

UNIVERZITA KARLOVA V PRAHE

Prírodovedecká fakulta

Katedra organickej a jadrovej chémie

Derivatizácia *N*-benzyl alloepimínov alkylačnými činidlami

Bakalárska práca

Praha 2009

Anton Škríba

Prehlasujem, že som túto bakalársku prácu vypracoval samostatne pod odborným vedením školiteľa RNDr. Jiřího Kroutila, Ph.D. a že som všetky použité pramene riadne citoval. Som si vedomý toho, že prípadné využitie výsledkov, získaných v tejto práci, mimo Univerzitu Karlovu v Prahe je možné iba po písomnom súhlase tejto univerzity.

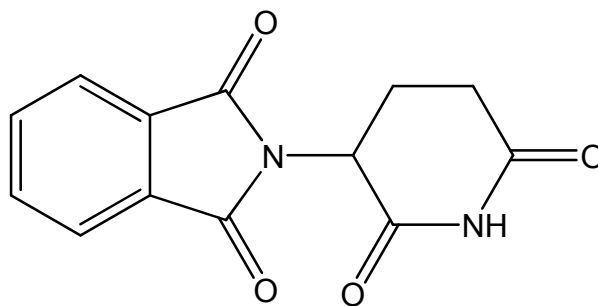
V Prahe dňa 1. Mája 2009.

OBSAH

1. ÚVOD	4
2. CIELE BAKALÁRSKEJ PRÁCE	5
3. RETROSYNTETICKÉ SCHÉMA	7
4. PREHĽAD SÚČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY	8
4.1 MITSUNOBUOVA REAKCIA	8
4.2 DEBENZYLÁCIA	9
4.3 ALKYLÁCIA.....	12
5. DISKUZIA A VÝSLEDKY	13
5.1 PRÍPRAVA HALOGÉNOM SUBSTITUOVANÝCH ALKYLAZIDOV	13
5.2 PRÍPRAVA EPIMÍNOV MITSUNOBUOVOU REAKCIOU	15
5.3 DEBENZYLÁCIA	16
5.4 ALKYLÁCIA.....	17
6. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ	18
6.1 OBECNÁ ČASŤ	18
6.2 PRÍPRAVA HALOGÉNOM SUBSTITUOVANÝCH ALKYLAZIDOV	19
6.3 PRÍPRAVA EPIMÍNOV MITSUNOBUOVOU REAKCIOU	21
6.4 DEBENZYLÁCIA	21
6.5 ALKYLÁCIA C2.....	22
7. ZÁVER	24
8. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	25
9. LITERATÚRA	26
10. POĎAKOVANIE	27

1. ÚVOD

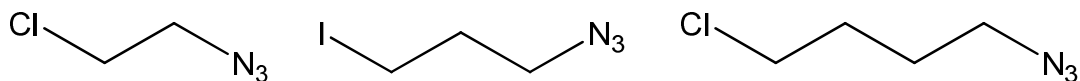
Chirálné látky predstavujú dôležitý fenomén vo farmaceutickej chémii. Rôzne enantioméry môžu mať často diametrálne odlišný účinok (napríklad (S)-(-)-Thalidomid je látka silne teratogénna, naopak jej R-izomér je analgetikum). Je preto dôležité získavať účinné látky v enantiomérne čistej forme. Toho sa dá dosiahnuť buď asymetrickou syntézou, alebo separáciou racemátov. Táto separácia sa dnes najčastejšie robí pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) na chirálnych kolónach. Rôzne látky vyžadujú pre svoje rozdelenie rôzne typy stacionárnych fází. Najčastejšie sa bežné kolóny, napríklad silikagelové, upravujú na chirálne prídavkom tzv. chirálneho modifikátoru, čo je opticky čistý derivát, ktorý sa chemicky naviaže na povrch kolóny. Zmyslom tejto práce je pripraviť chirálny modifikátor založený na epimínoderivátoch 1,6-anhydrohexóz, kde sa ako miesto pripojenia na povrch kolóny zvolila aminoskupina. Ako prekursor aminoskupiny bola vybratá azidoskupina a zamýšľané modifikátory predstavujú varianty s rôzne dlhým spojovacím mostíkom (etán-1,2-diyl, propán-1,3-diyl a bután-1,4-diyl) medzi azidoskupinou a pyranózovou jednotkou.



Thalidomid

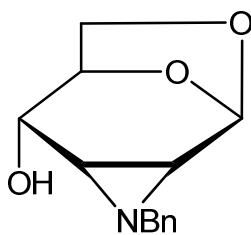
2. CIELE BAKALÁRSKEJ PRÁCE

2.1 Pripraviť 2-chlóretylazid, 3-jódpropylazid, 4-chlórbutylazid (Obr. 1)



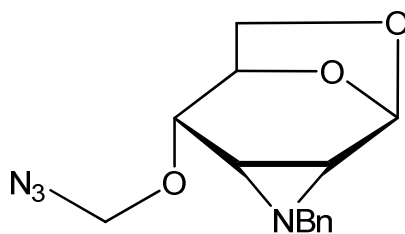
Obr. 1

2.2 Pripraviť 1,6-anhydro-2,3-(N-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranózu (Obr. 2)



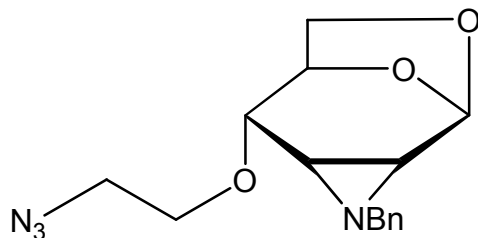
Obr. 2

2.3 Pripraviť 1,6-anhydro-4-O-azidoetyl-2,3-(N-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranózu (Obr. 3)



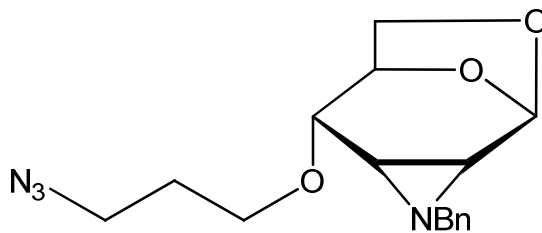
Obr. 3

2.4 Pripraviť 1,6-anhydro-4-O-(3-azidopropyl)-2,3-(N-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranózu (Obr. 4)



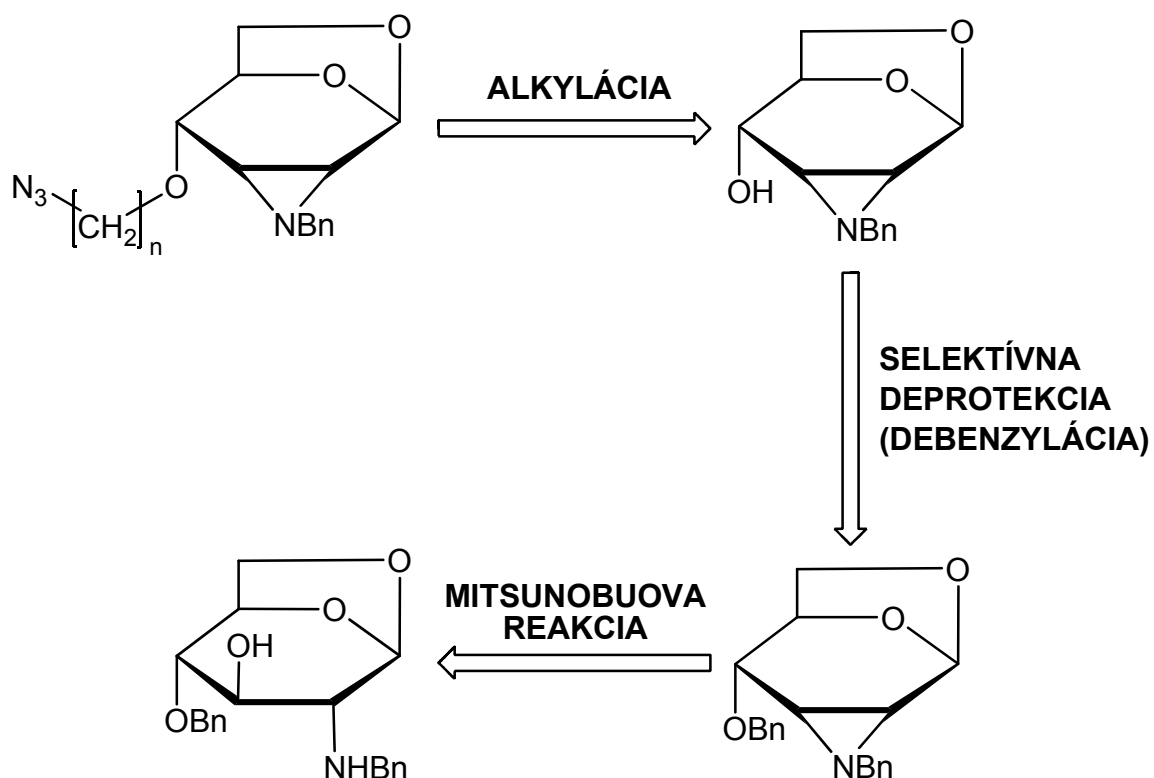
Obr. 4

2.5 Pripraviť 1,6-anhydro-4-O-(4-azidobutyl)-2,3-(N-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranózu (Obr. 5)



Obr. 5

3. RETROSYNTHETICKÉ SCHÉMA



Obr. 6

Príprava 1,6-anhydro-4-*O*-alkylazid-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranózy bude spočívať v alkylácii hydroxylovej skupiny 1,6-anhydro-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranózy (viz 4.3) tromi pripravenými ω-halogénalkylazidmi.

Selektívnou deprotekciou (debenzyláciou) (viz 4.2) bude pripravená 1,6-anhydro-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranóza .

Z dodanej 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2-benzylamino-2-deoxy-β-D-glukopyranózy sa pomocou Mitsunobuovej reakcie¹ (viz 4.1) bude pripravovať 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranóza (Obr. 6).

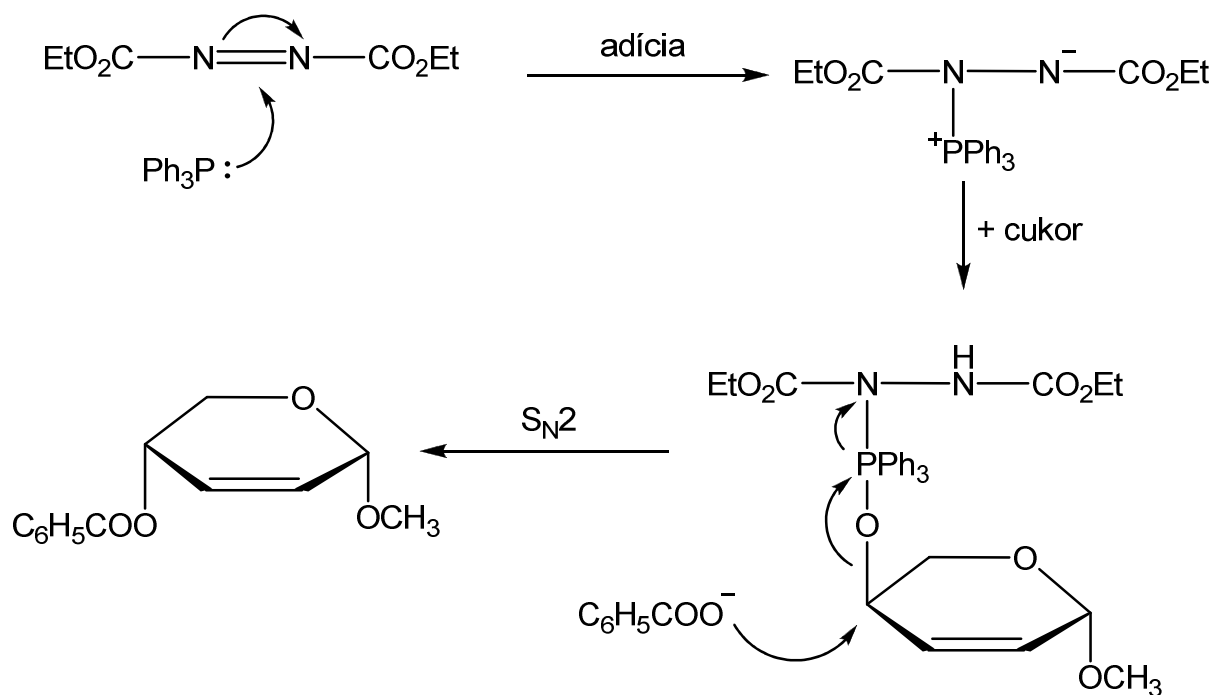
4. PREHĽAD SÚČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY

4.1 Mitsunobuova reakcia

Mitsunobuova reakcia^{2, 3} je vlastne spôsob aktivácie hydroxylovej skupiny nasledovanou nukleofilnou substitúciou. Využíva sa pri tom zmes trialkylfosfínu (obvykle TPP) a dialkylazodikarboxylátu. Za podmienok Mitsunobuovej reakcie dochádza v podstate k intra alebo intermolekulárnej dehydratácii. Táto reakcia našla využitie pri esterifikácii karboxylových kyselín, alkyláciách vhodných zlúčenín (fenolov, dusíkatých a sírných heterocyklov) a intramolekulárnych cyklizáciách vedúcich k tvorbe heterocyklických zlúčenín. Zaujímavé je využitie aj vo farmaceutickom priemysle a to na syntézu β -laktámového kruhu, ktorá je dôležitým krokom pri príprave penicilínového skeletu v antibiotikách.

Mechanizmus⁴ Mitsunobuovej reakcie (Obr. 7) začína vznikom fosfóniového katiónu v betaine adíciou TPP na azodikarboxylát a pokračuje vznikom O-trifenyfosfóniovej skupiny. Z tejto skupiny už ľahko odstúpi trifenyfosfínoxid účinkom interného nukleofilu. To je príčinou nukleofilnej substitúcie hydroxylovej skupiny zlúčeninou, ktorá však musí obsahovať dostatočne kyslý vodíkový atóm (napr. kyselina benzoová, hydroxy- alebo aminoskupina). U sacharidov je podmienkou stéricky nebránená hydroxylová skupina. Táto reakcia prebieha v rozmedzí teplôt 0°C až 25°C vo vhodnom rozpúšťadle (toluén, éter, THF) a vždy s inverziou konfigurácie na atóme uhlíku (teda mechanizmom S_N2).

Záverom treba povedať, že Mitsunobuova reakcia je široko použiteľná reakcia, ktorá prebieha obvykle bez vedľajších produktov a za miernych podmienok. Problémom však býva zložitejšie spracovanie reakčnej zmesi, hlavne oddelenie trifenyfosfínoxidu od produktu. Je nutné používať niekoľkonásobnú chromatografiu na silikageli.



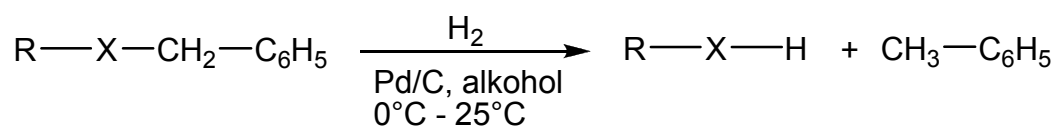
Obr. 7

4.2 Debenzylácia

Benzylová skupina patrí medzi najpoužívanejšie chrániace skupiny, pre zlúčeniny obsahujúce OH, NH₍₂₎, SH, v organickej syntéze. Je to hlavne kvôli ich jednoduchšej príprave, relatívnej stabilite a efektívite odštiepenia za miernych podmienok⁵. Z dôvodu ich dôležitosti v organickej chémii dostal proces odstránenia týchto skupín vlastný názov debenzylácia. Medzi najznámejšie spôsoby debenzylácie patria:

a) hydrogenácia

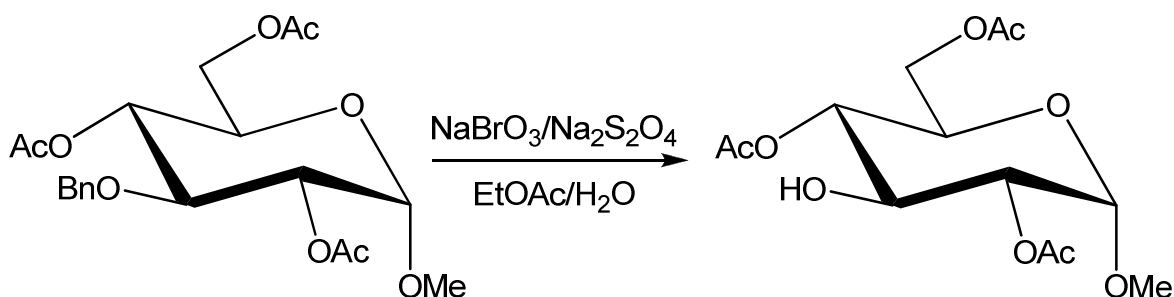
Najčastejšie používaná je katalytická hydrogenácia s Pd/C (zistilo sa, že paládium je najefektívnejšie z triedy kovov platiny) v prítomnosti alkoholu, prípadne iného vhodného rozpúšťadla (Obr. 8). Reakcia obvykle prebieha pri 0°C – 25°C. Táto teplota je špecifická pre *O*-debenzyláciu. Napríklad pre *N*-debenzyláciu je nutné teplotu zvýšiť⁶.



Obr. 8

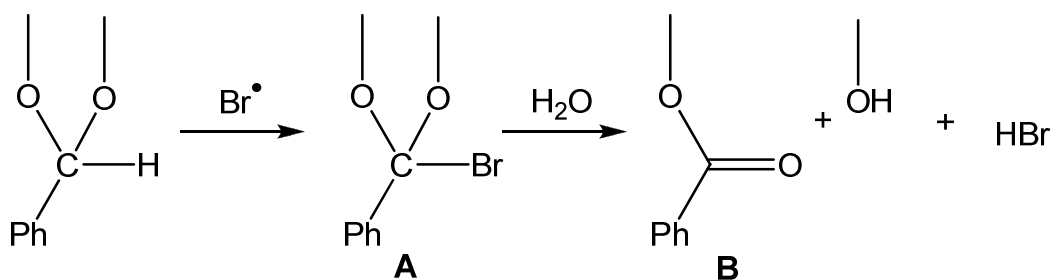
b) oxidačná debenzylácia

Addinolfi, Barone, Guariniello a Iadonisi publikovali⁷ zaujímavý spôsob debenzylácie, kde benzyléter, ako chrániaca skupina, môže byť selektívne odstránená reakciou s NaBrO_3 a vhodným redukčným činidlom ako je $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (etylacetát/voda). Pri zachovaní miernych podmienok (laboratórna teplota, krátky reakčný čas), zostanú rozličné chrániace skupiny ako acetyl, chlóracetyl, benzoyl, tosyl nezmenené, čo je ďalšou veľkou výhodou tejto reakcie. Táto reakcia dáva debenzylované produkty vo výťažku okolo 90 % (Obr. 9).



Obr. 9

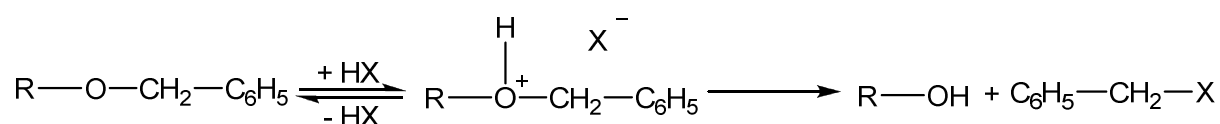
Mechanizmus tejto reakcie je podobný mechanizmu radikálovej bromácie (Obr. 10), kde pôsobením brómového radikálu vzniká geminálny bróméter (**A**) a ten sa hydrolyzuje na krabonylovú skupinu (**B**)



Obr. 10

c) štípenie silnými kyselinami

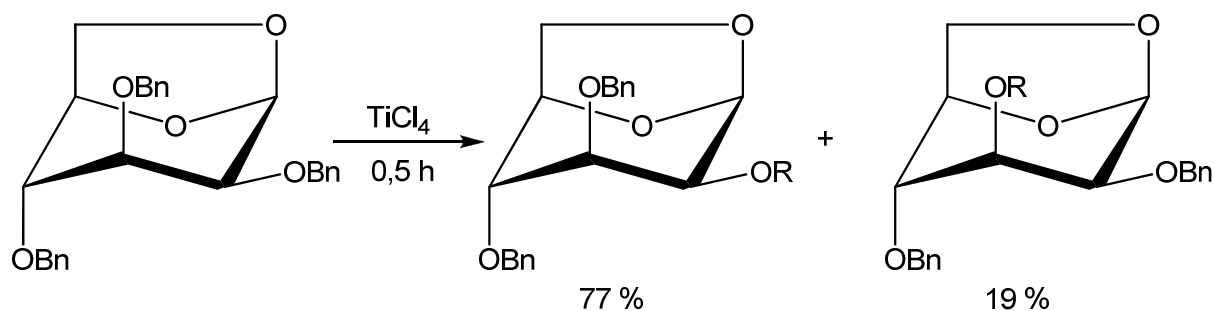
Odstránenie benzylových skupín za pomoci silných kyselín je veľmi efektívnou metódou. Mnoho ďalších chrániacich skupín je odstrániteľných silnými kyselinami, niekedy sú však tieto kyseliny viac deštruktívne než ochráňovacie. Mechanizmus tejto debenzylácie využíva stability vzniknutého benzylového kationu⁸ (Obr. 11).



Obr. 11

d) regioselektívna debenzylácia

V literatúre⁹ sa objavila veľmi jednoduchá a zároveň účinná regioselektívna *O*-debenzylácia za prítomnosti Lewisovských kyselín (SnCl_4 a TiCl_4). (Obr. 12)



Obr. 12

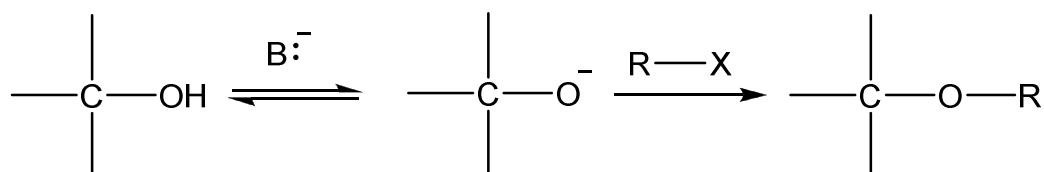
e) ďalšie

V literatúre je množstvo ďalších spôsobov *O*-debenzylácie, napríklad použitím FeCl_3 ¹⁰, Mg/MeOH ¹¹, či komplexu lítium – naftalén¹².

4.3 Alkylácia

Alkylovať hydroxylovú skupinu za tvorby éteru sa dá rôznymi spôsobmi, obvykle je základom mechanizmu týchto reakcií generovanie aniónu O^- pomocou silnejšej báze a následná nukleofilná substitúcia napríklad alkylhalogenidmi a ich derivátmi (Obr. 13).

Objaviteľom tohto postupu je britský chemik Alexander W. Williamson (Williamsonova syntéza)¹³.



Obr. 13

Medzi najčastejšie spôsoby generovania alkoxidového aniónu patrí použitie hydridov (hydridu sodného) v kombinácii s N,N-dimetylformamidom¹⁴. Jedným z prvých rozpúšťadiel použitých s NaH bol tetrahydrofurán¹⁵, avšak zistilo sa že nie je až takým univerzálnym rozpúšťadlom pre niektoré vygenerované anióny, preto sa používa väčšinou spolu s DMF.

Veľkým prínosom pre tento typ reakcií bolo použitie systému hydroxid draselný – dimetylsulfoxid¹⁶, hlavne kvôli rýchlemu priebehu reakcie a vysokým výťažkom. Problémy však nastávajú pri čistení produktu (kontaminácia a oxidácia látok dimetylsulfoxidom).

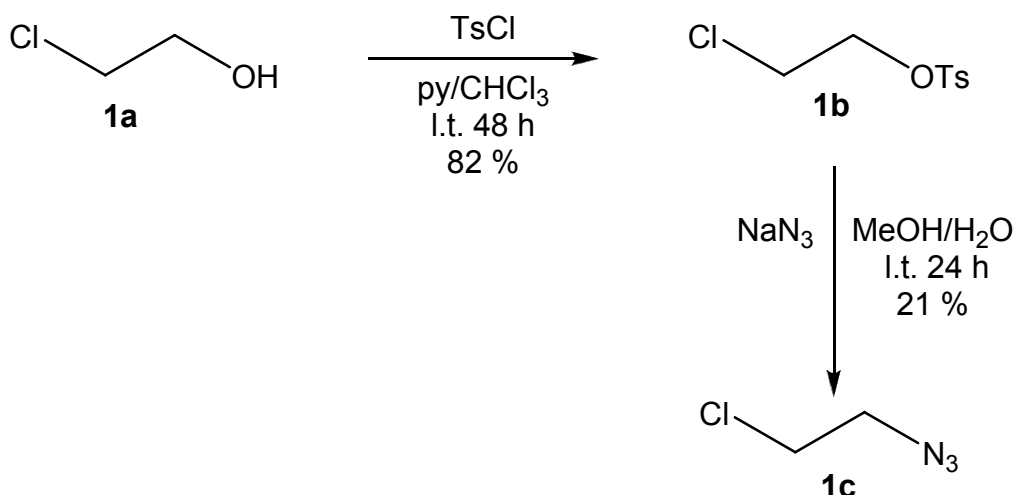
V niektorých prípadoch je možné zvýšiť reaktivitu katalýzou crown éterom (18-crown-6) viz lit.¹⁷

5. DISKUZIA A VÝSLEDKY

5.1 Príprava halogénom substituovaných alkylazidov

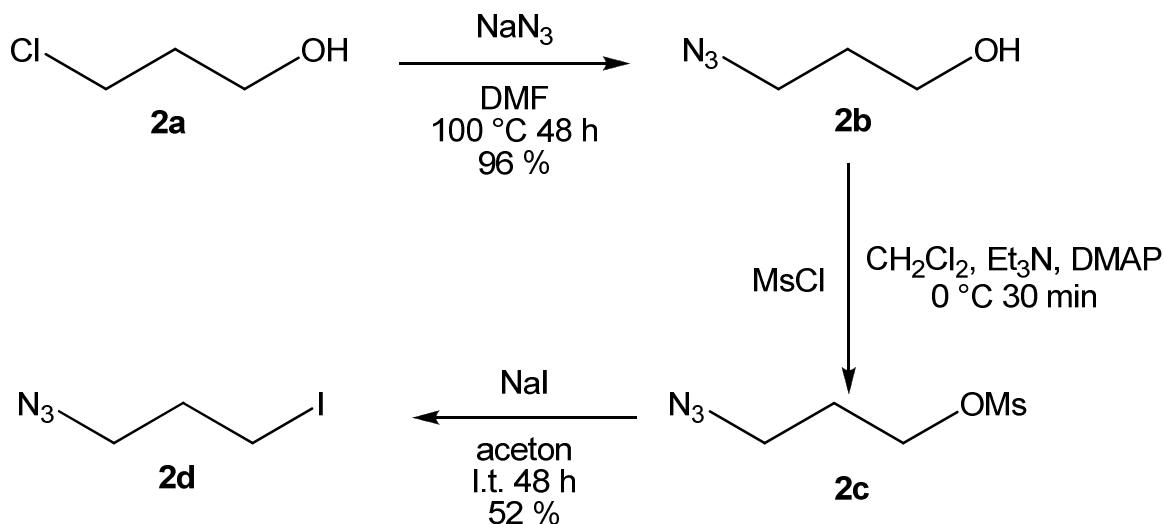
Pre potreby tejto práce bolo nutné najprv pripraviť tri halogénom substituované alkylazidy. Na ich prípravu bol ako medziprodukt pripravený halogénderivát s tosylovou či azoderivát s mesylovou chrániacou skupinou na kyslíku. Azid bol zavedený nukleofilnou substitúciou pomocou NaN_3 rozpusteného vo vode.

2-chlóretyl azid [**1c**] bol pripravený v dvoch krokoch^{18, 19}. Z východzieho chlórretanolu [**1a**] reakciou s tosylchloridom bol pripravený 2-chlóretyl *p*-toluensulfonát [**1b**] vo výťažku 82 %. Z **1b** bol reakciou s NaN_3 pripravený **1c** vo výťažku 21 % (Obr. 14).



Obr. 14

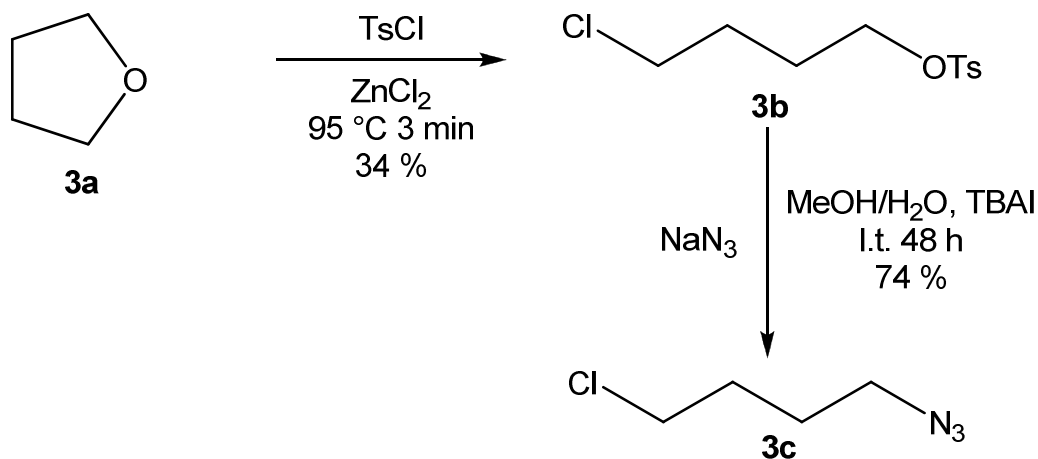
Ďalej bol pripravený 3-jódpropylazid [**2d**] v troch nasledujúcich krokoch²⁰, kde na rozdiel od prípravy **1c** bol v 3-chlór-1-propanole [**2a**] najprv substituovaný halogén azidom, následne bola namiesto vodíkového atómu v hydroxylovej skupine zavedená chrániaca mesylová skupina pomocou DMAP (nukleofilný katalyzátor) a Et_3N (báza účinná pri odstraňovaní vzniknutej HCl z reakčnej zmesi). Nakoniec bola celá OMs skupina vymenená za jód. Z 3-chlór-1-propanolu [**2a**] reakciou s NaN_3 vznikol 3-azido-1-propanol [**2b**] vo výťažku 96 %. Z **2b** bol reakciou s mesylchloridom pripravený 3-azidopropyl metánsulfonát [**2c**], ktorý reakciou s jodidom sodným poskytol **2d** vo výťažku 52 % (Obr. 15).



Obr. 15

Ako posledný z halogenalkylazidov bol pripravený 4-chlórbutylazid [**3c**]^{21, 22}. Najprv bol pripravený 4-chlórbutyl *p*-toluénsulfonát [**3b**] z tetrahydrofuránu [**3a**] otvorením kruhu reakciou s *p*-toluénsulfonyl chloridom za katalýzy chloridom zinočnatým. Táto reakcia bola silne exotermická a veľmi rýchla (3 min), dokonca nebolo nutné túto zmes 6 h refluxovať ako je predpísané v literatúre. Výťažok reakcie bol 34 %, čo bolo spôsobené prasknutím varnej banky (prudký nárast teploty) a stratou časti produktu.

Po prečistení bola látka **3b** použitá k príprave **3c** pomocou NaN_3 a TBAI vo výťažku 74 % (Obr. 16).

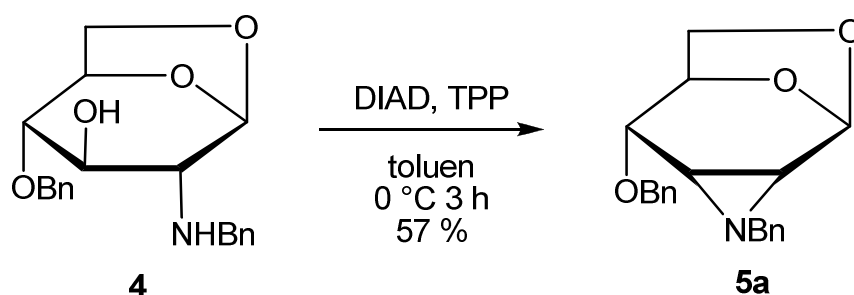


Obr. 16

5.2 Príprava epimínov Mitsunobuovou reakciou

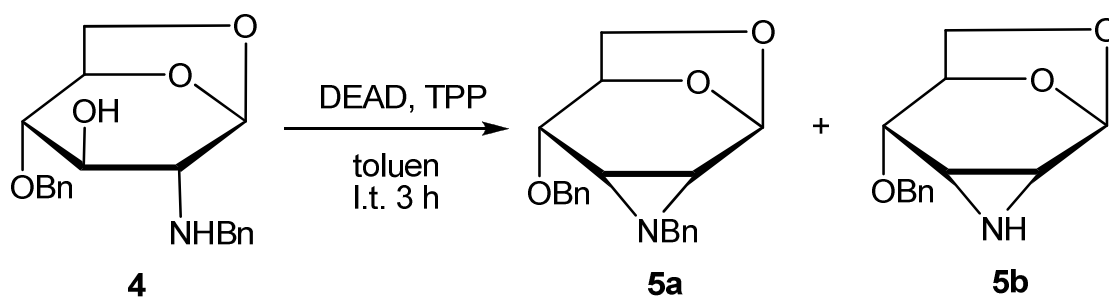
1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranóza [**5a**] bola pripravená z 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2-benzylamino-2-deoxy- β -D-glukopyranózy [**4**] reakciou s trifenyľfosfínom a diisopropylazodikarboxylátom v suchom toluéne za zníženej teploty vo výťažku 57 % (Obr. 17). Diisopropylazodikarboxylát bol vybraný ako vhodnejší reagent než dietyľazodikarboxylát, pretože umožňuje priebeh reakcie pri 0 °C a tým znižuje riziko vzniku vedľajších produktov. Relatívne vysoká reaktivita OH skupiny na C(3) spôsobila, že nežiadúca sterická interakcia medzi diisopropylazodikarboxylát-trifenyľfosfín reaktantom a 1,6 anhydro väzbou nebola dominantnejšia než žiaduca intermolekulárna dehydratácia.

Ako bolo spomenuté v kapitole 4.1 veľkou nevýhodou Mitsunobuovej reakcie je zložitejšie odseparovanie produktu od trifenyľfosfín oxidu a diisopropylhydrazodikarboxylátu. Na oddelenie trifenyľfosfínu bola použitá chromatografia na silikageli a hydrazodikarboxylát bol hydrolyzovaný hydroxidom sodným vo vodnom etanole.



Obr. 17

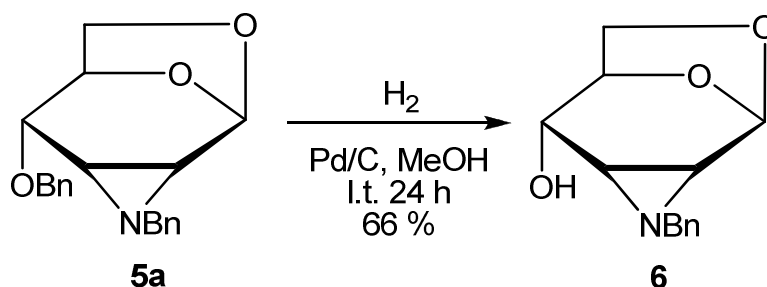
Po zistení z TLC a následnej chromatografii, že 3,9 g východzej látky (identifikácia pomocou t.t. = 185 °C) nezreagovalo, bola prevedená rovnaká reakcia ako v prvom prípade. Jediným rozdielom bolo použitie dietyľazodikarboxylátu miesto diisopropylazodikarboxylátu a za laboratórnej teploty. Výsledkom boli 2 produkty **5a** a 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy- β -D-allopyranóza [**5b**] (v približnom pomere 2:1), ktoré boli oddelené chromatograficky a vykryštalizované (Obr. 18).



Obr. 18

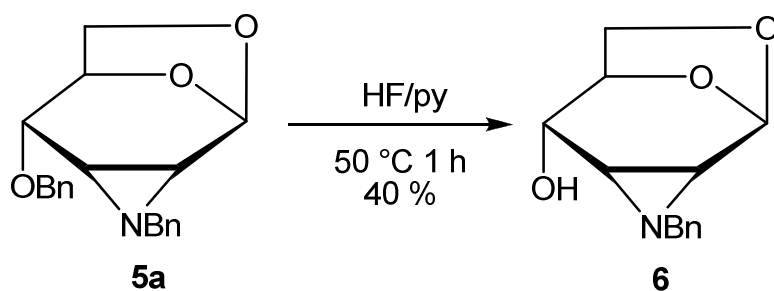
5.3 Debenzylácia

Ďalším krokom tejto syntézy bolo odstránenie chrániacej benzylovej skupiny z kyslíku hydrogenáciou za katalýzy Pd/C. **5a** bola spolu s Pd/C rozpustená v metanole a miešaná vo vodíkovej atmosfére za laboratórnej teploty. Po následnom prečistení bola výsledkom tejto reakcie 1,6-anhydro-2,3-(*N*-benzylepimino)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranóza [**6**] vo výťažku 66 % (Obr. 19). Nižší výťažok bol pravdepodobne spôsobený vznikom vedľajších produktov, podľa TLC by sa mohlo jednať o *N*-debenzylovaný produkt.



Obr. 19

Bola vyskúšaná aj debenzylácia štiepením silnou kyselinou. Zvolený bol roztok kyseliny fluorovodíkovej v pyridínu (Olahovo činidlo), ktorá reagovala s **5a** za vzniku produktu **6**. Výťažok tejto reakcie bol 40 % (Obr. 20).

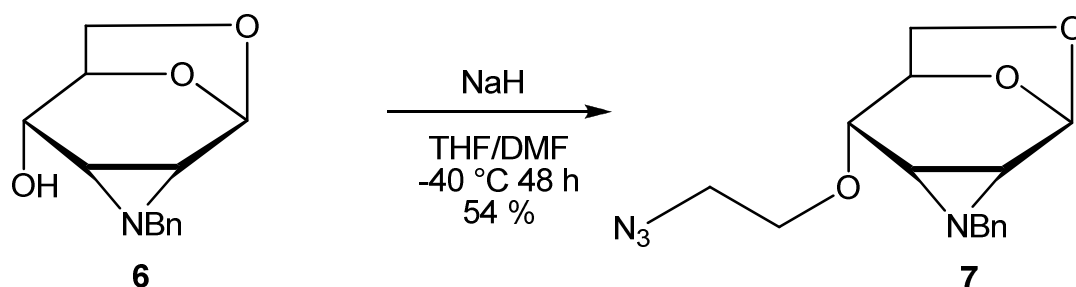


Obr. 20

5.4 Alkylácia

Posledným krokom tejto práce bola alkylácia OH skupiny látky **6** pripravenými alkylačnými činidlami. Bol použitý roztok hydridu sodného v THF v argónovej atmosfére pri teplote $-40\text{ }^\circ\text{C}$.

Pri použití **1c** vznikla 1,6-anhydro-4-*O*-etylazid-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranoza [**7**] vo výťažku 54 % (Obr. 21). Ako katalyzátor bol použitý TBAI.



Obr. 21

Bol vyskúšaný aj postup pomocou systému KOH/DMSO ale pri tejto reakcii dochádzalo prednostne k alkylácii samotného dimetylsulfoxidu.

S pripravenými látkami **2d** či **3c** alkylácia neprebiehala za žiadnych podmienok, alebo len v zanedbateľných výťažkoch.

6. EXPERIMENTÁLNA ČASŤ

6.1 *Obecná časť*

Teploty topenia boli stanovené na Koflerovom vyhrievanom bloku a nie sú korigované.

NMR spektrá boli namerané na prístroji Varian INOVA 400. ^1H NMR spektrá (400 MHz) boli merané v CDCl_3 pri teplote $25\text{ }^\circ\text{C}$ za použitia tetrametylsilanu ako vnútorného štandardu. ^{13}C NMR spektrá (100 MHz) boli merané za rovnakých podmienok a s použitím protónového dekaplingu.

GC-MS spektrá boli merané na prístroji SHIMADZU QP 2010 s EI ionizáciou. ESI hmotnostné spektrá boli merané v pozitívnom móde na prístroji Esquire 3000 od firmy Bruker.

Priebeh reakcií bol sledovaný tenkovrstvou chromatografiou na komerčných doskách KIESELGEL 60 F254 od firmy Merck. Látky boli detegované postriekaním roztokom anisaldehydu v kyseline sírovej a zahriatím teplovzdušnou pištoľou. Ďalej detekciou pod UV žiarením pri 254 nm. Sústavy rozpúšťadiel použitých na vyvíjanie TLC dosiek boli tieto S_1 toluén – acetón 5:1, S_2 etylacetát – metanol 2:1

Roztoky boli odparované na rotačnej vákuovej odparke (RVO) pri teplotách $25\text{ }^\circ\text{C}$ – $50\text{ }^\circ\text{C}$ Tetrahydrofurán bol vysušený pomocou LiAlH_4 . Toluén bol vysušený varom so sodíkom. Všetky ostatné chemikálie boli komerčné (Aldrich, Fluka, Merck).

Stĺpcová chromatografia bola robená na silikagelu 60 – 200 μm od firmy Merck.

6.2 Príprava halogénom substituovaných alkylazidov

2-chlóretyl *p*-toluensulfonát [1b]

Roztok chlórretanolu [1a] (16,0 g, 200 mmol) v chlórforme (150 ml) bol za stáleho miešania pri 0°C pridávaný do roztoku TsCl (38,0 g, 200 mmol) a pyridínu (100 ml) v chlórforme (300 ml). Reakcia bola miešaná za laboratórnej teploty 48 h. Potom bol roztok naliaty na zmes ľad-voda (500 ml). Zmes bola extrahovaná chlórformom (3x100 ml), premytá soľankou a vysušená CaCl₂. Po zakoncentrovaní na vákuovej odparke bol získaný produkt **1b** (38,4 g, 82 %)

2-chlóretylazid [1c]

1b (38,4 g) bol rozpustený spolu s NaN₃ (14 g) v zmesi metanol-voda (Do zmesi polonasýteného vodného roztoku azidu a tosylátu, bol za stáleho miešania postupne pridávaný metanol až do dosiahnutia homogénnej zmesi). Zmes bola refluxovaná 24 h za laboratórnej teploty. Reakčná zmes bola potom rozpustená vo vode (300 ml) a produkt bol extrahovaný vytrepaním do Et₂O. Vysušená a zakoncentrovaná frakcia éteru bola následne predestilovaná na kolone za zníženého tlaku (33 mBar). Bol získaný produkt **1c** (3,56 g, 21 %). Prevedená GC-MS analýza, potvrdila čistotu a identitu.

3-azido-1-propanol [2b]

Do rýchlo miešanej suspenzie NaN₃ (18,86 g, 290 mmol) v DMF (120 ml) bol pridávaný **2a** (22,62 g, 239,2 mmol) a reakčná zmes bola miešaná 48 h pri 100 °C. Potom bola zmes ochladená na laboratórnu teplotu, zriedená Et₂O (400 ml), premytá soľankou a vysušená Na₂SO₄. Po odparení rozpúšťadla a bez ďalšieho čistenia bol získaný produkt **2b** ako bezfarebná kvapalina (23,4 g, 96 %).

3-azidopropyl metánsulfonát [2c]

Do **2b** (23,4 g) v CH₂Cl₂ (600 ml) bol pridávaný DMAP (2,77 g, 23 mmol), Et₃N (47,3 g, 467 mmol) a MsCl (35,1 g, 307 mmol). Reakčná zmes bola miešaná 30 min pri 0 °C. Následne bola zriedená CH₂Cl₂ (230 ml) a naliata na zmes ľad-voda. Organická zložka bola oddelená v deličke, 2x premytá 5% ľadovou HCl, 1x soľankou a vysušená Na₂SO₄. Po odparení rozpúšťadla bol, bez ďalšieho čistenia, získaný mesylát **2c** (37 g, 89 %) ako žltá, zapáchajúca kvapalina.

3-jódpropylazid [2d]

Do **2c** (37 g) rozpusteného v acetóne (100 ml) bol pridaný NaI (36 g, 240 mmol) v acetóne (300ml). Reakčná zmes bola miešaná za laboratórnej teploty 48 h. Potom bola prefiltrovaná cez fritu, premytá acetónom (2x50 ml). Filtrát bol rozpustený v Et₂O, premytý 1x Na₂S₂O₃, 1x ľadovou 5% HCl, 1x nasýteným NaHCO₃ a vysušený K₂CO₃. Po odparení rozpúšťadla na RVO bol produkt destilovaný za zníženého tlaku. Bol získaný čistý produkt **2d** (22,66 g, 52 %) ako bezfarebná kvapalina.

NMR spektrá súhlasili s literatúrou²³.

4-chlórbutyl *p*-toluénsulfonát [3b]

Zmes **3a** (31g, 430 mmol), TsCl (63,5 g) a ZnCl₂ (5,4 g) bola pomaly ohrievaná v olejovej kúpeli temperovanej na 95°C. Okolo 80 °C začala prudká exotermická reakcia, ktorá mala za následok zvýšenie teploty vo vnútri banky na 170 °C v priebehu 3 min. Potom začala teplota klesať a keď dosiahla približne 100 °C, bola vzniknutá olejovitá kvapalina naliata na zmes ľad-voda a vyextrahovaná do Et₂O. Extrakt bol premytý NaHCO₃ a vodou až do neutrálneho pH, vysušený Na₂SO₄ a K₂CO₃. Zmes bola prefiltrovaná cez fritu a filtrát predestilovaný na kolóne za zníženého tlaku. Z GC-MS analýzy bolo zistené že pripravený produkt **3b** (38,08 g, 34 %) má viac ako 90% čistotu.

4-chlórbutylazid [3c]

Zmes **3b** (20,0 g), NaN₃ (5,5 g) a tetrabutylamónium-jodidu (1 mmol) bola rozpustená v metanole a vode a refluxovaná 48 h za laboratórnej teploty. Postup čistenia bol rovnaký ako pri spracovaní látky **1c**. Výsledný produkt bol ešte prečistený destiláciou pri 50°C a 2 mbar. Bol získaný produkt **3c** (7,455 g, 74 %).

6.3 Príprava epimínov Mitsunobuovou reakciou

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranóza [5a]

Dodaná látka **4** (9,70 g, 28 mmol) bola zmiešaná s roztokom trifenylfosfínu (8,56 g, 33mmol) v toluéne (284 ml). Roztok diisopropylazodikarboxylátu (6,6 g, 33 mmol) v toluéne (142 ml) bol, za stáleho miešania a teploty 0 °C, po kvapkách pridávaný do reakčnej zmesi po dobu 1 h.

Reakcia bola monitorovaná pomocou TLC. Po približne 2 h bolo rozpúšťadlo odparene vo vákuu a vzniknutý olej bol chromatografovaný na silikageli. Frakcia obsahujúca produkt bola hydrolyzovaná 5 % NaOH v EtOH/H₂O pri 45 °C po dobu 24 h, extrahovaná niekoľkokrát v CH₂Cl₂ a vysušená Na₂SO₄. Po odparení rozpúšťadla bol produkt vykryštalizovaný zo zmesi etanol – éter – petroléter. Získaný produkt **5a** (5,2 g, 57 %) bola biela kryštalická látka. NMR spektrá súhlasili s literatúrou²⁴.

Zmes látok 5a a 5b

Pri tejto reakcii bol zvolený postup takmer rovnaký, ako v predošlej reakcii. **4** (2,63 g) v toluéne (10 ml), trifenylfosfín (2,22 g) v toluéne (100ml), dietylazodikarboxylát (1,4 ml) v toluéne (100ml), laboratórna teplota, 3 h, odparenie rozpúšťadla na RVO, chromatografia na silikageli (240 g). Hydrolyza 24 h. Chromatografia na silikageli a následná kryštalizácia poskytla látku **5a** (1,91 g, 68 %) a **5b** (0,840 g, 47 %). NMR spektrá súhlasili s literatúrou²⁴.

6.4 Debenzylácia

1,6-anhydro-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy- β -D-allopyranóza [6]

Látka **5a** (2,0 g) bola s Pd/C (0,5 g) v MeOH (50 ml) miešaná za laboratórnej teploty vo vodíkovej atmosfére po dobu 24 h. Potom bola reakčná zmes prefiltrovaná cez fritu s kremelinou a silikagelom, premytá NH₃ v MeOH a zakoncentrovaná na RVO.

Chromatografia na silikagelu (100 g) v MeOH/EtOAc/NH₃ (300/600/9) poskytla nekryštalizujúci olej **6** (0,96 g, 66 %). NMR potvrdilo identitu.

¹H NMR spektrá boli zaznamenané do tabuľky 1.

Tabuľka 1

Vodíky	chemický posun (ppm) / multiplicita	interakčná konštanta (Hz)
H - 1	5,60 m	$J_{(1,2)} = 1,1$
H - 2	1,95 m	$J_{(2,3)} = 6,3$
H - 3	2,20 m	$J_{(3,4)} = 6,4$
H - 4	3,55 m	$J_{(4,5)} = \text{neurčené}$
H - 5	4,30 m	$J_{(5,6\text{en})} = 1,1$ $_{(5,6\text{ex})} = 6,9$
H - 6 _{en}	3,65 m	$J_{(6,6)} = 7,9$ $_{(6\text{en},5)} = 1,1$
H - 6 _{ex}	3,80 m	$J_{(6,6)} = 7,9$ $_{(6\text{ex},5)} = 6,9$
C ₆ H ₅	7,26-7,36 m	
NCH ₂ C ₆ H ₅	3,5 m	

1,6-anhydro-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranóza [6]

Látka **5** (1,3 g) a roztok HF v pyridíne (Olahovo činidlo, komerčné – Aldrich) (5 ml) boli miešané pri teplote 50 °C 1 h. Potom bol pridaný CH₂Cl₂ (5 ml) a roztok NaHCO₃ až do neutrálneho pH. Výsledný produkt bol 3x vyextrahovaný CH₂Cl₂ (150 ml), vysušený Na₂SO₄, premytý 5% HCl a zakoncentrovaný na RVO. Chromatografia na silikagelu (25 g) v /EtOAc poskytla produkt **6** (0,372 g, 40 %).

¹H NMR spektrá boli totožné s uvedenými v tabuľke 1.

6.5 Alkylácia C2

1,6-anhydro-4-*O*-etylazid-2,3-(*N*-benzylepimíno)-2,3-dideoxy-β-D-allopyranoza [7]

60% roztok NaH (0,078 g) v THF bol v argónovej atmosfére chladený v kúpeli ethanol-suchý ľad na – 40 °C. Za stáleho miešania bola pomaly pridávaná **6** (0,1 g) v DMF (4 ml) a THF (10 ml). Asi po 1,5 h bol pridaný **1c** (0,5 g) a tetrabutylamónium-iodid (20 mg v THF) a zmes bola miešaná 48h. Potom bola zmes naliata na ľad, extrahovaná CH₂Cl₂, vysušená Na₂SO₄ a zakoncentrovaná na RVO. Chromatografia na silikagelu (40g) v Toluen/Aceton (5:1) poskytla produkt **7** (0,07 g, 54 %).

¹H NMR spektrá boli zaznamenané do tabuľky 2.

Tabuľka 2

Vodíky	chemický posun (ppm) / multiplicita	interakčná konštanta (Hz)
H - 1	5,57 m	$J_{(1,2)} = 1,0$
H - 2	1,98 dd	$J_{(2,3)} = 6,35$
H - 3	2,23 t	$J_{(3,4)} = 6,1$
H - 4	3,50 d	$J_{(4,5)} < 1$
H - 5	4,28 dm	$J_{(5,6en)} = 2,2$ $_{(5,6ex)} = 6,6$
H - 6 _{en}	3,65 dd	$J_{(6,6)} = 8,1$ $_{(6en,5)} = 2,2$
H - 6 _{ex}	3,83 dd	$J_{(6,6)} = 8,1$ $_{(6ex,5)} = 6,6$
C ₆ H ₅	7,28-7,42 m	
NCH ₂ C ₆ H ₅	3,54 d; 3,50 d	
O-CH ₂ CH ₂	3,89-3,92 m; 3,62-3,79 m; 3,56-3,63 m; 3,40-3,43 m	

7. ZÁVER

V tejto bakalárskej práci boli pripravené tri ω -halogensubstituované alkylazidy **1c**, **2d** a **3c**. Pomocou Mitsunobuovej reakcie bol pripravený *O,N*-dibenzylepimín **4b**.

Bolo zistené, že *O*-debenzylácia prebieha najlepšie katalytickou hydrogenáciou s Pd/C s výťažkom 60 – 70 %. *O*-debenzylácia pri použití Olahova činidla (HF-pyr) prebehla s výťažkom 40 %.

Bolo zistené, že alkylácia prebehla iba pri použití chlóretylazidu. Pripravená bola látka **7** s výťažkom 54 %. S ďalšími pripravenými alkylazidmi alkylácia neprebehla, alebo len v zanedbateľných výťažkoch.

Zamýšľané cieľe práce sa podarilo splniť iba čiastočne, pretože z troch cieľových produktov (ω -azidoalkylsacharidov) bol pripravený iba jeden.

8. ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

Bn – benzyl

Ms – metánsulfonyl

Ts – *p*-toluénsulfonyl

Pd/C – cca 10% paládium na uhlí

TPP – trifenylfosfín

DEAD – diethylazodikarboxylát

DIAD – diisopropylazodikarboxylát

LAH – tetrahydridohlinitan lítny

TLC – tenkovrstvá chromatografia

LC – stĺpcová chromatografia na silikageli

DMF – N,N-dimetylformamid

py – pyridín

THF – tetrahydrofurán

DMSO – dimetylsulfoxid

DBU – 1,8-diazobicyklo [5,4,0].undec-7-én

DMAP – 4-dimethylaminopyridín

Et₃N – trietylamín

EtOAc – etyl-acetát

TBAI – tetrabutylamónium-jodid

RVO – rotačná vákuová odparka

9. LITERATÚRA

1. Mitsunobu, O. *Synthesis*. 1981, 1.
2. Levi, D. E.; Péter, F. *The organic chemistry of sugars*. Boca Raton: CRC Press, 2006. s. 233.
3. Kroutil, J. *Příprava aziridinových derivátů 1,6-anhydro-β-D-hexopyranóz*. Praha, 1996. s. 21 Diplomova práce (Mgr.). Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Katedra organické chemie.
4. Camp, D.; Hanson, G. R.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2977.
5. Smith, G. V.; Notheisz, F. *Heterogeneous catalysis in organic chemistry*. Academic Press, 1999. s. 130.
6. Malz, R. E. *Catalysis of organic reactions*. Boca Raton: CRC Press, 1996. s. 331.
7. Addinolfi, M.; Barone, G.; Guariniello, L.; Iadonisi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8439-8441.
8. Kocieński, P. J. *Protecting groups*. Thieme, 2005. s. 5.
9. Hori, H.; Nishida, Y.; Ohruai, H.; Meguro, H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1346-1353.
10. Rodebaugh, R.; Debenham, J. S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5477-5478.
11. Huang, W.; Zhang, X.; Liu, H.; Shen, J.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5965-5967.
12. Liui, H. J.; Yip, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2253-2256.
13. <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/williamson-synthesis.shtm>.
14. Brimacombe, J. S.; Jones, B. D.; Stacey, M.; Willard, J. J. *Carbohydr. Res.* **1966**, *1*, 167-169.
15. Lemal, D. M.; Pacht, P. D.; Woodward, R. B. *Tetrahedron.* **1966**, *18*, 1275.
16. Ciucanu, I.; Kerek, F. *Carbohydr. Res.* **1984**, *131*, 209.
17. Bessodes, M.; Shamsazar, J.; Antonakis, K. *Synthesis.* **1988**, *7*, 560-562.
18. Li, Z. T.; Zhang, X. L.; Lian, X. D.; Yu, Y. H.; Xia, Y.; Zhao, Ch. X.; Chen, Z.; Lin, Z. P.; Chen, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5140.
19. Wiley, R.; Moffat, J. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 995-996.
20. Conrad, P. C.; Kwiatkowski, P. L.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 590-591.
21. Field, L.; Holsten, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1286-1287.
22. Patterson, J. M.; Brasch, J.; Drenchko, P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1652-1659.
23. Yao, L.; Smith, B. T.; Aubé, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5, 1720-1722.
24. Kroutil, J.; Trnka, T.; Buděšínský, M.; Černý, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1998**, *63*, 819.

10. POĎAKOVANIE

Na záver by som rád poďakoval svojmu školiteľovi RNDr. Jiřímu Kroutilovi, Ph.D. za vynikajúce vedenie mojej práce, za pomoc pri riešení vzniknutých problémov a za čas ktorý mi venoval.

Ďalej by som rád poďakoval RNDr. Martinovi Štíchovi a Mgr. Michalovi Valáškoví za meranie GC-MS a ESI hmotnostných spektier a Mgr. Robertovi Betíkovi za pomoc pri meraní NMR spektier.

Zvláštne poďakovanie patrí mojej rodine, ktorá mi umožnila študovať a po celú dobu štúdia ma podporovala.