 mmol; 1 ekv.), fenilacetilén (12  $\mu$ l; 0,11 mmol; 1 ekv.), Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) (3,4 mg; 0,011 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 3

: 1) kaptuk a **260** és **261** fehér amorf anyagok keverékét (34 mg; tiszta **261**: 8,5 mg; **260** hozam 32%; **261** hozam 33%; **260** : **261** = 51 : 49). R<sub>f</sub> = 0,39 (**260**); 0,24 (**261**) (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). A tömegspektrumok a keverékből kerültek felvételre. A **260** vegyület karakterisztikus NMR jeleit a keverékből határoztuk meg, felhasználva, hogy a **261** tisztán izolálható volt.

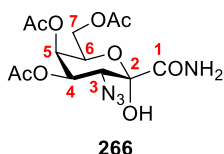
**260**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,00 (s; 1H; H-8); 7,89 – 7,83 (m; 2H, aromás, átfed **261** jeleivel); 7,50 – 7,42 (m; 2H; aromás, átfed **261** jeleivel); 7,42 – 7,35 (m; 1H; aromás, átfed **261** jeleivel); 6,07 (dd;  $J$  = 11,3; 3,2 Hz; 1H; H-4); 5,67 (dd;  $J$  = 3,0; 1,4 Hz; 1H; H-5, átfed **261** H-5 jelével); 5,60 (d;  $J$  = 11,4 Hz; 1H; H-3); 4,70 (t;  $J$  = 7,0 Hz; 1H; H-6, átfed **261** H-6 jelével); 4,31 (dd;  $J$  = 11,6; 6,0 Hz; 1H; H-7, átfed **261** H-7 jelével); 4,23 (dd;  $J$  = 11,6; 6,8 Hz; 1H; H-7'); 2,25 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,86 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,31; 169,66; 169,30 (C=O); 148,46 (C-9); 129,66; 129,10; 128,98; 128,94; 126,09; 126,04; (aromás); 119,43 (C-8); 112,81 (C-1); 89,61 (C-2); 72,47; 65,94; 65,87; 61,98 (4C, C-3 – C-6); 60,48 (C-7); 20,71; 20,65; 20,32 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 477,12; detektált 477,31.

**261**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,01 (s; 1H; H-8); 7,88 – 7,84 (m; 2H; aromás); 7,50 – 7,43 (m; 2H; aromás); 7,42 – 7,35 (m; 1H; aromás); 6,26 (dd;  $J$  = 4,7; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,67 (dd;  $J$  = 4,7; 1,6 Hz; 1H; H-5); 4,72 (ddt;  $J$  = 7,1; 5,7; 1,4 Hz; 1H; H-6); 4,39 (dd;  $J$  = 12,0; 7,2 Hz; 1H; H-7); 4,32 (dd;  $J$  = 12,0; 5,6 Hz; 1H; H-7'); 2,21 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,14 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,90 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,45; 169,71; 169,05 (C=O); 148,22; 129,51; 129,15; 129,02; 128,75; 126,12; 124,03 (6  $\times$  C<sub>aromás</sub>, C-2, C-9); 120,77 (C-8); 110,47 (C-1); 76,15 (C-6); 64,22 (C-4); 62,24 (C-5); 60,74 (C-7); 20,79; 20,62; 20,28 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 441,14; detektált 441,30.

## Általános eljárás hidroxiazidálási reakcióra (F módszer) [193, 194]

Egy kihevített gömblombikban az **56-61** glikálokat oldottuk vízmentes diklórmetánban, és az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Argon atmoszféra alatt hozzáadtuk az azid forrást, a fázistranszfer katalizátort, a hipervalens jódvegyületet, a TEMPO-t és a vizet. A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettük, a reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően, vagy további változást nem tapasztalva, a reakcióelegyhez telített NaHCO<sub>3</sub>-oldatot adtunk, és 10 percig szobahőmérsékleten erőteljesen kevertettük. A vizes fázist diklórmetánnal extraháltuk, az egyesített szerves fázisokat vízzel és telített NaCl-oldattal mostuk, majd MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk. A szárítószerrel szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersteget flash kromatográfiával tisztítottuk.

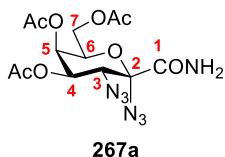
### 4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-deoxy- $\alpha$ -D-galacto-hept-2-ulopiranozonamid (266)



Az **F módszer** alapján az **56** glikál (31 mg; 0,098 mmol; 1 ekv.), NaN<sub>3</sub> (19 mg; 0,29 mmol; 3 ekv.), PIFA (82 mg; 0,19 mmol; 2 ekv.), TEMPO (5 mg; 0,032 mmol; 0,3 ekv.), H<sub>2</sub>O (86  $\mu$ l; 4,78 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,8 ml) reakciójában (reakcióidő: 1,25 óra), 1,2 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldat felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat) a nyersteget flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) kaptuk a **266** színtelen szirupos anyagot (19 mg, hozam 52%). R<sub>f</sub> = 0,30 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +37 (c 0,32; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 6,43 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,16 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,50 (dd; *J* = 3,2; 1,2 Hz; 1H; H-5); 5,38 (dd; *J* = 10,8; 3,3 Hz; 1H; H-4); 5,10 (s; 1H; OH); 4,48 (td; *J* = 6,6; 1,4 Hz; 1H; H-6); 4,19 – 4,07 (m; 2H; H-7; H-7'); 3,84 (d; *J* = 10,8 Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,73; 170,38; 170,09; 169,88 (C=O); 95,43 (C-2); 69,39 (C-4); 69,32 (C-6); 67,52 (C-5); 61,43 (C-7); 60,02 (C-3); 20,83; 20,77 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2116 (N<sub>3</sub>), 3351 (OH). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 397,0966; mért 397,0959.

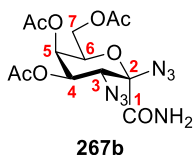
### (4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-deoxy- $\alpha$ -D-galacto-hept-2-ulopiranozilazid)onamid (267a)

Az **F módszer** alapján az **56** glikál (100 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (125  $\mu$ l; 0,94 mmol; 3 ekv.), BnEt<sub>3</sub>NCl (15 mg; 0,065 mmol; 0,2 ekv.), PIDA (204 mg; 0,63 mmol; 2 ekv.), TEMPO (10 mg; 0,064 mmol; 0,2 ekv.), H<sub>2</sub>O (285  $\mu$ l; 15,8 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (6 ml) reakciójában (reakcióidő: 3 óra), 4 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldat felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 10 ml telített NaCl-oldat) a nyersteget flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) kaptuk a **267a** fehér amorf anyagot (47 mg, konverzió



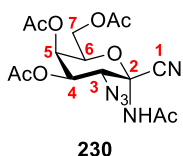
92%, korrigált hozam 40%).  $R_f = 0,52$  (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).  $[\alpha]_D^{+92}$  (c 0,230, DKM).  $^1\text{H NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6,57 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,36 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,47 (dd;  $J = 3,2; 1,3$  Hz; 1H; H-5); 5,14 (dd;  $J = 10,7; 3,2$  Hz; 1H; H-4); 4,37 (ddd;  $J = 7,0; 5,4; 1,3$  Hz; 1H; H-6); 4,26 (dd;  $J = 11,5; 7,2$  Hz; 1H; H-7); 4,11 (dd;  $J = 11,5; 5,4$  Hz; 1H; H-7'); 3,99 (d;  $J = 10,6$  Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,08 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,71; 169,94; 169,71; 167,30 (C=O); 90,48 (C-2); 70,85 (C-6); 69,53 (C-4); 66,83 (C-5); 61,50 (C-7); 60,19 (C-3); 20,80; 20,71 (3  $\times$   $\text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2118 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{NaO}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  422,1031; mért 422,1027.

#### (4,5,7-Tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\beta$ -D-galakto-hept-2-ulo)piranozilamid (267b)



Az **F módszer** alapján az **56** glikál (101 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.),  $\text{TMSN}_3$  (208  $\mu\text{l}$ ; 1,6 mmol; 5 ekv.),  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  (15 mg; 0,065 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (273 mg; 0,63 mmol; 2 ekv.), TEMPO (10 mg; 0,064 mmol; 0,2 ekv.),  $\text{H}_2\text{O}$  (285  $\mu\text{l}$ ; 15,8 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (6 ml) reakciójában (reakcióidő: 2 óra), 4 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 x 10 ml telített  $\text{NaCl}$ -oldat) a nyers termék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) kaptuk a **267b** fehér amorf anyagot (17 mg, hozam 13%), valamint a **266** (18%), **267a** (21%) és **246a** (20%) vegyületeket (a **267a** és **246a** oszlopkromatográfiásan nem elválasztható, **267a** : **246a** = 52 : 48).  $R_f = 0,62$  (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).  $[\alpha]_D^{-37}$  (c 0,33, DKM).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 6,60 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,76 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,70 (dd;  $J = 10,7; 3,2$  Hz; 1H; H-4); 5,51 (dd;  $J = 3,1; 1,2$  Hz; 1H; H-5); 4,83 (td;  $J = 6,5; 1,2$  Hz; 1H; H-6); 4,17 (dd;  $J = 11,3; 6,6$  Hz; 1H; H-7); 4,10 (dd;  $J = 11,3; 6,4$  Hz; 1H; H-7'); 3,96 (d;  $J = 10,6$  Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,06 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,04 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,46; 169,93; 169,42; 167,19 (C=O); 89,46 (C-2); 72,70 (C-6); 70,29 (C-4); 66,88 (C-5); 61,44 (C-7); 61,36 (C-3); 20,77; 20,73; 20,65 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2117 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{NaO}_8^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  422,1031; mért 422,1028.

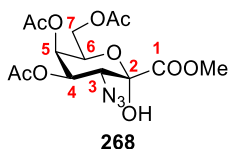
#### 2-Acetamido-4,5,7-tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulo)piranozonitril (230)



Az **F módszer** alapján az **56** glikál (31 mg; 0,098 mmol; 1 ekv.),  $\text{NaN}_3$  (19 mg; 0,29 mmol; 3 ekv.), 18-korona-6 (6 mg; 0,023 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (82 mg; 0,19 mmol; 2 ekv.), TEMPO (4 mg; 0,026 mmol; 0,3 ekv.) és vízmentes ACN (1,8 ml) reakciójában (reakcióidő: 1,33 óra), 1,2 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat

felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat), a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : aceton = 4 : 1) kaptuk a **230** fehér amorf anyagot (15 mg, hozam 38%), valamint a **266** (13%) vegyületet. R<sub>f</sub> = 0,35 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1).

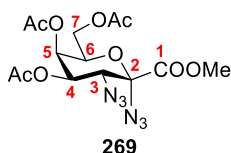
**Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (268)**



Az *F módszer* alapján az **57** glikál (31 mg; 0,094 mmol; 1 ekv.), NaN<sub>3</sub> (18 mg; 0,28 mmol; 3 ekv.), PIFA (78 mg; 0,18 mmol; 2 ekv.), TEMPO (5 mg; 0,032 mmol; 0,3 ekv.), H<sub>2</sub>O (82  $\mu$ l; 4,56 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,8 ml) reakciójában (reakcióidő: 2,5 óra), 1,2 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldat

felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat) a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) kaptuk a **268** fehér amorf anyagot (32 mg, hozam 88%), valamint a **269** (11%) vegyületet. R<sub>f</sub> = 0,30 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> +49 (c 0,280; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,51 – 5,47 (m; 1H; H-5); 5,37 (ddd; *J* = 11,1; 3,3; 1,0 Hz; 1H; H-4); 4,47 (t; *J* = 6,7 Hz; 1H; H-6); 4,39 (s; 1H; OH); 4,13 (dd; *J* = 11,9; 7,4 Hz; 1H; H-7); 4,10 (d; *J* = 12,2 Hz; 1H; H-3); 4,05 (dd; *J* = 11,3; 6,6 Hz; 1H; H-7'); 3,95 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,18 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,06 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,04 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,2; 170,22; 169,79; 168,19 (C=O); 95,65 (C-2); 69,04 (C-4); 68,84 (C-6); 67,48 (C-5); 61,38 (C-7); 58,40 (C-3); 54,32 (OCH<sub>3</sub>); 20,79; 20,75 (3  $\times$  CH<sub>3</sub>CO). IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2115 (N<sub>3</sub>), 3436 (OH). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>10</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 412,0963; mért 412,0963.

**Metil-(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galakto-hept-2-ulopiranozilazidonát) (269)**

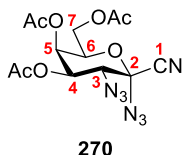


Az *F módszer* alapján az **57** glikál (31 mg; 0,094 mmol; 1 ekv.), TMSN<sub>3</sub> (36  $\mu$ l; 0,27 mmol; 3 ekv.), PIFA (79 mg; 0,18 mmol; 2 ekv.), TEMPO (4 mg; 0,032 mmol; 0,3 ekv.), H<sub>2</sub>O (82  $\mu$ l; 4,56 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,8 ml) reakciójában (reakcióidő: 30 perc), 1,2 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldat

felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml H<sub>2</sub>O, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat) a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1) kaptuk a **269** fehér amorf anyagot (5 mg, hozam 13%), valamint a **268** (68%) vegyületet. R<sub>f</sub> = 0,48 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 5,48 (dd; *J* = 3,2; 1,2 Hz; 1H; H-5); 5,17 (dd; *J* = 10,9; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,36 (ddd; *J* = 7,2; 5,8; 1,4 Hz; 1H; H-6); 4,25 (d; *J* = 10,9 Hz; 1H; H-3); 4,19 (dd; *J* = 11,5; 5,8 Hz; 1H; H-7); 4,11 (dd; *J* = 11,5; 7,1 Hz; 1H; H-7'); 3,97 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,19 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,06 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,06 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). IR

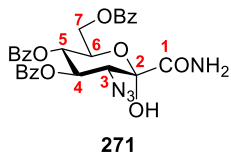
(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2117 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NaO}_9^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  437,1027; mért 437,1020.

#### (4,5,7-Tri-*O*-acetil-3-azido- $\alpha$ -D-galakto-hept-2- ulopiranozilazid)ononitril (270)



Az *F módszer* alapján az **58** glikál (30 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.),  $\text{NaN}_3$  (20 mg; 0,31 mmol; 3 ekv.), PIFA (87 mg; 0,2 mmol; 2 ekv.), TEMPO (5 mg; 0,032 mmol; 0,3 ekv.),  $\text{H}_2\text{O}$  (91  $\mu\text{l}$ ; 5,04 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,8 ml) reakciójában (reakcióidő: 24 óra), 1,2 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 x 3 ml telített  $\text{NaCl}$ -oldat) a nyerste termék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) kaptuk a **270** fehér amorf anyagot (15 mg, konverzió 40%, hozam 96%).  $R_f = 0,42$  (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).  $[\alpha]_D^{+65}$  (c 0,080; DKM).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 5,45 (dd;  $J = 3,1; 1,1$  Hz; 1H; H-5); 5,15 (dd;  $J = 10,7; 3,1$  Hz; 1H; H-4); 4,37 (ddd;  $J = 7,2; 5,9; 1,4$  Hz; 1H; H-6); 4,17 (dd;  $J = 11,6; 5,9$  Hz; 1H; H-7); 4,12 (dd;  $J = 11,6; 7,0$  Hz; 1H; H-7'); 4,08 (d;  $J = 10,7$  Hz; 1H; H-3); 2,19 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (91 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,28; 169,71; 169,29 (C=O); 112,61 (C-1); 87,44 (C-2); 70,69 (C-6); 68,33 (C-4); 66,25 (C-5); 60,91 (C-7); 59,94 (C-3); 20,64; 20,60; 20,53 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2120 (CN,  $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{NaO}_7^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  404,0925; mért 404,0920.

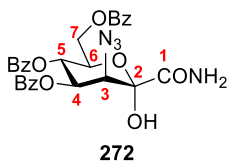
#### 4,5,7-Tri-*O*-benzoil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-glüko-hept-2- ulopiranozonamid (271)



Az *F módszer* alapján az **59** glikál (30 mg; 0,060 mmol; 1 ekv.),  $\text{NaN}_3$  (12 mg; 0,18 mmol; 3 ekv.), PIFA (52 mg; 0,12 mmol; 2 ekv.), TEMPO (3 mg; 0,019 mmol; 0,3 ekv.),  $\text{H}_2\text{O}$  (54  $\mu\text{l}$ ; 3,0 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,1 ml) reakciójában (reakcióidő: 4 óra), 0,8 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 2 ml DKM, 1 x 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 x 2 ml telített  $\text{NaCl}$ -oldat) a nyerste termék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1 gradiens) kaptuk a **271** fehér amorf anyagot (12 mg, konverzió 94%, korrigált hozam 37%), valamint a **272** (14%) vegyületet.  $R_f = 0,42$  (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 2).  $[\alpha]_D^{+35}$  (c 0,210; ACN).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,05 – 8,00 (m; 2H; aromás); 7,97 – 7,92 (m; 2H; aromás); 7,95 – 7,90 (m; 2H; aromás); 7,56 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H; aromás); 7,51 (t;  $J = 7,4$  Hz; 2H; aromás); 7,43 (t;  $J = 7,8$  Hz; 2H; aromás); 7,37 (m; 4H; aromás); 6,24 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,00 (t;  $J = 9,9$  Hz; 1H; H-4); 5,71 (t;  $J = 9,9$  Hz; 1H; H-5); 5,64 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,00 (s; 1H; OH); 4,68 – 4,61 (m; 1H; H-6; átfed a H-7 jelével); 4,64 – 4,59 (m; 1H; H-7; átfed a H-6 jelével); 4,47 (dd;  $J = 12,6; 4,9$  Hz; 1H; H-7'); 3,71 (d;  $J = 10,2$  Hz; 1H; H-3).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 169,90; 166,32; 165,65; 165,47 (C=O); 133,77;

133,62; 133,43; 130,05; 130,01; 129,90; 129,69; 128,99; 128,63; 128,59 ( $18 \times C_{\text{aromás}}$ ); 95,35 (C-2); 71,34 (C-4); 70,76 (C-6); 69,25 (C-5); 64,03 (C-3); 62,80 (C-7). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2108 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  583,1435; mért 583,1435.

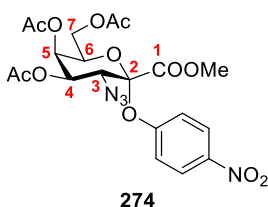
#### 4,5,7-Tri-*O*-benzoil-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-manno-hept-2-ulopiranozonamid (272)



Az *F módszer* alapján az **59** glikál (30 mg; 0,060 mmol; 1 ekv.),  $\text{NaN}_3$  (12 mg; 0,18 mmol; 3 ekv.), PIFA (52 mg; 0,12 mmol; 2 ekv.), TEMPO (3 mg; 0,019 mmol; 0,3 ekv.),  $\text{H}_2\text{O}$  (54  $\mu\text{l}$ ; 3,0 mmol; 50 ekv.) és vízmentes DKM (1,1 ml) reakciójában (reakcióidő: 4 óra), 0,8 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat

felhasználásával, és az extrakciós lépést követően (3 x 2 ml DKM, 1 x 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 x 2 ml telített  $\text{NaCl}$ -oldat) a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása során (eluens: hexán :  $\text{EtOAc} = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1$  gradiens) kaptuk a **272** színtelen szirupos anyagot (5 mg, konverzió 94%, korrigált hozam 14%), valamint a **271** (37%) vegyületet.  $R_f = 0,22$  (eluens: hexán :  $\text{EtOAc} = 1 : 2$ ).  $[\alpha]_D^{+67}$  (c 0,080; ACN).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,07 (dd;  $J = 8,1; 1,5$  Hz; 2H; aromás); 8,03 – 7,91 (m; 4H; aromás); 7,57 (t;  $J = 7,5$  Hz; 1H; aromás); 7,52 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H; aromás); 7,44 (t;  $J = 7,7$  Hz; 2H; aromás); 7,38 (td;  $J = 7,9; 1,9$  Hz; 4H; aromás); 6,69 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 6,06 (dd;  $J = 9,9; 3,1$  Hz; 1H; H-4); 6,01 (t;  $J = 9,7$  Hz; 1H; H-5); 5,82 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 4,99 (s; 1H; OH); 4,69 (dd;  $J = 12,3; 2,6$  Hz; 1H; H-7); 4,56 (ddd;  $J = 9,3; 4,5; 2,6$  Hz; 1H; H-6); 4,45 (dd;  $J = 12,3; 4,5$  Hz; 1H; H-7'); 4,39 (d;  $J = 3,1$  Hz; 1H; H-3).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,65; 166,66; 165,76; 165,55 (C=O); 133,82; 133,70; 133,41; 130,15; 130,02; 129,94; 129,79; 128,97; 128,65 ( $18 \times C_{\text{aromás}}$ ); 94,78 (C-2); 72,06 (C-4); 71,36 (C-6); 66,21 (C-5); 63,68 (C-3); 62,75 (C-7). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3432 (OH), 2114 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_9^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  583,1435; mért 583,1427.

#### Metil-(*p*-nitrofenil-4,5,7-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- $\alpha$ -D-galacto-hept-2-ulopiranozid)onát (274)

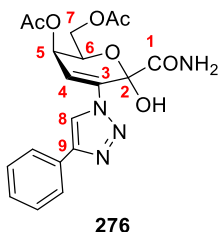


Egy kihevített gömblombikba kihevített 4Å molekulaszűrőt tettünk, majd a **268** vegyületet (41 mg; 0,11 mmol; 1 ekv.) feloldottuk vízmentes acetonitrilben (1 ml), és az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Argon atmoszféra alatt hozzáadtuk a  $\text{PPh}_3$ -t (82 mg; 0,31 mmol; 3 ekv.), a 4- $\text{NO}_2$ -fenolt (44 mg; 0,32 mmol; 3 ekv.) és hozzácsepegtettük a DEAD-oldatot (142

$\mu\text{l}$ ; 40%-os toluolos oldat,  $c = \sim 2,2$  mol/ $\text{dm}^3$ ; 0,31 mmol; 3 ekv.). A reakcióelegyet 0 °C-on kevertettük, és a reakciót VRK-val követtük (eluens: hexán :  $\text{EtOAc} = 1 : 1$ ). 30 perc elteltével teljes konverziót tapasztaltunk. A molekulaszűrőt gravitációs szűrővel szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyerstermék oszlopkromatográfiás

tisztítását követően (eluens: hexán : aceton = 5 : 1) kaptuk a **274** színtelen szirupos vegyületet (43 mg, hozam 80%).  $R_f = 0,48$  (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).  $[\alpha]_D -6$  (0,230; DKM).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,22 – 8,17 (m; 2H; aromás); 7,27 – 7,21 (m; 2H; aromás); 5,53 (dd;  $J = 3,2$ ; 1,5 Hz; 1H; H-5); 5,22 (dd;  $J = 11,3$ ; 3,1 Hz; 1H; H-4); 5,09 (td;  $J = 6,6$ ; 1,5 Hz; 1H; H-6); 4,24 (d;  $J = 11,2$  Hz; 1H; H-3); 4,22 – 4,18 (m; 1H; H-7); 4,17 (dd;  $J = 11,3$ ; 6,4 Hz; 1H; H-7'); 3,76 (s; 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 2,18 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,09 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,07 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,39; 169,92; 169,59; 166,89 (C=O); 159,33; 143,56; 125,48; 119,01 ( $6 \times C_{\text{aromás}}$ ); 101,40 (C-2); 72,94 (C-6); 69,13 (C-4); 66,27 (C-5); 61,65 (C-7); 61,33 (C-3); 53,55 ( $\text{OCH}_3$ ); 20,78; 20,72; 20,70 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2119 ( $\text{N}_3$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{NaO}_{12}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  533,1126; mért 533,1126.

### 5,7-Di-*O*-acetyl-3,4-dideoxy-3-(4-phenyl-1,2,3-triazol-1-yl)- $\alpha$ -D-treo-hept-3-én-2-ulopiranozonamid (276)



Az **E módszer** alapján a **266** vegyület (31 mg; 0,082 mmol; 1 ekv.), fenilacetilén (10  $\mu\text{l}$ ; 0,091 mmol; 1,1 ekv.),  $\text{CuCl}$  (1 mg;  $8,4 \times 10^{-3}$  mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%), vízmentes TEA (12  $\mu\text{l}$ ; 0,083 mmol; 1 ekv.) és vízmentes DKM (1 ml) reakciójában (reakcióidő: 24 óra), a nyerste termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1  $\rightarrow$  1 : 1 gradiens) kaptuk a **276** színtelen szirupos vegyületet (5 mg, hozam 13%).  $R_f = 0,36$  (hexán : EtOAc = 1 : 2).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,09 (s; 1H; H-8); 7,88 – 7,77 (m; 2H; aromás); 7,43 (t;  $J = 7,5$  Hz; 2H; aromás); 7,40 – 7,31 (m; 1H; aromás); 6,95 (d;  $J = 6,2$  Hz; 1H; H-4); 6,15 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,57 (s; 1H;  $\text{CONH}_2$ ); 5,47 (dd;  $J = 6,3$ ; 2,4 Hz; 1H; H-5); 5,34 (s; 1H; OH); 4,65 (ddd;  $J = 8,0$ ; 5,8; 2,5 Hz; 1H; H-6); 4,35 (dd;  $J = 11,6$ ; 5,8 Hz; 1H; H-7); 4,27 (dd;  $J = 11,6$ ; 7,1 Hz; 1H; H-7'); 2,17 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 2,11 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm): 170,70; 170,04; 168,58 (C=O); 148,34; 137,03 (C-3, C-9); 129,80; 129,05; 128,78; 126,08 ( $6 \times C_{\text{aromás}}$ ); 119,29 (C-8); 119,26 (C-4); 91,92 (C-2); 69,32 (C-6); 62,79 (C-5); 61,90 (C-7); 20,95; 20,91 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_7^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  417,14; mért 417,17.

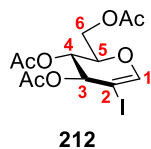
### Általános eljárás 2-jódoglikálok előállítására (G módszer) [162]

Egy kihevített Schlenk edényben a glikálokat (1 ekv.) oldottuk vízmentes acetonitrilben, majd argon atmoszféra alatt az oldathoz adtuk az  $\text{AgNO}_3$ -ot (0,2 ekv., 20 mol%) és az NIS-et (1,2 ekv.). A reakcióelegyet 80 °C-on argon atmoszféra alatt kevertettük, és a reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően a reakcióelegyet Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk és a nyerste mérték oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

### Általános eljárás 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok előállítására (H módszer) [198]

Egy kihevített Schlenk edényben az **56-58**, **60** glikálokat (1 ekv.) oldottuk vízmentes acetonitrilben. Argon atmoszféra alatt az oldathoz adtuk az *N*-jódimidet és az AgNO<sub>3</sub>-ot vagy a TMSOTf-ot, és a reakcióelegyet 60 °C vagy 80 °C-on, argon atmoszféra alatt kevertettük. A reakció előrehaladását VRK-val követtük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően a reakcióelegyet Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

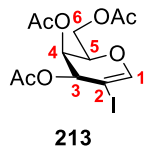
#### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitol (**212**)



**212**

A **G módszer** alapján a **8** glükálból (304 mg; 1,1 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (4 ml), NIS (303 mg; 1,3 mmol; 1,2 ekv.) és AgNO<sub>3</sub> (40 mg; 0,23 mmol; 0,2 ekv., 20 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 22 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1) kaptuk a **212** barna szirupos anyagot (298 mg; hozam 67%). R<sub>f</sub> = 0,41 (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [162].

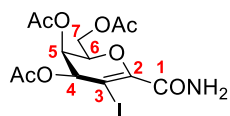
#### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-lixo-hex-1-enitol (**213**)



**213**

A **G módszer** alapján a **71** galaktálból (298 mg; 1,1 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (4 ml), NIS (297 mg; 1,3 mmol; 1,2 ekv.) és AgNO<sub>3</sub> (41 mg; 0,24 mmol; 0,2 ekv., 20 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 3 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) kaptuk a **213** halványsárga amorf anyagot (266 mg, hozam: 61%). R<sub>f</sub> = 0,53 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [162].

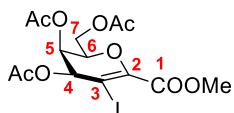
#### 4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-iodo-D-lixo-hept-2-enonamid (**279**)



**279**

A **H módszer** alapján az **56** glikálból (200 mg; 0,63 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (6 ml), NIF (346 mg; 1,26 mmol; 2 ekv.) és AgNO<sub>3</sub> (108 mg; 0,63 mmol; 1 ekv.) felhasználásával, 80 °C-on (reakcióidő: 1 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: DKM : aceton = 9 : 1) kaptuk a **279** halványsárga amorf szilárd anyagot (162 mg, hozam 60%). R<sub>f</sub> = 0,35 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> +8 (c 0,196; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6,62 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 6,18 (s; 1H; CONH<sub>2</sub>); 5,71 (dd; J = 4,7; 1,0 Hz; 1H; H-4); 5,47 (dd; J = 4,7; 2,0 Hz; 1H; H-5); 4,59-4,52 (m; 1H; H-6); 4,42 (dd; J = 11,9; 7,5 Hz; 1H; H-7); 4,21 (dd; J = 11,9; 4,7 Hz; 1H; H-7'); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,12 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,8; 169,9; 169,8; 162,8 (C=O); 144,8 (C-2); 74,5; 69,1; 64,3 (3C, C-4 – C-6); 71,9 (C-3); 61,5 (C-7); 20,9; 20,7; 20,6 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>8</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 463,9813; mért 463,9808.

### Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-*lixo*-hept-2-enonát) (280)

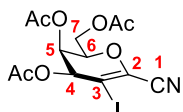


280

A *H módszer* alapján az **57** glikálból (100 mg; 0,30 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (3 ml), NIS (136 mg; 0,61 mmol; 2 ekv.) és AgNO<sub>3</sub> (52 mg; 0,30 mmol; 1 ekv.) felhasználásával, 80 °C-on (reakcióidő: 6 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: toluol : aceton = 4 : 1) kaptuk a **280**

halványsárga amorf szilárd anyagot (111 mg, hozam 80%). R<sub>f</sub> = 0,33 (eluens: toluol : EtOAc = 4 : 1). [α]<sub>D</sub> +20 (c 0,168; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5,69 (dd; *J* = 4,7; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,46 (dd; *J* = 4,6; 1,8 Hz; 1H; H-5); 4,53 (dt; *J* = 6,9; 4,0 Hz; 1H; H-6); 4,31 (dd; *J* = 11,7; 6,9 Hz; 1H; H-7); 4,25 (dd; *J* = 11,7; 6,1 Hz; 1H; H-7'); 3,86 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,5; 170,0; 169,7; 162,0 (C=O); 146,3 (C-2); 74,3; 68,7; 64,0 (3C, C-4 – C-6); 73,4 (C-3); 61,1 (C-7); 53,0 (OCH<sub>3</sub>); 20,8; 20,7; 20,6 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>IO<sub>9</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 478,9809; mért 478,9810.

### 4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-*lixo*-hept-2-enonitril (281)

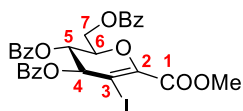


281

A *H módszer* alapján az **58** glikálból (50 mg; 0,17 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (3 ml), NIS (106 mg; 0,47 mmol; 2,8 ekv.) és TMSOTf (24 μl; 0,13 mmol; 0,8 ekv.) felhasználásával, 60 °C-on (reakcióidő: 4,5 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: toluol : aceton = 8 : 1) kaptuk a **281** színtelen

szirupos anyagot (55 mg, hozam 77%). R<sub>f</sub> = 0,51 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> +32 (c 0,150; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5,66 (dd; *J* = 4,5; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,49 (dd; *J* = 4,5; 1,3 Hz; 1H; H-5); 4,57-4,53 (m; 1H; H-6); 4,23 (dd; *J* = 12,1; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,21 (dd; *J* = 12,1; 6,2 Hz; 1H; H-7'); 2,16 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,10 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,4; 169,9; 169,4 (C=O); 134,7 (C-2); 113,9 (C-1); 84,5 (C-3); 75,3; 67,3; 63,2 (3C, C-4 – C-6); 61,1 (C-7); 20,8; 20,6 (3 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>7</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 445,9707; mért 445,9707.

### Metil-(4,5,7-tri-*O*-benzoil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-*arabino*-hept-2-enonát) (282)



282

A *H módszer* alapján a **60** glikálból (50 mg; 0,097 mmol; 1 ekv.), vízmentes ACN (3 ml), NIF (74 mg; 0,27 mmol; 2,8 ekv.) és TMSOTf (14 μl; 0,077 mmol; 0,8 ekv.) felhasználásával, 60 °C-on (reakcióidő: 45 perc), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően

(eluens: hexán : EtOAc = 6 : 1) kaptuk a **282** sárga szirupos anyagot (54 mg, hozam 87 %). R<sub>f</sub> = 0,37 (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). [α]<sub>D</sub> – 18 (c 0,214; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8,19 – 7,84 (m; 6H; aromás); 7,62 – 7,51 (m; 3H; aromás);

7,48 – 7,32 (m; 6H; aromás); 6,06 (dd;  $J = 4,4$  Hz; 1,0 Hz; 1H; H-4); 5,75 (dd;  $J = 5,6$  Hz; 4,4 Hz; 1H; H-5); 4,97 (dd;  $J = 11,4$  Hz; 5,6 Hz; 1H; H-6); 4,77 (dd;  $J = 12,1$ ; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,62 (dd;  $J = 12,1$ ; 4,7 Hz; 1H; H-7'); 3,87 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 166,1; 165,3; 165,0; 162,10 (C=O); 145,9 (C-2); 133,9; 133,8; 133,4; 130,2; 129,8; 129,4; 128,9; 128,7; 128,5 (18 × C<sub>aromás</sub>); 74,9; 72,5; 68,3 (3C, C-4 – C-6); 71,1 (C-3); 61,3 (C-7); 53,1 (OCH<sub>3</sub>). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>29</sub>H<sub>23</sub>IO<sub>9</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 665,0279; mért 665,0279.

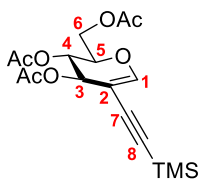
### Általános eljárás 2-jódoglikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciójára (I módszer) [54]

Egy kihevített Schlenk edényben vízmentes oldószert argon árammal oxigénmentesítettünk, majd argon atmoszféra alatt feloldottuk a **212**, **213** 2-jódoglikálokat, és az oldathoz adtuk a trimetilszilil-acetilént (2 ekv.), a PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-t (0,05 ekv.; 5 mol%), a Cu(I)-sót (0,1 ekv.; 10 mol%), és 70 °C-on, argon atmoszféra alatt kevertettük a reakcióelegyet. A reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően a lehűtött reakcióelegyhez vizet adtunk, és a vizes fázist 3 x kloroformmal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 x telített NaCl-oldattal mostuk, majd MgSO<sub>4</sub> felett szárítottuk. A szárítószert szűrtük, a szűrletet bepároltuk, végül a nyerste-mékről 3 x dietil-étert pároltuk le. A maradékot oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

### Általános eljárás 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok Sonogashira keresztkapcsolási reakciójára (J módszer) [199]

Egy kihevített Schlenk edényben vízmentes oldószert argon árammal oxigénmentesítettünk, majd argon atmoszféra alatt feloldottuk a palládium katalizátort (0,05 ekv.; 5 mol%) és a ligandumot (0,1 ekv.; 10 mol%). Az oldatot körülbelül 10-15 percig 70 °C-on kevertettük. Ezt követően hozzáadtuk a 2-jódoglikált (1 ekv.), a bázist (szükség esetén kihevített, 2 ekv.), a terminális acetilént (2 ekv.) és a Cu(I)-sót (0,1 ekv.; 10 mol%). A reakcióelegyet 70 °C-on, argon atmoszféra alatt kevertettük, a reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását, vagy 24 órát követően a reakcióelegyet Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyerste-méket flash kromatográfiával tisztítottuk.

### 3,4,6-Tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-(2-trimetilszililetinil)-D-arabino-hex-1-enitol (215)

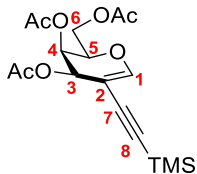


**215**

Az **I módszer** alapján a **212** jódoglikál (344 mg; 0,86 mmol; 1 ekv.), vízmentes TEA (12 ml), trimetilszilil-acetilén (246  $\mu$ l; 1,7 mmol; 2 ekv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (31 mg; 0,044 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%) és CuCl (9 mg; 0,090 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 4 óra), majd az extrakciós lépést követően (10 ml víz, 3 x 30 ml CHCl<sub>3</sub>, 1 x 30 ml telített NaCl-oldat), a nyerste-mék oszlopkromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : EtOAc = 8 : 1) kaptuk a **215**

barna szirupos anyagot (238 mg, hozam 74%).  $R_f = 0,38$  (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [170].

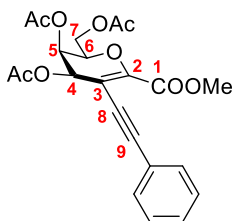
### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-(2-trimetilszililetinil)-*D*-lixo-hex-1-enitol (216)



**216**

Az *I módszer* alapján a **213** jódglikál (240 mg; 0,60 mmol; 1 ekv.), vízmentes TEA (2,75 ml), vízmentes 1,4-dioxán (0,75 ml), trimetilszilil-acetilén (175  $\mu$ l; 1,2 mmol; 2 ekv.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (22 mg; 0,031 mmol; 0,05 ekv.; 5 mol%) és CuI (12 mg; 0,064 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 6 óra), az extrakciós lépést követően (7 ml víz, 3 x 20 ml CHCl<sub>3</sub>, 2 x 10 ml telített NaCl-oldat), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : aceton = 10 : 1) kaptuk a **216** sárga szirupos anyagot (118 mg, hozam 53%).  $R_f = 0,42$  (eluens: hexán : aceton = 2 : 1). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [54].

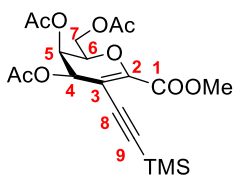
### Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(2-feniletinil)-*D*-lixo-hept-2-enonát) (295)



**295**

A *J módszer* alapján a **280** jódglikál (48 mg; 0,11 mmol; 1 ekv.), vízmentes 1,4-dioxán (1,5 ml), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,4 mg; 0,025 ekv.; 2,5 mol%), PPh<sub>3</sub> (3,0 mg; 0,011 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (38 mg; 2,5 ekv.), fenilacetilén (24  $\mu$ l, 2 ekv.) és CuCl (1,1 mg; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a nyers termék flash kromatográfiás tisztítása (eluens: hexán : EtOAc = 6 : 1) után kaptuk a **295** barna szirupos anyagot (43 mg, hozam 98%).  $R_f = 0,17$  (hexán : EtOAc = 3 : 1 2x futtatás).  $[\alpha]_D + 41$  (c 0,088; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 7,42 (dd;  $J = 6,7$ ; 3,1 Hz; 2H; aromás); 7,36 – 7,29 (m; 3H; aromás); 5,88 (dd;  $J = 4,5$ ; 1,0 Hz; 1H; H-4); 5,51 (dd;  $J = 4,5$ ; 1,3 Hz; 1H; H-5); 4,48 (t;  $J = 6,6$  Hz; 1H; H-6); 4,35 (dd;  $J = 11,5$ ; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,30 (dd;  $J = 11,6$ ; 6,6 Hz; 1H; H-7'); 3,90 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,15 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,53; 170,24; 170,09 (C=O); 161,29 (C-1); 147,76 (C-2); 131,59; 128,82; 128,54; 123,10 (6  $\times$  C<sub>aromás</sub>); 104,12; 98,48; 83,05 (C-3; C-8; C-9); 74,13 (C-6); 65,62 (C-4); 62,50 (C-5); 61,30 (C-7); 52,76 (OCH<sub>3</sub>); 20,87; 20,78; 20,71 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 453,1156; detektált 453,1155.

**Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(2-trimetilszililetinil)-*D*-lixo-hept-2-enonát) (299)**

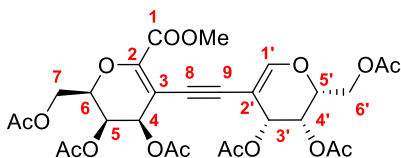


**299**

A *J módszer* alapján a **280** jódglikál (100 mg; 0,22 mmol; 1 ekv.), vízmentes 1,4-dioxán (3 ml), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (5,0 mg; 0,0055 mmol; 0,025 ekv.; 2,5 mol%); PPh<sub>3</sub> (5,7 mg; 0,022 mmol; 0,1 ekv.); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (61 mg; 0,44 mmol; 2 ekv.), trimetilszilil-acetilén (61 μl; 0,44 mmol; 2 ekv.) és CuCl (2,2 mg; 0,022 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a

nyerstermék flash kromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1) kaptuk a **299** fehér amorf anyagot (60 mg; hozam 63%). R<sub>f</sub> = 0,41 (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1). [α]<sub>D</sub> + 26 (c 0,184; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5,78 (dd; *J* = 4,7; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,45 (dd; *J* = 4,7; 1,4 Hz; 1H; H-5); 4,42 (t; *J* = 6,6 Hz; 1H; H-6); 4,35 – 4,24 (m; 2H; H-7; H-7'); 3,86 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 0,20 (s; 9H; ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,46; 170,17; 169,86 (C=O); 161,14 (C-1); 148,83; (C-2) 104,61 (C-9); 103,52 (C-8); 97,59 (C-3); 74,06 (C-6); 65,35 (C-4); 62,32 (C-5); 61,19 (C-7); 52,51 (OCH<sub>3</sub>); 20,79; 20,71; 20,54 (CH<sub>3</sub>CO); -0,16 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>9</sub>Si<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 449,1238; detektált 449,1239.

**Metil-[4,5,7-tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-{2-[(3,4,6-tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-*D*-lixo-hex-1-enitol)-2-il]etinil}-*D*-lixo-hept-2-enonát) (300)**



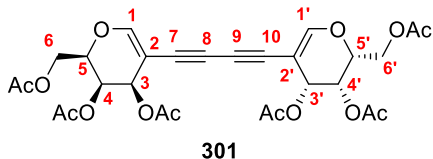
**300**

A *J módszer* alapján a **280** jódglikál (29 mg; 0,062 mmol; 1 ekv.), vízmentes 1,4-dioxán (1 ml), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,4 mg; 1,6 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,025 ekv.; 2,5 mol%); PPh<sub>3</sub> (1,9 mg; 7,3 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,1 ekv.); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg; 0,12 mmol; 2 ekv.), **284** galaktál-acetilén (34 mg; 0,11 mmol; 2 ekv.)

és CuCl (0,6 mg; 6,1 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítását követően (eluens: toluol : EtOAc = 3 : 1) kaptuk a **300** színtelen szirupos anyagot (13 mg; hozam 61%), valamint a **301** (32%) vegyületet. R<sub>f</sub> = 0,19 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> + 52 (c 0,248; DKM). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ(ppm): 6,94 (d; *J* = 1,6 Hz; 1H; H-1'); 5,84 (dd; *J* = 2,1; 1,1 Hz; 1H; H-3'); 5,83 – 5,80 (m; 1H; H-4); 5,39 (dd; *J* = 4,5; 1,6 Hz; 1H; H-4'); 5,35 (dd; *J* = 4,5; 1,3 Hz; 1H; H-5); 4,24 – 4,10 (m; 3H; H-7<sub>A</sub>; H-7<sub>B</sub>; H-6'<sub>A</sub>); 4,05 (dd; *J* = 11,6; 5,5 Hz; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,75 – 3,64 (m; 2H; H-6; H-5'); 3,30 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,90 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,62 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,60 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,57 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,57 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ(ppm): 170,22; 169,76; 169,59 (6 × C=O); 161,10 (C-1); 151,70 (C-2'); 147,46 (C-2); 104,60; 98,33; 93,64; 85,16 (C-3; C-2'; C-8; C-9); 74,02; 73,99 (C-6; C-5'); 65,78; 64,32 (C-4; C-3'); 63,21 (C-4'); 62,68 (C-5); 61,56; 61,42 (C-7; C-6'); 51,65 (OCH<sub>3</sub>);

20,62; 20,29; 20,11; 20,09; 20,02; 19,95 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>16</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 647,1583; detektált 647,1580.

### 1,4-Bisz[(3,4,6-tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-*D*-lixo-hex-1-enitol)-2-il]buta-1,3-diin (301)



301

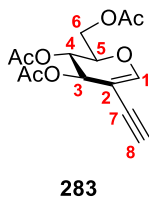
A **J módszer** alapján a **280** jódglikál (29 mg; 0,062 mmol; 1 ekv.), vízmentes 1,4-dioxán (1 ml), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,4 mg; 1,6 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,025 ekv.; 2,5 mol%); PPh<sub>3</sub> (1,9 mg; 7,3 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,1 ekv.); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17 mg; 0,12 mmol; 2

ekv.), **284** galaktál-acetilén (34 mg; 0,11 mmol; 2 ekv.) és CuCl (0,6 mg; 6,1 × 10<sup>-3</sup> mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%) felhasználásával (reakcióidő: 24 óra), a nyers termék flash kromatográfiás tisztítását követően (eluens: toluol : EtOAc = 3 : 1) kaptuk a **301** fehér amorf anyagot (11 mg; hozam 32%), valamint a **300** (61%) vegyületet. R<sub>f</sub> = 0,24 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> + 129 (c 0,214; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5,64 (dd; *J* = 3,0; 1,4 Hz; 2H; H-3; H-3'); 5,45 (dd; *J* = 4,4; 1,8 Hz; 2H; H-4; H-4'); 4,37 (t; *J* = 6,4 Hz; 2H; H-5; H-5'); 4,26 (dd; *J* = 11,7; 7,2 Hz; 2H; H-6); 4,21 (dd; *J* = 11,7; 5,7 Hz; 2H; H-6'); 2,13 (s; 6H; 2 × CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 6H; 2 × CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 6H; 2 × CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,42; 170,11; 169,98 (6 × C=O); 153,50 (C-1; C-1'); 96,28 (C-2; C-2'); 75,65; 75,08 (C-7; C-8; C-9; C-10); 73,90; 64,03; 62,82 (C-3; C-4; C-5; C-3'; C-4'; C-5'); 61,56 (C-6; C-6'); 20,72; 20,65; 20,61 (6 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-MS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>14</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 613,15; detektált 613,33.

### Általános eljárás TMS védőcsoport eltávolítására (K módszer)

Egy kihevített gömblombikban a TMS-glikálokat (1 ekv.) feloldottuk vízmentes THF-ban, majd az oldatot 0 °C-ra hűtöttük. Argon atmoszféra alatt hozzáadtuk a TBAF-oldatot (c = 1 mol/dm<sup>3</sup>, THF-os oldat; 0,3 ekv.), majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük. A reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően az oldatot bepárooltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

### 3,4,6-Tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-etinil-*D*-arabino-hex-1-enitol (283)

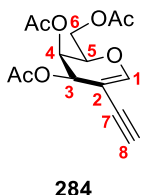


283

A **K módszer** alapján a **215** glikál (105 mg; 0,29 mmol; 1 ekv.), TBAF (c = 1 mol/dm<sup>3</sup>, THF-os oldat; 87 μl; 0,087 mmol; 0,3 ekv.) és vízmentes THF (1,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 1 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1) kaptuk a **283** sárga amorf szilárd anyagot (66 mg, hozam 77%). R<sub>f</sub> = 0,45 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> + 13 (c 0,272; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6,92 (s; 1H; H-1); 5,53 (d; *J* = 5,3 Hz; 1H; H-3); 5,19 (dd; *J* = 6,7; 5,4 Hz; 1H; H-4); 4,41 (dd; *J* = 12,0; 6,1 Hz; 1H; H-6); 4,34 (td; *J* = 6,4; 3,1 Hz; 1H; H-5); 4,20 (dd; *J* = 11,9; 3,0 Hz; 1H; H-6'); 2,82

(s; 1H; H-8); 2,10 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (91 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,56; 170,24; 169,50 (C=O); 152,17 (C-1); 96,04 (C-2); 78,06 (2C, C-7; C-8); 74,46 (C-5); 66,97 (C-3); 66,39 (C-4); 61,11 (C-6); 20,86; 20,79 (3 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 319,0788; mért 319,0797.

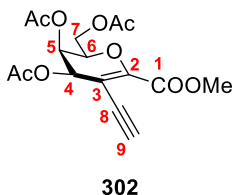
### 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-etinil-D-*lixo*-hex-1-enitol (284)



A *K módszer* alapján a **216** glikál (118 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.), TBAF (c = 1 mol/dm<sup>3</sup>, THF-os oldat; 98 μl; 0,098 mmol; 0,3 ekv.) és vízmentes THF (2 ml) felhasználásával (reakcióidő: 1,5 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 8 : 1) kaptuk a **284** halványrózsaszín amorf szilárd anyagot (80 mg, hozam 84%). R<sub>f</sub> = 0,31 (eluens: hexán : acetone = 2 : 1). [α]<sub>D</sub> +

9 (c 0,150; CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 6,91 (d; *J* = 1,6 Hz; 1H; H-1); 5,67 (dt; *J* = 4,6; 1,3 Hz; 1H; H-3); 5,45 (dd; *J* = 4,5; 1,9 Hz; 1H; H-4); 4,37 (t; *J* = 6,4 Hz; 1H; H-5); 4,27 (dd; *J* = 11,7; 7,1 Hz; 1H; H-6); 4,22 (dd; *J* = 11,7; 5,7 Hz; 1H; H-6'); 2,84 (s; 1H; H-8); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,50; 170,22; 170,09 (C=O); 152,09 (C-1); 95,90 (C-2); 78,20 (2C, C-7; C-8); 73,63 (C-5); 64,08 (C-3); 63,00 (C-4); 61,66 (C-6); 20,73; 20,63 (3 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>7</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 319,0788; mért 319,0784.

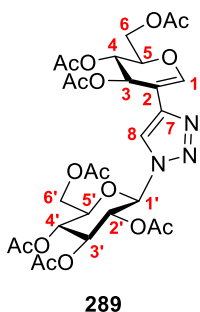
### Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-etinil-D-*lixo*-hept-2-enonát) (302)



A *K módszer* alapján a **299** glikál (52 mg; 0,12 mmol; 1 ekv.), TBAF (c = 1 mol/dm<sup>3</sup>, THF-os oldat; 36 μl; 0,036 mmol; 0,3 ekv.) és vízmentes THF (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 0,5 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1) kaptuk a **302** színtelen szirupos anyagot (27 mg, hozam 63%). R<sub>f</sub> = 0,27 (eluens: hexán : EtOAc

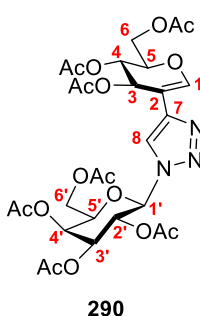
= 2 : 1). [α]<sub>D</sub> + 15 (c 0,118; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 5,78 (dd; *J* = 4,5; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,47 (dd; *J* = 4,6; 1,5 Hz; 1H; H-5); 4,46 (t; *J* = 6,5 Hz; 1H; H-6); 4,33 (dd; *J* = 11,6; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,27 (dd; *J* = 11,6; 6,5 Hz; 1H; H-7'); 3,87 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,33 (s; 1H; H-9); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,09 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 170,47; 170,12; 170,01 (C=O); 161,04 (C-1); 149,70 (C-2); 102,41 (C-3); 86,04 (C-9); 76,75 (C-8); 74,17 (C-6); 65,31 (C-4); 62,30 (C-5); 61,19 (C-7); 52,72 (OCH<sub>3</sub>); 20,78; 20,67; 20,57 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>9</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 377,0843; mért 377,0843.

**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*arabino*-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (289)**



A **D módszer** alapján a **283** glükál-acetilén (28 mg; 0,095 mmol; 1 ekv.), a **285** glükopiranozil-azid (36 mg; 0,097 mmol; 1 ekv.), Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) (2,7 mg; 9,6 × 10<sup>-3</sup> mmol, 0,1 ekv., 10 mol%) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 1 óra), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1 → 1 : 1 → 1 : 2 gradiens) kaptuk a **289** fehér szilárd anyagot (55 mg, hozam 86%). R<sub>f</sub> = 0,36 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> - 42 (c 0,212; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ(ppm): 7,59 (s; 1H; H-1); 7,52 (s; 1H; H-8); 6,08 (d; J = 3,9 Hz; 1H; H-3); 5,60 (d; J = 9,4 Hz; 1H; H-1'); 5,52 – 5,43 (m; 2H; H-2'; H-4); 5,39 (t; J = 9,3 Hz; 1H; H-3'); 5,28 (t; J = 9,6 Hz; 1H; H-4'); 4,45 (dd; J = 12,0; 6,6 Hz; 1H; H-6<sub>A</sub>); 4,30 (ddd; J = 9,2; 5,1; 2,5 Hz; 1H; H-5); 4,19 (dd; J = 12,6; 4,5 Hz; 1H; H-6'<sub>A</sub>); 4,12 (dd; J = 12,0; 4,0 Hz; 1H; H-6<sub>B</sub>); 3,87 (dd; J = 12,7; 2,1 Hz; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,17 (ddd; J = 10,1; 4,5; 2,1 Hz; 1H; H-5'); 1,91 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,66 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,66 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,64 (s; 6H; CH<sub>3</sub>CO); 1,59 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,35 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ(ppm): 170,46; 169,97; 169,83; 169,57; 169,26; 169,11; 168,88 (C=O); 145,39 (C-1); 144,65 (C-7); 116,65 (C-8); 103,24 (C-2); 86,00 (C-1'); 75,23 (C-5'); 74,36 (C-5); 73,15 (C-3'); 70,48 (C-2'); 67,93 (C-4'); 67,71 (C-4); 65,59 (C-3); 61,31 (C-6'); 61,23 (C-6'); 20,58; 20,24; 20,17; 20,06; 20,04; 19,50 (7 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód *m/z*: számított C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>16</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 692,1910; mért 692,1900.

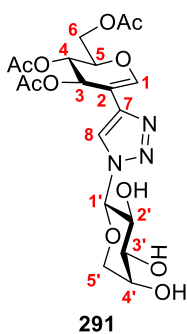
**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*arabino*-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (290)**



A **D módszer** alapján a **283** glükál-acetilén (30 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.), a **286** galaktopiranozil-azid (40 mg; 0,11 mmol; 1 ekv.), Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) (2,9 mg; 0,010 mmol, 0,1 ekv., 10 mol%) és vízmentes DKM (1 ml) reakciójában 2 óra elteltével a **286** galaktopiranozil-azid teljes mennyisége elreagált, így további 20 mg (0,050 mmol; 0,5 ekv.) azidot és 0,5 ml vízmentes DKM-t adtunk a reakcióelegyhez. Reakcióidő: 5,5 óra. A nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1) kaptuk a **290** fehér szilár anyagot (66 mg, hozam 98%). R<sub>f</sub> = 0,13 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [α]<sub>D</sub> -19 (c 0,214, DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ(ppm): 7,78 (s; 1H; H-8); 7,59 (s; 1H; H-1); 6,07 (d; J = 3,4 Hz; 1H; H-3); 5,82 (t; J = 9,8 Hz; 1H; H-2'); 5,73 (d; J = 9,4 Hz; 1H; H-1'); 5,54 (d; J = 2,6 Hz; 1H; H-4'); 5,47 – 5,40 (m; 1H; H-4); 5,26 (dd; J = 10,2; 3,3 Hz; 1H; H-3'); 4,41 (dd; J = 11,9; 6,8 Hz; 1H; H-6<sub>A</sub>); 4,33 – 4,27 (m; 1H; H-5); 4,16 (dd; J = 11,9; 4,0 Hz; 1H;

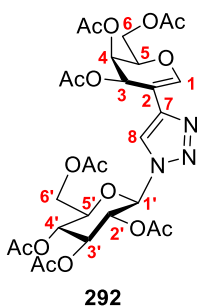
H-6<sub>B</sub>); 4,10 (dd;  $J = 11,4; 6,3$  Hz; 1H; H-6'<sub>A</sub>); 4,03 (dd;  $J = 11,4; 6,8$  Hz; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,60 (t;  $J = 6,5$  Hz; 1H; H-5'); 1,93 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,70 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,68 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,65 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,60 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,59 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,40 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 170,58; 169,99; 169,89; 169,72; 169,57; 169,27; 169,08 (C=O); 145,20 (C-1); 144,73 (C-7); 117,05 (C-8); 103,07 (C-2); 86,40 (C-1'); 74,31 (C-5); 73,93 (C-5'); 71,26 (C-3'); 68,26 (C-2'); 67,65 (C-4); 67,27 (C-4'); 65,08 (C-3); 61,30 (C-6); 61,20 (C-6'); 20,63; 20,23; 20,19; 20,13; 20,09; 19,92; 19,66 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>16</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 692,1910; mért 692,1899.

**1-( $\alpha$ -D-Arabinopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (291)**



A *D módszer* alapján a **283** glükál-acetilén (31 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.), a **287** arabinopiranozil-azid (18 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.), Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) (3,1 mg; 0,010 mmol, 0,1 ekv., 10 mol%) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 48 óra), a nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 9 : 1) kaptuk a **291** sárga habot (51 mg, hozam 99%). R<sub>f</sub> = 0,37 (eluens: CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 5 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> + 13 (c 0,216; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 7,99 (s; 1H; H-8); 7,33 (s; 1H; H-1); 5,75 (d;  $J = 3,8$  Hz; 1H; H-3); 5,45 (d;  $J = 9,1$  Hz; 1H; H-1'); 5,29 (t;  $J = 3,9$  Hz; 1H; H-4); 4,59 – 4,46 (m; 2H; H-5; H-6<sub>A</sub>); 4,24 (m; 1H; H-6<sub>B</sub>); 4,11 (t;  $J = 9,3$  Hz; 1H; H-2'); 4,01 (dd;  $J = 12,6; 1,9$  Hz; 1H; H-5'<sub>A</sub>); 3,95 (d;  $J = 3,2$  Hz; 1H; H-4'); 3,85 (d;  $J = 12,6$  Hz; 1H; H-5'<sub>B</sub>); 3,70 (dd;  $J = 9,4; 3,3$  Hz; 1H; H-3'); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,07 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,02 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 172,19; 171,94; 171,13 (C=O); 145,91 (C-1); 144,74 (C-7); 119,55 (C-8); 103,59 (C-2); 90,47 (C-1'); 75,09 (C-5); 74,83 (C-3'); 71,38 (C-2'); 70,74 (C-5'); 70,22 (C-4'); 68,18 (C-4); 66,71 (C-3); 62,28 (C-6); 20,81; 20,70; 20,58 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>11</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 494,1381; mért 494,1381.

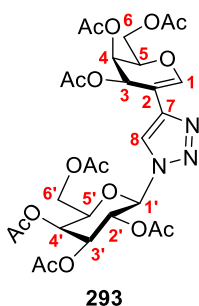
**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-lixo-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (292)**



Az *E módszer* alapján a **284** galaktál-acetilén (24 mg; 0,081 mmol; 1 ekv.), a **285** glükopiranozil-azid (30 mg; 0,081 mmol; 1 ekv.), CuCl (0,8 mg; 8,2 × 10<sup>-3</sup> mmol, 0,1 ekv., 10 mol%), vízmentes TEA (11,3  $\mu$ l; 0,081 mmol; 1 ekv.) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 96 óra), a nyertermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1) kaptuk a **292** fehér szilárd anyagot (43 mg, hozam 80%). R<sub>f</sub> = 0,18 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> – 18 (c 0,254;

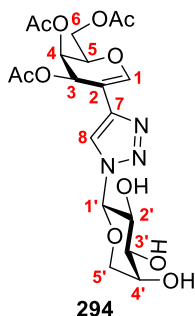
DKM).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ (ppm): 7,52 (s; 1H; H-1); 7,41 (s; 1H; H-8); 6,03 (d;  $J = 4,6$  Hz; 1H; H-3); 5,60 (d;  $J = 9,3$  Hz; 1H; H-1'); 5,52 (t;  $J = 3,8$  Hz; 1H; H-4); 5,47 (t;  $J = 9,4$  Hz; 1H; H-2'); 5,37 (t;  $J = 9,4$  Hz; 1H; H-3'); 5,26 (t;  $J = 9,7$  Hz; 1H; H-4'); 4,41 (dd;  $J = 11,9$ ; 8,2 Hz; 1H; H-6<sub>A</sub>); 4,32 (dd;  $J = 12,0$ ; 4,1 Hz; 1H; H-6<sub>B</sub>); 4,18 (dd;  $J = 12,7$ ; 4,6 Hz; 1H; H-6'<sub>A</sub>); 4,13 (dd;  $J = 7,9$ ; 3,8 Hz; 1H; H-5); 3,90 – 3,86 (m; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,21 (ddd;  $J = 10,1$ ; 4,6; 2,2 Hz; 1H; H-5'); 1,96 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,67 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,66 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,65 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,64 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,64 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,36 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ (ppm): 170,43; 169,90; 169,87; 169,54; 169,45; 169,09; 168,88 (C=O); 145,15 (C-1); 144,27 (C-7); 116,83 (C-8); 103,61 (C-2); 86,04 (C-1'); 75,31 (C-5'); 73,57 (C-5); 73,29 (C-3'); 70,49 (C-2'); 68,07 (C-4'); 65,01 (C-4); 63,58 (C-3); 61,76 (C-6); 61,37 (C-6'); 20,44; 20,20; 20,16; 20,05; 20,03; 19,51 ( $7 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_{16}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  692,1910; mért 692,1919.

**1-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galaktopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-lixo-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (293)**



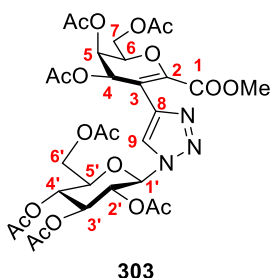
Az *E módszer* alapján a **284** galaktál-acetilén (24 mg; 0,081 mmol; 1 ekv.), a **286** galaktopiranozil-azid (30 mg; 0,081 mmol; 1 ekv.),  $\text{CuCl}$  (0,8 mg;  $8,2 \times 10^{-3}$  mmol, 0,1 ekv., 10 mol%), vízmentes TEA (11  $\mu\text{l}$ ; 0,081 mmol; 1 ekv.) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 96 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1) kaptuk a **293** színtelen szirupos anyagot (45 mg, hozam 88%).  $R_f = 0,16$  (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).  $[\alpha]_D - 9$  (c 0,278; DKM).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ (ppm): 7,65 (s; 1H; H-8); 7,51 (s; 1H; H-1); 6,07 (d;  $J = 4,5$  Hz; 1H; H-3); 5,83 (t;  $J = 9,8$  Hz; 1H; H-2'); 5,74 (d;  $J = 9,4$  Hz; 1H; H-1'); 5,53 (d;  $J = 2,7$  Hz; 1H; H-4'); 5,49 (dd;  $J = 4,6$ ; 3,2 Hz; 1H; H-4); 5,26 (dd;  $J = 10,2$ ; 3,3 Hz; 1H; H-3'); 4,39 (dd;  $J = 12,0$ ; 8,1 Hz; 1H; H-6<sub>A</sub>); 4,32 (dd;  $J = 12,0$ ; 4,2 Hz; 1H; H-6<sub>B</sub>); 4,16 – 4,09 (m; 2H; H-5, H-6'<sub>A</sub>); 4,04 (dd;  $J = 11,4$ ; 6,7 Hz; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,60 (t;  $J = 6,5$  Hz; 1H; H-5'); 1,99 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,70 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,68 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,64 (s; 6H;  $2 \times \text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,60 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 1,39 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ (ppm): 170,63; 169,97; 169,95; 169,70; 169,54; 169,52; 169,11 (C=O); 145,05 (C-1); 144,28 (C-7); 117,11 (C-8); 103,58 (C-2); 86,41 (C-1'); 73,97 (C-5'); 73,50 (C-5); 71,30 (C-3'); 68,17 (C-2'); 67,30 (C-4'); 65,01 (C-4); 63,38 (C-3); 61,76 (C-6); 61,16 (C-6'); 20,49; 20,24; 20,12; 20,08; 20,06; 19,91; 19,66 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{NaO}_{16}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  692,1910; mért 692,1909.

**1-( $\alpha$ -D-Arabinopiranozil)-4-[(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-*lixo*-hex-1-enitol)-2-il]-1,2,3-triazol (294)**



Az *E módszer* alapján a **284** galaktál-acetilén (30 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.), a **287** arabinopiranozil-azid (18 mg; 0,10 mmol; 1 ekv.), CuCl (1 mg; 0,010 mmol, 0,1 ekv., 10 mol%), vízmentes TEA (14  $\mu$ l; 0,10 mmol; 1 ekv.) és vízmentes DKM (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 48 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 9 : 1) kaptuk a **294** szintelen szirupos anyagot (43 mg, hozam 92%).  $R_f$  = 0,48 (eluens: CHCl<sub>3</sub> : MeOH = 7 : 3).  $[\alpha]_D - +39$  (c 0,500; MeOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 7,98 (s; 1H; H-8); 7,30 (d;  $J$  = 1,3 Hz; 1H; H-1); 6,07 (dt;  $J$  = 4,5; 1,2 Hz; 1H; H-3); 5,60 (dd;  $J$  = 4,5; 2,7 Hz; 1H; H-4); 5,49 (d;  $J$  = 9,1 Hz; 1H; H-1'); 4,63 – 4,56 (m; 1H; H-5); 4,46 (dd;  $J$  = 11,8; 7,8 Hz; 1H; H-6<sub>A</sub>); 4,33 (dd;  $J$  = 11,8; 4,6 Hz; 1H; H-6<sub>B</sub>); 4,15 (t;  $J$  = 9,3 Hz; 1H; H-2'); 4,05 (dd;  $J$  = 12,6; 2,0 Hz; 1H; H-5'<sub>A</sub>); 3,98 (dd;  $J$  = 3,7; 2,0 Hz; 1H; H-4'); 3,89 (dd;  $J$  = 12,6; 1,2 Hz; 1H; H-5'<sub>B</sub>); 3,73 (dd;  $J$  = 9,4; 3,4 Hz; 1H; H-3'); 2,13 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,05 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 172,31; 172,10; 171,67 (C=O); 145,86 (C-1); 144,11 (C-7); 120,01 (C-8); 104,20 (C-2); 90,47 (C-1'); 74,84 (C-3'); 74,42 (C-5); 71,37 (C-2'); 70,74 (C-5'); 70,22 (C-4'); 65,72 (C-4); 65,23 (C-3); 62,81 (C-6); 20,69; 20,61; 20,50 (CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>11</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 494,1381; mért 494,1373.

**Metil-[4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-[1-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glükopiranozil)-1,2,3-triazol-4-il]-D-*lixo*-hept-2-enonát] (303)**



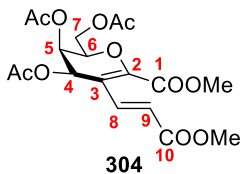
A *D módszer* alapján a **302** galaktál-acetilén (22 mg; 0,062 mmol; 1 ekv.), a **285** glükopiranozil-azid (23 mg; 0,062 mmol; 1 ekv.), Cu(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>COO) (1,7 mg; 6,2  $\times$  10<sup>-3</sup> mmol, 0,1 ekv., 10 mol%) és vízmentes DKM (0,6 ml) felhasználásával (reakcióidő: 5,5 óra), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1  $\rightarrow$  1 : 2 gradiens) kaptuk a **303** szintelen szirupos anyagot (24 mg, hozam 53%).  $R_f$  = 0,41 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 2).  $[\alpha]_D - 22$  (c 0,272; DKM). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 7,73 (s; 1H; H-9); 6,27 (dd;  $J$  = 4,7; 1,1 Hz; 1H; H-4); 5,60 – 5,52 (m; 2H; H-5; H-1'); 5,43 (t;  $J$  = 9,2 Hz; 1H; H-2'); 5,38 (t;  $J$  = 9,2 Hz; 1H; H-3'); 5,25 (t;  $J$  = 9,5 Hz; 1H; H-4'); 4,34 (dd;  $J$  = 11,8; 7,5 Hz; 1H; H-7<sub>A</sub>); 4,26 (dd;  $J$  = 11,8; 5,0 Hz; 1H; H-7<sub>B</sub>); 4,17 (dd;  $J$  = 12,7; 4,4 Hz; 1H; H-6'<sub>A</sub>); 4,01 (dddd;  $J$  = 6,3; 5,0; 2,3; 1,2 Hz; 1H; H-6); 3,81 (dd;  $J$  = 12,7; 2,1 Hz; 1H; H-6'<sub>B</sub>); 3,14 (ddd;  $J$  = 10,2; 4,4; 2,1 Hz; 1H; H-5'); 1,77 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,66 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,66 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,65 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,63 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,59 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 1,50 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR

(101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)  $\delta$ (ppm): 169,94; 169,82; 169,76; 169,68; 169,63; 169,13; 168,86 (C=O); 162,94 (C-1); 145,55 (C-2); 142,03 (C-8); 120,96 (C-9); 106,43 (C-3); 86,00 (C-1'); 75,25 (C-5'); 74,26 (C-6); 73,12 (C-3'); 70,71 (C-2'); 67,83 (C-4'); 65,29 (C-4); 63,86 (C-5); 61,54 (C-7); 61,22 (C-6'); 52,23 (OCH<sub>3</sub>); 20,23; 20,17; 20,15; 20,07; 20,04; 19,67 (7 × CH<sub>3</sub>CO). ESI-HRMS pozitív mód  $m/z$ : számított C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>18</sub><sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> 750,1964; mért 750,1964.

### Általános eljárás 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok Heck-reakciójára (L módszer) [201]

Egy kihevített Schlenk edényben vízmentes, oxigénmentesített oldószerben argon atmoszféra alatt feloldottuk a palládium katalizátort (0,1 ekv.; 10 mol%) és a ligandumot (0,2 ekv.; 20 mol%). Az oldatot körülbelül 10-15 percig 90 °C-on kevertettük, majd hozzáadtuk a 2-jódglikált (1 ekv.), a metil-akrilátot (2 ekv.) és a bázist (szükség esetén kihevített, 2 ekv.). A reakcióelegyet 90 °C-on, argon atmoszféra alatt kevertettük, a reakció előrehaladását VRK-val követtük. A kiindulási anyag teljes átalakulását, vagy 24 órát követően a reakcióelegyet Celite ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiásan tisztítottuk.

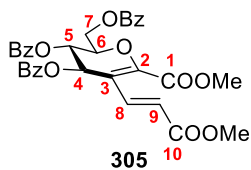
#### Metil-{4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-[(*E*)-2-(3-metoxi-3-oxoprop-1-én-1-il)]-D-lixo-hept-2-enonát} (304)



Az *L* módszer szerint a **280** jódglikál (51 mg; 0,11 mmol; 1 ekv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,6 mg; 0,012 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%), JohnPhos (6,6 mg; 0,022 mmol; 0,2 ekv.; 20 mol%), metil-akrilát (20  $\mu$ l; 0,22 mmol; 2 ekv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 mg; 0,22 mmol; 2 ekv.) és vízmentes DMF (1,5 ml) felhasználásával (reakcióidő: 20 perc), a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1) kaptuk a **304** barna szirupos anyagot (38 mg, hozam 82%). R<sub>f</sub> = 0,36 (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -18 (c 0,284; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 8,01 (d;  $J$  = 16,1 Hz; 1H; H-8); 5,98 (d;  $J$  = 4,6 Hz; 1H; H-4); 5,74 (d;  $J$  = 16,1 Hz; 1H; H-9); 5,46 (t;  $J$  = 4,2 Hz; 1H; H-5); 4,55 (dt;  $J$  = 7,8; 3,7 Hz; 1H; H-6); 4,46 (dd;  $J$  = 12,2; 8,3 Hz; 1H; H-7); 4,31 (dd;  $J$  = 12,2; 3,8 Hz; 1H; H-7'); 3,91 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 3,75 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 2,11 (s; 6H; 2 × CH<sub>3</sub>CO); 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 169,56; 170,05; 170,58 (C=O); 166,93 (C-10); 161,80 (C-1); 147,14 (C-2); 137,61 (C-8); 118,88 (C-9); 113,79 (C-3); 73,79 (C-6); 64,25 (C-5); 62,13 (C-4); 61,03 (C-7); 53,11 (C<sup>1</sup>OCH<sub>3</sub>); 51,76 (C<sup>10</sup>OCH<sub>3</sub>); 20,80; 20,54; 20,51 (CH<sub>3</sub>CO). GC-MS  $m/z$ : számított C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup> 414,1; detektált: 414,1.

#### Metil-{2,6-anhidro-4,5,7-tri-*O*-benzoil-3-dezoxi-3-[(*E*)-2-(3-metoxi-3-oxoprop-1-én-1-il)]-D-arabino-hept-2-enonát} (305)

Az *L* módszer szerint a **282** jódglikál (43 mg; 0,067 mmol; 1 ekv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,5 mg; 0,0067 mmol; 0,1 ekv.; 10 mol%), JohnPhos (4,1 mg; 0,013 mmol; 0,2 ekv.; 20



mol%), metil-akrilát (12  $\mu$ l; 0,13 mmol; 2 ekv.),  $K_2CO_3$  (19 mg; 0,13 mmol; 2 ekv.) és vízmentes DMF (1 ml) felhasználásával (reakcióidő: 15 perc), a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) kaptuk a **305** barna szirupos anyagot (20 mg, hozam 49%).  $R_f = 0,29$  (eluens: hexán : EtOAc = 2 : 1).  $[\alpha]_D -116$  (c 0,200; DKM).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 8,24 (d;  $J = 16,1$  Hz; 1H; H-8); 8,06 – 7,98 (m; 2H; aromás); 7,99 – 7,93 (m; 2H; aromás); 7,91 – 7,84 (m; 2H; aromás); 7,64 – 7,57 (m; 1H; aromás); 7,57 – 7,49 (m; 2H; aromás); 7,48 – 7,42 (m; 2H; aromás); 7,42 – 7,31 (m; 4H; aromás); 6,10 (t;  $J = 2,2$  Hz; 1H; H-4); 5,94 (d;  $J = 16,1$  Hz; 1H; H-9); 5,70 (t;  $J = 2,6$  Hz; 1H; H-5); 5,06 (ddt;  $J = 8,1; 6,1; 2,1$  Hz; 1H; H-6); 4,93 (dd;  $J = 11,8; 8,0$  Hz; 1H; H-7); 4,50 (dd;  $J = 11,8; 5,8$  Hz; 1H; H-7'); 3,92 (s; 3H;  $OCH_3$ ); 3,70 (s; 3H;  $OCH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 166,96; 165,84; 165,08; 164,85; 161,99 (3  $\times$  C=O, C-1, C-10); 147,04 (C-2); 138,30 (C-8); 133,84; 133,82; 133,27; 130,03; 129,92; 129,63; 129,08; 128,74; 128,65; 128,57; 128,37 (18  $\times$   $C_{aromás}$ ); 118,62 (C-9); 112,50 (C-3); 74,09 (C-6); 66,32 (C-5); 63,25 (C-4); 60,98 (C-7); 53,11; 51,70 ( $OCH_3$ ). ESI-MS pozitív mód  $m/z$ : számított  $C_{33}H_{28}NaO_{11}^+$   $[M+Na]^+$  623,15; mért 623,10.

## 5. Összefoglalás

A kutatócsoportunkban kidolgozott eljárás szerint D-glükózból és D-galaktózból kiindulva D-*arabino*- és D-*lixo* konfigurációjú 1-karbamoil-, metoxikarbonil- és ciano szubsztituált glikálokat (**56-61**) állítottunk elő, és tanulmányoztuk haloazidálási és hidroxiazidálási reakcióikat. Vizsgáltuk a cukorváz konfigurációjának, a szubsztituensnek, és az alkalmazott körülményeknek a hatását a reakciók lefutására, hozamára, illetve a reakciók regio- és sztereoselektivitására.

A jódazidálási reakciókban (Me<sub>3</sub>SI/PIDA/TMSN<sub>3</sub>/vízmentes ACN/0 °C → rt) a **233-235** jódazid származékokat alacsony - közepes korrigált hozammal izoláltuk. Az 1-metoxikarbonil szubsztituált **57** D-*lixo* konfigurációjú, és **60** D-*arabino* konfigurációjú glikálok reakciójában D-*galakto* (**57** → **233**) illetve D-*manno* (**60** → **235**) konfigurációjú 2-azido-1-jód származékok keletkeztek. A D-*arabino* konfigurációjú **59** 1-karbamoil szubsztituált glikál jódazidálása során a D-*manno* (**59** → **234**) konfigurációjú 1-azido-2-jód származékot izoláltuk. Az **56** D-*lixo* konfigurációjú 1-karbamoil szubsztituált glikál jódazidálása során komplex keveréket kaptunk, az **58**, **60** 1-ciano glikálok nem reagáltak.

A brómazidálási reakciók során (NBS/TMSN<sub>3</sub>/Yb(OTf)<sub>3</sub>/vízmentes ACN vagy DKM/rt) az **56-58** D-*lixo* konfigurációjú glikálok acetonitrilben gyorsabban léptek reakcióba mint diklórmetánban, azonban mindkét oldószer esetén a CONH<sub>2</sub> > COOMe > CN irányban csökkent a reaktivitás és nőtt a szelektivitás. Az **56** glikál esetén acetonitrilben alacsony hozammal izoláltuk az α(D)-*galakto* konfigurációjú **237a** 2-azido-1-bróm származékot. Az **57** 1-metoxikarbonil szubsztituált vegyület esetében DKM-ban közepes konverzió (65%) mellett közepes korrigált hozammal (50%) izoláltuk az α(D)-*galakto* konfigurációjú **237b** 2-azido-1-bróm származékot. Acetonitrilben rövidebb reakcióidő és teljes konverzió mellett hasonló hozammal képződött a várt brómazid. Diklórmetánban, teljes konverzió esetén (168 óra) az α(D)-*galakto* konfigurációjú **237b** 2-azido-1-bróm és D-*talo* konfigurációjú **239b** 1-azido-2-bróm regioizomer ~ 6 : 1 arányú keveréke keletkezett. Az **58** 1-ciano glikál esetén diklórmetánban 168 óra után, teljes konverzió mellett az α(D)-*galakto* konfigurációjú **237c** 2-azido-1-bróm származék, valamint a **240** dibrom származék is izolálható volt a reakcióelegyből. Acetonitrilben, rövidebb reakcióidő mellett, az α(D)-*galakto* és α(D)-*talo* konfigurációjú **237c** és **238c** 2-azido-1-bróm származékok voltak izolálhatóak. A

D-*arabino* konfigurációjú glikálok brómazidálása során komplex termékelegyet kaptunk, a haloazidált származékok képződését csak HPLC-MS mérésekkel tudtuk igazolni.

A klórazidálási reakciót diklórmétánban és acetonitrilben tanulmányoztuk NCF/TMSN<sub>3</sub> alkalmazásával. Az **56** D-*lixo* konfigurációjú, 1-karbamoil glikál esetében acetonitrilben egy nem várt melléktermék, a **248** 1,3,4-oxadiazol keletkezett, aminek a képződése az oldószer részvételével értelmezhető. Diklórmétánban az  $\alpha$ (D)-*galakto* konfigurációjú **246a** 2-azido-1-klór és a **247** 1,2-diklór származékok képződtek 91 : 9 arányban. A D-*lixo* konfigurációjú **57** 1-metoxikarbonil és **58** 1-ciano glikálok csak acetonitrilben reagáltak, és a **258a,b** és **259a,b** klórazidokat izoláltuk, mint a D-*galakto* (**258a,b**) és D-*talo* (**259a,b**) sztereoiszomerek keverékeit. A D-*arabino* glikálok közül az **59** 1-karbamoil-glikál reakciójából csak a **262** D-*glüko* konfigurációjú 1-acetamido-1-ciano-2-klór származékot tudtuk tisztán előállítani. A **61** 1-ciano származék acetonitrilben a várt **263**, **264** 2-azido-1-klór származékok keverékét szolgáltatta közepes korrigált hozammal, melyeket preparatív HPLC segítségével sikeresen elválasztottunk, és meghatároztuk ezen vegyületek D-*glüko* és D-*manno* konfigurációját. A többi vegyület klórazidálása komplex termékkeveréket eredményezett.

A haloazidok szerkezetét 1D és 2D NMR, MS és IR vizsgálatokkal határoztuk meg. A jód- és brómatomok helye a halogénatomok nehézatom effektusa alapján a <sup>13</sup>C NMR kísérletekből egyértelműen megállapítható volt. A **246a** klórazid esetén kémiai reakcióval (MeOH/AgOTf) igazoltuk a 2-azido-1-klór szubsztitúciót, a metil-glikozidot közepes hozammal kaptuk. A **258b** nitril származék 2-azido-1-klór konstitúcióját a CuAAC reakcióban keletkező **261** glikál képződése bizonyította. A **61** 1-cianoglükál klórazidálása során képződött **263**, **264** klórazidok konstitúciójának megállapítására <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N HMBC méréseket végeztünk. A vegyületek új kiralitás centrumainak konfigurációját a <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> csatolási állandókból, valamint a HSQMBC mérésekből meghatározható <sup>3</sup>J<sub>H-3,C-1</sub> csatolási állandókból állapítottuk meg.

Az **56** 1-karbamoil szubsztituált D-*lixo* konfigurációjú glikál hidroxiazidálása során fázistranszfer katalizátorként (PTC) kvaterner ammóniumsót használva, az  $\alpha$ (D)-*galakto* konfigurációjú **266** hidroxiazid mellett a **267a** diazid is keletkezett, valamint a katalizátor anionjának részvételével (BnEt<sub>3</sub>NCl, Bu<sub>4</sub>NBr) haloazidok képződését is megfigyeltük. A nemionos 15C5 koronaéter esetén jelentős mennyiségben (20%) keletkezett a **267a** diazid a **266**

hidroxiazid mellett, míg a nagyobb üregméretű 18C6 esetén csak a **266** hidroxiazidot izoláltuk közepes (35%) hozammal. A 18C6 nélkül is lejátszódott a reakció, és a **266** hidroxiazid származékot 52%-os hozammal kaptuk. A víz mennyisége kevésbé volt hatással a **266** hidroxiazid hozamára, azonban a reakció sebességére és a melléktermékek képződésére negatív hatást gyakorolt, amennyiben 50 ekvivalensnél kevesebb vizet alkalmaztunk. Megállapítottuk, hogy a  $\text{NaN}_3$  jobb azid forrás, mint a  $\text{TMSN}_3$  (hozam: 41%  $\leftrightarrow$  28%), és az optimális mennyiségét 3 ekvivalensben határoztuk meg. Az oxidálószer mennyiségének nem volt hatása a reakció lefutására, de a minősége befolyásolta a reakció kimenetelét. PIFA esetén csak a **266** hidroxiazid keletkezett közepes hozammal, míg PIDA alkalmazásával csak a **267a**  $\alpha$ -azid. A TEMPO nélkülözhetetlen a reakcióhoz, a mennyisége nem befolyásolja a reakcióidőt vagy a **266** hidroxiazid hozamát. TEMPO nélkül a **266** hidroxiazid helyett a **267a,b** diazid keveréket izoláltuk közepes hozammal. Oldószerek közül a diklórometánt választottuk, mivel más oldószerben vagy nem tapasztaltunk átalakulást (toluol) vagy egy nemvárt melléktermék, a **230** acetamido származék is keletkezett (acetonitril).

Az **57**, **58** *D*-lixo glikálok hidroxiazidálása jobb hozammal eredményezte a **268**, **270** termékeket 18C6 jelenléte nélkül. Az **58** 1-ciano glikál esetén csak a **270** vicinális diazid keletkezett. A *D*-arabino konfigurációjú származékok közül egyedül az **59** 1-karbamoil szubsztituált glikál reakciójából sikerült egységes szerkezetű terméket izolálnunk, az  $\alpha$ (*D*)-glüko konfigurációjú **271**, és  $\alpha$ (*D*)-manno konfigurációjú **272** hidroxiazid izomerek közepes összhozammal képződtek. A **268** hidroxiazid származékból Mitsunobu körülmények között sikeresen állítottuk elő a **274** *p*-nitrofenil-glikozidot (80%).

A vegyületek szerkezetét IR, MS és NMR módszerek együttes alkalmazásával bizonyítottuk. Az anomer centrum konfigurációját HSQMBC NMR kísérletekből meghatározott  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  csatolási állandókból, valamint ismert szerkezetű vegyületek spektrális adataival történő összehasonlítás alapján állapítottuk meg.

Szubsztituátlan és 1-C-szubsztituált glikálokból 2-jód származékokat szintetizáltunk, és tanulmányoztuk a palládium-katalizált Sonogashira- és Heck kapcsolási reakcióikat. A **212**, **213** 2-jódglikálokból palládium-katalizált Sonogashira keresztkapcsolással a **283**, **284** 2-etinilglikálokat állítottuk elő,

amelyeket CuAAC reakcióban háromféle cukor-aziddal (**285-287**) kiváló hozammal alakítottunk a megfelelő 1,4-diszubsztituált 1,2,3-triazollá (**289-294**).

A 2-jód-1-C-szubsztituált glikálok Sonogashira- és Heck kapcsolási reakcióját a **280** *D-lixo* konfigurációjú, 1-metoxikarbonil-2-jód-glikálra optimalizáltuk. Vizsgáltuk a katalizátorrendszer, a bázis és az oldószer hatását. Megállapítottuk, hogy a Sonogashira keresztkapcsolást fenilacetilénnel Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/CuCl/PPh<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/vízmentes 1,4-dioxán/70 °C körülmények között végezve elkerülhető az **57** dehalogénezett glikál képződése, és kiváló konverzió, valamint korrigált hozammal állítható elő a várt **295** termék. A reakciót kiterjesztettük, és trimetilszilil-acetilénnel, valamint a **284** 2-etinilgalaktállal is reakcióba vittük a **280** jódglikált. A szilil védett **299** vegyületről eltávolítva a TMS védőcsoportot, majd a **285** glükopiranozil-aziddal CuAAC körülmények között reagáltatva, közepes hozammal kaptuk a **303** triazolt.

A Heck-reakció optimalizálását a *D-lixo* konfigurációjú **280** jódglikállal és metil-akriláttal végeztük, mely során megállapítottuk, hogy a Pd(OAc)<sub>2</sub>/JohnPhos/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/vízmentes DMF/90 °C reagensrendszer alkalmazása esetén tudjuk a legjobb hozammal (82%) előállítani a **304** diént. Kísérleteket végeztünk a *D-lixo* konfigurációjú **279**, **281**, valamint a *D-arabino* konfigurációjú **282** jódglikálok Heck-reakciójára metil-akriláttal, azonban csak a **282** metoxikarbonil szubsztituált glikál lépett reakcióba, és közepes hozammal (49%) izoláltuk a **305** terméket.

## 6. Summary

The transformations and reactivity of 1-C-substituted glycols **56-61** possessing an electron-withdrawing group (CONH<sub>2</sub>, COOMe, CN) on the C-1 atom has been a long-standing research area in our research group. These compounds can be considered as simpler analogues of the biologically active KDO and Neu5Ac2en glycols whose easier availability gives an opportunity to study the chemical properties of these compounds.

The *D-lyxo* and *D-arabino* configured 1-carbamoyl-, 1-methoxycarbonyl- and 1-cyano substituted glycols **56-61** were prepared from *D*-galactose and *D*-glucose, respectively, in multi-step syntheses developed in our group.

The goals of my PhD research were to study the reactivity of these compounds in addition reactions (e.g.: haloazidation, hydroxyazidation), and the investigation of some Pd(0) catalyzed C-C bond formation reactions of the 2-iodo-1-C-substituted glycols (e.g.: Sonogashira and Heck coupling reactions) – which can be obtained from the 1-C-substituted glycols – were also planned. Our aims were to examine the effect of the substitution, the configuration, and the reaction conditions on the outcomes – yield, regio- and stereoselectivity – of the reactions.

The iodoazidations were carried out under several circumstances, however iodoazidated compounds **233-235** were isolated only from the reactions using Me<sub>3</sub>SI/PIDA/TMSN<sub>3</sub>/dry ACN/0 °C → rt reagent system in low to moderate yields. While in the case of 1-methoxycarbonyl substituted **57** *D-lyxo*-, and **60** *D-arabino* configured glycols the *D-galacto* (**57** → **233**) and *D-manno* (**60** → **235**) configured 2-azido-1-iodo compounds were formed, from the iodoazidation of *D-arabino* glycol **59** with a carbamoyl substituent the *D-manno* (**59** → **234**), the regioisomer 1-azido-2-iodo compound was isolated. *D-Lyxo* configured 1-carbamoyl glycol **56** yielded a complex mixture and no transformations were detected in the case of 1-cyano glycols **58**, **61** under several conditions.

The investigation of bromoazidation was started with *D-lyxo* configured 1-carbamoyl glycol **56** using NBS/TMSN<sub>3</sub>/dry DCM/rt reagent system, but a complete conversion occurred only after one week. Based on the literature Yb(OTf)<sub>3</sub> was added to the reaction to increase the rate of the transformation, and the experiments were carried out in dichloromethane and in acetonitrile, too.

The reaction of compounds **56-58** was faster in acetonitrile than in dichloromethane, however the reactivity decreased in contrast to the selectivity in the CONH<sub>2</sub> > COOMe > CN direction for both solvents. 1-Carbamoyl galactal **56**

was found to be the most reactive and the least selective compound. The bromoazidation in acetonitrile provided the  $\alpha$ (D)-*galacto* 2-azido-1-bromo product **237a** in pure form and in low yield. When the reaction of 1-methoxycarbonyl substituted D-*lyxo* configured glycal **57** in dichloromethane was stopped at low conversion, formation of the  $\alpha$ (D)-*galacto* configured 2-azido 1-bromo **237b** compound was observed. Using acetonitrile as a solvent, the conversion was complete, but the yield of the pure isolated product was similar. When the reaction was performed in dichloromethane until complete conversion, the mixture of the  $\alpha$ (D)-*galacto* 2-azido-1-bromo **237b** derivative and the D-*talo* 1-azido-2-bromo compound **239b** was isolated in 6 : 1 ratio. 1-Cyano glycal **58** was the least reactive among the D-*lyxo* glycals, although in the case of dichloromethane side reaction occurred due to the long reaction time, beside the  $\alpha$ (D)-*galacto* configured 2-azido-1-bromo derivative **237c**, the formation of the dibromo compound **240** was also detected. In acetonitrile, both the  $\alpha$ (D)-*galacto* **237c** and the  $\alpha$ (D)-*talo* 2-azido-1-bromo bromoazides **238c** were formed.

For the chloroazidation of 1-C-substituted glycals NCF/TMSN<sub>3</sub> reagents were used, applying acetonitrile and dichloromethane as solvent. The reaction of 1-carbamoyl D-*lyxo* configured glycal **56** in acetonitrile gave 1,3,4-oxadiazole **248** as the main product. This compound could be formed by the participation of the solvent molecule. Changing the solvent to dichloromethane the transformation gave a mixture of  $\alpha$ (D)-*galacto* configured 2-azido-1-chloro chloroazide **246a** and 1,2-dichloro compound **247** in 91 : 9 ratio. The methoxycarbonyl (**57**) and nitrile (**58**) substituted D-*lyxo* configured glycals were reactive only in acetonitrile, forming chloroazides **258a,b** and **259a,b** as a mixture of D-*galacto* (**258a,b**) and D-*talo* (**259a,b**) stereoisomers. The D-*arabino* configured, 1-carbamoyl glycal **59** provided the unexpected 1-acetamido-2-chloro-1-cyano compound **262** with D-*gluco* configuration. The nitrile substituted derivative **61** resulted a mixture of the desired 3-azido-2-chloro compounds **263**, **264**, which were isolated in moderate yield. Surprisingly these isomers could be separated with preparative HPLC and the D-*gluco*/D-*manno* configurations were established for **263** and **264**, respectively. In the case of the 1-carbamoyl (**59**) and 1-methoxycarbonyl (**60**) substituted D-*arabino* glucals inseparable mixtures of products were formed.

To establish the structure of the synthesized haloazides, MS and IR measurements and 1D, 2D NMR experiments were carried out. Using the so called heavy-neighbor-atom effect of the bromine- and iodine atoms, the constitution of

bromo- and iodoazides, dibromo compound was determined from their  $^{13}\text{C}$  chemical shifts. To confirm the supposed constitution of the 1-carbamoyl chloroazide **246a**, it was used in glycosylation reaction in the presence of methanol and AgOTf. The reaction yielded the desired *O*-glycoside in moderate yield which justified the 2-azido-1-chloro constitution. The 3-azido-2-chloro structure of nitrile compound **258b** was proved by the isolated glycal product **261** from the CuAAC reaction. In the case of chloroazides **263** and **264**  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC measurements were used to determine the constitution. The ring conformation and the configuration of the stereogenic centers were established from the  $^3J_{\text{H,H}}$  and  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  coupling constants.

The hydroxyazidation reaction of the 1-C-substituted glycals **56-61** was optimized for the *D-lyxo* configured 1-carbamoyl glycal **56**. The effect of the quantity and quality of the reagents on the outcome and the regio- and stereoselectivity of the reaction were examined. When a quaternary ammonium salt was used as PTC, the diazide derivative **267a** was formed beside the expected  $\alpha(\text{D})$ -*galacto* hydroxyazide **266**. In those cases when the counterion had a nucleophilic character ( $\text{BnEt}_3\text{NCl}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ) the corresponding haloazides were also formed. Applying the non-ionic 15C5 crown ether resulted diazide compound **267a** in higher yield (20%) beside hydroxyazide **266** however when a bigger cavity sized crown ether was used – in this case 18C6 – the reaction led to the formation of hydroxyazide **266** as the only product in moderate yield. Surprisingly, the reaction took place without any PTC and gave the corresponding hydroxyazide **266** in higher yield (52%). The amount of water as the nucleophile had a moderate effect on the yield of **266**, while a negative influence on the rate and the number of the side products was observed with less than 50 equiv. of water. The optimized amount of azide was 3 equiv, and  $\text{NaN}_3$  proved to be a better azide source than  $\text{TMSN}_3$  to give higher isolated yield of hydroxyazide **266** (41%  $\leftrightarrow$  28%). The amount of the oxidizing agent had also a minor effect on the outcome of the reaction in contrast to its quality. With PIFA, hydroxyazide **266** was the only product in moderate yield while with PIDA  $\alpha$ -diazide **267a** was the only isolated product. The TEMPO had a strong effect on the outcome of the reaction and proved indispensable for the hydroxyazidation. When TEMPO was omitted from the mixture the reaction provided diazides **267a,b** in moderate yield instead of the desired hydroxyazide. From the solvent screening dichloromethane

was chosen. In other cases, there was no reaction (toluene) or a new side product – acetamide **230** – was formed (acetonitrile).

From the hydroxyazidation of *D-lyxo* glycols **57**, **58** the products were isolated in higher yields in the absence of PTC. Starting from *D-lyxo* configured 1-methoxycarbonyl glycol **57** both the *D-galacto* configured hydroxyazide **268** and diazide **269** were formed, but their ratio highly depended on the conditions. Without 18C6, only hydroxyazide **268** was formed in contrast to PTC catalyzed transformations, when diazide **269** was also obtained in low yield. Starting from *D-lyxo* configured 1-cyano glycol **58** only the *D-galacto* configured vicinal diazide **270** could be isolated from the reaction mixture. In contrast to the *D-lyxo* configured glycols, the hydroxyazidation of *D-arabino* derivatives gave an unexpected result. Only the 1-carbamoyl glycol **59** provided the desired hydroxyazide derivatives,  $\alpha$ (*D*)-*gluco* **271** and  $\alpha$ (*D*)-*manno* **272** epimers were isolated in moderate and low yield. The reaction of 1-methoxycarbonyl glycol **60** gave an inseparable mixture of products, while no reaction was observed with the 1-cyano glycol **61**.

The structural elucidations were based on the IR, MS and NMR measurements. The configuration of the anomeric centre was determined using the  $^3J_{\text{H-3,C-1}}$  coupling constants from the HSQMBBC measurements, and comparing the  $^1\text{H}$  NMR chemical shifts to those of compounds with known structures.

2-Iodoglycols **212**, **213** were transformed into 2-ethynylglycols **283**, **284** under Sonogashira conditions. These compounds were reacted with sugar azides **285-287** in CuAAC reaction to produce the corresponding 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles **289-294** in excellent yield.

In our group an efficient method has been elaborated for the synthesis of 2-iodo-1-C-substituted glycols starting from 1-C-substituted derivatives in good to excellent yield, using *N*-iodoimides and Lewis acid promoter. Sonogashira coupling reactions of *D-lyxo* configured 1-methoxycarbonyl glycol **280** was optimized and the effects of the catalyst system, the base and the solvent on the reactions were studied. It could be established that the Sonogashira coupling with phenyl acetylene under  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{CuCl}/\text{PPh}_3/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{dry 1,4-dioxane}/70^\circ\text{C}$  conditions led to the formation of the desired product **295** with excellent conversion and isolated yield. Under these conditions the formation of the dehalogenated glycol **57** as a side product could be also avoided. The transformation of iodoglycol **280** was extended to other acetylene derivatives, the

reaction was carried out with trimethylsilyl acetylene and 2-ethynylgalactal **284**, too. From the silylated product **299** the TMS protecting group was removed, and it was reacted with glucopyranosyl azide **285** under CuAAC conditions to produce the corresponding triazole **303** in moderate yield.

The optimization of the Heck coupling reaction was carried out using *D-lyxo* 1-methoxycarbonyl glycal **280** and methyl acrylate. It was found that the diene compound **304** could be isolated in the highest yield (82%), when the Pd(OAc)<sub>2</sub>/JohnPhos/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/dry DMF/90 °C reagent system was used. Experiments were performed with *D-lyxo* **279**, **281** and *D-arabino* **282** 2-iodoglycals using methyl acrylate as the alkene component, however a coupled product **305** was isolated only from the reaction of the methoxycarbonyl glycal **282**.

## Irodalomjegyzék

1. Varki A., Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiology* **1993**, 3, 97-130.
2. Varki A., Biological roles of glycans. *Glycobiology* **2017**, 27(1), 3-49.
3. Ferrier R. J., Hoberg J. O., Synthesis and reactions of unsaturated sugars. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, 58, 55-119.
4. Kinfe H. H., Versatility of glycals in synthetic organic chemistry: coupling reactions, diversity oriented synthesis and natural product synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17(17), 4153-4182.
5. Tolstikov A. G., Tolstikov G. A., Glycals in enantiospecific synthesis. *Uspekhi Khimii* **1993**, 62, 621-643.
6. Danishefsky S. J., Bilodeau M. T., Glycals in organic synthesis: The evolution of comprehensive strategies for the assembly of oligosaccharides and glycoconjugates of biological consequence. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35(13-14), 1380-1419.
7. Kallam S. R., Datrika R., Khobare S. R., Gajare V. S., Rajana N., Mohan H. R., Babu J. M., Siddaiah V., Pratap T. V., Concise and highly stereoselective syntheses of D-fagomine and 2-epi-fagomine. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57(12), 1351-1353.
8. Griffith D. A., Danishefsky S. J., Total synthesis of allosamidin: an application of the sulfonamidoglycosylation of glycals. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113(15), 5863-5864.
9. Bian C., Yan R., Yu X., Total synthesis of reblastatin: convenient preparation of coupling partners and scaled assembly. *Tetrahedron* **2014**, 70(18), 2982-2991.
10. Fischer E., Zach K., Reduktion der Acetobromglucose und ähnlicher Stoffe. *Sitzber. kgl. preuss. Acad. Wiss.* **1913**, 16, 311-317.
11. Somsák L., Carbanionic reactivity of the anomeric center in carbohydrates. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 81-135.
12. Kovács G., Tóth K., Dinya Z., Somsák L., Micskei K., Preparation of acylated pyranoid glycals in neutral aqueous medium by using chromium(II) complexes as reagents. *Tetrahedron* **1999**, 55, 5253-5264.
13. Bredenkamp M. W., Holzapfel C. W., Toerien F., Alternative syntheses of L-(-)-oleandrose from L-rhamnose. Preparation of glycals. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 2459-2477.
14. Csuk R., Fürstner A., Glaenger B. I., Weidmann H., A new, zinc-promoted synthesis of 1,4-(1,5)-anhydro-2-deoxy-pent-(hex)-1-enitols (furanoid and pyranoid glycals). *J. Chem. Soc.* **1986**, 1149-1150.
15. 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.

16. 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 glycols. *Carbohydr. Res.* **2016**, 431, 42-46.
17. Somsák L., Németh I., A simple method for the synthesis of acylated pyranoid glycols under aprotic conditions. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12, 679-684.
18. Xu Y., Wang W., Cai Y., Yang X., Wang P. G., Zhao W., A convenient and efficient synthesis of glycols by zinc nanoparticles. *RSC Adv.* **2014**, 4(87), 46662-46665.
19. Ireland R. E., Wilcox C. S., Thaisrivongs S., An efficient method for the preparation of furanoid and pyranoid glycols. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 786-787.
20. Jain S., Suryawanshi S. N., Bhakuni D. S., Aluminium amalgam, a new reagent in glycol synthesis. *Ind. J. Chem.* **1987**, 26B, 866-867.
21. Eitelman S. J., Hall R. H., Jordaan A., An alternative route to furanoid and pyranoid glycols. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 595-600.
22. Kovács G., Micskei K., Somsák L., Preparation of acetylated pyranoid glycols from glycosyl halides by chromium(II) complexes under aqueous biphasic conditions. *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 225-228.
23. Cavallaro C. L., Schwartz J., A rapid synthesis of pyranoid glycols from glycosyl bromides. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7055-7057.
24. Hansen T., Krintel S. L., Daasbjerg K., Skrydstrup T., A convenient synthesis of glycols employing in situ generated Cp<sub>2</sub>TiCl. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6087-6090.
25. DePouilly P., Chened, A., Mallet J.-M., Sinay P., SmI<sub>2</sub>-promoted chemistry at the anomeric center of carbohydrates. Reductive formation and reaction of glycosyl samarium(III) reagents. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 256-265.
26. Fernandez-Mayoralas A., Marra A., Trumtel M., Veyrieres A., Sinay P., Preparation of pyranoid glycol derivatives from phenyl thioglycosides and glycosyl phenyl sulphones. *Carbohydr. Res.* **1989**, 188, 81-95.
27. Liu F., Huang H., Sun L., Yan Z., Tan X., Li J., Luo X., Ding H., Xiao Q., P(V) intermediate-mediated E1cB elimination for the synthesis of glycols. *Chem. Sci.* **2022**, 13(19), 5588-5596.
28. Gómez A. N., Cristóbal López J., Recent strategies for the preparation of C-1 glycols In: *Carbohydr. Chem.*, vol. 35, The Royal Society of Chemistry, **2009**, 289-309.
29. Nicolaou K. C., Vyskocil S., Koftis T. V., Yamada Y. M. A., Ling T., Chen D. Y. K., Tang W., Petrovic G., Frederick M. O., Li Y., Satake M., Structural revision and total synthesis of azaspiracid-1. Part 1:

- Intelligence gathering and tentative proposal. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, 43(33), 4312-4318.
30. Stolz F., Reiner M., Blume A., Reutter W., Schmidt R. R., Novel UDP-glycal derivatives as transition state analogue inhibitors of UDP-GlcNAc 2-epimerase. *J. Org. Chem.* **2004**, 69(3), 665-679.
  31. Lesimple P., Beau J.-M., Jaurand G., Sinay P., Preparation and use of lithiated glycals: vinylic deprotonation versus tin-lithium exchange from 1-tributylstannyl glycals. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 6201-6204.
  32. Nicolaou K. C., Hwang C. K., Duggan M. E., Stereospecific synthesis of 1,1-dialkylglycosides. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**(12), 925-926.
  33. Parker K. A., Su D.-S., Synthesis of C-aryl furanosides by the "reverse polarity" strategy. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2192-2194.
  34. Hanessian S., Martin M., Desai R. C., Formation of C-glycosides by polarity inversion at the anomeric centre. *J. Chem. Soc.* **1986**, 926-927.
  35. Dubois E., Beau J.-M., Arylation of 1-tributylstannyl glycals catalyzed by palladium: a synthetic route to the basic skeleton of the papulacandins chaetiacandin. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5165-5168.
  36. 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.
  37. Frontmatter. In: *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* Edited by de Meijere A, Diederich F. Weinheim, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2004**, i-xxii.
  38. Dubois E., Beau J.-M., Formation of C-glycosides by a palladium-catalyzed coupling reaction of tributylstannyl glycals with organic halides. *J. Chem. Soc.* **1990**, 1191-1192.
  39. Friesen R. W., Sturino C. F., The preparation of C-arylglycals. The palladium-catalyzed coupling of 3,4,6-tri-O-(tert-butyltrimethylsilyl)-1-(tributylstannyl)-D-glucal and aryl bromides. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2572-2574.
  40. Milstein D., Stille J. K., Palladium-catalyzed coupling of tetraorganotin compounds with aryl and benzyl halides. Synthetic utility and mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101(17), 4992-4998.
  41. Jeanneret V., Meerpoel L., Vogel P., C-Glycosides and C-disaccharide precursors through carbonylative stille coupling reactions. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 543-546.
  42. Steunenbergh P., Jeanneret V., Zhu Y. H., Vogel P., C(1 → 4)-linked disaccharides through carbonylative Stille cross-coupling. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16(2), 337-346.

43. Negishi E., Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation. *Acc. Chem. Res.* **1982**, 15(11), 340-348.
44. Friesen R. W., Loo R. W., Preparation of C-aryl glucals via the palladium-catalyzed coupling of metalated aromatics with 1-iodo-3,4,6-tri-*O*-(triisopropylsilyl)-D-glucal. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4821-4823.
45. Friesen R. W., Loo R. W., Sturino C. F., The preparation of C-arylglucals via palladium-catalyzed cross-coupling methods. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1262-1272.
46. Tius M. A., Gomez-Galeno J., Gu X.-Q., Zaidi J. H., C-Glycosylantraquinone synthesis: Total synthesis of vineomycinone B2 methyl ester. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5775-5783.
47. Boucard V., Larrieu K., Lubin-Germain N., Uziel J., Auge J., C-glycosylated phenylalanine synthesis by palladium-catalyzed cross-coupling reactions. *Synlett* **2003**(12), 1834-1837.
48. Ousmer M., Boucard V., Lubin-Germain N., Uziel J., Augé J., Gram-scale preparation of a *p*-(C-glucopyranosyl)-L-phenylalanine derivative by a Negishi cross-coupling reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006(5), 1216-1221.
49. Suzuki A., Organoboron compounds in new synthetic reactions. *Pure Appl. Chem.* **1985**, 57(12), 1749-1758.
50. 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. *Chem. Asian J.* **2008**, 3(12), 2082-2090.
51. Parkan K., Pohl R., Kotora M., Cross-coupling reaction of saccharide-based alkenyl boronic acids with aryl halides: The synthesis of bergenin. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20(15), 4414-4419.
52. 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(8), 1797-1801.
53. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16(50), 4467-4470.
54. Koester D. C., Werz D. B., Sonogashira-Hagihara reactions of halogenated glycals. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 675-682, No. 675.
55. Koester D. C., Leibeling M., Neufeld R., Werz D. B., A Pd-catalyzed approach to (1→6)-linked C-glycosides. *Org. Lett.* **2010**, 12(17), 3934-3937.

56. Somsák L., Acetylated 1-cyano and 1-cyano-2-hydroxy derivatives of D-galactal and D-arabinal. *Carbohydr. Res.* **1989**, 195, C1-C2.
57. 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**, 1265-1268.
58. Mahmoud S. H., Somsák L., Farkas I., C-Nucleosides VII. Preparation of C-(2'-Deoxy-hex/pent-1'-enopyranosyl)-heterocycles. *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 91-104.
59. Kiss L., Somsák L., Evaluation of  $\beta$ -D-galactosyl and 2-deoxy-D-lyxo-hex-1-enopyranosyl (D-galactal) type C-glycosides as inhibitors of  $\beta$ -D-galactosidase from *E. coli*. *Carbohydr. Res.* **1996**, 291, 43-52.
60. Homolya L., Juhász L., Somsák L., Halogen addition to some 1-C-substituted pyranoid glycals. *Carbohydr. Res.* **2021**, 504, 108292-108302.
61. 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* Edited by Vogel C, Murphy PV, vol. 4. Boca Raton, CRC Press, **2017**, 79-90.
62. 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.
63. Postema M. H. D., Calimente D., Liu L., Behrmann T. L., An olefin metathesis route for the preparation of (1 $\rightarrow$ 6)-linked C-disaccharide glycals: A convergent and flexible approach to C-saccharide synthesis. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(19), 6061-6068.
64. Linker T., Addition of heteroatom radicals to endo-glycals †. *Chemistry* **2020**, 2(1), 80-92.
65. Tolstikov A. G., Tolstikov G. A., Glycals in enantiospecific synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, 62(6), 579-601.
66. Toshima K., Glycosyl halides. In: *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology* Edited by Fraser-Reid BO, Tatsuta K, Thiem J. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, **2008**, 429-449.
67. Hitoshi A., Nobuhiko U., Yoshio M., The reduction of chlorodeoxy sugars by tributyltin hydride. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45(2), 567-569.
68. Toshima K., Tatsuta K., Recent progress in O-glycosylation methods and its application to natural products synthesis. *Chem. Rev.* **1993**, 93(4), 1503-1531.

69. Mirabella S., Cardona F., Goti A., From glycals to aminosugars: a challenging test for new stereoselective aminohydroxylation and related methodologies. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14(23), 5186-5204.
70. Horton D., Priebe W., Varela O., Halogenation of 1,5-anhydrohex-1-enitols (glycals). Influence of the C-6 substituent. *J. Org. Chem.* **1986**, 51(18), 3479-3485.
71. 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(5), 1460-1475.
72. Boschi A., Chiappe C., De Rubertis A., Ruasse M. F., Substituent dependence of the diastereofacial selectivity in iodination and bromination of glycals and related cyclic enol ethers. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(25), 8470-8477.
73. Igarashi K., Honma T., Imagawa T., Addition reactions of glycals. V. Solvent effects in the chlorine addition to D-glucal triacetate. *J. Org. Chem.* **1970**, 35(3), 610-616.
74. Boullanger P., Descotes G., Additions comparées des halogènes 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- $\alpha$ -D-glucofuranoses. *Carbohydr. Res.* **1976**, 51(1), 55-63.
75. 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(13), 2341-2342.
76. Fischer E., Bergmann M., Schotte H., Über das Glucal und seine Umwandlung in neue Stoffe aus der Gruppe des Traubenzuckers. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1920**, 53(4), 509-547.
77. Igarashi K., Honma T., Imagawa T., Addition reactions of glycals. III. (1) Chlorination of D-glucal triacetate. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9(6), 755-760.
78. Lemieux R. U., Fraser-Reid B., The bromination and halogenomethoxylation of D-glucal triacetate. *Can. J. Chem.* **1964**, 42(3), 532-538.
79. Korytnyk W., Valentekovic-Horvat S., Reactions of glycals with xenon fluoride: an improved synthesis of 2-deoxy-2-fluorosaccharides. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21(16), 1493-1496.
80. Hussain A., Mukherjee D., Highly diastereoselective 1,2-dichlorination of glycals using NCS/PPh<sub>3</sub>: study of substituent and solvent effects. *Tetrahedron* **2014**, 70(6), 1133-1139.

81. Teichmann M., Descotes G., Lafont D., Bromination of 1,5-anhydrohex-1-enitols (glycals) using quaternary ammonium tribromides as bromine donors: synthesis of  $\alpha$ -1,2-trans-2-bromo-2-deoxyglycopyranosyl bromides and fluorides. *Synthesis* **1993**(9), 889-894.
82. Colovic M., Vukicevic M., Segan D., Manojlovic D., Sojic N., Somsák L., Vukicevic R. D., Electrochemical bromination of peracetylated glycals. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350(1), 29-34.
83. Ul Lah H., Mir S. A., Hussain G., Wani R. A., Yousuf S. K., Facile NBS/DMSO mediated dibromination of olefins including selected natural products and glycals. *J. Chem. Sci. (Bangalore, India)* **2022**, 134(18), doi: 10.1007/s12039-021-02003-3.
84. Lemieux R. U., Levine S., Synthesis of alkyl 2-deoxy- $\alpha$ -D-glycopyranosides and their 2-deuterio derivatives. *Can. J. Chem.* **1964**, 42(6), 1473-1480.
85. Sirion U., Purintawarrakun S., Sahakitpichan P., Saeeng R., An efficient method for the selective synthesis of 2-deoxy-2-iodoglycosides by *O*-glycosidation of D-glucal using  $I_2$ -Cu(OAc)<sub>2</sub>. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345(16), 2401-2407.
86. Saeeng R., Sirion U., Sirichan Y., Trakulsujaritchok T., Sahakitpichan P., Convertible formation of different glycoside using molecular iodine. *Heterocycles* **2010**, 81(11), 2569-2580.
87. 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<sup>1</sup>. *Synlett* **1995**, 1995(01), 90-92.
88. Yuan W., Liu Y., Li C., A rapid and diastereoselective synthesis of 2-deoxy-2-iodo- $\alpha$ -glycosides and its mechanism for diastereoselectivity. *Synlett* **2017**, 28(15), 1975-1978.
89. Rasool F., Bhat A., Hussain N., Mukherjee D., Reaction of glycals with organic peroxides: Synthesis of 2-iodo, 2-deoxy and 2,3-unsaturated glycosides. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 6553-6557.
90. Wang R., Wu W.-Q., Li N., Shen J., Liu K., Yu J., Brønsted acids of anionic chiral cobalt(III) complexes as catalysts for the iodoglycosylation or iodocarboxylation of glycals. *Synlett* **2019**, 30(09), 1077-1084.
91. Marzabadi C. H., Spilling C. D., Stereoselective glucal epoxide formation. *J. Org. Chem.* **1993**, 58(14), 3761-3766.
92. Marzabadi C. H., Spilling C. D., Tyler L. M., The chemistry of glucal halohydrins: The effect of the halide on epoxide formation. *Tetrahedron* **1994**, 50(23), 6783-6796.

93. Kozłowski J. S., Marzabadi C. H., Rath N. P., Spilling C. D., Chemistry of glucal halohydrins(II): An unusual protecting group effect in the competitive formation of formyl furanosides and methyl glycosides. *Carbohydr. Res.* **1997**, 300(4), 301-313.
94. Liu K. K. C., Wong C. H., Enzymic halohydration of glycals. *J. Org. Chem.* **1992**, 57(13), 3748-3750.
95. Morin C., Procurement of 2-deoxy-2-iodo-D-glucose (2-DIG). *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(29), 5055-5058.
96. Burkart M. D., Zhang Z., Hung S.-C., Wong C.-H., A new method for the synthesis of fluoro-carbohydrates and glycosides using Selectfluor. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119(49), 11743-11746.
97. Albert M., Dax K., Ortner J., A novel direct route to 2-deoxy-2-fluoro-aldoes and their corresponding derivatives. *Tetrahedron* **1998**, 54(19), 4839-4848.
98. Barbieri L., Costantino V., Fattorusso E., Mangoni A., Basilico N., Mondani M., Taramelli D., Immunomodulatory  $\alpha$ -galactoglycosphingolipids: Synthesis of 2'-fluoro-2'-deoxy- $\alpha$ -galactosylceramide and an evaluation of Its immunostimulating properties. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005(15), 3279-3285.
99. Wagner S., Mersch C., Hoffmann-Röder A., Fluorinated glycosyl amino acids for mucin-like glycopeptide antigen analogues. *Chemistry – A European Journal* **2010**, 16(24), 7319-7330.
100. 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- $\alpha$ -mannopyranosyl acetates. *Org. Lett.* **1999**, 1(6), 895-897.
101. Miljković D., Djurendić E., Vukojević N., Gaši K., Csanádi J., A novel route to 2-deoxy-2-iodo-D-mannopyranose derivatives. *Carbohydr. Res.* **1992**, 233, 251-253.
102. Lafont D., Boullanger P., Carvalho F., Vottero P., A convenient access to  $\beta$ -glycosides of *N*-acetylactosamine. *Carbohydr. Res.* **1997**, 297(2), 117-126.
103. Lafont D., Boullanger P., Rosenzweig M., Iodoacetoxylation reaction: A convenient route to  $\alpha$ -glycosides in the 2-iodo and 2-deoxy series. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17(9), 1377-1393.
104. 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 glycals. *Tetrahedron* **2017**, 73(30), 4407-4417.
105. Dulcey A. E., Qasba P. K., Lamb J., Griffiths G. L., Improved synthesis of UDP-2-(2-ketopropyl)galactose and a first synthesis of UDP-2-(2-

- ketopropyl)glucose for the site-specific linking of biomolecules via modified glycan residues using glycosyltransferases. *Tetrahedron* **2011**, 67(11), 2013-2017.
106. Gammon D. W., Kinfel 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(52), 9533-9536.
  107. Gammon D. W., Kinfel 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  $\alpha$ -1,2-cyclopropanated sugars. *J. Carbohydr. Chem.* **2007**, 26(3), 141-157.
  108. 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(7), 811-814.
  109. 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 J. Org. Chem.* **2016**, 5(2), 264-270.
  110. 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(2), 291-301.
  111. Kirschning A., Jesberger M., Monenschein H., Application of polymer-supported electrophilic reagents for the 1,2-functionalization of glycals. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40(51), 8999-9002.
  112. Lemieux R. U., Ratcliffe R. M., Azidonitration of tri-*O*-acetyl-D-galactal. *Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim.* **1979**, 57(10), 1244-1251.
  113. 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 an azide radical to glucals. *RSC Adv.* **2015**, 5(48), 38577-38580.
  114. 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(1), 61-69.
  115. Iynkkaran I., Bundle D. R., A novel glycosyl donor for synthesis of 2-acetamido-4-amino-2,4,6-trideoxy- $\alpha$ -D-galactopyranosides. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345(16), 2323-2327.
  116. Marra A., Dong X., Petitou M., Sinaÿ P., Synthesis of disaccharide fragments of dermatan sulfate. *Carbohydr. Res.* **1989**, 195(1), 39-50.

117. Briner K., Vasella A., Glycosylphosphonates of 2-amino-2-deoxyaldoses. Synthesis of a phosphonate analogue of lipid X. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70(5), 1341-1356.
118. Snider B. B., Lin H., An improved procedure for the conversion of alkenes and glycals to 1,2-diazides using  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in acetonitrile containing trifluoroacetic acid. *Synth. Commun.* **1998**, 28(10), 1913-1922.
119. Chennaiah A., Bhowmick S., Vankar Y. D., Conversion of glycals into vicinal-1,2-diazides and 1,2-(or 2,1)-azidoacetates using hypervalent iodine reagents and  $\text{Me}_3\text{SiN}_3$ . Application in the synthesis of *N*-glycopeptides, pseudo-trisaccharides and an iminosugar. *RSC Adv.* **2017**, 7(66), 41755-41762.
120. Yuan Y.-A., Lu D.-F., Chen Y.-R., Xu H., Iron-catalyzed direct diazidation for a broad range of olefins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2016**, 55(2), 534-538.
121. Chennaiah A., Vankar Y. D., One-step TEMPO-catalyzed and water-mediated stereoselective conversion of glycals into 2-azido-2-deoxysugars with a PIFA–trimethylsilyl azide reagent system. *Org. Lett.* **2018**, 20(9), 2611-2614.
122. Bovin N. V., Zurabyan S. É., Khorlin A. Y., Addition of halogenoazides to glycals. *Carbohydr. Res.* **1981**, 98(1), 25-35.
123. Lafont D., Descotes G., Synthèse de phosphoramidates de 2-désoxy-2-iodoglycosyles. *Carbohydr. Res.* **1987**, 166(2), 195-209.
124. Lafont D., Guilloux P., Descotes G., A new synthesis of 1,2-trans-2-acetamido-2-deoxyglycopyranosides via 1,2-trans-2-deoxy-2-iodoglycosyl azides. *Carbohydr. Res.* **1989**, 193, 61-73.
125. Kirschning A., Monenschein H., Schmeck C., Stable polymer-bound iodine azide. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38(17), 2594-2596.
126. Kirschning A., Hashem M. 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(17), 6522-6526.
127. 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- $\alpha$ -D-lividosaminide. *Synthesis* **2007**, 2007(02), 294-298.
128. Plattner C., Höfener M., Sewald N., One-pot azidochlorination of glycals. *Org. Lett.* **2011**, 13(4), 545-547.
129. 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-TMSN<sub>3</sub>. *J. Carbohydr. Chem.* **2011**, 30(2), 61-74.

130. Bovin N. V., Zurabyan S. E., Khorlin A. Y., The effect of substituents on the reactivity of the double bond of D-glycals. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2(3), 249-262.
131. Nakajima T., Hori H., Ohri H., Meguro H., Ido T., Synthesis of *N*-acetyl-3-fluoro-neuraminic acids. *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52(5), 1209-1215.
132. 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(2), 326-334.
133. Ikeda K., Kitani S., Sato K., Suzuki T., Hosokawa C., Suzuki Y., Tanaka K., Sato M., 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -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.
134. Okamoto K., Kondo T., Goto T., A stereospecific synthesis of  $\beta$ -glycosides of *N*-acetylneuraminic acid and secondary alcohols. *Chem. Lett.* **1986**, 15(9), 1449-1452.
135. Okamoto K., Kondo T., Goto T., Functionalization of 2-deoxy-2,3-dehydro-*N*-acetylneuraminic acid methyl ester. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60(2), 631-636.
136. Okamoto K., Kondo T., Goto T., A stereospecific  $\beta$ -glycosylation of 2 $\beta$ ,3 $\alpha$ -dibromo-*N*-acetylneuraminic acid. *Tetrahedron* **1987**, 43(24), 5909-5918.
137. 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* **2015**, 21(41), 14614-14629.
138. Tanaka H., Takahashi D., Takahashi T., Stereoselective synthesis of oligo- $\alpha$ (2,8)-3-deoxy-D-manno-2-octulosonic acid derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45(5), 770-773.
139. Pradhan T. K., Lin C. C., Mong K.-K. T., Preparation of a protected 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonate glycal donor for the synthesis of  $\beta$ -KDO-containing oligosaccharides. *Org. Lett.* **2014**, 16(5), 1474-1477.
140. Dirr L., El-Deeb I. M., Guillon P., Carroux C. J., Chavas L. M. G., von Itzstein M., The catalytic mechanism of Human Parainfluenza Virus Type 3 haemagglutinin-neuraminidase revealed. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2015**, 54(10), 2936-2940.
141. Kim J.-H., Resende R., Wennekes T., Chen H.-M., Bance N., Buchini S., Watts A. G., Pilling P., Streltsov V. A., Petric M., Liggins R., Barrett S., McKimm-Breschkin J. L., Niikura M., Withers S. G., Mechanism-based covalent neuraminidase inhibitors with broad-spectrum influenza antiviral activity. *Science* **2013**, 340(6128), 71-75.

142. Kok G. B., van Phan T., von Itzstein M., Bromohydroxylation of glycals—an investigation into the reaction of some 4-*N*-acylated derivatives of methyl 5-acetamido-7,8,9-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3,4,5-trideoxy-D-glycero-D-galacto-non-2-enonate and its 4-epimer. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, 20(5), 359-374.
143. Fu H., Kondo H., Ichikawa Y., Look G. C., Wong C. H., Chloroperoxidase-catalyzed asymmetric synthesis: enantioselective reactions of chiral hydroperoxides with sulfides and bromohydroxylation of glycals. *J. Org. Chem.* **1992**, 57(26), 7265-7270.
144. Kosma P., Sekljic H., Balint G., Addition reactions of glycal esters: Access to glycosyl donors of Kdo, D-glycero-D-talo- and D-glycero-D-galacto-2-octulosonic acid residues. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, 15(6), 701-714.
145. Rudrawar S., Dyason J. C., Rameix-Welti M. A., Rose F. J., Kerry P. S., Russell R. J., van der Werf S., Thomson R. J., Naffakh N., von Itzstein M., Novel sialic acid derivatives lock open the 150-loop of an influenza A virus group-1 sialidase. *Nat. Commun.* **2010**, 1(113), doi: 10.1038/ncomms1114.
146. Paulsen H., Matschulat P., Synthese von C-Glycosiden der *N*-Acetylneuraminsäure und weiteren Derivaten. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1991(5), 487-495.
147. He H., Cao R., Cao R., Liu X.-Y., Li W., Yu D., Li Y., Liu M., Wu Y., Wu P., Yang J.-S., Yan Y., Yang J., Zheng Z.-B., Zhong W., Qin Y., A light- and heat-driven glycal diazidation approach to nitrogenous carbohydrate derivatives with antiviral activity. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18(31), 6155-6161.
148. Cao R., He H., Zhang C., Liu X.-Y., Qin Y., An improved glycal diazidation protocol with copper catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 70, 153010-153013.
149. Pascolutti M., Dirr L., Guillon P., Van Den Bergh A., Ve T., Thomson R. J., von Itzstein M., Structural insights into human parainfluenza virus 3 hemagglutinin–neuraminidase using unsaturated 3-*N*-substituted sialic acids as probes. *ACS Chem. Biol.* **2018**, 13(6), 1544-1550.
150. Hussain N., Ahmed A., Mukherjee D., 2-Halo glycals as “synthon” for 2-C-branched sugar: Recent advances and applications in organic synthesis. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9(6), 882-897.
151. Yin J., Linker T., Recent advances in the stereoselective synthesis of carbohydrate 2-C-analogs. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10(12), 2351-2362.

152. Vankar Y. D., Linker T., Recent developments in the synthesis of 2-C-branched and 1,2-annulated carbohydrates. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015(35), 7633-7642.
153. Hussain N., Hussain A., Advances in Pd-catalyzed C–C bond formation in carbohydrates and their applications in the synthesis of natural products and medicinally relevant molecules. *RSC Adv.* **2021**, 11(54), 34369-34391.
154. McCarter J. D., Adam M. J., Braun C., Namchuk M., Tull D., Withers S. G., Syntheses of 2-deoxy-2-fluoro mono- and oligo-saccharide glycosides from glycals and evaluation as glycosidase inhibitors. *Carbohydr. Res.* **1993**, 249(1), 77-90.
155. Boyd E., Jones R. V. H., Quayle P., Waring A. J., A synthesis of 2-fluoroglucal derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(45), 7983-7986.
156. Zhang R., McCarter J. D., Braun C., Yeung W., Brayer G. D., Withers S. G., Synthesis and testing of 2-deoxy-2,2-dihaloglycosides as mechanism-based inhibitors of  $\alpha$ -glycosidases. *J. Org. Chem.* **2008**, 73(8), 3070-3077.
157. Boyd E., Hallett M. R., Jones R. V. H., Painter J. E., Patel P., Quayle P., Waring A. J., The lithiation of 2-chloroglucal derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(47), 8337-8341.
158. Adamson J., Foster A. B., 2-chloro-2-deoxy-D-glucose and 2,2-dichloro-2-deoxy-D-arabino-hexose. *Carbohydr. Res.* **1969**, 10(4), 517-523.
159. Francisco C. G., González C. C., Kennedy A. R., Paz N. R., Suárez E., Synthesis and stability of mixed nonfluorinated 1,1,1-trihalo-alkanes. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(1), 35-38.
160. Fogh A., Lundt I., Pedersen C., Rasmussen P., Nørskov L., Schroll G., Preparation of some 2-bromo-2-deoxy-D-hexopyranoses. *Acta Chem. Scand.* **1977**, 31b, 768-770.
161. Leibelung M., Koester D. C., Pawliczek M., Kratzert D., Dittrich B., Werz D. B., Hybrids of sugars and aromatics: A Pd-catalyzed modular approach to chromans and isochromans. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(11), 3656-3667.
162. Dharuman S., Vankar Y. D., N-Halosuccinimide/AgNO<sub>3</sub>-efficient reagent systems for one-step synthesis of 2-haloglycals from glycals: Application in the synthesis of 2C-branched sugars via Heck coupling reactions. *Org. Lett.* **2014**, 16(4), 1172-1175.
163. Luo Z.-X., Liu M., Li T., Xiong D.-C., Ye X.-S., Electrochemical bromination of glycals. *Front. Chem.* **2021**, 9(796690), doi: 10.3389/fchem.2021.796690.
164. Rodríguez M. A., Boutureira O., Matheu M. I., Díaz Y., Castellón S., Seeberger P. H., Synthesis of 2-iodoglycals, glycals, and 1,1'-

- disaccharides from 2-deoxy-2-iodopyranoses under dehydrative glycosylation conditions. *J. Org. Chem.* **2007**, 72(23), 8998-9001.
165. Fan W., Chen Y., Lou Q., Zhuang L., Yang Y., Synthesis of 3-C-branched Kdo analogues via Sonogashira coupling of 3-iodo Kdo glycal with terminal alkynes. *J. Org. Chem.* **2018**, 83(11), 6171-6177.
166. Mestre J., Lishchynskyi A., Castellón S., Boutureira O., Trifluoromethylation of electron-rich alkenyl iodides with fluoroform-derived “ligandless” CuCF<sub>3</sub>. *J. Org. Chem.* **2018**, 83(15), 8150-8160.
167. Li Q., Guo J., Guo Z., Direct access to various C3-substituted sialyl glycal derivatives from 3-iodo-sialyl glycals. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19(46), 10169-10173.
168. Chinchilla R., Nájera C., The Sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry. *Chem. Rev.* **2007**, 107(3), 874-922.
169. Sonogashira K., Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp<sup>2</sup>-carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653(1), 46-49.
170. Godlewski B., Baran D., de Robichon M., Ferry A., Ostrowski S., Malinowski M., Sonogashira cross-coupling as a key step in the synthesis of new glycoporphyrins. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9(9), 2396-2404.
171. Shamim A., Vasconcelos S. N. S., Ali B., Madureira L. S., Zukerman-Schpector J., Stefani H. A., Ligand and copper free Sonogashira coupling to achieve 2-alkynyl D-glucal derivatives: regioselective electrophile promoted nucleophilic 5-endo-dig cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56(43), 5836-5842.
172. Heck R. F., Nolley J. P., Jr., Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *J. Org. Chem.* **1972**, 37(14), 2320-2322.
173. Mizoroki T., Mori K., Ozaki A., Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44(2), 581-581.
174. Faigl F., Kollár L., Kotschy A., Szepes L., Szerves fémvegyületek kémiája. Budapest, Nemzeti Tankönyvkiadó, **2001**.
175. Tao Y., Ding N., Ren S., Li Y., Heck-type cross-coupling between halo-exo-glycals and endo-glycals: a practical way to achieve C-glycosidic disaccharides. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54(45), 6101-6104.
176. Merino P., Tejero T., Marca E., Gomollon-Bel F., Delso I., Matute R., Cross-coupling reactions for the synthesis of C-glycosides and related compounds. *Heterocycles* **2012**, 86(2), 791-820.
177. Homolya Á., 1-C szubsztituált glikál származékok átalakításainak vizsgálata. *Szakedolgozat*, Debreceni Egyetem, **2018**.

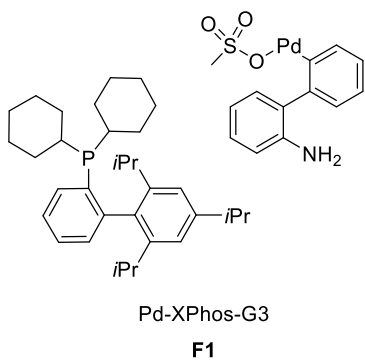
178. Hajra S., Bhowmick M., Karmakar A., Lewis acid catalyzed asymmetric halohydrin reactions of chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives with *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(17), 3073-3077.
179. Hajra S., Maji B., Karmakar A., Lewis acid catalyzed intramolecular halo-arylation of tethered alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the halogen source: a general method for the synthesis of chromanones, chromans, quinolones, tetrahydroquinolines and tetralins. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46(49), 8599-8603.
180. Hajra S., Bhowmick M., Sinha D., Highly regio- and stereoselective asymmetric bromoazidation of chiral  $\alpha,\beta$ -unsaturated carboxylic acid derivatives: Scope and limitations. *J. Org. Chem.* **2006**, 71(24), 9237-9240.
181. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M., Metal triflate catalyzed highly regio- and stereoselective 1,2-bromoazidation of alkenes using NBS and TMSN<sub>3</sub> as the bromine and azide sources. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(39), 7017-7019.
182. Hajra S., Sinha D., Bhowmick M., Metal triflate catalyzed reactions of alkenes, NBS, nitriles, and TMSN<sub>3</sub>: Synthesis of 1,5-disubstituted tetrazoles. *J. Org. Chem.* **2007**, 72(5), 1852-1855.
183. 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**, 519, 108582-108591.
184. Vícha J., Novotný J., Komorovsky S., Straka M., Kaupp M., Marek R., Relativistic heavy-neighbor-atom effects on NMR shifts: Concepts and trends across the periodic table. *Chem. Rev.* **2020**, 120(15), 7065-7103.
185. Peleskei Z., 1-C-szubsztituált glikál származékok itterbium-triflát katalizált brómazidálási reakcióinak a tanulmányozása. *Szakkolgozat*, Debreceni Egyetem, **2021**.
186. 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**, 12, 1294-1295.
187. Lázár L., Juhász L., Batta G., Borbás A., Somsák L., Unprecedented  $\beta$ -manno type thiodisaccharides with a C-glycosylic function by photoinitiated hydrothiolation of 1-C-substituted glycals. *New J. Chem.* **2017**, 41(3), 1284-1292.
188. Li E., Wang M., Wang Z., Yu W., Chang J., NBS-mediated practical cyclization of *N*-acyl amidines to 1,2,4-oxadiazoles via oxidative N–O bond formation. *Tetrahedron* **2018**, 74(35), 4613-4618.

189. Götz N., Zeeh B., Eine einfache Synthese des 1,2,4-Oxadiazol-Systems durch N-O-Verknüpfung. *Synthesis* **1976**, 1976(04), 268-270.
190. Tóth M., Kun S., Bokor É., Benlifa M., Tallec G., Vidal S., Docsa T., Gergely P., Somsák L., Praly J.-P., Synthesis and structure–activity relationships of C-glycosylated oxadiazoles as inhibitors of glycogen phosphorylase. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17(13), 4773-4785.
191. Gonda Z., Novák Z., Highly active copper-catalysts for azide-alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2010**, 39(3), 726-729.
192. Marek R., Lycka A., Kolehmainen E., Sievänen E., Tousek J., <sup>15</sup>N NMR Spectroscopy in structural analysis: An update (2001—2005). *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 1154-1205.
193. Homolya Á., Jedlóczki I., Kónya-Ábrahám A., Somsák L., Tóth M., Juhász L., Behaviour of some 1-C-acceptor-substituted glycals under azidoxylation conditions. *Carbohydr. Res.* **2023**, 529, 108825-108836.
194. Jedlóczki I., 1-C-szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióinak vizsgálata. *Szakedolgozat*, Debreceni Egyetem, **2022**.
195. Jafarzadeh M., Trimethylsilyl azide (TMSN<sub>3</sub>): A versatile reagent in organic synthesis. *Synlett* **2007**, 2007(13), 2144-2145.
196. 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(8), 1719-1727.
197. Kányi N., Kun S., Batta G., Somsák L., Glycosylation with ulosonates under Mitsunobu conditions: scope and limitations. *New J. Chem.* **2020**, 44(34), 14463-14476.
198. Juhász-Tóth É., Szilárd Malecz Á., Tóth M., Homolya Á., Kaszás T., Somsák L., Juhász L., 2-Iodo-1-C-acceptor-substituted glycals: synthesis and transformation into 1,2-C,C-disubstituted glycals via Suzuki–Miyaura coupling reaction. *New J. Chem.* **2023**, 47(42), 19376-19388.
199. Peleskei Z., 1-C-szubsztituált-2-jódoglikál származékok Sonogashira kapcsolási reakcióinak optimalizálása. *Diplomamunka*, Debreceni Egyetem, **2023**.
200. Martin R., Buchwald S. L., Palladium-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41(11), 1461-1473.
201. Csomay E., 1-C-szubsztituált 2-jódoglikálok Heck típusú kapcsolási reakciójának tanulmányozása. *Szakedolgozat*, Debreceni Egyetem, **2022**.

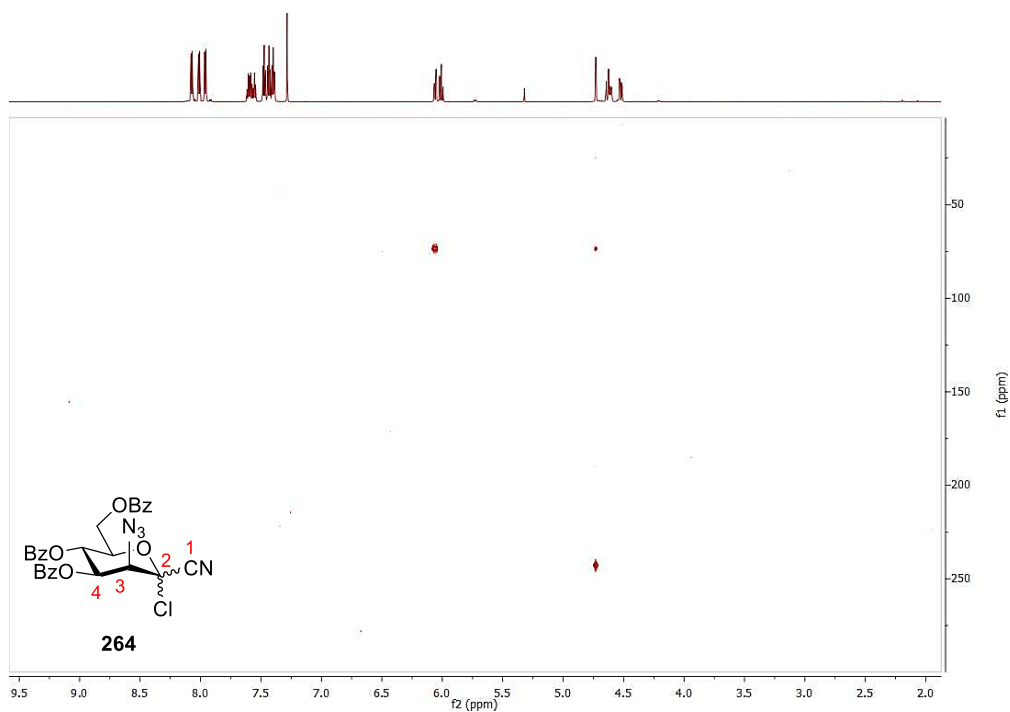
202. Csomay E., Szénhidrát egységet tartalmazó 1,3-diének szintézise és cikloaddíciós reakcióinak tanulmányozása. *Diplomamunka*, Debreceni Egyetem, **2024**.

## Függelék

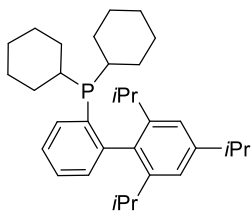
1. A **61. ábrán** látható Pd-XPhos-G3 katalizátor szerkezete



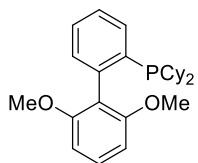
2. A **264** klórazid  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBC spektruma



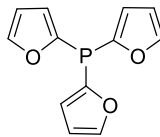
### 3. A Heck-kapcsolás során alkalmazott ligandumok szerkezete:



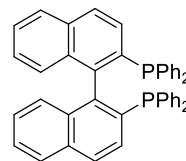
XPhos  
**F2**



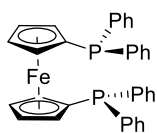
SPhos  
**F3**



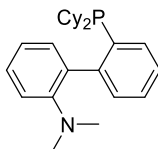
Tri-(2-furil)-foszfin  
**F4**



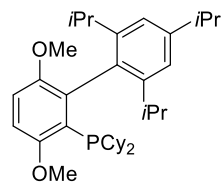
*rac*-BINAP  
**F5**



BDPF  
**F6**



DavePhos  
**F7**



BrettPhos  
**F8**