

2-JÓD 1-C-SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK ELŐÁLLÍTÁSA ÉS KARBONILATÍV SUZUKI-MIYAURA KAPCSOLÁSI REAKCIÓINAK VIZSGÁLATA

PETRÓCZI Ferenc Dániel^{1,2}, Dr. JUHÁSZ-TÓTH Éva³, Dr. JUHÁSZ László³, Dr. TÓTH Marietta³

¹ Debreceni Egyetem, Gyógyszerészi Kémia Tanszék, H-4032 Debrecen Egyetem tér 1.

² Debreceni Egyetem, Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola, H-4032 Debrecen Egyetem tér 1.

³ Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék, H-4032 Debrecen Egyetem tér 1.



petrocz.f.daniel@pharm.unideb.hu



XXVIII. Nemzetközi Vegyészkonferencia 2022

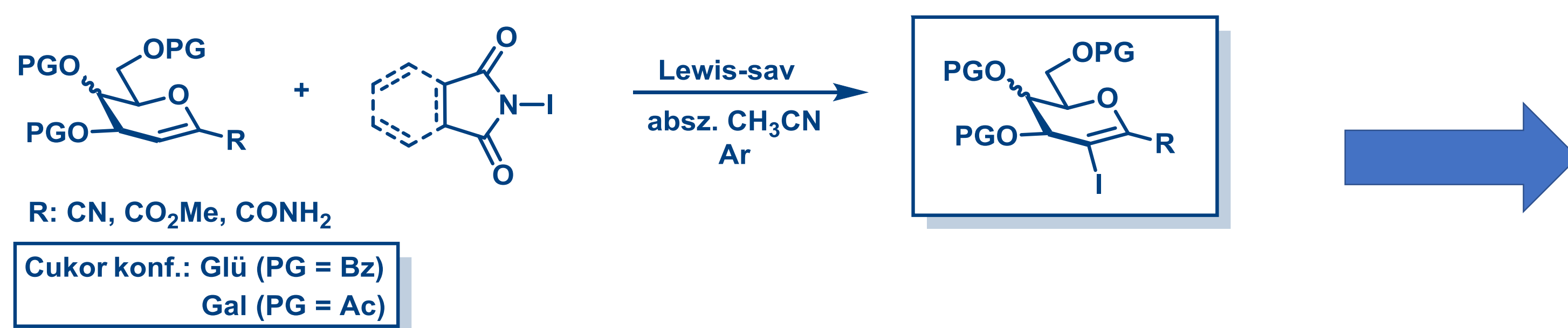
BEVEZETÉS

A glikálok olyan telítetlen cukor enol-éter származékok, melyekben kettőskötés található a C-1 és C-2 szénatomok között.¹ Ezeket a vegyületeket széleskörben alkalmazzák számos biológiailag értékes vegyület és természetes anyag előállítására, mivel könnyen, jó hozammal alakíthatók át megfelelő közttermékeké, prekursorokká.² A 2-haloglikálok fontos kiindulási vegyületei a C-2 helyzetben elágazást tartalmazó szénhidrátok szintézisének, melyek további lépésekben 1,2-anellált cukrokká, heterociklusokká és glikokonjugátumokká alakíthatók.^{3,4} A C-elágazást tartalmazó cukrok számos képviselője potenciális antibiotikum, a C-2 helyzetben elágazást tartalmazó szénhidrátok pedig a 2-N-acetilcukrok glikomimetikumai lehetnek. A C-2 szénatomon elágazást tartalmazó szénhidrát származékok előállítása megvalósítható 2-haloglikálokból kiindulva olyan fémkatalizált keresztkapcsolási reakciók segítségével, mint a Heck, a Suzuki-Miyaura, a Sonogashira és a karbonilatív kapcsolási reakciók.^{3,4} A C-1 szénatomon elektronszívó csoportot (CN, CONH₂, COOMe) tartalmazó glikálokról kevés forrás található az irodalomban, melynek egyik oka, hogy kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, valamint nehezen szintetizálhatók. Kutatócsoportunknak sikerült egy többlépéses szintézis módszert kidolgozni ezen vegyületek előállítására, melynek segítségével lehetővé vált reaktivitásuk széleskörben való tanulmányozása. Munkánk során 2-jód 1-C-szubsztituált glikálokat állítottunk elő majd tanulmányoztuk a 2-jód-D-glükál és a 2-jód 1-COOMe-szubsztituált galaktál származék karbonilatív Suzuki-Miyaura reakcióját különböző Pd-forrás, foszfin ligandum, hőmérséklet és oldószer alkalmazása mellett.

1. Priebe, W.; Gryniewicz, G. Formation and Reactions of Glycal Derivatives in Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology I-III, Fraser, B. O.; Tatsuta, R. K.; Thiem, J. (eds.) Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2001, 749-783.; 2. Kinfe, H. H. *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 4153-4182.; 3. Vankar, Y. D.; Linker, T. *Eur. J. Org. Chem.* 2015, 7633-7642.; 4. Hussain, N.; Ahmed, A.; Mukherjee, D. *Asian J. Org. Chem.* 2020, 9, 882-897. 5. Kun, S.; Deák, S.; Czifrák, K.; Apelt, O.; Juhász, L.; Somsák, L. Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods, Volume 4, ed. by Vogel, C.; Murphy, P. chapter 10, 2017, CRC Press, ISBN: 978-1-4987-2691-7.

EREDMÉNYEK

1. 2-JÓD 1-C-SZUBSZTITUÁLT GLIKÁLOK ELŐÁLLÍTÁSA

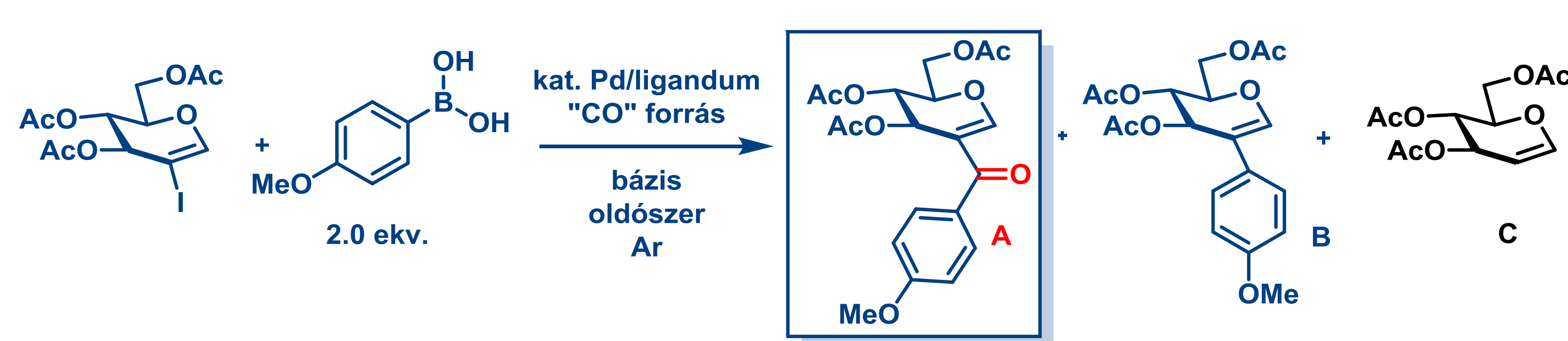


	Cukor konf.	PG	R	Reagens	Lewis-sav	T (°C)	t (h)	Izolált hozam (%)
1.	Gal	Ac	CN	NIS	TMSOTf	60	4.5	77
2.	Glü	Bz	CN	NIS	AgNO ₃ /TMSOTf	80/60	4	nem izoláltuk
3.	Gal	Ac	CO ₂ Me	NIS	AgNO ₃	80	6	80
4.	Glü	Bz	CO ₂ Me	NIPhth	TMSOTf	60	0.75	87
5.	Gal	Ac	CONH ₂	NIPhth	AgNO ₃	80	1	60
6.	Glü	Bz	CONH ₂	NIPhth	AgNO ₃	80	3.5	30

2. KARBONILATÍV SUZUKI-MIYAURA KERESZTKAPCSOLÁSI REAKCIÓK

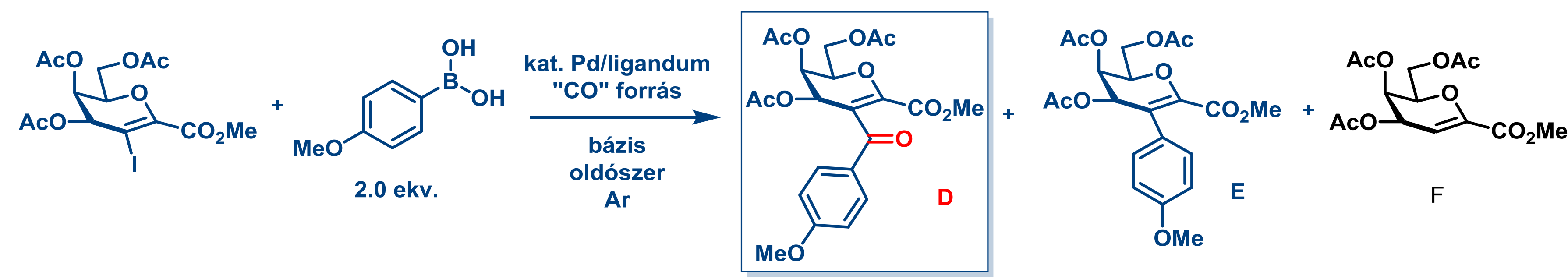
2.1. A reakció optimalizálása

szubsztrát: 3,4,6-tri-O-acetil-2-dezoxi-2-jód-D-glükál



2.2. A reakció kiterjesztése 2-jód 1-C-szubsztituált galaktál származékokra

szubsztrát: metil 4,5,7-tri-O-acetil-2,6-anhidro-3-dezoxi-3-jód-D-lixo-hept-2-enonát



	Pd kat. (ekv.)	Ligandum (ekv.)	"CO" forrás (ekv.)	Bázis (ekv.)	Oldószer	T (°C)	t (h)	Konv. (%)	Izolált hozam (%)		
									A	B	C
1.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	DCC (2.0) HCOOH (2.0)	K ₂ CO ₃ (2.0) TEA (2.0)	toluol	50	22	36	-	70	-
2.	Pd(OAc) ₂ (0.03)	PPh ₃ (0.06)	HCOOH (3.0) Ac ₂ O (3.0)	K ₂ CO ₃ (3.0) TEA (4.0)	toluol	100	1	74	-	35	47
3.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	CH ₃ CN	rt	23	60	26	14	-
4.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	CH ₃ CN	50	21	88	32	29	-
5.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	CH ₃ CN	60, majd 90 MW	½ + ½	92	26	4	-
6.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	anizol	rt	92	68	49	13	-
7.	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1)	PPh ₃ (0.2)	Mo(CO) ₆ (4.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	DMF	40	16	68	58	12	-
8.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	rt	23	56	63	-	-
9.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	50	21	80	49	16	-
10.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	90	23	76	52	11	-
11.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	60, majd 90 MW	½ + ½	48	50	9	-

	Pd kat. (ekv.)	Ligandum (ekv.)	"CO" forrás (ekv.)	Bázis (ekv.)	Oldószer	T (°C)	t (h)	Konv. (%)	Izolált hozam (%)		
									D	E	F
1.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	DCC (2.0) HCOOH (2.0)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	rt	22	52	-	45	-
2.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	DCC (2.0) HCOOH (2.0)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	70	22	96	-	47	-
3.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	rt	26	21	19	64	-
4.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	50	47	65	3	42	6
5.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (2.0)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	1,4-dioxán	rt	47	40	15	42	-
6.	Pd(PPh ₃) ₄ (0.05)	-	Mo(CO) ₆ (0.5)	K ₃ PO ₄ (3.0) TEA (2.0)	DMF	rt	19	-	-	-	-
7.	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1)	PPh ₃ (0.2)	Mo(CO) ₆ (4.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	DMF	40	19	100	12	29	-
8.	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1)	PPh ₃ (0.2)	Mo(CO) ₆ (4.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	DMF	40	16	85	5	10	-
9.	Pd ₂ (dba) ₃ (0.1)	PPh ₃ (0.2)	Mo(CO) ₆ (4.2)	K ₂ CO ₃ (2.0)	DMF	80	3	100	20	76	-

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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