

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI

DOLGOZAT

1-C-szubsztituált glikál származékok itterbium-triflát katalizált brómazidálási reakcióinak a tanulmányozása

PELESKEI ZSÓFIA

kémia BSc

III. évfolyam

Témavezető:

Dr. Juhász László egyetemi docens

és

Homolya Ágnes PhD hallgató

Debreceni Egyetem, TTK Szerves Kémiai Tanszék

Debrecen, 2021. május

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
A dolgozatban használt rövidítések magyarázata	3
1. Bevezetés	4
2. Irodalmi előzmények	5
2.1. Ritkaföldfém-triflátok a szerves szintézisekben.....	5
2.2. Alkének haloazidálási reakciói	9
2.3. Glikálok	11
2.4. Glikozil azidok átalakításai.....	12
3. Saját kísérleti munka	14
3.1. Célkitűzés	14
3.2. Brómazidálási reakció	14
3.3. (4,5,7-Tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (42c) azid-alkin klikk reakciója	19
3.4. Szerkezetvizsgálat.....	20
4. Kísérleti rész	21
4.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek.....	21
4.2. Általános kísérleti módszerek.....	21
4.3. 1-C-szubsztituált glikálok brómazidálási reakciói	22
4.4. 4,5,7-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-D-lixo-hept-2-enononitril (51) előállítása	26
5. Összefoglalás.....	27
6. Summary.....	28
7. Irodalomjegyzék.....	29

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Kurtán Tibor** tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy szakdolgozati munkámat a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén végezhessem.

Szeretnék köszönetet mondani **Prof. Dr. Somsák László** egyetemi tanárnak, aki lehetőséget biztosított, hogy a szakdolgozatomhoz tartozó kísérleteket a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportban végezhessem.

Őszinte köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Juhász László** egyetemi docensnek a munkám során nyújtott segítségéért, támogatásáért és szakmai útmutatásaiért. Köszönöm hasznos tanácsait, mellyel segítette a kutatómunkámat.

Mérhetetlen hálával tartozom **Homolya Ágnes** PhD hallgatónak, aki odaadó munkájával, támogatásával és segítségével nagyban hozzájárult kutatómunkámhoz. Köszönöm a folyamatos tanácsait és a vegyületek szerkezetvizsgálata során végzett ^1H NMR, ^{13}C NMR méréseit.

Köszönettel tartozom **Dr. Kiss Attila** egyetemi docensnek az MS mérésekért és **Dr. Kónya-Ábrahám Anita** tanársegédnek az IR mérésekért.

Szeretnék köszönetet mondani **Homolya Levente** PhD hallgatónak a munkám során nyújtott segítségéért és tanácsaiért.

Köszönöm az E421-es és az E408-as labor minden dolgozójának a segítséget és támogatást, amellyel a munkám során láttak el.

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

A dolgozatban használt rövidítések magyarázata

Ac	acetil
ACN	acetonitril
Bn	benzil
BsNMeBr	<i>N</i> -bróm- <i>N</i> -metilbenzolszulfonamid
Bz	benzoil
CAN	cérium(IV)-ammónium-nitrát
CuAAC	réz(I)-katalizált azid – alkin cikloaddíció
DKM	diklórmétán
Et	etil
IPy ₂ BF ₄	bisz(piridin)jodónium-tetrafluoroborát
IR	infravörös spektroszkópia
LC	folyadék kromatográfia
Ln(OTf) ₃	lantanoida-triflát
Me	metil
M(OTf) _n	fém-triflát
MS	tömegspektroszkópia
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NMR	mágneses magrezonancia spektroszkópia
Ph	fenil
PIDA	fenil-jodozónium-diacetát
RuAAC	ruténium-katalizált azid-alkin cikloaddíció
RE(OTf) ₃	ritkaföldfém-triflát
THF	tetrahidrofurán
TMSCl	trimetil-szilil-klorid
TMSN ₃	trimetil-szilil-azid
TMSOTf	trimetil-szilil-triflát
Ts	<i>p</i> -toluolszulfonil
VRK	vékonyréteg kromatográfia

1. Bevezetés

A Lewis-sav katalizált átalakításokat széleskörűen alkalmazzák a szerves kémiában, mivel a legtöbb esetben kiemelkedő reaktivitást és szelektivitást tapasztalhatunk enyhe körülmények között [1, 2, 3]. Ezen reakciókban alkalmazott Lewis savakat (pl.: AlCl_3 , FeBr_3 , TiCl_4 , BF_3 , stb) legtöbbször sztöchiometrikusnál nagyobb mennyiségben alkalmazzák, mivel érzékenyek a nedvességre, akár kis mennyiségű víz jelenlétében dezaktiválódnak, valamint nem tudjuk visszanyerni és újból felhasználni őket a reakció befejezése után [2].

Az elmúlt évtizedekben a ritkaföldfém-triflátokat, köztük a szkandium-triflátot, ittrium-triflátot, valamint lantanoida-triflátokat (La-Lu) elterjedten alkalmazzák, mint Lewis-sav katalizátorokat [2, 3, 9, 13]. A szerves kémiai szintézisben való felhasználásuk is egyre nagyobb figyelmet kapott, mivel bomlásuk és dezaktiválódásuk vizes körülmények között sem következik be [2, 3]. A klasszikus Lewis-savakkal ellentétben ezen ritkaföldfém-triflátokat legtöbb esetben elegendő katalitikus mennyiségben alkalmazni a reakció végrehajtása során [2, 3, 9, 12, 13]. További előnyük, hogy a reakciót követően könnyen kinyerhetők [2, 9, 12, 13], aktivitásvesztés nélkül újra felhasználhatók [2, 9, 10, 12, 13] és környezetbarát katalizátoroknak tekintik őket [10, 13].

A ritkaföldfém-triflátok azonban nem csak önmagukban, hanem más átmenetifém katalizátorokkal és ligandumokkal együtt alkalmazva is kiemelkedő regio- és sztereoszelektivitást biztosíthatnak [3].

A fém-triflátok katalizátor jellege megmutatkozik olefinek difunkcionalizálási reakcióiban [26, 27] is, alkalmazásuk köre kiterjed az aril-, heteroaril- és alkilcsoporttal szubsztituált α,β -telítetlen ketonok haloazidálási reakcióira is [26].

2. Irodalmi előzmények

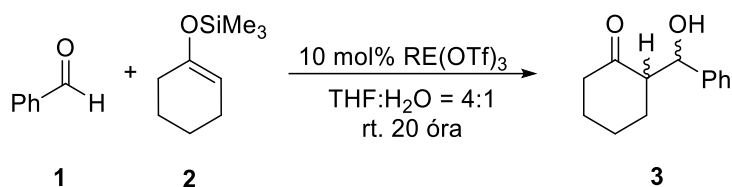
2.1. Ritkaföldfém-triflátok a szerves szintézisekben

A ritkaföldfém-triflátok hatékonyságuk és alacsony környezeti hatásuk miatt széles körben alkalmazhatók katalizátorként olyan reakciókban, melyekben szén-szén és szén-heteroatom kötések alakítunk ki [1, 10, 11, 14]. Ilyen reakciók például az aldol-, a Mannich- és a Reformatsky reakció, Diels – Alder és 1,3-dipoláris cikloaddíciók, Friedel – Crafts acilezés és alkilezés, heterociklusok szintézise, glikozilezési reakciók, stb. [2, 9, 14]. Erős Lewis-savasságuknak köszönhetően a $\text{RE}(\text{OTf})_3$ -oknak nagy az affinitása a karbonilcsoport oxigénjéhez, így képesek aktiválni különböző szerves vegyület karbonilcsoportját [9].

A ritkaföldfém-sók Lewis-savassága megnövelhető elektronszívó, nem koordináló anionok, mint például triflátok alkalmazásával [1]. Ezen tényezők ismeretében világossá válhat számunkra, hogy az elmúlt közel harminc évben miért hódítottak ekkora teret ezek a vegyületek a szerves szintézisekben. Mivel szintetikus szerves kémiai alkalmazásuk a reakciók széles körében elterjedt, így csak kiragadott példák felvillantásával mutatjuk be néhány lehetséges felhasználásukat.

A lantanoida-triflátok már korábban ismert vegyületek voltak, azonban szintetikus hasznosításukra az irodalomban elsőként 1987-ben találunk példát. Forsberg és munkatársai amidinek szintézisében alkalmazta ezeket a ritkaföldfém-triflátokat vízmentes körülmények között [4]. 1991-ben Kobayashi már a $\text{RE}(\text{OTf})_3$ -ok figyelemre méltó katalitikus hatását mutatta be szilil-enoléterek vizes körülmények közötti hidroximetilezési reakcióiban [5].

A szintetikus szerves kémia egyik régóta alkalmazott módszere új szén-szén kötések kialakítására az aldol reakció [6]. Kobayashi és munkatársai [7, 8] a $\text{RE}(\text{OTf})_3$ -ok hatékonyságát vizsgálták szilil-enoléterek és aldehidek Mukaiyama aldol reakciójában. A modellvegyületekként alkalmazott benzaldehid (**1**) és 1-(trimetilszililoxi)ciklohexén (**2**) reakcióját vizes közegben ($\text{THF} : \text{H}_2\text{O} = 4 : 1$) hajtották végre (**1. ábra**). Az alkalmazott lantanoida-triflátok közül a neodímium (Nd), a gadólinium (Gd), az itterbium (Yb) és a lutécium (Lu) triflátjai bizonyultak hatékonyak, melyek esetén jó és kiváló hozammal sikerült előállítaniuk a kívánt aldol termékeket [7, 8].

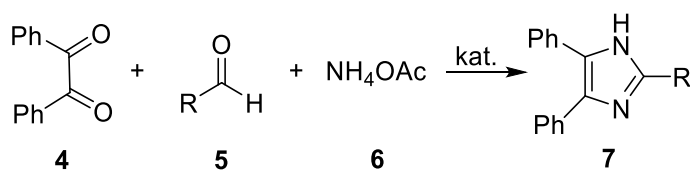


1. ábra: A $\text{RE}(\text{OTf})_3$ -ok által katalizált Mukaiyama-aldol reakció

A reakciókban alkalmazott víz mennyisége jelentősen befolyásolta a hozamot, valamint hatással volt a reakciók diasztereoszelektivitására is. Vízmentes THF-ban lassabb reakciót és alacsonyabb hozamot tapasztaltak, ugyanakkor a kitermelés szintén csökkent nagy mennyiségű víz alkalmazása esetén. A legjobb hozamokat 10-20 v/v%-nyi vizet tartalmazó THF-ban tapasztalták. A reakciók diasztereoszelektivitása tekintetében azt állapították meg, hogy míg a víz távolléte az *anti*, addig a víz jelenléte a *szin* termék keletkezésének kedvez.

A triflátok egyik fontos jellemzője, hogy katalitikus mennyiségű alkalmazásuk is elegendő a reakció eredményességéhez [2, 3, 9, 12, 13]. Ez meg is mutatkozik az aromás vegyületek elektrofil szubsztitúciós reakcióiban ($\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$) is. Sugi és munkatársai [12] aromás szénhidrogének sósavval és trioxánnal (paraformaldehid) végzett klórmetilézési reakcióit tanulmányozták. Az eredményeik azt mutatták, hogy a triflátok közül a $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ és a $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ aktivitása kiemelkedő. Az átalakulás végeztével a katalizátor a vizes fázisban maradt, amely könnyen elválasztható volt a szerves terméktől. A kinyert katalizátor így újra felhasználható volt a későbbi reakciókban [12].

Wang és munkatársai [13] imidazol származékok (7) szintézisét tanulmányozták $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizált multikomponensű kondenzációs reakcióban. Az általuk alkalmazott reakciókörülmények között, benzil (4), egy aldehid (5) és ammónium-acetát (6) reakciójában állították elő a kívánt 2,4,5-triszubsztituált imidazol származékokat (7) (2. ábra). A megfelelő katalizátor kiválasztása érdekében benzaldehiddel (1; 5: $\text{R} = \text{Ph}$) végezték a reakciók optimalizálását, mely során különböző Lewis-savak alkalmazása mellett tanulmányozták a reakció lefutását [13].



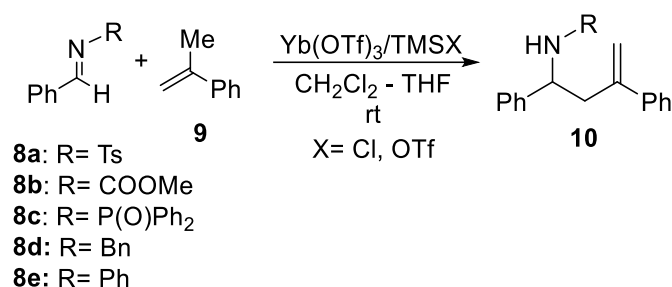
2. ábra: 2,4,5-triszubsztituált imidazolok katalitikus előállítása [13]

Megállapították, hogy a hagyományos Lewis-savak, például AlCl_3 és FeCl_3 , által katalizált reakciókban, valamint katalizátor alkalmazása nélkül is csak alacsony hozammal

nyerhetők ki a termékek. Ezen katalizátorok nagy feleslegben történő alkalmazása sem javított a hozamokon, illetve egyéb mellékreakciók megjelenését is megfigyelték. A Lewis-savakként felhasznált ritkaföldfém-vegyületek közül az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ bizonyult a leghatékonyabb katalizátornak, mivel rövid reakcióidő mellett és kimagasló hozammal sikerült előállítani a terméket [13].

Ezek a példák is mutatják, hogy a ritkaföldfém-triflátok, azon belül is például az itterbium-triflát, széles körben felhasználható Lewis-sav, amelyet a fentebb említett aldol típusú reakción kívül számos más, ismert szerves szintézisben is sikeresen felhasználtak.

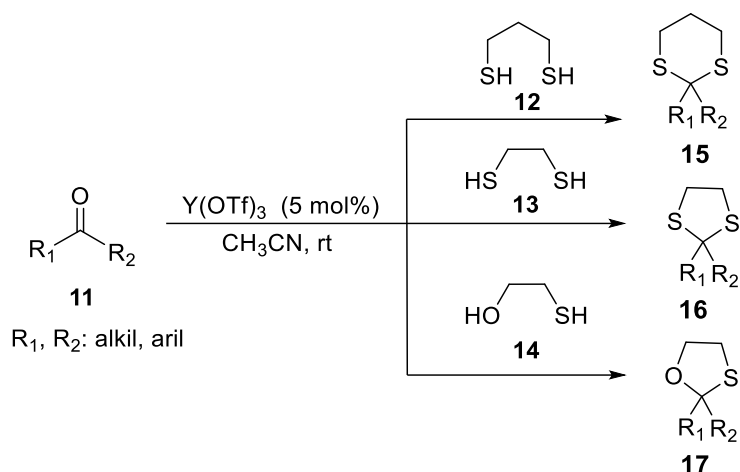
Az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -ot sikeresen alkalmazták az α -metilsztirol (**9**) és *N*-szubsztituált aldiminek (**8a-e**) közötti úgynevezett imino-én reakcióban (**3. ábra**) [15].



3. ábra: *N*-szubsztituált aldimin reakciója α -metilsztirollal [15]

Abban az esetben, amikor az *N*-tozilbenzaldimin (**8a**) és α -metilsztirol reakcióját vizsgálták szobahőmérsékleten $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ jelenlétében, 48 órás reakcióidő mellett közepes hozammal izolálták a homoallil-amin típusú termékeket (**10**). Ha a reakcióelegyhez TMSCl -ot is adtak, akkor az így kapott katalizátorrendszer nagyban hozzájárult a reakcióidő csökkentéséhez, és a hozam növeléséhez. Hasonló eredményeket értek el akkor is, amikor a TMSCl -ot TMSOTf -tal helyettesítették. Az elvégzett kísérletek során bebizonyosodott, hogy az $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{TMSX}$ együttes alkalmazása szükséges a sikeres reakcióhoz, valamint a nitrogénhez kapcsolódó szubsztituensnek valóban elektronszívó tulajdonságúnak kell lennie, mivel a **8d** és **8e** vegyületek esetén nem tapasztaltak átalakulást [15].

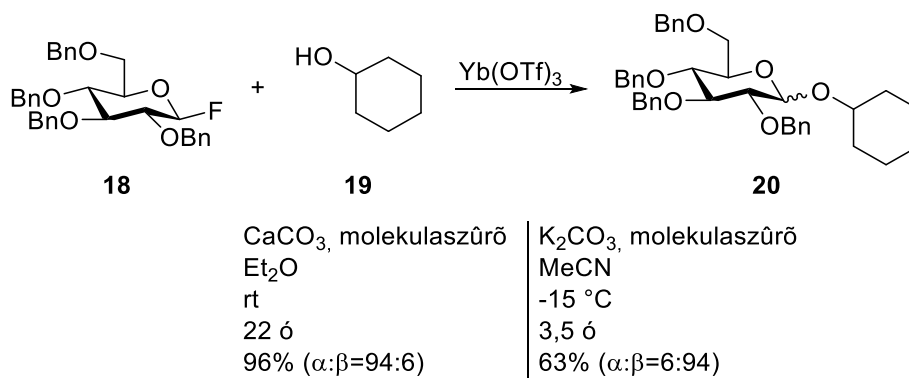
A szén – szén kötés kialakítása mellett kiemelkedő fontosságú a szén – heteroatom közötti kötések kialakítása is. Erre mutat egy jó példát, a karbonilcsoportok védésére használható 1,3-ditiánok (**15**), az 1,3-ditiolánok (**16**), és az 1,3-oxatiolánok (**17**) előállítása, amelyek enyhén savas és bázikus körülmények között is stabilak. A lantanoida-triflátokhoz hasonlóan az ittrium-triflát katalitikus mennyiségű (5 mol%) alkalmazása is elegendő a kívánt vegyületek (**15-17**) kiváló kitermeléssel történő előállításához (**4. ábra**) [16].



4. ábra: Karbonil csoport védelme Y(OTf)_3 által katalizált reakciókban [16]

Külön érdemes megemlíteni, hogy amennyiben keton és aldehid funkció is van jelen (a reakciók során ketonok és aldehidek elegyének az átalakítását is vizsgálták), 100%-os kemoselektivitást tapasztaltak, és csak az aldehid reagált [16].

A szénhidrátkémia egyik legfontosabb átalakítása a glikozidok szintézise, a glikozilezés [17]. A glikozil-fluoridokat, mint glikozil-donorokat széles körben alkalmazzák glikozilezési reakciókban. A glikozil-fluoridok egyik figyelemre méltó tulajdonsága, hogy termikus és kémiai stabilitásuk nagyobb a többi glikozil-halogeniddel szemben. Shibasaki és munkatársai [18] a perbenzilezett β -D-glükopiranozil-fluorid (**18**) ritkaföldfém-só ($\text{La}(\text{ClO}_4)_3 \times n\text{H}_2\text{O}$ és Yb(OTf)_3) katalízis által kiváltott O-glükozilezését írták le. A reakció sztereoselektivitása jelentősen függött az alkalmazott oldószertől: az $\text{Yb(OTf)}_3/\text{CaCO}_3/\text{molekulaszűrő}/\text{Et}_2\text{O}$ reagensrendszer esetén α -, míg az $\text{Yb(OTf)}_3/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{molekulaszűrő}/\text{MeCN}$ alkalmazása mellett β -szelektivitást tapasztaltak. (5. ábra) [18].

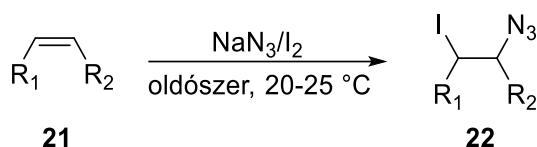


5. ábra: A glikozil-fluorid glikozilezése Yb(OTf)_3 katalizált reakcióban

2.2. Alkének haloazidálási reakciói

Az olefinek difunkcionalizálása az egyik legelterjedtebb kutatási terület a szerves kémiában. A közelmúltban közölt fémmentes vagy fémkatalizált olefin difunkcionalizálási reakciók közé tartozik az oxiarilezés [19], oxitrifluormetilezés [20], jódtrifluormetilezés [21], aminoazidálás [22] és a haloazidálás [23-27, 32, 33].

A telítetlen vegyületek jódazidálási reakciója szén-heteroatom kötés kialakítására alkalmas, mely során egy jódatom és egy azido csoport épül rá a kettős kötésre. Elsőként az alkének (21) IN_3 -dal való reakciója eredményezte a megfelelő jódazidált termékeket (22) [23 - 25]. A folyamat egyik fő hátránya a jód-azid robbanásveszélyes jellege, amely korlátozta alkalmazásának körét [25]. Ettől kezdve számos eljárást és technikát fejlesztettek ki ezen vegyületek különböző képviselőinek előállítására. A vicinális jódazidok (22) szintézisének egyik egyszerű és hatékony módszere az olefinek (21) I_2/NaN_3 -dal való reakciója (6. ábra), amelyben a jód-azid *in situ* generált reagensként keletkezik [24].



6. ábra: Az azido-jodidok általános szintézise alkénekből [24]

Szobahőmérsékleten metanol, víz/metanol vagy víz/metanol/tetrahidrofurán oldószerrendszer alkalmazásával 2 - 4 óra alatt jó hozammal kapták a várt vegyületet [24].

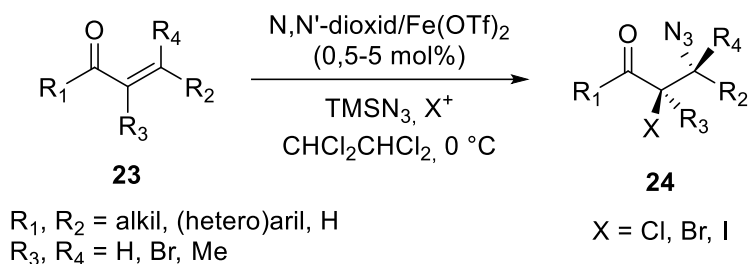
Az elmúlt évtizedekben tovább folytatták a jódazidálási reakciók kutatását. Ennek eredményeként több reakciókörülményt fejlesztettek ki, úgymint $\text{IPy}_2\text{BF}_4/\text{TMSN}_3/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ [23 - 25], $\text{PIDA}/\text{NaN}_3/\text{I}_2$ [23], $\text{PIDA}/\text{TMSN}_3/\text{Me}_4\text{NI}$ [24].

A haloazidálási reakciók mechanizmusát tekintve a körülményektől függően három különböző folyamat valósulhat meg [26]:

- az azid nukleofil addíciója, amelyet a halogén támadása követ,
- halónium gyűrű kialakulása, és az azid nukleofil gyűrűnyitása,
- gyökös folyamat, amely során először az azid gyök támadása történik, majd a halogén gyöké.

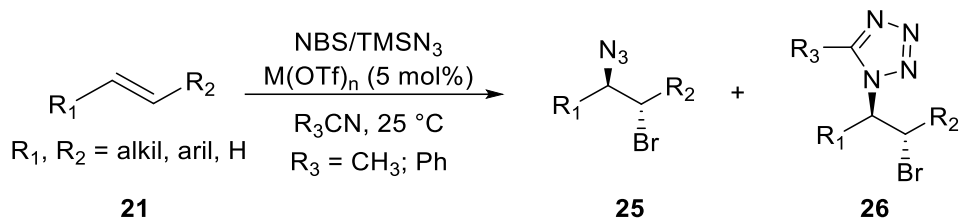
Zhou és munkatársai [26] az α,β -telítetlen ketonok haloazidálási reakciójáról számoltak be. A reakciókörülmények optimálását a brómazidálási reakció esetén tanulmányozták, majd kiterjesztették ezt a klór-és jódazidálási átalakításokra is. Az optimális reakciókörülmény kiválasztásához nukleofil azidként TMSN_3 -ot, elektrofil bróm reagensként

BsNMeBr-ot alkalmaztak. A katalizátorok közül a királis N,N' -dioxid/ $\text{Fe}(\text{OTf})_2$ rendszer bizonyult a leghatékonyabbnak. Az aril-, heteroaril- és alkilcsoporttal szubsztituált α,β -telítetlen ketonokat (**23**) jó hozammal, valamint kiváló diasztereo- és enantioszelektivitással alakították át a **7. ábrán** látható módon a megfelelő α -bróm- β -azido-ketonokká (**24**).



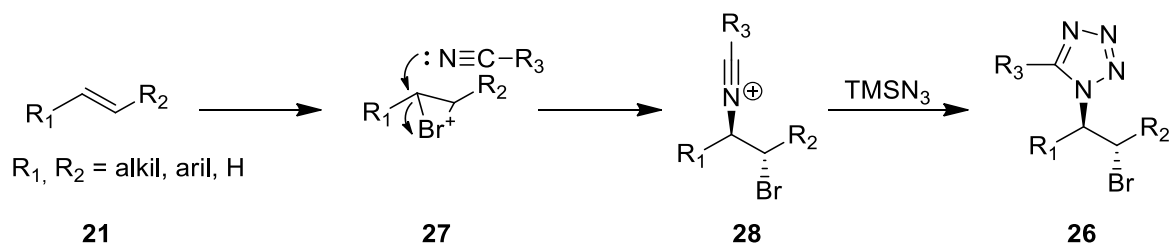
7. ábra: Az α,β -telítetlen ketonok haloazidálási reakciója [26]

Hajra és munkatársai alkének brómazidálási reakcióit vizsgálták NBS/ TMSN_3 /ACN alkalmazásával [27]. Az tapasztalták, hogy a várt haloazidált származék (**25**) mellett a **26** 1,5-diszubsztituált tetrazolok is keletkeztek, melyek képződése a fém-triflát katalizátorok alkalmazásával (**8. ábra**) kedvezményezetté tehető.



8. ábra: 1,5-diszubsztituált tetrazolok általános szintézise

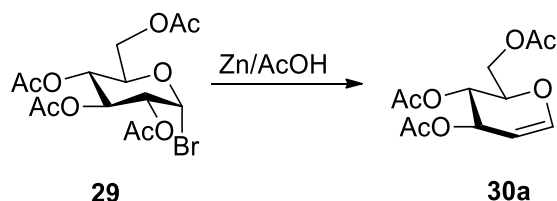
Az alkalmazott $\text{M}(\text{OTf})_n$ -ok közül a $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ bizonyult a leghatékonyabbnak, mivel a kívánt termék szobahőmérsékleten, 10 perces reakcióidő alatt, 87%-os hozammal képződött. A reakció mechanizmusát tekintve (**9. ábra**) azt feltételezték, hogy a keletkező gyűrűs bromónium ionból (**27**) a nukleofil R_3CN -nel történő gyűrűnyitás révén nitrílium ion (**28**) keletkezik, amely a TMSN_3 -dal reagálva eredményezi a megfelelő tetrazolt (**26**) [27].



9. ábra: 1,5-diszubsztituált tetrazolok szintézisének mechanizmusa [27]

2.3. Glikálok

A glikálok olyan szénhidrátszármazékok, melyekben a C-1 és C-2 atomjai között kettős kötés található. Első képviselőjét, a 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükált (**30**) Hermann Emil Fisher és Karl Zach redukzív eliminációval állította elő (**10. ábra**) 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glükopiranozil-bromid (**29**), cinkpor és ecetsav reakciója során [28].

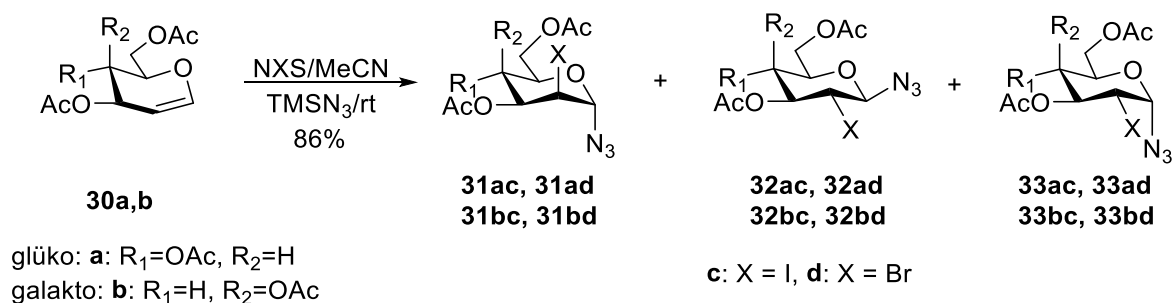


10. ábra: A glikálok előállítása Fisher-Zach módszerrel

A glikálokban lévő elektrondús kettős kötés az alkénekhez hasonlóan addíciós reakciókban funkcionálizálható, amelyek ionos vagy gyökös mechanizmus szerint játszódhatnak le a reakciókörülményektől függően. A glikálok ezen reakcióit magas regioszelektivitás jellemzi, ami a megjelenő glikozílium ion vagy gyök kiemelt stabilitásával értelmezhető. Ezen kiemelkedő reaktivitás következtében fontos szerepet játszanak *O*-, *C*-, *S*-, *N*-glikozidok [29, 30], iminocukrok [30], aminocukrok [29] szintézisében, valamint alkalmazhatók különböző addíciós, átrendeződési és szubsztitúciós reakciókban is [29].

A szénhidrát azidok kiemelt szerepet töltenek be az aminocukrok, glikozil-aminok, *N*-glikopeptidek, *N*-glikoproteinek szintézisében [31]. Szintetikus szempontból a szénhidrátok egyik fontos osztályát képviselik a 2-dezoxi-2-haloglikozil-azidok, amelyeket védett glikálokból állítanak elő [32].

A glikálok haloazidálási reakciója során a kettős kötésre egy azid és egy halogén addíciója történik [32, 33]. Az irodalomban leggyakrabban fellelhető reakciókörülmények – NIS/TMSN₃/MeCN/rt [33], NIS/NaN₃/MeCN [32], oxon/KI/NaN₃/Al₂O₃/CHCl₃ [32], NaI-CAN/NIS/KI-oxon/NaN₃/0 °C [33] – alkalmazása mellett a glikálok 1,2-jódazidálása regioszelektíven hajtható végre. A folyamatok során mind észter, mind éter típusú védőcsoportokkal védett vegyületek esetén kiemelkedő regioszelektivitást tapasztaltak, és a megfelelő glikozil-azidok keletkeztek.



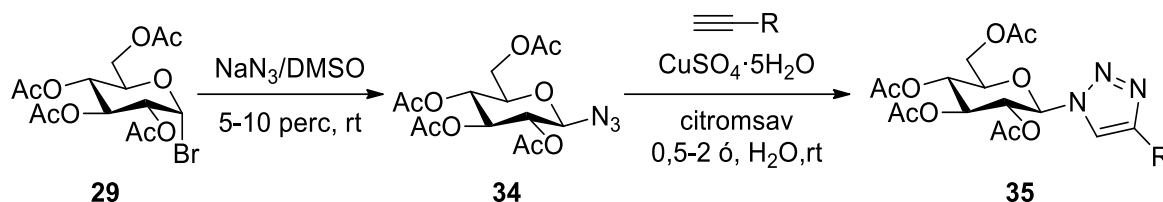
11. ábra: Glikálok haloazidálási reakciója [33]

A 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glükálból (**30a**) NIS és TMSN₃ jelenlétében 8:1 arányban keletkeztek a *transz* addíciós termékek (**31ac**, **32ac**), melyek közül főtermékként a **31ac** 1,2-diaxiális származékot izolálták. Ugyanezt a reakciót NBS-del végrehajtva azonban diasztereomerek keverékét kapták, melyet nem tudtak kromatográfiásan elválasztani. A keverék vizsgálata azt mutatta, hogy a reakcióban a **31ad** 1,2-*transz* addukt és **33ad** 1,2-*cisz* addukt keveréke keletkezett 3:1 arányban. A brómazidálási reakció esetén megfigyelt kisebb diasztereoszelektivitás arra utal, hogy a gyűrűs bromónium ion köztitermék kevésbé stabil, mint a megfelelő jodónium ion [33]. Hasonló szelektivitási viszonyokat figyeltek meg a 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galaktál (**30b**) jódaazidálási (**31bc** : **32bc** = 7 : 1) és brómazidálási (**31bd** : **33bd** = 3 : 2) reakcióiban is.

2.4. Glikozil azidok átalakításai

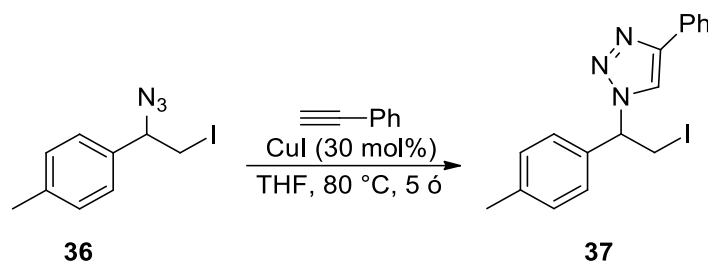
A glikozil-azidok fontos szintetikus intermedierek, melyek széleskörűen tovább alakíthatók pl. Staudinger reakcióval *N*-glikozil-amidokká, azid – alkin [3 + 2] cikloaddícióval különböző glikokonjugátumokká [31]. Az alkineknek azidokkal termikus körülmények között lejátszódó 1,3-dipoláris cikloaddíciója 1,4- és 1,5-diszubsztituált triazolokat eredményez [34]. Ezt a reakciót szobahőmérsékleten, Cu-katalizátor jelenlétében végrehajtva azonban kiváló regioszelektivitás érhető el, és a folyamat során kiemelkedő az 1,4-diszubsztituált triazolok keletkezése. Boren és munkatársai [35] azt is megfigyelték, hogy a reakcióban ruténium katalizátort alkalmazva az 1,5-diszubsztituált triazolok keletkeznek. A Cu illetve Ru katalizált azid – alkin reakció (CuAAC illetve RuAAC) a „klikk” reakciók közé tartozik, melyekre jellemző, hogy egyszerű reakciókörülmények között, könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok és reagensek felhasználásával, kiváló hozammal és jó sztereoszelektivitással kaphatjuk a kívánt termékeket, amelyek könnyen izolálhatók és nem igényelnek kromatográfiás tisztítást sem [36].

Az azid – alkin klikk reakciót a szénhidrátkémiában is elterjedten alkalmazzák egyszerű, és komplex molekulák előállításában. Misra és munkatársai [37] réz(II)-szulfát és citromsav jelenlétében valósították meg a klikk reakciót. Elsőként a per-O-acetil- α -D-glükopiranozil-bromidot (**29**) alakították át per-O-acetil- β -D-glükopiranozil-aziddá (**34**). A reakció további részében a **34** származék a megfelelő alkinnel reagálva eredményezte a kívánt 1,4-diszubsztituált triazolt (**35**) (12. ábra).



12. ábra: Glikozil-1,2,3-triazolok szintézise [37]

Az irodalomban olyan átalakításokra is találunk példát, ahol haloazidált származékokon végzik az azid – alkin klikk reakciót, és a halogén funkció sérülése nélkül kapják a triazol származékot. Mal és munkatársai [23] sztirol származékok jódaazidálási reakcióit tanulmányozták PIDA/I₂/NaN₃ alkalmazásával, majd a keletkezett haloazidált származékból (**36**) fenilacetilénnel, CuI katalizátor jelenlétében jó hozammal (74%) kapták (13. ábra) a várt triazolt (**37**), bizonyítva, hogy a halogén funkció nem sérül a reakció körülményei között.



13. ábra: Haloazidált származék klikk reakciója [23]

3. Saját kísérleti munka

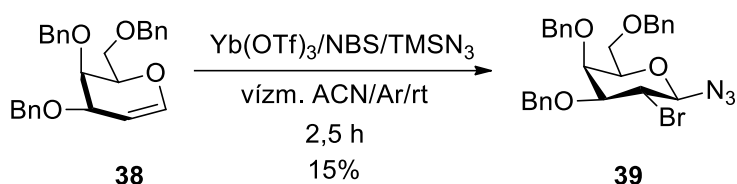
3.1. Célkitűzés

Szakedolgozatom elkészítése során célul tűztük ki az észter típusú védőcsoporttal védett (acetil, benzoil), az anomer centrumon elektronszívó csoportokat (CONH_2 , COOCH_3 , CN) tartalmazó 1-C-szubsztituált glükó és galakto konfigurációjú glikálok brómazidálási reakcióinak vizsgálatát, majd a sikeresen előállított vegyületekből azid-alkin klikk reakcióval a megfelelő 1,4-diszubsztituált triazolokat előállítását.

3.2. Brómazidálási reakció

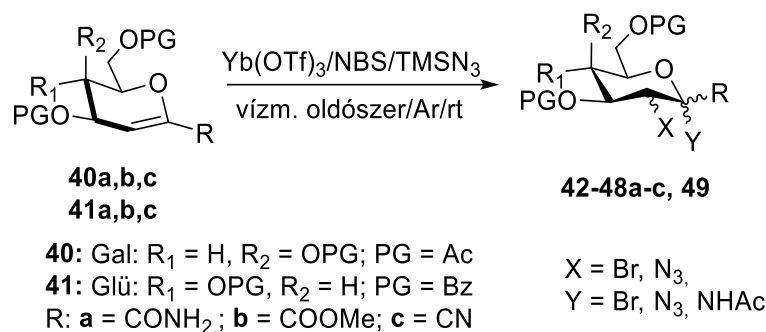
Hajra és munkatársai [27] sikeresen valósították meg sztirol és származékaik brómazidálási reakcióit. Mivel ezt az $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizált reakciót szénhidrátszármazékokon még nem tanulmányozták, ezért először a szubsztituálatlan glikálokon végeztük el a reakciókat. Ezek a kiindulási anyagok jól alkalmazhatók modellvegyületeknek, valamint egyik nagy előnyük, hogy kereskedelmi forgalomban könnyen hozzáférhetőek.

A peracetilezett galaktál és glükál (**30a,b**), valamint a 3,4,6-tri-O-benzil-D-galaktál (**38**) származékok közül csak a perbenzilezett galaktál reakciójában (**14. ábra**) tudtuk tisztán izolálni a brómazidálási reakció termékét (**39**) rendkívül alacsony, mindössze 15%-os hozammal. Az acetil védőcsoporttal védett glikálok esetén oszlopkromatográfiás módszerrel egymástól nem, vagy nehezen elválasztható termékkeverék keletkezését tapasztaltuk.



14. ábra: A 3,4,6-tri-O-benzil-D-galaktál brómazidálási reakciója

Jóllehet a hozam alacsony volt, azonban a szénhidrátszármazékokon tapasztalt pozitív eredmények alapján az 1-C-szubsztituált glikálok (**40-41a,b,c**) esetén is megpróbáltuk kivitelezni a reakciót (**15. ábra**) az irodalmi – $\text{Yb}(\text{OTf})_3/\text{NBS}/\text{TMSN}_3/\text{v\ddot{z}zm. old\ddot{o}sz\ddot{e}r}$ – körülmények között.



15. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok brómazidálási reakciója

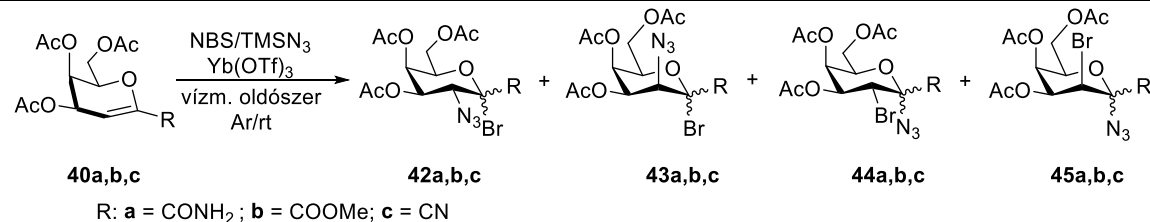
Először a (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamid (**40a**) reakcióját tanulmányoztuk vízmentes acetonitrilben és diklórmetánban. Mindkét esetben (**1. táblázat, 1-2. sor**) azt tapasztaltuk, hogy rövid időn belül a színtelen reakcióelegy be barnul, amit a reakció során keletkező bróm okoz. Az extrakciós feldolgozást követően oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk a nyers terméket. Az elúciót VRK-val követtük, és a kromatográfiásan egységesnek tűnő frakciókat összepároltuk. A ¹H NMR és ¹³C NMR vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy a kromatográfiásan egységesnek tűnő termékek a legtöbb esetben komplex keverékek. Az acetonitrilben végrehajtott reakciók esetén alacsony hozammal (11 %, **1. táblázat, 1. sor**) sikerült izolálni a **42a** brómazidált terméket. Az elválasztás sikerességének növelése érdekében megpróbáltuk többféle eluálószerben kivitelezni az oszlopkromatográfiás tisztítást, de ezzel sem sikerült jobb elválást elérnünk.

Az amid származékok esetén további problémát jelentett, hogy a reagensként alkalmazott *N*-brómszukcinimidből keletkező szukcinimid sok esetben szennyezte a kinyert termékeket, amivel csak a frakciók NMR spektroszkópiai vizsgálatakor szembesültünk.

Ilyen körülmények között elvégeztük az átalakítást a metil-(3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formiáttal (**40b**) is, amely során azt tapasztaltuk, hogy a teljes átalakulás a formamid reakciójához képest hosszabb idő elteltével valósult meg mind a két oldószerben (**1. táblázat, 3-5. sor**). A oszlopkromatográfiás tisztítás után az acetonitrilben elvégzett reakcióból alacsony (23 %), míg diklórmetánban közepes (50 %) hozammal sikerült izolálni a **42b** vegyületet.

A diklórmetánban kivitelezett reakciók esetén nagy különbség tapasztalható a reakcióidőben a 65 %-os és 100 %-os konverzióval lejátszódó brómazidálások között. Abban az esetben, ha a reakcióelegyet a kiindulási anyag teljes átalakulásáig kevertettük, a **45b** vegyület keletkezését is tapasztaltuk kis mennyiségben (**1. táblázat, 5. sor**).

1. táblázat: 1-C szubsztituált galaktálok brómazidálása



Sorszám	Kiindulási vegyület	R	Oldószer	Reakció idő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])	Termék-arány ^a
1	40a	CONH ₂	ACN	0,17 ^b	100	42a (11) ^c	
2			DKM	2	100	komplex keverék	
3	40b	COOMe	ACN	1,5	100	42b (23)	
4			DKM	5,5	65	42b (50)	
5				168	100	42b + 45b (59)	42b : 45b = 87 : 13
6	40c	CN	ACN	23	94	42c + 43c (50) ^d	42c : 43c = 83 : 17
7				22	83	42c + 43c (31) ^{e,f}	42c : 43c = 91 : 9
8			DKM	168	100	42c + 44c (47) ^g	42c : 44c = 87 : 13

^a ¹H-NMR alapján számolt arány

^b A reakcióelegy vékonyréteg kromatográfiás követésekor 0,17 h alatt eltűnt a kiindulási anyag, de a reakció ezután még kevertetve volt.

^c A terméket minimális mennyiségű szukcinimid szennyezi.

^d Konverzióval korrigált hozam.

^e 2,7-szeres mennyiségű kiindulási anyagból előállítva.

^f A keveréket nem sikerült teljesen elválasztani, azonban a 42c 20 %-os konverzióval korrigált hozammal tisztán kinyerhető.

^g A keveréket nem sikerült teljesen elválasztani, azonban a 42c 21 %-os hozammal tisztán kinyerhető.

Végül a (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)nitrillel (**40c**) hajtottuk végre a brómazidálási reakciót. A másik két szubsztituált galaktál származékhoz képest ezen vegyület esetén figyelhető meg a leghosszabb reakcióidő (**1. táblázat, 6-8. sor**). A **40c** glikálból acetonitrilben a **42c** és **43c** termékeket, míg diklórmetánban a **42c** és **44c** regioizomerek keletkezését tapasztaltuk, melyeket kromatográfiás módszerrel nem tudtunk egymástól teljes mértékben elválasztani.

Az **1. táblázat** alapján elmondható, hogy a peracetylezett 1-C szubsztituált galaktálok reaktivitásában és a brómazidálási reakciók szelektivitásában eltérések tapasztalhatók. Ezek szerint az amid származék a legreaktívabb, mivel rövid időn belül megtörtént a kiindulási anyag teljes átalakulása, azonban a legkisebb szelektivitás ebben az esetben figyelhető meg. A vizsgált vegyületek közül a nitril származék bizonyult a legkevésbé reaktívnak, mind acetonitrilben, mind pedig diklórmetánban, azonos körülmények alkalmazása mellett a **40c** vegyület reakciója ment végbe a leglassabban. A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy az észter származék esetén rövidebb reakcióidőt (**1. táblázat, 4. sor, 5,5 h**) alkalmazva egységesen a **42b** termék keletkezik. A kiindulási anyag teljes átalakulása esetén azonban a **45b** keletkezése is megfigyelhető, igaz csak kis mennyiségben.

Kísérleteink során tanulmányozni szeretnénk volna, hogy az Yb(OTf)₃ valóban katalizálja-e ezt az átalakítást. Így a (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamiddal (**40a**) végrehajtottuk a reakciót itterbium-triflát katalizátor alkalmazása nélkül. A Lewis-sav hatékony katalizátornak bizonyult, mivel jelenléte hiányában csak nyolc nap elteltével tapasztaltunk teljes konverziót, szemben a katalizált reakció 10 perces reakcióidejével. Fontos megemlíteni, hogy a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztításakor nem sikerült egységes szerkezetű terméket izolálnunk.

Ezt követően elvégeztük a reakciókat a benzoil védőcsoporttal védett glükál származékokon, amelyek eredményeit a **2. táblázat** tartalmazza.

A (3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-glükopiranozil)formamiddal (**41a**) a teljes átalakulás rövid időn belül megtörtént, azonban az oszlopkromatográfiás tisztítást követően egy nem várt melléktermék kivételével (**49**) nem tudtunk sztereoegységes komponenst izolálni. Ugyanezt tapasztaltuk a **41b** észter és a **41c** nitril esetében mind acetonitrilben mind pedig diklórmetánban. Az LC-MS vizsgálatok alapján mindkét esetben feltételezhető egy dibromid származék (**48b, 48c**) képződése is.

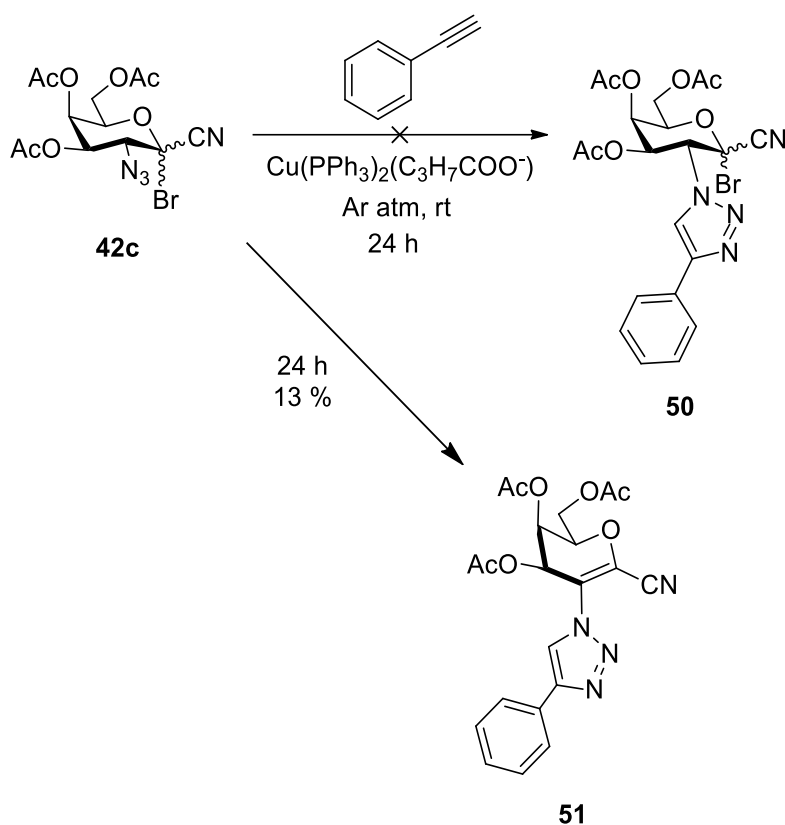
2. táblázat: 1-C szubsztituált glükálok brómazidálása

41a,b,c 46a,b,c 47a,b,c 48a,b,c 49 R: a = CONH₂; b = COOMe; c = CN						
Sorszám	Kiindulási vegyület	R	Oldószer	Reakció idő (h)	Konverzió (%)	Termék
1	41a	CONH ₂	ACN	1	100	komplex keverék + 49
2			DKM	1,5	100	komplex keverék
3	41b	COOMe	ACN	24	100	komplex keverék
4			DKM	144	100	komplex keverék + 48b
5				24	61	komplex keverék
6	41c	CN	ACN	21	100	komplex keverék + 48c
7			DKM	48	100	komplex keverék

3.3. (4,5,7-Tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (**42c**) azid-alkin klikk reakciója

A **40c** nitril származék $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ katalizált brómazidálási reakciójában sikeresen előállítottuk a **42c** vegyületet. Az utóbbi években egyre több irodalmi példát látni szénhidrát-azidok triazolokká történő átalakításáról Cu(I) katalizált azid-alkin klikk reakció segítségével, így megkíséreltük ezt a reakciót a **42c** származék esetén kivitelezni.

A **42c** brómazidált terméket szobahőmérsékleten reagáltattuk fenilacetilénnel $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}^-)$ jelenlétében, argon atmoszféra alatt (**16. ábra**). 24 óra elteltével a reakciót leállítottuk, mivel a vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatkor csak csekély mértékű átalakulást tapasztaltunk.



16. ábra: A **42c** származék azid – alkin klikk reakciója

A reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítását követően nem a várt **50** triazolt, hanem annak telítetlen **51** származékát izoláltuk 46%-os konverzió mellett 13%-os hozammal. Ez újabb bizonyítéka annak, hogy a **42c** vegyület esetében az azido szubsztituens a C-2 atomon található.

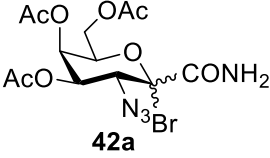
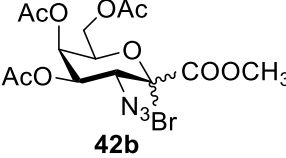
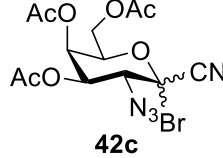
Kísérletet végeztünk arra, hogy a hőmérséklet emelésével növelhető-e a konverzió értéke, így újbóli próbálkozásunkkor 45 °C-on végeztük a reakciót. Ebben az esetben egy hét elteltével sem tapasztaltunk nagyobb mértékű átalakulást.

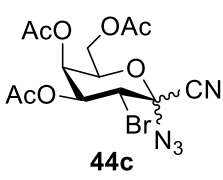
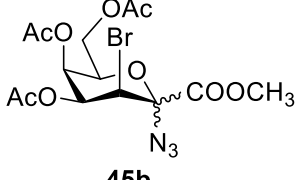
Ugyanezen klikk reakció a megfelelő klór származékkal a kívánt feniltriazol származékot szolgáltatta, azonban melléktermékként itt is izolálható volt az **51** telítetlen származék. A két reakció közötti különbség vélhetően térszerkezeti okokra vezethető vissza, feltételezhetően a bróm atom nagyobb mérete eredményezte a nehezebb reakciót a brómazidált származék esetén.

3.4. Szerkezetvizsgálat

Az előállított vegyületek teljes karakterizálása a kísérleti részben megtalálható, jelen fejezetben csak egy-egy vegyület jellegzetes adatát mutatjuk be. A szerkezetvizsgálathoz 1D- és 2D NMR méréseket, valamint MS és IR vizsgálatokat végeztünk. Az azido csoport jelenléte az IR spektrum alapján egyértelműen azonosítható volt, a spektrumban 2120 cm^{-1} hullámszámnál megjelenő éles, intenzív vegyértékrezgési sávból, ami az -N_3 csoport jellegzetes rezgése. A cukorgyűrű konformációját, valamint a C-2 atom konfigurációját az ^1H NMR spektrumból meghatározható csatolási állandók alapján határoztuk meg ($^3J_{\text{H}}$).

3. táblázat: A brómazidált származékok vázatomjainak kémiai eltolódásai (δ), és a vázprotonok között mért háromkötéses csatolási állandók (J)

	 42a			 42b			 42c		
	H-2	C-1	C-2	H-2	C-1	C-2	H-2	C-1	C-2
δ (ppm)	4,03 (dd)	97,07	60,8	4,05 (d)	96,24	62,36	4,01 (d)	96,08	60,45
J (Hz)	10,56 és 0,98			10,66			10,48		

	 44c			 45b		
	H-2	C-1	C-2	H-2	C-1	C-2
δ (ppm)	4,38 (d)	-	49,3	4,89 (dd)	-	47,83
J (Hz)	11,06			4,2 és 0,98		

A spektrumból leolvasott csatolási állandók megfeleltek a $^4\text{C}_1$ konformációjú galaktóz származékok esetén mérhető adatokkal (**42a**; **42b**; **42c**; **44c**). A C-2 szénatom konfigurációját

a H-2 és H-3 atomok között mérhető ~10 Hz nagyságú csatolási állandó egyértelműen bizonyítja (3. táblázat). A **45b** vegyület esetén a H-2 és H-3 között mérhető 4,2 Hz csatolást a konfigurációnak felel meg.

A **42a-c** vegyületek esetén a C-2 atomon azonos szubsztituens található, amit a H-2 és C-2 atomok azonos kémiai eltolódása is jelez. Azt, hogy ez a szubsztituens az azido csoport, a **42c** vegyületből előállított **51** triazol származék szerkezete is igazolja.

4. Kísérleti rész

4.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek

A reakciók során felhasznált reagenseket a Molar-és a Sigma Aldrich Kft-től vásároltuk. A 3,4,6-tri-O-acetil-D-galaktált és glükált, valamint a 3,4,6-tri-O-benzil-D-galaktált a Carbosynth-től szereztük be. Az oldószereket a Molar cég biztosította. A reagenseket további tisztítás nélkül használtuk a reakciókban, míg az oldószereket felhasználás előtt légköri desztillációval tisztítottuk. A reakciókhoz használt vízmentes oldószereket (ACN, DKM) foszfor-pentoxidról történő desztillációval tisztítottuk és abszolútizáltuk, majd 4Å molekulaszűrőn tároltuk. A 4Å molekulaszűrőt a VWR Chemicals szállította. Az inert gázként alkalmazott argont a Linde-től szereztük be. Felhasználása közvetlenül a palackból történt, további tisztítás nélkül. A deuterált oldószereket az NMR mérésekhez a VWR Chemicalstől vásároltuk.

4.2. Általános kísérleti módszerek

Az analitikai vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz DC Kieselgel 60 F₂₅₄ réteget használtunk, amit a Merck biztosított. A vékonyréteg kromatogramokat UV-fénnyel (254 nm) és ánizsaldehyd/cc. H₂SO₄/etanol; etanol/fluorescein/jégecet/H₂O₂ előhívószerekkel tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz Merck Kieselgel 60 (63-200 µm) szilikagélt, a flashkromatográfiához VWR Silica gel (40-63 µm) szilikagélt használtunk. Az 1D- (¹H NMR és ¹³C NMR (jmod)) és 2D (COSY, HSQC) NMR spektrumok felvétele Bruker Avance DRX 360 MHz, Bruker Avance I 400 MHz és Bruker Avance II 500 készülékeken történt CDCl₃ oldószerben, TMS belső standard jelenlétében. A csatolási állandókat (*J*) Hz-ben, a kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben adtuk meg. A vegyületek tömegspektrumai Thermo Accela 600 HPLC + LTQ XL MS tömegspektrométerrel készültek ESI vagy APCI ionizációs

technikával pozitív módon. Az IR spektrumokat Jasco FT/IR4100 típusú spektrofotométerrel rögzítettük.

4.3. 1-C-szubsztituált glikálok brómazidálási reakciói

Általános előírat az Yb(OTf)₃ katalizált brómazidálási reakció kivitelezésére:

A módszer: Egy kihevített reakcióedénybe bemértünk ~50 mg kihevített molekulaszűrőt, 7,78 mg (0,0125 mmol; 0,05 ekv.) Yb(OTf)₃-ot, amihez hozzáadtunk 1,0 ml vízmentes acetonitrilt, majd a kapott szuszpenzióhoz hozzáadtuk a glikál származékot (0,25 mmol; 1 ekv.), a TMSN₃-ot (50 µl; 0,375 mmol; 1,5 ekv.) és az NBS-et (53,4 mg; 0,3 mmol; 1,2 ekv.). Argonnal átöblítettük a reakcióedény gőzterét, majd szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet a reakció lejátszódásáig. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően feldolgoztuk a reakcióelegyet. A reakcióelegyet 7 ml ACN-lel hígítottuk, majd redős szűrőn szűrtük. A szűrlethez hozzáadtunk 1 × 10 ml telített NaHCO₃-oldatot és 3 × 30 ml DKM-nal extraháltuk. Az egyesített szerves fázisokat mostuk 1 × 25 ml vízzel és 1 × 25 ml telített NaCl-oldattal. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

B módszer: Egy kihevített reakcióedénybe bemértünk ~50 mg kihevített molekulaszűrőt, 7,78 mg (0,0125 mmol; 0,05 ekv.) Yb(OTf)₃-ot, amihez hozzáadtunk 1,0 ml vízmentes diklórmetánt, majd a kapott szuszpenzióhoz adtuk a cukrot (0,25 mmol; 1 ekv.), a TMSN₃-ot (50 µl; 0,375 mmol; 1,5 ekv.) és az NBS-et (53,4 mg; 0,3 mmol; 1,2 ekv.). Argonnal átöblítettük a reakcióedény gőzterét, majd szobahőmérsékleten kevertettük az elegyet a reakció lejátszódásáig. A reakció előrehaladását vékonyréteg kromatográfiásan követtük, majd a kiindulási anyag teljes átalakulását követően feldolgoztuk a reakcióelegyet. A reakcióelegyet redős szűrőn szűrtük, majd 10 ml DKM-nal hígítottuk. Az elegyet 1 × 2 ml telített Na₂SO₃- és 1 × 2 ml telített NaHCO₃-oldattal extraháltuk, majd a vizes fázist 1 × 5 ml DKM-nal mostuk. Az egyesített szerves fázisokat 1 × 2 ml vízzel és 1 × 2 ml telített NaCl-oldattal extraháltuk. A szerves fázist MgSO₄-on szárítottuk, és bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

(3,4,6-Tri-O-benzil-2-bróm-2-dezoxi-β-D-galaktopiranozil)-azid (39):

Az A módszer alapján 7,9 mg (0,0127 mmol) Yb(OTf)₃, 107 mg (0,25 mmol) 3,4,6-tri-O-benzil-2-dezoxi-D-galaktál (38), 50 µl (0,375 mmol) TMSN₃, 53 mg (0,298 mmol) NBS és 1 ml ACN került felhasználásra. A reakciót 3 óra elteltével feldolgoztuk és 140 mg

színtelen szirupot kaptunk. Kétszeres flash kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán : EtOAc = 14 : 1; 100 : 2) 22 mg (15 %) fehér amorf terméket (**39**) izoláltunk. (R_f = 0,21; eluens: hexán : EtOAc = 6 : 1). ^1H NMR (360 MHz, CDCl_3) δ : 3,75 – 3,67 (m, 3H, H-6, H-6', H-5); 3,91 (m, 1H, H-4); 4,13 (dd, J = 9,4; 10,61 Hz, 1H, H-2); 4,43 (d, J = 11,7 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{B}}$); 4,48 (d, J = 11,7 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{B}}$); 4,56 (d, J = 11,5 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{B}}$); 4,69 (d, J = 11,4 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{A}}$); 4,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{A}}$); 4,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H, H-1); 4,88 (d, J = 11,5 Hz, 1H, $\text{PhCH}_{2\text{A}}$); 7,49 – 7,13 (m, 15H, aromás). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közölt adatokkal [38].

(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi- α/β -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onamid (42a):

Az **A** módszer alapján 8,0 mg (0,0129 mmol) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 79,0 mg (0,250 mmol) (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamid (**40a**), 50 μl (0,375 mmol) TMSN_3 , 53,7 mg (0,302 mmol) NBS és 1 ml ACN került felhasználásra. 0,17 óra elteltével lejártszódot a reakció, majd a feldolgozást követően 53,2 mg színtelen szirupot kaptunk. Flash kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán : acetone = 4 : 1) 12,1 mg (11 %) színtelen szirupos terméket (**42a**) kaptunk. (R_f = 0,53; eluens: hexán : acetone = 1 : 1).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,08 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3CO); 2,18 (s, 3H, CH_3CO); 4,04 (d, J = 10,6 Hz, 1H, H-3); 4,18 (dd, J = 11,6; 6,0 Hz, 1H, H-7); 4,24 (dd, J = 11,6; 6,6 Hz, 1H, H-7'); 4,45 (td, J = 6,3; 1,3 Hz, 1H, H-6); 5,11 (dd, J = 10,6; 3,2 Hz, 1H, H-4); 5,48 – 5,52 (m, 1H, H-5); 5,48 (s, 1H, NH); 6,46 (s, 1H, NH). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 20,73 – 20,82 ($3 \times \text{CH}_3\text{CO}$); 60,77 (C-3); 60,98 (C-7); 66,06; 70,44; 73,56, (C-4 – C-6); 97,01 (C-2); 167,42; 169,76; 169,91; 170,58 ($4 \times \text{C}=\text{O}$). APCI-MS, pozitív mód m/z : számított $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}_8^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,0; detektált 437,0.

Metil (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2-azido-2-dezoxi- α/β -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onát (42b):

Az **A** módszer alapján 8,3 mg (0,0134 mmol) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 82,6 mg (0,250 mmol) metil-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formiát (**40b**), 50 μl (0,375 mmol) TMSN_3 , 53,6 mg (0,301 mmol) NBS és 1 ml ACN került felhasználásra. 1,5 óra elteltével feldolgoztuk a reakciót és 92 mg fehér szilárd anyagot kaptunk. Flash kromatográfiás tisztítás után (eluens: toluol : acetone = 16 : 1) 26 mg (23 %) színtelen szirupos terméket (**42b**) kaptunk. (R_f = 0,47; eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).

A **B** módszer alapján 7,8 mg (0,0126 mmol) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 82,1 mg (0,248 mmol) metil-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formiát (**40b**), 50 μl (0,375 mmol)

TMSN₃, 54,2 mg (0,304 mmol) NBS és 1,5 ml DKM felhasználásával, 5,5 óra elteltével feldolgoztuk a reakciót. Az extrakciót követően 82,9 mg nyersteget kaptunk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1 → 4 : 1) 37,4 mg (50 %) szintelen szirupos terméket (**42b**) izoláltunk. (R_f = 0,47; eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). Konverzió: 65 %, hozam: 50 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2,06; 2,08; 2,17 (s, 3 $\times$ 3H, CH₃CO); 3,95 (s, 3H, OCH₃); 4,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H, H-3); 4,15 (dd, J = 11,4; 6,4 Hz, 1H, H-7); 4,22 (dd, J = 11,4; 6,9 Hz, 1H, H-7'); 4,47 (td, J = 6,7; 1,3 Hz, 1H, H-6), 5,17 (dd, J = 10,7; 3,2 Hz, 1H, H-4); 5,48 (dd, J = 3,2; 1,4 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 20,68 – 20,71 (3 $\times$ CH₃CO); 54,40 (OCH₃); 60,45 (C-7); 61,37 (C-3); 65,88 (C-5); 70,39 (C-4); 72,96 (C-6); 96,25 (C-2); 165,21; 169,62; 169,84; 170,32 (4 $\times$ C=O). APCI-MS, pozitív mód m/z : számított C₁₄H₁₉BrN₁O₉⁺ [M+H-N₂]⁺ 424,0; detektált 424,0.

Metil (4,5,7-tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α/β -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onát (42b) és metil (4,5,7-tri-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi- α/β -D-talo-hept-2-ulopiranozilazid)onát (45b):

A **B** módszer alapján 8,3 mg (0,0134 mmol) Yb(OTf)₃, 82,9 mg (0,251 mmol) metil-(3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formiát (**40b**), 50 μ l (0,375 mmol) TMSN₃, 55,3 mg (0,311 mmol) NBS és 2 ml DKM felhasználásával, 168 óra elteltével feldolgoztuk a reakciót, és 107 mg halványsárga szirupos anyagot kaptunk. Flash kromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán : EtOAc = 3 : 1) 67,9 mg (59 %) **42b** és **45b** keverékét (**42b** : **45b** = 87 : 13) kaptuk (R_f = 0,46; eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). A **45b** spektroszkópiai adatait a keveréktermék spektrumából határoztuk meg, felhasználva azt, hogy a **42b** vegyület az **A** módszerrel tisztán izolálható volt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2,04; 2,10; 2,14 (s, 3 $\times$ 3H, CH₃CO); 3,94 (s, 3H, OCH₃); 4,29 (dd, J = 11,4; 6,5 Hz, 1H, H-7); 4,39 (dd, J = 11,4; 6,6 Hz, 1H, H-7'); 4,62 (td, J = 6,6; 2,0 Hz, 1H, H-6), 4,89 (dd, J = 4,2; 1,0 Hz, 1H, H-3); 5,48 (1H, H-5, átlapol a **42b** vegyület H-5 jeleivel); 5,73 (t, J = 4,0 Hz, 1H, H-4). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 20,65 – 20,68 (átlapol a **42b** vegyület CH₃CO jeleivel); 47,83 (C-3); 53,86 (OCH₃); 60,79 (C-7); 63,94 (C-5); 65,59 (C-4); 74,69 (C-6). APCI-MS, pozitív mód m/z : számított C₁₄H₁₉BrN₁O₉⁺ [M+H-N₂]⁺ 424,0; detektált 424,0.

(4,5,7-Tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (42c) és (4,5,7-tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α/β -D-talo-hept-2-ulopiranozilbromide)ononitril (43c):

Az **A** módszer alapján 8,1 mg (0,0130 mmol) Yb(OTf)₃, 74,1 mg (0,250 mmol) (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)nitril (**40c**), 50 μ l (0,375 mmol) TMSN₃, 53,3 mg (0,299 mmol) NBS és 1 ml ACN felhasználásával 23 óra elteltével feldolgoztuk a reakciót, és 80,2 mg anyagot kaptunk. Oszlopkromatográfiás tisztítás után (eluens: hexán : EtOAc = 4 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) 49,6 mg színtelen szirupos termékkeveréket (**42c** : **43c** = 83 : 17) izoláltunk. (R_f = 0,54; eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).

Konverzió: 94 %, hozam: 50 %.

A **42c** és **43c** spektroszkópiai adatait a keveréktermék spektrumából határoztuk meg, felhasználva azt, hogy a **42c** vegyületet többszöri oszlopkromatográfiás tisztítást követően tisztán tudtuk izolálni.

42c: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2,07; 2,09; 2,20 (s, 3 x 3H, CH₃CO); 4,02 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H-3); 4,13 (dd, J = 11,6; 6,8 Hz, 1H, H-7); 4,23 (dd, J = 11,6; 6,2 Hz, 1H, H-7'); 4,42 (td, J = 6,4; 1,4 Hz, 1H, H-6); 5,21 (dd, J = 10,5; 3,2 Hz, 1H, H-4); 5,49 (dd, J = 3,2; 1,4 Hz, 1H, H-5). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 20,55; 20,62; 20,66 (3 x CH₃CO); 60,32 (C-7); 61,93 (C-3); 65,71 (C-5); 69,86 (C-4); 73,70 (C-6); 82,51 (C-2), 114,09 (CN); 169,27; 169,63; 170,25 (3 x CH₃CO). APCI-MS, pozitív mód m/z : számított C₁₃H₁₆BrN₂O₇⁺ [M+H-N₂]⁺ 391,0; detektált 390,9. IR ν (N₃) = 2123,24 cm⁻¹.

43c: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2,07; 2,20 (átlapol a **42c** CH₃CO jeleivel); 2,12 (s, 3H, CH₃CO); 4,18 (dd, J = 11,7; 6,9 Hz, 1H, H-7); 4,27 (dd, J = 11,7; 5,9 Hz, 1H, H-7'); 4,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H, H-3); 4,42 (1H, átlapol a **42c** H-6 jelével); 5,45-5,48 (m, 1H, H-5); 5,69 (t, J = 3,8 Hz, 1H, H-4). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ : 20,42-20,66 (3 x CH₃CO átlapol a **42c** CH₃CO jeleivel); 60,63 (C-7); 63,43; 60,92; 66,12; 74,21 (C-3 – C-6); 79,21 (C-2); 113,57 (CN); 169,12; 170,14; 170,31 (3 x CH₃CO).

(4,5,7-Tri-O-acetil-2-azido-2-dezoxi- α/β -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)ononitril (42c) és (4,5,7-tri-O-acetil-2-bróm-2-dezoxi- α/β -D-galakto-hept-2-ulopiranozilazid)ononitril (44c):

A **B** módszere alapján 7,5 mg (0,0121 mmol) Yb(OTf)₃, 74,4 mg (0,250 mmol) (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)nitril (**40c**), 50 μ l (0,375 mmol) TMSN₃, 54,0 mg (0,303 mmol) NBS és 2 ml DKM felhasználásával, 168 óra elteltével a reakciót feldolgoztuk, és 94 mg halványsárga szirupos anyagot kaptunk. Flash kromatográfiás tisztítás

után (eluens: hexán : EtOAc = 7 : 1) 49,6 mg (47 %) fehér színű amorf termékkeveréket (**42c** : **44c** = 87 : 13) izoláltunk. (R_f = 0,50; eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1).

A **44c** spektroszkópai adatait a keverék elegy spektrumából határoztuk meg, felhasználva azt, hogy a **42c** vegyület az **A** módszerrel tisztán izolálható volt.

44c: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,07 (3H átlapol a **42c** CH_3CO jelével); 2,17; 2,19 (s, $2 \times 3\text{H}$, CH_3CO); 4,13 (1H, átlapol a **42c** H-7 jelével); 4,23 (1H, átlapol a **42c** H-7' jelével); 4,38 (d, J = 11,1 Hz, 1H, H-3); 4,55 (ddd, J = 6,8; 6,1; 1,4 Hz, 1H, H-6), 5,32 (dd, J = 11,0; 3,2 Hz, 1H, H-4); 5,44 (dd, J = 3,3; 1,4 Hz, 1H, H-5). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 20,48-20,68 ($3 \times \text{CH}_3\text{CO}$, átlapol a **42c** CH_3CO jeleivel); 49,30 (C-3); 66,72; 69,76; 74,00 (C-4 – C-6).

4.4. 4,5,7-Tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(4-fenil-1,2,3-triazol-1-il)-D-lixo-hept-2-enonitril (**51**) előállítása

A módszer: Egy kihevített 5 ml-es gömblombikban 47 mg (0,112 mmol) **42c**-t oldottunk 1 ml vízmentes DKM-ban, majd hozzáadtunk 12,3 μl (0,112 mol) fenilacetyl- és 1,6 mg (5,7 mmol) $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}^-)$ katalizátort. A sárga reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük, és a reakció lejárásáig VRK-val követtük (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1; toluol : EtOAc = 4 : 1). Mivel a kezdeti átalakulást követően nem tapasztaltunk további változást, ezért hozzáadtunk további 1,5 mg (5,3 mmol) katalizátort. A sárga reakcióelegyet kevertettük, majd mivel további átalakulás nem volt észlelhető, az elegyet bepároltuk, majd a nyersanyagot (44,3 mg) oszlopkromatográfiásan tisztítottuk (eluens: hexán : EtOAc = 5 : 1), melynek eredményeként 3 mg fehér amorf szilárd terméket (**51**) izoláltunk. (R_f = 0,32, eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). Konverzió: 46 %, hozam: 13 %.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,90; 2,14; 2,21 ($3 \times 3\text{H}$, CH_3CO); 4,32 (dd, J = 12,0; 5,6 Hz, 1H, H-7); 4,39 (dd, J = 12,0; 7,2 Hz, 1H, H-7'); 4,72 (ddt, J = 7,1; 5,7; 1,4 Hz, 1H, H-6); 5,67 (dd, J = 4,7; 1,6 Hz, 1H, H-5); 6,26 (dd, J = 4,7; 1,2 Hz, 1H, H-4); 7,35-7,42 (m, 1H, aromás); 7,43-7,50 (m, 2H, aromás); 7,84-7,88 (m, 2H, aromás); 8,01 (s, 1H, triazol CH).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 20,28; 20,62; 20,79 ($3 \times \text{CH}_3\text{CO}$); 60,74 (C-7); 62,24 (C-5); 64,22 (C-4); 76,15 (C-6); 110,47 (CN); 120,77 (triazol C-5); 124,03 (C-3); 126,12 – 129,15 ($5 \times$ aromás CH); 128,75; 129,51 ($2 \times$ aromás); 148,22 (C-2); 169,05; 169,71; 170,45 ($3 \times \text{CH}_3\text{CO}$).

B módszer: Kihevített nyomásálló csőben 25 mg (0,06 mmol) **42c**-t oldottunk 1,2 ml vízmentes DKM-ban. Hozzáadtunk 6,5 μl (0,06 mmol) fenilacetyl- és 1,68 mg (10 mol%)

$\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}^-)$ katalizátort. A sárga reakcióelegyet 45 °C-os olajfürdőben kevertettük, argon atmoszféra alatt. A reakció lejátszódását VRK-val követtük (eluens: hexán : EtOAc = 1 : 1). Mivel nem tapasztaltunk lényeges eltérést, ezért 7 nap után leállítottuk a reakciót.

5. Összefoglalás

Munkánk során az 1-C-szubsztituált galaktál és glükál származékok itterbium-triflát katalizált brómazidálási reakcióit tanulmányoztuk.

A brómazidálási reakciót először a szubsztituátlan származékokon hajtottuk végre, mint modellvegyületeken. A perbenzilezett galaktál (**38**) reakciójában 15 %-os hozammal tudtuk előállítani a **39** terméket, ellentétben a peracetilezett galaktál és glükál (**30a,b**) reakcióiban, ahol termékkeverékek keletkeztek.

A szubsztituált származékok közül elsőként a (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamid (**40a**) brómazidálási reakcióját tanulmányoztuk. A folyamat rendkívül rövid időn belül végbement. Acetonitrilben alacsony hozammal (11 %) tudtuk izolálni a **42a** brómazidált terméket, diklórmétánban viszont nem volt szelektív a reakció.

Az átalakítást a metil-(3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-formiáttal (**40b**) folytattuk. Ebben az esetben acetonitrilben alacsony (23 %), diklórmétánban közepes (50 %) hozammal, de hosszabb reakcióidővel tudtuk előállítani a **42b** vegyületet.

A **40c** nitril származék reakciójában tapasztaltunk a leghosszabb reakcióidőt. Acetonitrilben a **42c** és **43c** diasztereomer, míg diklórmétánban a **42c** és **44c** regioizomer termékek keletkezését tapasztaltuk.

Kísérleteink további részében a benzoil védőcsoporttal védett glükálok (**41a,b,c**) brómazidálási reakcióját hajtottuk végre. A reakciók során minden esetben az izomerek nem elválasztható keverékét kaptuk. Néhány esetben a brómazidált termékek keletkezése mellett dibrom származékok (**48b,c**) képződését is észleltük.

Többszörös oszlopkromatográfiás elválasztást követően tisztán izoláltuk a **42c** vegyületet, amelynek a Cu(I) katalizált azid – alkin klikk reakciójával 46 %-os konverzió mellett 13 %-os hozammal a telítetlen **51** származékot izoláltuk, a várt **50** triazol ellenében.

6. Summary

In our study, the ytterbium-triflate catalyzed bromoazidation reactions of 1-C-substituted galactal and glycal derivatives were studied.

Firstly, the bromoazidation reaction of unsubstituted glycal derivatives as model compounds was performed. While in the case of perbenzylated galactal (**38**) the desired product **39** was isolated in low yield (15 %), the reactions of peracetylated galactals and glycals (**30a,b**) were resulted in the formation of isomeric mixture of products. Among the substituted derivatives, first the bromoazidation reaction of (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1,2-dehydro-D-galactopyranosyl)formamide (**40a**) was studied in acetonitrile. The reaction time was extremely short, but the **42a** bromoazidated product was isolated in low yield (11 %). If we used dichloromethane as a solvent, no any selectivity was observed.

In the case of methyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1,2-dehydro-D-galactopyranosyl)formate (**40b**) the formation of single stereoisomer **42b** as major product was observed with low yield (23 %) in acetonitrile, and moderate yield (50 %) in dichloromethane.

The longest reaction time was observed in the case of the nitrile derivatives **40c** and the mixture of diastereomers **42c**, **43c** or mixture of regioisomers **42c**, **44c** were isolated using acetonitrile or dichloromethane as a solvent.

The bromoazidation reaction of benzoyl-protected glycal derivatives (**41a,b,c**) were investigated too, but no any selectivity was observed, only the formation of unseparable mixture of isomers were detected beside the formation of dibrominated side products (**48b,c**).

The compound **42c** was isolated in pure form by column chromatography and Cu(I) catalyzed azide-alkyne click reaction of this molecule was studied with phenyl-acetylene. Surprisingly in this reaction an unsaturated glycal derivative was isolated (**51**) with medium conversion (46 %) in low yield (13 %) against the expected **50** derivative.

7. Irodalomjegyzék

- [1] Tripodi, G. L.; Correria, T. C.; Angolini, C.; Ferreira, B.; Maître, P.; Eberlin N. M.; Roithová J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 22, 3560-3566.
- [2] Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa H.; Lam, W. W. L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227-2302.
- [3] Wu, Y. H.; Zhang, L. Y.; Wang, N. X.; Xing, Y. *Catalysis Reviews.* **2020**.
- [4] Forsberg, J. H.; Spaziano, V. T.; Balasubramanian, T. M.; Liu, G. K.; Kinsley, S. A.; Duckworth, C. A.; Poteruca, J. J.; Brown, P. S.; Miller, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1017-1021.
- [5] Kobayasi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187-2190.
- [6] Smith, M. B.; March, J. (2001). *Advanced Organic Chemistry* (5th ed.). New York: Wiley Interscience. pp. 1218–23.
- [7] Kobayashi, S.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1625-1628.
- [8] Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3590-3596.
- [9] Luo, S.; Zhu, L.; Talukdar, A.; Zhang, G.; Mi, X.; Cheng, J. P.; Wang, G. P. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2005**, 2, 177-202.
- [10] Zhu, X.; Du, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6347–6349
- [11] Rao, V. K.; Rao, M. S.; Kumar, A. *J. Heterocyclic Chem.*, **2011**, 48, 1356.
- [12] Kishida, T.; Yamauchi, T.; Kubota, Y.; Sugi, Y. *Green Chem.*, **2004**, 6, 57-62.
- [13] Wang, L.-M.; Wang, Y.-H.; Tian, H.; Yao, Y.-F.; Shao, J.-H.; Liu, B. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2006**, 127, 1570–1573.
- [14] Crucho, C. I. C. *Synlett*, **2010**, 1, 161–162.
- [15] Yamanaka, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Organic Letters*, **2000**, 2, 159-161.
- [16] De, S. K. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 2339–2341.
- [17] Demchenko, A. V. *General Aspects of the Glycosidic Bond Formation in Handbook of Chemical Glycosylation*, **2008**, WILEY-VCH, ISBN: 978-3-527-31780-6
- [18] Kim W.-S.; Hosono S.; Sasai H.; Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4443-4446
- [19] Hartmann, M.; Li, Y.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**.
- [20] Ilchenko, N. O.; Janson, P. G.; Szabó, K. J. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11087-11091.
- [21] Hang, Z.; Li, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 3648-3651.
- [22] Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1790-1793.
- [23] Achar, T. K.; Maitia, S.; Mal, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 4654-4663.

- [24] Terent'ev, A. O.; Krylov, I. B.; Kokorekin, V. A.; Nikishin, G. I. *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 3797–3809.
- [25] Barluenga, J.; Álvarez-Pérez, M.; Fananás, F.J.; González, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 335-337.
- [26] Zhou, P.; Lin, L.; Chen, L.; Zhong, X.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 13414–13419.
- [27] Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1852-1855.
- [28] Emil Fischer und Karl Zach: Reduktion der Acetobrom-glucose und ähnlicher Stoffe. Sitz.-Ber. d. Akad. D. Wiss. Berlin. 16, 311 in den Emil Fischer Gesammelten Werken
- [29] Zhao, J.; Wei, S.; Maa, X.; Shao, H. *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1124–1127.
- [30] Chen, H.; Xian, T.; Zhang, W.; Si, W.; Luo, X.; Zhang, B.; Zhang, M.; Wang, Z.; Zhang, J. *Carbohydrate Research*, **2016**, *431*, 42-46.
- [31] Beckmann, H. S. G.; Wittmann, V. *Organic Azide: Syntheses and Applications*, 469–490.; 2010 John Wiley & Sons.
- [32] Witczaka, Z. *J. Carbohydr. Chem.*, **2010**, *36*, 176–193.
- [33] Yousuf, S. K.; Hussain, A.; Sharma, D. K.; Wani, A. H.; Singh, B.; Mukherjee, D.; Taneja, S. C. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2011**, *30*, 61–74.
- [34] Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596-2599.
- [35] Boren, B. C.; Narayan, S.; Rasmussen, L. K.; Zhang, L.; Zhao, H.; Lin, Z.; Jia, G.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923-8930.
- [36] Kolb, H.C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004 – 2021.
- [37] Kumar, R.; Maulik, P. R.; Misra, A. K. *Glycoconj. J.*, **2008**, *25*, 595-602.
- [38] Kirschning, A.; Hashem, M.A.; Monenschein, H.; Rose, L.; Schöning, K.-U.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6522-6526.