



# **1-C-szubsztituált 2-jódoglikálok Heck típusú kapcsolási reakciójának tanulmányozása**

CSOMAY ESZTER

Kémia BSc

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI KONFERENCIA

Témavezető:

Dr. Juhász László egyetemi docens

és

Homolya Ágnes PhD hallgató

Debreceni Egyetem, TTK Szerves Kémiai Tanszék

2022

# Tartalomjegyzék

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Köszönetnyilvánítás .....                                                                                                        | 2  |
| A dolgozatban használt rövidítések magyarázata.....                                                                              | 3  |
| 1. Bevezetés.....                                                                                                                | 5  |
| 2. Irodalmi előzmények .....                                                                                                     | 6  |
| 2.1. Glikálok .....                                                                                                              | 6  |
| 2.2. 1-C szubsztituált glikálok .....                                                                                            | 7  |
| 2.3. Haloglikálok .....                                                                                                          | 10 |
| 2.4. Heck reakció .....                                                                                                          | 12 |
| 2.5. Heck reakció mechanizmus .....                                                                                              | 15 |
| 2.6. Heck reakció szénhidrátszármazékokkal .....                                                                                 | 16 |
| 3. Saját kísérleti munka.....                                                                                                    | 18 |
| 3.1. Célkitűzés .....                                                                                                            | 18 |
| 3.2. 2-Jódglikálok előállítása.....                                                                                              | 18 |
| 3.3. 3,4,6-Tri-O-acetil-2-jód-D-galaktál-hangyasav-metilészter (61) Heck-típusú kapcsolási reakciója metil-akriláttal (57) ..... | 19 |
| 4. Kísérleti rész.....                                                                                                           | 23 |
| 4.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek.....                                                                                        | 23 |
| 4.2. Általános kísérleti módszerek.....                                                                                          | 23 |
| 4.3. 3,4,6-Tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitol (59) .....                                             | 23 |
| 4.4. Metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) (61) .....                                      | 24 |
| 4.5. Általános előirat Heck kapcsolási reakcióhoz .....                                                                          | 24 |
| 4.5.1. Metil-[3-(3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enitol-2-il)propenoát (62).....                         | 25 |
| 4.5.2. Metil-{4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-[(E)-2-metoxikarbonitenil]-D-lixo-hept-2-enonoát} (63) .....             | 26 |
| 5. Összefoglalás.....                                                                                                            | 27 |
| 6. Summary .....                                                                                                                 | 28 |
| 7. Irodalomjegyzék .....                                                                                                         | 29 |

## Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani **Prof. Dr. Kurtán Tibor** tanszékvezető egyetemi tanárnak, aki lehetőséget biztosított, hogy a Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszékén végezhessem kutatómunkám.

Köszönettel tartozom **Prof. Dr. Somsák László** egyetemi tanárnak, aki lehetővé tette, hogy a dolgozatomhoz tartozó kísérleteket a Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportban végezhessem.

Hatalmas köszönettel tartozom témavezetőmnek, **Dr. Juhász László** egyetemi docensnek a rengeteg hasznos tanácsért, mellyel segítette kutatómunkám. Köszönöm a sok segítséget, támogatást és a munkám során nyújtott útmutatást.

Végtelen hálával tartozom **Homolya Ágnes** PhD hallgatónak, aki nagy odaadással és türelemmel segítette, egyengette mindennapi kutatómunkámat. Köszönettel tartozom a sok tanácsért és a vegyületek szerkezetvizsgálata során végzett  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR méréseiért és azok kiértékelésében nyújtott segítségéért.

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

Továbbá, köszönöm az E421-es labor minden dolgozójának az összes segítséget és támogatást, amelyet munkám során kaptam.

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

## A dolgozatban használt rövidítések magyarázata

|                       |                                                                             |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Ac                    | acetil                                                                      |
| ACN                   | acetonitril                                                                 |
| BDPF                  | 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén                                          |
| Bn                    | benzil                                                                      |
| Bu                    | butil                                                                       |
| BuLi                  | butil-lítium                                                                |
| <i>t</i> BuLi         | <i>terc</i> -butil-lítium                                                   |
| Bz                    | benzoil                                                                     |
| COSY                  | <b>C</b> ORrelated <b>S</b> pectroscop <b>Y</b>                             |
| Cy                    | ciklopropil                                                                 |
| dba                   | dibenzilidén-aceton                                                         |
| DBU                   | 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-én                                           |
| DCC                   | <i>N, N</i> -diciklohexil-karbodiimid                                       |
| DIBALH                | diizobutil-alumínium-hidrid                                                 |
| DKM                   | diklórmétán                                                                 |
| DMA                   | <i>N, N</i> -dimetilacetamid                                                |
| DMF                   | <i>N, N</i> -dimetilformamid                                                |
| DMSO                  | dimetil-szulfoxid                                                           |
| dppf                  | 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén                                          |
| EtOAc                 | etil-acetát                                                                 |
| EWG                   | <b>E</b> lectron- <b>W</b> ithdrawing <b>G</b> roup = elektronszívó csoport |
| HMBC                  | <b>H</b> eteronuclear <b>M</b> ultiple <b>B</b> ond <b>C</b> orrelation     |
| HSQC                  | <b>H</b> eteronuclear <b>S</b> ingle <b>Q</b> uantum <b>C</b> oherence      |
| Kdo                   | 3-dezoxi-D-manno-okt-2-ulozonsav                                            |
| LDA                   | lítium-diizopropilamid                                                      |
| Me                    | metil                                                                       |
| NCS                   | <i>N</i> -klórszukcinimid                                                   |
| Ni(acac) <sub>2</sub> | nikkel(II)-bisz(acetil-acetonát)                                            |
| NIS                   | <i>N</i> -jódszukcinimid                                                    |
| NMI                   | <i>N</i> -metilimidazol                                                     |

|             |                                                          |
|-------------|----------------------------------------------------------|
| Ph          | fenil                                                    |
| Py          | piridin                                                  |
| Rac-Binap   | ( $\pm$ )-2,2'-bisz(difenilfoszfino)-1,1'-binaftalin     |
| RCM         | <b>Ring-Closing Metathesis</b> = gyűrűzáródási metatézis |
| SPhos       | 2-diciklohexilfoszfino-2',6'-dimetoxibifenil             |
| Sz.h.       | szobahőmérséklet                                         |
| TBAF        | tetrabutyl-ammónium-fluorid                              |
| TBDMS = TBS | <i>tert</i> -butyl-dimetil-szilil                        |
| TEA         | triethyl-amin                                            |
| THF         | tetrahydrofurán                                          |
| TMEDA       | tetrametil-etilén-diamin                                 |
| TMSOTf      | trimetil-szilil-triflát                                  |
| XanthPhos   | 4,5-bisz(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantán              |
| XPhos       | 2-diciklohexilfoszfino-2',4',6'-triizopropilbifenil      |

## 1. Bevezetés

Régóta ismert, hogy a biológiai folyamatokban fontos szerepet játszanak a szénhidrátszármazékok. Ilyen folyamatok például a sejtek fejlődése, a sejtek közötti kommunikáció, a sejt-sejt és sejt-vírus felismerés, sejt adhézió, a gyulladásos válasz vagy az immunválasz [1, 2].

Számos olyan szintetikus szénhidrátszármazék ismert az irodalomban, amelyek utánozzák a természetes szénhidrátok biológiai és fiziológiai tulajdonságait, ezeket nevezzük glikomimetikumoknak [3, 4]. Ezek közül különösen érdekesek az elágazó vázú szénhidrátszármazékok, melyek megtalálhatóak természetes antibiotikumokban, makrolidokban vagy egyes poliszacharidokban is [3, 5]. A közelmúltban olyan C-2-elágazó szénhidrátszármazékokat állítottak elő, amelyek a lipidek bioszintézisében résztvevő *N*-acetilcukrok mimetikumai [6, 7]. A C-2 szénatomon elágazást tartalmazó szénhidrátok szintézise megvalósítható glikálokból kiindulva [8, 9], mely vegyületek első képviselőjének az előállítása Hermann Emil Fisher és Karl Zach nevéhez fűződik [10].

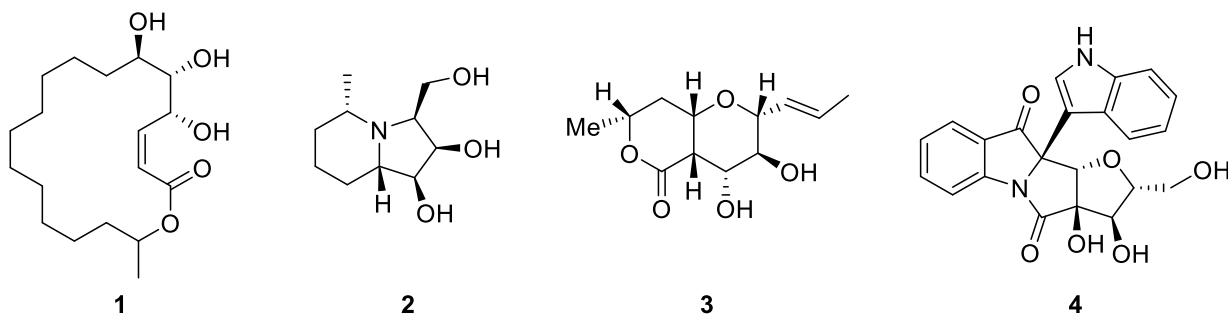
A 2-haloglikálok – C-2 helyzetben halogénatommal szubsztituált glikál származékok – megfelelő kiindulási anyagai a Heck kapcsolási reakcióknak [9]. A Heck reakció telítetlen halogénszármazékok vagy triflátok reakciója alkénnel, bázis és Pd-katalizátor jelenlétében [11-15].

A Heck kapcsolás a szénhidrátkémiában is széleskörűen alkalmazott átalakítás [11, 16], amivel lehetőség nyílik C-2 elágazó cukrok szintézisére. Az így nyert diének jó kiindulási anyagai lehetnek például [4+2] cikloaddíciós reakcióknak [16].

## 2. Irodalmi előzmények

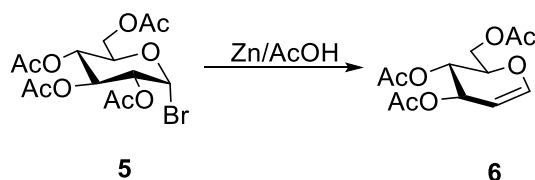
### 2.1. Glikálok

A glikálok olyan szénhidrátszármazékok, amelyek gyűrűjében a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található [17, 18]. A szintetikus kémiában fontos szerepet töltenek be, például különféle glikozidok előállításának (O-, C-, S-, N- glikozidok) köztitermékeként [4, 5, 17, 19, 20, 21]. Számos biológiai aktivitással rendelkező természetes vegyületet ismerünk, amelyek molekulájában megtalálható a glikál egység [4, 5, 21], vagy szintézisének fontos kulcsintermedierei lehetnek. Ilyen vegyületek például az **1. ábrán** látható **1–4** molekulák, amelyek mindegyikének szintézisét glikálokból kiindulva valósították meg [22-25]. A glikálok gyakran alkalmazott kiindulási anyagok még iminocukrok szintézisének, illetve a 2-dezoxihexóz és a 2-dezoxi-2-aminohexóz származékok szintézisének is nélkülözhetetlen vegyületek [4, 5, 19, 20].



**1. ábra:** Glikálokból szintetizált természetes eredetű vegyületek

Hermann Emil Fisher és Karl Zach fedezte fel a glikálokat [10], és bár már régóta ismert vegyületek, sokrétű átalakíthatóságuk miatt (addíciós, oxidációs, átrendeződési reakciók) a kémiai reakcióik vizsgálata a mai napig intenzíven kutatott területnek számít [4, 19, 20]. Fisher és Zach a **2. ábrán** látható módon, a 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glükopiranozil-bromidból (**5**) kiindulva cink por és ecetsav felhasználásával állította elő először a 3,4,6-tri-O-acetil-D-glükált (**6**) [10].



**2. ábra:** Glikál előállítás a Fisher-Zach módszerrel

A tradicionális módszer mellett sok más reakciókörülményt fejlesztettek ki, amelyekben a glikálokat glikozil-bromidokból redukzív eliminációval – mint például Cr(II)-sók [26, 27], Zn/MeOH/B<sub>12</sub> vitamin [28], Zn/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> [29] vagy Al/Hg [30] reagenskombinációk alkalmazása

– állítják elő. Ezek a módszerek azonban nem válhattak általános eljárásokká, mert sokszor drága, érzékeny és/vagy mérgező reagensek, illetve erősen savas közeg használata szükséges. Ezen kívül a hosszú reakcióidő és az alacsony hozam is megnehezítheti alkalmazásukat [19].

Ezen hátrányok ismeretében szükséges volt olyan eljárások kidolgozására, amelyek enyhébb reakciókörülmények között, a szubsztrátok széles körében alkalmazhatók. Ilyen módszer például a Zn-nanorészecskék használata THF-es acetát-pufferben, amivel elkerülhetők az extrém reakciókörülmények, és a reakció feldolgozása is egyszerűbbé válik [5].

Glikozil-bromidokból kiindulva dimer Ti(III)-reagens [(Cp<sub>2</sub>TiCl)<sub>2</sub>] jelenlétében éter és acetál típusú védőcsoporttal védett glikálok előállítására is lehetőség nyílik. Ennek a módszernek az előnye, hogy többféle védőcsoporttal szemben is toleráns, illetve a reakció enyhe körülmények között kivitelezhető [20, 21].

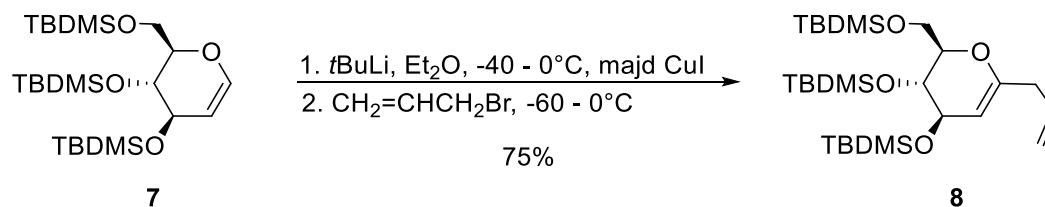
## 2.2. 1-C-szubsztituált glikálok

Az 1-C-szubsztituált glikálok olyan glikál származékok, melyekben az anomer centrumon valamilyen szénatomon keresztül kapcsolódó szubsztituens található [17]. Előállításuk általában gyűrűs származékokból történik, de vizsgálták nyílt láncú vegyületekből történő, gyűrűzárással végbemenő szintézisüket is [17].

Az előállításukra az biztosít lehetőséget, hogy a glikálok vinil típusú anomer hidrogénatomja savas karakterű, így a deprotonálásukkal kapott karbanion szén elektrofilekkel közvetlenül, vagy sztannálási és palládium katalizált keresztkapcsolási reakcióba léphet, melynek eredményeként a glikálok 1-C-szubsztituált származékokká alakíthatók [17].

A glikálok deprotonálására általában erős bázisokat (*t*BuLi, BuLi, KO<sup>t</sup>Bu) alkalmaznak. Az így nyert, például lítiált glikálok, mint azt a **3. ábrán** [31] látható reakció mutatja, könnyen átalakíthatók a kívánt származékká (**7** → **8**).

Ez a módszer sikeresen alkalmazható furanoid típusú glikálokra is, azonban benzil védőcsoport jelenlétében nem használható, mivel egy kompetitív reakcióban a védőcsoportok deprotonálódása is megtörténhet [17].



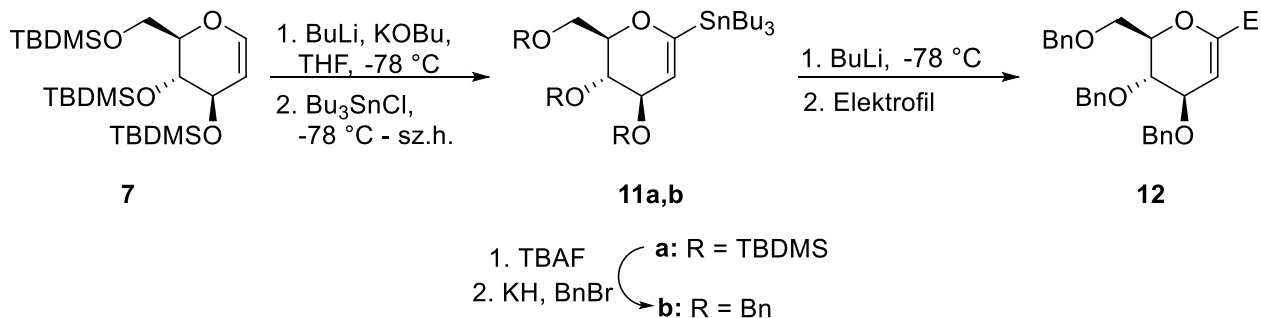
**3. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása direkt C-1 lítiálással

Ennek a módszernek egy alternatív megvalósítását publikálta Schmidt és csoportja [32], amely során egy C-2 aktivált glikál (**9**) C-1 aktiválásával, majd megfelelő C-elektrofilrel végbemenő reakciójában állítottak elő 1-C szubsztituált glikált (**9** → **10**). A C-2 pozíció aktiválását különféle heteroatomot tartalmazó (O, S, Hlg) szubsztituensek beépítésével érték el (**4. ábra**) és azt tapasztalták, hogy szemben az előző módszerrel, ebben az esetben a lítiálás már benzil védőcsoportok esetén is sikeresen alkalmazható volt.



**4. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása C-2-aktivált glikálból kiindulva

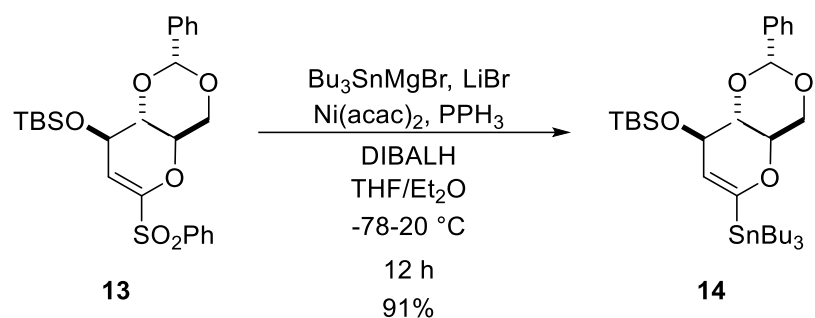
Az 1-C-lítiált glikálok előállítása nem csak direkt úton lehetséges, hanem egy ón - lítium cserén keresztül 1-tributylszannil származékokból kiindulva is (**7** → **12**) (**5. ábra**) [17, 33]. Míg a glikálok direkt deprotonálása igen erélyes körülmények között megy végbe, addig az ón-lítium cseréhez ennél enyhébb körülmények is elegendők [17].



**5. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok ón-lítium cserén alapuló előállítása

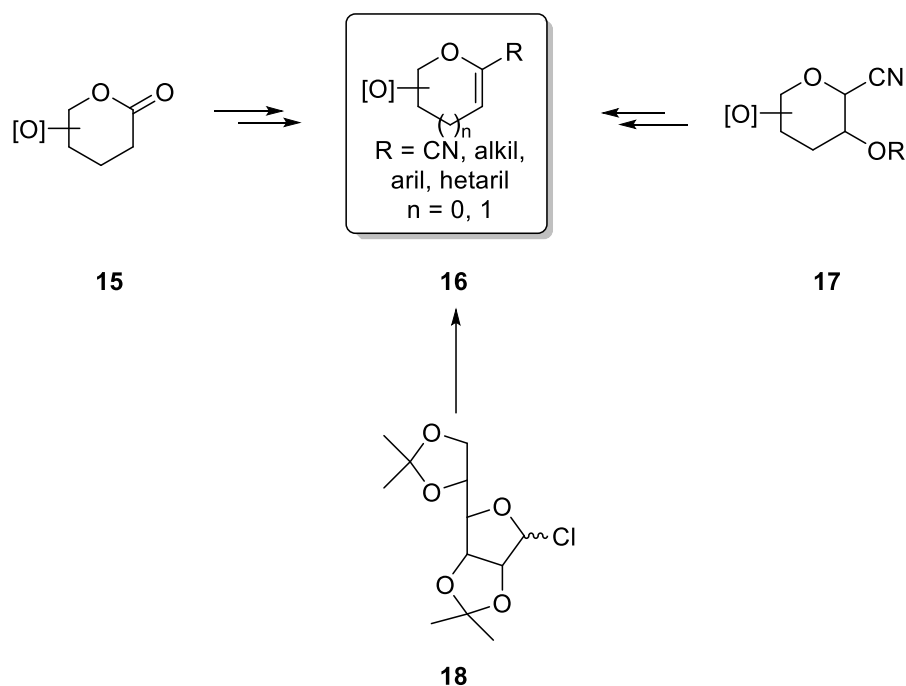
A lítiálási reakciókon kívül egy másik lehetőség 1-C-szubsztituált glikálok előállítására az 1-C-sztannált glikálok szintézise, majd ezek Pd-katalizált keresztkapcsolási reakciója halogénszármazékokkal [17].

Sztannált glikálok előállítása megvalósítható 1-C-fenilszulfonil-glikálok (**13**) és tributil-ón-magnézium-bromid Ni(0)-katalizált reakciójában (**6. ábra**) [34], vagy fenilszulfonil-glikálok lítiálásával, majd tributil-ón-kloriddal végbemenő sztannálási reakcióban [35].



**6. ábra:** Sztannált glikálok előállítása

Az 1-C-szubsztituált glikálok szintézise egyéb gyűrűs szénhidrátokból is megvalósítható nukleofil addíciós/szubsztitúciós vagy eliminációs reakciókban. 2-dezoxilaktonok (**15** → **16**), glikozil-kloridok (**18** → **16**) vagy C-glikozil származékok (**17** → **16**) felhasználásával változatos szerkezetű telítetlen cukorszármazékok kaphatók (**7. ábra**).

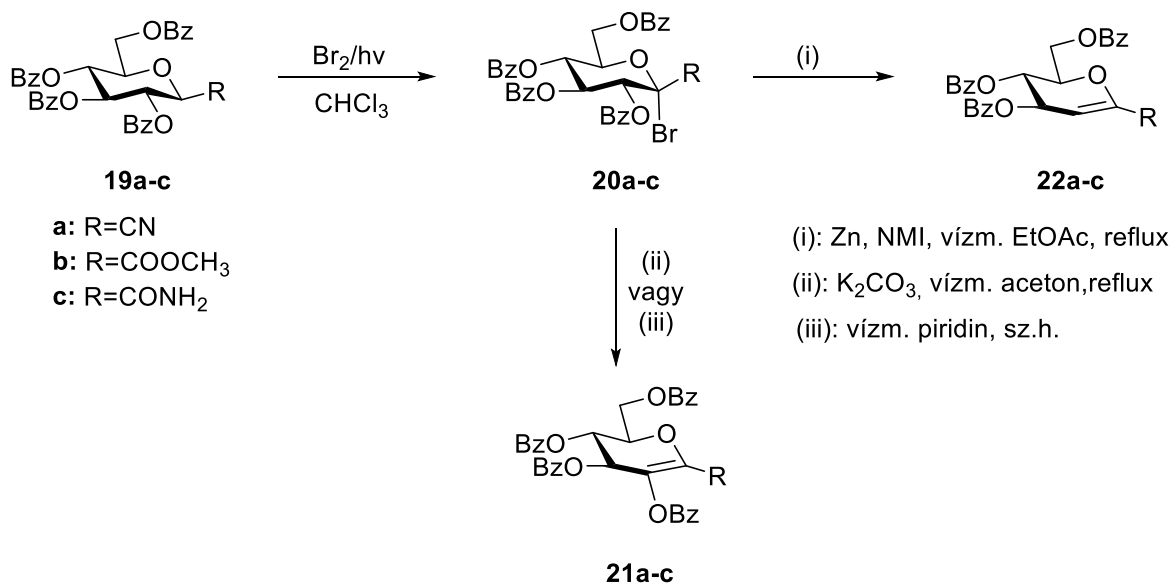


**7. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok szintézise

Az addíciós és szubsztitúciós reakciókban C-nukleofilként leggyakrabban fémorganikus vegyületek alkalmazhatók (magnézium-vagy lítiumorganikus származékok) [17].

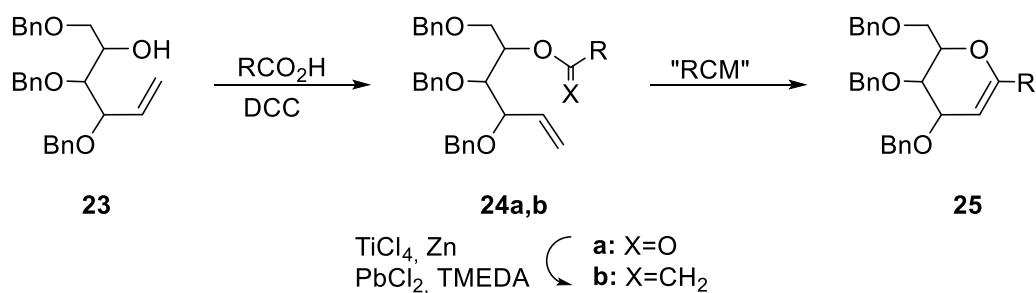
Az 1-halo-C-glikozil származékok  $\beta$ -eliminációja szintén gyakran alkalmazott előállítási eljárás. Somsák és csoportja 1-cianoglikálok, 1-metoxikarbonil-, illetve 1-karbamoilglikálok előállítását írta le glikozil-cianidokból illetve 1-bróm-glikozil-cianidokból kiindulva [18, 36-40]. A **8. ábrán** látható módon a megfelelő brómszármazékokból (**20a-c**) kiindulva, egy redukív

eliminációs lépésben nyerték a kívánt szubsztituált glikálokat (**22a-c**). A glikozil-bromidok előállítása korábban CCl<sub>4</sub>-ben történt, de figyelembe véve káros élettani hatásait, Somsák és munkatársai a brómozáshoz oldószerként CHCl<sub>3</sub>-ot használtak [40].



**8. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítás anhidro-aldonsav származékokból kiindulva

Egy újabb lehetőség az olefin metatézis alkalmazása, ahol a **23** telítetlen alkoholból két lépésben előállított **24** vinil-éterből (X = CH<sub>2</sub>) (**9. ábra**) kiindulva RCM reakcióval kapjuk a **25** 1-C-szubsztituált glikált [17, 41].



**9. ábra:** 1-C-szubsztituált glikálok előállítása gyűrűzáródási metatézissel

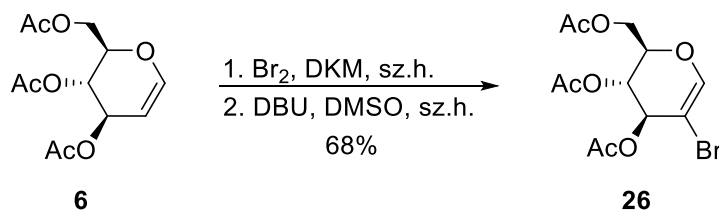
### 2.3. Haloglikálok

Az elágazó szénláncú szénhidrátszármazékok nagy jelentőséggel bírnak a szénhidrátkémia területén, mivel számos, akár természetes eredetű antibiotikum, makrolid vagy poliszacharid építőelemeként szolgálhatnak [3, 8]. Ezen belül is külön figyelmet érdemelnek a C-2 elágazást tartalmazó vegyületek, amelyekre a 2-N-acetilcukrok mimetikumaként tekinthetünk [6, 7].

Ezek a szénhidrátok nem csak biológiai jelentőséggel bírnak, hanem sokszor szintetikus szempontból is kihívást jelentenek, mivel az előállításukhoz szükségesek prekursorok nehezebben elérhetők [8].

A C-2 elágazást tartalmazó cukrok előállítása könnyen megvalósítható 2-haloglikálokból kiindulva. Az irodalomban található módszerek között több példát olvashatunk kétlépéses szintézisekre, amelyekben a halogén addícióját követő eliminációs lépésben nyerik a kívánt haloglikált [3, 42].

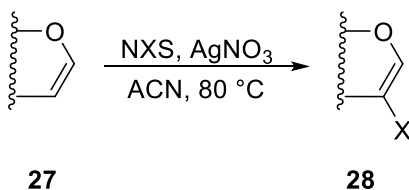
Leibeling és munkatársai [43] egyszerű módszert dolgoztak ki a **26** 2-brómglikál szintézisére a **6** glikálból kiindulva. A kétlépéses reakció a bróm elektrofil addíciójával indul, amit egy bázisindukált elimináció követ (**10. ábra**), aminek az eredményeként közepes hozammal izolálták a **26** brómglikált. A módszert sikeresen kiterjesztették D-galaktál, D-ramnál és D-arabinál származékok előállítására is.



**10. ábra:** 2-brómglikál előállítása addíciós-eliminációs módszerrel

Dharuman és munkatársa [3] olyan új eljárást fejlesztettek ki (**27** → **28**), amely alkalmazása esetén a haloglikálok előállítása jelentősen leegyszerűsíthető, és könnyen, egy lépésben nyerhetők a kívánt telítetlen szénhidrátszármazékok *N*-haloszukcinimid (NXS) és katalitikus mennyiségű ezüst-nitrát felhasználásával (**11. ábra**).

Ez a reagenskombináció egy általánosan alkalmazható módszernek bizonyul, mivel piranoid és furanoid glikálokból, pentóz- és hexóz származékokból kiindulva, valamint különféle védőcsoportok alkalmazása (észter, éter, szilil éter, acetál) esetén is a megfelelő haloglikált (**28**) szolgáltatja.



**11. ábra:** 2-haloglikálok előállítása egy lépéses reakcióban

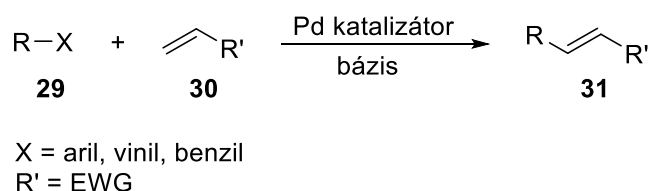
A halogén tekintetében egyedül a klórszármazékok szintézise nehézkes, mivel ebben az esetben alacsony konverziót és hozamot tapasztaltak szemben a 2-jód-, és 2-brómglikálok előállításával. Ez azonban valószínűleg az NCS kisebb reaktivitásának köszönhető.

A reakciókörülmények optimalizálása során azt tapasztalták, hogy más Lewis sav – például  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{AgOTf}$ ,  $\text{InCl}_3$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , vagy  $\text{In}(\text{OTf})_3$  – jelenlétében nem 2-haloglikál, hanem NIS alkalmazása esetén 2-jód-1-szukcinimidil-glikozid képződött. Így elképzelhető, hogy az *N*-haloszukcinimidek  $\text{AgNO}_3$  jelenlétében elektrofil halogénforrásként viselkednek, amelyek reagálva a glikál kettős kötésével egy oxóniumion intermedier keletkezésével indítják a reakciót. A reakciókban kis mennyiségű  $\text{AgI}/\text{AgBr}$  képződését is megfigyelték, amely hajtóereje lehet a reakciónak, és magyarázatot adhat arra, hogy más Lewis sav esetén miért nem képződött a megfelelő 2-haloglikál.

## 2.4. Heck reakció

A Heck reakció vagy másnéven Mizoroki-Heck reakció olyan C-C kötés kialakítására alkalmas kapcsolási reakció, amely során az alkének vinil helyzetű hidrogénje aril, vinil vagy benzil csoportra cserélhető [12]. 1971-72-ben Tsutomu Mizoroki és Richard F. Heck egymástól függetlenül jelentették meg munkájukat, amelyben aromás halogenidek és alkének palládium katalizált reakciójáról számoltak be [14, 44].

Az elmúlt 30 évben a Heck reakció az egyik leggyakrabban alkalmazott kapcsolási reakcióvá fejlődött, és máig hatalmas szerepet tölt be a szerves szintézisekben [12]. Jelentőségét mutatja, hogy 2010-ben Richard F. Heck, Ei-ichi Negishivel és Akira Suzukival együtt megosztott kémiai Nobel-díjat kapott a palládium katalizált keresztkapcsolási reakciók felfedezéséért [45].

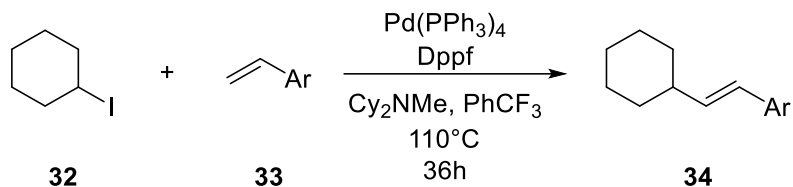


### 12. ábra: Mizoroki-Heck keresztkapcsolási reakció általános sémája

A klasszikus Heck reakcióban (12. ábra) aril- és vinil-halogenidek (29) –jodidok illetve bromidok – reagálnak aktivált terminális alkénekkal (30) katalitikus mennyiségű palládium(0) és bázis jelenlétében. A '70-es években megjelent körülményeket azonban már széles körben kiterjesztették, és sokféle távozó csoport, alkén valamint katalizátorrendszer alkalmazása mellett is sikeresen elvégezhető a kapcsolat [12].

A hagyományos arilező és vinilező ágensek ma már nem csak halogenideket jelentenek, hanem például triflátok, savkloridok és savanhidridek, szulfonil-kloridok, diazónium- és jodóniumsók is alternatív elektrofil forrásként szolgálhatnak [12, 15, 46]. Felhasználásuk sok esetben enyhébb körülményeket tesz lehetővé, ami tovább szélesíti a Heck reakció alkalmazhatóságának körét [12, 15].

A szokásos  $C(sp^2)$ -X elektrofil partnereken kívül található példa az irodalomban  $C(sp^3)$ -X és  $C(sp)$ -X reagensek bevonásával végbemenő reakciókra is [15, 47, 48]. Az alkil-halogenidek jelentős része ritkán választott elektrofil forrása a Pd katalizált Heck kapcsolásnak, mivel a leggyakoribb vegyületek rendelkeznek  $\beta$ -hidrogénnel. Ennek a hidrogénnek az eliminációja pedig megnehezítheti a reakció kivitelezését [13, 48]. Zhou és munkatársai Pd/dppf katalizátor alkalmazásával dolgoztak ki eljárást primer/szekunder alkil-halogenidek és sztirolszármazékok egyszerű körülmények között véghezvihető, jó hozammal lejátszódó kapcsolására (**13. ábra**) [48].



**13. ábra:** Szekunder alkil-halogenid kapcsolási reakciója sztirolszármazékokkal

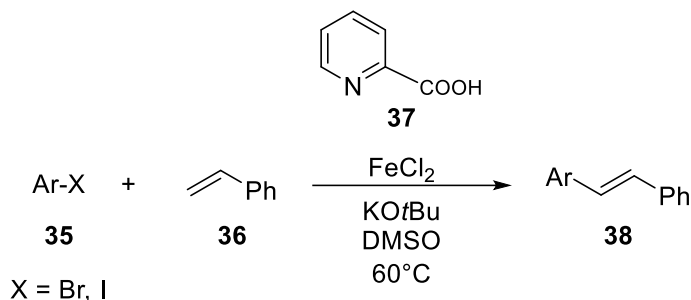
Korábban a rossz hozamok vagy a nehezen kezelhető reagensek használata nagyobb kihívást jelentett a kívánt *transz*- $\beta$ -alkilsztirol származékok Heck típusú reakcióval történő előállítására.

Az olefin szubsztrátok leggyakrabban egyetlen elektronszívó csoporttal szubsztituált terminális alkének [12]. Ezen kívül diszubsztituált, és akár triszubsztituált származékok is reakcióba vihetők, viszont a reakció sebessége csökken az alkén szubsztituáltsági fokának növekedésével [13]. A kapcsolási reakció – adott körülmények között – sokféle funkciós csoporttal szemben toleráns, nagyon gyakran különböző akrilsav/karbonsav származékokat alkalmaznak a kapcsolási reakciókban [12]. Példaként említhető a metil-akrilát, melynek reakciókészsége az elektronszegénységének köszönhető. Az elektronban szegény kettős kötéssel rendelkező alkéneken kívül mára már a kevésbé jó szubsztrátnak számító elektronban gazdag kettős kötésű telítetlen vegyületek is reakcióba vihetők [12].

Ahogy már fentebb említésre került, a klasszikus Heck kapcsolás során a palládium katalizátorok a legelterjedtebbek, és sokféle Pd(II) illetve Pd(0) prekatalizátor alkalmazása ismert az irodalomban. Ezek a komplexek kereskedelmi forgalomban kaphatók, kezelhetőségük azonban változó. A leggyakoribb – és legolcsóbb – Pd(II) katalizátor a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , ami levegőn stabil

vegyület, ezzel megkönnyítve szintetikus felhasználását. Ezzel szemben bizonyos Pd(0) komplexek (például Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) csak inert atmoszféra alatt tarthatók el, így a velük való munkavégzés nagyobb körütekintést igényel [11].

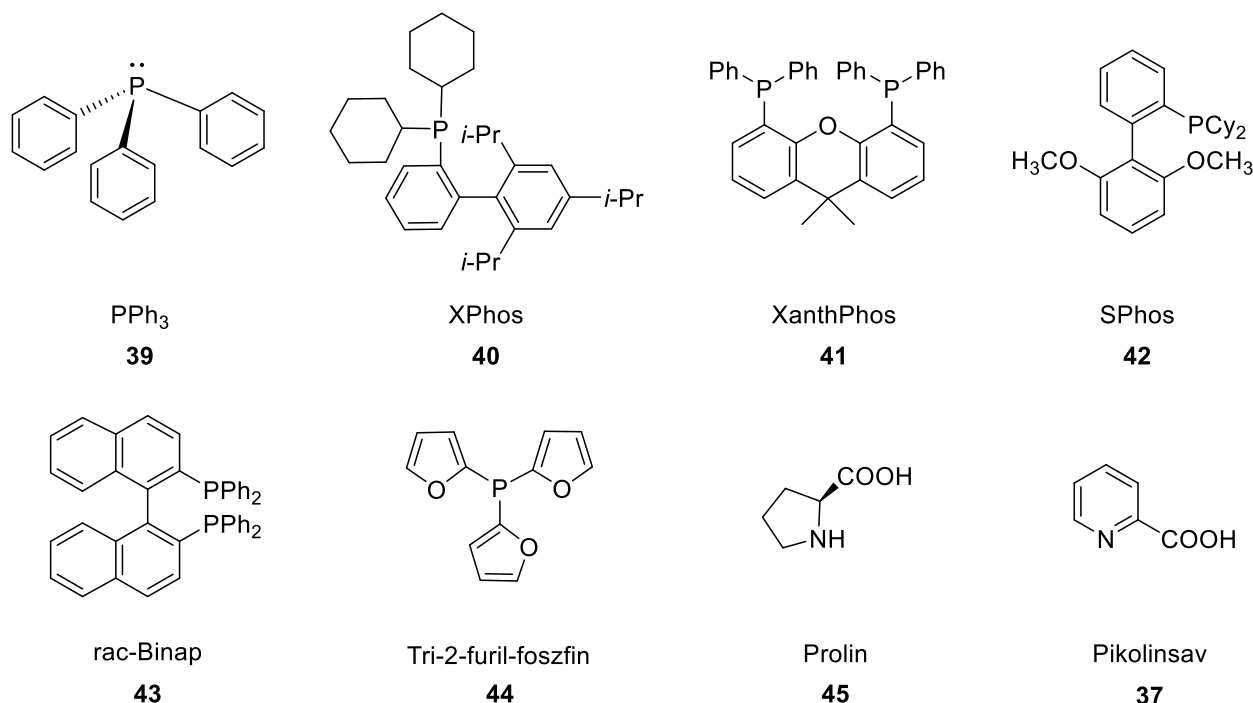
A Heck reakciót számos egyéb fém is katalizálhatja, amelyek gazdaságosabb és/vagy „zöldebb” alternatívái lehetnek a palládiumnak. Mn, Ru, Ni, Pt, Co, Rh, Ir, Cu és Fe vegyületekkel már sikeresen helyettesítették a palládiumot [15, 46]. Ezen fémek közül a réz és vas sók alkalmazása a leginkább költséghatékony.



**14. ábra:** Fe-katalizált Mizoroki-Heck reakció

Loska és munkatársai a könnyen hozzáférhető FeCl<sub>2</sub> katalizátor segítségével végezték el sztirolszármazékok (36) Mizoroki-Heck kapcsolási reakcióját (14. ábra) rövid reakcióidő alatt, enyhe körülmények között [46]. Még a Heck reakciókban általánosan használt, toxikus foszfin ligandumokat is lecserélték, és pikolinsav (37) jelenlétében jó hozammal nyerték a 38 arilezett termékeket.

A Heck kapcsolási reakciókban leggyakrabban alkalmazott ligandumok az akirális és királis foszfin ligandumok, melyekből néhány példa az 15. ábrán [49] látható. Ismert azonban már foszfin mentes kapcsolási reakció is, vagy alkalmazható ligandumként például a prolin (45) és a pikolinsav (37), de a legtöbb szubsztrát esetén a PPh<sub>3</sub> (39) bizonyult a legmegfelelőbbnek [11, 15, 46].



**15. ábra:** Heck kapcsolási reakcióban használatos ligandumok

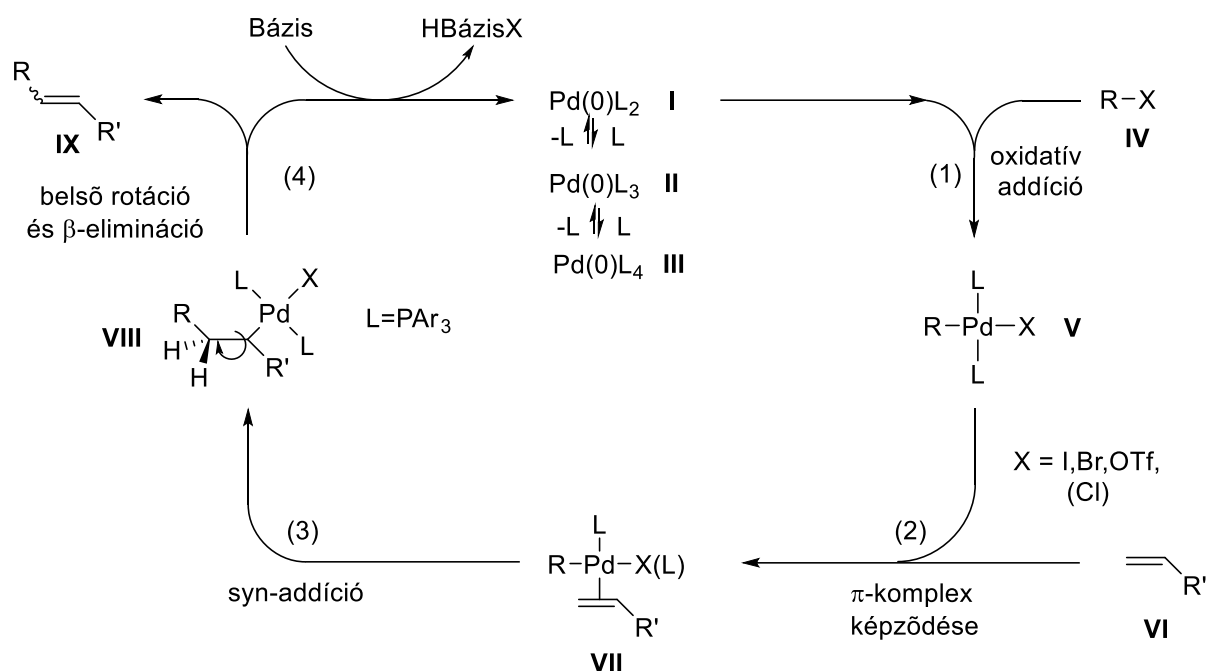
Számos szervetlen és szerves bázis használható a Heck reakcióban, ezek a teljesség igénye nélkül például a NaOAc, NaHCO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CaCO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, *n*-Bu<sub>3</sub>N, DBU. Ezek közül az egyik leggyakrabban alkalmazott bázis a K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [13]. Általánosan használt oldószerek közé tartozik a THF, DMF, DMA, CH<sub>3</sub>CN [11, 15]. Bizonyos esetekben toluolt is alkalmaztak, illetve volt már példa Heck kapcsolási reakcióra vizes, vagy akár oldószermentes közegben is [12].

Egyéb reakciókörülmények tekintetében a klasszikus fűtési módszerek mellett mikrohullámú fűtést is alkalmaznak, sőt számos példa van az irodalomban, ahol nagy nyomás alkalmazása volt szükséges [12, 15].

## 2.5. Heck reakció mechanizmus

A reakció mechanizmusa az alkalmazott reakciókörülménytől függően lehet semleges vagy kationos, a reaktivitás pedig függ a távozó csoporttól, illetve a vinil rendszer töltéssűrűségétől [11, 12, 15].

Az 1970-ben javasolt katalitikus Heck mechanizmus, mely a Pd(0)/Pd(II) redox-rendszeren alapul, általánosan elfogadott, bár vannak még meg nem magyarázott részei. Újabban felmerült a lehetősége egy teljesen más katalitikus ciklusnak, amely a Pd(IV)-komplexekeket nevezi meg kulcs-köztitermékeknek [12].

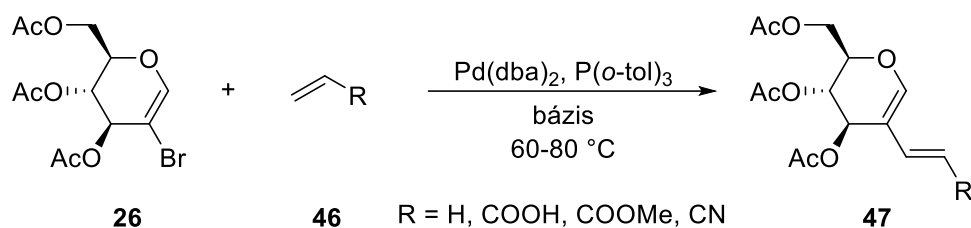


16. ábra: Pd-katalizált Heck reakció mechanizmusa

A tradicionális intermolekuláris Heck katalitikus ciklus (neutrális) négy diszkrét reakciót és számos köztterméket foglal magában. Első lépésként az aktív katalizátor ( $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ ) *in situ* generálódása történik meg a reakcióelegyben a  $\text{Pd}(\text{II})$  sóból vagy a  $\text{Pd}(0)$  komplexből. A  $\text{Pd}(\text{II})$  vegyületek  $\text{Pd}(0)$  prekursorokként viselkednek, és közvetlen redukciójuk az alkén, a bázis, a ligandum vagy az oldószer által játszódik le [12]. Miután kialakult az aktív katalizátor, az elektrofil szubsztát ( $\text{RX}$ ) oxidatív addíciója megy végbe a  $\text{Pd}(0)$ -ra (16. ábra, (1) folyamat), ezáltal létrehozva a  $\text{RPdL}_2\text{X}$  adduktot. Második lépésként semleges vagy pozitívan töltött  $\pi$ -komplex képződik az egyik ligandum alkénre történő cseréjével. Harmadik lépésként, az úgynevezett karpalladáás során egy instabil  $\sigma$ -organopalládium komplex keletkezik. A reakció regioszelektivitását mind a szterikus, mind elektornikus tényezők befolyásolják. Végezetül egy rotációt követő  $\beta$ -elimináció játszódik le (16. ábra, (4) folyamat), abban az esetben, ha van  $\beta$ -hidrogén, aminek eredményeként kialakul a kapcsolt Heck termék. A katalitikus ciklus lezárásaként a bázis újra generálja az aktív  $\text{Pd}(0)$ -t egy hidridopalládium komplexből [11, 12, 15].

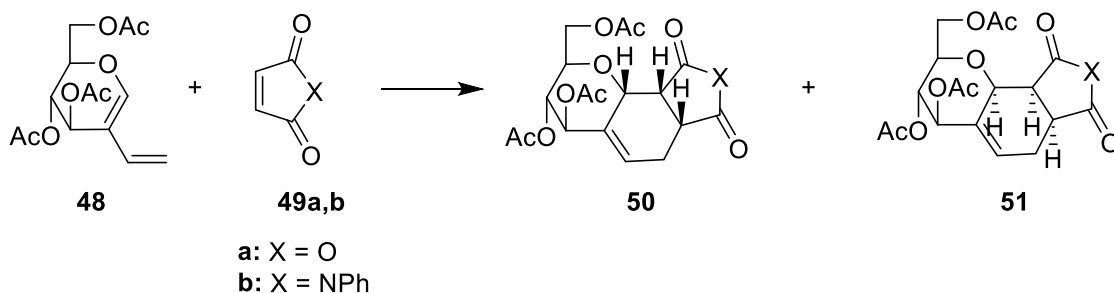
## 2.6. Heck reakció szénhidrátszármazékokkal

Hayashi és munkatársai [16] a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-bróm-D-glükálból (26) kiindulva Heck reakcióval (17. ábra) állították elő a 47 szénhidrát-dién származékokat. A kapcsoláshoz  $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$  katalizátorrendszert alkalmaztak, és közepes, valamint kiváló hozammal kapták az 47 diéneket mely származékok reakcióit Diels-Alder reakcióban tanulmányozták (18. ábra).



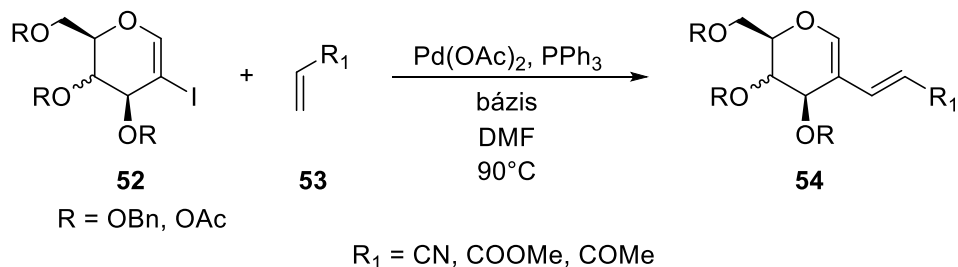
**17. ábra:** 3,4,6-Tri-O-acetil-2-bróm-D-glükál Pd-katalizált Heck kapcsolási reakciója

Maleinsavanhidrid (**49a**) illetve *N*-fenilmaleimid (**49b**) dienofilek jelenlétében elvégezve a cikloaddíciós reakciókat, jó hozammal nyerték a várt diasztereomerek (**50** és **51**) keverékét [16].



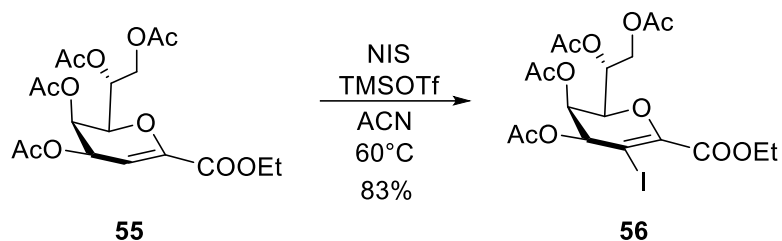
**18. ábra:** Cikloaddíciós reakció maleinsavanhidrid és *N*-fenilmaleimid dienofilek jelenlétében

A 2-brómglikálokon kívül a jódzott származékok is jó szubsztrátjai a Heck kapcsolásnak. Dharuman és munkatársa [3] tri-*O*-benzil-2-jódglükált reagáltattak metil-akriláttal, Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> és Et<sub>3</sub>N felhasználásával acetonitrilben. Bár képződött a várt kapcsolt termék, a reakció 2 teljes napot vett igénybe. Az oldószert DMF-re cserélve a reakciósebesség növekedett, és 3 óra alatt 85%-os hozammal képződött a reakciótermék. A körülmények további változtatásával a legjobb reagenskombinációnak a Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF rendszert találták. Az éter típusú védőcsoporton kívül észter típusú védőcsoportok is jól alkalmazhatóak ebben a reakcióban, a tri-*O*-acetyl-2-jód glükálok is kiváló hozammal, rövid reakcióidő alatt reagáltak metil-akriláttal (**19. ábra**). A perbenzilezett glükálokhoz képest ezekben a reakciókban Et<sub>3</sub>N-t használtak bázisként.



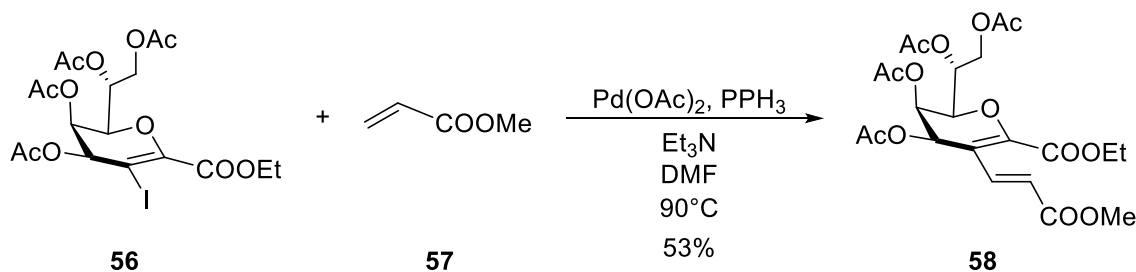
**19. ábra:** 2-jódglükálok Heck kapcsolási reakciója

Fan és munkatársai az **55** Kdo glikálból kiindulva tettek kísérletet C-3 elágazó származékok szintézisére. A **56** 3-jód-Kdo-glikált a **20. ábrán** látható módon, NIS/TMSOTf/ACN rendszerben 60°C-on 90%-os hozammal állították elő.



**20. ábra:** 3-jód-Kdo glikál előállítása

Kapcsoló partnerként metil-akrilátot alkalmaztak, a további reagensek pedig Pd(OAc)<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub> és Et<sub>3</sub>N voltak. A **58** elágazó termék közepes hozammal keletkezett a reakcióban [50].



**21. ábra:** 3-jód-Kdo-glikál Heck reakciója metil-akriláttal

### 3. Saját kísérleti munka

#### 3.1. Célkitűzés

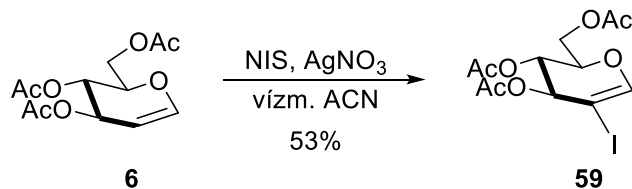
Kutatómunkám céljaként fogalmaztuk meg a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) előállítását, és a haloglikál Heck-típusú kapcsolási reakciójának tanulmányozását metil-akriláttal. Munkám további célja a reakciókörülmény optimalizálása volt, mely magában foglalta az alkalmazott katalizátor, ligandum, bázis és oldószer hatásának a vizsgálatát is.

#### 3.2. 2-Jódglükólok előállítása

A Dharuman és munkatársa által kidolgozott módszer alapján a 2-haloglikálok egyszerűen előállíthatók a megfelelő glikálból kiindulva *N*-haloszukcinimid és ezüst-nitrát használatával

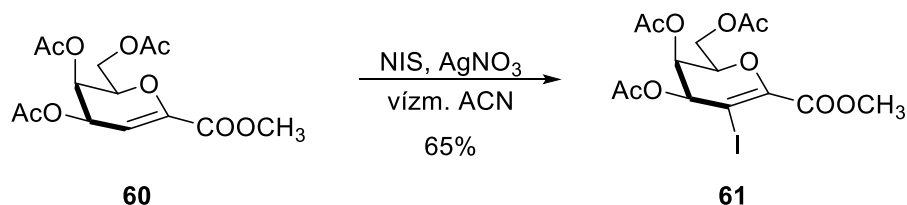
vízmentes acetonitrilben [3]. Ezt az irodalmi körülményt alapul véve állítottuk elő munkánk során a szükséges 2-jódglükálokat.

Mivel az 1-C-szubsztituált glükálok kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, hanem a laboratóriumunkban kidolgozott módszer szerint, többlépéses szintézissel állítjuk elő őket [18, 36-40], ezért a kereskedelmi forgalomban kapható 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükálból (**6**) kiindulva előállítottuk a **59** 2-jód származékot (**22. ábra**), amit jó hozammal kaptunk (53%) és ezt használtuk a reakciók reprodukciójához, és a kezdeti optimáláshoz.



**22. ábra:** 2-jódglükál előállítása az irodalmi körülmények alapján

A 1-C-szubsztituált glükálokból kiindulva a laboratóriumunkban sikeresen elvégezték korábban a megfelelő 2-jód származékok szintézisének optimálását [51, 52], és a szubsztituátlan glükálokhoz képest az ezüst-nitrát mennyiségét katalitikusról (0,2 ekvivalens) sztöchiometrikusra növelve (1 ekvivalens), valamint a felhasznált *N*-jódzuccinimid mennyiségét is 1,2 ekvivalensről 2 ekvivalensre változtatva 5,5 óra alatt 65%-os hozammal kaptuk a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát)-ot (**61**) (**23. ábra**).



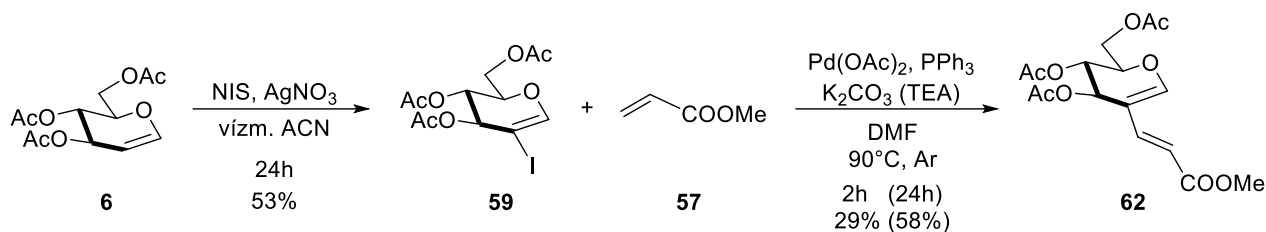
**23. ábra:** 2-jódglükálok előállítása 1-C-szubsztituált glükálokból kiindulva

### 3.3. 3,4,6-Tri-*O*-acetyl-2-jód-D-galaktál-hangyasav-metilészter (**61**) Heck-típusú kapcsolási reakciója metil-akriláttal (**57**)

A 2-haloglikálok Heck reakciója nem ismeretlen az irodalomban, 2-bróm [16] és 2-jódglükálokból [3] kiindulva egyaránt előállíthatók a C-2 elágazó szénhidrátszármazékok. A glükálok egy szűkebb körét alkotó 1-C-szubsztituált glükálok reakciójára, korlátozottan ugyan, de szintén találhatunk példát az irodalomban [50].

Kísérleteink megkezdésekor szerettük volna reprodukálni az irodalmi körülményeket [3, 50], így a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-jód-D-glükál (**59**) és metil-akrilát (**57**) reakcióját tanulmányoztuk.

Az **24. ábrán** látható reakciót sikeresen megismételtük, azonban a közleményben szereplő hozamokat nem sikerült elérnünk sem  $K_2CO_3$ , sem TEA alkalmazása esetén, feltételezésünk szerint a reakció extrakciós feldolgozása során történt ez az anyagveszteség.



**24. ábra:** 2-jód-3,4,6-tri-O-acetil-D-glükál kapcsolása metil-akriláttal

A szubsztituátlan származék Heck reakciója után megkezdtük a metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) (**61**) kapcsolási reakciójának a vizsgálatát. Azért erre a származéokra esett a választásunk, mert a kutatócsoportunkban vizsgált kapcsolási reakciókban ez a vegyület bizonyult a legreaktívabb szubsztrátnak.

Elsőként a **6** vegyület esetén is alkalmazott irodalmi körülményt [3] alkalmazva,  $Pd(OAc)_2/PPh_3/K_2CO_3/DMF$  használatával végeztük el a **61** jódgalaktál kapcsolását metil-akriláttal (**57**). A reakció vékonyrétegkromatográfiás követése során 1,5 óra elteltével a kiindulási anyag teljes átalakulását tapasztaltuk (**1. táblázat, 1. sor**), és extrakciós feldolgozást, valamint oszlopkromatográfiás tisztítást követően 37%-os hozammal sikerült izolálnunk a **63** terméket.

Abban az esetben, ha a bázist  $Cs_2CO_3$ -ra cseréltük (**1. táblázat, 3. sor**), akkor az extrakciós feldolgozást követően csak minimális mennyiségű nyersteget izoláltunk, így a továbbiakban ezen feldolgozási lépés kihagyása mellett döntöttünk, és a reakcióelegyeket rotációs vákuumbepárló készüléken oldószermentesre pároltuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

A feldolgozási lépés elhagyásával a fenti két reakció hozamát sikerült növelnünk (62% és 13%, **1. táblázat, 2. 4. sor**), azonban a  $Cs_2CO_3$  (13%) még így sem bizonyult a megfelelő bázisnak ehhez az átalakításhoz.

Az alkalmazott bázisok körét kiterjesztettük a karbonátokon kívül különböző aminokra is (TEA, py, DBU, **1. táblázat, 5-7. sor**), azonban csak a trietil-amin esetén tudtuk megközelíteni a  $K_2CO_3$  alkalmazásakor tapasztalt hozamot, de a reakcióidő jelentősen megnőtt (1,5 óra helyett 24 óra lett), így a további kísérleteinkhez a  $K_2CO_3$ -ot választottuk bázisnak.

A reakciókörülmény optimalizálása során a bázis cseréjén kívül tanulmányoztuk a katalizátor és a ligandum változtatásának a hatását a reakció hozamára. Mint az az **1. táblázatban** látható,

három különböző, Pd(II) és Pd(0) katalizátor jelenléte mellett végeztük el a Heck reakciót, míg az irodalmi körülményben alkalmazott PPh<sub>3</sub>-t egyéb foszfin ligandumra cseréltük.

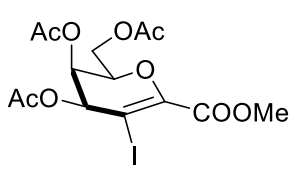
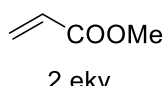
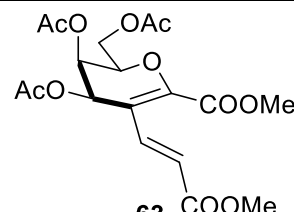
Összevetve a reakcióidőket és hozamokat, a Pd(OAc)<sub>2</sub> katalizátor tűnt a megfelelőnek ehhez a reakcióhoz, és a ligandumok közül végül az SPhost választottuk (**1. táblázat, 10. sor**). Bár reakcióidő terén az XPhos ligandum (0,5 óra) felülmúlta az SPhost (1 óra), azonban a reakció hozama nagyobb volt az SPhos (83%) esetén, mint azt az XPhos esetén tapasztaltuk (70%).

A palládium forrás cseréjével a reakció hozamát nem sikerült növelnünk. A Pd(0) formát tartalmazó Pd(dba)<sub>2</sub> katalizátort alkalmazva ugyanazon reakció idő alatt, mint a Pd(OAc)<sub>2</sub> esetén (**1. táblázat, 10. és 15. sor**), teljes konverzió mellett kismértékben csökkent az izolált termék hozama (75%). Így további kísérleteinkhez a Pd(OAc)<sub>2</sub>-ot választottuk.

Az optimalizálás utolsó lépéseként a megfelelő oldószert szeretnénk volna megtalálni. Az előző reakciók oldószereként DMF-et használtunk, ami egy dipoláris aprotikus oldószer, azonban magas forráspontja megnehezíti a reakcióelegy bepárlását. A reakciókat elvégeztük 1,4-dioxánban és toluolban is, azonban egyik esetben sem tapasztaltunk teljes átalakulást még 24 óra alatt sem.

Mindkét oldószer esetén hasonló konverzió értékeket (~ 70%) tapasztaltunk (**1. táblázat, 16-17. sor**), toluolban azonban nagyobb korrigált hozammal keletkezett a **63** termék, mint dioxánban. Ezen eredmények tükrében az *N,N*-dimetilformamidot választottuk ki a Heck reakció oldószereként – még a magas forráspontja ellenére is – mivel a reakció sebessége messzemenően ebben az oldószerben a legnagyobb.

**1. táblázat:** 2-jód-galaktál-hangyasav-metilészter kapcsolási reakciójának optimalizálása

| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>61</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>+</p>  <p><b>57</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>0,1 ekv. katalizátor<br/>0,2 ekv. ligandum<br/>2 ekv. bázis</p> <p>oldószer<br/>90°C, Ar</p> <p>→</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>63</b></p> </div> </div> |                                                    |                       |                                    |            |          |            |                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------|----------|------------|------------------------|
| Sorsz.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Katalizátor                                        | Ligandum              | Bázis                              | Oldószer   | Idő (h)  | Konv. (%)  | Hozam (%) <sup>b</sup> |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 1,5      | 100        | 37 <sup>a</sup>        |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 1,5      | 100        | 62                     |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | DMF        | 2        | 100        | - <sup>a</sup>         |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>    | DMF        | 1,5      | 100        | 13                     |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | TEA                                | DMF        | 24       | 100        | 56                     |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | py                                 | DMF        | 24       | 25         | 11 <sup>c</sup>        |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | PPh <sub>3</sub>      | DBU                                | DMF        | 1,5      | 100        | 32                     |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | PPh <sub>3</sub>      | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 3,75     | 100        | 37                     |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | XPhos                 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 0,5      | 100        | 70                     |
| <b>10</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>                         | <b>SPhos</b>          | <b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b> | <b>DMF</b> | <b>1</b> | <b>100</b> | <b>83</b>              |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | tri-(2-furil)-foszfin | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 1        | 100        | 68                     |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | XanthPhos             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 0,5      | 100        | 72                     |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | (±)-Binap             | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 2,5      | 100        | 37                     |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | BDPF                  | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 14       | 100        | 18                     |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(dba) <sub>2</sub>                               | SPhos                 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | DMF        | 1        | 100        | 75                     |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | SPhos                 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | dioxán     | 24       | 72         | 70 <sup>c</sup>        |
| 17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pd(OAc) <sub>2</sub>                               | SPhos                 | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>     | Toluol     | 24       | 74         | 95 <sup>c</sup>        |

<sup>a</sup>extrakciós feldolgozás; <sup>b</sup>izolált hozam; <sup>c</sup>korrigált hozam

## 4. Kísérleti rész

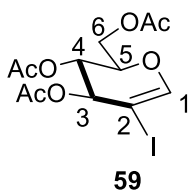
### 4.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek

A reakciók során alkalmazott reagenseket, valamint az oldószereket a Sigma-Aldrich (vízm. dioxán), a Carbosynth, a TCI, az Alfa Aesar, a Molar Kft, valamint a Novochem Kft szállította. Az oldószereket az esetleges szennyeződések elkerülése végett felhasználás előtt további desztillációval tisztítottuk. Az acetonitrilt  $P_2O_5$ -ről desztilláltuk és 4Å molekulaszita felett tároltuk. A toluolt extrakciós tisztítást és szárítást követően desztilláltuk és nátrium drót felett tároltuk. A reagensek esetében további tisztítási eljárásokat nem alkalmaztunk. A reakciókhoz szükséges argon gázt a Linde cégtől vásároltuk. Az NMR mérések esetén használt deuterált oldószereket az VWR Chemicals cég biztosította.

### 4.2. Általános kísérleti módszerek

Az analitikai vékonyrétegkromatográfiás vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck) lemezt, az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz Kieselgel 60 (Molar) szilikagélt használtunk. A vékonyréteg kromatogramokat kénsavas előhívószerrel (ánizsaldehid/cc.  $H_2SO_4$ /etanol majd hevítés), valamint UV-fénnyel (254 nm) tettük láthatóvá. A vegyületek forgatóképességét Jasco P-2000 Polariméterrel határoztuk meg 25 °C-on. Az 1D- ( $^1H$  NMR és  $^{13}C$  NMR (jmod)) és 2D (COSY, HSQC, HMBC) NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz, Bruker Avance I 400 MHz és Bruker Avance II 500 készülékkel vettük fel  $CDCl_3$  oldószerben, TMS belső standard jelenlétében. A csatolási állandó értékeit ( $J$ ) Hz-ben, a kémiai eltolódások értékeit ( $\delta$ ) ppm-ben adtuk meg. A nagy felbontású tömegspektrumokat Bruker maXis II UHR ESI-TOF MS készülékkel vették fel pozitív üzemmódban, a GC-MS méréseket Agilent Technologies 7890A GC System és Agilent Technologies 5975C inert MSD készülékekkel végezték.

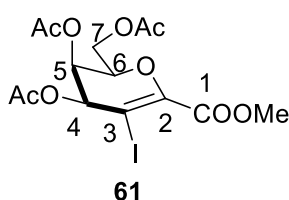
### 4.3. 3,4,6-Tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitol (59)



Kihevített nyomásálló csőben 3 ml vízmentes acetonitrilt argon átbuborékolásával oxigénmentesítettünk, majd oldottunk benne 300 mg (1,1 mmol, 1 ekvivalens) 3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enitolt (6), hozzáadtunk 37,4 mg (0,22 mmol, 0,2 ekvivalens)  $AgNO_3$ -ot és 298 mg (1,3 mmol, 1,2 ekvivalens) NIS-et, majd argonnal átöblítettük és lezártuk a reakcióedényt. A halványsárga reakcióelegyet 80°C-os olajfürdőben kevertettük a kiindulási anyag teljes

átalakulásáig (VRK eluens: hexán : etil-acetát = 1:1). Kevertetés közben sárga csapadék képződését figyeltük meg, és a reakció előrehaladtával az elegy egyre élénkebb sárga színű lett. 24 órás reakcióidő után, a reakcióelegyet Celite-ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : etil-acetát = 8:1) 234 mg (53%) színtelen szirupot kaptunk ( $R_f = 0,54$ , hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2,08; 2,09; 2,12 (s; 3 x 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 4,16–4,24 (m; 1H); 4,37–4,46 (m; 2H); 5,24 (dd;  $J = 6,9; 5,0$  Hz; 1H; H-4); 5,51 (d;  $J = 5,1$  Hz; 1H; H-3); 6,79 (s; 1H; H-1). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [3].

#### 4.4. Metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) (61)



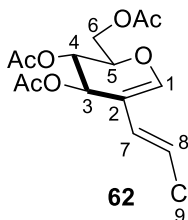
Kihevített nyomásálló csőben 5 ml vízmentes acetonitrilt argon átbuborékolásával oxigénmentesítettünk, majd oldottunk benne 200 mg (0,61 mmol, 1 ekvivalens) metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-lixo-hept-2-enonoát)-ot (**60**), hozzáadtunk 104 mg (0,61 mmol, 1 ekvivalens)  $\text{AgNO}_3$ -ot és 272 mg (1,21 mmol, 2 ekvivalens) NIS-et, majd argonnal átöblítettük és lezártuk a reakcióedényt. A halványsárga reakcióelegyet  $80^\circ\text{C}$ -os olajfürdőben kevertettük a kiindulási anyag teljes átalakulásáig (VRK eluens: toluol : etil-acetát = 4:1). Kevertetés közben sárga csapadék képződését figyeltük meg, és az elegy egyre élénkebb sárga színű lett. 5,5 órás reakcióidő után, a reakcióelegyet Celite-ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : etil-acetát = 8:1) 179 mg (65%) fehér amorf anyagot kaptunk ( $R_f = 0,23$ , toluol : etil-acetát = 4:1).  $[\alpha]_D = +20,3373$  ( $c = 0,168$ ; DKM)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 2,09; 2,11; 2,13 (s, 3 x 3H;  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 3,86 (s; 3H;  $\text{CH}_3\text{OCO}$ ); 4,25 (dd;  $J = 11,7; 6,1$  Hz; 1H; H-7); 4,31 (dd;  $J = 11,8; 6,9$  Hz; 1H; H-7'); 4,53 (ddt;  $J = 7,1; 6,1; 1,4$  Hz; 1H; H-6); 5,46 (dd;  $J = 4,7; 1,7$  Hz; 1H; H-5); 5,69 (dd;  $J = 4,7; 1,1$  Hz; 1H; H-4).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta(\text{ppm})$ : 20,54; 20,59; 20,68 (3 x  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 52,86 ( $\text{C}^1\text{OOCH}_3$ ); 60,96 (C-7); 63,87; 68,55; 74,16 (C-4 – C-6); 73,35 (C-3); 146,16 (C-2); 161,84 (C-1); 169,62; 169,90; 170,36 (3 x C=O). ESI-HRMS pozitív mód: számított  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{INaO}_9^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$ : 478,9809; detektált: 478,9810.

#### 4.5. Általános előírat Heck kapcsolási reakcióhoz

Kihevített, argonnal átöblített Schlenk-edényben 1 ml vízmentes oldószerben feloldottuk a katalizátort (0,1 ekv.) és a ligandumot (0,2 ekv.), majd  $90^\circ\text{C}$ -os olajfürdőben kevertettük, míg az

oldat be nem sötétült. Ezután hozzáadtuk a glikált (50,0 mg), a metil-akrilátot (2 ekv.), és – a szükség esetén kihevített – bázist (**A módszer:** 2 ekv. Et<sub>3</sub>N; **B módszer:** izzított K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). További 0,5 ml oldószert adtunk a reakcióelegyhez, és argon atmoszféra alatt 90°C-on kevertettük az elegyet. A reakció előrehaladását vékonyrétegkromatográfiával követük, és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően vagy 24 óra elteltével, az oldószert rotációs vákuumbepárló készülék segítségével eltávolítottuk, majd a maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

#### 4.5.1. Metil-[3-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-arabino-hex-1-enitol-2-il)propenoát (62)

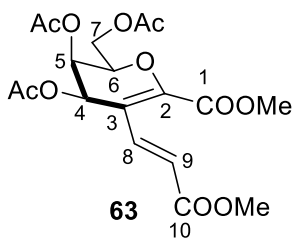


Az **A módszer** szerint 50,1 mg (0,126 mmol, 1 ekv.) 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitolból (**59**) kiindulva 2,8 mg (0,0125 mmol, 0,1 ekv.) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 6,6 mg (0,025 mmol, 0,2 ekv.) PPh<sub>3</sub>, 22,5 μl (0,25 mmol, 2 ekv.) metil-akrilát és 35 μl (0,25 mmol, 2 ekv.) TEA felhasználásával, 24 órás reakciót követően a nyerstermék

oszlopkromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : etil-acetát = 4:1) 26 mg (58%) barna szirupos anyagot (**62**) kaptunk ( $R_f$  = 0,20, hexán : etil-acetát = 2:1). <sup>1</sup>H NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 2,09; 2,10; 2,11 (s; 3 × 3H; CH<sub>3</sub>CO); 3,73 (s; 3H; OCH<sub>3</sub>); 4,19 (dd;  $J$  = 11,6; 3,8 Hz; 1H; H-6); 4,46 (dd;  $J$  = 11,6; 7,6 Hz; 1H; H-6'); 4,49 – 4,56 (m; 1H; H-5); 5,17 (t;  $J$  = 3,4 Hz; 1H; H-4); 5,60 (d;  $J$  = 2,2 Hz; 1H; H-3); 5,64 (d;  $J$  = 15,9 Hz; 1H; H-8); 7,00 (s; 1H; H-1); 7,22 (d;  $J$  = 15,9 Hz; 1H; H-7). A spektrális adatok megegyeznek az irodalomban közöltekkel [3].

A **B módszer** alapján 50,1 mg (0,126 mmol, 1 ekv.) 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitolból (**59**) kiindulva 2,9 mg (0,0129 mmol, 0,1 ekv.) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 6,6 mg (0,025 mmol, 0,2 ekv.) PPh<sub>3</sub>, 22,5 μl (0,25 mmol, 2 ekv.) metil-akrilát és 25,4 mg (0,18 mmol, 2 ekv.) kihevített K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> felhasználásával, 2 órás reakciót követően a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : etil-acetát = 4: ) 13 mg (29%) barna szirupos anyagot (**62**) kaptunk ( $R_f$  = 0,32, hexán : etil-acetát = 2:1).

#### 4.5.2. Metil-{4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-[(E)-2-metoxikarboniletenil]-D-lixo-hept-2-enonoát} (63)



Az általános előírat szerint 50,7 mg (0,11 mmol, 1 ekv.) metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát)-ból (**61**) kiindulva, 2,6 mg (0,01 mmol, 0,1 ekv.) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 9,0 mg (0,02 mmol, 0,2 ekv.) SPhos, 19,9 µl (0,22 mmol, 2 ekv.) metil-akrilát és 30,3 mg (0,22 mmol, 2 ekv.) kihevített K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> felhasználásával 1 órás reakcióidő mellett, a

nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítását követően (eluens: hexán : etil-acetát = 2:1) 38,4 mg (83%) barna szirupos anyagot (**63**) kaptunk ( $R_f = 0,36$ , hexán : etil-acetát = 1:1).  $[\alpha]_D = -17,9577$  ( $c = 0,284$ ; DKM). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 2,08 (s; 3H; CH<sub>3</sub>CO); 2,11 (s; 2 x 3H; CH<sub>3</sub>CO); 3,75 (s; 3H; CH<sub>3</sub>OCO); 3,91 (s; 3H; CH<sub>3</sub>OCO); 4,31 (dd;  $J = 12,2$ ; 3,8 Hz; 1H; H-7); 4,46 (dd;  $J = 12,2$ ; 8,3 Hz; 1H; H-7'); 4,55 (dt;  $J = 7,8$ ; 3,7 Hz; 1H; H-6); 5,46 (t;  $J = 4,2$  Hz; 1H; H-5); 5,74 (d;  $J = 16,1$  Hz; 1H; H-9); 5,98 (d;  $J = 4,6$  Hz; 1H; H-4); 8,01 (d;  $J = 16,1$  Hz; 1H; H-8). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 20,51; 20,54; 20,80 (3 x CH<sub>3</sub>CO); 51,76 (C<sup>10</sup>OOCH<sub>3</sub>); 53,11 (C<sup>1</sup>OOCH<sub>3</sub>); 61,03 (C-7); 62,13 (C-4); 64,25 (C-5); 73,79 (C-6); 113,79 (C-3); 118,88 (C-9); 137,61 (C-8); 147,14 (C-2); 161,80 (C-1); 166,93 (C-10); 169,56; 170,05; 170,58 (3 x C=O). GC-MS: számított C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub><sup>+</sup> [M]<sup>+</sup>: 414,1; detektált: 414,1.

## 5. Összefoglalás

Kutatómunkánk célja a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) (**61**) Heck kapcsolási reakciójának tanulmányozása volt metil-akriláttal Pd-katalizátor jelenlétében.

A metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-lixo-hept-2-enonoát) (**60**) jódozása az újraoptimalizált szubsztituálatlan glikálok jódozása szerint történt, 65%-os kitermeléssel nyerve a kívánt szubsztituált jódglikált.

A Heck kapcsolási reakciók tanulmányozását először az irodalmi körülmény reprodukciójával kezdtük, 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhidro-2-dezoxi-2-jód-D-arabino-hex-1-enitolt (**59**) használva. A kapcsolt terméket TEA bázis esetén 24 óra alatt, 58%-os hozammal izoláltuk, míg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jelenlétében teljes konverziót figyeltünk meg mindössze 2 órás reakcióidő elteltével, azonban csak 29%-os hozammal kaptuk a **62** származékot.

Az 1-C-szubsztituált glikálok közül a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonoát) (**61**) kapcsolási reakcióját vizsgáltuk K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bázissal, amikor is a kiindulási anyag teljes konverzióját tapasztaltuk 2 óra elteltével, azonban a kapcsolt termék hozama csak közepes volt az extrakciós lépés és az oszlopkromatográfiás tisztítás után. A feldolgozási módszer változtatásával, az extrakciós lépést elhagyva a reakcióelegyet csak vákuumban bepároltuk, és az oszlopkromatográfiás tisztítást követően a várt terméket (**63**) jó hozammal (62%) kaptuk.

A reakciókörülmény optimalizálása során kísérleteket végeztünk a bázis, a katalizátor, a ligandum és az oldószer cseréjével is, és a várt kapcsolt terméket (**63**) jó hozammal (83%) sikerült izolálni K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos/DMF-ot alkalmazva.

## 6. Summary

The goal of our research was the synthesis of methyl (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-3-iodo-D-lixo-hept-2-enonoate) (**61**) and to study its Heck coupling reaction with methylacrylate in the presence of Pd-catalyst.

The iodination of methyl (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-D-lixo-hept-2-enonoate) (**60**) was based on the reoptimized iodination procedure of non-substituted glycals, and the desired iodoglycal (**61**) was isolated in good yield (65%).

The study of Heck coupling reactions was started by reproducing the literature conditions, using commercially available 3,4,6-tri-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-2-iodo-D-arabinohex-1-enitol (**59**) as starting material. The coupled product was isolated in 58% using TEA as a base after 24 hours. Using K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, we observed total conversion of starting compounds after 2 hours, but the coupled product (**62**) could be isolated only in moderate yield (29%).

Firstly, the coupling reaction of methyl (4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-3-iodo-D-lixo-hept-2-enonoate) (**61**) was performed with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and total conversion of starting compound was observed after 2 hours, but the coupled product (**63**) was isolated only in moderate yield after extraction and column chromatography. We modified the workup procedure, and the reaction mixture was only concentrated in vacuum before purification, which resulted in increasing of the yield from 37% to 62%.

We optimized the reaction circumstances by changing of base, catalyst, ligands and solvents and we found, that the desired product (**63**) could be isolated in good yield (83%) using K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Pd(OAc)<sub>2</sub>/SPhos/DMF at 90 °C.

## 7. Irodalomjegyzék

- [1] Varki, A. *Glycobiol.* **1993**, *3*, 97-130.
- [2] Varki, A. *Glycobiol.* **2017**, *27* (1), 3-49.
- [3] Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1172-1175.
- [4] Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 7055-7057.
- [5] Xu, Y.; Wang, W.; Cai, Y.; Yang, X.; Wang, P. G.; Zhao, W. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 46662-46665.
- [6] Jackman, J. E.; Fierke, C. A.; Tumeyi, L. N.; Pirrung, M.; Uchiyama, T.; Tahir, S. H.; Hindsgaul, O.; Raetz, C. R. H. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 11002-11009.
- [7] Hang, H. C.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1242-1243.
- [8] Yin, J.; Linker, T. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2351-2362.
- [9] Hussain, N.; Hussain, A. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 34369-34391.
- [10] Fischer, E.; Zach, K. *Sitzber. kgl. preus & Akad. Wiss.* **1913**, *16*, 311-317.
- [11] Link, J. T. The intramolecular Heck reaction, in: L. E. Overman (Ed.) *Organic Reactions*, Vol 60, John Wiley and Sons, Inc., **2002**, Chapter 2.
- [12] Larhed, M.; Hallberg, A. The Heck Reaction (Alkene Substitution via Carbopalladation–Dehydropalladation) and Related Carbopalladation Reactions – Intermolecular Heck reaction – Scope, Mechanism, and Other Fundamental Aspects of the Intermolecular Heck Reaction, in: *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ei-ichi Negishi (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., **2002**, pp. 1133-1178.
- [13] Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151.
- [14] Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37* (14), 2320-2322.
- [15] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [16] Hayashi, M.; Tsukada, K.; Kawabata, H.; Lamberth, C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12287-12294.
- [17] Gómez, A. M.; López, J. C. *Carbohydr. Chem.* **2009**, *35*, 289-309.
- [18] S. Kun, S. Deák, K. Czifrák, L. Juhász, L. Somsák, O. Apelt, Preparation of 2,6-anhydro-hept-2-enonic acid derivatives and their 3-deoxy counterparts, in: C. Vogel, P.V. Murphy (Eds.) *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, CRC Press, Boca Raton, **2017**, pp. 79-90.
- [19] Chen, H.; Xian, T.; Zhang, W.; Si, W.; Luo, X.; Zhang, B.; Zhang, M.; Wang, Z.; Zhang, J. *Carbohydr. Res.* **2016**, *431*, 42-46.
- [20] Calimente, D.; Postema, M. H. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770-1771.

- [21] Hansen, T.; Krintel, S. L.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 6087-6090.
- [22] Saidhareddy, P.; Ajay, S.; Shaw, A K. *RSC Adv*, **2014**, *4*, 4253-4259.
- [23] Santhanam, V.; Ramesh, N. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6992-7000.
- [24] Xue, X.; Li, W.; Yin, Z.; Meng, X.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5228-5230.
- [25] Xiao, M.; Wu, W.; Wei, L.; Jin, X.; Yao, X.; Xie, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3705-3714.
- [26] Kovács, G.; Micskei, K.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2001**, 336, 225-228.
- [27] Kovács, G.; Tóth, K.; Dinya, Z.; Somsák, L.; Micskei, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5253-5264.
- [28] Forbes, C. L.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1424-1425.
- [29] Zhao, J.; Wei, S.; Ma, X.; Shao, H. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 168-171.
- [30] Jain, S.; Suryawanshi, S. N.; Bhakuni, D. S. *Ind. J. Chem.* **1987**, *26*, 866-867.
- [31] Nicolaou, K. C.; Hwang, C-K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 925-926.
- [32] Schmidt, R. R.; Preuss, R.; Betz, R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6591-6594.
- [33] Hanessian, S.; Martin, M.; Desai, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *12*, 926-927.
- [34] Gunn, A.; Jarowicki, K.; Kocienski, P.; Lockhart, S. *Synthesis* **2001**, *2*, 331-338.
- [35] Jarowicki, K.; Kilner, C.; Kocienski, P. J.; Komsta, Z.; Milne, J. E.; Wojtasiewicz, A.; Coombs, V. *Synthesis* **2008**, *17*, 2747-2763.
- [36] Homolya, L.; Juhász, L.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **2021**, *504*, 108292.
- [37] Somsák, L.; Németh, I. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 679-684.
- [38] Somsák, L.; Bajza, I.; Batta, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *12*, 1265-1268.
- [39] Kiss, L.; Somsák, L. *Carbohydr. Res.* **1996**, *291*, 43.
- [40] Nagy, V.; Czifrák, K.; Juhász, L.; Somsák, L.; Apelt, O. Preparation of glycosyl bromides of  $\alpha$ -D-glucosyl-2-ulopyranosonic acid derivatives, in: C. Vogel, P.V. Murphy (Eds.) *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, CRC Press, Boca Raton, 2017, pp. 71-78.
- [41] Calimente, D.; Postema, M. H. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770-1771.
- [42] Hussain, N.; Ahmed, A.; Mukherjee, D. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*(6), 882-897.
- [43] Leibel, M.; Koester, D. C.; Pawliczek, M.; Kratzert, D.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3656-3667.
- [44] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 581.
- [45] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>

(utolsó elérés dátuma: 2022. május 2.)

- [46] Loska, R.; Volla, C. M. R.; Vogel, P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2859-2864.
- [47] Weigelt, M.; Becher, D.; Ströhl, D. *Monatshefte für Chemie* **1998**, *129*, 1329–1334.
- [48] Zou, Y.; Zhou, J. S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 3725-3728.
- [49]  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjB5ZGRk8j3AhVj\\_rsIHbvUCbUQFnoECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fdeepweb%2Fassets%2Fsigmaaldrich%2Fproduct%2Fdocuments%2F342%2F156%2Fphosphine-ligand-application-guide.pdf&usg=AOvVaw1g7\\_o4WNhqHjPyWeDjIf41](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjB5ZGRk8j3AhVj_rsIHbvUCbUQFnoECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fdeepweb%2Fassets%2Fsigmaaldrich%2Fproduct%2Fdocuments%2F342%2F156%2Fphosphine-ligand-application-guide.pdf&usg=AOvVaw1g7_o4WNhqHjPyWeDjIf41)  
(utolsó elérés dátuma: 2022. május 2.)
- [50] Fan, W.; Chen, Y.; Lou, Q.; Zhuang, L.; Yang, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6171–6177.
- [51] Dey Kumaresh; Synthesis of 1-C-substituted D-galactals and study on their transformations into 2-iodo-D-galactal derivatives; Diplom Thesis, University of Debrecen, **2020**.
- [52] Balogh Máté; 1-C szubsztituált 2-jódglikálok előállítása és Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióik tanulmányozása; Szakdolgozat, Debreceni Egyetem, **2020**.