

Hiyama-reakció jódbenzol-származékkal

Magasabb hőmérsékleten ugyanis a reakció első – protodeszililezési – lépésében perfluoralkil-etén keletkezik (TBAF jelenlétében) ezen szilánok mindegyikéből, melynek Heck-reakciójából keletkezik a megfelelő termék. A jód-sziloxán (3) típusú vegyületeknél a protodeszililezés során párhuzamosan dehidrohalogéneződés játszódik le, ahogyan azt a trimetil-(2-jódetil)-szilánoknál korábban megfigyeltük [6]. Aktivátorként TBAF helyett jóval olcsóbb reagensek is alkalmazhatóak (pl: KF/NEt₃).

Figyelembe véve, hogy a 3 vegyületek egy lépésben előállíthatóak, alkalmazásuk a bemutatott reakciókban gazdaságosabb, mint a 4, illetve 5 vegyületcsaládoké.

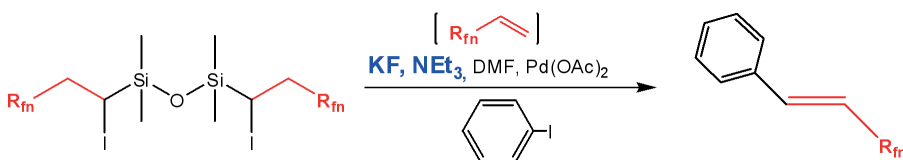
Ezen magasabb hőmérsékleten végbemenő tandem-Heck reakcióknál továbbá azt tapasztaltuk, hogy a reakció kimenetele független a jódbenzol szubsztituenseinek elektronikus effektusától, méretétől és helyzetétől.

Munkánkkal rávilágítottunk arra, hogy az alkenilcsoport átvitele Hiyama kapcsolási reakció során többféle módon is végbemeget, és a javasolt két mechanizmus valószínűleg a hőmérséklettől függő arányban vesz részt a reakcióban. További kísérletekkel igazoltuk, hogy ez a kettősség nemcsak a perfluoralkil-lánccal szubsztituált organoszilánok esetén jellemző, hanem a klasszikus, szénhidrogénláncú alkenilzilánoknál is.

Az itt bemutatott eredményeket az alábbi két közleményben publikáltuk:

- „Hiyama Coupling Reaction of Fluorous Alkenyl-Fluorosilanes: Scope and Mechanistic Considerations”, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 85–92.
- „Siloxane Based Syntheses of Fluorous Ethenes and Their Tandem Heck Reactions with Aryl Iodides”, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 79–85.

Jód-sziloxán típusú vegyületek reakciója



IRODALOM

- [1] Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Soc. Rev.* (2011) *40*, 4893–4901.
- [2] Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* (1988) *53*, 918.
- [3] K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Chem. Lett.* (2002) 138.
- [4] K. Gouda, E. Hagiwara, Y. Hatakana, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* (1996) *61*, 7232.
- [5] E. Beyou, P. Babin, B. Bennetau, J. Dunogues, D. Teysié, S. Boileau, *Tetrahedron Lett.* (1995) *36*, 1843–1844.
- [6] Z. Szlávik, G. Tárkányi, A. Gömöri, J. Rábai, *Org. Lett.* (2000) *15*, 2347.

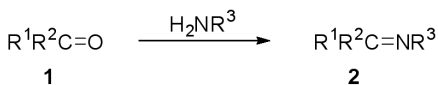
Tóth Marietta

■ Debreceni Egyetem Szerves Kémiai Tanszék

C-Glikozil-formaldiminek szintézise, heterociklizációja és további átalakítási lehetőségeinek vizsgálata

Az imin típusú vegyületek (1. ábra, 2) a szerves molekulák egy igen népes osztályát alkotják, melyek aldehidek és ketonok (1. ábra, 1) ammóniaszármazékokkal végzett kondenzációs reakcióival egyszerűen készíthetők [1]. A szerves kémiai szintézisekben tapasztalt széles körű al-

1. ábra. Imin típusú vegyületek előállítása



R¹ vagy R² = H, alkil, aril

R³ = H, alkil, aril, NH₂, NHR⁴, NR⁴₂, OH, OR⁴

R⁴ = alkil, aril, acil

kalmazásuk a C=N kettős kötésre történő nukleofil és gyökös addícióknak, valamint az R³ szubsztituens változatos átalakításának köszönhető [2–7].

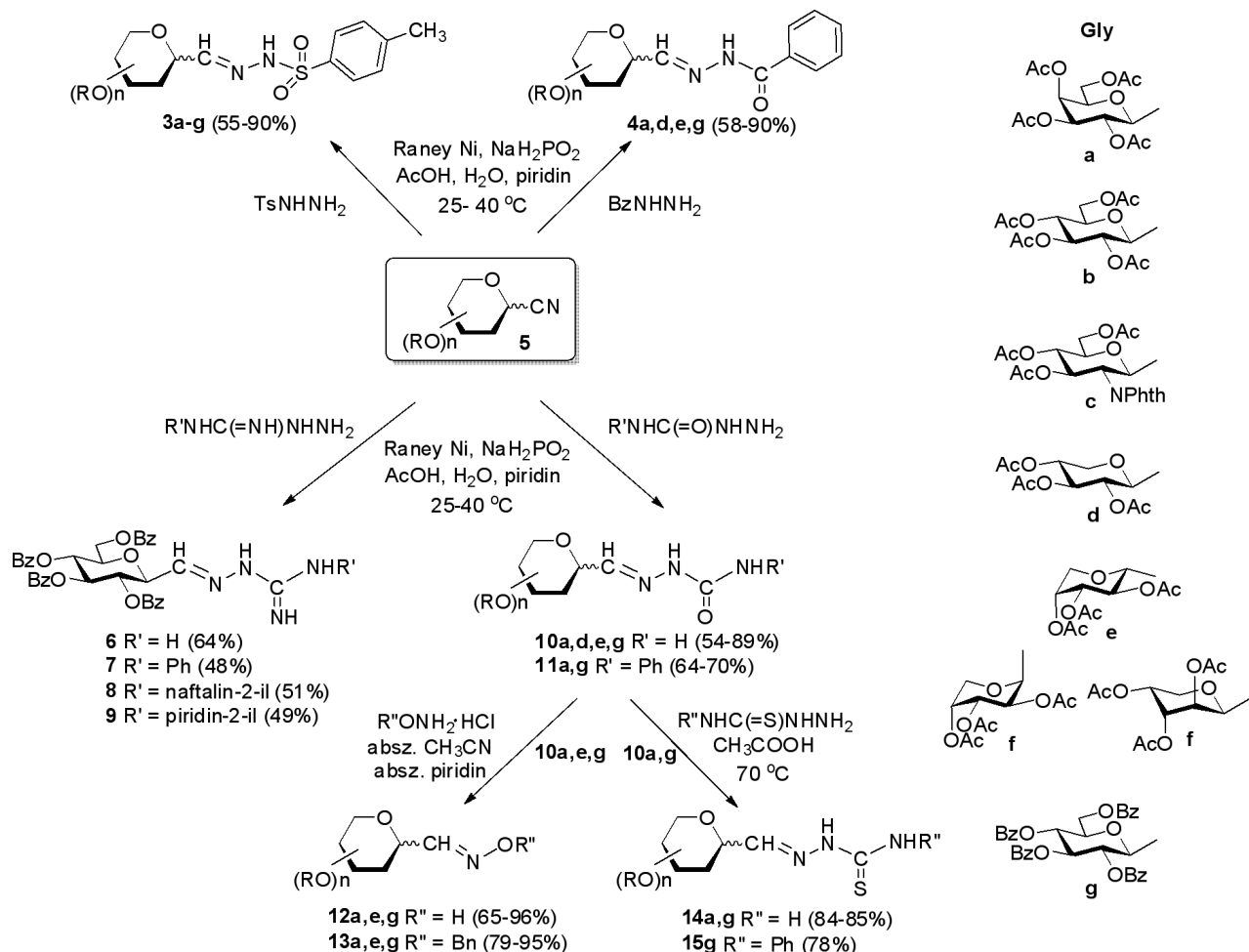
A C-glikozil-imin típusú vegyületeknek (pl. 2: R¹ = H, R² = glikozil) ezzel szemben, a kiindulási C-glikozil-formaldehidek korlátozott hozzáférhetősége miatt [8–11], igen kevés képviselője ismert: C-glikozil-formaldoximok [12–14], -formaldiminek [15], nitronok [16] és nitronátok [17].

Az irodalomból ismert, hogy a glikozil-cianidok Raney-Ni katalizátor és nátrium-hipofoszfát mellett, N,N-difenil-etilén-diamin csapdázó ágens jelenlétében a megfelelő imidazolidin-származékokká alakíthatók [18, 19]. Ez utóbbi eljárás újraértel-

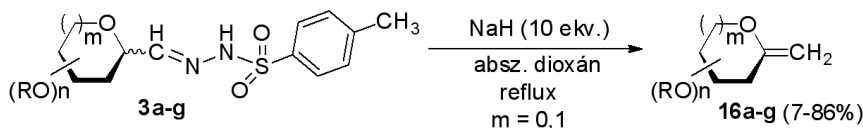
mezésével általános módszert dolgoztunk ki nitrilek aldehid-tozilhidrazonokká történő átalakítására [20], melyet kiterjesztettünk glikozil-cianidok C-glikozil-imin típusú vegyületekké történő szintézisére is.

C-Glikozil-formaldiminek szintézise

Az új „egyttl reakció” során az 5 nitril Raney-nikkel és nátrium-hipofoszfát jelenlétében víz-ecetsav-piridin elegyben szobahőmérsékleten vagy 40 °C-on tozilhidrazin jelenlétében redukálva alakítottuk a 3 szulfonilhidrazonokká (2. ábra) [21–23]. A reakciót egyéb imin típusú származékok



2. ábra. C-Glikozil-formaldiminek szintézise



3. ábra. Exo-glikálok szintézise (a-g jelentését l. a 2. ábrán)

előállítására is felhasználtuk. Csapdázó ágensként benzoilhidrazint alkalmazva a 4 benzoilhidrazonokat, guanidin és aromás amidrazonok jelenlétében a 6-9 arénkarboximidamidokat, míg szemikarbazidok jelenlétében a 10 és 11 szemikarbazonokat izoláltuk [24, 25]. A módszer oximok, hidrazonok, tioszemikarbazonok, valamint Schiff-bázisok előállítására nem volt alkalmazható. A szintetikus szempontból igen jelentős 12 és 13 C-glikozil-formaldoximok elkészítésére ezért a 10 szemikarbazonokból kiinduló eljárást dolgoztunk ki (2. ábra). A 10 vegyületeket hidroxilamin-hidrokloriddal, illetve O-benzilhidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatva a várt 12 és 13 oximokat izoláltuk [24]. A módszer alkalmas volt a 14 és 15 C-glikozil-formaldehid-tioszemikarbazonok készítésére is [26].

C-Glikozil-formaldiminek heterociklizációja és egyéb átalakításai

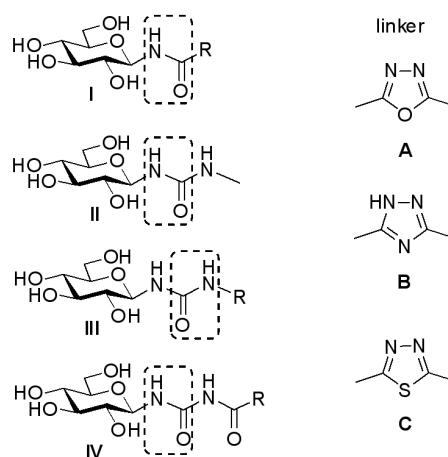
A továbbiakban a C-glikozil-formaldiminek átalakítási lehetőségeit vizsgáltuk.

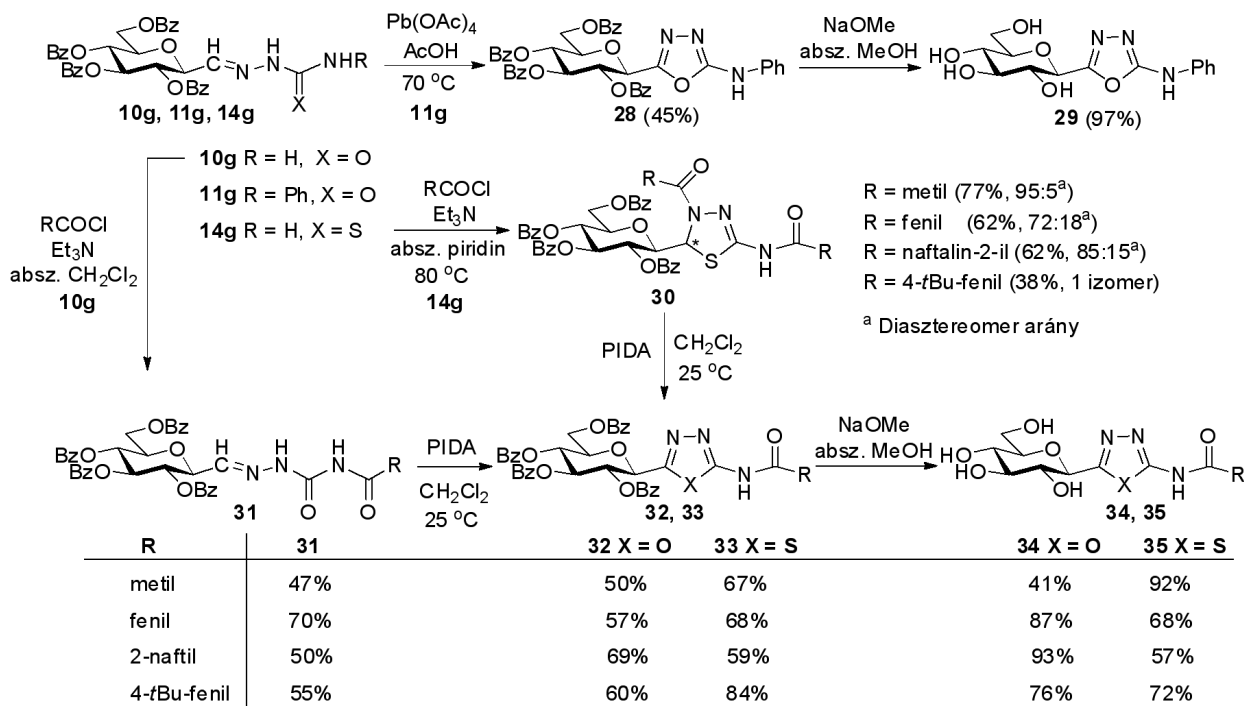
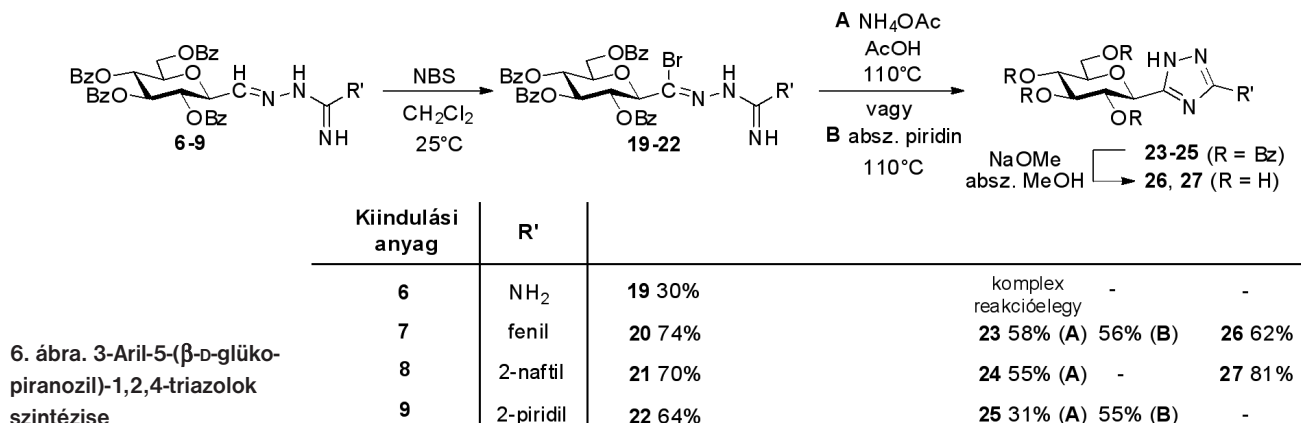
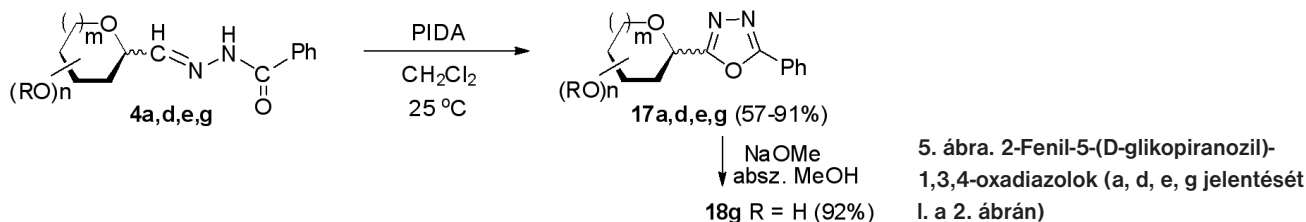
Elsőként a 3 tozilhidrazonok Bamford-Stevens reakcióját végeztük el (3. ábra). A reakció lényege, hogy a tozilhidrazonokból nátrium-hidriddel sót képzünk, amiből termikus úton karbént generálunk, mely az anomer centrumon lévő C-H kötésbe ékelődve a megfelelő 16 exo-glikálokat szolgáltatja [22, 27].

A C-glikozil-formaldiminek heterociklizációja során olyan vegyületek szintézisét terveztük, melyek a glükózanalóg glikogén foszforiláz (GP) inhibitorok laboratóriumunkban folyó szintéziséhez kapcsolódik. Ennek során célunk a vezérszerkeze-

tekként használt N-acil-β-D-glükopiranozil-aminokban (I) lévő amidogység 1,3,4-oxadiazol- (A) és 1,2,4-triazol- (B), az N-aril-β-D-glükopiranozil-karbamidok amidogységeinek (II, III) 1,3,4-oxadiazol- (A) és 1,3,4-tiadiazol- (C), valamint az N-acil-β-D-glükopiranozil-karbamidok (IV) első amidogységeinek 1,3,4-oxadiazol- (A) és 1,3,4-tiadiazol- (C) gyűrűkkel történő helyettesítése volt (4. ábra).

4. ábra. A bioizoszter-helyettesítéssel tervezett molekulák





A 4 C-glikozil-formaldehid-benzoilhidrazonokat a megfelelő 17 O-peracilezett 2-fenil-5-(D-glikopiranozil)-1,3,4-oxadiazolokká diacetoxi-jódbenzol (PIDA) jelenlétében alakítottuk át (5. ábra) [28]. A 17g vegyületből nátrium-metiláttal vízmentes metanolban nyertük a 18g nem védett származékot.

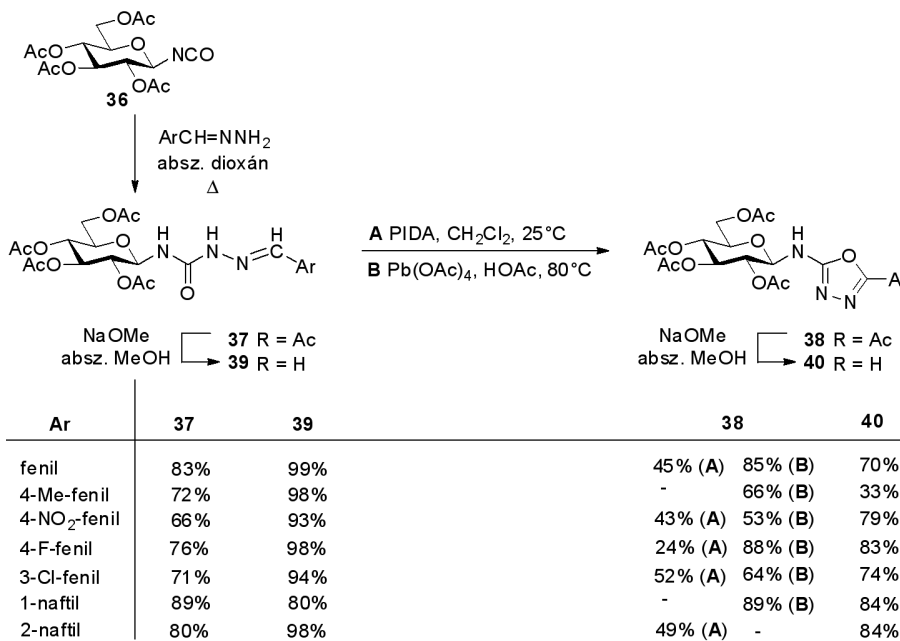
A 6-9 amidrazon-származékok heterociklizációját vizsgálva NBS jelenlétében előállítottuk a 19-22 karbohidrazonoil-bromidokat, melyeket ammónium-acetát je-

lenlétében (A módszer) vagy vízmentes piridinben melegítve (B módszer) alakítottunk át a 23-25 1,2,4-triazolokká (6. ábra) [25]. A 26 és 27 nem védett származékokat Zemplén-féle körülmények között állítottuk elő a 23 és 25 O-perbenzoilezett triazolokból.

A 11g 4-fenil-szemikarbazont ólom(IV)-acetáttal oxidálva a 28 1,3,4-oxadiazolhoz jutottunk (7. ábra) [26]. A 10g szemikarbazon acilezésével előállítottuk a 31 acilezett szemikarbazonokat, melyekből PIDA

jelenlétében képeztük a 32 O-peracilezett 2-(β-D-glükopiranozil)-5-(szubsztituált-amino)-1,3,4-oxadiazolokat. A 14g tioszemikarbazont azonos körülmények között, a 30 tiadiazolinokon keresztül alakítottuk át a 33 1,3,4-tiadiazolokká. A nem védett 29, 34, 35 származékok előállítását Zemplén-körülmények között végeztük [26].

A 36 β-D-glükopiranozil-izocianát aromás aldehyd-hidrazonokkal végzett reakciójával előállítottuk a 37 aromás aldehyd-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemikarbazono-



8. ábra. 2-(β-D-Glükopiranozil-amino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok szintézise

kat, melyekből PIDA (A módszer) vagy ólom(IV)-acetát (B módszer) jelenlétében képeztük a **38** 2-(β-D-glükopiranozil-amino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolokat (**8. ábra**) [29]. A védőcsoportok eltávolítását Zemplén-körülmények között végezve nyertük a **39** és **40** nem védett származékokat.

Az enzimkinetikai vizsgálatok eredményei

A szintetizált heterociklusos származékok közül a 3-aryl-5-(β-D-glükopiranozil)-1,2,4-triazolok bizonyultak a leghatékonyabb GP inhibitoroknak, a **26** fenil származék alacsony mikromólos ($K_i = 12 \mu\text{M}$), míg a **27** 2-naftil származék nanomólos ($K_i = 0,41 \mu\text{M}$) gátlószere az enzimnek. A 2-(β-D-glükopiranozil-amino)-5-szubsztituált-1,3,4-oxadiazolok (**40**) alacsony mikromólos tartományban gátolták a GP működését, melyek közül leghatásosabbnak a 4-Me-fenil- ($K_i = 12 \mu\text{M}$), valamint a 4-NO₂-

fenil- ($K_i = 15 \mu\text{M}$) származékok bizonyultak. A 2-fenil-5-(β-D-glükopiranozil)-1,3,4-oxadiazol (**18g**), valamint a **34** 2-(β-D-glükopiranozil)-5-(szubsztituált-amino)-1,3,4-oxa- és **35**-tiadiazolok gyakorlatilag inaktívak voltak a GP-vel szemben. A nyílt láncú prekursorok közül a **39** aromás aldehid-[4-(β-D-glükopiranozil)]-szemi-karbazonok mikromólos gátlószerei a GP-nek, melyek közül a 4-NO₂-fenil ($K_i = 4,5 \mu\text{M}$), valamint a 2-naftil ($K_i = 5,5 \mu\text{M}$) származékok a leghatásosabbak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatás a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projekt keretében zajlott. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg. A kutatáshoz előzményként kapcsolódik a C-Glikozil vegyületek mint potenciális glikoenzimgátlók szintézise projekt (MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (TM)), a projekt megvalósulási ideje: 2011–2013; valamint a Glikoenzimek kémiai biológiája projekt (OTKA CK77712), a projekt megvalósulási ideje: 2009–2012.

IRODALOM

[1] G. Tennant, Imines, Nitrones, Nitriles, and Isocyanides. In *Comprehensive Organic Chemistry*, I. O. Sutherland, Ed. Pergamon: 2, 385–590, Oxford, 1979.

[2] D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymm.* (1997) 8, 1895–1946.

[3] R. Bloch, *Chem. Rev.* (1998) 98, 1407–1438.

[4] A. G. Steinig, D. M. Spero, *Org. Prep. Proc. Int.* (2000) 32, 205–234.

[5] E. Abele, E. Lukevics, *Org. Prep. Proc. Int.* (2000) 32, 235–264.

[6] J. P. Adams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (2000) 125–139.

[7] G. K. Friestad, *Tetrahedron* (2001) 57, 5461–5496.

[8] L. A. Reed III, Y. Ito, S. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* (1982) 104, 6468–6470.

[9] W. R. Kobertz, C. Bertozzi, M. D. Bednarski, *Tetrahedron Lett.* (1992) 33, 737–740.

[10] M. Petrusova, J. N. BeMiller, L. Petrus, *Tetrahedron Lett.* (1996) 37, 2341–2344.

[11] M. E. L. Sanchez, V. Michelet, I. Besnier, J. P. Genet, *Synlett* (1994) 705–708.

[12] S. Kim, I. Y. Lee, J.-Y. Yoon, D. H. Oh, *J. Am. Chem. Soc.* (1996) 118, 5138–5139.

[13] D.-P. Pham-Huu, M. Petrusova, J. N. BeMiller, L. Petrus, *Synlett* (1998) 1319–1320.

[14] K. W. J. Baker, A. Gibb, A. R. March, R. M. Paton, *Tetrahedron Lett.* (2001) 42, 4065–4068.

[15] S. Sipos, I. Jablonkai, O. Egyed, M. Czugler, *Carbohydr. Res.* (2011) 346, 2862–2871.

[16] A. Dondoni, F. Junquera, F. L. Merchan, P. Merino, M. C. Scherrmann, T. Tejero, *J. Org. Chem.* (1997) 62, 5484–5496.

[17] O. R. Martin, F. E. Khamis, S. P. Rao, *Tetrahedron Lett.* (1989) 30, 6143–6146.

[18] H. P. Albrecht, D. B. Repke, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* (1973) 38, 1836–1840.

[19] H.-M. Dettinger, G. Kurz, J. Lehmann, *Carbohydr. Res.* (1979) 74, 301–307.

[20] M. Tóth, L. Somsák, *Tetrahedron Lett.* (2001) 42, 2723–2725.

[21] M. Tóth, L. Somsák, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* (2001) 942–943.

[22] M. Tóth, K. E. Kövér, A. Bényei, L. Somsák, *Org. Biomol. Chem.* (2003) 1, 4039–4046.

[23] M. Tóth, L. Somsák, D. Goyard, *Preparation of 2,6-Anhydro-aldose-tosylhydrazones*. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, P. Kovac, Ed. CRC Press: 1, 355–365, Boca Raton, (2012)

[24] M. Tóth, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2003) 338, 1319–1325.

[25] L. Somsák, É. Bokor, M. Tóth, L. Juhász, K. Czifrák, B. Kónya, S. Kun, A. Páhi, B. Szócs, G. Varga, L. Kóder, K. Nagy, P. Gergely, T. Docsa, *Glikogén foszforiláz inhibitorok (Glycogen phosphorylase inhibitors)*. PI100602 Hungarian patent application. 2011.

[26] B. Szócs, M. Tóth, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2013) 381, 187–195.

[27] M. Tóth, S. Kun, L. Somsák, D. Goyard, *Preparation of exo-Glycals from 2,6-Anhydro-aldose-tosylhydrazones*. In *Carbohydrate Chemistry: Proven Synthetic Methods*, P. Kovac, Ed. CRC Press: 1, 367–375, Boca Raton, 2012.

[28] M. Tóth, S. Kun, É. Bokor, M. Benlifa, G. Tallec, S. Vidal, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, J.-P. Praly, *Bioorg. Med. Chem.* (2009) 17, 4773–4785.

[29] M. Tóth, B. Szócs, T. Kaszás, T. Docsa, P. Gergely, L. Somsák, *Carbohydr. Res.* (2013) 381, 196–204.

4th Virtual Nanotechnology Poster Conference
NANOPOSTER
 www.nanopaprika.eu 14-18th April 2014



Nanopaprika, a kutatást segítő „munkaeszköz”

Nemrég csatlakozott a 7000. felhasználó a NanoTudomány Nemzetközi Közösségéhez (www.nanopaprika.eu). 2014 elején változtatásokat vezettek be a szerkesztési elvekben, hogy a korábban megteremtett értékek mellett még nagyobb hangsúly helyeződjön a tudományos színvonalra. Ehhez kapcsolódik az immár negyedik alkalommal meghirdetett NANOPOSTER virtuális konferencia 2014. április 14–18. között, amely a tudományos műhelyek számára biztosít bemutatkozást.