

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

1-C-szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióinak vizsgálata

Jedlőczki Ivett

Biomérnök BSc, IV. Évfolyam

Témavezető: Dr. Juhász László

egyetemi docens

Konzulens: Homolya Ágnes

PhD hallgató



Debreceni Egyetem, Természettudományi és Technológiai Kar

Szerves Kémiai Tanszék

Debrecen, 2023. 01. 10.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	1
Köszönetnyilvánítás.....	3
A dolgozatban használt rövidítések magyarázata.....	4
1. Bevezető	6
2. Irodalmi előzmények	7
2.1.1. A glikálok	7
2.1.2. A glikálok előállítása	7
2.1.3. Az 1-C-szubsztituált glikálok	9
2.2.1. Aminocukrok	11
2.2.2. Aminocukrok előállítása.....	12
2.2.2.1. A klórazidálási reakció	13
2.2.2.2. Az azidonitrálási reakció és a denitrálás.....	14
2.2.2.3. A hidroxiazidálás	14
2.2.2.4. A hidroxiazidálás mechanizmusa	15
2.2.2.5. Diazidálási reakció	16
2.2.2.6. Azidált származékok továbbalakítása.....	17
2.2.2.6.1. Klikk reakció	17
2.2.3. Fázistranszfer katalízis	19
3. Saját kísérleti munka	22
3.1. Célkitűzés	22
3.2. A (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamid átalakítása..	22
3.2.1. A fázistranszfer katalizátor hatásának vizsgálata	23
3.2.2. Az azid forrás hatásának vizsgálata.....	25
3.2.3. A nukleofil hatásának vizsgálata	26
3.2.4. A fázistranszfer katalizátor cseréje.....	28
3.2.5. A hipervalens jódvegyület hatásának vizsgálata	29
3.2.6. A TEMPO hatásának vizsgálata	29
3.3. A hidroxiazidálási reakció kiterjesztése	30
4. Szerkezetvizsgálat	32
5. Kísérleti rész	35
5.1. Felhasznált anyagok és vegyszerek	35
5.2. Általános kísérleti módszerek.....	35
5.3. Általános eljárás a hidroxiazidálási reakciók elvégzésére.....	35

6. Összefoglalás	40
7. Summary	42
Irodalomjegyzék.....	44

Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet *Dr. Juhász László* egyetemi docensnek és *Homolya Ágnes* doktorandusz hallgatónak kutatómunkám során nyújtott tanácsaikért, segítségükért és a lehetőségért, hogy kutatómunkámat a kutatócsoportjukban készíthettem el. Külön köszönöm *Áginak*, hogy bevezetett a kutatás világába, és odaadóan, végtelen türelemmel segítette munkámat. Köszönettel tartozom a vegyületek szerkezetvizsgálata során nyújtott rengeteg segítségéért, a munkám során adott tanácsaiért és a rengeteg támogatásért, amit tőle kaptam.

Hálával tartozom az E421-es labor minden dolgozójának és hallgatójának, akik felmerülő kérdéseimre készségesen válaszoltak és segítségemre voltak a kísérletek végrehajtásában. Köszönöm mindannyiuknak, hogy a kísérleti munkám egy jó hangulatú, kedves és befogadó közegben végezhettem el.

Köszönettel tartozom *Dr. Kiss Attila* egyetemi docensnek és *Dr. Kónya-Ábrahám Anita* tanársegédnek az MS, a forgatás és az IR mérésekért, továbbá *Dr. Timári István* egyetemi adjunktusnak a HSQMBC mérésekben nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom *Prof. Dr. Kurtán Tibor* tanszékvezető egyetemi tanárnak és *Prof. Dr. Somsák László* egyetemi tanárnak, akik lehetővé tették, hogy a Szerves Kémiai Tanszék Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoportjában végezhessem kutatómunkámat.

Végül de nem utolsó sorban szeretném megköszönni a családomnak és a barátaimnak, hogy mindvégig támogattak és mellettem álltak, hogy hittek bennem akkor is, amikor én már nem. Külön köszönettel tartozom *Kovács Maximilián, Török Dóra, Földi Mónika és Kovács Kristóf* hallgatótársaimnak végtelen türelmükért és támogatásukért.

A dolgozatban használt rövidítések magyarázata

18C6	18-korona-6
4Å MS	4Å molekulaszűrű (M olecular S ieve)
absz.	abszolút, vízmentes
Ac	acetylcsoport
AcOH	ecetsav
AcONa	nátrium-acetát
APCI	A tmospheric P ressure C hemical I onization
BI-OAc	acetoxibenzjodoxol
Bn	benzilcsoport
Bu	butilcsoport
Bz	benzoilcsoport
CAN	cérium(IV)-ammónium-nitrát
CF ₃ CO ₂ TMS	trimetilszilil-trifluoracetát
COSY	C orrelation Spectroscopy
DBU	1,8-diaziabicyclo[5.4.0]undek-7-én
DCC	diciklohexil-karbodiimid
DKM	diklórmétán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
Et	etilcsoport
EtOAc	etil-acetát
EtOH	etil-alkohol
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav
ESI	E lectro S pray I onization
GAG	glikózaminoglikán
HMBC	H eteronuclear M ultiple B ond C orrelation
HRV	humán rhinovírus (H uman R hinovirus)
HPLC	nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (H igh P erformance L iquid C hromatography)
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C oherence
HSQMBC	H eteronuclear S ingle Q uantum M ultiple B ond C orrelation
Me	metilcsoport
MeOH	metanol
Mes	mezilátcsoport

MS	tömegspektrometria (M ass S pectrometry)
NMI	<i>N</i> -metilimidazol
NMR	mágneses magrezonancia (N uclear M agnetic R esonance)
PIDA	feniljodónium-diacetát
PIFA	feniljodónium-bisz(trifluoracetát)
Ph	fenilcsoport
PTC	fázistranszfer katalizátor
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -butil-alkohol
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil gyök
THF	tetrahidrofurán
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletiléndiamin
TMSN ₃	trimetilszilil-azid
TMSOTf	trimetilszilil-triflát
VRK	vékonyréteg kromatográfia
ZKV	zika vírus

1. Bevezető

Az aminocukrok számos biológiailag aktív természetes és mesterséges vegyület alkotóelemeit képezik [1]. A természetben *N*-acetyl származékokként fordulnak elő, melyek fontos komponensei a szerkezeti poliszacharidoknak és a membránok glikoszfingolipidjeinek. Ide sorolhatjuk például az *N*-acetilmuraminsavat és az *N*-acetylglükózamint, melyek peptidláncokkal kapcsolódva alkotják a baktériumok peptidoglikán sejtfalát [2]. Ezen kívül az aminocukrok részt vesznek a kitin, a hialuronsav, a heparin és a vércsoportokat meghatározó oligoszacharidok felépítésében is [3]. A glikokonjugátumok, mint például a glikoproteinek, glikózaminoglikánok, T_N- és T-antigének is aminocukrokat tartalmaznak, nevezetesen 2-amino-2-dezoxicukor származékokat [4].

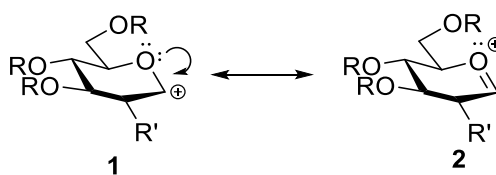
Az általunk előállítani kívánt azidocukrok nem csupán az aminocukrok prekursorai lehetnek, hanem számos más továbbalakítási lehetőséget is rejtenek magukban. Így a szintetikus szerves kémiában fontos szerepet játszanak, mint antibiotikumok, antivirális ágensek vagy enzim inhibitorok potenciális előanyagai [1,4,5,6].

A reakciók kiindulási anyagaként 1-C-szubsztituált glikálokot alkalmaztunk. Ezek olyan endociklusos kettős kötással rendelkező szénhidrát származékok, melyek C-1 atomjához szénatomon keresztül kapcsolódik szubsztituens. Ez egy olyan sajátságot kölcsönöz a molekulának, amely megváltoztatja a kettős kötés reaktivitását, így az irodalomban glikálokra már ismert eljárások, köztük a hidroxiazidálás alkalmazhatóságát is. Ezen vegyületek átalakítására tettünk kísérletet kutatómunkánk során, majd a kapott eredmények alapján az optimális reakciókörülmények meghatározásán dolgoztunk a továbbiakban.

2. Irodalmi előzmények

2.1.1. A glikálok

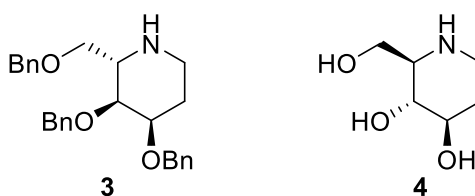
A glikálok olyan enol-éterek, melyek a szénhidrát gyűrű C-1 és C-2 szénatomjai között kettős kötéssel rendelkeznek. Szerkezetükből fakadóan az elektrondús kettős kötés számos reakcióban átalakítható, mint például az addíciós vagy szubsztitúciós reakciók, de lehetőség van oxidációval, epoxidációval, átrendeződési reakcióval történő módosításukra is [7,8]. A reakciókörülményektől függően ezek az átalakulások ionos vagy gyökös mechanizmussal játszódhatnak le, gyakran magas regioszelektivitással, ami a reakciókban keletkező nagy stabilitású oxokarbénium ion képződésével magyarázható (**1. ábra**) [7,8,9].



1. ábra: Oxokarbénium ion határszerkezeti formái

A glikálokat elterjedten alkalmazzák O-, S-, C-, N-glikozidok, amino- és iminocukrok szintézisében, de számos természetes és bioaktív anyag laboratóriumi szintézisének prekursorai is lehetnek, így például a glikokonjugátumok és oligoszacharidok szintézisében is alkalmazhatók [7,8,10].

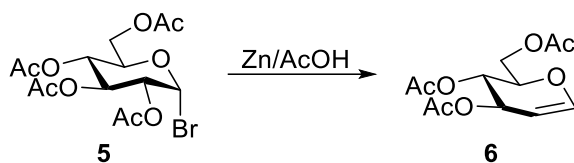
A **2. ábrán** látható azacukrot, a 3-epi-fagomint (**3**), amely egy potenciális inhibitora a szénhidrát metabolizmusban résztvevő enzimeknek (glikoziltranszferázok, glikogén foszforiláz, cukor nukleotid mutáz) D-glikálokból kiindulva szintetizálták. Izomerei előfordulnak egyes növényfajokban, mikrobákban, a fagomint (**4**) például a hajdinából (*Fagopyrum esculentum*) izolálták [10].



2. ábra: 3-epi-fagomin és fagomin

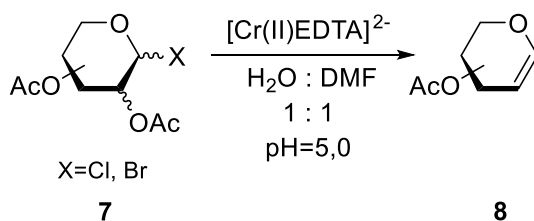
2.1.2. A glikálok előállítása

A glikálok első előállítása Fischer és Zach nevéhez köthető, akik cink por és ecetsav segítségével végeztek redukív eliminációt acetobróm glükózon (**5**) (**3. ábra**) [11].



3. ábra: Glikálok előállítása Fischer és Zach módszere szerint

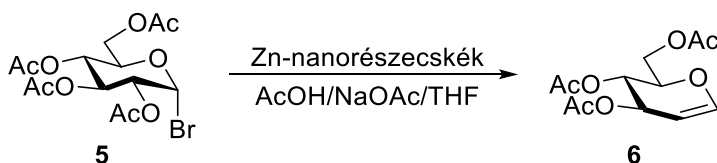
Ez az eljárás azonban csak korlátozottan alkalmazható, ugyanis a keletkező glikálok hozama nagymértékben függött a kiindulási szénhidrát konfigurációjától, valamint az alkalmazott reakciókörülmények mellett számos melléktermék is keletkezett [12]. Így az eredeti eljárás mellett nagy számban dolgoztak ki új módszereket glikálok előállítására. Ilyenek például a glikozil-halogenidekből kiinduló eljárások, melyekből többek között Li-NH_3 , $(\text{Cp}_2\text{TiCl})_2$, Cr(II) (**4. ábra**), Zn-MeOH-B_{12} vitamin, Al-Mg reagenseket alkalmazva nyerték a megfelelő glikálokat [7,8,12].



4. ábra: Glikálok előállítása króm(II)-EDTA komplex segítségével

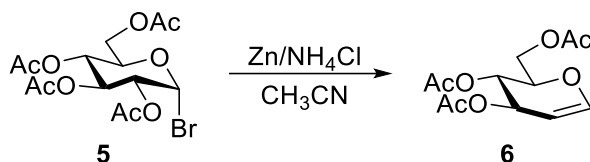
Azonban ezek a módszerek sem voltak általánosan alkalmazhatóak, mivel legtöbbször hosszú reakcióidőt igényeltek, az alkalmazott reagensek többsége nedvességérzékeny, toxikus és drága, valamint a várt termékek akár alacsony hozammal is keletkezhetnek. Így egy egyszerűbb, olcsó és hatékonyabb szintézis kifejlesztése volt szükséges [7].

Fischer és Zach hagyományos módszerét alapul véve, Yun Xu és munkatársai cink nanorészecskék felhasználásával végeztek kísérleteket glikálok előállítására (**5. ábra**). A módszer előnye az volt, hogy a nagy felület-térfogat arány következtében megnövekedett a reaktivitás, ami jobb hozamot eredményezett, azonban a felhasználható szubsztrátok körének szélesítéséhez további optimalizálásra volt szükség [7].



5. ábra: Glikálok előállítása cink nanorészecskékkel

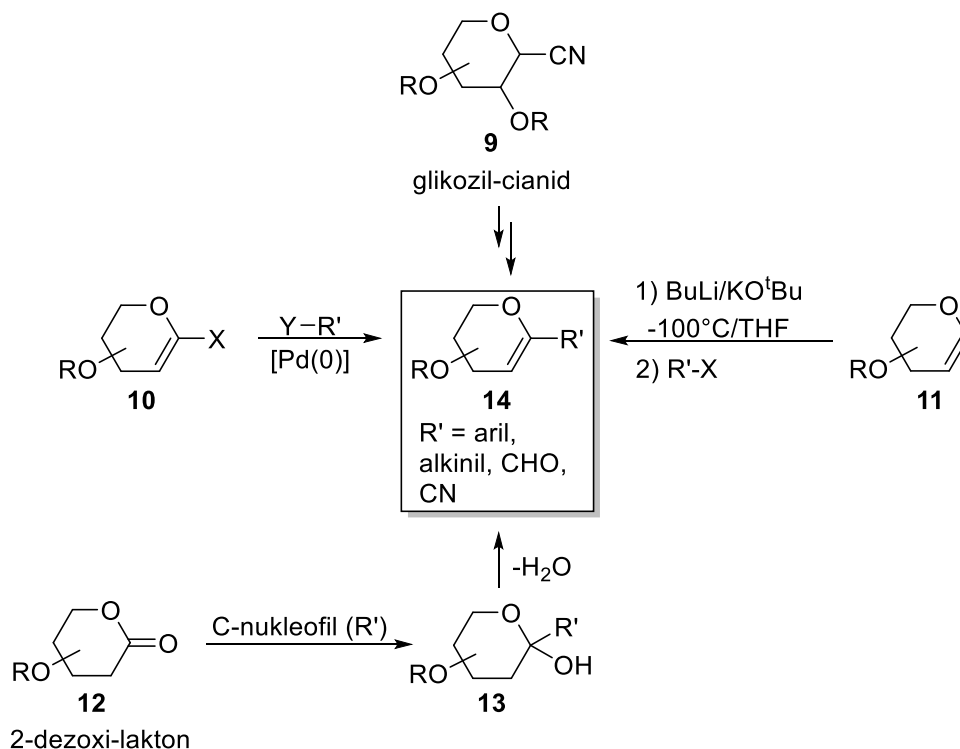
Chen és munkatársai a glikálok szintézise során ecetsav helyett acetonitrilt alkalmaztak, és reagensként a cink mellett ammónium-kloridot (**6. ábra**). Ezzel a módszerrel a szubsztrátok széles körét sikeresen alakították át a megfelelő glikálokká, valamint a kevésbé savas körülményeknek köszönhetően védőcsoportokkal (benzoil, metilszulfonil, *p*-tolilszulfonil) szemben is jobb toleranciát tapasztaltak [8].



6. ábra: Glikálok előállítása Chen és munkatársai nyomán

2.1.3. Az 1-C-szubsztituált glikálok

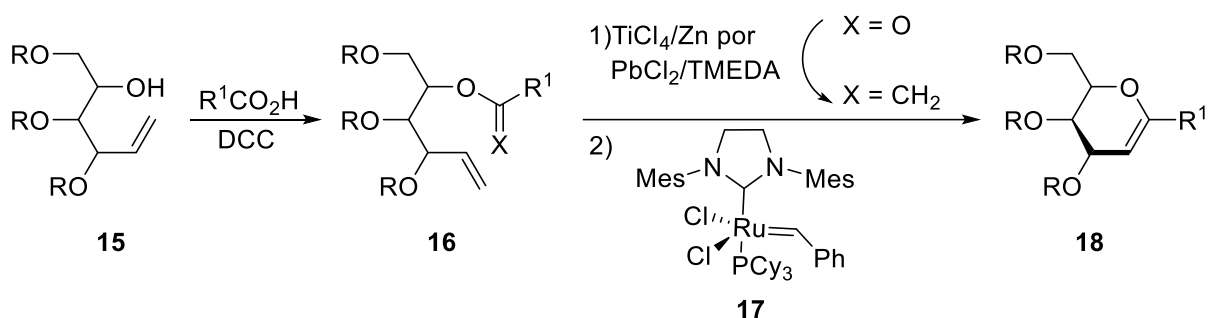
Az 1-C-szubsztituált glikálok olyan telítetlen szénhidrát származékok, melyekben a C-1 atomhoz szénatomon keresztül szubsztituensek kapcsolódnak. Addíciós reakcióikkal számos multifunkciós származékot nyerhetünk, többek között olyan C-glikozid vegyületeket, amelyek felhasználhatók természetes vegyületek szintézisére, vagy akár maguk is biológiailag aktívak lehetnek [13].



7. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása

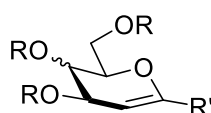
Előállításukra több módszer is ismert az irodalomban, ezek a teljesség igénye nélkül: glikálok palládium katalizált keresztkapcsolási reakciói és erős bázisokkal történő deprotonálásuk; szénhidrátból származó 2-dezoxi-laktonok nukleofil addíciós reakciói, C-glikozil származékok β -eliminációs átalakulásai, gyűrűzárási reakciók (**7. ábra**) [13].

Postema és munkatársai a **15** alkoholból kiindulva a **16** észteren keresztül nyerték a megfelelő terminális alként, melyből második generációs Grubbs' ruténium katalizátor (**17**) alkalmazásával gyűrűzárási metatézis reakcióban kapták a **18** 1-C-szubsztituált glikált (**8. ábra**) [13,14].



8. ábra: Gyűrűzárási metatézis alkalmazása 1-C-szubsztituált glikálok szintézisére

A fent említett stratégiákból látszik, hogy az 1-C-szubsztituált glikálok (**19**) szubsztituensei elég változatosak lehetnek. Kutatásunk során azonban elsősorban a C-1 atomon nitril-, karbamiol-, és metoxikarbonil csoportokat tartalmazó glikálokat alkalmaztunk (**9. ábra**), melyek szintézismódszereit kutatócsoportunkban fejlesztették ki.

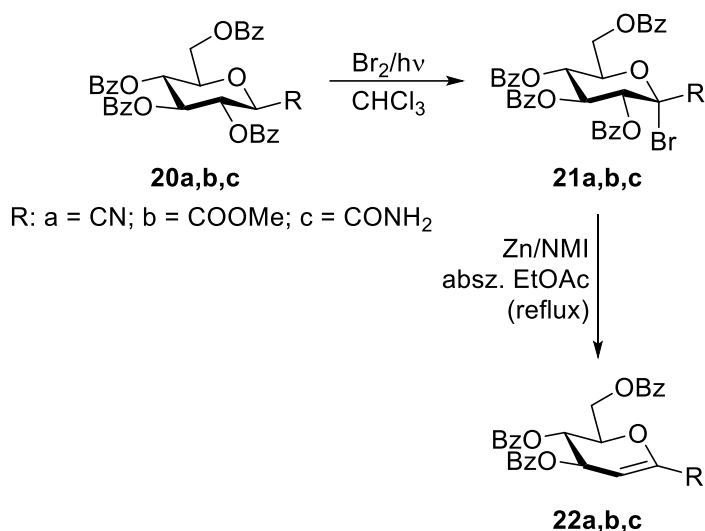


19a,b,c

R': a = CN, b = COOMe, c = CONH₂

9. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok általános felépítése

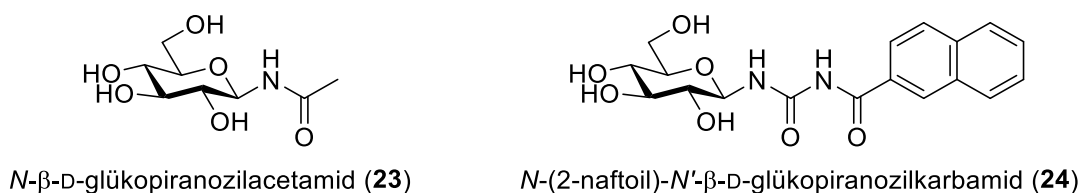
Somsák és munkatársai a **20a-c** anhidro-aldonsav származékokból kiindulva két lépésben végezték el az 1-C-szubsztituált glikálok előállítását (**10. ábra**). Az első lépésben gyökös körülmények között végzett brómozással kapták a **21a-c** glikozil-bromidokat, melyekből a redukív eliminációt követően nyerték a **22a-c** glikálokat [15,16].



10. ábra: 1-C-szubsztituált glikálok előállítása glikozil-bromid származékokon keresztül

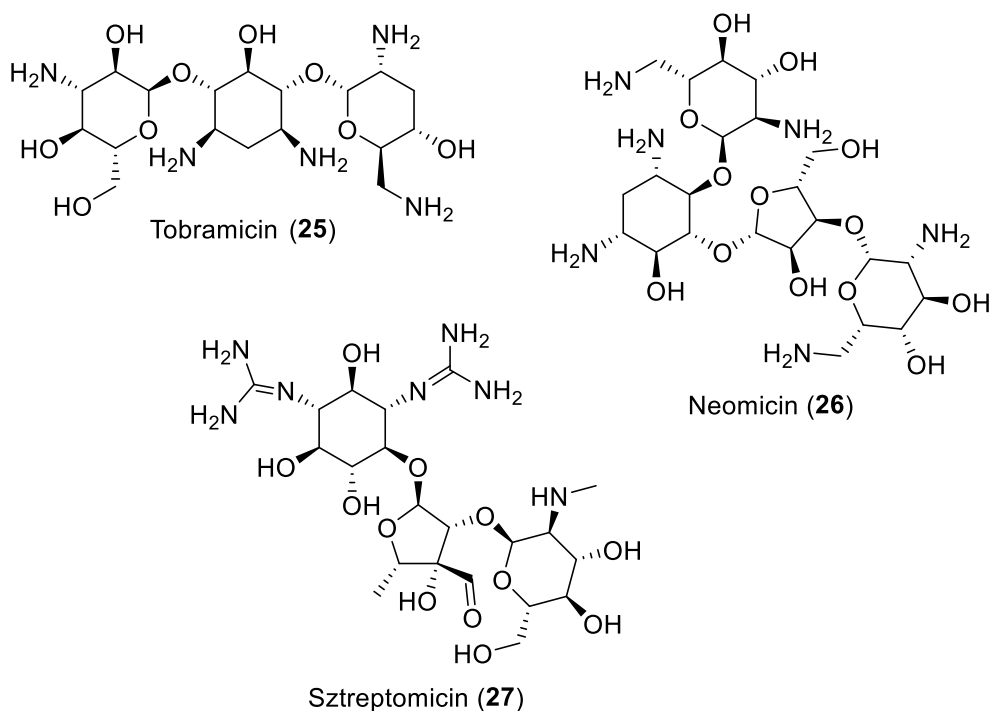
2.2.1. Aminocukrok

Az aminocukrok olyan szénhidrát származékok, melyekben a szénhidrát egy vagy több hidroxil csoportját amino csoporttal helyettesítjük. Számos természetes és mesterséges, biológiailag aktív vegyületben megtalálhatók, és fontos szerepet játszanak a vegyületek receptorokhoz való kötődésében is [1]. Hexózok esetén leggyakrabban a C-1 és C-2 szénatomokon fordulnak elő. A megfelelő 1-amino-1-dezoxi és 2-amino-2-dezoxi cukrok fontos építőkövei többek között a glikózaminoglikánoknak (GAG), poliszacharidoknak és különféle glikokonjugátumoknak, de akár potenciális terápiás szerek is lehetnek. Ez utóbbira kiváló példa lehet az *N*-β-D-glükopiranozilacetamid (**23**) és az *N*-(2-naftoil)-*N'*-β-D-glükopiranozilkarbamid (**24**), melyek a kettes típusú diabétesz kezelésében potenciális célpont, a glikogén-foszforiláz enzim inhibitorai (**11. ábra**).



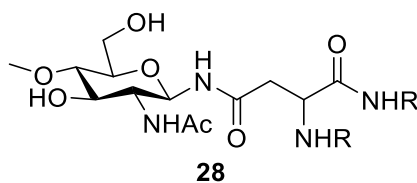
11. ábra: 1-amino-1-deoxicukor származékok

Az aminocukrok mindemellett makrolid, antraciklin és aminoglikozid antibiotikumok építőkövei is lehetnek, de megtalálhatók antifungális hatású vegyületekben is [1]. A **12. ábrán** néhány aminoglikozid típusú antibiotikum, a tobramicin (**25**), a neomicin (**26**) és a sztreptomycin (**27**) szerkezete látható [5].



12. ábra: Aminoglikozid antibiotikumok

Az előző vegyületek mellett említésre méltóak még a diaminocukrok, melyek különféle biológiai funkciók és folyamatok fontos szereplői. Ide tartoznak például a **28** 2-amino- β -glikozilamin származékok (**13. ábra**), melyek esszenciális szénhidrát egységek, az *N*-glikoproteinek és glikopeptidek felépítésének fontos résztvevői [1].



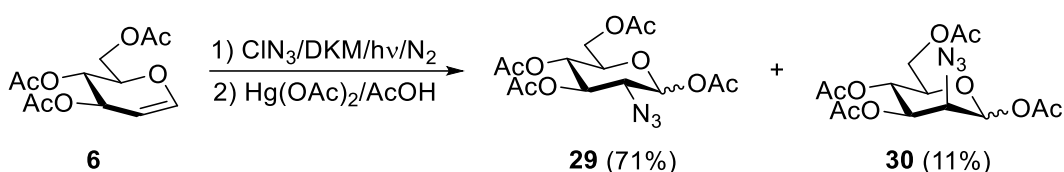
13. ábra: 2-amino- β -glikozilamin származék

2.2.2. Aminocukrok előállítása

Napjainkra számos módszert fejlesztettek ki az aminocukrok előállítására. Ezek közül több szintetikus útvonal glikálok alkalmazásával kiindulási anyagként [1]. Az aminocukrok előállításának egyik leggyakoribb intermediere az azid származékok, ezért a következőkben röviden azoknak a reakcióknak az áttekintése olvasható, melyek során a molekulákba azido csoportok beépítése történik. Ezen vegyületek redukciójából közvetlenül nyerhetők a korábban már említett aminocukrok.

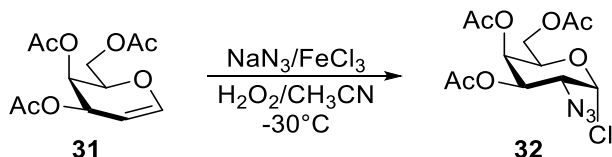
2.2.2.1. A klórazidálási reakció

Khorlin és munkatársai a C-2 helyzetben azido csoportot tartalmazó származékokat szintetizáltak glikálokból kiindulva. A **14. ábrán** látható 3,4,6-tri-O-acetil-D-glükál (**6**) és a klórazid reakcióját UV fénnyel történő besugárzás és inert atmoszféra alkalmazásával végezték el, így kapva az 1-klór-2-azido származékokat. A reakció végbemenetelét követően az elegyet bepárolták, a maradékot pedig jégecet és higany(II)-acetát reagensekkel kezelték. Ezzel az eljárással a **14. ábrán** látható **29**, **30** tetra-O-acetil származékok anomer keverékeit nyerték, illetve vizsgálták az eltérő konfigurációjú és eltérő védőcsoportokat tartalmazó glikálok átalakítását is [17].



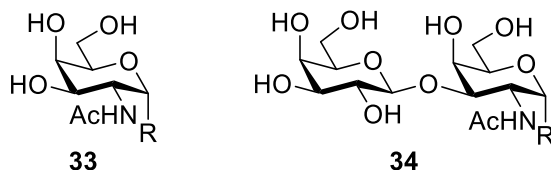
14. ábra: Khorlin-féle klórazidálás D-glükálból kiindulva

Az eljárás optimalizálásán Sewald és munkatársai dolgoztak, melynek eredménye egy olyan módszer volt, amely már nem igényelte a fotokémiai aktiválást, és a klórazidált származékot jobb hozammal sikerült előállítani (**15. ábra**) [18].



15. ábra: Sewald-féle klórazidálás D-galaktálból kiindulva

D-Glikálokból, például a **15. ábrán** látható **31** galaktálból kiindulva vas(III)-klorid, nátrium-azid és hidrogén-peroxid felhasználásával jutottak a kívánt **32** származékhoz, amely fontos építőköve többek között a T_N (**33**) és T (**34**) tumor-antigéneknek (**16. ábra**), illetve olyan glikoproteineknek, melyek kiemelkedő szerepet játszanak az immunrendszer felismerő folyamataiban [18].

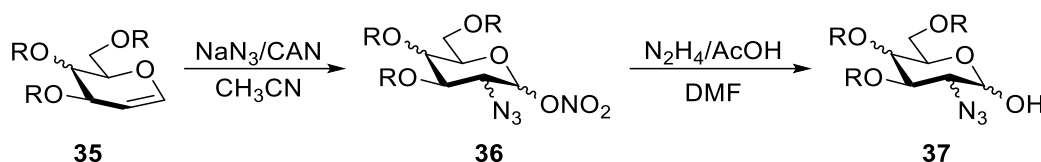


16. ábra: T_N-antigén és T-antigén

2.2.2.2. Az azidonitrálási reakció és a denitrálás

Az azidonitrálási eljárást a C-2 azid származékok előállítására Lemieux és munkatársai fejlesztették ki [5,6]. A glikálok funkcionizálását cérium(IV)-ammónium-nitrát és nátrium-azid reagensok segítségével végezték el acetonitrilben, így jutva a **36** 2-azido-2-dezoxiglikozil-nitrátokhoz (**17. ábra**) [19].

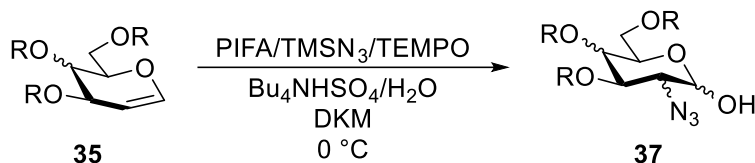
Ezek továbbalakítását Toyonuki és munkatársai dolgozták ki. Hidrazin és ecetsav segítségével denitrálást hajtottak végre, melyből a megfelelő **37** hidroxiazid származékok anomerkeverékeit nyerték (**17. ábra**) [4,20,21]. Ezeknek a vegyületeknek az előállítása azért volt célszerű, mert az anomer centrumon jelenlévő hidroxil csoportnak köszönhetően ezek a származékok glikozilezési reakciókba vihetők, azaz alkalmassá válnak oligoszacharidok szintézisére [4].



17. ábra: A Lemieux-féle azidonitrálás és a Toyokuni-féle denitrálás

2.2.2.3. A hidroxiazidálás

A hidroxiazidálási reakcióban egy hidroxil és egy azido csoport kiépítésére van lehetőségünk a glikálokban található endociklusos kettős kötésre. Ennek a módszernek az egy lépéses változatát Chennaiah és Vankar dolgozták ki, és végezték el a glikálok (**35**) sztereo- és regioszelektív átalakítását a **37** 2-azido-2-dezoxi származékokká [4].



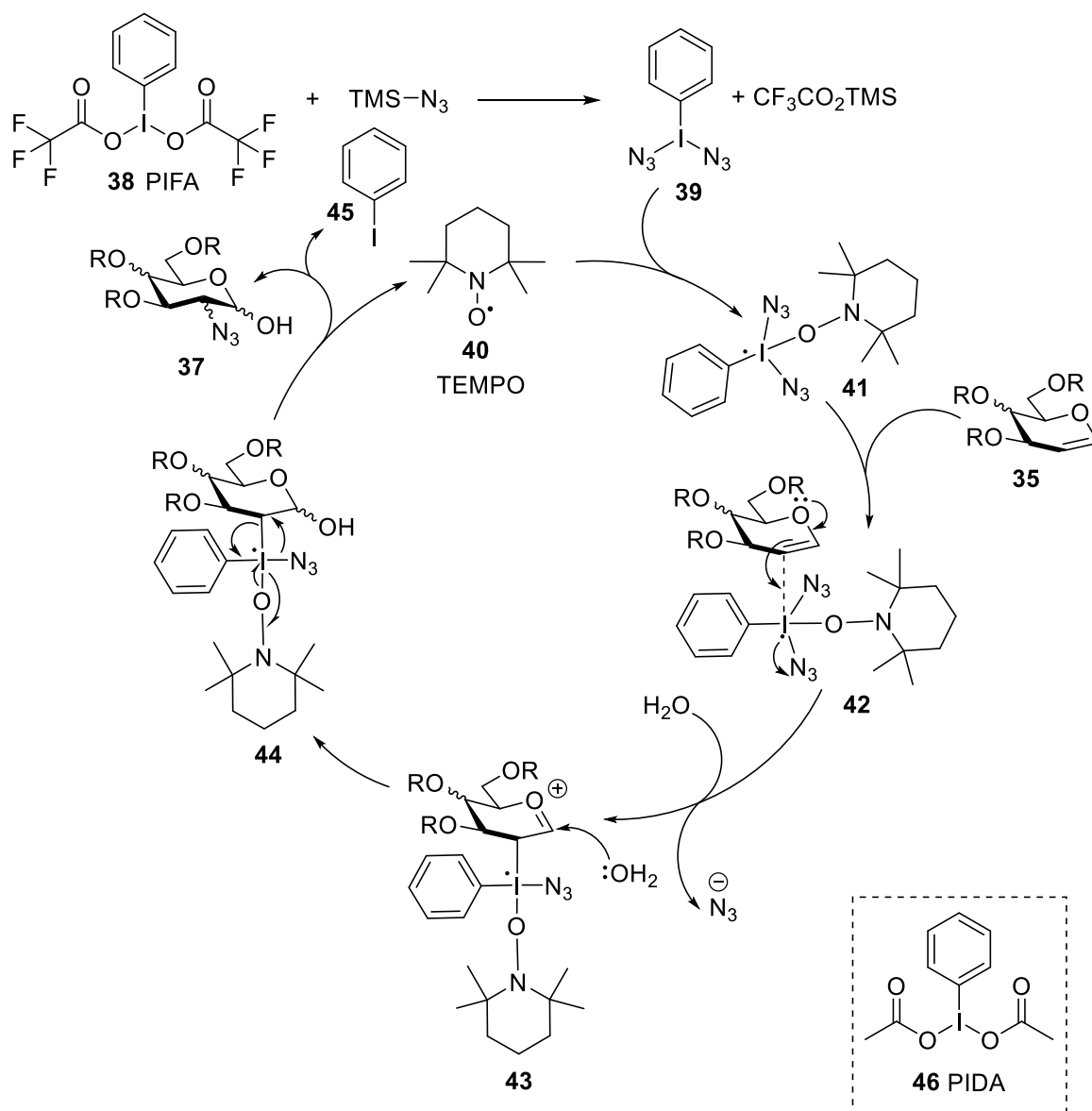
18. ábra: Hidroxiazidálás egy lépésben

A szintézishez PIFA/TMSN_3 reagensrendszert és TEMPO katalizátort használtak diklórmetánban oldva (**18. ábra**). Mivel nukleofilként a vizet választották, a kialakult kétfázisú rendszerben a reakció végbemeneteléhez szükség volt fázistranszfer katalizátorra ($\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$), amely elősegíti a nukleofil oldódását a szerves fázisban [4]. Ennek a rendszernek az alkalmazásával a kívánt származékok fémmentes és enyhe körülmények között előállíthatók,

továbbá a módszer szubsztrátok és védőcsoportok széles körű használatára is lehetőséget ad [4,22].

2.2.2.4. A hidroxiazidálás mechanizmusa

A feltételezett mechanizmus szerint első lépésként a PIFA (38) és a TMSN_3 reakciójában $\text{PhI}(\text{N}_3)_2$ (39) keletkezik, amely a 41 adduktot képi a 40 TEMPO-val. A továbbiakban ez lesz képes reakcióba lépni a glikállal (35), mely a 42 π -komplexen keresztül a 43 oxóniumionná alakul át. A nagy feleslegben jelenlévő víz, mint nukleofil reagál az oxóniumionnal, majd a komplex bomlását követően 37 hidroxiazid származék és jódbenzol (45) képződik. A TEMPO (40) a reakcióban, mint szabad gyök katalizátor vesz részt, ezért a folyamat végén visszaképződik [4].

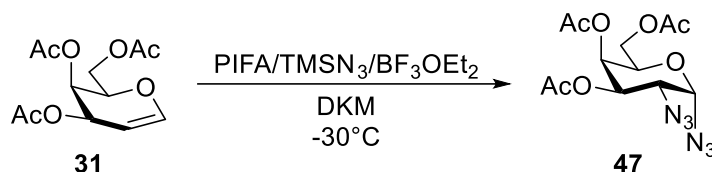


19. ábra: A hidroxiazidálási reakció feltételezett mechanizmusa

A szénhidrátkémiában gyakran alkalmaznak hipervalens jódvegyületeket a glikálok vicinális bifunkcionalizálására. Ezek a vegyületek ugyanis alacsony toxicitással rendelkeznek, enyhe körülmények között alkalmazhatók és nagy reaktivitásuknak köszönhetően igen hatékonyak [22]. Ezek közül az egyik leggyakrabban alkalmazott a **38** PIFA és a **46** PIDA. A Chennaiah és Vankar által publikált közleményben beszámolt eredmények szerint a PIDA alkalmazása nem eredményezett számottevő mennyiségű hidroxiazidált terméket, ellentétben a PIFA-val [4,23].

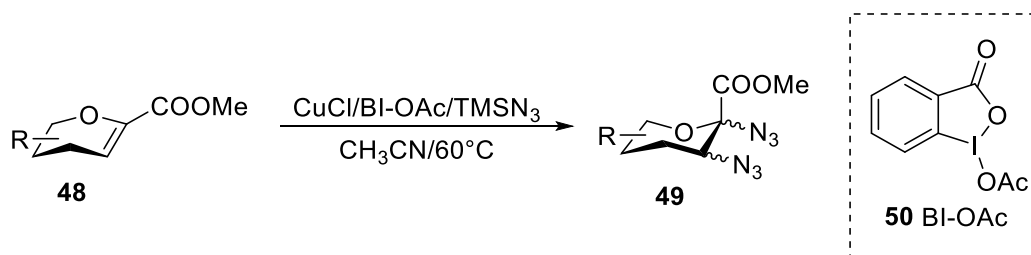
2.2.2.5. Diazidálási reakció

Chennaiah és munkatársai hasonló körülmények között állították elő a 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-diazido-1,2-didezoxi- α -D-galaktopiranozt (**47**) is, ami a korábban már említett diaminocukrok prekursora lehet [23]. A PIFA/TMSN₃ rendszer mellett katalizátorként bór-trifluorid-diéterátot alkalmaztak (**20. ábra**). Azt tapasztalták, hogy Lewis sav hiányában nem történt átalakulás, melyből a reakció ionos mechanizmusára következtettek [23].



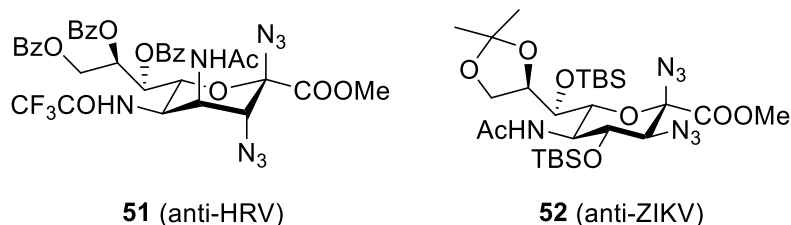
20. ábra: Chennaiah-féle diazidálási reakció

Cao és munkatársai réz(I) katalizátor alkalmazásával szintetizáltak diazidokat 1-C-szubsztituált glikálokból (**21. ábra**). Azid forrásként trimetilszilil-azidot, oxidálószerként pedig acetoxibenzjodoxolt (**50**, BI-OAc) alkalmaztak. A módszer előnye, hogy nem ionos mechanizmussal játszódik le, így elkerüli a nukleofilek között kialakuló versenyt. Ezzel az eljárással növelni tudták a diazid származékok hozamát, viszont diasztereomerek keverékét kapták [6].



21. ábra: Diazid származékok réz(I) katalizált előállítása 1-C-szubsztituált glikálokból

A diazidok az aminocukrok előállításán túl széles körű alkalmazhatóságot rejtenek magukban. A **22. ábrán** látható **51**, **52** származékok antivirális tulajdonsággal rendelkező vegyületek [9, 10], így az egyéb azido származékok is potenciális antibakteriális vagy antivirális vegyületek lehetnek.



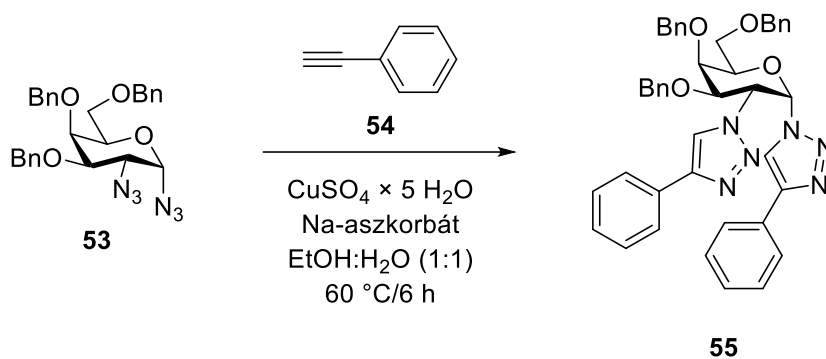
22. ábra: Humán Rhinovírus és Zika vírus ellen alkalmazható vegyületek

2.2.2.6. Azidált származékok továbbalakítása

2.2.2.6.1. Klikk reakció

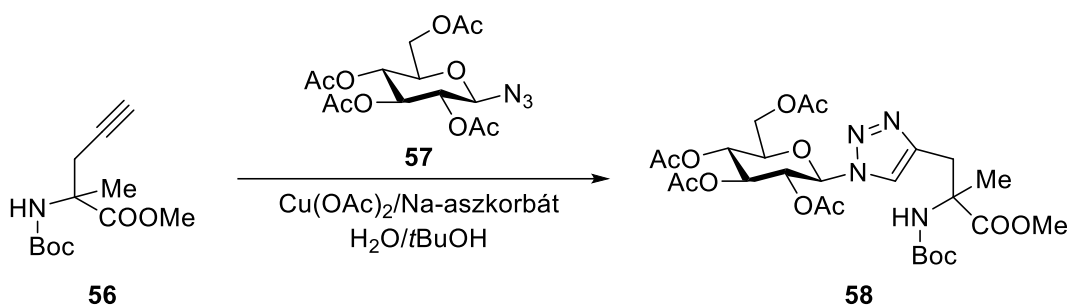
Multifunkciós vegyületek szintetizálására a legjobb és leggyakrabban alkalmazott módszerek egyike a CuAAC reakció, melynek során réz katalizátor jelenlétében cikloaddíció játszódik le valamilyen terminális alkin és azid származék között [24] 1,2,3-triazolokat eredményezve. Ezt az azid-alkin klikk reakciót széleskörben alkalmazzák a biológiailag aktív mono- és multivalens származékok előállítására. A klikk reakció elnevezés az úgynevezett megbízható reakciók jelölésére szolgál, melyekben a kívánt célvegyületek kisebb építőelemek összekapcsolásával keletkeznek. Ezt az elnevezést Sharpless vezette be 2001-ben, és az ezen a területen végzett munkásságáért 2022-ben megosztott kémiai Nobel-díjban részesült. A klikk reakciók esetén a kiindulási anyagok enyhe körülmények között jó hozammal, magas szelektivitással alakulnak át a végtermékekké, így a reakcióelegyek feldolgozása, tisztítása könnyen megvalósítható. Ezen reakciók egyik típusa az előzőekben említett CuAAC reakció, de ide sorolhatjuk a Diels – Alder cikloaddíciót vagy akár a tiol-én addíciós reakciókat is.

A CuAAC reakció a szénhidrátkémiában is széleskörűen alkalmazott eljárás. Chennaiah és munkatársai a 3,4,6-tri-*O*-benzil-1,2-diazido-1,2-deoxi- α -D-galaktopiranozból (**53**) az **55** bisz-triazolt szintetizálták, melyhez reagensként fenil-acetilént (**54**) alkalmaztak [23]. A megfelelő terminális alkin származék kiválasztásával az azid funkciós csoportok széleskörű továbbalakítására nyílik lehetőség.



23. ábra: 1,2-diazidok továbbalakítása bisz-triazolokká

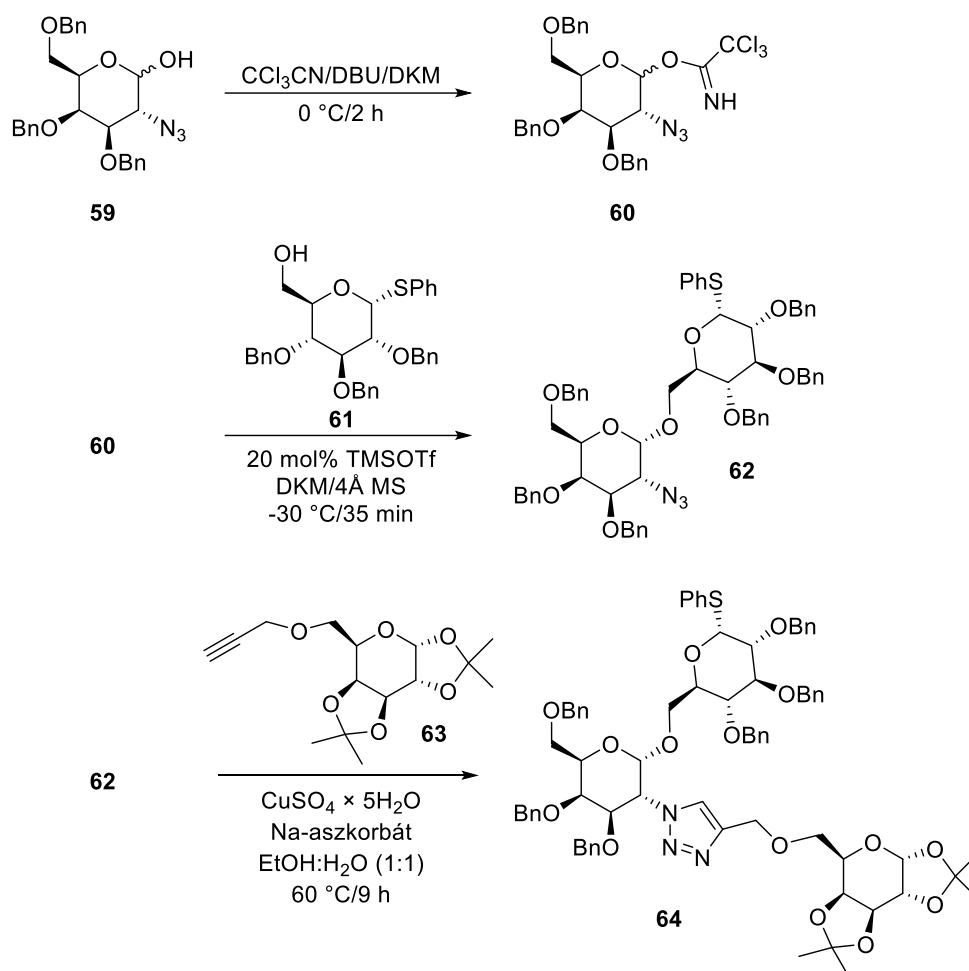
Rutjes nem természetes aminosav származékokat (24. ábra) állított elő CuAAC reakció alkalmazásával. Az így kapott glikokonjugátumok kémiai és metabolikusan stabilak, továbbá potenciális inhibitorai lehetnek a glikozidáz enzimeknek, vagy biokémiai útvonalak vizsgálatának hasznos eszközei lehetnek [25,26].



24. ábra: Triazol-kapcsolt glikozil-aminosav szintézis

2.2.2.6.2. Oligoszacharidok előállítása

Chennaiah és munkatársai 2-azido-3,4,6-tri-O-benzil-galaktopiránózból (59) kiindulva szintetizáltak pszeudotriszacharid vegyületet [23]. Első lépésként előállították a megfelelő 60 triklóracetimidát glikozil donort Kalikanda módszerének megfelelően [23,28]. Ezt követően a kapott származékot Wang nyomán [23,27] reagáltatták a 61 tioglikoziddal, így kialakítva a kívánt 62 O-glikozidos kötással rendelkező diszacharid származékot. Az azido csoport továbbalakítását pedig CuAAC reakcióval végezték el, melyhez a 63 szénhidrát származékot alkalmazták reagensként.



25. ábra: Pseudotriszacharid szintézis: glikozidos kötés kialakítása és azid-alkin klick reakció

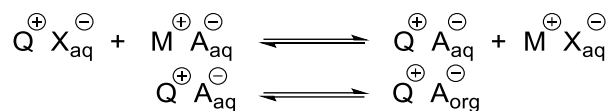
2.2.3. Fázistranszfer katalízis

A hidroxiazidálási reakcióban a víz és a diklórmetán kétfázisú, heterogén rendszert képez [4]. Ilyen körülmények között a reakció lejárásodása elősegíthető a megfelelő segédanyagok hozzáadásával, melyeket fázistranszfer katalizátoroknak nevezünk. Ezen vegyületek szerepe az, hogy szerves oldószerben jól oldódó asszociátumot képeznek az anionnal.

Chennaiah és Vankar a hidroxiazidálás során Brandström-katalizátort (Bu_4NHSO_4) alkalmaztak, amely a kvaterner ion típusú fázistranszfer katalizátorok csoportjába tartozik [4, 29]. Ennek egyik előnyös tulajdonsága, hogy a HSO_4^- hidrofilitása nagy, így gyakorlatilag csak a vizes fázisban fordul elő, és a reakcióban nem szerepel, mint nukleofil [29]. Ebbe a csoportba sorolható még a Makosza-katalizátor is (BnEt_3NCl), amelynek előnye, hogy egyszerűen előállítható, így egy olcsóbb alternatívát jelenthet a Bu_4NHSO_4 -tal szemben [29].

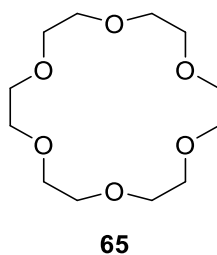
A kvaterner ion típusú katalizátorok a **26. ábrán** látható egyensúlyok révén képesek az anionokat szerves fázisba juttatni. A katalízis hatásfoka általában növekszik a kvaterner ion

méretének, a leghosszabb szénlánc hosszúságának, az ion szimmetriájának és az alkil/aril arányának a növekedésével [29].



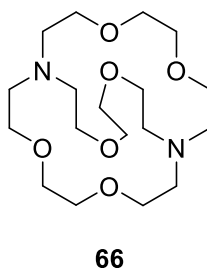
26. ábra: Egyensúlyok kvaterner ion típusú fázistranszfer katalizátorok alkalmazása esetén

A fázistraszfer katalizátorok egy másik csoportját alkotják a koronaéterek, melyek kationokkal való komplexképzésre alkalmasak. Az így kapott komplexek sót képeznek az ellenionnal, így átviszik azt a szerves fázisba. A komplex stabilitása annál nagyobb, minél jobban megfelel a koronaéter belső átmérője az adott kation méretének. A leggyakrabban alkalmazott koronaéter a 18-korona-6 (**65**) (**27. ábra**), amely egy hat oxigénatommal rendelkező tizennyolc tagú gyűrű. Ez a vegyület a káliumionnal képezi a legstabilabb komplexet [29].



27. ábra: 18-korona-6

A koronaéterekkel analóg mechanizmus szerint katalizálnak a kriptátok. Ezeknek a makrobiciklusos aminoétereknek azonban az előállítása körülményes és költséges, így nem kerültek széleskörű alkalmazásra. Ezen vegyületek csoportjába tartozik a **28. ábrán** látható vegyület [29].



28. ábra: Kriptát típusú fázistranszfer katalizátor

A fázistranszfer katalizátorok alkalmazása számos előnnyel bír ugyanazon kémiai reakció homogén változatával szemben. Lehetővé teszik az apoláros vagy gyengén poláros oldószerek alkalmazását (diklórmétán, kloroform, hexán), így elkerülhető a költséges és nehezen lepárolható dipoláris-aprotikus oldószerek (acetonitril, dimetilformamid, dimetilszulfoxid) használata. Növeli az anion reaktivitását azáltal, hogy azt apoláris közegbe viszi át, így csökkentve a reakcióidőt, de elősegítheti a reakció nagyobb regio- és sztereoselektivitással történő végbemenetelét is. Továbbá lehetővé teheti olyan reakciók lejátszódását, melyek homogén körülmények között nem volnának kivitelezhetők [29].

3. Saját kísérleti munka

3.1. Célkitűzés

A hidroxiazidálás lehetőséget biztosít azido csoportot tartalmazó szénhidrátszármazékok glikálokból történő előállítására. 1-C-szubsztituált glikálokból kiindulva olyan 2-azido-2-dezoxicukrokhoz juthatunk, melyekben az anomer centrumhoz kapcsolódó hidroxil csoport jelenléte széleskörű továbbalakítási lehetőségeket rejt magában. A hidroxiazidálás a szakirodalomban csak szubsztituátlan glikálok esetén leírt eljárás, ezért a TDK dolgozat készítése során célul tűztük ki az 1-C-szubsztituált glikálok hidroxiazidálási reakcióinak részletes tanulmányozását.

3.2. A (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)formamid (67) átalakítása

Az **67** anomer centrumon karbamoil szubsztituenst tartalmazó glikál hidroxiazidálási reakciójának vizsgálatát (**1. táblázat**) a Chennaiah és Vankar által, a szubsztituátlan származékok funkcionálisására alkalmazott körülmények között végeztük el [4]. Választásunk azért esett erre a szubsztrátra, mert a korábbi tapasztalatok alapján az amid származék esetén számíthattunk a legnagyobb reaktivásra.

A reakció vékonyréteg kromatográfiás követése során azt tapasztaltuk, hogy másfél óra elteltével már nem történt számottevő átalakulás a reakcióban. Három óra elteltével a reakcióelegy feldolgozása mellett döntöttünk, amelyből a várt **68** hidroxiazid mellett az **69a** 2,3-diazid származékot izoláltuk alacsony hozammal (**1. táblázat, 1. sor**).

Mivel a reakcióban sem a konverzió nem volt teljes, sem pedig a termékek hozama nem volt magas, ezért a reagensek mennyiségének növelésével próbáltuk meg elősegíteni a reakciót és a várt termékek képződését (**1. táblázat, 2. sor**). Jóllehet a konverziót sikerült teljessé tennünk, azonban a reakcióelegy oszlopkromatográfiás tisztítását követően komplex termékkeverékhez jutottunk.

Így a továbbiakban a reakciókörülmények optimalizálásával foglalkoztunk az átalakulás mértékének és a keletkező termék(ek) hozamának növelése érdekében, és vizsgáltuk a reakciókörülmények hatását a hidroxiazid és diazid származékok keletkezésének arányára is.

1. táblázat: A **67** 1-karbamoil szubsztituált galaktál származék hidroxiazidálása az irodalmi körülmények alapján

Sor-szám	Reakciókörülmények	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])*
1	(3 ekv.) TMSN ₃ /(2 ekv.) PIFA	3	91	68 (24) + 69a (18)
	(0,2 ekv.) TEMPO/(0,2 ekv.) Bu ₄ NHSO ₄			
2	(50 ekv.) H ₂ O/absz. DKM/0°C/Ar	2,5	100	termékkeverék
	(6 ekv.) TMSN ₃ /(4 ekv.) PIFA			
	(0,4 ekv.) TEMPO/(0,4 ekv.) Bu ₄ NHSO ₄			
	(100 ekv.) H ₂ O/absz. DKM/0°C/Ar			

* tisztán izolált

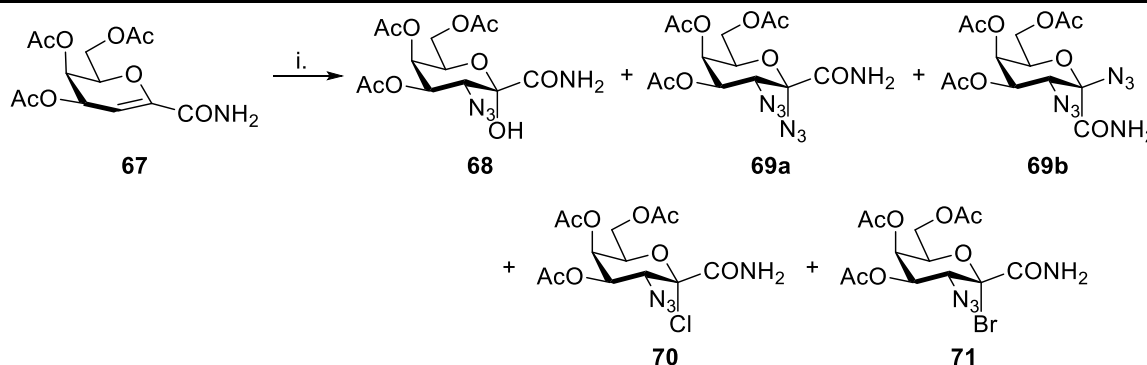
3.2.1. A fázistranszfer katalizátor hatásának vizsgálata

Az irodalmi körülmények között elvégzett reakcióban gázfejlődést tapasztaltunk, melynek oka lehet a hidroxiazidálás során használt TMSN₃ vagy valamelyik köztitermék bomlása. Problémát jelenthet az alkalmazott fázistranszfer katalizátor vizes oldatának savas kémhatása is, mivel a kísérleteink alapjául szolgáló közleményben [4] szereplő mechanizmus javaslat szerint (**18. ábra**) a reakcióban azid ion keletkezik, így ebből savas közegben lehetőség nyílik hidrogén-azid keletkezésére, amely robbanékony és mérgező vegyület. Így ezen problémák megoldására először a fázistranszfer katalizátor cseréjével végeztünk kísérleteket, még hozzá olyan alternatívát keresve, ahol az ammóniumsó ellenionja nem hidrolizál (**2. táblázat**).

Az optimalizálás ezen szakaszában csak a fázistranszfer katalizátor minőségét változtattuk, a felhasznált reagensek mennyiségét az eredeti körülményekhez képest (**1. táblázat, 1. sor**) egyelőre nem változtattuk. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy BnEt₃NCl alkalmazása esetén a kiindulási anyag rövid idő alatt (2 óra) teljesen átalakult, és nagyobb

hozamban keletkezett a **68** hidroxiazidált termék, mint Bu₄NHSO₄ jelenlétében. Így ezt a katalizátort választottuk az optimalizálás további lépéseihez.

2. táblázat: A fázistranszfer katalizátor hatásának vizsgálata



Ssz.	PTC	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])	Termékarány ^b
1	Bu ₄ NHSO ₄	3	91	68 (24) + 69a (18)	-
2	BnEt ₃ NCl	2	100	68 (28) + 69a ^a (9) + 70 ^a (13)	69a : 70 = 40 : 60
3	Bu ₄ NBr	4	90	68 (13) + 69a ^a (14) + 71 ^a (19)	69a : 71 = 40 : 60

^aOszlopkromatográfiásan nem elválaszthatók. ^bNMR alapján számolt. i.: 3 ekv. TMSN₃/2 ekv. PIFA/0,2 ekv. TEMPO/0,2 ekv. PTC/50 ekv. H₂O/absz. DKM/0°C/Ar

A reakcióelegyek oszlopkromatográfiás tisztítását követő NMR spektroszkópiás vizsgálatok alapján egy újabb melléktermék keletkezését figyeltük meg mindkét új fázistranszfer katalizátor esetén (2. táblázat, 2. és 3. sor), amelyek az **69a** 2,3-diazidtól nem elválaszthatók. Ezeket a termékeket HPLC-MS mérések segítségével azonban sikerült elválasztanunk és azonosítanunk, így megállapítottuk, hogy a reakcióban fázistranszfer katalizátortól függően a **70** klórazid (2. sor, PTC: BnEt₃NCl) és a **71** brómazid (3. sor, PTC: Bu₄NBr) származékok keletkeztek, melyek mennyiségét a termékkeverékben a ¹H NMR mérések alapján határoztuk meg, a jellemző jelek arányának megadásával.

A két haloazidált termék keletkezése egyértelműen azzal magyarázható, hogy a jelenlévő fázistranszfer katalizátor halogenid ellenionja nukleofilként reakcióba lép a reakció során keletkező oxokarbénium ionnal, így eredményezve a klór- illetve a brómazidált termékeket.

3.2.2. Az azid forrás hatásának vizsgálata

3. táblázat: Az azid forrás hatásának vizsgálata

Sor-szám	Azid forrás	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])	Termékarány ^b
1	1 ekv. TMSN ₃	2,5	82	70 (15)	-
2	1,5 ekv. TMSN ₃	3	90	68 (4,3) + 70 (7,2)	-
3	2 ekv. TMSN ₃	3	96	68 (3,5)	+több komponens keveréke
4	3 ekv. TMSN ₃	2	100	68 (28) + 69a ^a (9) + 70 ^a (13)	69a : 70 = 40 : 60
5	4 ekv. TMSN ₃	2,5	100	68 (23) + 69a ^a (17) + 69b (10) + 70 ^a (14)	69a : 70 = 55 : 45
6	5 ekv. TMSN ₃	2,5	100	68 (18) + 69a ^a (21) + 69b (13) + 70 ^a (20)	69a : 70 = 52 : 48
7	1,5 ekv. NaN ₃	3	85	68 (4)	+több komponens keveréke
8	2 ekv. NaN ₃	3	~100	68 (15)	+több komponens keveréke
9	3 ekv. NaN ₃	1,5	100	68 (41) + 69a ^a (7,6) + 70 ^a (5,6)	69a : 70 = 58 : 42
10	4 ekv. NaN ₃	0,41	100	68 (31) + 69a (19)	

^aOszlopkromatográfiásan nem elválaszthatók. ^bNMR alapján számolt. i.: azid forrás/2 ekv.

PIFA/0,2 ekv. TEMPO/0,2 ekv. BnEt₃NCl/50 ekv. H₂O/absz. DKM/0°C/Ar

A továbbiakban vizsgáltuk, hogy milyen hatása van a reakcióra az azid forrás mennyiségének és minőségének változtatása (**3. táblázat**). Azt tapasztaltuk, hogy a TMSN_3 esetén a reagens mennyiségének csökkentésével nő a reakcióidő, és ezzel együtt jelentősen csökken a keletkező **68** hidroxiazid származék mennyisége is (**3. táblázat, 1. – 3. sor**).

Ugyanakkor az azid forrás mennyiségének növelése (**3. táblázat, 5. – 6. sor**) sem segíti a termék keletkezését, ugyanis míg 3 ekvivalens TMSN_3 alkalmazása esetén 28%-os hozammal sikerült izolálnunk a várt **68** származékot (**3. táblázat, 4. sor**), addig a TMSN_3 mennyiségét 5 ekvivalensre növelve csak 18%-os hozammal keletkezett a várt termék (**3. táblázat, 6. sor**).

A hidroxiazid származék hozamának csökkenése mellett azt is megfigyeltük, hogy az azid mennyiségének növelésével nagymértékben megnő a **69** 2,3-diazidált termékek aránya. A nagyobb azid felesleg alkalmazásával megnövekszik az azid ionok koncentrációja a reakcióelegyben, és jobb nukleofil tulajdonsága miatt a kisebb felesleg (5 ekvivalens azid vs. 50 ekvivalens víz) ellenére is felveszi a versenyt a vízzel, ezáltal megnövelve a melléktermékként képződő **69a** és **69b** származékok mennyiségét.

Érdekes módon a trimetilszilil-azid esetén azt tapasztaltuk, hogy a 2,3-diazid mindkét anomer izomere (**69a**, **69b**) képződik nagyobb azid felesleg esetén, míg nátrium-azid alkalmazásakor csupán az **69a** anomert izoláltuk. Mivel 3 ekvivalens nátrium-azid felhasználásakor sikerült a legjobb hozammal (41%) előállítanunk a **68** hidroxiazid származékot (**3. táblázat, 9. sor**), ezért a további optimalizálási kísérleteinket NaN_3 használatával végeztük.

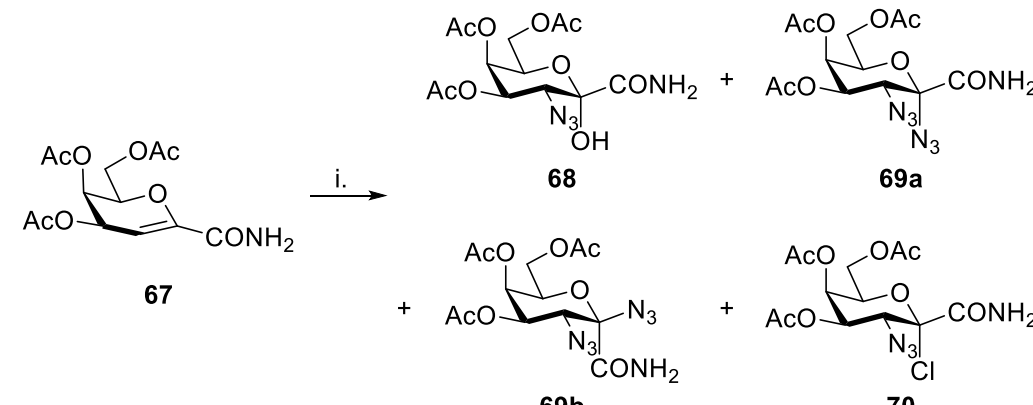
3.2.3. A nukleofil hatásának vizsgálata

A következő kísérletek során vizsgáltuk, hogy a víz mennyiségének változtatása hogyan befolyásolja a keletkező termékek arányát, hatással van-e ez a kiemelkedően nagy vízfelesleg arra, hogy a reakciót a hidroxiazid keletkezésének irányába toljuk el (**4. táblázat**).

A víz mennyiségének csökkentése mindkét azidforrás alkalmazása mellett a hidroxiazid hozamának csökkenéséhez vezetett, ami alátámasztotta azt a korábbi feltételezésünket, hogy a két nukleofil, az azid ion és a víz versengenek egymással.

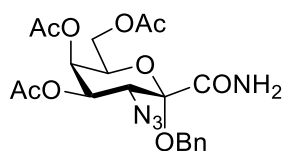
Száz ekvivalens víz felhasználása esetén nem tapasztaltunk további hozamnövekedést, így az optimális vízmennyiséget 50 ekvivalensben állapítottuk meg (**4. táblázat, 2. sor**).

4. táblázat: A vízmennyiség hatása a hidroxiazidálási reakcióra

						
Sor-szám	Víz mennyisége	Azid forrás	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])	Termékarány ^b
1	50 ekv.	TMSN ₃	2	100	68 (28) + 69a ^a (9) + 70 ^a (13)	69a : 70 = 40 : 60
2		NaN ₃	1,5	100	68 (41) + 69a ^a (7,6) + 70 ^a (5,6)	69a : 70 = 58 : 42
3	25 ekv.	TMSN ₃	3	91	68 (22) + 69a ^a (13) + 70 ^a (18)	69a : 70 = 65 : 35
4		NaN ₃	1,75	100	68 (32) + 69a ^a (12) + 70 ^a (7)	69a : 70 = 65 : 35
5	10 ekv.	TMSN ₃	3,5	100	68 (23) + 69a ^a (16) + 69b (4) + 70 ^a (15)	69a : 70 = 53 : 47
6		NaN ₃	2	100	68 (31)	+több komponens
7 ^c	100 ekv.	NaN ₃	1	100	68 (32)	

^aOszlókromatográfiásan nem elválaszthatók. ^bNMR alapján számolt arány. ^cFázistranszfer katalizátorként 18-korona-6-ot alkalmaztunk. i: 3 ekv. azid/2 ekv. PIFA/0,2 ekv. TEMPO/0,2 ekv. BnEt₃NCl/10-100 ekv. H₂O/absz. DKM/0°C/Ar

Kísérletet tettünk a 72 O-glikozid származék kialakítására is (29. ábra), melyhez nukleofilként benzil-alkoholt alkalmaztunk, azonban a várt termék képződését nem tapasztaltuk, a reakcióelegyből a 69a,b és 70 vegyületek keverékét izoláltuk.



72

29. ábra: Az előállítani kívánt benzil-glikozid származék

3.2.4. A fázistranszfer katalizátor cseréje

Mivel a korábban alkalmazott halogenid elleniont tartalmazó fázistranszfer katalizátorok alkalmazása esetén nem várt haloazidált melléktermékek képződését is tapasztaltuk, ezért olyan fázistranszfer katalizátorra volt szükségünk, amely nem tartalmaz nukleofil tulajdonságú elleniont, valamint azt is figyelembe kellett vennünk, hogy a választott katalizátor vizes oldatának pH-ja ne legyen savas, ugyanis így elkerülhető az azid forrásként alkalmazott nátrium-azidból a hidrogén-azid képződése.

Ezen feltételeknek megfelelnek a koronaéterek, melyek közül a laboratóriumunkban megtalálható 18-korona-6 (**65**) alkalmazását próbáltuk meg, jóllehet ezen vegyület üregmérete nem a nátrium, hanem a kálium ionok komplexálására optimális. Mint az **5. táblázat** adataiból is látható, a reakció rendkívül rövid idő alatt lejártszódott, nem tapasztaltunk gázfejlődést, továbbá a nem kívánt melléktermékek keletkezését is elkerültük.

5. táblázat: Kísérletek 18-korona-6 alkalmazásával

Sor-szám	Koronaéter mennyisége	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])
1	0,2 ekv.	0,75	100	68 (35)
2	0,4 ekv.	0,75	100	68 (32)

i.: 3 ekv. NaN₃/2 ekv. PIFA/0,2 ekv. TEMPO/**18-korona-6**/50 ekv.
H₂O/absz. DKM/0°C/Ar

A reakció lefutásának vékonyrétegekromatográfiás detektálása során a hidroxiazid foltján kívül mindig láttuk halványan egyéb komponens képződését is, azonban ezekből nem

tudtunk mérhető, vizsgálható mennyiséget izolálni az oszlopkromatográfiás tisztítást követően, így ezek részletes szerkezetvizsgálatára nem került sor.

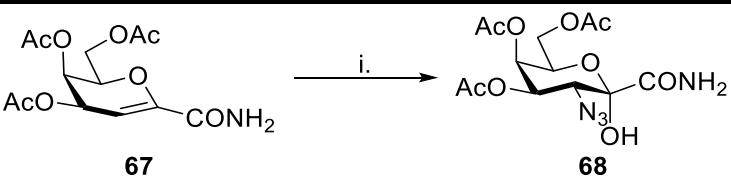
Végeztünk egy kísérletet a koronaéter mennyiségének növelésével is (**5. táblázat, 2. sor**), de nem tapasztaltunk jelentős változást a reakció kimenetelében, így a 0,2 ekv. 18C6 alkalmazását tekinthetjük optimálisnak.

3.2.5. A hipervalens jódegyület hatásának vizsgálata

Kísérletet végeztünk a **68** hidroxiazid származék előállítására PIDA alkalmazása mellett is, azonban ebben az esetben csak a **69a** diazid származékot tudtuk izolálni, 3 óra reakció idő alatt 40%-os korrigált hozammal. Diazidok PIDA segítségével történő szintézisére már ismerünk módszereket szubsztituálatlan glikálokra az irodalomban, melyhez TMSN_3 és BF_3OEt_2 reagenseket alkalmaztak diklórmétán oldószerben -30°C -on [23].

Ezután vizsgáltuk a PIFA mennyiségének hatását a reakció kimenetelére (**6. táblázat**). 2 ekvivalensnél kevesebb PIFA jelenlétében a reakcióidő nőtt, de a hozam nem változott, a felesleg növelésével azonban azt tapasztaltuk, hogy bár a reakció idejében nem történt változás, a hidroxiazidált termék hozama csökkent. Ebből arra következtethetünk, hogy a PIFA túl nagy feleslegben történő jelenléte kedvezőtlen hatással van a reakcióra.

6. táblázat: PIFA mennyiségének hatása a hidroxiazidálási reakcióra

				
Sor-szám	PIFA mennyisége	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])
1	1,5 ekv.	3,5	100	68 (35)
2	2 ekv.	0,75	100	68 (35)
3	2,5 ekv.	0,75	100	68 (27)

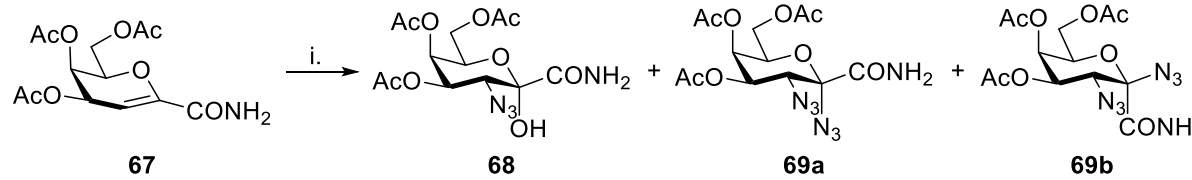
i.: 3 ekv. NaN_3 /PIFA/0,2 ekv. TEMPO/0,2 ekv. 18-korona-6/50 ekv. H_2O /absz. DKM/ 0°C /Ar

3.2.6. A TEMPO hatásának vizsgálata

A fentiekén túl tanulmányoztuk a TEMPO mennyiségének hatását a reakcióra. Azt tapasztaltuk, hogy a TEMPO mennyiségének változtatása – eltekintve a teljes elhagyásától –

nem okozott számottevő változást a korábbi reakciókhoz képest, azonban teljesen elhagyva új termékek keletkeztek, melyek közül egyedül a diazid anomereket (**69a,b**) tudtuk azonosítani.

7. táblázat: A TEMPO hatásának vizsgálata

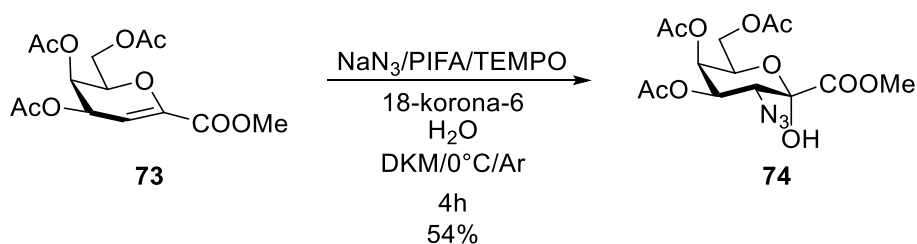
				
Sor-szám	TEMPO mennyisége	Reakcióidő (h)	Konverzió (%)	Termék (hozam [%])
1	0,3 ekv.	0,67	100	68 (36) + 69a (detektálható)
2	0,1 ekv.	0,33	100	68 (26) + 69a (detektálható)
3	0,05 ekv.	0,5	100	68 (30)
4	-	0,17	100	69a + 69b (37)

i.: 3 ekv. NaN₃/2 ekv. PIFA/TEMPO/0,2 ekv. 18-korona-6/50 ekv. H₂O/absz. DKM/0°C/Ar

3.3. A hidroxiazidálási reakció kiterjesztése

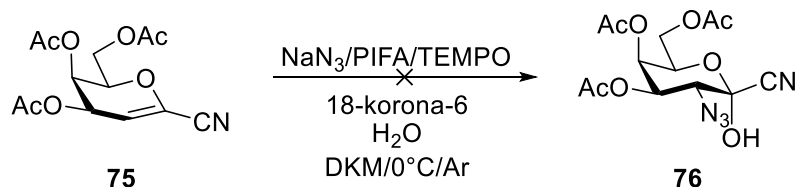
A fenti kísérletek alapján meghatároztuk az optimális körülményeket, így a melléktermékek keletkezésének minimalizálása mellett, 36%-os hozammal állítottuk elő a megfelelő hidroxiazid származékot. A reakcióhoz szükséges reagensek és mennyiségeik a következők: 3 ekvivalens nátrium-azid, 2 ekvivalens PIFA, 0,3 ekvivalens TEMPO, 0,2 ekvivalens 18-korona-6 és 50 ekvivalens víz.

Ezen körülmények alkalmazásával kísérletet tettünk további két 1-C-szubsztituált glikál hidroxiazidálására.



30. ábra: Metil-(3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-formiát (**73**) hidroxiazidálása

A **73** glikálból kiindulva 4 órás reakcióidő elteltével teljes konverziót tapasztaltunk, és a reakcióelegyből 54%-os hozammal izoláltuk a kívánt **74** hidroxiazid származékot (**30. ábra**). A hozam növekedésének az lehet az oka, hogy a kiindulási észter kisebb reaktivitással rendelkezik, mint a **67** amid származék, aminek köszönhetően a reakció nagyobb szelektivitással játszódhatott le.



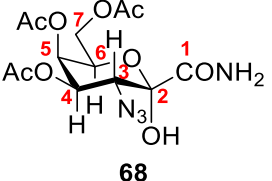
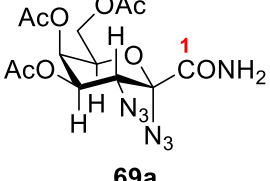
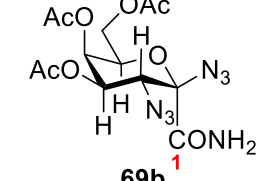
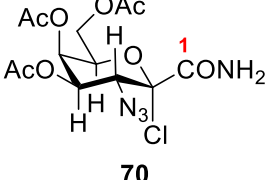
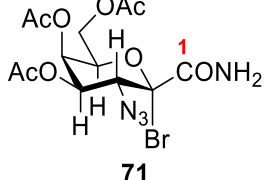
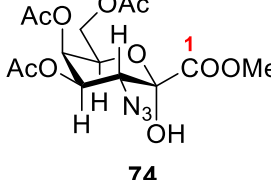
31. ábra: (3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-cianid (**75**)
hidroxiazidálása

Ezt követően egy még kevésbé reaktív, a C-1 atomon nitril csoporttal szubsztituált glikál származékot alkalmaztunk a reakció végrehajtásához (**31. ábra**). Ebben az esetben nem tapasztaltunk átalakulást 24 óránál hosszabb reakcióidő esetén sem, ami a kutatócsoport korábbi tapasztalatait támasztja alá.

4. Szerkezetvizsgálat

A hidroxiazidálás során a kettős kötés telítésével két új sztereogén centrum is kialakul a molekulában. A vegyületek szerkezetének teljes jellemzéséhez nélkülözhetetlen ezen sztereogén centrumok konfigurációjának meghatározása. A reakció során kialakított új funkciós csoportok jelenlétét is igazolnunk kellett, így az előállított származékok szerkezetvizsgálatához MS, NMR és IR módszerek együttes alkalmazását választottuk.

8. táblázat: Az előállított vegyületek vázprotonjainak kémiai eltolódásai (δ), és háromkötéses csatolási állandóik (3J)

	 68			 69a			 69b		
	H-3	H-4	H-6	H-3	H-4	H-6	H-3	H-4	H-6
δ (ppm)	3,83	5,38	4,47	3,98	5,14	4,37	3,96	5,70	4,83
$^3J_{H,H}$ (Hz)	10,8	10,8; 3,3	6,6; 1,2	10,7	10,6; 3,1	6,3	10,6	10,7; 3,2	6,5; 1,2
$^3J_{H-3,C-1}$ (Hz)	2,2			2,2			5,5		
	 70			 71			 74		
	H-3	H-4	H-6	H-3	H-4	H-6	H-3	H-4	H-6
δ (ppm)	4,37	5,17	4,50	4,03	5,12	4,46	4,00- 4,19	5,37	4,48
$^3J_{H,H}$ (Hz)	10,8	10,7; 3,2	6,4; 1,1	10,6	10,8; 3,2	6,2		11,0; 3,3	6,7; 1,5
$^3J_{H-3,C-1}$ (Hz)	1,9			-			2,4		

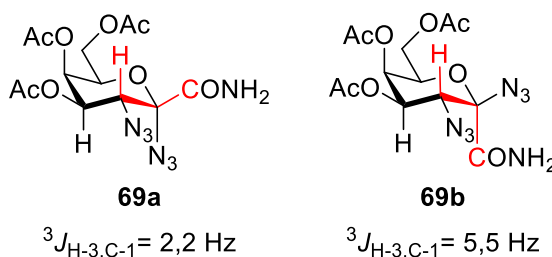
A haloazidok (**70**, **71**) esetén a molekulaion adduktok, illetve ezek izotópeloszlásai ($M : M+2$ csúcsok aránya klór izotópok esetén 3 : 1, míg bróm izotópok esetén 1 : 1, a természetes izotópeloszlás miatt) egyértelműen bizonyították a halogénatomok számát és jelenlétét, illetve a többi funkciós csoport meglétét is alátámasztották. A haloazidált

származékok szerkezetbizonyítását megkönnyítette, hogy ezen vegyületeket a kutatócsoportunkban független úton korábban már előállították, így a spektrális adatok összehasonlítására lehetőségünk volt.

Az azid funkció jelenlétét IR mérések segítségével is igazoltuk. A hidroxi- és diazidált származékok IR spektrumaiban $\sim 2120\text{ cm}^{-1}$ hullámszámnál találtuk meg az azid csoportra jellemző vegyértékrezgési sávot, míg a hidroxiazidált származék esetén $\sim 3450\text{ cm}^{-1}$ hullámszámnál találtuk meg a ν_{OH} vegyértékrezgési sávot.

A hidroxiazid és diazid származékok gyűrűkonformációját, és az új sztereogén centrumok konfigurációját 1D és 2D NMR kísérletek segítségével határoztuk meg. A háromkötéses H-H csatolási állandókból (3J) megállapítottuk, hogy a molekulák piranóz gyűrűje $^5\text{C}_2$ konformációjú. A C-3 atom konfigurációját a H-3 és H-4 atomok közötti csatolási állandó segítségével határoztuk meg, ami minden esetben $\sim 11\text{ Hz}$ nagyságúnak adódott, jelezve a H-3 és H-4 atomok transzdiaxiális állását (**8. táblázat**), és bizonyítva a **68-71, 74** vegyületek *galakto* konfigurációját.

A hidroxiazidált termékek anomer centrumának konfigurációját egyszerű ^1H NMR mérések alapján nem lehet meghatározni, mivel ez a szénatom nem tartalmaz protont. Az előállított **68-71, 74** vegyületek esetén azonban a C-3 atomon található hidrogén axiális térállású, így a H-3 és a C-1 atomok közötti háromkötéses heteronukleáris csatolási állandók ($^3J_{\text{H-3,C-1}}$) meghatározása lehetőséget nyújt az anomer centrum konfigurációjának megadására. Mint az a **32. ábrán** is látható, axiális állású H-3 esetén eltérő diéderes szög van az ekvatoriális (**69a**) és axiális (**69b**) térállású CONH_2 és a H-3 hidrogén között (60° vs. 180°), amihez eltérő háromkötéses heteronukleáris csatolási állandó tartozik. Mivel a 2,3-diazid származék esetén mindkét izomert sikerült izolálnunk (**69a** és **69b**), így a $^3J_{\text{H-3,C-1}}$ csatolási állandók mérésével, és ezek összehasonlításával megállapítható a **69a** és **69b** vegyületek anomer centrumának konfigurációja. A várakozásunknak megfelelően a *gauche* (**69a**) helyzet esetén kisebb csatolási állandót mértünk ($^3J_{\text{H-3,C-1}} = 2,2\text{ Hz}$), mint a H-3 és CONH_2 csoportok (**69b**) transzdiaxiális állása esetén ($^3J_{\text{H-3,C-1}} = 5,5\text{ Hz}$).



32. ábra: Az anomer centrum konfiguráció-meghatározása

A többi származék esetén a reakcióelegyből csak egy izomert tudtunk izolálni, azonban a **69a** és **69b** származékokra meghatározott csatolási állandók ismeretében is meg tudtuk határozni a **68**, **70** és **74** származékok anomer centrumának konfigurációját.

A **71** vegyület esetén még nem állt rendelkezésünkre ezen csatolási állandó, azonban vázprotonjai kémiai eltolódásainak összehasonlítása lehetőséget ad a vegyület anomer konfigurációjának indirekt azonosítására. A **8. táblázatban** szereplő adatok összehasonlításával megfigyelhető, hogy az anomer centrumon található szubsztituensek térállásától függően változik a H-4 és H-6 atomok kémiai eltolódása. A karbamoil csoport β térállása esetén (**69a**) ezen protonok jelei körülbelül 0,5 ppm-mel kisebb kémiai eltolódásnál jelennek meg az α -izomerhez képest (**69b**). Megfigyelhetjük továbbá, hogy a **71** származék H-4 és H-6 hidrogénjeinek eltolódása jól korrelál a **70** származékéval. Ezek alapján a **71** vegyület esetén az anomer centrumon található karbamoil szubsztituens β térállása valószínűsíthető.

5. Kísérleti rész

5.1. Felhasznált anyagok és vegyszerek

A kísérletek során alkalmazott reagenseket az Alfa Aesar-tól, a Sigma-Aldrich-tól és a TCI-től szereztük be. Az oldószereket és a szervesetlen vegyszereket a Molar Kft.-től és a Novochem Kft.-től vásároltuk. A reagenseket további tisztítás nélkül használtuk fel, míg az oldószereket légköri desztillációval tisztítottuk. A diklórmetán abszolútizálásához az oldószert egy éjszakán át kalcium-kloridon szárítottuk, majd foszfor-pentoxidról desztilláltuk, amit felhasználásig 4 Å molekulaszűrő felett tároltunk. Az argon gázt a Linde cégtől szereztük be, és további tisztítás nélkül alkalmaztuk. Az NMR mérésekhez szükséges deuterált oldószerek a VWR cégtől származnak.

5.2. Általános kísérleti módszerek

A vékonyréteg kromatográfiás vizsgálatokhoz Kieselgel 60 F₂₅₄ réteget használtunk, amit a Merck cégtől szereztünk be. A detektálást 254 nm hullámhosszúságú UV-fénnyel és etanol/cc. kénsav/ánizsaldehid, illetve (NH₄)₆Mo₇O₂₄/cc. H₂SO₄ előhívószerekkel történő kezelés és hevítés segítségével végeztük. A flash oszlopkromatográfiához alkalmazott 40-63 µm szilikagél a VWR Chemicals cégtől vásároltuk.

A vegyületek optikai forgatóképességét Jasco P-2000 polariméterrel, 25 °C-on határoztuk meg. Az 1D-[¹H, ¹³C(jmod)] és 2D (COSY, HSQC, HMBC, HSQMBC) NMR spektrumokat Bruker Avance DRX 360 MHz, Bruker Avance I 400 MHz és Bruker Avance II 500 spektrométereken rögzítettük CDCl₃ oldószerben, TMS belső standardet alkalmazva. A csatolási állandók (*J*) értékeit Hz-ben, míg a kémiai eltolódások (δ) értékeit ppm-ben adtuk meg. A kis felbontású tömegspektrumok felvétele egy Thermo Accela 600 HPLC + LTQ XL MS készülékkel történt ESI vagy APCI ionizációs módot alkalmazva, pozitív módban. A HRMS méréseket maXis II UHR ESI-QTOF MS készülék segítségével végeztük, ESI ionizációs mód alkalmazásával, pozitív módban. Az IR spektrumokat egy Jasco FT/IR4100 spektrofotométerrel rögzítettük.

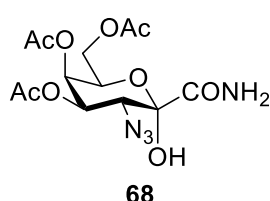
5.3. Általános eljárás a hidroxiazidálási reakciók elvégzésére

Egy kihevített gömblombikba bemértük a glikált, és oldottuk vízmentes diklórmetánban. A lombikot jeges fürdőbe állítottuk, és kevertetés mellett argon atmoszféra alatt hozzáadtuk az azid forrást, a fázistranszfer katalizátort, a hipervalens jódegyületet, a TEMPO-t és a nukleofilt. A reakciót 0 °C-on kevertettük, és VRK-val követtük.

A kiindulási anyag teljes átalakulását vagy ~3 órát követően az elegyhez telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldatot adtunk, és további 10 percig szobahőmérsékleten kevertettük. A vizes fázist ezt követően háromszor diklórmetánnal extraháltuk, majd az egyesített szerves fázisokat egyszer vízzel és egyszer telített nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket flash oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

Az optimalizálás során alkalmazott reagensek és ezek mennyiségei megtalálhatók a saját kísérleti munka fejezetben.

4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonamid (68)



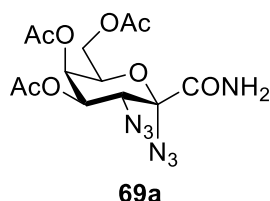
A **67** karbamoil-glikálból (30,1 mg; 0,095 mmol; 1 ekv.) kiindulva az általános előírat alapján 1,8 ml vízmentes DKM és NaN₃ (19,4 mg; 0,30 mmol; 3,2 ekv.), 18-korona-6 (6,1 mg; 0,023 mmol; 0,24 ekv.), PIFA (83,2 mg; 0,19 mmol; 2 ekv.), TEMPO (4,3 mg; 0,028 mmol; 0,3 ekv.)

és víz (85,5 μ l; 4,75 mmol, 50 ekv.) reakciójában (reakcióidő 0,67 óra), majd az extrakciós feldolgozást követően (1,2 ml telített NaHCO₃-oldat, 3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml víz, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat) nyert nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : acetone = 3 : 1) 12,7 mg szintelen szirupos anyagot kaptunk. Hozam: 36%. R_f = 0,30 (eluens: hexán : acetone = 1 : 1). $[\alpha]_D = +37,1279$ (c = 0,318; CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,38 (s; 1H; CONH₂); 6,14 (s; 1H; CONH₂); 5,50 (dd, J = 3,0; 1,1 Hz; 1H; H-5), 5,38 (dd; J = 10,8; 3,3 Hz; 1H; H-4); 5,11 (s; 1H; OH); 4,47 (td; J = 6,6; 1,2 Hz; 1H, H-6); 4,18 – 4,08 (m, 2H, H-7; H-7'); 3,83 (d; J = 10,8 Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H; CH₃CO), 2,07 (s; 3H; CH₃CO); 2,05 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,73; 170,38; 170,09; 169,88 (C=O); 95,43 (C-2); 69,39 (C-4); 69,32 (C-6); 67,52 (C-5); 61,43 (C-7); 60,02 (C-3); 20,83; 20,77 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód m/z: számított C₁₃H₁₉N₄O₉⁺ [M+H]⁺ = 375,11; detektált 375,06.

HSQMBC: ³J_{H-3,C-1} = 2,2 Hz

IR ν (N₃) = 2115 cm⁻¹; ν (OH) = 3469 cm⁻¹

(4,5,7-Tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilazid)onamid (69a)



Az általános előírat alapján a **67** karbamoil-glikálból (101,2 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.) kiindulva, 6 ml vízmentes DKM és TMSN₃ (125 μ l; 0,94 mmol; 3 ekv.), Bu₄NHSO₄ (22,6 mg; 0,067 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (273,9 mg; 0,64 mmol; 2 ekv.), TEMPO (9,9 mg; 0,063 mmol; 0,2 ekv.)

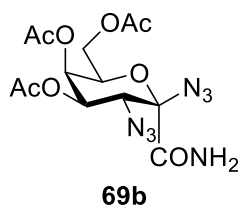
és H₂O (285 μ l; 15,8 mmol; 49 ekv.) felhasználásával, 3 órás reakcióidőt követően, a

reakcióelegy feldolgozását követő (4 ml telített NaHCO₃-oldat, 4 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml H₂O, 1 x 10 ml telített NaCl-oldat) flash kromatográfiás elválasztás (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) után 19 mg fehér amorf anyagot kaptunk. Konverzió: 91%, konverzióval korrigált hozam: 18%. $R_f = 0,52$ (eluens: hexán: aceton = 1 : 1). $[\alpha]_D = +91,7109$ ($c = 0,226$; CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,55 (s; 1H; CONH₂); 6,13 (s; 1H; CONH₂); 5,46 (d; $J = 2,4$ Hz; 1H; H-5); 5,14 (dd; $J = 10,6$; 3,1 Hz; 1H; H-4); 4,37 (t; $J = 6,3$ Hz; 1H; H-6); 4,26 (dd; $J = 11,5$; 7,3 Hz; 1H; H-7); 4,10 (dd; $J = 11,5$; 5,3 Hz; 1H; H-7'); 3,98 (d; $J = 10,7$ Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H; CH₃CO); 2,07 (s; 3H; CH₃CO); 2,07 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,72; 169,94; 169,72; 167,23 (C=O); 90,49 (C-2); 70,87 (C-6); 69,55 (C-4); 66,84 (C-5); 61,51 (C-7); 60,19 (C-3); 20,80; 20,71 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód m/z : számított C₁₃H₁₇N₇NaO₈⁺ [M+Na]⁺ = 422,10; detektált 422,23.

HSQMBC: $^3J_{H-3,C-1} = 2,2$ Hz

IR $\nu(N_3) = 2118$ cm⁻¹

(4,5,7-Tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- β -D-galacto-hept-2-ulopiranozilazid)onamid (69b)

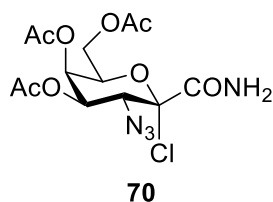


A **67** karbamoil-glikálból (100,1 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.) kiindulva az általános előirat alapján 6 ml vízmentes DKM és TMSN₃ (167 μ l; 1,26 mmol; 4 ekv.), BnEt₃NCl (14,7 mg; 0,064 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (272,7 mg; 0,63 mmol; 2 ekv.), TEMPO (9,9 mg; 0,063 mmol; 0,2 ekv.) és víz (285 μ l; 15,8 mmol; 49 ekv.) reakciójában (reakcióidő 2,5 óra), majd az

extrakciós feldolgozást követően (4 ml telített NaHCO₃-oldat, 3 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml víz, 1 x 10 ml telített NaCl-oldat) nyert nyerste termék flash kromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) 13,4 mg (10%) fehér, szilárd anyagot kaptunk. $R_f = 0,62$ (eluens: hexán : aceton = 1 : 1). $[\alpha]_D = -37,1557$ ($c = 0,334$; CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,60 (s; 1H; CONH₂); 5,76 (s; 1H; CONH₂); 5,70 (dd; $J = 10,7$; 3,2 Hz; 1H; H-4); 5,51 (dd; $J = 3,1$; 1,2 Hz; 1H; H-5); 4,83 (td; $J = 6,5$; 1,2 Hz; 1H; H-6); 4,17 (dd; $J = 11,3$; 6,6 Hz; 1H; H-7); 4,10 (dd; $J = 11,3$; 6,4 Hz; 1H; H-7'); 3,96 (d; $J = 10,6$ Hz; 1H; H-3); 2,18 (s; 3H; CH₃CO); 2,06 (s; 3H; CH₃CO); 2,04 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,46; 169,93; 169,42; 167,19 (C=O); 89,46 (C-2); 72,70 (C-6); 70,29 (C-4); 66,88 (C-5); 61,44 (C-7); 61,36 (C-3); 20,77; 20,73; 20,65 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód m/z : számított C₁₃H₁₈N₇O₈⁺ [M+H]⁺ = 400,12; detektált 400,00.

HSQMBC: $^3J_{H-3,C-1} = 5,5$ Hz

IR $\nu(N_3) = 2117$ cm⁻¹

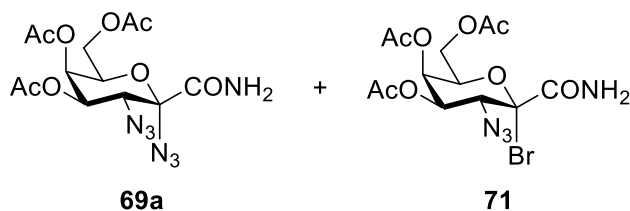
(4,5,7-Tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilklorid)onamid (70)

A **67** karbamoil-glikálból (101,2 mg; 0,32 mmol; 1 ekv.) kiindulva az általános előírat alapján 6 ml vízmentes DKM és TMSN₃ (41,7 μ l; 0,31 mmol; 1 ekv.), BnEt₃NCl (14,5 mg; 0,064 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (272,9 mg; 0,63 mmol; 2 ekv.), TEMPO (9,9 mg; 0,063 mmol; 0,2 ekv.) és víz (285 μ l; 15,8 mmol; 49 ekv.) reakciójában (reakcióidő 2,5 óra), majd az

extrakciós feldolgozást követően (4 ml telített NaHCO₃-oldat, 3 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml víz, 1 x 10 ml telített NaCl-oldat) nyert nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) 15,3 mg (15%) színtelen, amorf anyagot kaptunk. R_f = 0,52 (eluens: hexán : aceton = 1 : 1). $[\alpha]_D = +76,7152$ (c = 0,206; CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,57 (s; 1H; CONH₂); 6,34 (s; 1H; CONH₂); 5,50 (dd; J = 3,1; 1,1 Hz; 1H; H-5); 5,17 (dd; J = 10,7; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,50 (td; J = 6,4; 1,1 Hz; 1H; H-6); 4,37 (d; J = 10,8 Hz; 1H; H-3); 4,24 – 4,14 (m; 2H; H-7; H-7'); 2,18 (s; 3H; CH₃CO); 2,08 (s; 3H; CH₃CO); 2,07 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,46; 169,93; 169,71; 166,80 (C=O); 100,00 (C-2); 72,09 (C-6); 69,79 (C-4); 66,40 (C-5); 61,07 (C-7); 60,24 (C-3); 20,73; 20,66 (CH₃CO). APCI MS pozitív mód m/z : számított C₁₃H₁₈ClN₄O₈⁺ [M+H]⁺ = 393,08, detektált 393,07.

HSQMBC: ³ $J_{H-3,C-1}$ = 1,9 Hz

IR ν (N₃) = 2121 cm⁻¹

**(4,5,7-Tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilazid)onamid (69a) és
 (4,5,7-tri-O-acetil-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozilbromid)onamid (71)**


Az általános előírat alapján a **67** karbamoil-glikálból (102,8 mg; 0,33 mmol; 1 ekv.) kiindulva, 6 ml vízmentes DKM és TMSN₃ (125 μ l; 0,94 mmol; 3 ekv.), Bu₄NBr (20,9 mg; 0,064 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (278,9

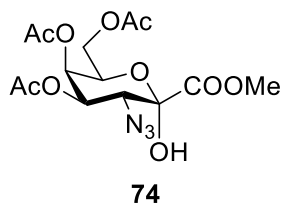
mg; 0,65 mmol; 2 ekv.), TEMPO (10,4 mg; 0,066 mmol; 0,2 ekv.) és H₂O (285 μ l; 15,8 mmol; 49 ekv.) felhasználásával, 4 órás reakcióidőt követően, a reakcióelegy feldolgozását követő (4 ml telített NaHCO₃-oldat, 4 x 10 ml DKM, 1 x 10 ml H₂O, 1 x 10 ml telített NaCl-oldat) flash kromatográfiás elválasztás (eluens: hexán : aceton = 3 : 1) után 40,4 mg fehér amorf anyagként kaptuk a **69a** és **71** keverékét (**69a** : **71** = 40 : 60). R_f = 0,42 (eluens: hexán: aceton = 1 : 1).

A **71** spektroszkópiai adatait a keveréktermék spektrumából határoztuk meg, felhasználva azt, hogy a **69a** vegyület tisztán izolálható volt.

71: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,49 (s; 1H; CONH₂); 6,17 (s; 1H; CONH₂); 5,50 (dd; J = 3,2; 1,3 Hz; 1H; H-5); 5,12 (dd; J = 10,8; 3,2 Hz; 1H; H-4); 4,46 (t; J = 6,2 Hz; 1H; H-6);

4,30 – 4,13 (m; 2H; H-7; H-7'; átfed a diazid H-7 jelével); 4,03 (d; $J = 10,6$ Hz; 1H; H-3); 2,17 (s; 6H; CH₃CO); 2,08 (s; 3H; CH₃CO; átfed **69a** jeleivel). ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,55; 169,89; 169,74; 167,39 (C=O); 97,08 (C-2); 73,60; 70,46; 66,09 (C-3-C-6); 60,99 (C-7); 60,80 (C-3-C-6); 20,80; 20,71 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód m/z : számított C₁₃H₁₈BrN₄O₈⁺ [M+H]⁺ = 437,03; detektált 436,99.

Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-3-azido-3-dezoxi- α -D-galakto-hept-2-ulopiranozonát) (**74**)



A **73** metoxikarbonil-glikálból (30,1 mg; 0,091 mmol; 1 ekv.) kiindulva az általános előírat alapján 1,8 ml vízmentes DKM és NaN₃ (18,4 mg; 0,28 mmol; 3 ekv.), 18-korona-6 (5,0 mg; 0,019 mmol; 0,2 ekv.), PIFA (79,6 mg; 0,19 mmol; 2 ekv.), TEMPO (4,5 mg; 0,029 mmol; 0,3 ekv.) és víz (81,75 μ l; 4,53 mmol; 50 ekv.) reakciójában (reakcióidő 4 óra), majd az extrakciós feldolgozást követően (1,2 ml telített NaHCO₃-oldat, 3 x 3 ml DKM, 1 x 3 ml víz, 1 x 3 ml telített NaCl-oldat) nyert nyers termék flash kromatográfiás tisztítása után (eluens: hexán : etil-acetát = 3 : 1) 19 mg (54%) színtelen szirupot kaptunk. $R_f = 0,14$ (eluens: hexán : etil-acetát = 1 : 1). $[\alpha]_D = +49,2143$ ($c = 0,280$; CH₂Cl₂). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5,51 – 5,47 (m; 1H; H-5); 5,37 (ddd; $J = 11,1$; 3,3; 1,0 Hz; 1H; H-4); 4,47 (t; $J = 6,7$ Hz; 1H; H-6); 4,39 (s; 1H; OH); 4,13 (dd; $J = 11,9$; 7,4 Hz; 1H; H-7); 4,10 (d; $J = 12,3$ Hz; 1H; H-3); 4,05 (dd; $J = 11,3$; 6,6 Hz; 1H; H-7'); 3,95 (s; 3H; OCH₃); 2,18 (s; 3H; CH₃CO); 2,06 (s; 3H; CH₃CO); 2,04 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170,2; 170,22; 169,79; 168,19 (C=O); 95,65 (C-2); 69,04 (C-4); 68,84 (C-6); 67,48 (C-5); 61,38 (C-7); 58,40 (C-3); 54,32 (OCH₃); 20,79; 20,75 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód m/z : számított C₁₄H₁₉N₃NaO₁₀⁺ [M+Na]⁺ = 412,0963; detektált 412,0963.

HSQMBC: ³ $J_{H-3,C-1} = 2,4$ Hz

IR ν (N₃) = 2114 cm⁻¹; ν (OH) = 3436 cm⁻¹

6. Összefoglalás

Munkánk során a (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-formamid (**67**) hidroxiazidálási reakcióját vizsgáltuk, majd kísérletet tettünk további 1-C-szubsztituált glikálok átalakítására.

Az optimalizálás során tanulmányoztuk a fázistranszfer katalizátor hatását a reakcióra, mely során azt tapasztaltuk, hogy a kvaterner ion típusú katalizátorokban található halogenid ellenionok nukleofilként részt vehetnek a reakcióban, ezáltal haloazidált melléktermékek (**70**, **71**) keletkezése tapasztalható. A melléktermékek keletkezését sikeresen kiküszöböltük 18-korona-6 alkalmazásával. Mivel a PTC mennyiségének növelése során nem tapasztaltunk számottevő változást a reakcióidőben, és a keletkező **68** hidroxiazid származék hozamában, így az eredetileg alkalmazott 0,2 ekvivalens katalizátor alkalmazása mellett döntöttünk.

Vizsgáltuk az azid forrás mennyiségének és minőségének hatását a reakcióidőre és a keletkezett termékek arányára. Abban az esetben, ha a TMSN_3 -ot nátrium-azidra cseréltük, sikeresen növeltük a **68** származék hozamát, továbbá a reakcióidő csökkenését is tapasztaltuk, így a továbbiakban ezzel az azid forrással végeztük az átalakításokat. Az optimális NaN_3 mennyisége 3 ekvivalens volt, ekkor a TMSN_3 -dal elvégzett reakcióhoz képest 28%-ról 41%-ra nőtt a várt **68** hidroxiazidált termék hozama, és 1,5 óra alatt teljes konverziót tapasztaltunk, szemben a korábbi 2 órás reakcióidővel.

A víz mennyiségének változtatása során arra kerestük a választ, hogy a kiemelkedően nagy felesleg milyen hatással van a termékek keletkezésére. Az optimális mennyiséget 50 ekvivalensben állapítottuk meg. Kísérletet tettünk benzil-glikozid előállítására is, azonban a várt termék keletkezését nem tapasztaltuk, a benzil-alkohol nem volt megfelelő nukleofil ebben a reakcióban.

Tanulmányoztuk a hipervalens jódszármazék hatását a reakcióra (PIFA/PIDA). A PIDA alkalmazása esetén azonban csak a **69a** és **69b** diazid származékokat tudtuk izolálni a reakcióelegyből. A továbbiakban a PIFA mennyiségének hatását tanulmányoztuk a reakció kimenetelére, mely során megállapítottuk, hogy a PIFA nagy feleslege (2,5 ekvivalens) kedvezőtlen hatással van a reakcióra, ugyanakkor a kisebb mennyiség alkalmazása (2 ekv. $\rightarrow$ 1,5 ekv.) jelentősen megnöveli a reakcióidőt (0,75 $\rightarrow$ 3,5 óra). Így 2 ekvivalensben állapítottuk meg az optimális mennyiséget.

Kísérleteink során igazoltuk a TEMPO jelenlétének szükségességét a reakcióban. Megállapítottuk, hogy TEMPO hiányában nem keletkezik a várt **68** hidroxiazidált származék, csupán a **69a,b** diazidok keletkezését sikerült egyértelműen igazolnunk. A TEMPO mennyiségének növelése vagy csökkentése nem volt hatással a reakcióra, kivéve a teljes

elhagyását. A legnagyobb hozammal 0,3 ekvivalens TEMPO alkalmazása mellett izoláltuk a **68** vegyületet, így ezt állapítottuk meg optimális mennyiségnek.

Az optimalizált körülmények között elvégeztük a metil-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-formiát (**73**) átalakítását is, melyből kiváló regio- és sztereoszelektivitással, valamint jó hozammal (54%) nyertük a **74** hidroxiazid származékot.

Kísérletet végeztünk a (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-dezoxi-1,2-dehidro-D-galaktopiranozil)-cianid (**75**) hidroxiazidálására is, azonban a szubsztrát alacsony reaktivitásának köszönhetően nem tapasztaltunk átalakulást.

7. Summary

The goal of our work was to study the hydroxyazidation reaction of (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1,2-dehydro-D-galactopyranosyl) formamide (**67**), and to extend this transformation toward further 1-C-substituted glycals.

During the optimization process, firstly the effect of the phase transfer catalyst (PTC) on the reaction was studied. We observed that the halide anions in quaternary ion-type catalysts can participate in the reaction as nucleophiles, leading to the formation of haloazidated by-products (**70**, **71**). The formation of by-products was successfully eliminated using 18-crown-6. We found that there is no significant effect of the amount of PTC catalyst on the reaction time and yield of the **68** hydroxyazidated derivative, thus 0.2 equivalent catalyst was used for the further optimization.

The effect of the amount and quality of the azide source on the reaction time and the ratio of products was investigated. Using NaN₃ except of TMSN₃, we successfully increased the yield of the **68** derivatives, and observed a decrease in reaction time, so the further transformations were performed with this azide source. The optimal amount of NaN₃ was 3 equivalents. The yield of the desired **68** hydroxyazidated product was increased from 28% to 41% and the reaction time was reduced to 1.5 h from 2 h.

When varying the amount of water, the optimal amount was set at 50 equivalents. An attempt was also made to produce benzyl glycoside, but the expected product was not formed, benzyl alcohol was not a suitable nucleophile in this reaction.

The effect of the hypervalent iodine derivative on the reaction (PIFA/PIDA) was studied. However, when PIDA was used, only the diazide derivatives **69a** and **69b** could be isolated from the reaction mixture. We further studied the effect of the amount of PIFA on the reaction outcome, finding that a large excess of PIFA (2.5 equiv.) has a negative effect on the reaction, while using a smaller amount (2 equiv. → 1.5 equiv.) significantly increases the reaction time (0.75 → 3.5 h). Thus, the optimal amount of PIFA was set at 2 equivalents.

We demonstrated the necessity of the presence of TEMPO in the reaction. We found that the **68** hydroxyazidated compound was not formed in the absence of TEMPO, only the formation of **69a,b** diazides was clearly confirmed. Increasing or decreasing the amount of TEMPO had no effect on the reaction, except its complete omission. The highest yield was obtained with the use of 0.3 equivalent TEMPO to isolate compound **68**, and this was determined to be the optimum amount.

Under the optimized conditions, the transformation of methyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1,2-dehydro-D-galactopyranosyl) formate (**73**) was also carried out, and the desired **74**

hydroxyazide derivative was obtained with excellent regio- and stereoselectivity and in good yield (54%).

The hydroxiazidation of (3,4,6-tri-*O*-acetyl-2-deoxy-1,2-dehydro-D-galactopyranosyl) cyanide (**75**) was failed due to the low reactivity of the substrate.

Irodalomjegyzék

- [1] Mirabella, S.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5186-5204.
- [2] N.V. Bhagavan, *Medical Biochemistry* (Negyedik kiadás), **2002**, 9, 133-151, Academic Press, ISBN 9780120954407
- [3] Amino-sugars and uronic acids, *Nature*, **1946**, *157*, 395-397.
- [4] Chennaiah, A.; Vankar Y. D.; *Org Lett.* **2018**, *20*, 2611-2614.
- [5] Glinka, M.; Wojnowski, W.; Wasik, A.; *TrAC Trends Anal. Chem.* **2020**, *131*, 116034-116052
- [6] Cao, R.; He, H.; Zhang, C.; Liu, X-Y.; Quin, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2021**, *70*, 153010-15313
- [7] W. Zhao, Y. Xu, W. Wang, Y. Cai, X. Yang; P. G. Wang, *RSC Adv*, **2014**, *4*, 46662-46665.
- [8] Chen, H.; Xian, T.; Zhang, W.; Si, W.; Luo X.; Zhang, B.; Zhang, M; Wang, Z.; Zhang, J.; *Carbohydr. Res.*, **2016**, *431*, 42-46.
- [9] Franconetti, A.; Ardá, A.; Asensio, J. L.; Blériot, Y.; Thibaudeau, S.; Jiménez-Barbero, J.; *Acc. Chem. Res.*, **2021**, 2552-2564.
- [10] Ciliberti, E.; Galvani, R.; Gramazio, F.; Haads, S.; Leonelli, F.; Passacantilli, P.; Piancatelli, G.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *2007*, 1463-1473.
- [11] 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
- [12] Kovács, G.; Tóth, K.; Dinya, Z.; Somsák, L.; Micskei, K.; *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5253-5264.
- [13] Gómez, A. M.; Cristóbal López, *Carbohydrate Chemistry*, **2009**, *35*, 290-310.
- [14] Postema, Sm. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L.; *Synlett*, **2005**, *9*, 1345-1358.
- [15] Nagy, V.; Czifrák, K.; Apelt, O.; Juhász, L.; Somsák, L.: Preparation of O-perbenzoylated 2-bromo-2-deoxy- α -D-glucopyranosonic acid derivatives in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Volume 4, ed. by Christian Vogel, Paul Murphy, chapter 9, **2017**, CRC Press, ISBN 9781498726917
- [16] Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Apelt, O.; Juhász, L.; Somsák, L.: Preparation of 2,6-anhydro-hept-2-enonic acid derivatives and their 3-deoxy counterparts in *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, Volume 4, ed. by Christian Vogel, Paul Murphy, chapter 10, **2017**, CRC Press, ISBN: 978-1-4987-2691-7
- [17] Bovin, N. V.; Zurabyan, S. É.; Khorlin, A. Ya.; *Carbohydr. Res.* **1981**, *98*, 25-35.
- [18] Plattner, C.; Höfener, M.; Sewald, N.; *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 545-547.
- [19] Lemieux, R. U.; Ratcliffe, R. M.; *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 1244-1251.
- [20] Toyokuni, T.; Cai, S.; Dean, B.; *Synthesis* **1992**, *1992* (12), 1236-1238.

- [21] Warriner, S. L.; *Science of Synthesis*, **2007**, 29, pp988
- [22] Reddy, T. R.; Rao, D. S.; Babachary, K.; Kashyap, S.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2016, 291-301.
- [23] Chennaiah, A.; Bhowmick, S.; Vankar, Y. D.; *RSC Adv.*, **2017**, 7, 41755-41762.
- [24] Chandrasekaran, S.; Ramapanicker, R.; *Chem. Rec.*, **2017**, 17, 63-70.
- [25] Kuijpers, B. H. M.; Groothuys, A.; Keereweer, A. B. R.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Blauw, R. H.; Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T.; *Org. Lett.*, **2004**, 6, 3123-3126.
- [26] Witczak, Z. J.; *Carbohydr. Chem.*, **2010**, 36, 176-193.
- [27] Wang, L.; Sakairi, N.; Kuzuhara, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1990**, 6, 1677-1682.
- [28] Kalikanda, J.; Li, Z.; *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5207-5218.
- [29] Gulácsi K., Juhászné Tóth É., Juhász L., Somsák L., Vágvolgyiné Tóth M.; *Szerves Kémiai Praktikum III.*, Egyetemi Kiadó, Debrecen, 2006