

Exo-glikál származékok átalakításainak a vizsgálata: tioladdíciós és cikloaddíciós reakciók*

JÓZSEF János, SOMSAK László, JUHÁSZ László**

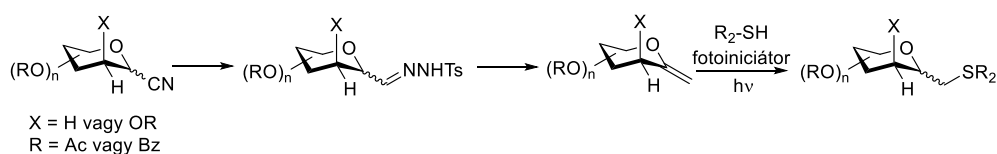
Debreceni Egyetem, Szerves Kémiai Tanszék; Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport,
Egyetem tér 1. 4032, Debrecen, Hungary

1. Bevezetés

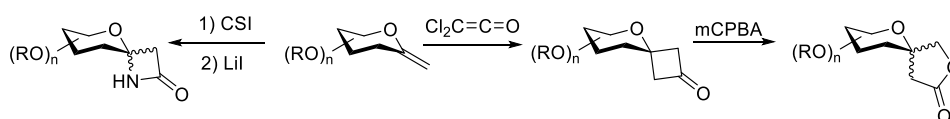
A szénhidrátok a legnagyobb mennyiségben előforduló vegyületek a Földön, jelen vannak valamennyi élő szervezetben, szerepük kulcsfontosságú számos biológiai folyamatban.^{1,2} Vázanyag és tartaléktápanyag funkciójukon túl, a peptidekkel, fehérjékkel és lipidekkel összekapcsolódott konjugátumaik megtalálhatók szinte valamennyi élő sejtben és a sejtfelszínen, ezért fontos résztvevői számos fiziológiai és patológiai folyamatnak. A glikokonjugátumok szerkezetének és biológiai szerepének felderítéséhez tiszta és homogén összetételű glikánokra van szükség, melyek kinyerése természetes forrásból meglehetősen nehézkes, mivel gyakran kis koncentrációban és mikroheterogén formában vannak jelen, de izolálásukat a glikozidos kötés savas és enzim hidrolízissal szemben mutatott csekély stabilitása is nehezíti. Kedvezőtlen farmakokinetikai sajátosságai miatt ezen természetes származékoknak a gyógyszerként történő közvetlen felhasználása sem egyszerű. A vizsgálatokhoz és a gyógyszertervezésekhez szükség van tehát ezeknek a

természetes származékoknak, illetve az ezek szerkezetét és/vagy biológiai sajátosságait utánzó vegyületeknek, az ún. glikomimetikumoknak a szintézisére, amelyek az említett hátrányokkal nem rendelkeznek.^{3,4}

Kutatómunkánk ilyen kedvező sajátosságokkal bíró, új típusú szénhidrát-mimetikumok szintézismódszereinek kidolgozására irányult, reaktív és változatos módon funkcionálizálható kettős kötással rendelkező *exo*-glikál származékokból kiindulva. Célul tűztük ki a 2-dezoxi-*exo*-glikálok, valamint *exo*-mannál származékok tioladdíciós reakcióinak vizsgálatát, ugyanis korábbi eredményeink alapján^{5,6} ezen átalakítások lehetőséget adhatnak a nehezen hozzáférhető 2-dezoxi- β -, valamint β -D-*manno*-konfigurációjú vegyületek kialakítására (1. ábra). Vizsgálni kívántuk továbbá az acil-védett *exo*-glikál származékok és diklór-ketén, valamint klórszulfonil-izocianát között végbemenő [2+2]-típusú cikloaddíciós reakciókat is, mivel az irodalmi előzmények alapján⁷⁻¹¹ ezek az átalakítások szintetikus szempontból értékes spirociklusos vegyületekhez vezethetnek (2. ábra).



1. Ábra. Per-*O*-acilezett 2-dezoxi *exo*-glikálok előállításának és gyökös tioladdíciós reakciójának a tervezett sémája



2. Ábra. *Exo*-glikálok [2+2] típusú cikloaddíciós reakcióinak, valamint a keletkező spiro származékok továbbalakításának terve

* József János PhD értekezéséhez kapcsolódó tézisfüzet alapján készült.

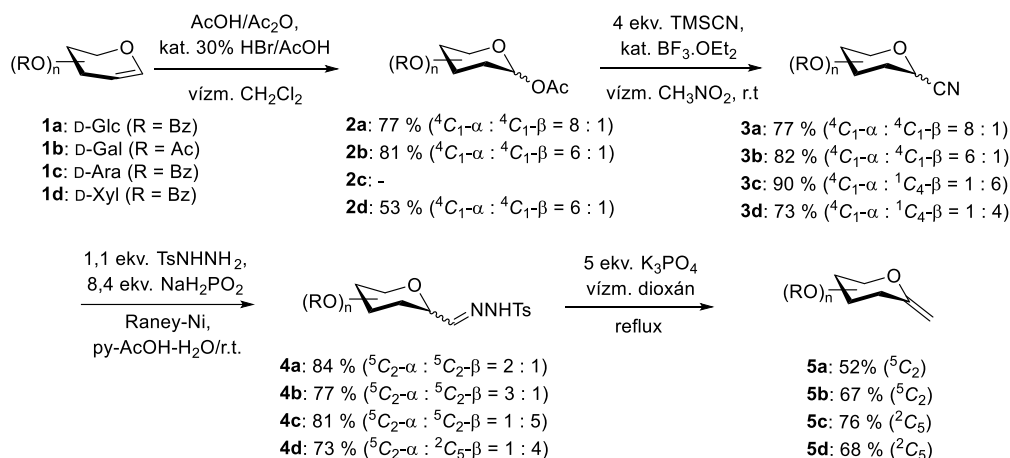
** Tel.: +36 52 512 900/22464, e-mail: juhasz.laszlo@science.unideb.hu

2. Eredmények

2.1. A 2-dezoxi-*exo*-glikálok és prekursoraik előállítása

Az **5a-d** 2-dezoxi-*exo*-glikálok előállítására a kutatócsoportunkban korábban kidolgozott módszert alkalmaztuk.¹²⁻¹³ A **2a-d** per-*O*-acilezett 2-dezoxi-glikopiranozil acetátokat a

megfelelő *endo*-glikálok (**1a-d**) ecetsav addíciójával nyertük, melyekből a **3a-d** glikopiranozil-cianidokon keresztül állítottuk elő a **4a-d** anhidro-aldóz-tozilhidrazonokat, majd ezen vegyületek Bamford-Stevens típusú reakciójával kaptuk az **5a-d** *exo*-glikálokat. NMR módszerekkel sikeresen meghatároztuk valamennyi előállított vegyület konfigurációját és konformációját (3. ábra).



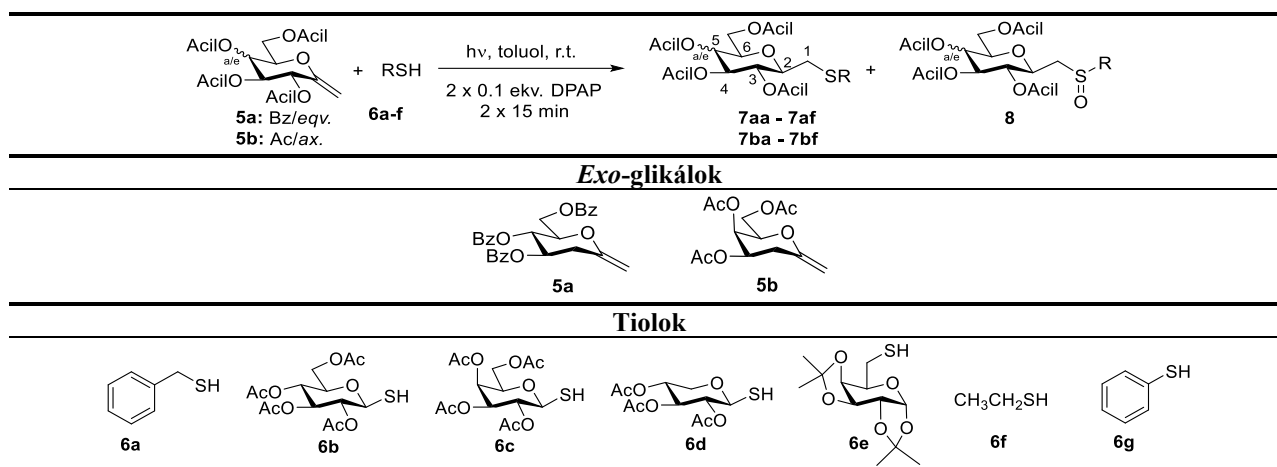
3. Ábra. A 2-dezoxi-*exo*-glikálok szintézise

2.2. A 2-dezoxi-*exo*-glikálok fényiniciált tioladdíciós reakcióinak vizsgálata

Az **5a-d** glikálokat 2-fenil-2,2-dimetoxiacetofenon (DPAP) fotoiniciátor jelenlétében, UV-fénnyel történő besugárzás ($\lambda_{\text{max}} = 365$ nm) mellett toluolban reagáltattuk a **6a-g** tiolokkal, mely reakciók 42% – 76%-os hozammal, teljes regio- és magas diasztereoselektivitás mellett szolgál-

tatták a várt **7a-d**, **9** és **10** 2-dezoxi-glikopiranozilmetil-szulfidokat (1. táblázat). Az **5a** 2-dezoxi-*exo*-glükál és az **5b** 2-dezoxi-*exo*-galaktál esetében kizárólag a β-anomer konfigurációjú, ⁵C₂ konformációjú származékokat izoláltuk. Néhány esetben, kis mennyiségben a **8** szulfoxid melléktermék képződését is tapasztaltuk (3% - 8%), azonban ezek képződése inert-atmoszféra (Ar) alkalmazásával elkerülhető volt.

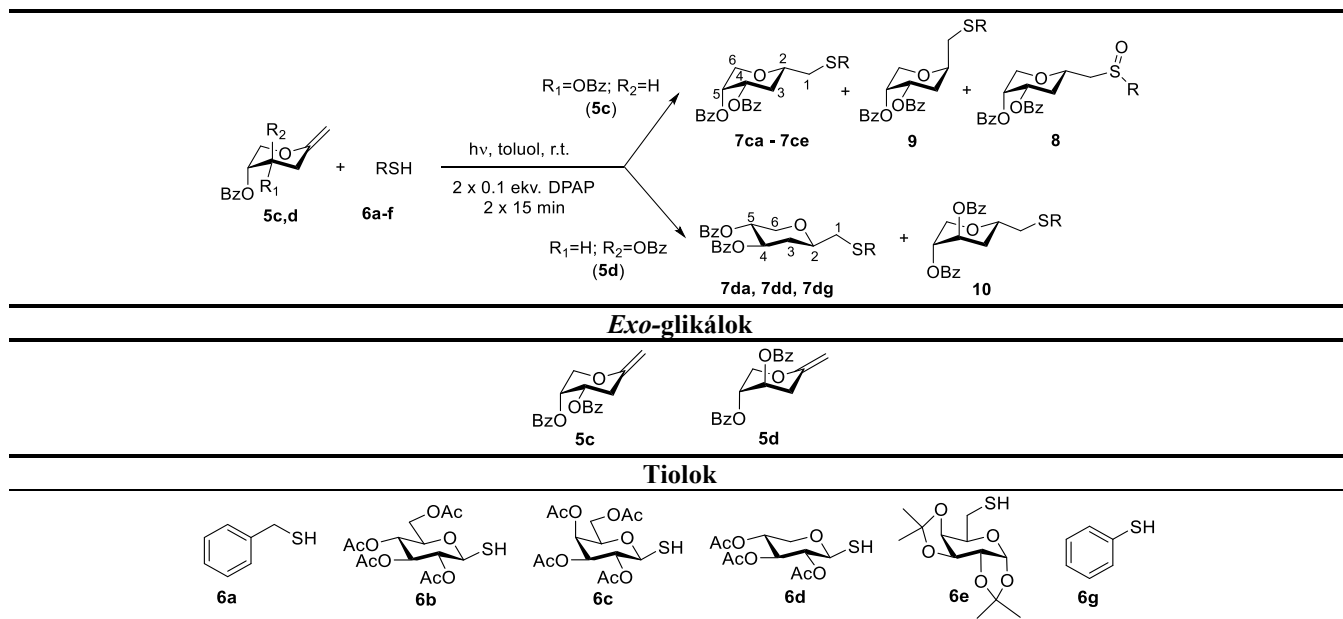
1. Táblázat. Az **5a** és az **5b** glikálok tioladdíciós reakciói



A „flexibilisebb” konformációjú **5c** és **5d** származékok esetében csak részleges diasztereoselektivitást tapasztaltunk, a **5c** 2-dezoxi-*exo*-arabinálból mindkét 2C_5 konformációjú anomer (**7c** és **9**) képződött közepes – jó összhozammal (35 % - 67 %), míg az **5d** 2-dezoxi-*exo*-xilál esetében a β -D- $(^5C_2)$ (**7d**) és az α -D- $(^2C_5)$ (**10**) származékokat is izoláltuk (**7d** és **10** összhozamai: 70 % - 90 %) (2. táblázat).

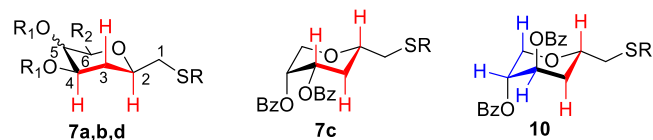
Megfigyeltük továbbá, hogy inert atmoszféra hiányában kis mennyiségű szulfoxid (**8**) melléktermék képződött. Az irodalmi előzmények alapján^{14, 15} vizsgáltuk néhány esetben a hűtés hatását a reakcióra (-78°C), azonban ez sem a termékarányt, sem pedig a reakciók hozamát nem befolyásolta jelentősen.

2. Táblázat. Az **5c** 2-dezoxi-*exo*-arabinál és az **5d** 2-dezoxi-*exo*-xilál tioladdíciós reakciói



Sikeresen meghatároztuk az előállított vegyületek konformációját és konfigurációját a származékok $^1\text{H-NMR}$ spektrumából mért $^3J_{\text{H,H}}$ csatolási állandók alapján. A **7a,b** és **d** vegyületek esetében a $\text{H-3}_{\text{ax}} - \text{H-2}$ és $\text{H-3}_{\text{ax}} - \text{H-4}$ protonok között mért vicinális csatolási állandók 11 Hz körüli értéke bizonyította az 5C_2 konformációt és a formális β -anomer konfigurációt. A **7c** származékok esetében a kloroformban mért spektrumok nagy jelátfedést mutattak, azonban d_6 -benzolban felvéve a spektrumokat a jelek elkülönülése lehetővé tette a cukorgyűrű 2C_5 konformációjának és α -D pseudoanomer konfigurációjának meghatározását.

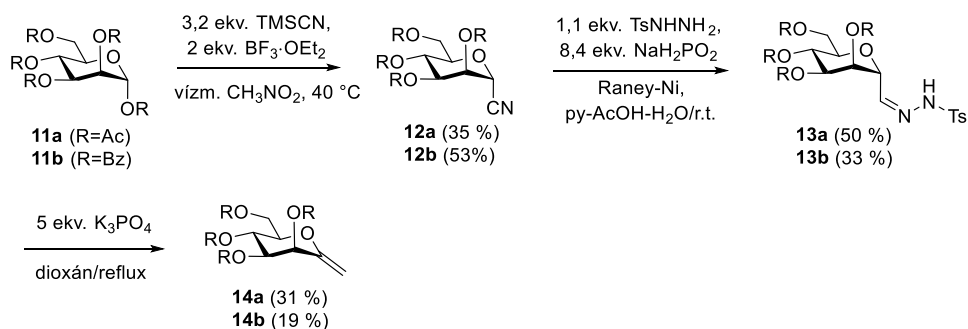
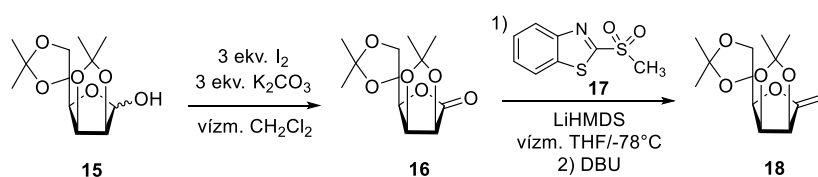
A **9** minor komponensek multiplettjei jelentősen átfedtek a főkomponensek (**7c**) jelével, azonban néhány elkülönülő jel segítségével sikerült igazolnunk a főtermékkel azonos gyűrű-konformációt. A **10** tioladduktok 2C_5 konformációját és α -D konfigurációját a $\text{H-3}_{\text{ax}} - \text{H-2}$ protonok között mérhető nagy (11,5 Hz-es), valamint a $\text{H-3}_{\text{ax}} - \text{H-4}$, $\text{H-4} - \text{H-5}$ és $\text{H-5} - \text{H-6}_{\text{ax}}$ hidrogének közötti kis ($1\text{ Hz} < J < 6\text{ Hz}$) csatolási állandókkal igazoltuk (4. ábra).¹⁶



4. Ábra. A tioladdíciós termékek szerkezetigazolása

2.3. Exo-mannál származékok szintézise és tioladdíciós reakcióinak vizsgálata

Sikeresen megvalósítottuk a **14a,b** per-*O*-acilezett *exo*-mannálok, valamint a **18** izopropilidén védett furanoid *exo*-mannál szintézisét. Az előbbi származékokat szintén a megfelelő cianidokból (**12a,b**) kiindulva, anhidro-aldóz-tozilhidrazonokon (**13a,b**) keresztül nyertük (5. ábra), míg az utóbbit a **15** laktol oxidációjával előállított **16** lakton módosított Julia-Kocienski reakciójával állítottuk elő (6. ábra).

5. Ábra. A 14a,b *exo*-mannál származékok szintézise6. Ábra. A 18 *exo*-mannál származékok szintézise

Tanulmányoztuk a 14a,b, 18, 19,¹⁷ *exo*-mannál származékok fényiniciált tioladdíciós reakcióját. A 14a,b glikálok a 6a-e tiolokkal szobahőmérsékleten is jó hozamokkal (51 % - 79 %), regio- és diasztereoselektíven szolgáltatták a várt származékokat (20), míg benzoltiolal (6g) végezve a

reakciót csak – 78 °C – on sikerült átalakulást elérni. A 19 per-*O*-benzilezett *exo*-mannál esetében szobahőmérsékleten és – 78 °C – on egyaránt minimális konverziót és a védőcsoportok sérülését tapasztaltuk (3. táblázat).

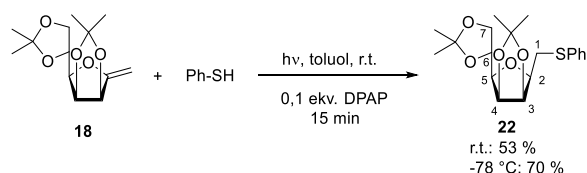
3. Táblázat. Piranoid *exo*-mannál származékok fényiniciált tioladdíciós reakciói

<p style="text-align: center;">Exo-glikálok</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>14a</p> </div> <div> <p>14b</p> </div> <div> <p>19</p> </div> </div>	
<p style="text-align: center;">Tiolok</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div> <p>6a</p> </div> <div> <p>6b</p> </div> <div> <p>6c</p> </div> <div> <p>6d</p> </div> <div> <p>6e</p> </div> <div> <p>6g</p> </div> </div>	

Szelektív NOE mérésekkel igazoltuk a 20 tioladduktok pseudo-anomer konfigurációját, a H-2_{ax}, H-4_{ax} és H-6_{ax} protonok között fellépő korreláció alapján, ami a szénhidrát-gyűrű ⁵C₂ konformációját is megerősítette. Levegő jelenlétében végezve az addíciós reakciókat, két esetben kis mennyiségű szulfoxid melléktermék (21ad és 21bd) képződését is tapasztaltuk.

Vizsgáltuk a 18 furanóz gyűrűs *exo*-mannál származék reakcióját benzoltiolal szobahőmérsékleten és – 78 °C – on

is, és megállapítottuk, hogy a szobahőmérsékletű átalakuláshoz képest alacsony hőmérsékleten a várt termék (22) gyorsabban és jobb hozammal képződött (6. ábra).¹⁸

6. Ábra. A 18 furanóz gyűrűs *exo*-mannál reakciója benzoltiolal

2.4. Per-*O*-acilezett *exo*-glikál származékok [2+2]-típusú cikloaddíciós reakcióinak vizsgálata

2.4.1. Addíciók klórszulfonil-izocianáttal

Megvizsgáltuk a **23**, **27** és **31** per-*O*-acilezett *exo*-glikálok [2+2]-típusú cikloaddíciós reakcióját klórszulfonil-izocianáttal. A **23** *exo*-galaktál és a **27** *exo*-glükál esetében vizsgáltuk a reakciók hőmérséklet függését. A **23** *exo*-galaktál reakciójában a várt spiro-β-laktámok közül mindkét anomert izoláltuk ((1'*S*)/(1'*R*)-**24**) a **25a,b** és **26** nyílt láncú származékok mellett, míg a **27** *exo*-glükálból csak az (1'*S*)-**28** spiro-vegyületet és a **29**, **30** amidokat nyertük. Megállapítottuk, hogy a hőmérsékletet csökkentve a reakcióidő növekszik ugyan, de a nyílt láncú származékok mennyisége csökken, és a várt spiro-vegyületek jobb hozamban képződnek. A **31** per-*O*-acetilezett *exo*-glükált

-40 °C – on reagáltatva a klórszulfonil-izocianáttal szintén mindkét spiro-β-laktám ((1'*S*)/1'*R*)-**32**) származék és a **33** ulozonsavamid is képződött (4. táblázat).

Azt, hogy a várt **24**, **28** és **32** spiro-laktám regioizomerek keletkeztek HMBC mérésekkel igazoltuk, mivel ezekben a származékokban a szénhidrát gyűrű H-2' protonja csak a laktám gyűrű C-3 atomjával ad keresztcúscot. Az egyes anomereket a H-2' és C-3 atomok között mért háromkötéses proton-szén csatolási állandók meghatározásával azonosítottuk, melyeket HSQMBC mérésekkel felvett spektrumokból határoztunk meg ($^3J_{\text{H-2',C-3}}$: (1'*S*)-**24**: 2.2 Hz; (1'*S*)-**28**: 2.3 Hz; (1'*S*)-**32**: 2.3 Hz; (1'*R*)-**24**: 3.7 Hz; (1'*R*)-**32**: 3.7 Hz). A **29** és **33** vegyületek anomer konfigurációjának igazolását NOE mérésekkel végeztük a H-4 és H-2 hidrogének között fellépő térbeli korreláció alapján.

4. Táblázat. *Exo*-glikál származékok reakciója klórszulfonil-izocianáttal

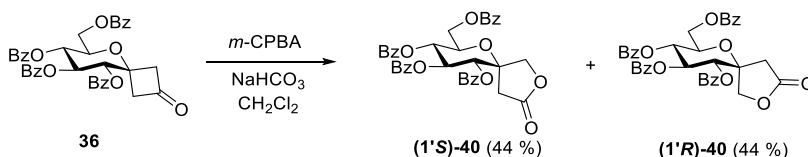
23 (D-Gal, R=Ac) 27 (D-Glc, R=Bz) 31 (D-Glc, R=Ac)	1) 4 ekv. CSI 2 ekv. K ₂ CO ₃ vízm. toluol 2) 5 ekv. Lil Et ₂ O -78 °C → 0 °C	 (1'<i>S</i>)-24 (D-Gal, R=Ac) (1'<i>S</i>)-28 (D-Glc, R=Bz) (1'<i>S</i>)-32 (D-Gal, R=Ac)	 (1'<i>R</i>)-24 (D-Gal, R=Ac) (1'<i>R</i>)-28 (D-Glc, R=Bz) (1'<i>R</i>)-32 (D-Gal, R=Ac)	 25a (D-Gal, R=Ac; X=OH, Y=NH ₂) 25b (D-Gal, R=Ac; X=NH ₂ , Y=OH) 29 (D-Glc, R=Bz; X=OH, Y=NH ₂) 33 (D-Glc, R=Ac; X=OH, Y=NH ₂)	 26 (D-Gal, R=Ac) 30 (D-Glc, R=Bz)
<i>Exo</i> -glikál	T (°C)	Hozam (%)			
		(1' <i>S</i>)- 24	(1' <i>R</i>)- 24	25a,b	26
 23	0	12	-	8	30
	-20	19	-	8	25
	-40	16	4	3	17
	-78	32	16	15	8
 27		(1' <i>S</i>)- 28	(1' <i>R</i>)- 28	29	30
	r.t.	21	-	20	24
	0	42	-	-	15
	-20	20	-	8	8
	-40	14	-	-	13
	-78	minimális konverzió			
 31		(1' <i>S</i>)- 32	(1' <i>R</i>)- 32	33	
	-40	10	7	7	

2.4.1. Addíciók diklór-keténnel

Triklóracetil-kloridból redukzív körülmények között *in situ* előállított diklór-keténnel reagáltattuk az **5a**, **23**, **27** glikálokat. A **23** és **27** származékok esetében a **34**, **35** és **38** spiro-monoklór-ciklobutanonokat kaptuk a második redukatív dehalogénezési lépés után is, míg a 2-dezoxi-*exo*-glükálból (**5a**) a várt **37** spiro-ciklobutanon képződött. A **34**, **35** és a **38** származékokat előzetesen aktivált cink-porral ecetsav jelenlétében sikeresen átalakítottuk a **36** és **39** célvegyületekké (5. táblázat).

A **36**, **37**, **39** regioizomerek képződését HMBC mérésekkel felvett spektrumok elemzésével igazoltuk a H-2', C-1 és C-3 atomok között fellépő keresztcúcsok alapján, míg a **34**, **35**, **38** főtermékként képződő diasztereomerek esetében a monoklór-ciklobutanon gyűrűben található hidrogének és a szénhidrát egység egyes hidrogén-atomjai között fellépő térbeli korreláció a spiro szénatom és a ciklobutanon gyűrűben található sztereogén-centrum konfigurációjának a meghatározását is lehetővé tette.

Megvalósítottuk a **36** spiro-ciklobutanon Baeyer-Villiger oxidációját az (1'*S*)/(1'*R*)-**40** laktonokká, melyeket preparatív HPLC segítségével sikeresen elválasztottunk egymástól (7. ábra).¹⁹



7. Ábra. A **36** spiro-ciklobutanon Baeyer-Villiger oxidációs reakciója

5. Táblázat. *Exo*-glikál származékok reakciója diklór-keténnel

<i>Exo</i> -glikál	Termékek		
27	(1 <i>S</i>)/(1 <i>R</i>)- 34 (18 %, 1 <i>S</i> :1 <i>R</i> =4:1)	(1 <i>S</i>)/(1 <i>R</i>)- 35 (35 %, 1 <i>S</i> :1 <i>R</i> =5:1)	36 (45 %)
	n.d.		
5a			
23	(1 <i>S</i>)/(1 <i>R</i>)- 38 (20 %, 1 <i>S</i> :1 <i>R</i> =1:5)		39 (65 %)

3. Összefoglalás

Munkánk során *exo*-glikál származékok tioladdíciós, valamint [2+2]-típusú cikloaddíciós reakciójával, új típusú C-glikozil mimetikumok szelektív szintézisét valósítottuk meg. Az előállított vegyületeink várhatóan a természetes származékoknál nagyobb hidrolitikus és enzimatisz stabilitással rendelkeznek, így felhasználhatók lesznek biológiai vizsgálatokhoz. D-Glükózból, D-galaktozból, D-arabinózból és D-xilózból kiindulva az irodalomban ismeretlen per-*O*-acilezett 2-dezoxi-*exo*-glikálokat, valamint D-mannózból kiindulva per-*O*-acilezett *exo*-mannál származékokat állítottunk elő, majd vizsgáltuk ezen vegyületek fényindított tioladdíciós reakcióját alifás-, aromás, valamint szénhidrát-tiolokkal, mely reakciók közepes – jó hozamban, teljes regio- és magas diasztereoszzelektivitással szolgáltatták az előállítani kívánt C-(2-dezoxi-β-D-glikopiranozil) metil- és C-β-D-mannoizilmetil-szulfidokat.

Exo-glikálok és klórszulfonil-izocianát, valamint diklór-ke-tén [2+2]-típusú cikloaddíciós reakciójával glükó- és galaktopiranozilidén spiro-β-laktám és spiro-ciklobutanon származékokat állítottunk elő. Kísérleteket hajtottunk végre a per-*O*-benzoilezett glükopiranozilidén spiro-ciklobutanon továbbalakítására Baeyer-Villiger oxidációs reakcióban.

Az alkalmazott szintézismódszerek, valamint az előállított vegyületek új, alternatív lehetőséget adhatnak biológiaiilag aktív vegyületek szintézisére is.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti a DE Szerves Kémiai Tanszék Kémiai Glikobiológiai Kutatócsoport valamennyi tagját a kutatómunkában nyújtott segítségért. A tömegspektrometriai mérésekért Dr. Kiss Attilának és Dr. Gáspár Attilának, az NMR mérésekért, és a szerkezetfelderítésben nyújtott segítségért Prof. Dr. Kövér Katalinnak[†] és Tóthné Dr. Illyés Tünde Zitának jár a köszönet. Az IR és az optikai forgatóképesség méréseket Tóth László és Dr. Kónya-Ábrahám Anita végezte el, amiért itt mondunk köszönetet. A kutatás a GINOP-2.3.2.-15-2016-00008 és a GINOP-2.3.3-15-2016-00004 számú projektek keretében, az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap, valamint a Nemzeti, Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (NKFIH) FK128766 számú pályázat támogatásával valósult meg.

Hivatkozások

- Varki, A., Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct. *Glycobiol.* **1993**, *3*, 97-130. <https://doi.org/10.1093/glycob/3.2.97>
- Varki, A., Biological roles of glycans. *Glycobiol.* **2017**, *27* (1), 3-49. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww086>
- Cipolla, L.; La Ferla, B.; Airolidi, C.; Zona, C.; Orsato, A.; Shaikh, N.; Russo, L.; Nicotra, F., Carbohydrate mimetics and scaffolds: sweet spots in medicinal chemistry. *Future Med Chem* **2010**, *2* (4), 587-99. <https://doi.org/10.4155/fmc.10.8>
- Ernst, B.; Magnani, J. L., From carbohydrate leads to glycomimetic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8* (8), 661-677. <https://doi.org/10.1038/nrd2852>
- Lázár, L.; Csávás, M.; Tóth, M.; Somsák, L.; Borbás, A., Thio-click approach to the synthesis of stable glycomimetics. *Chem. Pap.* **2015**, *69*, 889-895. <https://doi.org/10.1515/chempap-2015-0085>
- József, J.; Juhász, L.; Illyés, T. Z.; Csávás, M.; Borbás, A.; Somsák, L., Photoinitiated hydrothiolation of pyranoid *exo*-glycols: the D-galacto and D-xylo cases. *Carbohydr. Res.* **2015**, *413*, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2015.05.008>
- Chmielewski, M.; Kałuża, Z.; Furman, B., Stereocontrolled synthesis of 1-oxabicyclic β-lactam antibiotics via [2 + 2] cycloaddition of isocyanates to sugar vinyl ethers. *Chem. Commun.* **1996**, (24), 2689-2696. <https://doi.org/10.1039/CC9960002689>
- Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Kopf, J., Chiral Cyclobutanones by [2 + 2]-Cycloaddition of Dichloroketene to Carbohydrate Enol Ethers. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28* (6), 777-778. <https://doi.org/10.1002/anie.198907771>
- Hanna, I.; Pan, J.; Lallemand, J.-Y., Optically Active Cyclobutanones from Glycols: Preparation and Regioselective Cleavage. *Synlett* **1991**, *1991* (07), 511-512. <https://doi.org/10.1055/s-1991-20782>
- Oh, J.; Lee, C. R.; Chun, K. H., A one-pot convenient procedure for the synthesis of C-glycoside via cycloaddition of dichloroketene to glycol and dechlorination of the cycloadduct. *Synth. Commun.* **2002**, *32* (15), 2349-2353. <https://doi.org/10.1081/SCC-120006005>
- Umbreen, S.; Linker, T., Simple Synthesis of Conformationally Fixed Glycosamine Analogues by Beckmann Rearrangement at the Carbohydrate Ring. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (20), 7340-7344. <https://doi.org/10.1002/chem.201406546>
- Tóth, M.; Somsák, L., *Exo*-glycols from glycosyl cyanides. First generation of C-glycosylmethylene carbenes from 2,5- and 2,6-anhydroaldose tosylhydrazones. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1* **2001**, 942-943. <https://doi.org/10.1039/b102963k>
- Tóth, M.; Kövér, K. E.; Bényei, A.; Somsák, L., C-Glycosylmethylene carbenes: synthesis of anhydro-aldose tosylhydrazones as precursors; generation and a new synthetic route to *exo*-glycols. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4039-4046. <https://doi.org/10.1039/B307378E>
- Bege, M.; Bereczki, I.; Herczeg, M.; Kicsák, M.; Eszenyi, D.; Herczegh, P.; Borbás, A., A low-temperature, photoinduced thiol-ene click reaction: a mild and efficient method for the synthesis of sugar-modified nucleosides. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15* (43), 9226-9233. <https://doi.org/10.1039/C7OB02184D>
- Eszenyi, D.; Kelemen, V.; Balogh, F.; Bege, M.; Csávás, M.; Herczegh, P.; Borbás, A., Promotion of a Reaction by Cooling: Stereoselective 1,2-*cis*-α-Thioglycoconjugation by Thiol-Ene Coupling at -80 °C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (18), 4532-4536. <https://doi.org/10.1002/chem.201800668>

16. József, J.; Juhász, L.; Somsák, L., Thio-click reaction of 2-deoxy-*exo*-glycals towards new glycomimetics: Stereoselective synthesis of C-2-deoxy-D-glycopyranosyl compounds. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5670-5686. <https://doi.org/10.1039/C8NJ06138F>
17. Csuk, R.; Glänzer, B.I.; Methylenation of aldono-lactones. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*(9), 1655 – 1664. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96909-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96909-1)
18. József, J.; Debreczeni, N.; Eszenyi, D.; Borbás, A.; Juhász, L.; Somsák, L., Synthesis and Photoinitiated Thiol-Ene Reactions of *Exo*-Mannals – A New Route to C- β -D-Mannosyl Derivatives. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 34825-34836. <https://doi.org/10.1039/D0RA07115C>
19. József, J.; Somsák, L.; Tóth, M.; Juhász, L., [2+2] Cycloadditions of Methylene *exo*-Glycals: Synthesis of Glycopyranosylidene-Spiro-Azetidine-2-ones (β -Lactams) and Cyclobutanones. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26* (12). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201488>

Study of the transformations of *exo*-glycal derivatives: thiol-ene addition and cycloaddition reactions

Exo-glycals –cyclic carbohydrate derivatives possessing a reactive double bond on the C-1 carbon atom – can be transformed into various glycomimetics by the functionalization of their reactive double bond. The high selectivity of the photoinitiated thioladdition prompted us to investigate this type of reactions using 2-deoxy-*exo*-glycals with different configurations and *exo*-mannal derivatives as starting materials, since it was assumed, that these transformations may allow the preparation of their analogues of β -configuration that are otherwise difficult to synthesize. According to the literature *exo*-glycals are also widely used as substrates for [4+2]-type as well as 1,3-dipolar cycloaddition reactions, however, their [2+2]-type transformations are less known. Therefore, during my doctoral research we also planned to study the [2+2]-cycloaddition reactions between acyl-protected *exo*-glycal derivatives and dichloroketene as well as chlorosulfonyl isocyanate, which may result in synthetically valuable spiro-cyclic compounds.

The synthesis of 2-deoxy-*exo*-glycals (**5a-d**) was started from the per-*O*-acylated 2-deoxy-glycopyranosyl acetates **2a-d**, which were obtained by the addition of acetic acid to **1a-d** *endo*-glycals **1a-d**, via glycopyranosyl cyanides (**3a-d**) and the corresponding anhydro-aldose tosylhydrazones (**4a-d**), according to procedures elaborated in our laboratory.

The thiols **6a-g** were reacted with the 2-deoxy-*exo*-glycals (**5a-d**) in toluene by irradiation at λ_{\max} 365 nm in the presence of 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone (DPAP) as a photoinitiator. The transformations gave the desired 2-deoxy-glycopyranosyl-methyl-sulfide type compounds (**7a-d**, **9** and **10**) in moderate to good yields (35 % – 92 %) with exclusive regio-, and high stereoselectivity. In some cases, when we did not use Ar atmosphere, the formation of sulfoxide (**8**) by-products was also observed. The conformation and configuration of the products were identified by ¹H-NMR spectroscopy, using COSY measurements to assign each signal and connectivity. The NMR spectra of the D-glucose (**7a**) and the D-galactose (**7b**) derived compounds clearly showed the ⁵C₂ conformation of the rings and the β -anomeric configuration, while in the case of the conformationally unlocked aldopentose derivatives moderate diastereoselectivity was observed. Both ²C₅ anomers (**7c**, **9**) were formed from 2-deoxy-*exo*-arabinal, while D-xylose derivatives were observed both in β -⁵C₂ (**7d**) and α -²C₅ forms (**10**). It was known from the literature that the efficacy of similar transformations can be increased by cooling, but in our case significant changes were observed neither in the yields nor the products ratio.

The per-*O*-acylated *exo*-mannals (**14a,b**) were synthesized from the corresponding glycosyl-cyanides (**12a,b**) according to our proven method, while the isopropylidenated furanoid *exo*-mannal (**18**) was prepared by a modified Julia-Kocienski reaction using a literature procedure. The addition of thiols (**6a-g**) to the *exo*-mannal derivatives (**14a,b**, **18**, **19**) was carried out under the same conditions as described above. In the case of the addition of the thiols **6a-e** to the *exo*-mannals **14a,b** at room temperature the desired

D-mannosylmethyl-sulfides **20** were isolated in good to excellent yields (51% – 79%) with exclusive regio- and complete stereoselectivity. With benzenethiol no transformation was detected at room temperature, however at – 78 °C the sulfides **20ag** and **20bg** were isolated in good yields. On addition of thiol **6d** to both *exo*-mannals (**14a** and **14b**) in air, sulfoxides (**20ad** and **20bd**) were also isolated as minor components. The β -configuration of the anomeric carbon atom could be determined by NOE measurements, based on the correlations between H-2_{ax}, H-4_{ax} and H-6_{ax}, which also confirmed the ⁵C₂ ring conformation of the products. The reaction of the per-*O*-benzylated *exo*-mannal with thiols **6a** and **6g** proceeded only with low conversion and decomposition of the starting glycal, both at – 78 °C and room temperature. In the reaction of the furanoid *exo*-mannal **18** and benzenethiol, the desired compound **22** was also isolated in good yield with complete regio- and diastereoselectivity.

We studied the [2+2]-type cycloaddition of per-*O*-acylated *exo*-glycals (**23**, **27**, **31**) with chlorosulfonyl-isocyanate (CSI). In the case of the *exo*-galactal (**23**) and *exo*-glucal (**27**) the reactions were carried out at several temperatures. In the case of *exo*-galactal, both anomeric spiro- β -lactams ((1'*S*)/(1'*R*)-**24**) were isolated from the reaction mixtures, but in the cycloaddition of CSI to *exo*-glucal only one spiro- β -lactam ((1'*S*)-**28**) was formed, besides the acyclic amide derivatives (**25a,b**, **26**, **29**, **30**). Although, the reaction time increased at lower temperatures, the amount of amides were reduced, and the desired spiro compounds were formed in better yields. The reaction between per-*O*-acetylated *exo*-glucal **31** and CSI at – 40 °C produced both spiro epimers ((1'*S*)/(1'*R*)-**32**) and the formation of amide **33** was also observed. The structures of the desired spiro- β -lactams were determined by HMBC measurements, because in these compounds only the H-2' proton gives cross peak with C-3 atom of lactams ring. The anomers were identified by ³J_{H-2',C-3}, using HSQMBC measurements. The anomeric configuration of compounds **29** and **33** was determined by observing NOE-s between H-2 and H-4.

We also investigated the reaction of *exo*-glycals **5a**, **23** and **27** with dichloro-ketene, which was generated *in situ* from 2,2,2-trichloroacetyl chloride under reductive conditions. In the case of the *exo*-glucal and *exo*-galactal the monochloro spiro-cyclobutanone derivatives **34**, **35** and **38** were isolated after the second reduction step, only glycal **5a** gave the desired spiro-cyclobutanone derivative **37**. Compounds **34**, **35** and **38** were converted successfully to the target compound (**36** and **39**) with activated zinc powder in the presence of acetic acid. The structure of the regioisomers **36**, **37**, **39** were established by HMBC measurements, because in these structures the H-2' proton gives cross peak with C-1 and C-3 atom of monochloro-cyclobutanone ring. In the case of the **34**, **35**, **38** diastereomers the spatial correlation between the hydrogens in the monochloro-cyclobutanone ring and the certain hydrogen atoms in the sugar ring allowed us to determine the anomeric configuration and the absolute configuration of the C-1 atom too. Baeyer-Villiger oxidation of spiro-cyclobutanone **36** to the lactones (1'*S*)-(**1'R**)-**40** was performed successfully.