

TUDOMÁNYOS DIÁKKÖRI DOLGOZAT

1-C-SZUBSZTITUÁLT-2-JÓDGLIKÁL SZÁRMAZÉKOK SONOGASHIRA KAPCSOLÁSI REAKCIÓINAK OPTIMALIZÁLÁSA

PELESKEI ZSÓFIA
VEGYÉSZ MSc
II. évfolyam

Témavezető:

Dr. Juhász László egyetemi docens

Homolya Ágnes PhD hallgató

Debreceni Egyetem,
TTK Szerves Kémiai Tanszék
Debrecen, 2023

Tartalomjegyzék

Köszönetnyilvánítás	2
A dolgozatban használt rövidítések magyarázata	3
1. Bevezetés	5
2. Irodalmi áttekintés	6
2.1. A glikálok és az 1-C-szubsztituált glikálok	6
2.2. 2-Haloglikálok előállítása	7
2.3. Keresztkapcsolási reakciók.....	10
2.4. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció	13
2.5. Sonogashira reakció szénhidrát származékokon	15
2.6. Karbonilatív keresztkapcsolási reakciók	17
3. Saját kísérleti munka	18
3.1. Célkitűzés	18
3.3. 1-C-szubsztituált 2-jódglikálok szintézise	18
3.3. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció optimalizálása.....	18
3.4. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció kiterjesztése	23
4. Szerkezetvizsgálat.....	24
5. Kísérleti rész	27
5.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek.....	27
5.2. Általános kísérleti módszerek.....	27
5.3. Általános előírás a Sonogashira kapcsolási reakcióhoz	28
6. Összefoglalás	31
7. Summary	33
8. Irodalomjegyzék	35

Köszönetnyilvánítás

Őszinte köszönettel tartozom **Dr. Juhász László** egyetemi docensnek a kutatómunkám során nyújtott segítségéért, útmutatásaiért. Köszönöm szakmai tanácsait és támogatását.

Hálámat és köszönetemet szeretném kifejezni **Homolya Ágnes** PhD hallgatónak, aki mindennapi munkámat odaadóan és türelemmel segítette. Továbbá szeretném megköszönni a rengeteg támogatását, hasznos tanácsait és a vegyületek szerkezetvizsgálata során nyújtott segítségét.

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

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

Köszönettel tartozom **Dr. Kiss Attila** egyetemi docensnek, **Dr. Gáspár Attila** egyetemi tanárnak a tömegspektrometriai és **Dr. Kónya-Ábrahám Anita** tanársegédnek az optikai forgatókéesség mérésekért.

Köszönöm az E-421-es és az E-408-as labor minden dolgozójának, hogy mindig kellemes légkört biztosítottak, köszönöm a segítséget és a támogatást, amellyel munkám során láttak el.

Szeretném megköszönni a családomnak és a barátaimnak, hogy mellettem álltak és támogatásukkal lehetővé tették a dolgozat elkészültét.

A kutatás a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK128766 számú pályázat támogatásával, valamint az Új Nemzeti Kiválóság Program (ÚNKP-22-2), az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatásával valósult meg.

A dolgozatban használt rövidítések magyarázata

Ac	acetyl
ACN	acetonitril
Bn	benzil
Bu	butyl
COSY	C ORrelation Spectroscop Y
dba	dibenzilidén-aceton
DIPA	diisopropyl-amin
DKM	diklórmétán
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-szulfoxid
dppe	1,2- <i>bis</i> (difenilfoszfin)etán
dppf	1,1'- <i>bis</i> (difenilfoszfin)ferrocén
ESI	E lectro S pray Ionization
Et	ethyl
EtOAc	ethyl-acetát
HPLC	H igh P erformance L iquid C hromatography
HSQC	H eteronuclear S ingle Q uantum C oherence
JohnPhos	(2-bifenil)-di- <i>terc</i> -butyl-foszfin
Kdo	3-dezoxi-D-manno-okt-2-ulozonsav
Me	methyl
MS	tömegspektrometria (M ass Spectrometry)
NBS	<i>N</i> -brómszukcinimid
NIS	<i>N</i> -jódszukcinimid
NMI	<i>N</i> -metilimidazol
NMR	mágneses magrezonancia (N uclear M agnetic R esonance)
NXS	<i>N</i> -haloszukcinimid
PG	védőcsoport (P rotecting G roup)
Ph	phenyl

Sz.h.	szobahőmérséklet
THF	tetrahidrofurán
TIPS	triizopropil-szilil csoport
TMSOTf	trimetilszilil-triflát
TTBP	2,4,6-tri- <i>terc</i> -butilfenol
VRK	vékonyréteg kromatográfia
XanthPhos	4,5- <i>bisz</i> (difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantán

1. Bevezetés

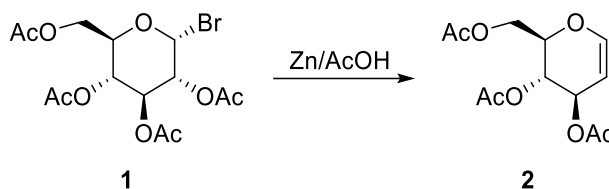
A szénhidrátok számos biológiai folyamatban játszanak kulcsszerepet, részt vesznek például a sejtfejlődésben, a sejt-sejt aggregációban, sejtek közötti kommunikációban [1, 2]. Amellett, hogy vázanyag és tartaléktápanyag funkciót látnak el, a legtöbb fiziológias és patológias folyamatban is szerepet játszanak, köszönhetően a peptidekkel, fehérjékkel és lipidekkel alkotott konjugátumaiknak. A természetben előforduló glikokonjugátumok legtöbb esetben csak kis mennyiségben és inhomogén formában találhatók meg, továbbá a bennük lévő O-glikozidos kötés mind enzimes, mind kémiai hidrolízissel szemben érzékeny, így vizsgálatuk, felhasználásuk nehézkes. Ezt a problémát kiküszöbölhetjük, ha olyan vegyületeket állítunk elő, melyek szerkezetben és/vagy hatásban utánozzák ezen származékokat, azonban nem rendelkeznek a természetes vegyületek kedvezőtlen farmakokinetikai sajátágaikkal. Ezeket a vegyületeket glikomimetikumoknak nevezzük [3].

A szénhidrát mimetikumok egyik fontos osztályát képviselik a C-glikozidok, melyek szintézise glikálokból is megvalósítható [4, 5]. A glikálok a telítetlen cukorszármazékok egy olyan speciális csoportját képviselik, melyekben a C-1 – C-2 atomok között kettős kötés található, így addíciós, cikloaddíciós, szubsztitúciós és átrendeződési reakcióba vihetők. A glikálok a C-glikozidok mellett fontos szerepet játszanak továbbá az O-, S-, N-glikozidok, iminocukrok és aminocukrok szintézisében is [6-9].

2. Irodalmi áttekintés

2.1. A glikálok és az 1-C-szubsztituált glikálok

A szénhidrátszármazékok fontos csoportját képviselő glikálokban a C-1 és C-2 szénatomok között kettős kötés található [10]. Először redukzív eliminációval sikerült előállítani első képviselőjét, a 3,4,6-tri-*O*-acetyl-D-glükált (2). Hermann Emil Fisher és Karl Zach [11] tetra-*O*-acetyl- α -D-glükopiranozil-bromid (1), cinkpor és ecetsav reakciója során kapták meg a 2 telítetlen vegyületet (1. ábra).

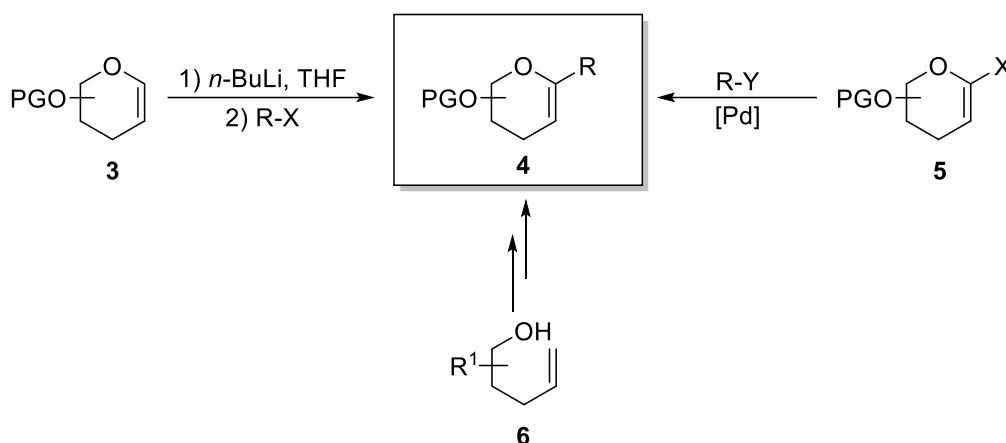


1. ábra: A glikálok előállítása Fisher-Zach módszerrel

A módszer alkalmazását korlátozza a felhasznált protikus oldószer és a savas közeg, mivel sok esetben melléktermékek képződhetnek és a kívánt terméket csak alacsony hozammal tudták szintetizálni. Ezen problémák kiküszöbölésére újabb módszerek kidolgozása vált szükségessé, viszont számos eljárásban drága, nehezen hozzáférhető különleges reagensekre van szükség.

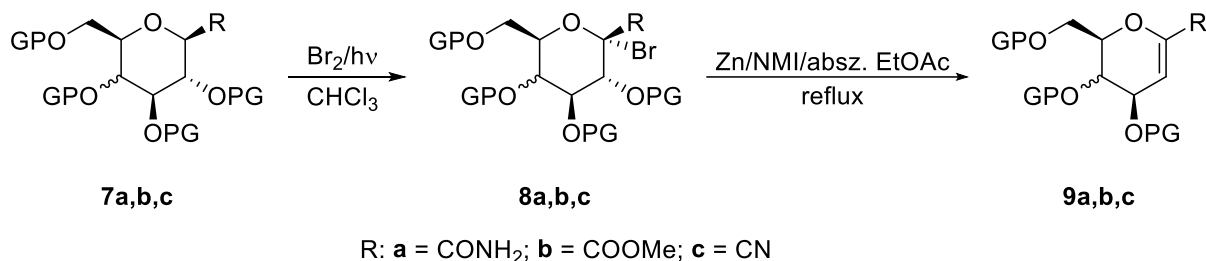
Chen és munkatársai [12] védett glükopiranozil-bromidok redukzív eliminációját hajtották végre enyhébb körülmények között. A reakcióban acetonitrilt használtak, elkerülve ezzel az ecetsavas körülményt, és a cinkpor mellett ammónium-kloridot alkalmaztak. Rövid reakcióidő után a megfelelő glikálokat 72% – 96%-os hozammal izolálták. A módszer előnyének tekinthető, hogy az alkalmazott védőcsoportok széles körével szemben mutatott toleranciát.

A glikálok egy szűkebb csoportját képezik az 1-C-szubsztituált glikálok, amelyekben a C-1 atomhoz szénatomon keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek. Előállításukat tekintve az esetek többségében gyűrűs szénhidrátszármazékokból indulnak ki. A 3 szubsztituátlan glikálok „vinilszerű” anomer hidrogénje savas karakterű, amely erős bázisokkal deprotonálható, az így kapott karbanion C-elektrofilek reakciójával eredményezi az 1-C-szubsztituált glikálokat [13]. A C-C kötéskialakítása megvalósítható palládium katalizált keresztkapcsolási reakciókkal (5 → 4) [4], mindemellett nyílt láncú származékokból kiindulva gyűrűzárással (6 → 4) is 1-C-szubsztituált glikálokhoz juthatunk [14] (2. ábra).



2. ábra: Az 1-C-szubsztituált glükálok előállításának lehetőségei

Somsák és munkatársai az 1-C-akceptor-szubsztituált glükálok (**9a,b,c**) előállítását két lépésben valósították meg anhidro-aldotsavakból kiindulva (**3. ábra**). Elsőként gyökös bromozással glikozil-bromidokat állítottak elő, majd ezt követte a redukív eliminációs lépés, ami a kívánt glükál származékokat eredményezte [15-17].



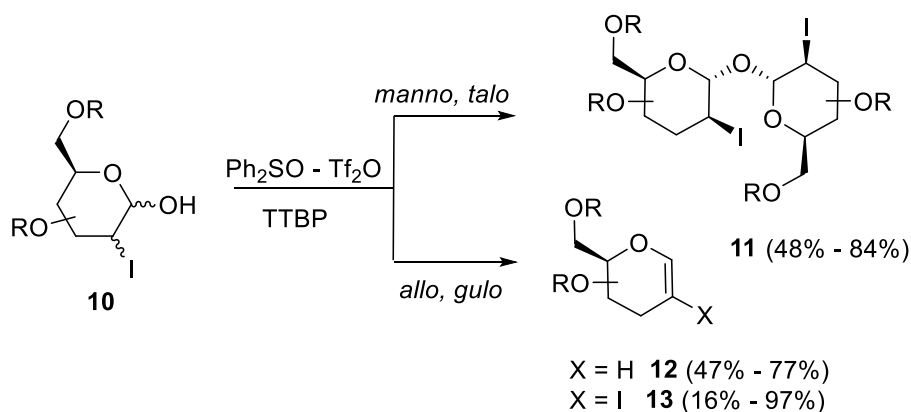
3. ábra: 1-C-szubsztituált glükálok előállítása

2.2. 2-Haloglikálok előállítása

A szénhidrátkémiában kiemelkedő szerepet töltenek be azok a vegyületek, melyekből természetes eredetű antibiotikumok, glikokonjugátumok vagy egyéb biológiailag aktív vegyület előállítása valósítható meg [18]. Ezen prekursorok közé sorolhatók a 2-haloglikálok, melyekből C-2 szénatomon elágazást tartalmazó szénhidrátszármazékok állíthatók elő [19].

Számos eljárás ismert az irodalomban a 2-haloglikálok előállítására, melyek között találhatunk addíciós-eliminációs módszert, közvetlen szintézist glükálokból, illetve dehidratív glikozilezési reakciók során is képződhetnek ilyen vegyületek. Rodríguez és munkatársai [20] dehidratív glikozilezési reakciókat végeztek a **10** 2-dezoxi-2-jód-piránóz származékokon (**4. ábra**), céljuk glikozidok jóhozamú szintézise volt. A reakcióban az anomer centrumon védetlen származékokat használtak glikozilezőszerként, amelyet difenil-szulfoxiddal valamint trifil-anhidriddel reagáltattak. Az volt a tapasztalatuk, hogy a kiindulási anyag konfigurációja és a

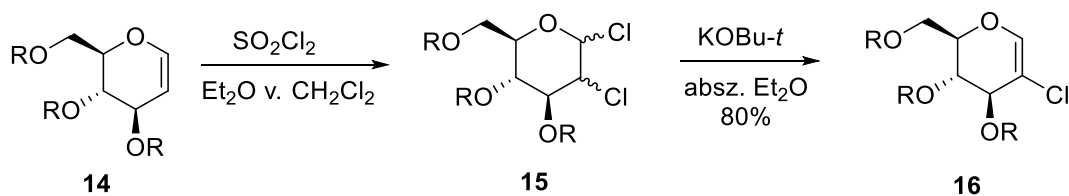
védőcsoport jellege is befolyásolja a termékek szerkezetét, hozamát. Abban az esetben, ha D-manno és D-talo konfigurációjú volt a kiindulási vegyület, akkor a **11** 1,1'-diszacharidokat izoláltak, ellenben a D-allo- és D-gulo konfigurációjú származékkal, ahol a **12** glikál és a **13** 2-jódglükál is keletkezett.



4. ábra: 2-jódglükál képződése dehidratív glikozilezés során

Amennyiben a kiindulási vegyület hármas és négyes hidroxil-csoportjait 3,4-O-izopropilidén csoporttal védték, az átalakulást követően kiváló hozammal izolálták a 2-jódglükált, viszont a benzil védőcsoporttal védett származék reakciójában csak alacsony hozammal keletkezett ilyen származék.

A szakirodalomban találhatunk példát 2-klór- és 2-brómglikálok előállítására addíciós-eliminációs módszerrel is. Boyd és munkatársai [21] a **14** glükál származékok klórozását hajtották végre szulfonil-kloriddal diklórmétánban vagy dietil-éterben, szobahőmérsékleten. A reakció rövid idő alatt, kvantitatív hozammal eredményezte a **15** 1,2-diklór származékokat, majd ezt követően az eliminációt vízmentes éterben kálium-*terc*-butoxiddal végezve 80%-os hozammal kapták a **16** 2-klórglükál származékokat (**5. ábra**).

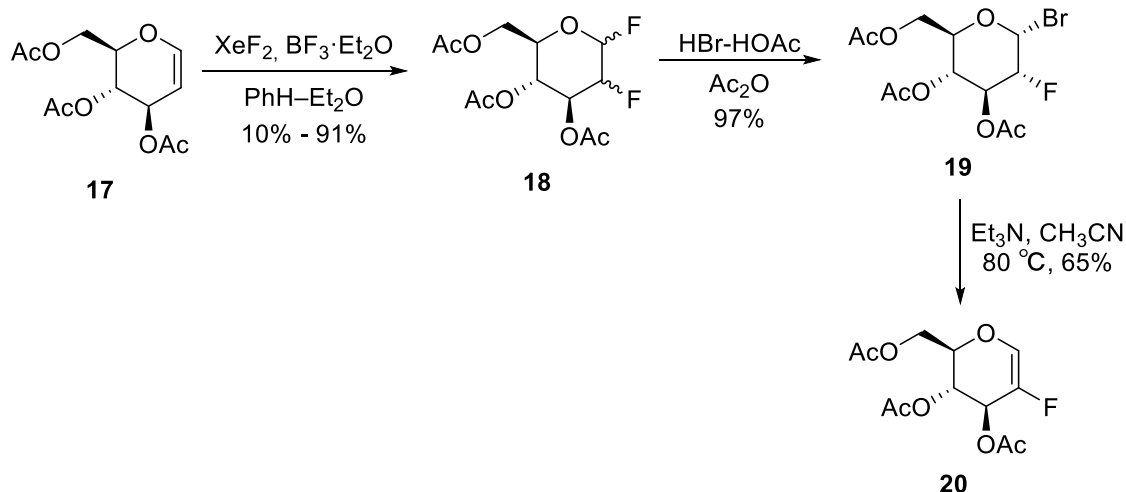


R = Bn, Ac, Me

5. ábra: 2-Klórglükálok előállítása addíciós-eliminációs módszerrel

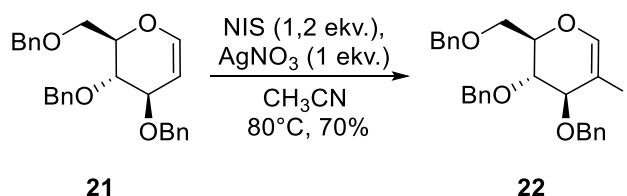
Hasonló módon állítottak elő 2-brómglükálokat Leibeling és munkatársai [22], a brómadddíciót követően bázisindukált eliminációval és 35% – 73%-os hozammal nyerték a kívánt különböző konfigurációjú glikálokat.

Boyd és munkatársai [23] per-*O*-acetilezett-2-fluor-D-glükál (**20**) előállításáról és tovább alakításáról számoltak be közleményükben. Az irodalomban igen ritka fluor származék előállítása során (**6. ábra**) a tri-*O*-acetyl-D-glükált (**17**) reagáltatva a $\text{XeF}_2/\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{PhH}-\text{Et}_2\text{O}$ reagenssekkel a **18** vicinális difluor származékot kapták. Az így kapott difluoridokat (**18**) a **19** α -glikopiranozil-bromiddá alakították, amiből a HBr eliminációt követően, jó hozammal kapták a várt **20** 2-fluor-glükált.



6. ábra: 2-Fluorglükál előállítása

Vankar és munkatársai [19] 2-nitroglükál előállítását szerették volna megvalósítani NXS/ AgNO_3 /ACN reakciókörülmények között. Az alkalmazott reagenszet korábban aromás vegyületek nitrálása során használták [24], ezért glükálokra kívánták kiterjeszteni az átalakítást. A reakciót elsőként tri-*O*-benzil-D-glükállal (**21**) végezték el *N*-jód-szukcinimid alkalmazásával 80°C -on. Meglepetésükre azonban, nem a kívánt nitrovegyület keletkezett, hanem a C-2 atomon halogént tartalmazó **22** glükált izolálták a reakcióelegyből 70%-os hozammal (**7. ábra**).

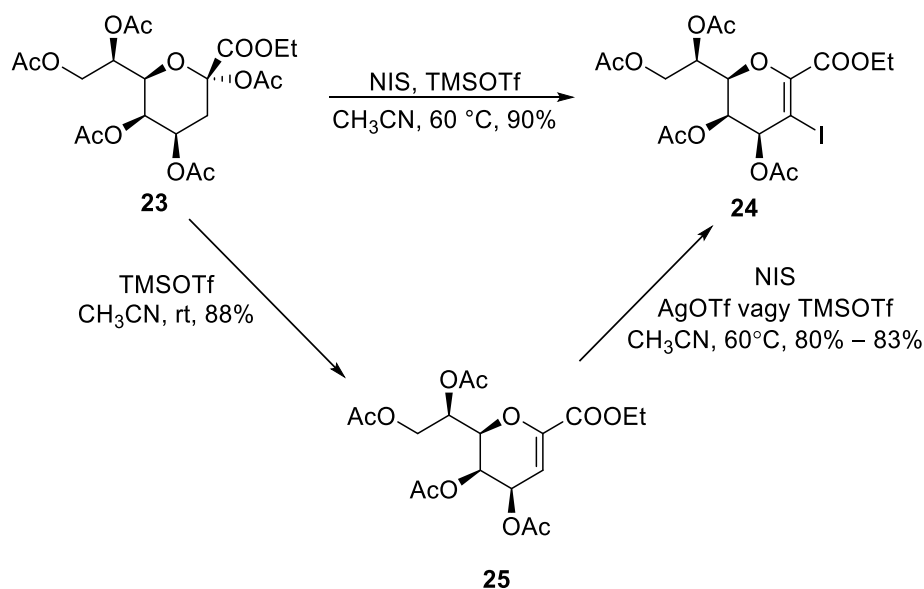


7. ábra: 2-Jódglükál egy lépéses szintézise

A reakciót elvégezték katalitikus mennyiségű (20 mol%) ezüst-nitrát használatával is, és azt tapasztalták, hogy ebben az esetben is a megfelelő 2-jódglükál keletkezik, az előzővel közel azonos hozamban (72%). Az átalakítást különböző Lewis-savak felhasználásával is végrehajtották, viszont egyik esetben sem sikerült izolálni a tri-*O*-benzil-2-jódglükált (**22**), helyette egy addíciós termék, 2-jód-1-szukcinimidil származék képződését tapasztalták, amit

nem tudtak a megfelelő 2-jódglükállá átalaktani. Kísérleteik során vizsgálták a KNO_3 , NaNO_3 , és $n\text{-Bu}_4\text{NO}_3$ alkalmazhatóságát is, azonban minden esetben hosszabb reakcióidőt és sokkal kisebb hozamot tapasztaltak. Kiterjesztették a reakciót egyéb glükálokra is, és a védőcsoport típusától (észter, éter, szilil-éter) függetlenül jó hozammal kapták meg a megfelelő 2-haloglikálokat NXS/ AgNO_3 alkalmazásával.

A már ismertett szintézisek közül az egy lépéses átalakítás bizonyult a leghatékonyabbnak, mivel általánosan alkalmazható számos 2-haloglikál származék előállítására. A szakirodalomban találhatunk példát 1-C-szubsztituált glükálok jódózására is. Wenjing Fan és munkatársai [25] tetra-O-acetil-3-jód Kdo glükál (**24**) szintézisét valósították meg két lehetséges reakcióúton keresztül (**8. ábra**). Elsőként a telítetlen származék előállítását hajtották végre a **23** Kdo etil-észterből kiindulva TMSOTf alkalmazásával acetonitrilben, majd az így kapott **25** vegyület halogénezését NIS-del végezték el AgNO_3 vagy TMSOTf jelenlétében. A két eljárás közül az utóbbi szolgáltatja jobb hozammal (83%) a **24**-es vegyületet. Az átalakítást egy lépésben is elvégezték, a glükál izolálása nélkül, és ebben az esetben kiváló hozammal (90%) kapták meg a **24** származékot.

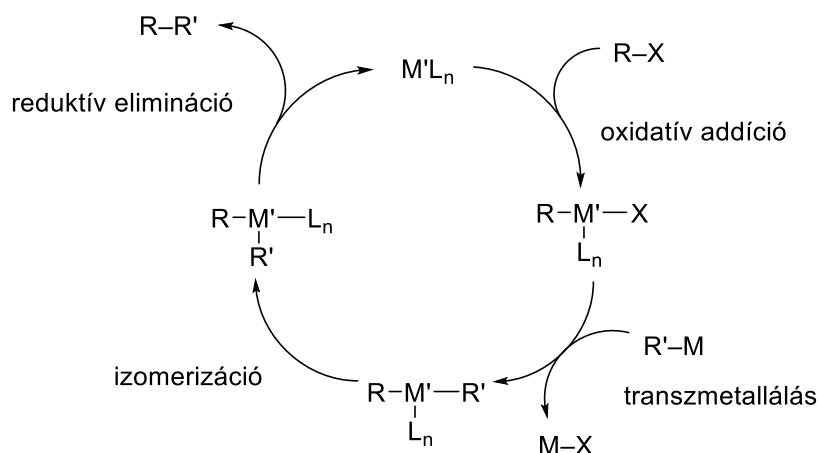


8. ábra: Tetra-O-acetil-3-jód Kdo glükál előállítása

2.3. Keresztkapcsolási reakciók

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók felfedezésük óta az egyik legelterjedtebben alkalmazott szén-szén és szén-heteroatom kötés kialakítására alkalmas módszerre váltak [26]. Ezen átalakítások olyan katalitikus ciklusként írhatók le (**9. ábra**), melyekben a szerves elektrofil reagens és a nukleofil tulajdonságú fémorganikus vegyület

reakcióját leggyakrabban palládium, nikkel vagy réz katalizálja, valamilyen szerves ligandum jelenlétében.



M'L_n : Pd(0); Ni(0);

X: I, Br, Cl, OTf, OSO_2R ; SOR, SR

M: BR_2 , SnR_3 , ZnR , SiR_2OH , AlR_2 , ZrR_3 , Cu, MgR, Li, MnX, HgR, CdR

9. ábra: A keresztkapcsolási reakciók általános mechanizmusa

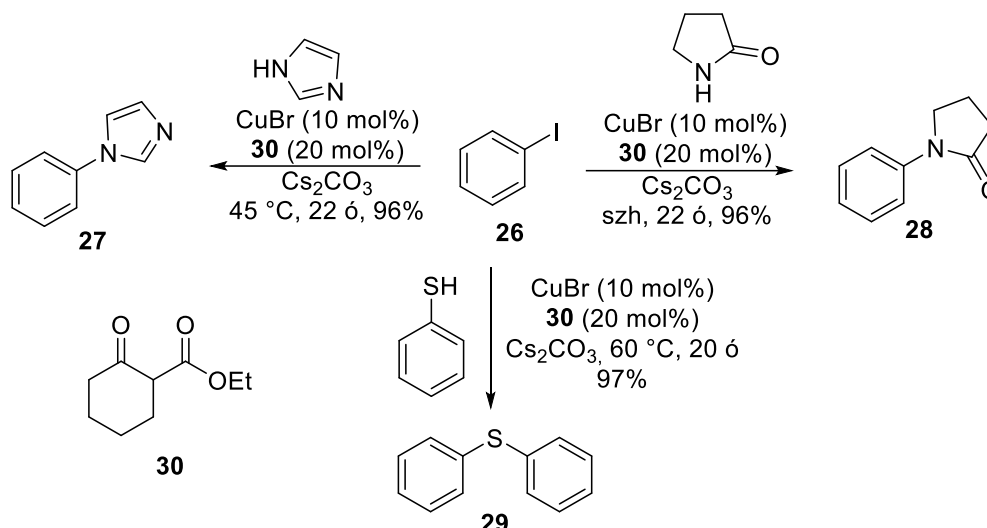
A ciklus első lépésében a szén-heteroatom kötést tartalmazó elektrofil reagens oxidatív addíciója valósul meg az átmenetifémekkel. Formálisan egy beékelődés történik a C-X kötésbe, amelyet a transzmetallálás követ, amikor a kapcsolópartner egy fémorganikus vegyület szolgáltatja. Az így keletkező *transz*-komplex izomerizáció révén *cis*-kompleké alakul, amelyet a reaktív elimináció követ. Ebben a lépésben kialakul a kívánt szén-szén kötés, és a katalizátor újra képződésével a ciklus ismét kezdetét veszi [27].

A keresztkapcsolási reakciók altípusainak mechanizmusában nincs eltérés, viszont a transzmetallálási lépésben használt fémorganikus vegyület mindegyik esetben különböző. Az 1970-es évek végén felfedezett Stille reakcióban a fémorganikus ágens egy ónorganikus vegyület [28]. Alkalmazhatóságának köre kiterjed egészen összetett karbociklusos és heterociklusos molekulák előállítására, valamint intramolekuláris kapcsolási reakcióira is [29]. Amennyiben boronsavak vagy boronsavészterek vesznek részt a reakcióban, akkor Suzuki-Miyaura kapcsolásról beszélünk [27]. Ezen vegyületek alkalmazása meglehetősen előnyös, hiszen stabilak, az ónorganikus vegyületekkel szemben nem toxikusak, könnyen beszerezhetők és a reakciót követően könnyen tisztítható a termék a keletkező bórsav mellett. Vinil- vagy aril-halogenidek Grignard-reagenssel történő kapcsolásáról Kumada és munkatársai számoltak be közleményükben [30]. A keresztkapcsolási reakciók altípusai közé sorolható továbbá az organoszilánok jelenlétében végbemenő Hiyama kapcsolás [31], illetve a Negishi kapcsolás, amelyben a transzmetallálás cinkorganikus vegyülettel történik [32]. A fentiekől eltérően a

Sonogashira keresztkapcsolási reakció mechanizmusa kissé különbözik, mivel a nukleofil szerepét egy újabb katalitikus ciklusban *in situ* generált rézorganikus vegyület tölti be [33].

A keresztkapcsolási reakciókban a szerves halogenidek széles körben alkalmazhatók elektrofilként. Az irodalomban egyre nagyobb hangsúlyt fektetnek szén-oxigén kötést tartalmazó elektrofilekre is, köszönhetően a C–O kötés aktivitásának és könnyű hozzáférhetőségüknek [34]. Az átmenetifém katalizátorok közül a palládium a legelterjedtebb, viszont annak magas ára miatt számos más alternatívát is alkalmaznak, mint például a vas, a kobalt és nikkel katalizátort [35]. A katalitikus ciklus sebességmeghatározó lépése leggyakrabban az oxidatív addíció, mely lépésben résztvevő elektrofil reagens távozócsoportjának (X) relatív reaktivása a $\text{Cl} \ll \text{Br} < \text{OTf} < \text{I}$ irányban növekszik, ezt pedig tovább fokozhatja a szénvázon lévő elektronszívó csoportok jelenléte [27].

A keresztkapcsolási reakciók a szén-szén kötés kialakításán túlmenően széleskörűen felhasználhatóak szén-heteroatom kötés kialakítására is. A nitrogén- és kéntartalmú szerves vegyületek biológiai aktivitásuk miatt nagy jelentőséggel bírnak, azonban ezen származékok előállítása kihívást jelent, mivel általában csak erélyes körülmények között szintetizálhatók. Az átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók alkalmazása azonban kiváló lehetőséget biztosít enyhébb körülmények alkalmazására [36, 37]. Szén – nitrogén kötés rézkatalizált kialakítását már 1903-ban sikeresen elvégezték. A katalitikus mennyiségű réz sók felhasználása mellett különböző ligandumokat is alkalmaztak. A réz mellett ismertek továbbá palládium-, vas-és lantánkatalizált átalakítások is [37]. Enyhe körülmények között kialakítható a szén – kén kötés is, melyre jó példa a **10. ábrán** látható szintézis. A jódbenzol (**26**) és tiofenol közötti kapcsolási reakció CuBr, Cs₂CO₃ és a **30** ligandum jelenlétében 97%-os kitermeléssel szolgáltatja a kívánt terméket (**29**). N–nukleofilek és a **26** vegyület reakciója szintén kiváló hozammal eredményezte a megfelelő éter vagy amin típusú származékokat (**10. ábra**) [36].



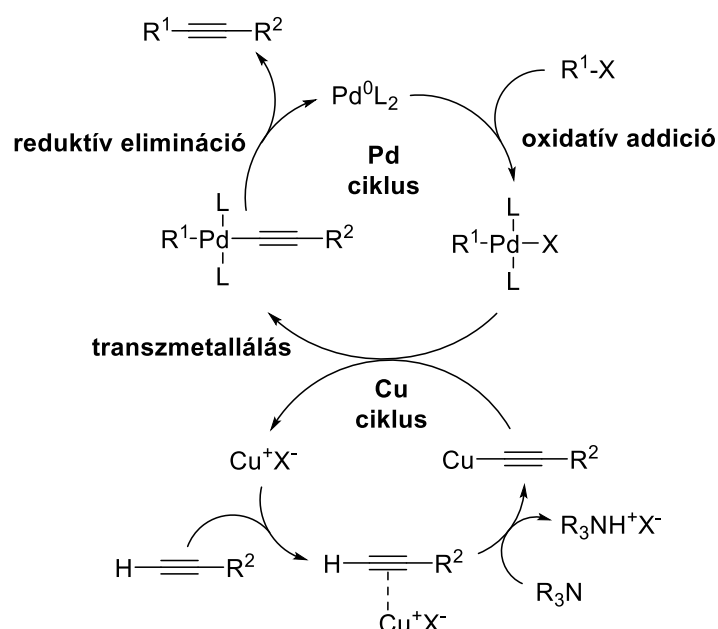
10. ábra: C–S, C–N kötés kialakítása rézkatalízissal

Az irodalomban található példát C–Se kötés kialakítására is, amely során aril-bromid és szelenofenol Cu(I)-sók jelenlétében történő reakciójában 72%-os hozammal keletkezett a kapcsolt termék. A kapcsolás megvalósítható foszfor nukleofilekkel is ugyanezen körülmények között [38].

Mivel pályamunkám készítése során a Sonogashira keresztkapcsolási reakcióval foglalkoztam, így a következőkben ezen reakciót ismertetném részletesebben.

2.4. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció

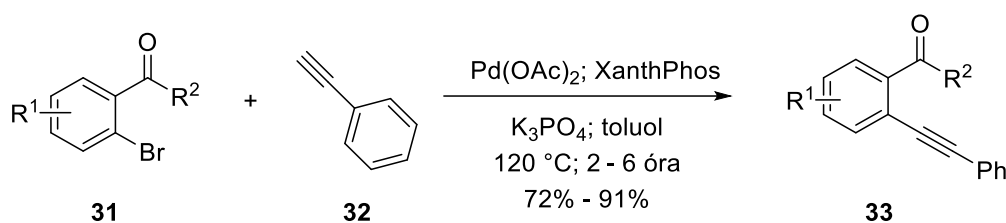
Aril- vagy vinil-halogenidek és terminális acetilének keresztkapcsolási reakcióját nevezzük Sonogashira reakciónak, amelyben C(sp)-C(sp²) kötés kialakítása valósul meg. Az először 1975-ben leírt reakció során palládium- és rézkatalizátorok együttes részvétele történik két külön ciklusban [33]. A feltételezett mechanizmus lépései megegyeznek a már ismertetett keresztkapcsolási reakció lépéseivel (**11. ábra**). A palládium ciklus első, és a sebességmeghatározó lépése az oxidatív addíció, amely során a palládium(0) beékelődik a C–X kötésbe. A folyamatot megkönnyíti az elektronszívó csoport jelenléte, amely csökkenti a C–X kötés elektronsűrűségét. Az X csoport minőségével is befolyásolható ez a lépés, leggyakrabban I vagy OTf csoportokat alkalmaznak. A Pd-ciklus következő lépése a Cu-ciklushoz kapcsolódik, transzmetallálás történik a palládium(II)-komplex és a réz(I)-acetilid között. Az így kialakuló etinilpalládium-komplex *transz/cisz* izomerizáción megy keresztül, végül pedig a redukatív elimináció eredményezi a terméket, a katalizátor pedig regenerálódik. A réz ciklusban a terminális acetilén deprotonálása valósul meg a jelenlévő bázis segítségével. A réz(I)-só elősegíti a deprotonálódást, majd stabilizálja a vegyületet [39, 40].



11. ábra: A Sonogashira reakció mechanizmusa

A Sonogashira reakciókhoz leggyakrabban a palládium-foszfán ligandum komplexeket választják katalizátorként, például $PdCl_2(PPh_3)_2$ és $Pd(PPh_3)_4$, azonban a $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd(dppe)Cl_2$ stb. katalizátorok is széles körben alkalmazhatók [40]. Kimutatták, hogy a foszfán ligandum cseréje elektronban gazdagabb ligandumra elősegíti az aril-halogenidek oxidatív addícióját, így az aril-bromidok és aril-kloridok is reakcióba vihetők [35]. A nitrogéntartalmú heterociklusok jó komplexképző tulajdonságuknak köszönhetően szintén alkalmasak ligandumnak. Mindemelett a nukleofil tulajdonságú *N*-heterociklusos karbénok is helyettesíthetik a foszfánokat, melyek néhány esetben hatékonyabbak a reakciók során [35, 40, 41]. A ligandum nélküli, egyszerű palládiumsók katalizátorként való alkalmazásának előnye a Sonogashira reakciókban az, hogy elkerülhető a drága és érzékeny ligandumok használata, viszont hátránynak tekinthető, hogy nagyobb mennyiségű palládium forrás alkalmazása szükséges [40].

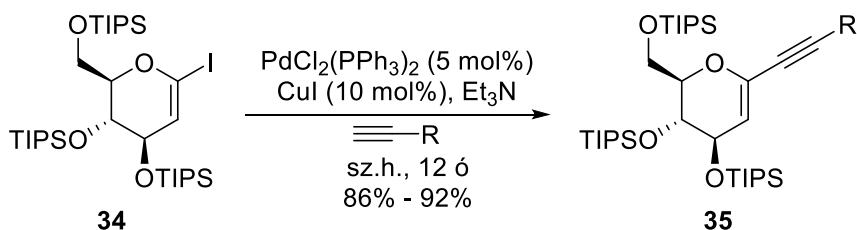
Az irodalomban találhatunk példát rézmentes kapcsolási reakciókra is. Satyanarayana és Krishna Reddy a **31** 2-brómaril aldehidek és ketonok rézmentes keresztkapcsolási reakcióját valósították meg fenilacetilénnel (**32**) (**12. ábra**). Az átalakítást sikeresen végrehajtották az aromás gyűrűn elektronszívó vagy elektronszállító csoportot tartalmazó vegyületek esetén is, és a megfelelő termékeket kiváló hozammal izolálták. [42].



12. ábra: Rézmentes Sonogashira kapcsolási reakció

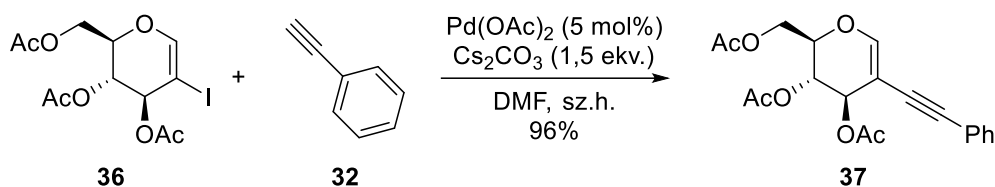
2.5. Sonogashira reakció szénhidrát származékokon

A Sonogashira keresztkapcsolási reakciókat a szénhidrátkémiában is előszeretettel alkalmazzák. Koester és Werz a **34** perszililezett 1-jódglükál reakcióját vizsgálta különböző acetilénekkel hagyományos Sonogashira körülmények között, katalizátorként $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -t, társ-katalizátorként pedig CuI -ot használtak. A reakciót szobahőmérsékleten hajtották végre trietilaminban, amely bázisként és oldószerként is funkcionált. A kívánt **35** termékeket jó - kiváló hozammal izolálták (**13. ábra**) [4].



13. ábra: Sonogashira reakció alkalmazása C-glikozidok előállítására

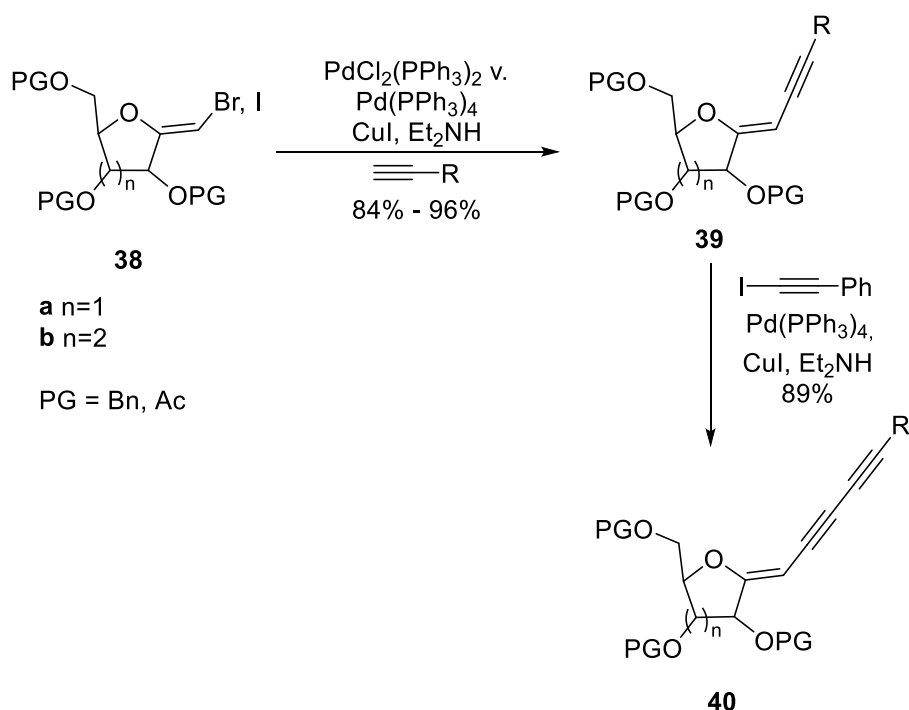
Az 1-alkinil származékok előállítása mellett 2-alkinil-D-glükálok szintézise is megvalósítható a Sonogashira reakció körülményei között. Shamim és munkatársai [43] vizsgálták a 2-jód-3,4,6-tri-O-acetil-D-glükál (**36**) és fenilacetilén (**32**) kapcsolási reakcióját (**14. ábra**), bázisként Cs_2CO_3 -ot, oldószerként DMF-et használtak, a reakciókat pedig nitrogén atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten végezték el. Az alkalmazott palládium források közül a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bizonyult a leghatékonyabbnak, mivel 96%-os hozammal izolálták a kapcsolt **37** származékot. A katalizátor mennyisége szintén hatással volt a reakcióra, 5 mol%-ban állapították meg az optimális mennyiséget, míg oldószerek közül a DMF bizonyult a legjobbnak, hiszen mindössze 20 perc alatt lejártszódott a reakció.



14. ábra: 2-Alkinil-D-glükál származékok szintézise Sonogashira reakcióval

Az optimalizált körülmények között különböző alkinekkal is elvégezték a reakciót, és a várt 2-etinil-glikálok jó – kiváló hozammal keletkeztek.

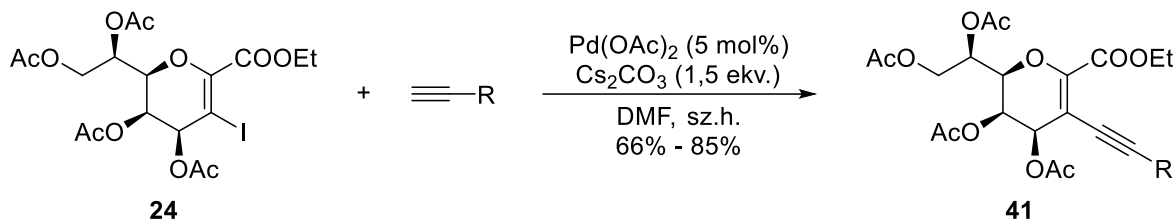
Gómez és munkatársai bróm- és jód-*exo*-glikálok Sonogashira reakcióját hajtották végre piranoid és furanoid halo-*exo*-glikálokon (**38**). A kapcsolást elvégezték trimetilszilil- és fenilacetilén, valamint dodek-1-in alkalmazásával is. Összehasonlították a bróm és jód származékok reaktivitását, és azt tapasztalták, hogy a jód-*exo*-glikálok reakciójában nagyobb hozammal keletkeztek a megfelelő termékek [44]. Az így kapott származékokban „én-in” szerkezeti egység található, amely a TMS-acetilén esetében átalakítható „én-diin” funkcióvá (**15. ábra**).



15. ábra: Halo-*exo*-glikálok keresztkapcsolási reakciója

Wenjing Fan és munkatársai [25] egy lépésben szintetizálták a tetra-*O*-acetyl-3-jód Kdo glikált (**24**), és tanulmányozták a C-3 elágazó származékok előállításának lehetőségeit kapcsolási reakciók, a Heck és a Sonogashira kapcsolás alkalmazásával. A Sonogashira reakciókat terminális acetilénekkel $\text{Pd(OAc)}_2/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$ körülmények között végezték el

szobahőmérsékleten ligandum és réz társkatalizátor alkalmazása nélkül (**16. ábra**). A reakciók jó hozammal (66% – 84%) eredményezték a várt C-3 alkinil származékokat (**41**).

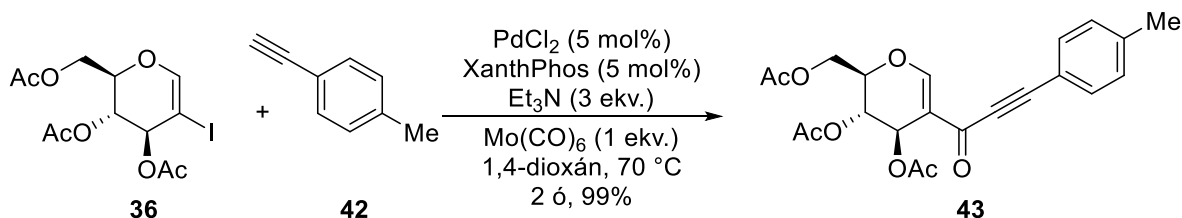


16. ábra: 3-Jód Kdo glikál Sonogashira keresztkapcsolási reakciója különböző terminális alkinekkel

2.6. Karbonilatív keresztkapcsolási reakciók

A szén-monoxid jelenlétében végrehajtott kapcsolási reakciókat karbonilatív keresztkapcsolási reakcióknak nevezzük. A katalitikus ciklusban a szén-monoxid beépülése az oxidatív addíció és a transzmetallálási lépés között történik meg, és így új típusú acilezett származékokhoz juthatunk, amelyek fontos intermedierei lehetnek festékek, gyógyszerhatóanyagok, mezőgazdasági és ipari termékek előállításának. A karbonilatív reakció kiterjeszthető a Heck, Sonogashira, Stille, Negishi és a Suzuki-Miyaura kapcsolási reakciókra is [45, 46]. Ezen reakciókat széleskörűen alkalmazzák C-acilezett származékok előállítására, a következőkben azonban csak a szénhidrátkémiai alkalmazásokból mutatok be egy példát.

Darbem és munkatársai 2-jód-tri-O-acetil-D-glükál (**36**) palládium katalizált karbonilatív Sonogashira reakcióját vizsgálták 4-etinil-toluollal (**42**), ahol szén-monoxid forrásként $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -t használták. $\text{PdCl}_2/\text{XanthPhos}$ alkalmazásával 1,4-dioxánban, és trietil-amin, mint bázis alkalmazásával kvantitatív hozammal kapták a várt **43** származékot (**17. ábra**) [47].



17. ábra: 2-Jódglükál karbonilatív Sonogashira reakciója

3. Saját kísérleti munka

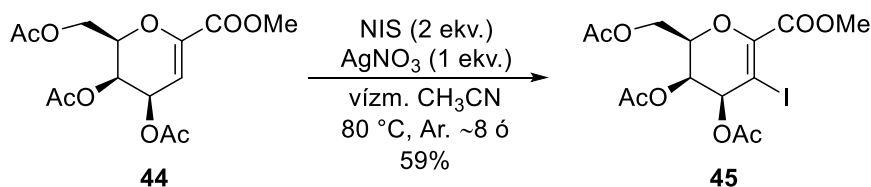
3.1. Célkitűzés

Kutatómunkám során célul tűztük ki a C-1 szénatomon metoxikarbonil csoportot tartalmazó per-O-acetilezett 2-jódogalaktál Sonogashira keresztkapcsolási reakciójának a vizsgálatát és optimalizálását. Tanulmányozni kívántuk a kapcsolat során alkalmazott palládium forrás, réz forrás, ligandum, bázis és az oldószer hatását a reakció lefutására. További célunk volt az optimált körülmények között végrehajtani a karbonilatív Sonogashira reakciót is.

3.3. 1-C-szubsztituált 2-jódoglikálok szintézise

Vankar és munkatársai [19] glikálokból kiindulva sikeresen állították elő a megfelelő 2-jódoglikálokat *N*-jódszukcinimid, ezüst-nitrát és vízmentes acetonitril felhasználásával. A kapcsolási reakciókhoz szükséges 2-jódoglikálok előállításához ezt az irodalmi körülményt vettük alapul.

Az 1-C-szubsztituált glikálok többlépéses szintézisét kutatócsoportunkban már korábban kidolgozták [15-17]. Ezen származékok jódozásának körülményeit is sikeresen optimalizálták [48], ahol az ezüst-nitrát mennyiségét sztöchiometrikusra növelték (1 ekvivalens), a NIS mennyiségét pedig 2 ekvivalensre módosították. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció kiindulási anyagaként felhasznált per-O-acetil-1-metoxikarbonil-2-jódog-D-galaktált (**45**) a **18. ábra** szerint állítottuk elő. Az átalakítást 80 °C-on, argon atmoszféra alatt végeztük. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően 59%-os hozammal sikerült izolálni a **45** 2-jódoglikált.

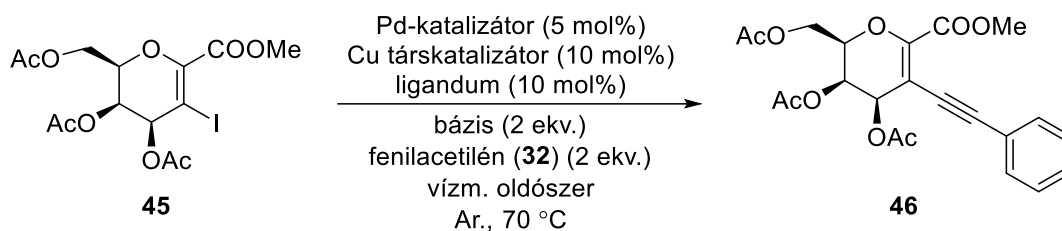


18. ábra: A C-1 szénatomon metoxikarbonil csoportot tartalmazó 2-jódogalaktál előállítása

3.3. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció optimalizálása

A Sonogashira keresztkapcsolási reakciót a **19. ábrán** látható általános körülmények között hajtottuk végre, ahol elsőként a ligandumot, majd a réz társkatalizátort, utána a Pd-katalizátort, a bázist és az oldószert változtattuk. Inert körülmény biztosításához argon gázt alkalmaztunk, és mindegyik reakciót Schlenk-edényben hajtottuk végre. 24 óra elteltével

feldolgoztuk az elegyet, majd oszlopkromatográfiás tisztítást követően izoláltuk a termékeket, meghatároztuk a konverziót, valamint a keletkező termék konverzióval korrigált hozamát.

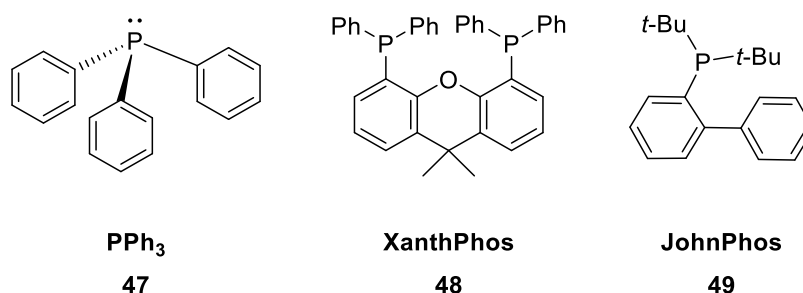


19. ábra: A **45** 1-metoxikarbonil-2-jód-galaktál kapcsolási reakciója fenilacetilénnel

A **45** jód-származék és a fenilacetilén (**32**) reakciójában PPh_3 (**47**) alkalmazása esetén 85%-os konverzió mellett 47%-os korrigált hozammal kaptuk a **46** származékot, azonban a várt kapcsolt termék mellett a **44** dehalogénezett származékot is izoláltuk alacsony hozammal (8%) (**1. táblázat, 1. sor**). Ezt követően nagyobb térkitöltésű ligandumokkal vizsgáltuk a reakció lefutását (**20. ábra**). XanthPhos ligandum (**48**) alkalmazásával alacsonyabb konverziót (47%) de jobb korrigált hozamot tapasztaltunk (55%) (**1. táblázat, 2. sor**). A JohnPhos (**49**) alkalmazása esetén nem tapasztaltunk átalakulást (**1. táblázat, 3. sor**). Jóllehet a ligandumok tárháza közel végtelen, de úgy döntöttünk, hogy a trifenil-foszfin alkalmazása mellett a további paraméterek változtatásával érjük el a jobb konverziót és a hozamot.

1. Táblázat: A kapcsolási reakciók során alkalmazott ligandumok vizsgálata

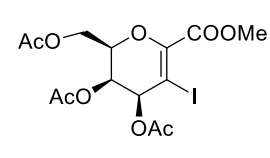
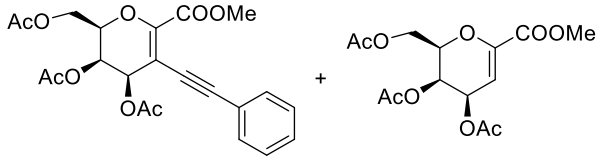
Sor-szám	Ligandum	Cu-forrás	Pd-forrás	Bázis	Oldószer	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	PPh_3	CuI	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Et_3N	dioxán	85	46 (47) + 44 (8)
2	XanthPhos	CuI	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Et_3N	dioxán	47	46 (55)
3	JohnPhos	CuI	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Et_3N	dioxán	-	-



20. ábra: Az alkalmazott ligandumok szerkezete

A reakció optimalizálásának következő lépésében a Cu társzkatalizátor cseréjét vizsgáltuk. A CuI cseréje CuCl-ra igaz alacsonyabb konverziót (70%), de magasabb, 80%-os hozamot eredményezett (**2. táblázat, 2. sor**). Ebben a reakcióban is izolálható volt melléktermékként a **44** dehalogénezett származék 5%-os hozammal. Mivel az irodalomban találunk olyan átalakításra példát, amelyben réz társzkatalizátor nélkül végzik a kapcsolási reakciót [42], így mi is megvizsgáltuk, hogy Cu-forrás elhagyásával milyen lesz a folyamat kimenetele. Mint azt a **2. táblázat** is mutatja, közepes hozammal sikerült izolálni a **46** kapcsolt terméket (**2. táblázat, 3. sor**), viszont itt is keletkezett a **44** melléktermék. A vizsgálataink alapján úgy döntöttünk, hogy a további kísérleteinkhez CuCl-t használunk társzkatalizátorként.

2. Táblázat: A kapcsolási reakciók során alkalmazott réz forrás vizsgálata

 45 $\xrightarrow[\text{Ar., 70 °C}]{\begin{array}{l} \text{Pd forrás (5 mol\%)} \\ \text{Cu társkat. (10 mol\%)} \\ \text{ligandum (10 mol\%)} \\ \text{bázis (2 ekv.)} \\ \text{fenilacetilén (32) (2 ekv.)} \\ \text{vízm. oldószer} \end{array}}$  46 + 44							
Sor-szám	Ligandum	Cu-forrás	Pd-forrás	Bázis	Oldószer	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	PPh ₃	CuI	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	dioxán	85	46 (47) + 44 (8)
2	PPh ₃	CuCl	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	dioxán	70	46 (80) + 44 (5)
3	PPh ₃	-	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	dioxán	71	46 (46) + 44 (8)

Az optimalizálás következő lépéseként a palládium forrás hatását vizsgáltuk (**3. táblázat**). A Pd(OAc)₂-ot PdCl₂-ra cserélve sikerült javítanunk a konverziót, viszont a **46** termék csak közepes hozammal képződött, és a dehalogénezett **44** származékot is alacsony

(<5%) hozammal tudtuk izolálni (**3. táblázat, 2. sor**). A $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ használata során a várt termék hozama extrém módon lecsökkent (5%), és a **44** dehalogénezett vegyület volt a reakció főterméke, 21%-os hozammal (**3. táblázat, 3. sor**). Ezt követően a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ alkalmaztunk katalizátorként, és 24 óra elteltével 88%-os konverzió mellett kvantitatív hozammal kaptuk meg a **46** kapcsolt származékot (**3. táblázat, 4. sor**). Ebben a esetben a katalizátort csak 2,5 mol%-ban alkalmaztuk, mivel a palládium mennyisége a katalizátorban kétszeres, így szükségszerűen feleztük a katalizátor mennyiségét, ami nem járt a $\text{Pd}(0)$ mennyiségének változásával. A reakciót ligandum alkalmazása nélkül is végrehajtottuk, viszont a dehalogéneződés mellett sokkal alacsonyabb konverziót és hozamot tapasztaltunk (**3. táblázat, 5. sor**). Ezek alapján a megfelelő Pd-forrásnak a *tris*(dibenzilidénaceton)-dipalládiumot választottuk a további vizsgálatokhoz.

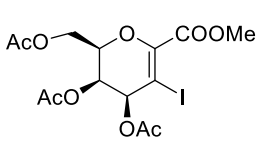
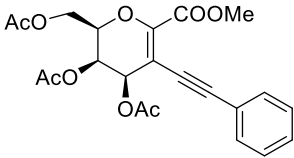
3. Táblázat: A palládium forrás hatásának vizsgálata a kapcsolási reakcióra

45 Pd forrás (5 mol%) Cu társkat. (10 mol%) ligandum (10 mol%) bázis (2 ekv.) fenilacetilén (32) (2 ekv.) vízm. oldószer Ar., 70 °C 46 + 44							
Sor-szám	Ligandum	Cu-forrás	Pd-forrás	Bázis	Oldószer	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	PPh_3	CuCl	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Et_3N	dioxán	70	46 (80)
2	PPh_3	CuCl	PdCl_2	Et_3N	dioxán	91	46 (56)
3	-	CuCl	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Et_3N	dioxán	51	46 (5) + 44 (21)
4	PPh_3	CuCl	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3^a$	Et_3N	dioxán	88	46 (99)
5	-	CuCl	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3^a$	Et_3N	dioxán	36	46 (39) + 44 (6)

^a: Katalizátor mennyisége 2,5 mol%.

Ezt követően a bázisok körének kiterjesztésével foglalkoztunk (**4. táblázat**), és a trietil-amin mellett szerves bázisként a diizopropil-amint is alkalmaztunk. Az átalakítás során közel azonos konverzió mellett kiváló hozammal (**4. táblázat, 2. sor**) keletkezett a **46** vegyület, azonban a megfelelő bázis megállapításához szervesetlen bázisokkal is elvégeztük a reakciót.

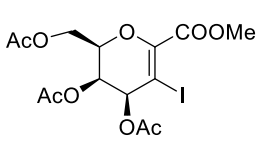
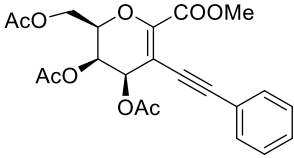
4. Táblázat: A bázis hatásának vizsgálata a kapcsolási reakcióra

 45 $\xrightarrow[\text{Ar., 70 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} \text{Pd forrás (5 mol\%)} \\ \text{Cu társzat. (10 mol\%)} \\ \text{ligandum (10 mol\%)} \\ \text{bázis (2 ekv.)} \\ \text{fenilacetilén (32) (2 ekv.)} \\ \text{vízm. oldószer} \end{array}}$  46							
Sor-szám	Ligandum	Cu-forrás	Pd-forrás	Bázis	Oldószer	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	Et ₃ N	dioxán	88	99
2	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	DIPA	dioxán	83	99
3	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	K ₂ CO ₃	dioxán	96	98
4	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	CS ₂ CO ₃	dioxán	80	67

A leghatékonyabbnak a K₂CO₃ bizonyult, hiszen a kiindulási anyag teljes átalakulásával és 98%-os kitermeléssel kaptuk a kívánt **46** terméket (**4. táblázat, 3. sor**). Így további kísérleteinket K₂CO₃ bázissal hajtottuk végre.

Az optimalizálás utolsó lépésében az oldószer minőségét változtattuk. Az eddigi reakciókban vízmentes 1,4-dioxánt használtunk (**5. táblázat, 1. sor**), azonban a reakciót dipoláris aprotikus oldószerben, vízmentes DMF-ben is végrehajtottuk. A vékonyréteg-kromatográfiás követés során ~3 óra elteltével a kiindulási glikál teljes konverzióját tapasztaltuk, így a reakcióelegy feldolgozása mellett döntöttünk. Az oszlopkromatográfiás tisztítást követően azonban csak 60%-os kitermeléssel izoláltuk a terméket (**5. táblázat, 2. sor**).

5. Táblázat: Az oldószer hatásának vizsgálata a kapcsolási reakcióra

 45 $\xrightarrow[\text{Ar., 70 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{l} \text{Pd forrás (5 mol\%)} \\ \text{Cu társzat. (10 mol\%)} \\ \text{ligandum (10 mol\%)} \\ \text{bázis (2 ekv.)} \\ \text{fenilacetilén (32) (2 ekv.)} \\ \text{vízm. oldószer} \end{array}}$  46							
Sor-szám	Ligandum	Cu-forrás	Pd-forrás	Bázis	Oldószer	Konverzió (%)	Korrigált hozam (%)
1	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	K ₂ CO ₃	dioxán	96	98
2	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	K ₂ CO ₃	DMF	100	60
3	PPh ₃	CuCl	Pd ₂ (dba) ₃	K ₂ CO ₃	toluol	100	77

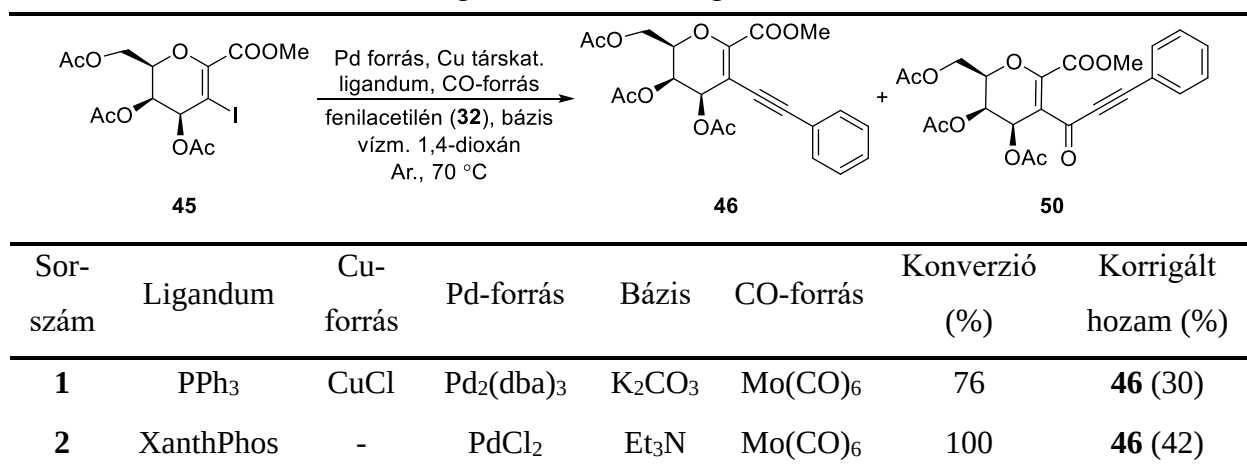
Ezt követően egy apoláris, aprotikus oldószerben, toluolban végeztük el a kapcsolást, ahol 24 óra elteltével sem tapasztaltunk olyan mértékű átalakulást, mint dioxánban (5. táblázat, 3. sor), így az eredeti (1,4-dioxán) oldószer alkalmazása mellett döntöttünk.

3.4. A Sonogashira keresztkapcsolási reakció kiterjesztése

Az elvégzett kísérletek alapján az optimális körülményeket a következőkben állapítottuk meg: 10 mol% PPh₃, 10 mol% CuCl, 2,5 mol% Pd₂(dba)₃, 2 ekvivalens K₂CO₃, vízmentes 1,4-dioxán (1,5 mL) és 2 ekvivalens fenilacetilén.

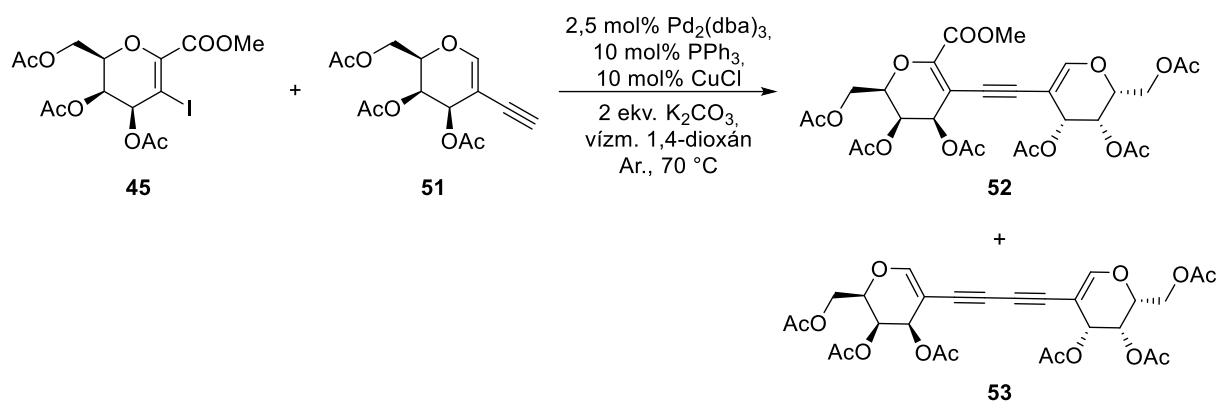
Szén-monoxid forrás használatával lehetőségünk van karbonilatív Sonogashira keresztkapcsolási reakciót is végrehajtani, így az optimált körülmények között és $\text{Mo}(\text{CO})_6$ alkalmazásával végeztünk kísérletet ezen reakció elvégzésére. Az átalakítás során azt tapasztaltuk, hogy a várt **50** származék nem képződik a reakcióelegyben, csak a „normál” Sonogashira kapcsolás játszódik le, és a **46** vegyület keletkezik a reakcióban (**6. táblázat, 1. sor**). Ezt követően az irodalomban karbonilatív Sonogashira kapcsoláshoz meghatározott körülmények [47] alkalmazásával végeztünk kísérletet, azonban ebben az esetben 24 óra elteltével is csak a **46** vegyületet tudtuk izolálni (**6. táblázat, 2. sor**), és kromatográfiásan más vegyület képződését nem tudtuk kimutatni.

6. Táblázat: A karbonilatív Sonogashira reakció vizsgálata



Mivel úgy tűnt, hogy a karbonilatív Sonogashira kapcsoláshoz teljeskörű optimalálás szükséges, így a Sonogashira kapcsolási reakció kiterjesztését másik irányba, az alkin komponens módosítása felé kezdtük el. A fenilacetilént lecseréltük az **51** terminális acetilénre, melyet a kutatócsoportunkban állítottak elő.

Az általunk korábban optimalizált körülmények alkalmazásával a kapcsolási reakciót a **45** jódszármazék és az **51** cukor-acetilén között hajtottuk végre (**21. ábra**).



21. ábra: Sonogashira keresztkapcsolási reakció két cukormolekula között

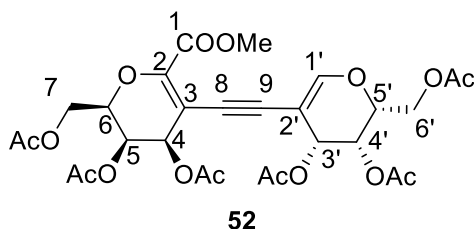
A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfián követtük, és 20 óra elteltével a **51** acetilén származék teljes átalakulását vettük észre, viszont a **45** jódglükál még detektálható volt a reakcióban.

Mivel további cukor-acetilén hozzáadására nem volt lehetőségünk, így a reakcióelegyet feldolgoztuk, majd oszlopkromatográfián tisztítottuk, és a kromatográfián egységesnek tűnő frakciókat összepároltuk. Ezt követően NMR és tömegspektroszkópiás módszerek segítségével sikeresen azonosítottuk a termékeket, és a várt **52** kapcsolt származék mellett a cukor-acetilén homokapcsolt **53** származékát is sikeresen izoláltuk a reakcióelegyből.

4. Szerkezetvizsgálat

Az optimalizálási reakcióban előállított vegyületeink szerkezetét 1D és 2D NMR mérésekkel, valamint HRMS mérésekkel igazoltuk. A kapcsolt **46** származék esetén a kapcsolási reakció lejátszódását egyértelműen mutatták a vegyület spektrumaiban megjelenő, a fenilacetilén egység aromás gyűrűjének karakterisztikus jelei, a ^1H -NMR spektrumban 7,4 – 7,3 ppm, valamint a ^{13}C -NMR spektrumban 130 – 120 ppm tartományban. A $\text{C}\equiv\text{C}$ kötés karakterisztikus kémiai eltolódásai a ^{13}C -NMR spektrumban voltak láthatóak 98 és 83 ppm kémiai eltolódásnál. A vegyület HRMS spektrumában a várt molekulaion csúcsa 453,1155-nek adódott ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ami jó egyezést mutatott a várt, számított értékkel 453,1156.

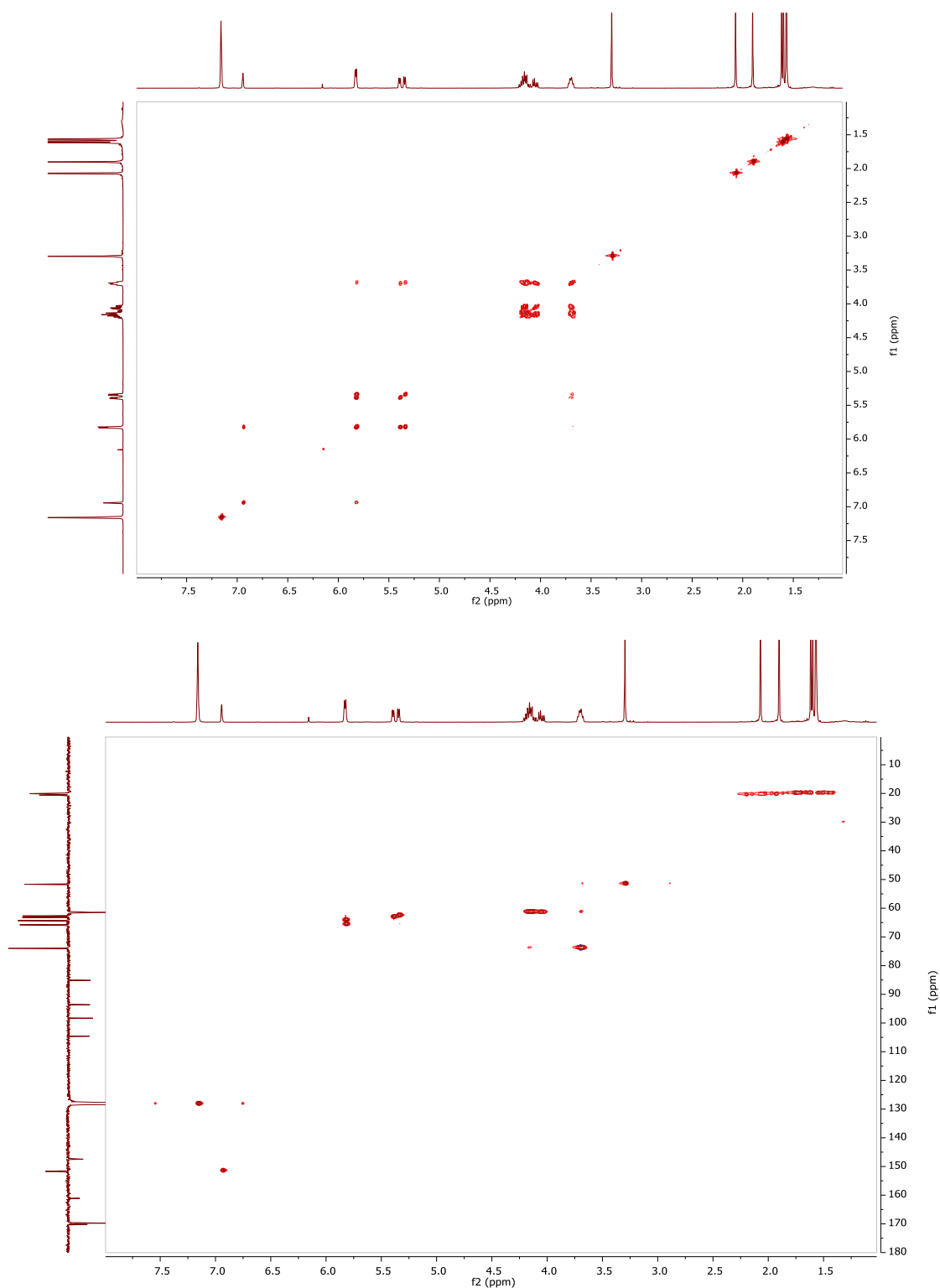
A cukor-acetilénnel végzett kapcsolási reakció termékeinek szerkezetvizsgálata a fent leírt módszerek alkalmazásával történt, azonban az **52** diglikozil-acetilén származék jeleinek a hozzárendelése nem volt egyszerűen megoldható az 1D spektrumok használatával, itt 2D mérésekre is szükségünk volt (**22. ábra**).



22. ábra: Sonogashira keresztkapcsolással előállított pszeudodiszacharid

Az **52** származék esetén a H-1' proton jele egy szűk dublettként ($J = 1,6$ Hz) jelent meg a spektrumban 6,94 ppm kémiai eltolódásnál, ami a H-3' hidrogénnel létrejövő allil csatolás következménye. Ez a konnektivitás lehetővé tette, hogy a ^1H - ^1H COSY spektrum segítségével megkíséreljük a vázprotonok jeleinek a hozzárendelését a két cukorgyűrűhöz, ami csak részben volt megvalósítható, mert a H-7 és H-6' jelei részben átfedtek, illetve az acetil csoportok jelhozzárendelése csatolás hiányában nem valósítható meg. Az ^1H -NMR spektrum asszignációja ezt követően lehetővé tette a ^{13}C -NMR spektrum jeleinek a hozzárendelését HSQC mérést követően (**23. ábra**).

Az **53** homokapcsolt származék ^1H - és ^{13}C -NMR spektrumainak jelszegénysége, a terminális $\text{C}\equiv\text{CH}$ kötés jellegzetes jeleinek hiánya valószínűsítette a dimerizációt, amit egyértelműen a vegyület HRMS vizsgálata erősített meg.



23. ábra: Az 52 diglikozil-acetilén COSY és HSQC spektrumai

5. Kísérleti rész

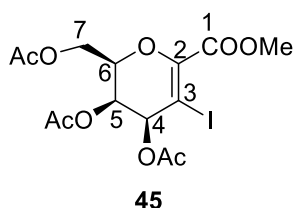
5.1. Felhasznált anyagok, vegyszerek

A reakciók során felhasznált reagenseket a Molar-és a Merck Kft-től vásároltuk. Az oldószereket a Molar cég biztosította. A reagenseket további tisztítás nélkül használtuk a reakciókban, míg az oldószereket felhasználás előtt légköri desztillációval tisztítottuk. A reakciókhoz használt vízmentes oldószereket (ACN, 1,4-dioxán, DMF) a Merck Kft-től vásároltuk. A toluolt extrakciós tisztítást és szárítást követően desztilláltuk és nátrium drót felett tároltuk. Az inert gázként alkalmazott argont a Linde-től szereztük be. Felhasználása közvetlenül a palackból történt, további tisztítás nélkül. A deuterált oldószereket az NMR mérésekhez a VWR Chemicalstól vásároltuk.

5.2. Általános kísérleti módszerek

Az analitikai vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokhoz DC Kieselgel 60 F₂₅₄ réteget használtunk, amit a Merck biztosított. A vékonyréteg kromatogramokat UV-fénnyel (254 nm) és ánizsaldehid/cc. H₂SO₄/etanol előhívószerral tettük láthatóvá. Az oszlopkromatográfiás elválasztáshoz Merck Kieselgel 60 (63-200 µm) szilikagélt, a flash kromatográfiához VWR Silica gel (40-63 µm) szilikagélt használtunk. Az 1D- (¹H NMR és ¹³C NMR (jmod)) és 2D (COSY, HSQC) NMR spektrumok felvétele Bruker Avance DRX 360 MHz, Bruker Avance I 400 MHz és Bruker Avance II 500 készülékeken történt CDCl₃ vagy C₆D₆ oldószerben, TMS belső standard jelenlétében. A csatolási állandókat (*J*) Hz-ben, a kémiai eltolódásokat (δ) ppm-ben adtuk meg. A vegyületek HRMS spektrumai maXis II UHR ESI-QTOF MS (Bruker Daltonik, Bremen, Germany) készülékkel, az LC-MS mérések Thermo Accela 600 HPLC + LTQ XL MS tömegspektrométerrel készültek ESI ionizációs technikával pozitív módban. A vegyületek forgatóképességét Jasco FT/IR4100 típusú spektrofotométerrel rögzítettük.

Metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonát) (45)



Kihevített nyomásálló csőbe bemértünk 5 ml vízmentes acetonitrilt, amit argon gáz átbuborékolatásával oxigénmentesítettünk, majd oldottunk benne 204 mg (0,62 mmol, 1 ekvivalens) metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-lixo-hept-2-enonát)-ot (**44**), és hozzáadtunk 117 mg (0,59 mmol, 0,95 ekvivalens) AgNO₃-ot, 274 mg

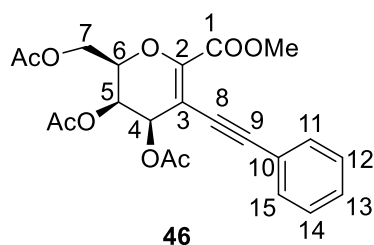
(1,22 mmol, 2 ekvivalens) NIS-et, majd argonnal átöblítettük és lezártuk a reakcióedényt. A

halványsárga reakcióelegyet a kiindulási anyag teljes átalakulásáig kevertettük 80 °C-os olajfürdőben. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük (eluens: toluol : etil-acetát = 4:1). A reakció előrehaladtával sárga színű csapadék képződését tapasztaltuk. A kiindulási anyag teljes átalakulását követően (8 óra) a reakcióelegyet Celite-ágyon szűrtük, a szűrletet bepároltuk, és a nyers termék oszlopkromatográfiás tisztítása után (eluens: toluol : etil-acetát = 16:1 → 8 : 1) 167 mg (59%) halványsárga szilárd amorf anyagot (**45**) kaptunk ($R_f = 0,33$; toluol : etil-acetát = 4 : 1). $[\alpha]_D^{+20}$ (c: 0,168 DKM). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 5,69 (dd; $J = 4,7$; 1,2 Hz; 1H; H-4); 5,46 (dd; $J = 4,6$; 1,8 Hz; 1H; H-5); 4,53 (dt; $J = 6,9$; 4,0 Hz; 1H; H-6); 4,31 (dd; $J = 11,7$; 6,9 Hz; 1H; H-7); 4,25 (dd; $J = 11,7$; 6,1 Hz; 1H; H-7'); 3,86 (s; 3H; CO_2CH_3); 2,13; 2,11; 2,09 (3s; 9H; OCOCH_3). ^{13}C NMR (90 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 170,5; 170,0; 169,7 (OCOCH_3); 162,0 (C-1); 146,3 (C-2); 74,3; 68,7; 64,0 (C-4; C-5; C-6); 73,4 (C-3); 61,1 (C-7); 53,0 (CO_2CH_3); 20,8; 20,7; 20,6 (OCOCH_3). HRMS pozitív mód m/z : számolt $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_9\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 478,9809; detektált 478,9810.

5.3. Általános előírat a Sonogashira kapcsolási reakcióhoz

Egy kihevített, keverőmaggal ellátott Schlenk-edénybe 1,5 ml vízmentes oldószert mértünk be, amit argon gáz átbuborékolásával oxigénmentesítettünk. Az oldószerben feloldottuk a palládium katalizátort (5 mol%) és a ligandumot (10 mol%), majd ismét argont buborékolattunk át az elegyen. Ezt követően 70 °C-os olajfürdőben kevertettük az elegyet, amíg az oldat be nem sötétült, majd 50 mg glikált (0,11 mmol, 1 ekvivalens), 2 ekvivalens bázist (szükség esetén kihevített), 2 ekvivalens terminális acetilént és 10 mol% Cu(I) sót adtunk az elegyhez. A reakcióelegy gőzterét Ar gázzal telítettük és 70 °C-os olajfürdőben folytattuk a kevertetést. A reakció előrehaladását vékonyréteg-kromatográfiával követtük, és a kiindulási anyag teljes átalakulását követően, vagy 24 óra elteltével a reakcióelegyet üvegszűrőre rétegezett Celite-ágyon szűrtük, oldószerral mostuk, majd a szűrletet rotációs vákuumbepárló készülék segítségével bepároltuk. A nyers terméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk.

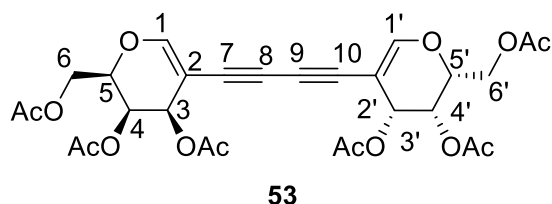
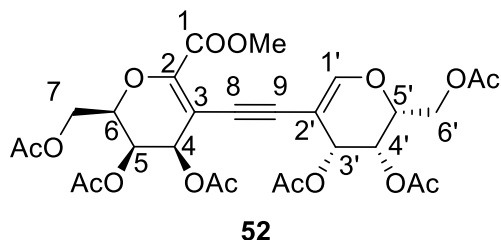
Metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-(2-feniletinil)-D-lixo-hept-2-enonát) (**46**)



Az általános előírat alapján 48,4 mg (0,106 mmol, 1 ekvivalens) metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonát)-ból (**45**) kiindulva, 2,4 mg (2,5 mol%) trisz(dibenzilidénaceton)-dipalládium, 3,0 mg (10 mol%) trifetil-foszfin, 38 mg (2,5 ekvivalens) kihevített

kálium-karbonát, 24 μ l (2 ekvivalens) fenilacetilén és 1,4 mg (13 mol%) réz(I)-klorid felhasználásával, 24 órás reakcióidőt követően a nyerstermék flash kromatográfiás tisztítása (eluens: hexán : etil-acetát = 6 : 1) után 43 mg (98%) barna szirupos anyagot (**46**) kaptunk. R_f = 0,17 (hexán : etil-acetát = 3 : 1 2x futtatás). $[\alpha]_D +41$ (c 0,088; DKM). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 7,42 (dd; J = 6,7; 3,1 Hz; 2H; aromás); 7,36 – 7,29 (m; 3H; aromás); 5,88 (dd; J = 4,5; 1,0 Hz; 1H; H-4); 5,51 (dd; J = 4,5; 1,3 Hz; 1H; H-5); 4,48 (t; J = 6,6 Hz; 1H; H-6); 4,35 (dd; J = 11,5; 6,7 Hz; 1H; H-7); 4,30 (dd; J = 11,6; 6,6 Hz; 1H; H-7'); 3,90 (s; 3H; OCH_3); 2,15 (s; 3H; CH_3CO); 2,11 (s; 3H; CH_3CO); 2,11 (s; 3H; CH_3CO). ^{13}C NMR (101 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 170,53; 170,24; 170,09; 161,29 ($4 \times \text{C}=\text{O}$); 147,76 (C-2); 131,59; 128,82; 128,54; 123,10 (aromás); 104,12; 98,48; 83,05 (C-3; C-8; C-9); 74,13 (C-6); 65,62 (C-4); 62,50 (C-5); 61,30 (C-7); 52,76 (OCH_3); 20,87; 20,78; 20,71 (CH_3CO). ESI HRMS pozitív mód m/z számított $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NaO}_9^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 453,1156; detektált 453,1155.

Metil-[4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-{2-[(3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-lixo-hex-1-enitol)-2-il]etinil}-D-lixo-hept-2-enonát) (52) és bisz[(3,4,6-tri-O-acetil-1,5-anhidro-2-dezoxi-D-lixo-hex-1-enitol)-2-il]buta-1,3-diin (53)



Az általános előírat alapján 28,5 mg (0,062 mmol, 1 ekvivalens) metil-(4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonát)-ból (**45**) kiindulva, 1,8 mg (3,2 mol%) trisz(dibenzilidénaceton)-dipalládium, 1,9 mg (11,8 mol%) trifenil-foszfin, 17 mg (2 ekvivalens) kihevített kálium-karbonát, 34,2 mg (1,9 ekvivalens) cukor-acetilén és 0,6 mg (10 mol%) réz(I)-klorid felhasználásával, 24 órás

reakcióidőt követően a nyerstermék oszlopkromatográfiás tisztítása (eluens: toluol : etil-acetát = 3 : 1) után 12,7 mg (61%) szintelen szirupos anyagot (**52**) kaptunk. R_f = 0,19; (hexán : etil-acetát = 1 : 1). Az oszlopkromatográfiás tisztítás során a reakcióelegyből a homokapcsolt **53** származékot fehér amorf anyagként izoláltuk 10,7 mg (32%), R_f = 0,24; (hexán : etil-acetát = 1 : 1).

52: $[\alpha]_D +52$ (c 0,248; DKM). ^1H NMR (360 MHz; C_6D_6) δ (ppm): 6,94 (d; J = 1,6 Hz; 1H; H-1'); 5,84 (dd; J = 2,1; 1,1 Hz; 1H; H-3'); 5,83 – 5,80 (m; 1H; H-4); 5,39 (dd; J = 4,5; 1,6 Hz; 1H; H-4'); 5,35 (dd; J = 4,5; 1,3 Hz; 1H; H-5); 4,24 – 4,10 (m; 3H; H-7_A; H-7_B; H-6'_A); 4,05 (dd; J = 11,6; 5,5 Hz; 1H; H-6'_B); 3,75 – 3,64 (m; 2H; H-6; H-5'); 3,30 (s; 3H; OCH_3); 2,07 (s;

3H; CH₃CO); 1,90 (s; 3H; CH₃CO); 1,62 (s; 3H; CH₃CO); 1,60 (s; 3H; CH₃CO); 1,57 (s; 3H; CH₃CO); 1,57 (s; 3H; CH₃CO). ¹³C NMR (101 MHz; C₆D₆) δ(ppm): 170,22; 169,76; 169,59; 161,10 (4 × C=O); 151,70 (C-2'); 147,46 (C-2); 104,60; 98,33; 93,64; 85,16 (C-3; C-2'; C-8; C-9); 74,02; 73,99 (C-6; C-5'); 65,78; 64,32 (C-4; C-3'); 63,21 (C-4'); 62,68 (C-5); 61,56; 61,42 (C-7; C-6'); 51,65 (OCH₃); 20,62; 20,29; 20,11; 20,09; 20,02; 19,95 (CH₃CO). ESI HRMS pozitív mód *m/z* számított C₂₈H₃₂NaO₁₆⁺ [M+Na]⁺ 647,1583; detektált 647,1580.

53: [α]_D +129 (c 0,214; DKM). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ(ppm): 5,64 (dd; *J* = 3,0; 1,4 Hz; 2H; H-3; H-3'); 5,45 (dd; *J* = 4,4; 1,8 Hz; 2H; H-4; H-4'); 4,37 (t; *J* = 6,4 Hz; 2H; H-5; H-5'); 4,26 (dd; *J* = 11,7; 7,2 Hz; 2H; H-6); 4,21 (dd; *J* = 11,7; 5,7 Hz; 2H; H-6'); 2,13 (s; 6H; 2 × CH₃CO); 2,09 (s; 6H; 2 × CH₃CO); 2,08 (s; 6H; 2 × CH₃CO). ¹³C NMR (91 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 170,42; 170,11; 169,98 (C=O); 153,50 (C-1; C-1'); 96,28 (C-2; C-2'); 75,65; 75,08 (C-7; C-8; C-9; C-10); 73,90; 64,03; 62,82 (C-3; C-4; C-5; C-3'; C-4'; C-5'); 61,56 (C-6); 20,72; 20,65; 20,61 (CH₃CO). ESI MS pozitív mód *m/z* számított C₂₈H₃₀NaO₁₄⁺ [M+Na]⁺ 613,15; detektált 613,33.

6. Összefoglalás

Kutatómunkánk során célul tűztük ki a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-*lixo*-hept-2-enonát) (**45**) előállítását, és a Sonogashira keresztkapcsolási reakciójának a tanulmányozását, optimalizálását fenilacetilén (**32**) használatával.

A **45** származék előállítását a laboratóriumunkban kidolgozott módszer szerint végeztük, a metil-(4,5,7-tri-*O*-acetyl-2,6-anhidro-3-dezoxi-D-*lixo*-hept-2-enonát) közvetlen jódozásával, amit NIS/AgNO₃ reagensek alkalmazásával végeztünk el acetonitrilben, és a várt származékot jó hozammal (59%) izoláltuk oszlopkromatográfiás tisztítást követően.

A kapcsolási reakció optimalizálásához irodalmi analógia [40] alapján választottuk ki a kiindulási körülményeket (Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, Et₃N, absz. dioxán, Ar), mely körülmények szisztematikus változtatásával próbáltuk meg növelni a konverziót és a kitermelést.

A fenilacetilénnel történő kapcsolási reakció optimalizálását a ligandum cseréjével kezdtük. A PPh₃ (**47**) alkalmazásával magas konverziót (85%) értünk el, és a várt termék konverzióval korrigált hozama 47% lett. Mivel az irodalmi tapasztalatok azt mutatják, hogy a szterikusan zsúfolt ligandumok sok esetben előnyösen hatnak a kapcsolási reakciók konverziójára és hozamára, azért megismételtük a reakciót XanthPhos (**48**) és JohnPhos (**49**) ligandumok jelenlétében is, azonban a konverzió jelentős visszaesését tapasztaltuk, így a PPh₃-t választottuk optimális ligandumnak.

Ezt követően a réz és palládium forrás vizsgálatával folytattuk kísérleteinket. A CuCl és CuI jelenlétében elvégzett reakciót eredményeinek összehasonlításakor azt állapítottuk meg, hogy jóllehet a CuCl alkalmazásával a konverzió valamennyivel alacsonyabb (70% vs 85%), azonban a várt származék jobb hozammal izolálható a reakcióelegyből (80% vs 47%). A réz forrás nélküli reakcióban közel azonos konverzió mellett (70%), közepes (46%) kitermeléssel izoláltuk a **46** származékot, így ezen kísérletek alapján a réz(I)-klorid alkalmazásánál maradtunk. A palládium források vizsgálata során Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃ alkalmazhatóságát vizsgáltuk, és a Pd₂(dba)₃ bizonyult a leghatékonyabb katalizátornak, mivel kvantitatív hozammal állítottuk elő a kapcsolt terméket (konv: 88%; korrigált hozam: 99%).

Következő lépésben a bázisok körét terjesztettük ki, és a vizsgált szerves (Et₃N; DIPA) és szervetlen bázisok (K₂CO₃, Cs₂CO₃) közül a K₂CO₃ jelenlétében sikerült közel teljes konverziót elérni (96%), és a várt származékot 98%-os hozammal izolálni a reakcióelegyből.

Az oldószerek hatásának vizsgálata során a reakciókat vízmentes dioxánban, dimetil-formamidban (DMF) és toluolban végeztük el. A dioxánhoz képest DMF-ben a reakció gyorsabban lejártszódott, azonban a várt terméket csak 60%-os hozammal tudtuk izolálni, és

mivel toluolban is elmaradt a reakció hozama a dioxános átalakításokhoz képest, ezért optimális oldószernek a vízmentes dioxánt választottuk.

Kísérleteink során az optimális körülményeket a következőkben határoztuk meg: 10 mol% PPh₃, 10 mol% CuCl, 2,5 mol% Pd₂(dba)₃, 2 ekvivalens K₂CO₃, 2 ekvivalens fenilacetilén és vízmentes 1,4-dioxán.

Ezt követően az optimalizált körülmények alkalmazásával megkíséreltük a reakciót kiterjeszteni a karbonilatív Sonogashira reakciókra is, szénmonoxid forrásként Mo(CO)₆-t használva, azonban a reakciókban kromatográfiásan csak a „normál” Sonogashira kapcsolt származék képződését tudtuk bizonyítani. Ezt követően a reakciót elvégeztük egy cukor-acetilén származék esetében is, és a várt **52** kapcsolt származék (62%) mellett a cukor-acetilén homokapcsolt **53** származékát is izoláltuk (31%).

7. Summary

The goals of our research work were the synthesis of methyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-3-iodo-D-*lixo*-hept-2-enonoate) (**45**) and study and optimization of its Sonogashira cross-coupling reaction with phenylacetylene (**32**).

The iodination of methyl-(3,4,6-tri-*O*-acetyl-2,6-anhydro-3-deoxy-3-iodo-D-*lixo*-hept-2-enonoate) (**45**) was based on the procedure developed by our research group, which was carried out using NIS/AgNO₃ reagents in acetonitrile, and the expected derivative was isolated in good yield (59%) after purification by column chromatography.

Based on the literary [40], we selected the initial conditions (Pd(OAc)₂, PPh₃, CuI, Et₃N, abs. dioxane, Ar) to optimize the Sonogashira coupling reaction to increase the conversion and yield by systematically changing of these circumstances.

The optimization of the cross-coupling reaction of **45** with phenylacetylene (**32**) was started by selecting the appropriate ligand. Using PPh₃ (**47**), we achieved a high conversion (85%), and the expected product could be isolated in medium yield (47%). In many cases the literature shows that sterically hindered ligands have a beneficial effect on the conversion and yield of coupling reactions, but in our case, using XanthPhos (**48**) and JohnPhos (**49**) ligands the conversion was reduced, so we chose PPh₃ as the optimal ligand.

We continued our experiments by examining the sources of copper and palladium. When we compared CuCl and CuI, we found that although the conversion was lower using CuCl (70% vs 85%), but the expected derivative **46** could be isolated with a better yield (80% vs 47%) from the reaction mixture. In the absence of copper source, derivative **46** was isolated with a similar conversion (70%) and medium yield (46%). In the following reactions we used CuCl. Among the palladium catalysts (Pd(OAc)₂, PdCl₂, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd₂(dba)₃), the Pd₂(dba)₃ was the most effective, the coupled product **46** was isolated in quantitative yield (conv: 88%; adjusted yield: 99%).

In the next step, we expanded the range of bases, using organic (Et₃N; DIPA) and inorganic bases (K₂CO₃, Cs₂CO₃), and we found that in the presence of K₂CO₃ the expected product was obtained with almost complete conversion (96%), and quantitative yield (98%) from reaction mixture.

During the investigation of the effect of solvents, the reactions were carried out in anhydrous dioxane, dimethylformamide (DMF) and toluene. Compared to dioxane, the reaction in DMF was faster, but the expected product could be isolated in lower yield (60%), in toluene the yield was lower too, so anhydrous dioxane was chosen as the optimal solvent.

During our experiments, we determined the following optimal conditions: 10 mol% PPh_3 , 10 mol% CuCl , 2.5 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 2 equivalents of K_2CO_3 , 2 equivalents of phenylacetylene and anhydrous 1,4-dioxane.

Under the optimal reaction conditions we studied the carbonylative Sonogashira reaction using $\text{Mo}(\text{CO})_6$ as a CO-source. In this case only the formation of non-carbonylative compound was observed.

The “normal” Sonogashira reaction was also carried out with a sugar-acetylene derivative **51**, and in addition to the expected derivative **52** (62%), we also isolated homocoupled derivative **53** of sugar-acetylene (31%).

8. Irodalomjegyzék

- [1] Varki; A. *Glycobiol.* **1993**, 3, 97-130.
- [2] Varki; A. *Glycobiol.* **2017**, 27 (1), 3-49.
- [3] Cipolla, L.; Araujo, A. C.; Bini, D.; Gabrielli, L.; Russo, L.; Shaikh, N., *Expert Opin. Drug Discov.* **2010**, 5 (8), 721-737.
- [4] Koester, D.C.; Werz, D.B. *J. Org. Chem.* **2012**, 8, 675-682.
- [5] Koester, D. C.; Leibeling, M.; Neufeld, R.; Werz D. B. *Org. Lett.* **2010**, 12(17) 3934-3937.
- [6] Williams; D. B. G.; Simelane, S. B.; Kinf, H. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10(29), 5636-5642.
- [7] Chittela, S.; Reddy, T. R.; Krishna, P. R.; Kashyap, S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80(14), 7108-7116.
- [8] Dahl, R. S.; Finney, N. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8356-8357.
- [9] Mirabella, S.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14(23), 5186-5204.
- [10] Ferrier, R. J.; Hoberg, J. O. S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2003**, 58, 55-119.
- [11] Fischer E., Zach K., *Sitzber kgl preuss Acad Wiss*, **1913**, 16, 311-317.
- [12] Chen, H.; Xiana, T.; Zhanga, W.; Sia, W.; Luo, X.; Zhanga, B.; Zhanga, M.; Wang, Z.; Zhang, J. *Carbohydr. Res.* **2016**, 431, 42-46.
- [13] Lesimple, P.; Beau, J-M.; Jaurand, G.; Sinaji, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27(51), 6201-6204.
- [14] Postema, M. H. D.; Calimente, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4755-4759.
- [15] Somsák, L. *Carbohydrate Research*, **1989**, 195, C1-C2.
- [16] Mahmoud. S. H.; Somsák, L.; Farkas, I. *Carbohydrate Research*, **1994**, 254, 91.
- [17] Kiss, L.; Somsák, L. *Carbohydrate Research*, **1996**, 291, 43.
- [18] Galan, M. C.; Benito-Alifonso, D.; Watt, G. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9(10), 3598-3610.
- [19] Dharuman, S.; Vankar, Y.D. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1172-1175.
- [20] Rodríguez, M. A.; Boutureira, O.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S.; Seeberger, P.H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8998-9001.
- [21] Boyd, E.; Hallett, M. R.; Jones, R. V. H.; Painter, J. E.; Patel, P.; Quayle, P.; Waring A. *J. Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8337-8341.
- [22] Leibeling, M.; Koester, D. C.; Pawliczek, M.; Kratzert, D.; Dittrich, B.; Werz D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18(11), 3656-3667.

- [23] Boyd, E.; Jones, R. V. H.; Quayle, P.; Waring, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47(45), 7983-7986.
- [24] Nowrouzi, N.; Mehranpour, A. M.; Bashiri, E.; Shayan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53(36), 4841-4842.
- [25] Fan, W.; Chen, Y.; Lou, Q.; Zhuang, L.; Yang, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, 83(11), 6171-6177.
- [26] Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998.
- [27] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
- [28] Milstein, D.; Stille, J. K. *J. American Chemical Society.* **1979**, 101(17), 4992-4998.
- [29] Duncton, M. A. J.; Pattenden, G. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1999**, 10, 1235-1246.
- [30] Kiso, Y.; Yamamoto, K.; Tamao, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94(12), 4374-4376.
- [31] Hatanaka, Y.; Hiyama, T.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 918-920.
- [32] Michejda, C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729-6731.
- [33] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467-4470.
- [34] Yu, D.-G.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Accounts of Chemical Research*, **2010**, 43(12), 1486-1495.
- [35] Molnár, K.; Hermecz, I. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2011**, 4, 194-201.
- [36] Lee, C. F.; Liu, Y. C.; Badsara, S. S. *Chem. Asian. J.*, **2014**, 9(3), 706-722.
- [37] Bariwal, J.; Van der Eycken, E. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42(24), 9283-9303.
- [38] Font, M.; Parella, T.; Costas, M.; Ribas, X. *Organometallics*, **2012**, 31(22), 7976-7982.
- [39] Timári, G. *Magyar Kémiai Folyóirat*, **2005**, 4, 177-184.
- [40] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874-922.
- [41] Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 5084-5121.
- [42] Reddy, A. G. K.; Satyanarayana, G. *Synthesis*, **2017**, 49(23), 5149-5158.
- [43] Shamim, A.; Vasconcelos, S. N. S.; Ali, B.; Madureira, L. S.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H.A. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 5836-5842.
- [44] Gómez, A.; Pedregosa, A.; Barrio, A.; Valverde, S.; López, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45(33), 6307-6310.
- [45] Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 4986-5009.
- [46] Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4726-4731.

- [47] Darbem, M. P.; Esteves, C. H. A.; M. de Oliveira, I.; Reis, J. S.; Pimentac, D. C.; and Stefani, H. A. *RSC Adv.*, **2019**. 9(17), 9468-9474.
- [48] Balogh Máté, 1-C szubsztituált 2-jódglikálok előállítása és Suzuki-Miyaura kapcsolási reakcióik tanulmányozása; biomérnök BSc Szakdolgozat, Debrecen, 2021