

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické a jaderné chemie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Sulfonylované epiminy 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy

Praha 2009

Martin Kudela

Prohlašuji, že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně pod odborným vedením svého školitele RNDr. Jiřího Kroutila, Ph.D. a že řádně cituji všechna převzatá data a skutečnosti. Uvedená diplomová práce byla financována z výzkumného záměru MŠMT ČR č. MSM0021620857.

V Praze dne *22. 9. 2009*



OBSAH

1. Seznam zkratk a symbolů	5
2. Úvod	6
3. Cíl práce	7
4. Teoretická část	8
4.1. Aziridiny obecně	8
4.2. Metody přípravy epiminů	9
4.3. Otevírání epiminů nukleofily	16
4.4. Hammettova rovnice	20
5. Experimentální část	23
5.1. Obecný úvod	23
5.2. Příprava benzylovaného azidosylátu 1,6-anhydro- β -D-glukopyranosy	24
5.2.1. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2- <i>O</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl- β -D-glukopyranosy	24
5.2.2. Příprava 1,6:2,3-dianhydro-4- <i>O</i> -benzyl- β -D-mannopyranosy	24
5.2.3. Příprava 1,6-anhydro-2-azido-4- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy- β -D-glukopyranosy	25
5.2.4. Příprava 1,6-anhydro-2-azido-4- <i>O</i> -benzyl-2-deoxy-3- <i>O</i> -tosyl- β -D-glukopyranosy	25
5.3. Příprava sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy	26
5.3.1. Obecná procedura	26
5.3.1.1. Příprava 2,3-epiminu 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy	26
5.3.1.2. Sulfonylace 2,3-epiminu 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy	26
5.3.2. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N</i> - <i>p</i> -toluensulfonyl-epimino)- β -D-allopyranosy	27
5.3.3. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N</i> -methansulfonyl-epimino)- β -D-allopyranosy	27
5.3.4. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N</i> - <i>o</i> -nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	28
5.3.5. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N</i> - <i>m</i> -nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	28

5.3.6. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N-p</i> -nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	29
5.3.7. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N-p</i> -brombenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	29
5.3.8. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N-p</i> -methoxybenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	30
5.3.9. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N-p</i> -chlorbenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	31
5.3.10. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N</i> -benzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	31
5.3.11. Příprava 1,6-anhydro-4- <i>O</i> -benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(<i>N-p</i> -fluorbenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy	32
5.4. Studium reaktivity <i>p</i> -substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituentu v <i>p</i> -poloze	34
5.4.1. Ověření optimální teploty pro studii reaktivity	34
5.4.2. Vlastní studie reaktivity	35
6. Výsledky a diskuse	36
6.1. Příprava výchozí látky	36
6.2. Příprava sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy	37
6.3. Studium reaktivity <i>p</i> -substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituci v <i>p</i> -poloze	40
7. Závěr	44
8. Seznam použité literatury	45
9. Přílohy	47
10. Klíčová slova a abstrakt	55
11. Keywords and abstract	56

1. SEZNAM ZKRATEK A SYMBOLŮ

Ac	acetyl
Ar	aryl
Bn	benzyl
Bz	benzoyl
DIAD	diisopropyl-azodikarboxylát
LAH	lithiumaluminiumhydrid
Ms	mesyl
Ns	nosyl (všechny izomery)
Nu	nukleofil
Ts	tosyl
PMA	fosfomolybdenová kyselina
R ²	regresní koeficient
RVO	rotační vakuová odparka
THF	tetrahydrofuran
TMS	trimethylsilyl
k	rychlostní konstanta (s ⁻¹)
n	navážka
t	čas (s)
ρ	konstanta v Hammettově rovnici charakteristická pro danou reakční sérii
σ	konstanta v Hammettově rovnici charakterizující vliv substituentu na relativní rychlost reakce v dané reakční sérii
[α] ₂₀ ^D	optická otáčivost při 20 °C

2. ÚVOD

Aziridiny (např. cukerné aziridiny zvané epiminy) jsou tříčlenné heterocykly se značným vnitřním pnutím. Snadno se otevírají nukleofilními činidly, která atakují uhlík u dusíkového atomu. Reaktivita sulfonylovaných epiminů s nukleofily silně závisí na substituentu vázaném na dusíku a na povaze nukleofilního činidla. Nukleofilní atak se dá usnadnit elektronakceptorní skupinou na dusíku, např. sulfonylovou. Toho lze využít k zavedení různých funkčních skupin do molekuly sacharidu, včetně velmi obtížně zaveditelného fluoru. Vzniklé produkty lze hydrolyzovat na volné fluoraminocukry.

3. CÍL PRÁCE

Cíle diplomové práce jsou následující:

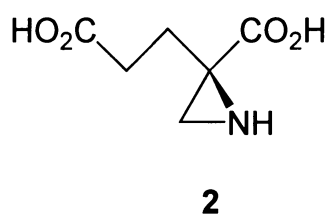
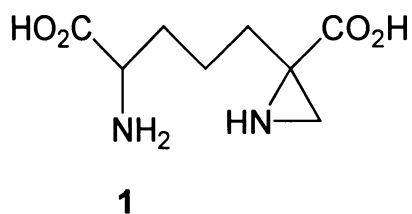
- a) připravit *N*-sulfonylované epiminy 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy
- b) charakterizovat *N*-sulfonylované epiminy 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy pomocí bodů tání, NMR spektroskopie, elementární analýzy, hmotnostní spektrometrie a optické rotace
- c) při optimální teplotě provést studium reaktivity vybraných *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy s benzylaminem v závislosti na substituci v *p*-poloze
- d) ze získaných výsledků studie reaktivity vyvodit kvantitativní závěry o reaktivitě *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy s nukleofilními činidly pomocí Hammettovy rovnice

4. TEORETICKÁ ČÁST

4.1 AZIRIDINY OBECNĚ

Aziridiny patří spolu s oxirany a thirany mezi nejběžnější tříčlenné heterocykly. Jelikož vazebné úhly u těchto sloučenin (kolem 60°) jsou mnohem menší než u klasického sp^3 hybridizovaného atomu uhlíku ($109^\circ28'$), mají tyto látky tendenci se ochotně otvírat působením nukleofilů. Aziridiny jsou slabší báze než acyklické alifatické aminy, dusíkový atom s volným elektronovým párem může být i chirálním centrem.

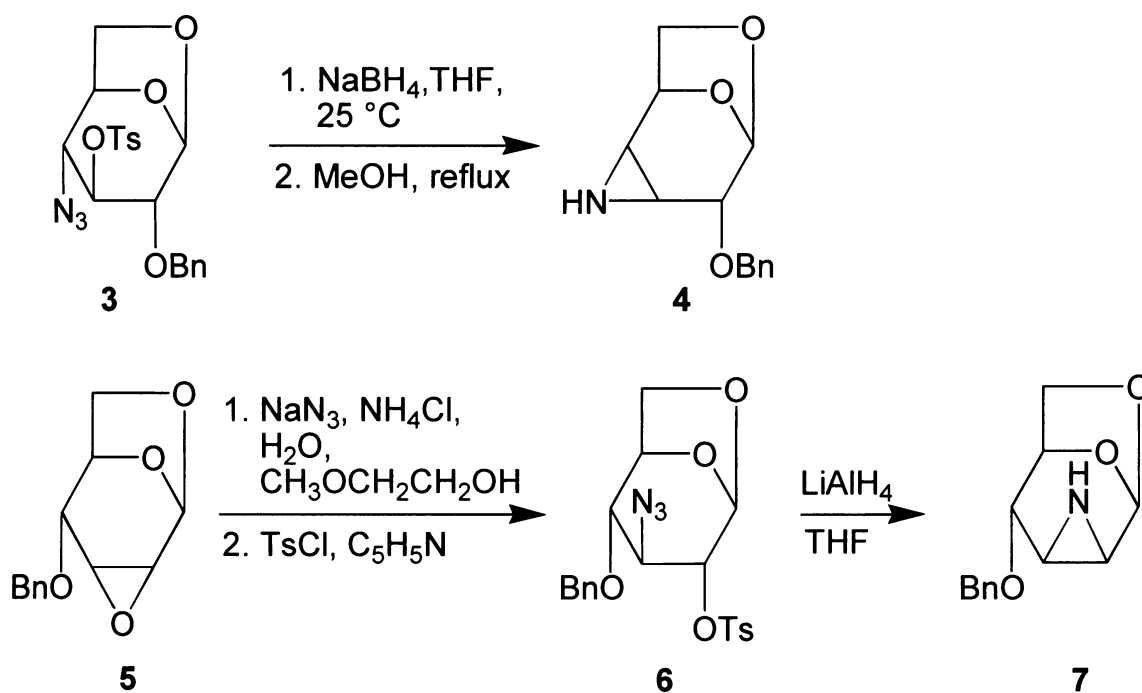
Aziridiny jsou součástí některých biologicky aktivních látek. Například přírodní mitomyciny A, B, a C dohromady s porfyromycinem a mitiomycinem patří mezi mitosany¹, izolované z půdních extraktů bakterie *Streptomyces Verticillatus*². Jejich protinádorová a antibiotická aktivita spočívá ve schopnosti zkrřížit spojení dvou vláken DNA¹. Synteticky připravená (2-amino-4-karboxybutyl)aziridin-2-karboxylová kyselina **1** je nevratný inhibitor bakteriálního enzymu epimeráza diaminopimelové kyseliny³, zatímco 2-(3-karboxypropyl)-aziridin-2-karboxylová kyselina **2** je nevratný inhibitor glutamát racemázy⁴.



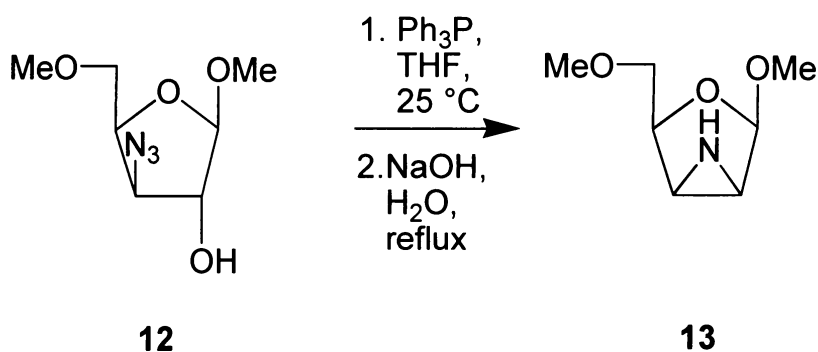
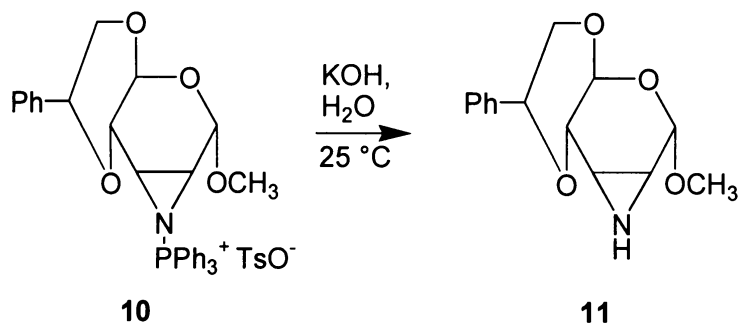
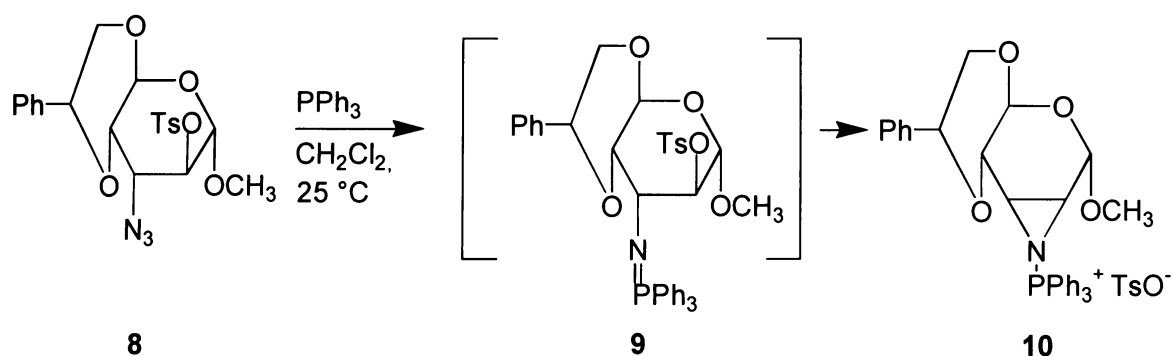
4.2. METODY PŘÍPRAVY EPIMINŮ

Většina syntéz cukerných aziridinů je založena na S_N2 intramolekulární nukleofilní substituci, přičemž nukleofilem je dusíkatý anion. Odstupující skupina má mít pro dobrý průběh reakce *trans*-diaxiální orientaci vzhledem k nukleofilu⁵.

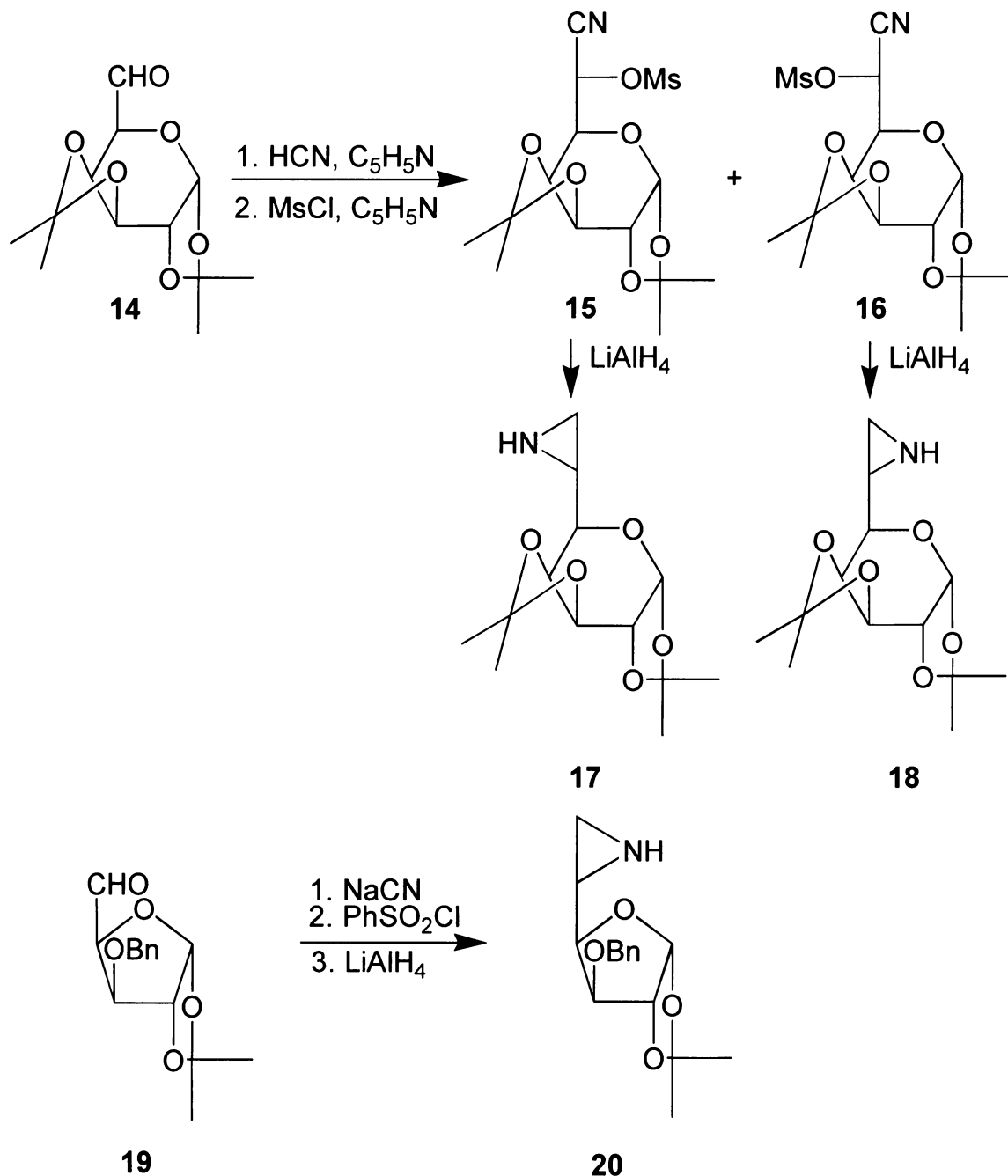
Nejobecnější metoda přípravy epiminů je redukce vicinálních azidosulfonátů. Redukčním činidlem je obvykle $LiAlH_4$ nebo $NaBH_4$. Např. azidosylát **3** poskytl působením $NaBH_4$ epimin **4**⁶. Azidosylát lze připravit *trans*-diaxiálním otevřením oxiranového kruhu NaN_3 v přítomnosti NH_4Cl jako zdroje protonu varem při teplotě 110 – 120 °C ve směsi 2-MeOCH₂CH₂OH/ H_2O a následnou tosylací v pyridinu. Např. z dianhydroderivátu **5** byl tímto postupem získán azidosylát **6**, který redukcí $LiAlH_4$ v THF poskytl epimin **7**.



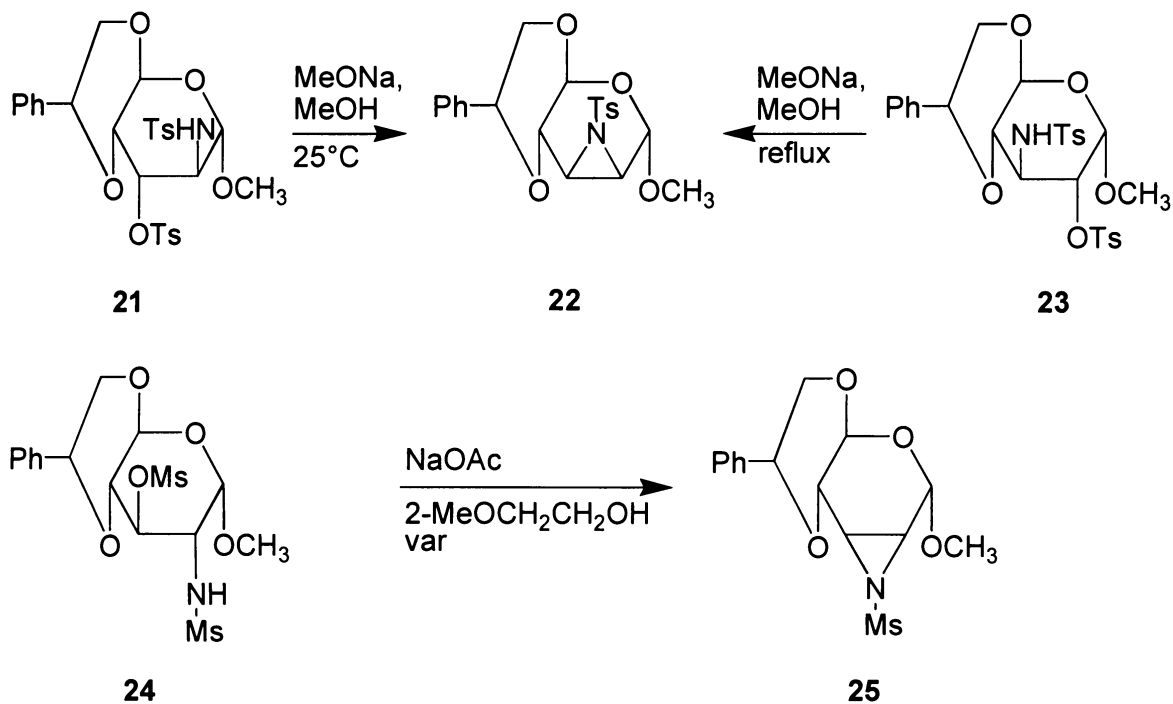
Alternativou k redukcí azidosylátů $LiAlH_4$ je Staudingerova reakce. Při ní organické azidy reagují s terciárními alkyl(aryl)fosfíny za vzniku iminofosforanů. Iminofosforany obsahující na sousedním uhlíku hydroxy nebo sulfonyloxy skupinu spontánně cyklizují na aziridinylfosfonium-hydroxidy či sulfonáty, případně až na volné aziridiny (toto lze urychlit přidávkem vodného roztoku alkalického hydroxidu)⁵. Například azidosylát **8** poskytl v CH_2Cl_2 za laboratorní teploty iminofosforan **9**, který spontánně cyklizoval na epiminylfosfoniovou sůl **10**, která za laboratorní teploty přešla působením vodného roztoku KOH na epimin **11**⁸. Podobně byl z azidoalkoholu **12** působením Ph_3P v THF za laboratorní teploty po následném refluxu s vodným roztokem $NaOH$ získán epimin **13**⁹.



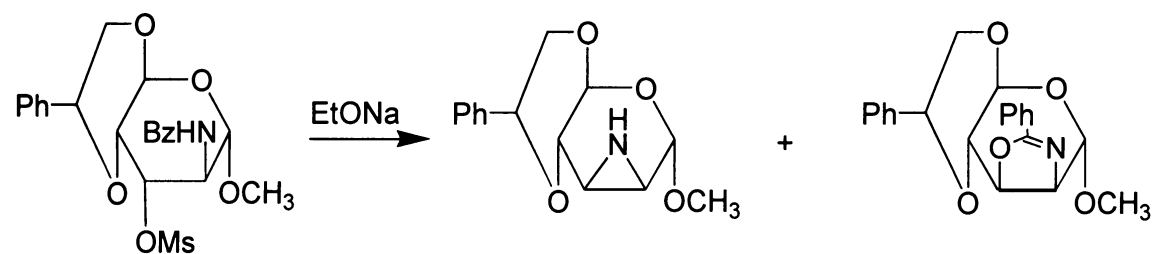
Epimin v postranním řetězci sacharidu lze připravit prodloužením řetězce dialdos kyanhydrinovou syntézou, sulfonylací vzniklé OH-skupiny a následnou redukcí kyanosulfonátu LiAlH_4 . OH-skupiny na sacharidovém kruhu je třeba chránit (tvorbou acetalu či benzylací), aby se nesulfonylovaly a poté nedocházelo k jejich odstoupení po ataku aminosulfonátem primárně vzniklým redukcí LiAlH_4 (tvorba vedlejších produktů). Např. dialdopyranosa **14** reakcí s HCN v pyridinu poskytla směs diastereomerů **15** a **16** v poměru 1:1,7, které redukcí LiAlH_4 v Et_2O za laboratorní teploty poskytla příslušné epiminy **17** a **18**¹⁰. Podobně Ichimura pentodialdosu **19** působením NaCN a PhSO_2Cl a následnou redukcí LiAlH_4 převedl na epimin **20**¹¹.



Substituované epiminy lze připravit cyklizací vicinálních *N*-substituovaných aminosulfonátů. Nejlepší je vycházet ze sulfonamidů, protože sulfonylová skupina zvyšuje aciditu NH-skupiny a reakce není doprovázena tvorbou vícečlenných kruhů. Lze použít i slabší báze a reakce probíhá už za nízké teploty, pokud jsou funkční skupiny účastníci se reakce v diaxiálním uspořádání⁵. Např. α-D-altrosid **21** cyklizuje na epimin **22** za laboratorní teploty, zatímco u α-D-glukosidu **23** je k cyklizaci na epimin **22** potřeba reflux. V obou případech byl jako báze použit MeONa a reakce byla provedena v MeOH¹². Z mesylamino-mesylátu **24** byl připraven epimin **25** varem s AcONa v 2-MeOCH₂CH₂OH¹³.



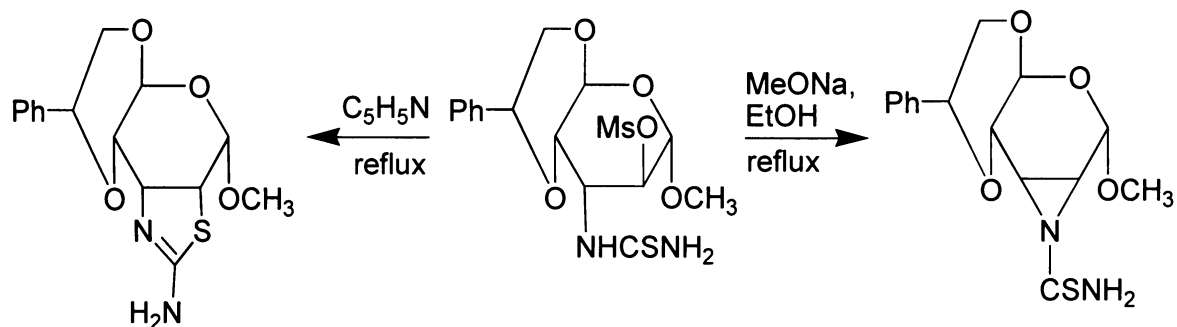
V případě acylaminosulfonátů (nukleofilní je amidický dusík i kyslík) bývá při přípravě epiminů konkurenční reakcí tvorba oxazolinu, u derivátů močoviny, thiomočoviny karbamátů, thiokarbamátů jsou tři nukleofilní centra a kromě tvorby pětičlenných kruhů (oxazolin, imidazolin, thiazolin) může docházet i k tvorbě sedmičlenných kruhů⁵. Tvorbu epiminu lze často podpořit silnou bází (alkoholát), slabější báze často vedou k vícečlenným kruhům. Např. altropyranosid **26** poskytuje s EtONa směs epiminu **27** a oxazolinu **28** v poměru 2:1 s celkovým výtěžkem 81 %, zatímco AcONa poskytne oxazolin **28** s výtěžkem 84 % a jen stopy epiminu **27**¹⁴. Podobně derivát thiomočoviny **29** poskytne při refluxu v pyridinu thiazolin **30**, zatímco reflux v MeONa/EtOH poskytne epimin **31**¹⁵. Adicí MeOH na isokyanát **32** vzniká thiourethan **33**, který v přítomnosti MeONa cyklizuje na epimin **34**, zatímco v přítomnosti Et₃N vzniká thiazolin **35**¹⁶.



26

27

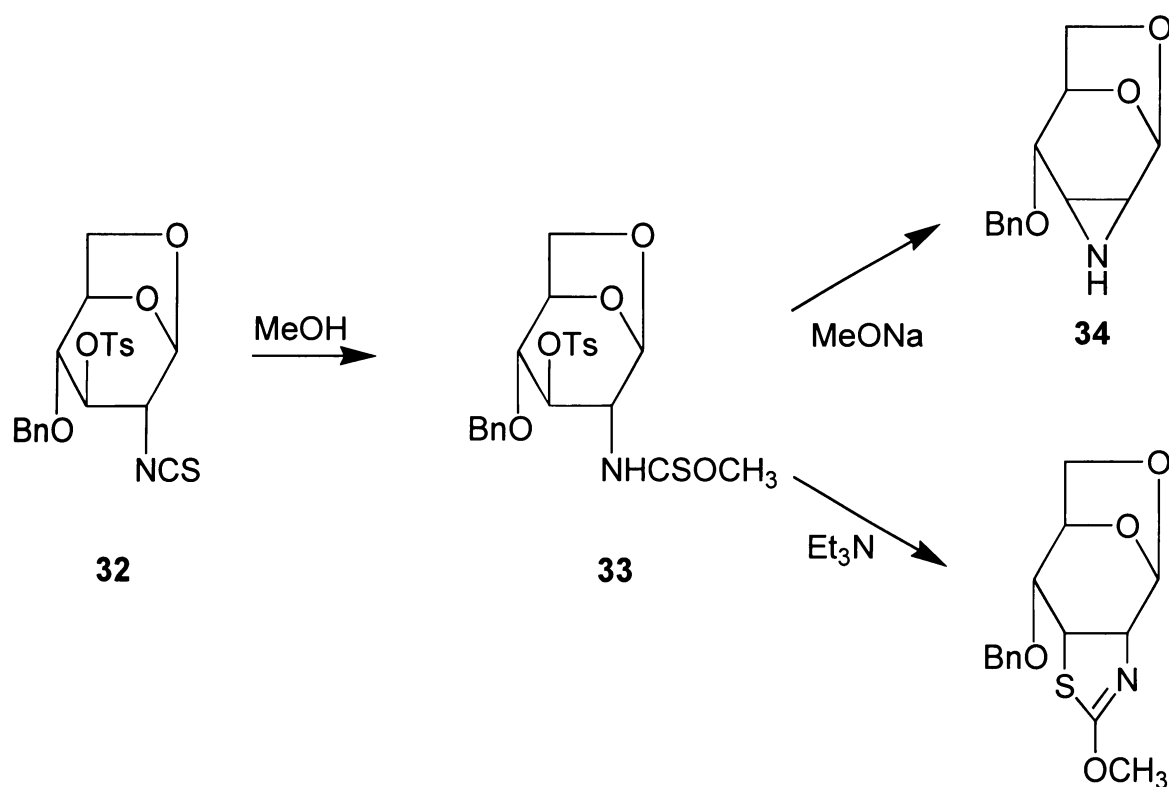
28



30

29

31



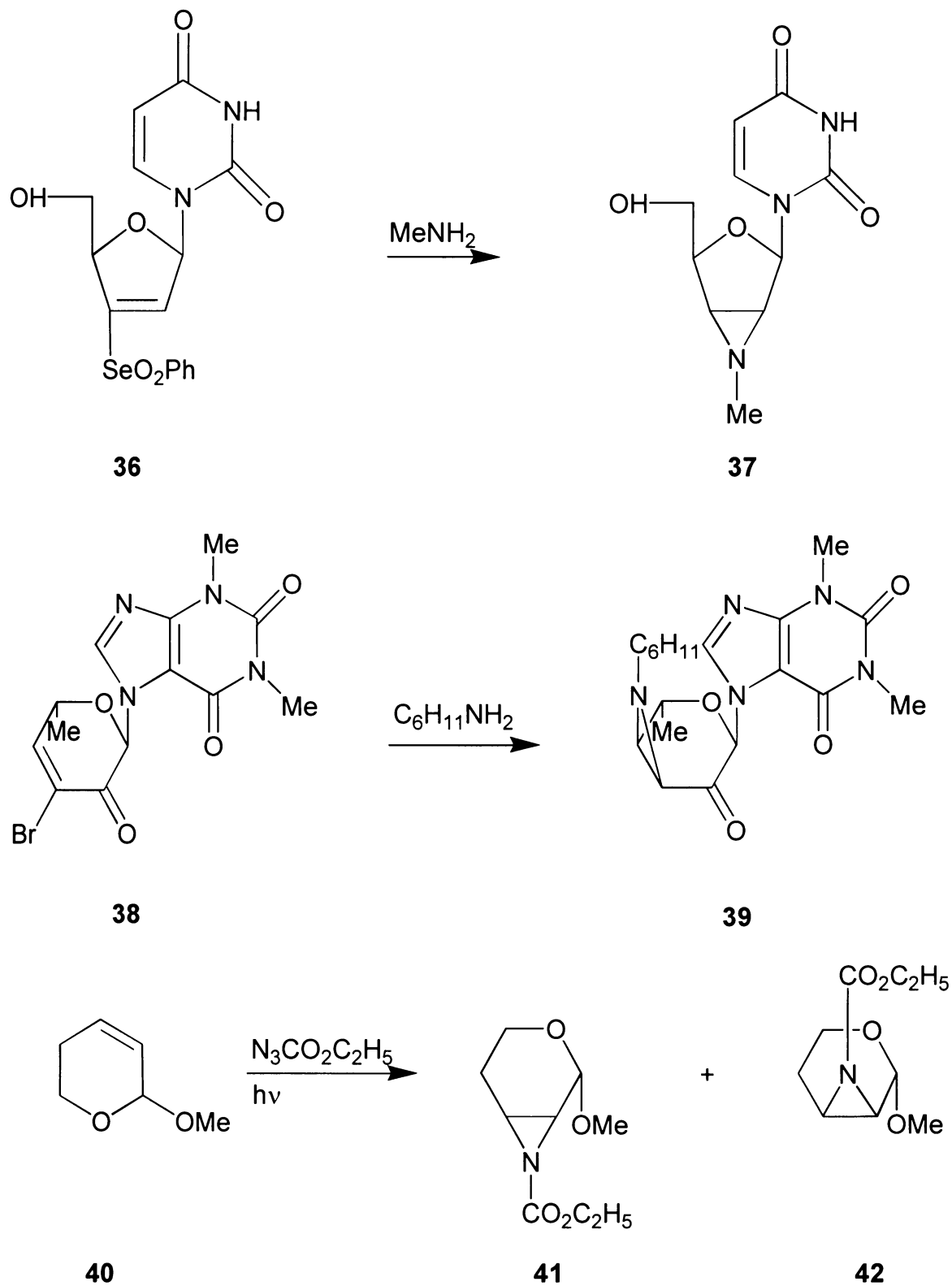
32

33

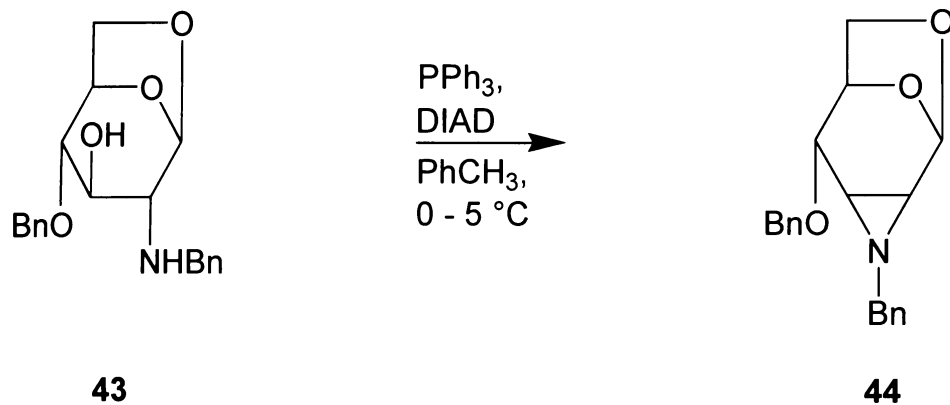
35

Z nenasycených cukrů lze připravit epiminy dvěma způsoby. První z nich začíná Michaelovou adicí aminu na dvojnou vazbu aktivovanou elektronakceptorní skupinou a poté dochází k tvorbě tříčlenného kruhu za odstoupení vhodné skupiny. Například derivát **36** reakcí s methylaminem poskytl epimin **37**¹⁷. Podobně bromketonukleosid **38** reakcí s cyklohexylaminem poskytne epimin **39**¹⁸. Druhý postup využívá adicí nitrenu (připraveného

fotolýzou ethyl-azidoformiátu) na dvojnou vazbu. Například nenasyčený cukr **40** poskytl epiminy **41** a **42** v poměru 13:87 (stereochemie adice je řízena axiální methoxyskupinou)¹⁹. Směsi stereoizomerů vznikají i v případě jiných dihydropyranů²⁰.



K přípravě aziridinů z *N*-alkyl a *N*-acyl 2-aminoalkoholů lze využít Mitsunobuovu reakci²¹, kterou byl mimo jiné z *N*-benzylaminoderivátu **43** působením PPh₃ a DIAD v suchém toluenu při teplotě 0 – 5 °C připraven epimin **44**²².



4.3. OTEVÍRÁNÍ EPIMINŮ NUKLEOFILY

Regioselektivita štěpení epiminů (obvykle probíhá S_N2 mechanismem^{23,24}) závisí na tom, do jaké míry je fixována židličková konformace šestičlenného kruhu. V případě dostatečné fixace konformace dochází k *trans*-diaxiálnímu štěpení²⁵ v souladu s Fűrstovým Plattnerovým pravidlem²⁶. V tranzitním stavu při *trans*-diaxiálním štěpení nukleofilem (Nu^-) totiž zůstává zachována výhodná židličková konformace, zatímco *trans*-diekvatoriální štěpení (popis je uveden z hlediska konfigurace produktů) probíhá přes málo výhodnou konformaci zkřížené vaničky (viz Schéma 1).

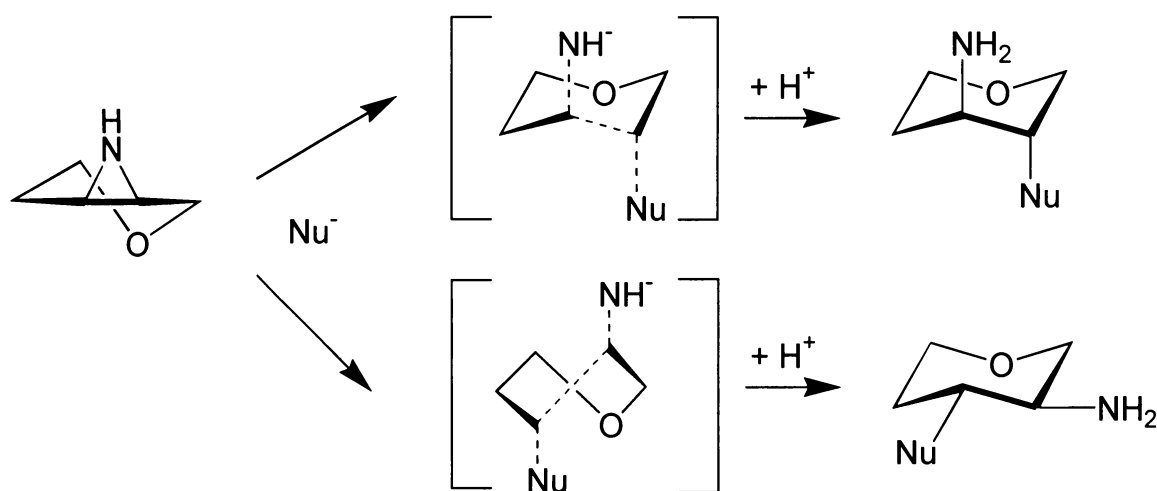
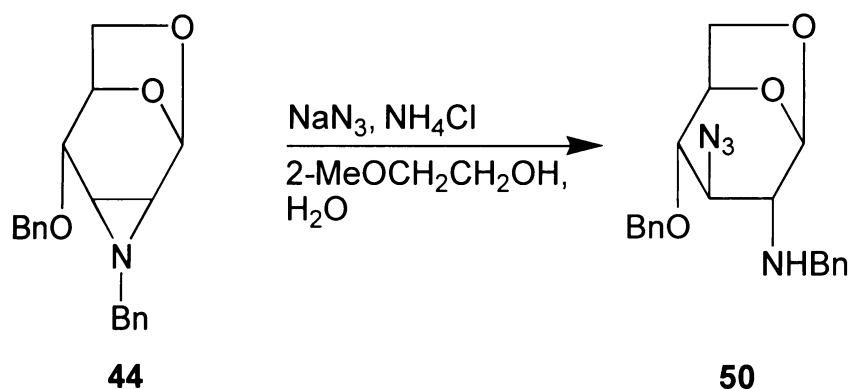
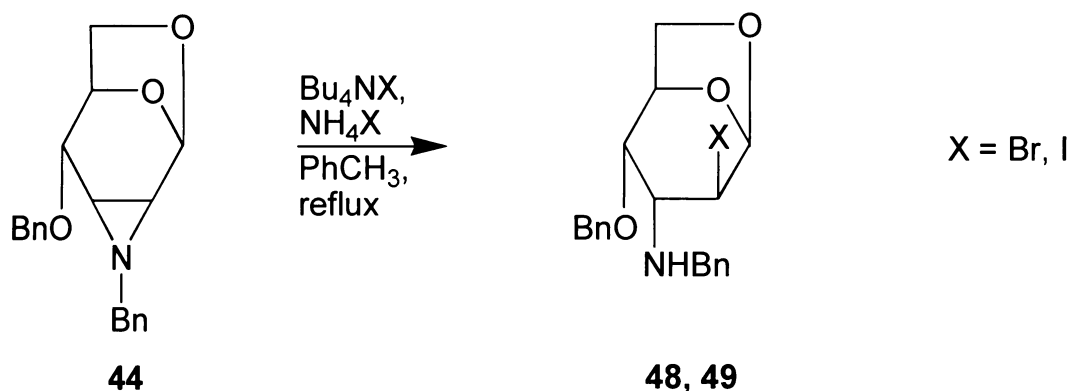
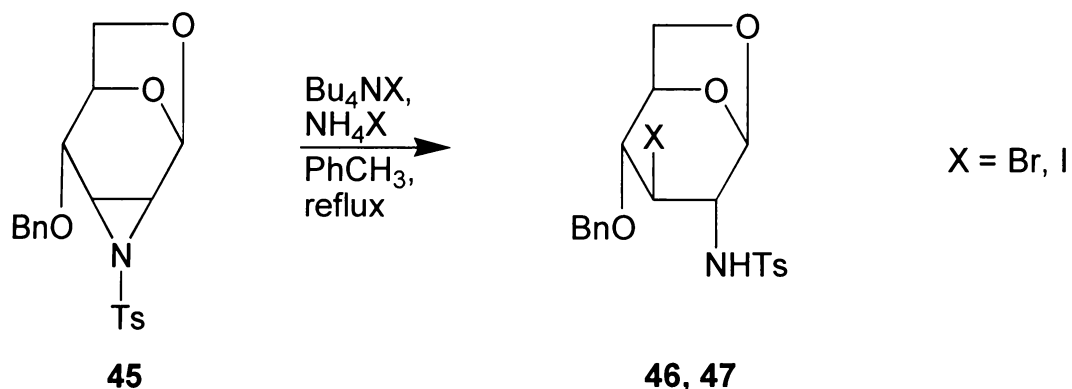


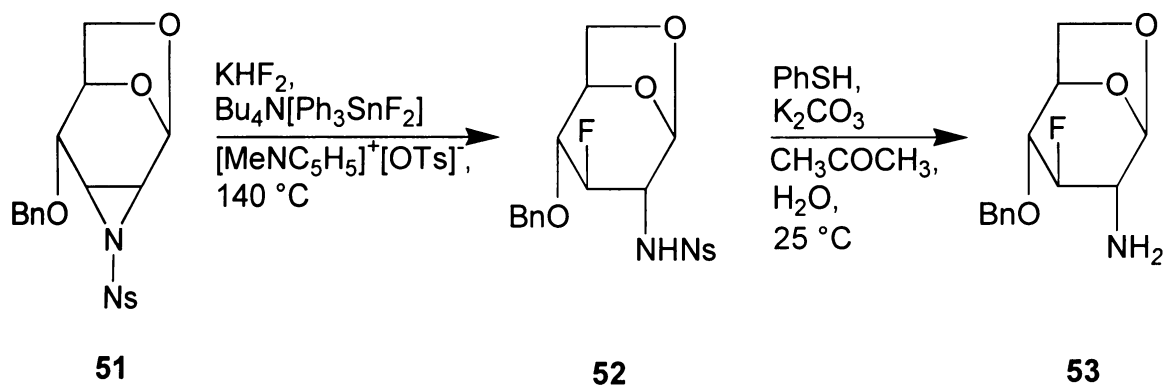
Schéma 1

Rychlost otvírání epiminů nukleofily závisí na elektronové hustotě v okolí epiminového dusíku. Elektronodorní skupiny nestabilizují záporný náboj na dusíku (který zde vzniká v procesu interakce s nukleofilem) a intermediát reakce zpětně cyklizuje na výchozí látku. Následně může vzniknout termodynamicky stářejší diekvatoriální izomer, tento proces ale vyžaduje delší reakční dobu a vyšší teplotu. Obecně otvírání epiminů nukleofily neprobíhá tak snadno jako u oxiranů. Epimin je obvykle potřeba aktivovat. Zavedení elektronakceptorní skupiny (sulfonyl, acyl, alkoxykarbonyl⁵), podobně jako protonizace²⁷, kvarternizace²⁸ nebo adice Lewisovy kyseliny²⁹ proto usnadňuje štěpení epiminu⁵ (obvykle za vzniku diaxiálního produktu). Například tosylovaný epimin **45** při refluxu v toluenu s Bu_4NX a NH_4X ($X = Br, I$) poskytl diaxiální brom - **46** nebo jod - **47** derivát, zatímco benzylovaný epimin **44** poskytl diekvatoriální brom - **48** nebo jod - **49** derivát³⁰. Pokud ovšem dochází k otvírání epiminu výborným nukleofilem, který je zároveň špatnou odstupující skupinou, je preferován diaxiální

produkt z důvodu nemožnosti zpětné cyklizace. Například benzylovaný epimin **44** působením NaN_3 a NH_4Cl ve směsi s $2\text{-MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ a H_2O poskytl diaxiální produkt **50**³⁰.



Otevírání aktivovaných (substituovaných elektronakceptorní skupinou – sulfonyl, acyl, alkoxykarbonyl^{31,32}) epiminů nukleofily lze využít k zavedení různých funkčních skupin do molekuly sacharidu, včetně velmi obtížně zaveditelného fluoru. Například nosylepimin **51** působením KHF_2 a $\text{Bu}_4\text{N}[\text{Ph}_3\text{SnF}_2]$ v *N*-methylpyridinium-tosylátu při $140\text{ }^\circ\text{C}$ poskytl fluorderivát **52**. Denosylace na fluoroaminocukr **53** byla snadno provedena účinkem PhSH a K_2CO_3 ve směsi aceton – voda při $25\text{ }^\circ\text{C}$ ³³.



Ns = 2-nitrobenzensulfonyl

Různé elektronakceptorní skupiny různě silně aktivují otevírání epiminového kruhu nukleofilem (záleží též na použitém nukleofilu). V případě, že elektronakceptorní skupina nedostatečně aktivuje otevírání epiminového kruhu nukleofilem, může dojít i k jejímu odtržení za vzniku volného epiminu. Například tosylepimin **54** působením NaN_3 poskytl očekávaný diaxiální produkt **55**, zatímco u acetylepiminu **56** došlo působením NaN_3 k odtržení méně aktivujícího acetylu (ve srovnání s tosylem) za vzniku volného epiminu **7** a kyseliny octové³⁴ (viz Schéma 2).

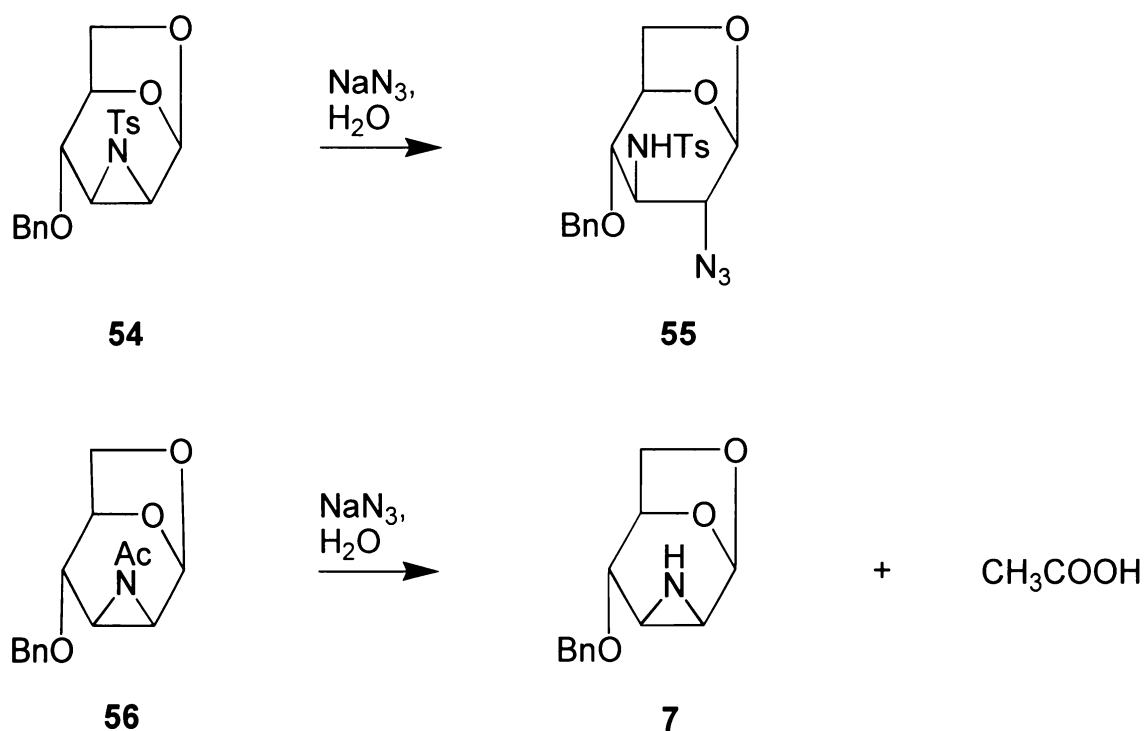


Schéma 2

Je tedy zřejmé, že reaktivita epiminů silně závisí na typu *N*-aktivujícího substituentu. Lze předpokládat, že reaktivita s různými nukleofily bude i u *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy ovlivněna substitucí v *p*-poloze (větší reaktivitu vůči nukleofilům lze očekávat u benzensulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy se substituenty se záporným indukčním efektem v *p*-poloze).

4.4. HAMMETTOVA ROVNICE

Hammettova rovnice³⁵ představuje nejdůležitější ze vztahů kvantifikující strukturu a reaktivitu. Lze ji použít u *m*-substituovaných a *p*-substituovaných derivátů benzenu a vyjadřuje vliv substituce v *m*-poloze nebo v *p*-poloze na reaktivitu (aktivační Gibbsovu energii) pro danou reakční sérii (*m*-série, *p*-série). Obvykle má tento tvar:

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \cdot \sigma$$

kde k_X je rychlostní konstanta reakce pro substituent X v *m*-poloze (u příslušné *m*-série) nebo v *p*-poloze (u příslušné *p*-série), k_H je rychlostní konstanta reakce pro nesubstituovaný derivát ρ je konstanta pro danou reakční sérii vyjadřující, do jaké míry je pro danou reakční sérii vhodné prostřednictvím substituentu X dodávat (záporná hodnota ρ konstanty) elektrony do reakčního centra, respektive odčerpávat (kladná hodnota ρ konstanty) z reakčního centra. σ je parametr pro daný substituent X vyjadřující jeho elektronické (indukční, mezomerní) efekty na reakční centrum. Substituenty s kladnou hodnotou σ snižují elektronovou hustotu na reakčním centru. Substituenty se zápornou hodnotou σ zvyšují elektronovou hustotu na reakčním centru.

Hodnoty σ parametrů získal Hammett ze standardní reakční série ($\rho = 1$), za kterou zvolil disociaci *m*-substituovaných benzoových kyselin (standardní *m*-série) a *p*-substituovaných benzoových kyselin (standardní *p*-série), protože hodnoty disociačních konstant *m*-substituovaných a *p*-substituovaných benzoových kyselin ve vodě při teplotě 25 °C z velkého množství přesných experimentálních dat stanovil Dippy se spolupracovníky³⁶. Hodnoty σ parametrů pro vybrané *p*-substituenty (σ_x) využitě při zkoumání studia reaktivity *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy jsou uvedeny v Tabulce 1³⁵.

Tabulka 1

<i>p</i> -substituent	σ_x
CH ₃	– 0,17
NO ₂	0,78
OCH ₃	– 0,27
Cl	0,23
Br	0,23

Později byly σ parametry korigovány pro různé typy reakcí. Došlo k zavedení dalších parametrů:

- σ^0 , které mohou být definovány jako efekt substituce v *m*-/*p*-poloze na disociaci *m*-substituovaných a *p*-substituovaných fenylacetových kyselin³⁷
- σ^+ – pro elektrofilní reakce³⁸
- σ^- – pro nukleofilní reakce³⁹
- σ^\cdot – pro radikálové reakce⁴⁰

Pokud je reakční centrum více vzdáleno od *m*-/*p*-substituovaného benzenového jádra a nemůže se uplatnit mezomerní efekt, je reaktivita reakčního centra ovlivněna jen indukčním efektem substituentu v *m*-/*p*-poloze a hodnota ρ konstanty bývá menší než 1 (menší ovlivnění reakčního centra substitucí v *m*-/*p*-poloze). Chapman, Lee a Shorter získali hodnotu $\rho = 0,63$ u reakce *m*-substituovaných fenylacetových kyselin s diazomethanem v *t*-BuOH při teplotě 30 °C (viz Schéma 3⁴¹). Fuchs a Caputo u alkalické hydrolyzy ethylesterů *m*-substituovaných β -fenylpropionových kyselin v 87,8%ním ethanolu při teplotě 30 °C získali hodnotu $\rho = 0,63$ (viz Schéma 4), zahrnutí ethylesterů *p*-substituovaných β -fenylpropionových kyselin do studie alkalické hydrolyzy v 87,8%ním ethanolu při teplotě 30 °C (viz Schéma 5) poskytlo $\rho = 0,59$ ⁴². Yukawa, Tsuno a Sawada při studiu hydrolyzy *m*-substituovaných ethylfenylacetátů (viz Schéma 6) a *p*-substituovaných ethylfenylacetátů (viz Schéma 7) ve vodném roztoku NaOH v 60%ním acetonu při teplotě 25 °C získali hodnotu $\rho = 0,98$ ³⁷.

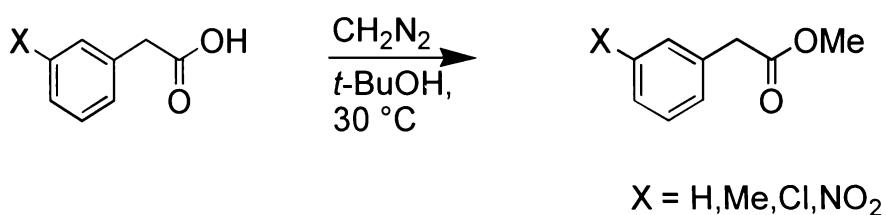
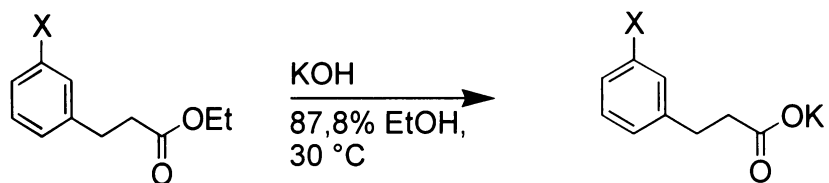
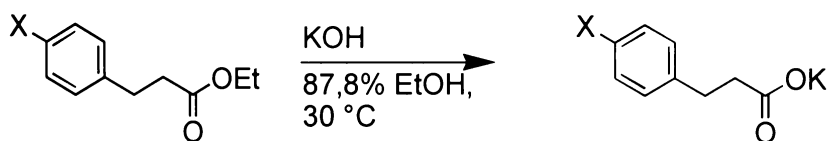


Schéma 3



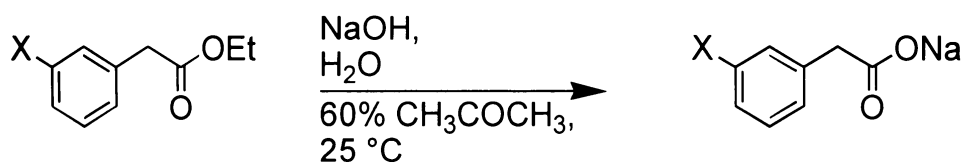
X = H, Cl, F, Me, MeO, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂

Schéma 4



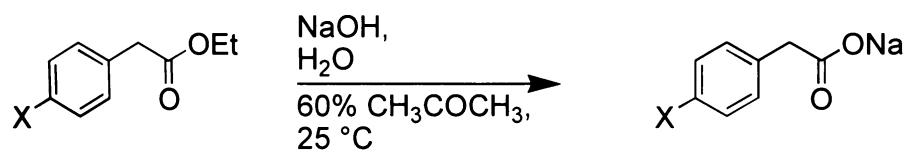
X = H, Cl, F, Me, MeO, EtO, NH₂, N(CH₃)₂, NO₂

Schéma 5



X = H, F, Cl, Br, Me, Ac, NO₂

Schéma 6



X = H, F, Cl, Br, Me, Et, i-Pr, t-Bu, Ph, MeO, MeS, PhO, Ac, NO₂

Schéma 7

5. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

5.1. Obecný úvod

Teploty tání byly stanoveny na Koeplerově vyhřívaném stolku a nebyly korigovány. Optické rotace byly naměřeny na automatickém polarimetru Autopol III (Rudolph Research) při teplotě 25 °C. ^1H , ^{13}C a ^{19}F NMR spektra byla naměřena na FT NMR spektrometru Varian INOVA 400 (400 MHz pro jádra ^1H , 100 MHz pro jádra ^{13}C a 376,3 MHz pro jádra ^{19}F) při teplotě 25 °C za použití TMS jako vnitřního standardu. Pro strukturní přiřazení signálů jader byla použita 2D technika H-H COSY. MS-ESI spektra byla měřena na přístroji Bruker ESQUIRE 3000 a vzorky byly rozpuštěny v MeOH.

Tenkvrstvá chromatografie byla prováděna na komerčních deskách fy MERCK DC Alufolien se silikagelem Kieselgel F₂₅₄. Látky byly detekovány pomocí UV při 254 nm a buď postříkáním roztokem anisaldehydu v kyselině sírové a zahřátím, nebo postříkáním roztokem PMA a zahřátím. Soustavy rozpouštědel použité na vyvíjení TLC desek byly: S₁ – petrolether – diethylether 1:1; S₂ – hexan – ethylacetát 3:2; S₃ – ethylacetát; S₄ – hexan – ethylacetát 3:1. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu fy MERCK (63 – 200 μm).

Roztoky byly odpařovány na vakuové rotační odparce při teplotách v rozmezí 25 °C až 70 °C (obvykle 40 °C).

Čistota a sušení rozpouštědel: aceton byl destilován z P₂O₅; toluen byl sušen destilací ze sodíku; ether byl sušen stáním se sodíkem a destilací z LAH; methanol byl sušen hořčíkem a destilován; pyridin byl komerční (absolutní, Fluka); tetrahydrofuran byl destilován z LAH.

PhSO₂Cl byl čištěn extrakcí NaHCO₃ (5%), extrakt byl promyt H₂O (50 ml) a vysušen MgSO₄, vakuová destilace s následným vysušením v exsikátoru nad P₂O₅ poskytla čistý PhSO₂Cl. Ostatní sulfonylchloridy byly komerční (Aldrich, Fluka).

5.2. Příprava benzylovaného azidosylátu 1,6-anhydro- β -D-glukopyranosy 61

5.2.1. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-glukopyranosy (58)

Příprava byla provedena paralelně dvakrát. V 1. přípravě 1,6:3,4-dianhydro-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (**57**) (1,3895 g ; 4,66 mmol) byla smíchána s BnOH (2 ml, 19,33 mmol) a suchým PhCH₃ (5 ml). Směs byla za míchání zahřáta na 100 °C do rozpuštění, po ochlazení na laboratorní teplotu byla za katalýzy Et₂O.BF₃ (3 kapky přidané postupně) míchána při teplotě 70 °C do vymizení výchozí látky (průběžně monitorováno na TLC v S₁) (3 – 4 dny). Poté byla směs odpařena na RVO s PhCH₃ (4 x 5 ml) a rekrystalizace vzniklého medu ze směsi aceton – bezvodý ether poskytla produkt. Ve 2. přípravě 1,6:3,4-dianhydro-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (**57**) (10,4177 g ; 34,92 mmol) byla smíchána s BnOH (11 ml ; 106,34 mmol) a suchým PhCH₃ (50 ml). Směs byla za míchání zahřáta na 100 °C do rozpuštění, po ochlazení na laboratorní teplotu byla za katalýzy Et₂O.BF₃ (několikrát 0,35 ml) míchána při teplotě 70 °C do vymizení výchozí látky (průběžně monitorováno na TLC v S₁) (3 – 4 dny). Poté byla směs odpařena na RVO s PhCH₃ (4 x 25 ml) a rekrystalizace vzniklého medu ze směsi aceton – bezvodý ether poskytla produkt. Dohromady bylo získáno 12,3010 g (76 % teorie) bílé krystalické látky o t.t. 101 °C (literatura⁴³ uvádí 126 – 127 °C). Pomocí ¹H NMR spektra byla prokázána struktura a stopové znečištění benzylalkoholem, již dříve popsaná látka byla bez dalšího přečištění vzata do další reakce.

5.2.2. Příprava 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosy (59)

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-glukopyranosa (**58**) (11,3007 g ; 27,80 mmol) byla rozpuštěna v CHCl₃ (127 ml), poté byl za chlazení během tří minut přidán čerstvě připravený roztok MeONa v MeOH, který byl připraven rozpuštěním Na (2,8 g ; 121,74 mmol) v MeOH (64,5 ml ; 1600 mmol). Směs byla míchána za laboratorní teploty 1 hodinu do zreagování výchozí látky (monitorováno na TLC v S₂). Poté byla směs nalita na H₂O (450 ml), byl odfiltrován NaOTs a vodná fáze byla extrahována CHCl₃ (3 x 100 ml). Spojené extrakty byly vysušeny MgSO₄, poté k nim byl přilít CHCl₃ (50 ml) a byly extrahovány H₂O (150 ml) a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Ze surového produktu bylo odebráno 1,3961 g na rekrystalizaci ze směsi bezvodý ether – petrolether a zbylých 7,0937 g surového produktu bylo vzato do další reakce. Rekrystalizací bylo získáno 0,2686 g bílé

krystalické látky o t.t. 56 °C (literatura⁴⁴ uvádí 64 °C). Struktura produktu byla potvrzena ¹H NMR spektrem.

5.2.3. Příprava 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glukopyranosy (60)

Surová 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-benzyl-β-D-mannopyranosa (**59**) (7,0937 g) byla rozpuštěna v 2-MeOCH₂CH₂OH (70 ml), poté byl přidán NaN₃ (5,9752 g ; 91,91 mmol), NH₄Cl (5,5915 g ; 104,53 mmol) a byla přilita H₂O (40 ml). Směs byla zahřívána při 110 °C do rozpuštění reaktantů (žlutý roztok), poté byla teplota zvýšena na 120 °C a zahřívání při této teplotě pokračovalo po dobu 21 hodin do zreagování výchozí látky (průběžně monitorováno na TLC v S₂). Reakční směs byla poté odpařena na RVO. K odparku byl přilít CHCl₃ (150 ml), směs byla vysušena MgSO₄ a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Ke směsi byl přilít aceton (100 ml) a bylo přidáno aktivního uhlí (2 lžičky) a směs byla míchána přes noc. Aktivní uhlí bylo poté odsáto přes vrstvu křemeliny a aceton byl odpařen na RVO. Rekrystalizace ze směsi aceton – ethanol – voda poskytla hlavní podíl produktu, matečný louh byl odpařen na RVO, vzniklý olej byl rozpuštěn v EtOH (30 ml), byl přidán silikagel (15 g) a EtOH byl odpařen na RVO. Chromatografie v EtOAc na koloně se silikagelem (120 g) poskytla po odpaření ethylacetátu druhý podíl produktu. Dohromady bylo získáno 3,7822 g (49 % teorie, počítáno na tosylderivát **58**) bílé krystalické látky o t.t. 100 °C (literatura⁷ uvádí 102 – 105 °C). Struktura produktu byla potvrzena ¹H NMR spektrem.

5.2.4. Příprava 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl-β-D-glukopyranosy (61)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-β-D-glukopyranosa (**60**) (3,6642 g ; 13,21 mmol) byla rozpuštěna v suchém pyridinu (21 ml ; 260,65 mmol). Poté byl po částech přidán TsCl (7,55 g ; 39,60 mmol) . Směs byla následně zahřívána při teplotě 80 °C po dobu 21 hodin do zreagování výchozí látky (monitorováno na TLC v S₃). Reakční směs byla potom nalita na 400 ml drceného ledu a baňka byla promyta CH₃COCH₃ (50 ml), surový produkt byl odsát a poté rozpuštěn v acetonu (100 ml), po přidání aktivního uhlí (2 lžíce) byla směs 30 minut míchána. Aktivní uhlí bylo odsáto přes vrstvu křemeliny a aceton byl odpařen na RVO. Rekrystalizace ze směsi aceton – ethanol – voda poskytla produkt. Bylo získáno 4,8817 g (86 % teorie) bílé krystalické látky o t.t. 98 – 99 °C (literatura⁷ uvádí 101 – 102,5 °C). Struktura produktu byla potvrzena ¹H NMR spektrem.

5.3. Příprava sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy

5.3.1. Obecná procedura

5.3.1.1. Příprava 2,3-epiminu 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy **34**

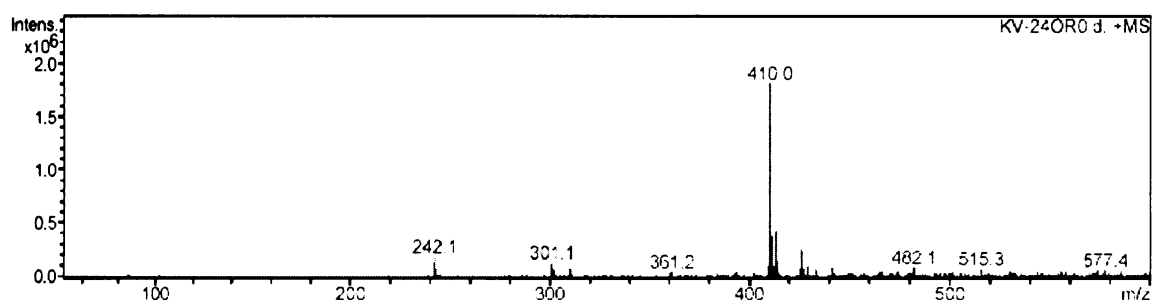
1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**) (2,32 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (13 ml), poté byl přisypán NaBH₄ (4,64 mmol) a reakční směs byla za laboratorní teploty míchána do zreagování výchozí látky (průběžně monitorováno na TLC v S₂ nebo S₄) (2 – 3 dny), v případě nezreagování reaktantu byl přidán čerstvý NaBH₄ (0,1 – 0,2 g), po zreagování azidotosylátu byl přidán suchý MeOH (2 ml) a směs byla zahřívána při 80 °C přes noc. K reakční směsi byla přisypána křemelina (25 ml) a byl přilít MeOH (20 ml), který byl poté odpařen na RVO. Odparek byl extrahován CHCl₃ (4 x 100 ml) povařením při 80 °C 15 minut, chloroformové extrakty byly sušeny MgSO₄, poté bylo sušidlo odsáto filtrací přes 0,5 cm vrstvu křemeliny. Odpaření CHCl₃ na RVO poskytlo olejovitý meziprodukt (epimin 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy **34**). Pokud žlutý olej obsahoval bílé zbytky boritých solí či křemeliny, byl přečištěn mícháním za laboratorní teploty s EtOAc (200 ml), vzniklý roztok byl zfiltrován přes skládaný filtr, ethylacetát byl odpařen na RVO a olejovitý meziprodukt byl sušen evakuací 30 minut v exsikátoru nad P₂O₅. Z důvodu malé stability a dostatečné čistoty meziprodukt nebyl čištěn chromatograficky, ale byl vzat do dalších reakcí.

5.3.1.2. Sulfonylace 2,3-epiminu 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy **34**

Epimin **34** (100 mmol) byl rozpuštěn v suchém THF (10 ml), vzniklý roztok byl ochlazen na -40 až -20 °C a následně byl přidán Et₃N (150 mmol) a roztok sulfonylchloridu (150 – 750 mmol) v THF (5 ml). Reakční směs byla míchána 1 hodinu při teplotě -40 až -20 °C, a následně za laboratorní teploty do zreagování výchozího epiminu (průběžně monitorováno na TLC v S₂) (0,5 – 1 h). Poté byla reakční směs nalita na 100 ml drceného ledu a ponechána v lednici přes noc a následně extrahována CHCl₃ (3 x 20 ml). Spojené extrakty byly promyty HCl (20 ml 5%), NaHCO₃ (20 ml 5%), H₂O (20 ml) a vysušeny Na₂SO₄. Odpaření chloroformu na RVO a rekrystalizace ze směsi aceton – bezvodý ether – petrolether poskytla produkt.

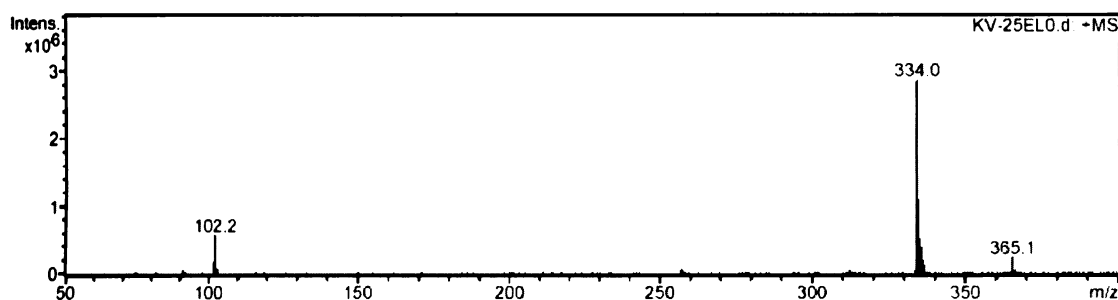
5.3.2. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-toluensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (45)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**) (1,0083 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,1910 g ; 5,05 mmol) dle obecné procedury⁷ poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,1620 g) reakcí s TsCl (0,4544 g ; 2,38 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) dle obecné procedury za 1 hodinu nezreagoval, po ohřátí na laboratorní teplotu byla reakční směs míchána ještě po dobu 1 hodiny, než byla nalita na 100 ml drceného ledu a dána do lednice přes noc. Vykrytalovaný produkt byl odsát a rekrystalován ze směsi aceton – bezvodý ether – petrolether. Bylo získáno 0,0872 g (35 % teorie, počítáno na azidotosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 203 – 205 °C (literatura⁷ uvádí 204 – 206 °C), $[\alpha]_{20}^D = 119,3$ (c = 0,22 ; chloroform). Struktura produktu byla potvrzena ¹H a ¹³C NMR spektrem. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu [M + Na] = 410, C₂₀H₂₁NO₅S + Na = 410.



5.3.3. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-methansulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (62)

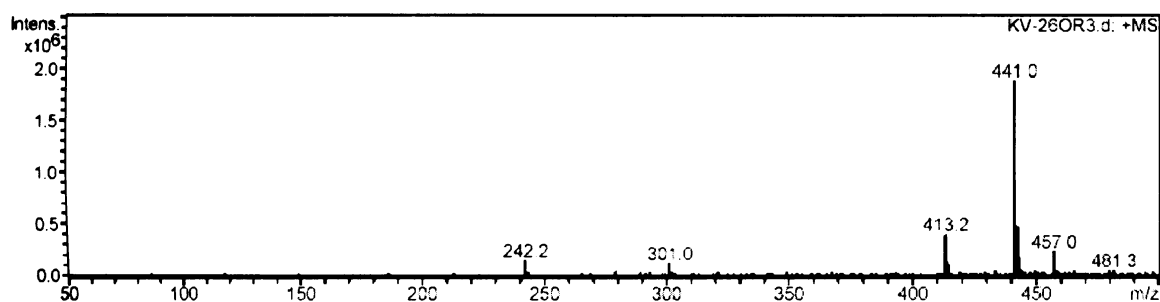
1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**) (1,0083 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,1910 g ; 5,05 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,1830 g) reakcí s MsCl (0,3 ml ; 3,86 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,1840 g (82 % teorie, počítáno na azidotosylát **61**) nekrytalizující látky ve formě tuhé pěny, $[\alpha]_{20}^D = 55,1$ (c = 0,25 ; chloroform). ¹H a ¹³C NMR spektrum je uvedeno v příloze. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu [M + Na] = 334, C₁₄H₁₇NO₅S + Na = 334.



5.3.4. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*o*-nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (51)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (61)

(1,0083 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,1910 g ; 5,05 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,2492 g) reakcí s *o*-NsCl (0,3824 g ; 1,73 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,2512 g (61 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 144 – 146 °C (literatura⁴⁵ uvádí 59 – 62 °C, pravděpodobně jde o chybný údaj), $[\alpha]_{20}^D = 105,6$ ($c = 0,32$; chloroform). Struktura produktu byla potvrzena ¹H a ¹³C NMR spektrem. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu $[M + Na] = 441$, C₁₉H₁₈N₂O₇S + Na = 441.

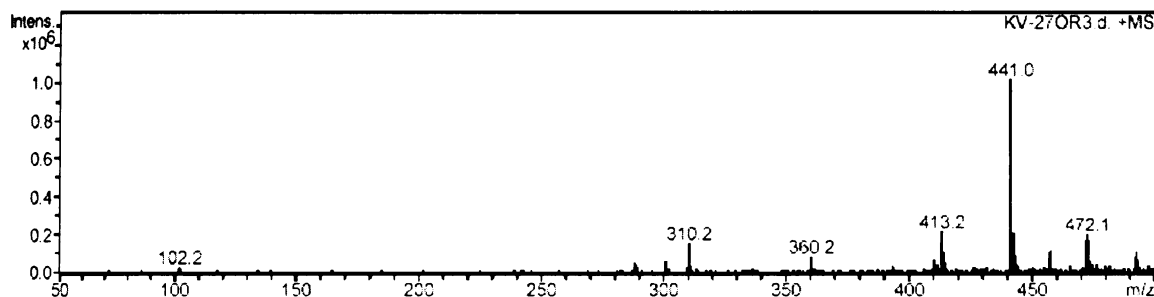


5.3.5. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*m*-nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (63)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (61)

(1,0086 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,1935 g ; 5,11 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,1686 g) reakcí s *m*-NsCl (0,3365 g ; 1,52 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt.

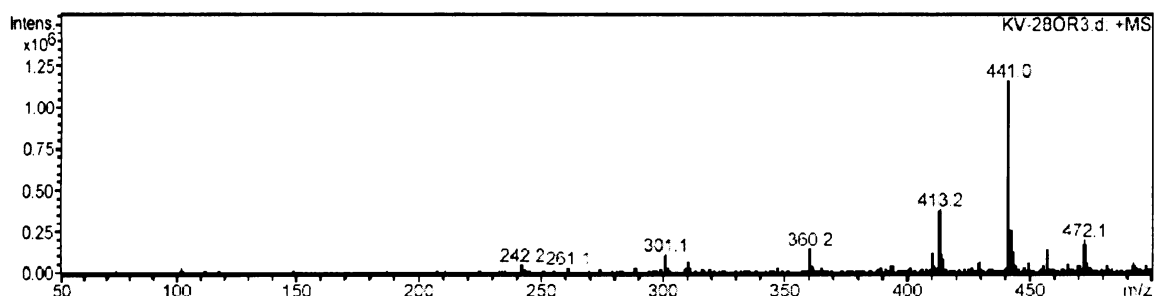
Bylo získáno 0,1300 g (46 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 186 – 188 °C, $[\alpha]_{20}^D = 88,5$ ($c = 0,31$; chloroform). ^1H a ^{13}C NMR spektrum je uvedeno v příloze. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu $[\text{M} + \text{Na}] = 441$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{Na} = 441$.



5.3.6. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N-p*-nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (**64**)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**)

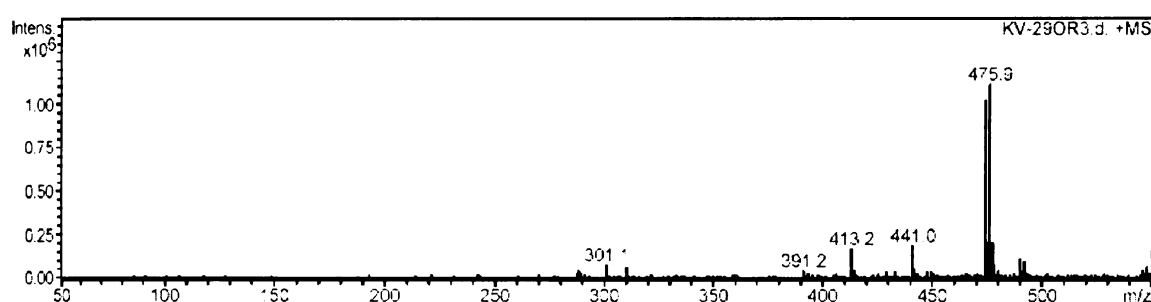
(1,0086 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH_4 (0,1935 g ; 5,11 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl_3 (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl_3 byl odpařen na RVO. Odparek (0,2110 g) reakcí s *p*-NsCl (0,3446 g ; 1,55 mmol) a Et_3N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,1253 g (35 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 208 – 209 °C, $[\alpha]_{20}^D = 106,5$ ($c = 0,24$; chloroform). ^1H a ^{13}C NMR spektrum je uvedeno v příloze. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu $[\text{M} + \text{Na}] = 441$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{Na} = 441$.



5.3.7. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N-p*-brombenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (**65**)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**)

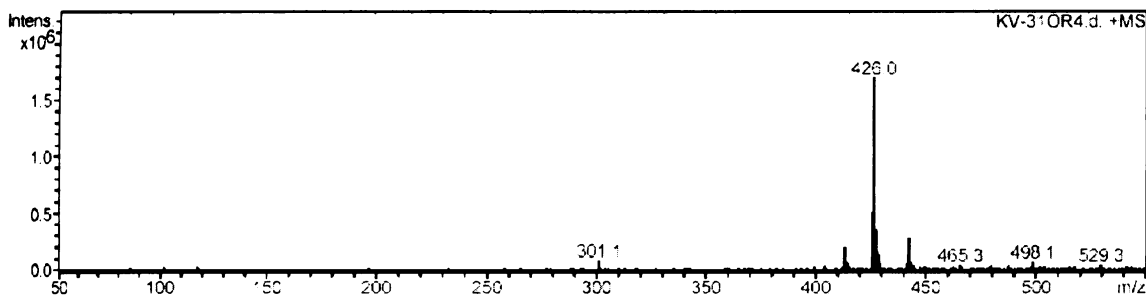
(1,0086 g ; 2,34 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,1935 g ; 5,11 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (30 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,2042 g) reakcí s *p*-BrC₆H₄SO₂Cl (0,4132 g ; 1,62 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,1937 g (52 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 183 – 185 °C, $[\alpha]_{20}^D = 105,6$ (c = 0,32 ; chloroform). ¹H a ¹³C NMR spektrum je uvedeno v příloze. Elementární analýza: pro C₁₉H₁₈BrNO₅S (452,3) vypočteno 50,45 % C, 4,01 % H, 17,67 % Br, 3,10 % N a nalezeno 50,59 % C, 4,00 % H, 17,55 % Br, 3,15 % N. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu [M + Na + H] = 476, C₁₉H₁₈BrNO₅S + Na + H = 476.



5.3.8. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N-p*-methoxybenzensulfonyl-epimino)- β -D-allopyranosy (**66**)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**)

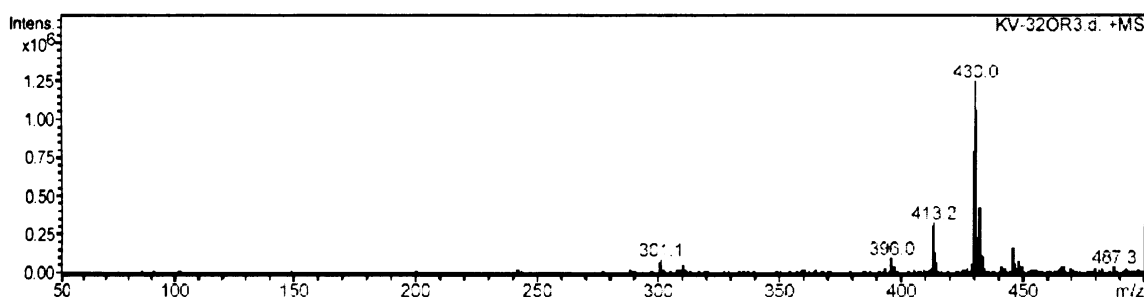
(1,5003 g ; 3,48 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,4981 g ; 13,17 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (40 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,1798 g) reakcí s *p*-MeOC₆H₄SO₂Cl (0,3434 g ; 1,66 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,1889 g (61 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 163 °C, $[\alpha]_{20}^D = 114,9$ (c = 0,27 ; chloroform). ¹H a ¹³C NMR spektrum je uvedeno v příloze. Elementární analýza: pro C₂₀H₂₁NO₆S (403,5) vypočteno 59,54 % C, 5,25 % H, 3,47 % N a nalezeno 59,65 % C, 5,22 % H, 3,54 % N. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu [M + Na] = 426, C₂₀H₂₁NO₆S + Na = 426.



5.3.9. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-chlorbensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (67)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (61)

(1,5003 g ; 3,48 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,4981 g ; 13,17 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (40 ml), pro přípravu produktu bylo odebráno 10 ml roztoku a CHCl₃ byl odpařen na RVO. Odparek (0,2085 g) reakcí s *p*-ClC₆H₄SO₂Cl (0,2819 g ; 1,34 mmol) a Et₃N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt. Bylo získáno 0,1584 g (44 % teorie, počítáno na azidosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 180 – 182 °C, $[\alpha]_{20}^D = 102,5$ (c = 0,24 ; chloroform). ¹H a ¹³C NMR spektrum je uvedeno v příloze. Elementární analýza: pro C₁₉H₁₈ClNO₅S (407,9) vypočteno 55,95 % C, 4,45 % H, 8,69 % Cl, 3,43 % N a nalezeno 55,92 % C, 4,41 % H, 8,68 % Cl, 3,50 % N. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu [M + Na - H] = 430, C₁₉H₁₈ClNO₅S + Na - H = 430.

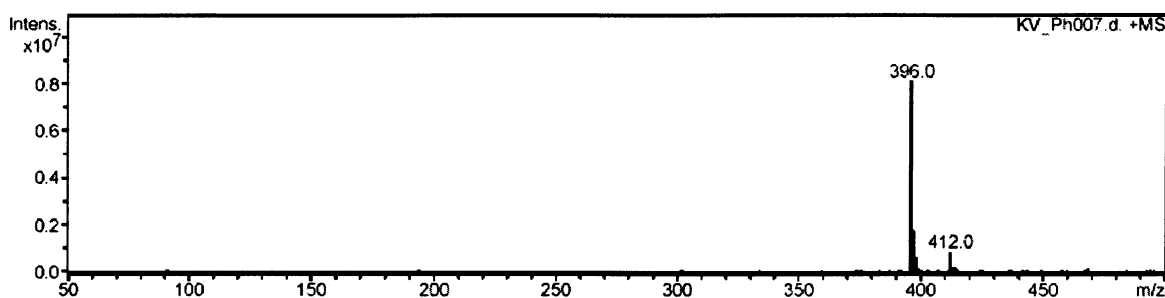


5.3.10. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-bensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (68)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (61)

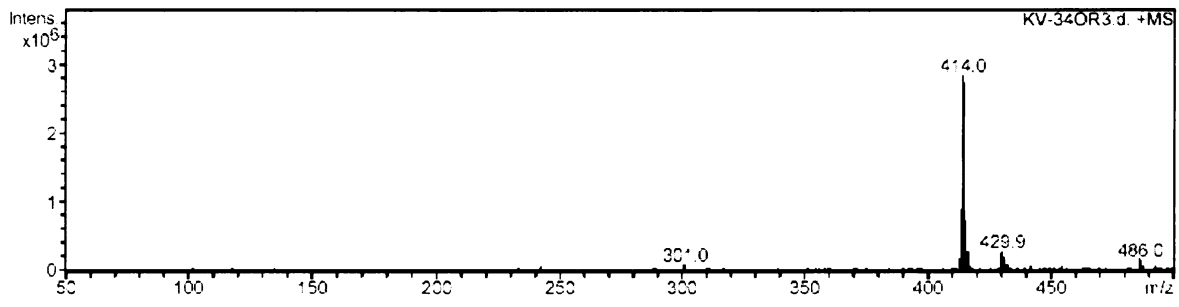
(1,5003 g ; 3,48 mmol) reakcí s NaBH₄ (0,4981 g ; 13,17 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který byl rozpuštěn v CHCl₃ (40 ml), pro přípravu produktu bylo

odebráno 2 x 10 ml roztoku a CHCl_3 byl odpařen na RVO. Odparek 1 (0,1770 g) reakcí s PhSO_2Cl (0,4642 g ; 2,63 mmol) a Et_3N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury produkt, odparek 2 (0,2546 g) reakcí s PhSO_2Cl (0,5092 g ; 2,88 mmol) a Et_3N (0,2 ml ; 1,43 mmol) poskytl dle obecné procedury s rekrystalizací ze směsi ethylacetát – petrolether produkt. Dohromady bylo získáno 0,2903 g (42 % teorie, počítáno na azidotosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 122 – 127 °C, $[\alpha]_{20}^D = 129,0$ (c = 0,20 ; chloroform). ^1H a ^{13}C NMR spektrum je uvedeno v příloze. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu $[\text{M} + \text{Na}] = 396$, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{S} + \text{Na} = 396$.



5.3.11. Příprava 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-fluorbenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosy (**69**)

1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosa (**61**) (0,9945 g ; 2,30 mmol) reakcí s NaBH_4 (0,3745 g ; 9,90 mmol) dle obecné procedury poskytla olej epiminu **34**, který reakcí s *p*- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,7752 g ; 3,98 mmol) a Et_3N (0,55 ml ; 3,95 mmol) dle obecné procedury za 1 hodinu nezreagoval, po ohřátí na laboratorní teplotu byla reakční směs míchána ještě po dobu 30 minut, než byla dále zpracovávána dle obecné procedury. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát – petrolether poskytla produkt. Bylo získáno 0,4201 g (47 % teorie, počítáno na azidotosylát **61**) bílé krystalické látky o t.t. 143 – 147 °C, $[\alpha]_{20}^D = 109,3$ (c = 0,32 ; chloroform). ^1H , ^{13}C a ^{19}F NMR spektrum je uvedeno v příloze. Elementární analýza: pro $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S}$ (391,4) vypočteno 58,30 % C, 4,64 % H, 4,85 % F, 3,58 % N a nalezeno 58,50 % C, 4,85 % H, 4,91 % F, 3,41 % N. MS-ESI analýza prokázala přítomnost iontu $[\text{M} + \text{Na}] = 414$, $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FNO}_5\text{S} + \text{Na} = 414$.



5.4. Studium reaktivity *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituentu v *p*-poloze

5.4.1. Ověření optimální teploty pro studii reaktivity

Odvážené množství sulfonylepiminu **45**, **66** a **69** bylo rozpuštěno v BnNH₂ (50 μl) a zahříváno při 140 °C po dobu 4 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl vzniklý roztok rozpuštěn v CHCl₃ (1 ml), BnNH₂ byl extrahován HCl (0,5 ml 5%), chloroformová vrstva byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena do sucha na RVO. U odparku bylo změřeno ¹H NMR spektrum. Integrací signálů vodíků H-1 reaktantu a produktu byl získán jejich molární poměr. Navážky (n) *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů v závislosti na substituci v *p*-poloze (viz Schéma 8) na reakční dobu 4 hodiny, signály vodíků H-1 reaktantu (r) a produktu (p) a jejich molární poměr (r/p) jsou uvedeny v Tabulce 2.

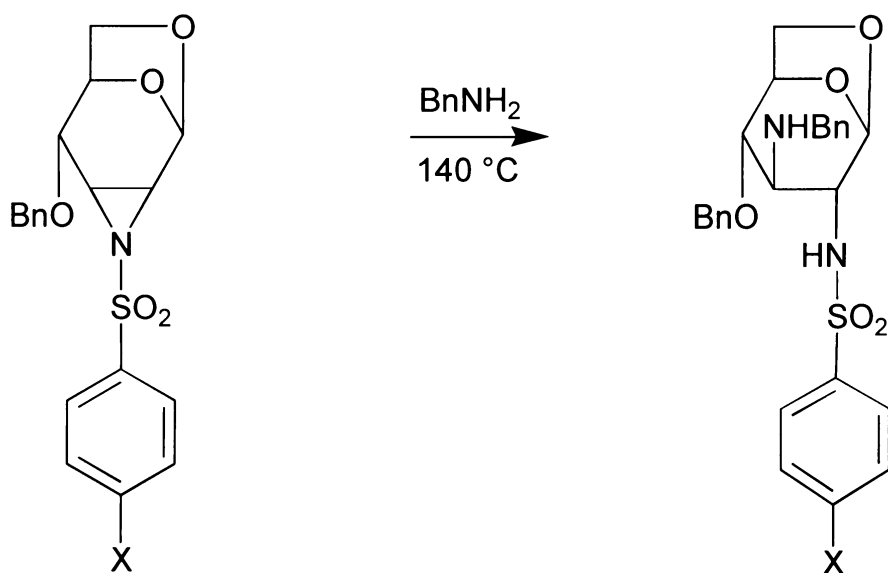


Schéma 8

Tabulka 2

X	n (mg)	H-1(r) (ppm)	H-1(p) (ppm)	r/p
Me	28,3	5,54	5,29	stanovitelný
MeO	28,4	5,56	5,18	stanovitelný
F	29,4	5,56	směs produktů	nestanoven

5.4.2. Vlastní studie reaktivity

Odvážené množství sulfonylepiminu **45** a **64 – 68** bylo rozpuštěno v BnNH₂ (50 µl) a zahříváno při 140 °C po dobu 20 minut, 1 hodiny, 3 hodin a 5 hodin (neplatí pro nosylepimin **64**). Po ochlazení na laboratorní teplotu byl vzniklý roztok rozpuštěn v CHCl₃ (1 ml), BnNH₂ byl extrahován HCl (0,5 ml 5%), chloroformová vrstva byla vysušena Na₂SO₄ a odpařena do sucha na RVO. U odparku bylo změřeno ¹H NMR spektrum. Integrací signálů vodíků H-1 reaktantu a produktu byl získán jejich molární poměr. Navážky (n) *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů v závislosti na substituci v *p*-poloze na danou reakční dobu (viz Schéma 8) jsou uvedeny v Tabulce 3, signály vodíků H-1 reaktantu a produktu a jejich molární poměr jsou uvedeny v Tabulce 4.

Tabulka 3

X	n (mg) na 20 min	n (mg) na 1 h	n (mg) na 3h	n (mg) na 5 h
Me	29,5	32,3	28,0	29,8
NO ₂	28,9	28,9	15,6	nezbyla
Cl	29,8	31,5	27,6	4,8
Br	29,1	29,7	29,6	13,1
MeO	30,8	28,8	27,4	6,6
H	30,0	30,7	32,1	31,4

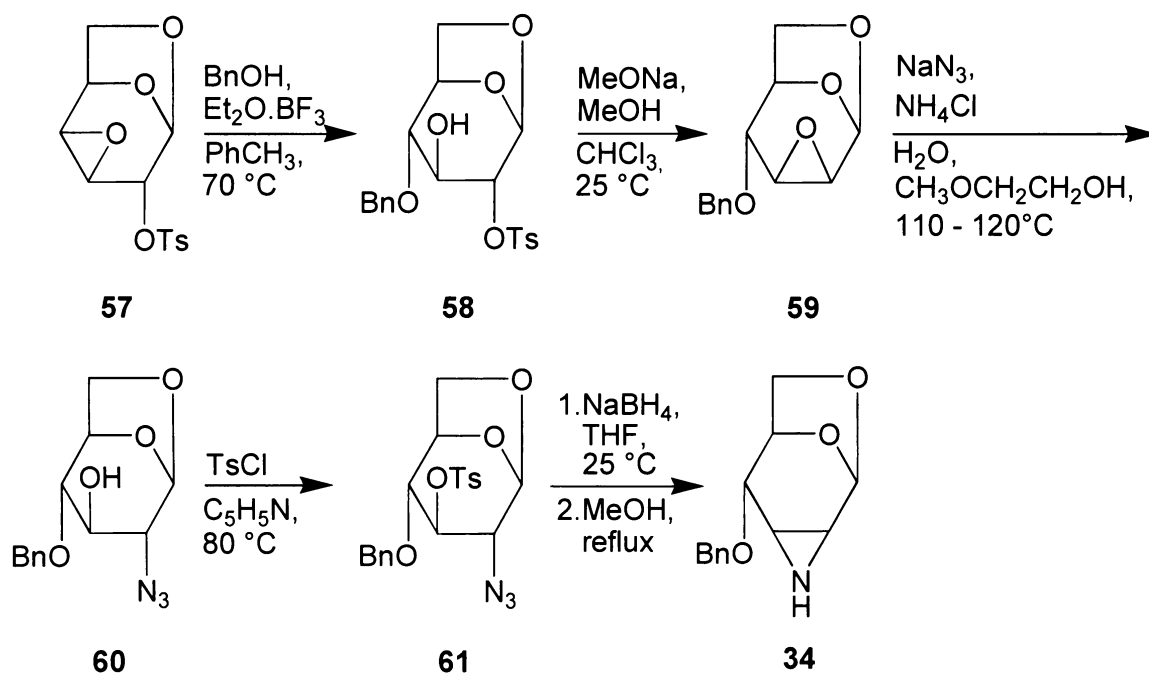
Tabulka 4

X	H-1(r) (ppm)	H-1(p) (ppm)	r/p za 20 min	r/p za 1 h	r/p za 3 h	r/p za 5 h
Me	5,44	5,30	16,09	13,73	nestanoven	nestanoven
NO ₂	5,62	5,20	1,55	0,149	0,03	nestanoven
Cl	5,57	5,19	1,097	0,93	0,19	0,08
Br	5,57	5,20	2,30	1,107	0,19	0,09
MeO	5,56	5,18	8,026	2,544	1,109	0,78
H	5,56	5,18	5,079	1,665	0,40	0,23

6. VÝSLEDKY A DISKUSE

6.1. Příprava výchozí látky

Výchozí sloučeninou pro přípravu sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy byl volný epimin **34**, který byl připraven pětistupňovou syntézou. Nejdříve byla 1,6:3,4-dianhydro-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-galaktopyranosa (**57**) *trans*-diaxiálně otevřena BnOH v PhCH₃ za katalýzy Et₂O.BF₃ jako Lewisovské kyseliny při teplotě 70 °C za vzniku 1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2-*O*-*p*-toluensulfonyl- β -D-glukopyranosy (**58**)⁴³, která působením MeONa/MeOH v CHCl₃ při teplotě 25 °C poskytla 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-benzyl- β -D-mannopyranosu (**59**)⁴⁴. Následně byl epoxid **59** *trans*-diaxiálně otevřen NaN₃ v přítomnosti NH₄Cl jako zdroje protonu varem při teplotě 110 – 120 °C ve směsi 2-MeOCH₂CH₂OH/H₂O za vzniku 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy- β -D-glukopyranosy (**60**)⁷, která působením TsCl v C₆H₅N při teplotě 80 °C poskytla 1,6-anhydro-2-azido-4-*O*-benzyl-2-deoxy-3-*O*-tosyl- β -D-glukopyranosu (**61**)⁷, jejíž redukce NaBH₄ v THF při teplotě 25 °C po následném refluxu v MeOH poskytla volný epimin **34**⁷.



6.2. Příprava sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro-β-D-allopyranosy

Epimin **34** byl sulfonylován sulfonylchloridy v přítomnosti Et₃N (na vychytávání HCl vzniklého při reakci). Reakce byla prováděna v THF při teplotě -40 až -20 °C a poskytla epiminy **45**⁷, **51**⁴⁵ a **62** – **69** (viz Schéma 9). Výtěžky (počítáno na azidosylát **61**), body tání a optické rotace jednotlivých sulfonylepiminů jsou uvedeny v Tabulce 5. U sulfonylepiminu **51** nesouhlasí naměřený bod tání 144 – 146 °C s literárním údajem 59 – 62 °C⁴⁵, který je patrně chybný, neboť u dříve připraveného sulfonylepiminu jsem naměřil bod tání 143 – 144 °C. Srovnání charakterických ¹H a ¹³C NMR posunů nově připravených sulfonylepiminů je uvedeno v Tabulkách 6 a 7. U nosylepiminů **51**⁴⁵, **63** a **64** je podle očekávání vyšší chemický posun vodíků H-2 a H-3 způsobený elektronakceptorní nitroskupinou na benzenovém jádře. Chemické posuny uhlíků C-2 a C-3 jsou často blízké, podobně jako chemické posuny uhlíků C-4 a C(benzyl). Nešlo-li je jednoznačně přiřadit, mohou být prohozeny (* za číselným údajem). ¹H interakční konstanty v Hz nově připravených sulfonylepiminů jsou uvedeny v Tabulce 8. Nešlo-li odečíst interakční konstantu, je uveden symbol *.

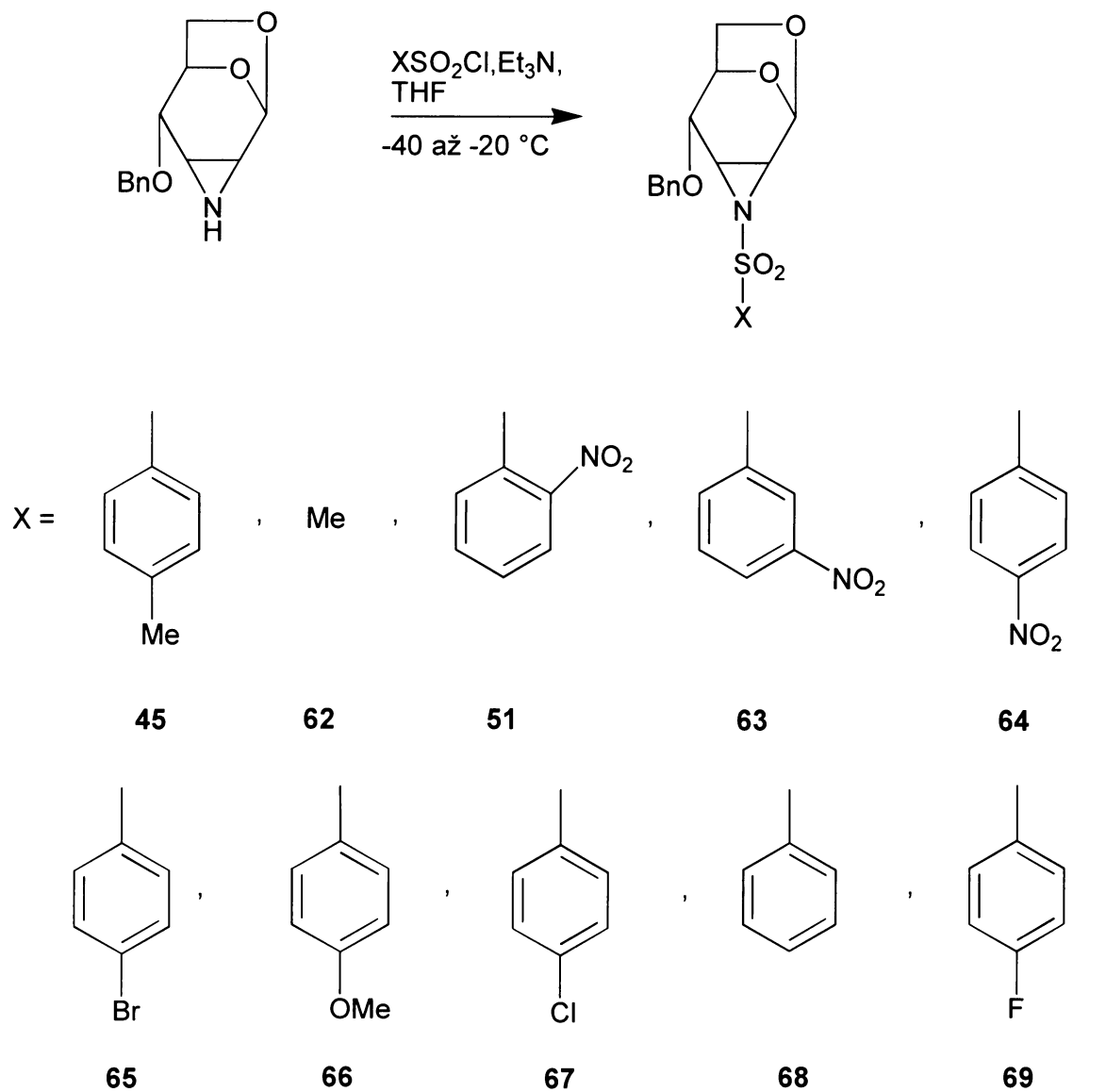


Schéma 9

Tabulka 5

Sulfonylepimin	Výtěžek (%)	Bod tání (°C)	$[\alpha]_{20}^D$ (CHCl ₃)
45	35	203 – 205	119,3
62	82	nestanoven	55,1
51	61	144 – 146	105,6
63	46	186 – 188	88,5
64	35	208 – 209	106,5
65	52	183 – 185	105,6
66	61	163	114,9
67	44	180 – 182	102,5
68	42	122 – 127	129,0
69	47	143 – 147	109,3

Tabulka 6

Sulfonylepimin	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6 _{endo}	H-6 _{exo}
62	5,68 bs	2,98 dd	3,24 m	3,54 d	4,51 m	3,66 dd	3,92 dd
63	5,61 s	3,17 dd	3,40 bt	3,53 d	4,49 d	3,67 dd	3,92 dd
64	5,62 s	3,16 dd	3,38 t	3,54 d	4,53 m	3,68 dd	3,93 t
65	5,57 s	3,03 d	3,28 t	3,50 d	4,47 m	3,65 dd	3,90 t
66	5,56 s	2,96 d	3,22 t	3,48 d	4,44 m	3,63 dd	3,88 t
67	5,57 s	3,03 dd	3,29 t	3,50 d	4,47 m	3,65 dd	3,90 bt
68	5,55 s	3,01 dd	3,27 t	3,48 d	4,45 m	3,63 dd	3,88 dd
69	5,56 bs	3,02 dd	3,28 t	3,49 d	4,47 m	3,64 dd	3,89 t

Tabulka 7

Sulfonylepimin	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
62	96,25	40,26	36,91	70,67*	74,99	65,68
63	96,09	37,21*	36,70*	71,01*	74,71	65,72
64	96,13	36,96*	36,78*	71,33*	74,65	65,75
65	96,17	36,77*	35,76*	70,95*	74,97	65,66
66	96,34	36,55*	35,12*	70,88*	75,20	65,66
67	96,19	36,82*	35,74*	70,94*	74,99	65,67
68	96,25	36,78*	35,26*	70,68*	75,18	65,65
69	96,19	36,82*	35,60*	70,87*	74,99	65,65

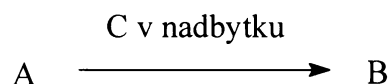
Tabulka 8

Sulfonylepimin	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{5,6en}$	$J_{5,6ex}$	$J_{6en,6ex}$	$J_{gem}(OBn)$
62	0,8	7,2	6,0	2,2	6,8	8,1	12,0
63	1,0	7,0	6,3	2,0	6,9	8,1	*
64	1,0	7,0	6,1	2,2	6,8	8,3	11,6
65	*	6,8	6,4	1,8	7,6	8,3	11,8
66	*	6,8	6,0	2,0	7,6	8,4	12,0
67	1,0	7,0	6,1	2,0	7,2	8,0	12,0
68	0,8	7,2	6,1	2,2	7,2	8,0	12,4
69	0,6	7,0	6,0	2,2	6,8	8,4	11,8

hodnotu $J_{4,5}$ nebylo možné odečíst pro žádný epimin

6.3. Studium reaktivity *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituci v *p*-poloze

Při studiu reaktivity *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituci v *p*-poloze byla uvažována kinetika pseudoprvního řádu, ve které *p*-substituovaný benzensulfonylepimin A reaguje s nadbytkem benzylaminu C na produkt B:



Pro reakci pseudoprvního řádu lze napsat rychlostní rovnici:

$$-\frac{d[\text{A}]}{dt} = k [\text{A}] = \frac{d[\text{B}]}{dt}$$

kde $[\text{A}]$ je okamžitá koncentrace benzensulfonylepiminu, $[\text{B}]$ je okamžitá koncentrace produktu B, k je rychlostní konstanta (s^{-1}) a t čas (s). Po integraci dostaneme:

$$\ln \frac{[\text{A}]_0}{[\text{A}]} = k t$$

kde $[\text{A}]_0$ je počáteční koncentrace sulfonylepiminu, pro kterou platí:

$$[\text{A}]_0 = [\text{A}] + [\text{B}]$$

Po dosazení za $[\text{A}]_0$ do předchozí rovnice a úpravě dostaneme:

$$\ln \left(1 + \frac{[\text{B}]}{[\text{A}]} \right) = k t$$

Poměr koncentrací produktu B a reaktantu A se získá z ^1H NMR spektra integrací signálů vodíků H-1 reaktantu a produktu. Vynesením levé strany rovnice proti času se získá

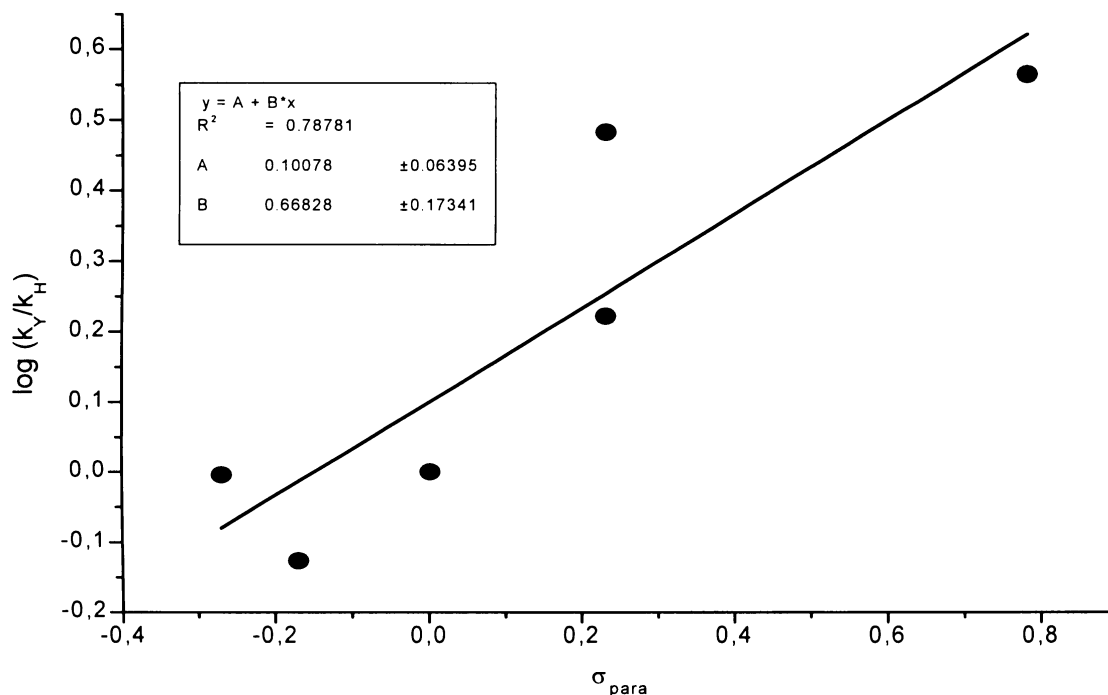
rychlostní konstanta k_x (s^{-1}) pro jednotlivé substituenty. Rychlostní konstanty k_x (s^{-1}) s regresními koeficienty R^2 pro jednotlivé sulfonylepiminy jsou uvedeny v Tabulce 9.

Tabulka 9

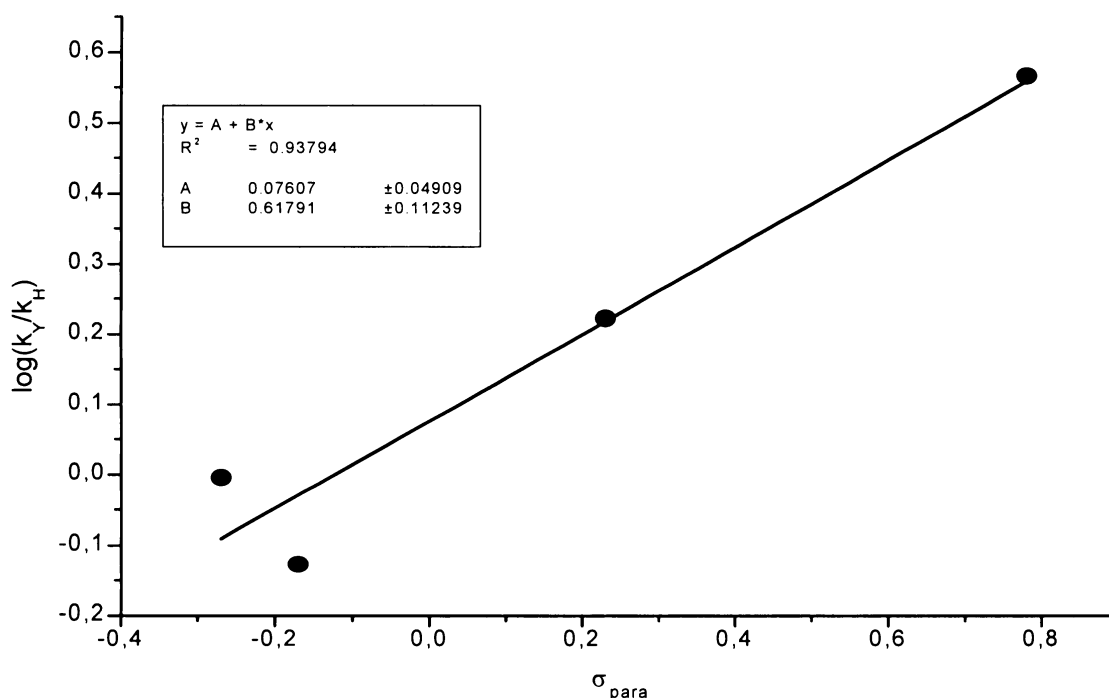
Sulfonylepimin	k_x	R^2
45	0,104	0,9566
64	0,511	0,9178
65	0,232	0,9838
66	0,138	0,9554
67	0,422	0,9877
68	0,139	0,9780

Hodnotu ρ konstanty získáme vynesáním levé strany Hammetovy rovnice proti σ (σ_x). Tímto vynesáním v Grafu 1 byla pro reakční sérii vybraných *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem stanovena hodnota $\rho = 0,67$ s $R^2 = 0,7878$.

Graf 1



Nízký regresní koeficient je způsoben odlehlostí hodnoty chlorsulfonylepiminu **67** a zahrnutím bodu 0. V Grafu 2 byla pro reakční sérii vybraných *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem stanovena hodnota $\rho = 0,62$ s $R^2 = 0,9379$ při vyloučení chlorsulfonylepiminu **67** a bodu 0.

Graf 2

Tato úprava značně zlepšuje regresní koeficient a podstatně nemění hodnotu ρ konstanty. Hodnota $\rho = 0,62$ značí, že pro otvírání sulfonylepiminů **45** a **64** – **68** benzylaminem je reakční rychlost jen slabě ovlivněna substitucí v *p*-poloze z důvodu větší vzdálenosti substituentu od reakčního centra podobně jako u reakce *m*-substituovaných fenylacetových kyselin s diazomethanem v *t*-BuOH při teplotě 30 °C s hodnotou $\rho = 0,63$ (viz Schéma 3⁴¹) či u alkalické hydrolyzy ethylesterů *m*-substituovaných β -fenylpropionových kyselin v 87,8%ním ethanolu při teplotě 30 °C s hodnotou $\rho = 0,63$ (viz Schéma 4), zahrnutí ethylesterů *p*-substituovaných β -fenylpropionových kyselin do studie alkalické hydrolyzy v 87,8%ním ethanolu při teplotě 30 °C (viz Schéma 5) poskytlo $\rho = 0,59$ ⁴². Nicméně očekávané rozdíly v reaktivitě benzensulfonylepiminů s nukleofily v závislosti na substituci v *p*-poloze se potvrdily. Methyl (kladný indukční efekt) v *p*-poloze nejméně aktivuje otevírání epiminového kruhu, naopak substituenty se záporným indukčním efektem (nitroskupina, chlor, brom, methoxy) podle očekávání více (kromě methoxy skupiny) aktivují otevírání epiminového kruhu (ve srovnání s nesubstituovaným derivátem), jak je patrné z poměru reaktant/produkt v Tabulce 4 nebo z hodnot rychlostních konstant v Tabulce 9. Fluorovaný epimin **69** za daných reakčních podmínek podstupuje vedlejší reakci (viz Schéma 10) z důvodu značného záporného induktivního efektu fluoru a malé velikosti fluorového atomu.

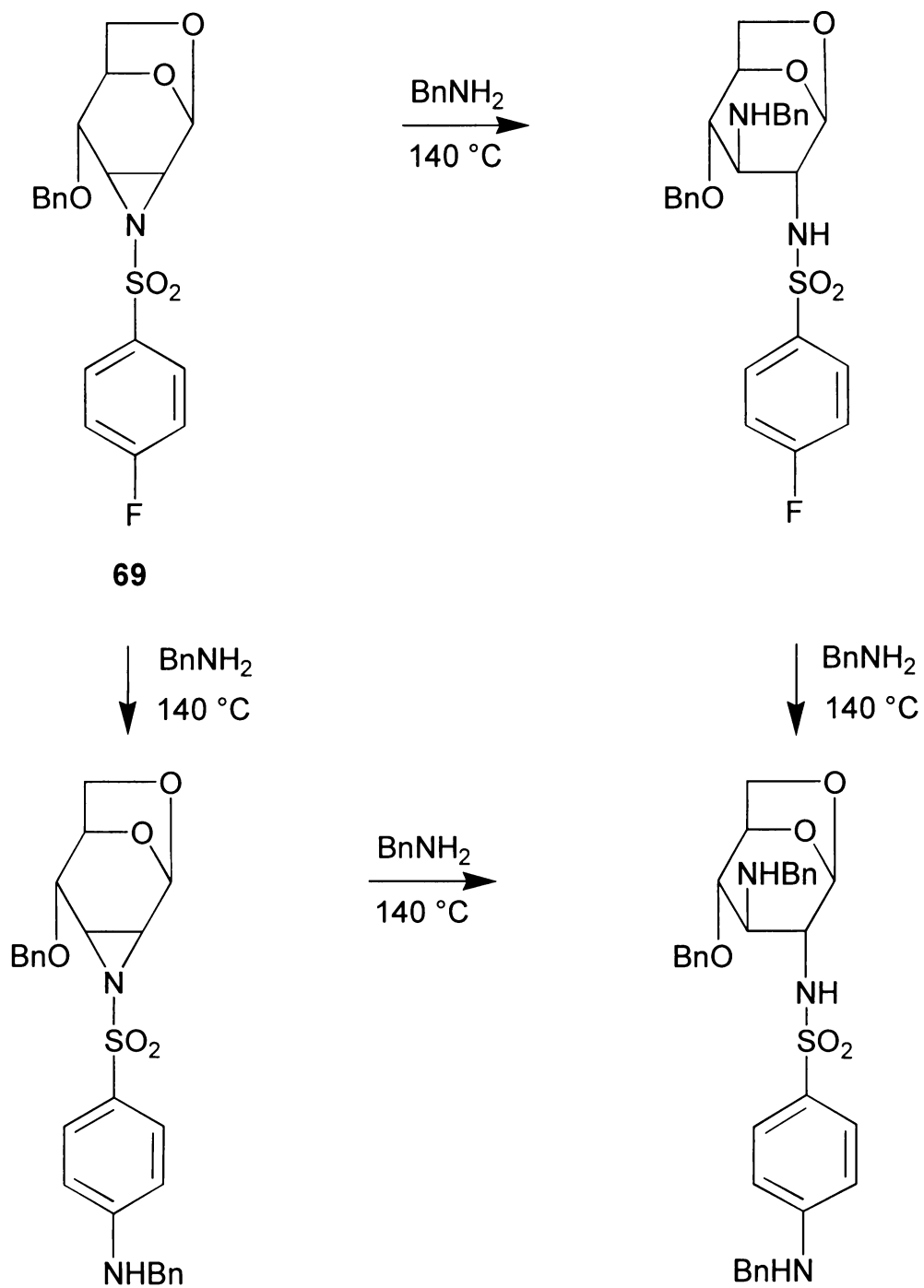


Schéma 10

7. ZÁVĚR

Byla připravena série sulfonylepiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy, které byly charakterizovány pomocí bodů tání (kromě nekrystalizujícího mesylepiminu **62**), ^1H a ^{13}C NMR spektroskopií, hmotnostní spektroskopií, optickou rotací a některé elementární analýzou.

U nosylepiminu **51** je v literatuře uveden pravděpodobně chybný údaj u bodu tání (naměřil jsem t.t. 143 – 146 °C, ale literatura⁴⁵ uvádí t.t. 59 – 62 °C). Nosylepiminy **51**, **63** a **64** mají podle očekávání vyšší chemický posun vodíků H-2 a H-3 způsobený elektronakceptorní nitroskupinou na benzenovém jádře.

Byla provedena studie reaktivity vybraných *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituci v *p*-poloze. Nízká hodnota $\rho = 0,62$ získaná z Hammettovy rovnice říká, že ovlivnění reakčního centra substitucí v *p*-poloze není tak velké z důvodu větší vzdálenosti substituentu v *p*-poloze. Nicméně očekávané rozdíly v reaktivitě benzensulfonylepiminů s nukleofily v závislosti na substituci v *p*-poloze se potvrdily. Methyl (kladný indukční efekt) v *p*-poloze nejméně aktivuje otevírání epiminového kruhu, naopak substituenty se záporným indukčním efektem (nitroskupina, chlor, brom, methoxy) podle očekávání více (kromě methoxy skupiny) aktivují otevírání epiminového kruhu (ve srovnání s nesubstituovaným derivátem), jak je patrné z poměru reaktant/produkt v Tabulce 4 nebo z hodnot rychlostních konstant v Tabulce 9. Fluorovaný epimin **69** za daných reakčních podmínek podstupuje vedlejší reakci (viz Schéma 10) z důvodu značného záporného indukčního efektu fluoru a malé velikosti fluorového atomu.

8. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

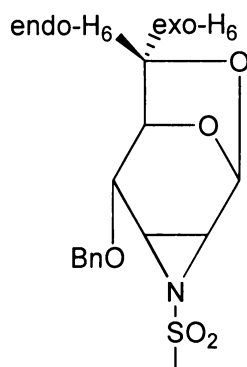
1. Kasaim, M., Kono, M.: *Synlett*, 778 (1992).
2. Lefemine, D. V., Dann, M., Barbatschi, E., Hausmann, W. K., Zbinovsky, V., Monnikendam, P., Adam, J., Bohnos, N.: *J. Am. Chem. Soc.* **34**, 3184 (1962).
3. Gerhart, E., Higgins, W., Tardif, C., Ducep, J.: *J. Med. Chem.* **33**, 2157 (1990).
4. Tanner, E., Miao, S.: *Tetrahedron Lett.* **35**, 4073 (1994).
5. Kroutil J., Karban J.: *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **60**.
6. Kroutil J., Karban J.: *Carbohydr. Res.* **340**, 503 – 506 (2005).
7. Karban J., Buděšínský M., Černý M., Trnka T.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **66**, 799 – 819 (2001).
8. Pintér, I., Kovács, J., Messmer, A., Kalmán, A.: *Carbohydr. Res.* **72**, 289 – 296 (1979).
9. Dubois, L., Dodd, R., H.: *Tetrahedron* **49**, 901 – 910 (1993).
10. Hashimoto, H., Asano, K., Fujji, F., Yoshimura, J.: *Carbohydr. Res.* **104**, 87 – 104 (1982).
11. Ichimura, K.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **43**, 2501 – 250 (1970).
12. Baker, B., R., Hullar, T., L.: *J. Org. Chem.* **30**, 4049 – 4053 (1965).
13. Ali, Y., Richardson, C., Gibbs, C., F., Hough, L.: *Carbohydr. Res.* **7**, 255 – 271 (1968).
14. Buss, D., H., Hough, L., Richardson, A., C.: *J. Chem. Soc.*, 5295 – 5301 (1963).
15. Baker, R., B., Hullar, T., L.: *J. Org. Chem.* **29**, 1063 – 1067 (1964).
16. Elbert, T., Černý M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **50**, 2000 – 2009 (1985).
17. Wu, J.-C., Chattopadhyaya, J.: *Tetrahedron* **45**, 4507 – 4522 (1989).
18. Hersovici, J., Antonakis, K.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, 2682 – 2686 (1979).
19. Kozłowska-Gramsza, E., Descotes, G.: *J. Heterocycl. Chem.* **20**, 671 – 672 (1983).
20. Kozłowska-Gramsza, E., Descotes, G.: *Can. J. Chem.* **60**, 558 – 563 (1982).
21. Mitsunobu, O.: *Synthesis*, 1 – 28 (1981).
22. Kroutil, J., Trnka, T., Buděšínský, M., Černý, M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **63**, 813 – 825 (1998).
23. Deslongchamps, P. v knize *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: 1983; Vol.1, str. 165.
24. Corey, E. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 175 (1954).
25. Valls, J., Toromanoff, E.: *Bull. Soc. Chim. France*, 758 (1961).

26. Fürst, A, Plattner, P., A.: *12th Internat. Congr. Pure&Appl. Chem.* New York, 1951, str. 409.
27. Gibbs, C., F., Hough, L.: *Carbohydr. Res.* **18**, 363 – 371 (1971).
28. Picq, D., Drivas, I., Carret, G., Anker, D.: *Tetrahedron* **41**, 2681 – 2690 (1985).
29. Hoffmann, B., Dauban, P., Biron, J., P., Potier, P., Hodd, R., H.: *Heterocycles* **6**, 473 – 487 (1997).
30. Kroutil, J., Trnka, T., Buděšínský, M., Černý, M.: *Eur. J. Org. Chem.*, 2449 – 2459 (2002).
31. Ham, G., E.: *J. Org. Chem.* **29**, 3052 (1964).
32. Mitsunobu, O. v knize *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B., M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 6, str. 65.
33. Kroutil, J., Jenišťová, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **70**, 2075 – 2085 (2005).
34. Kroutil, J.: Nепublikované výsledky.
35. Hammett, L., P.: *J. Am. Chem. Soc.* **59**, 96 (1937).
36. (a) Dippy, J., F., J., Williams, F., R.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1888 – 1892 (1934).
(b) Dippy, J., F., J., Williams, F., R., Lewis, R., H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 343 – 350 (1935).
(c) Dippy J., F., J., Lewis, R., H.: *J. Am. Chem. Soc.*, 644 – 649 (1936).
37. Yukawa, Y., Tsuno, Y., Sawada, M.: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 2274 – 2286 (1966).
38. Brown, C., H., Okamoto, Y.: *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1913 (1957).
39. Ramón Leis, J., Ríos, A., Rodríguez-Sánchez, L.: *J. Chem. Soc.*, 2729 – 2733 (1998).
40. Kim, S., S., Zhu, Y, Lee, K., H.: *J. Org. Chem.* **65**, 2919 – 2923 (2000).
41. Chapman, N., B., Lee, J., R., Shorter, J.: *J. Chem. Soc. B* 769 – 778 (1969).
42. Fuchs, R., Caputo, J., A.: *J. Org. Chem.* **31**, 1524 – 1526 (1966).
43. Černý, M.; Kalvoda, L.; Pacák, J. *Collect Czech. Chem. Commun.* **33**, 1149 (1968).
44. Trnka, T., Černý, M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **36**, 2221 (1971).
45. Kroutil, J., Karban, J., Buděšínský, M.: *Carbohydr. Res.* **338**, 2825 – 2833 (2003).

9. PŘÍLOHY

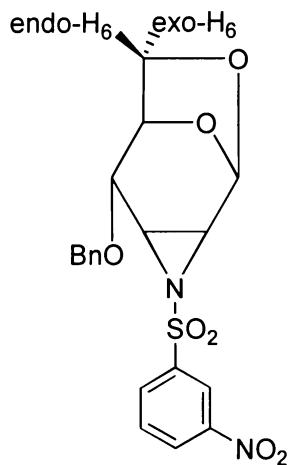
V příloze jsou uvedena NMR data nově připravených sloučenin. Chemické posuny uhlíků C-2 a C-3 jsou často blízké, podobně jako chemické posuny uhlíků C-4 a C(benzyl). Nešlo-li je jednoznačně přiřadit, mohou být prohozeny (* za číselným údajem). Nešlo-li odečíst interakční konstantu, je uveden symbol *.

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-methansulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



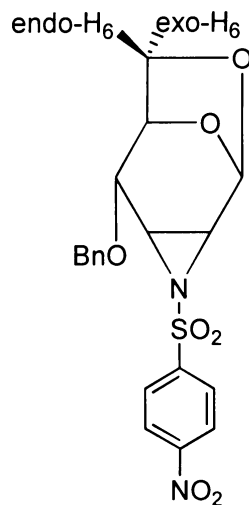
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,68 bs	1	96,25
2	2,98 dd	2	40,26
3	3,24 m	3	36,91
4	3,54 d	4	70,67*
5	4,51 m	5	74,99
6endo	3,66 dd	6	65,68
6exo	3,92 dd	C(benzyl)	70,49*
CH ₂ (benzyl)	4,73 d + 4,86 d	C(Ar)	136,96
fenyl(benzyl)	7,30 – 7,42 m (5H)		128,60
CH ₃	3,17s		128,13
Interakční konstanty (Hz)			127,99
$J_{1,2}$	0,8	C(CH ₃)	34,78
$J_{2,3}$	7,2		
$J_{3,4}$	6,0		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,2		
$J_{5,6ex}$	6,8		
$J_{6en,6ex}$	8,1		
$J_{gem}(OBn)$	12,0		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*m*-nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



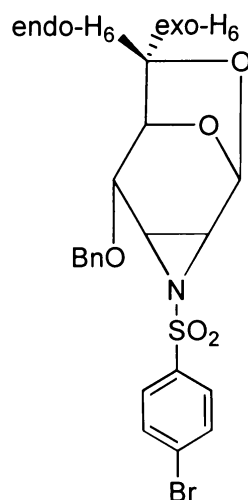
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,61s	1	96,09
2	3,17 dd	2	37,21*
3	3,40 bt	3	36,70*
4	3,53 d	4	71,01*
5	4,49 d	5	74,71
6endo	3,67 dd	6	65,72
6exo	3,92 dd	C(benzyl)	70,34*
CH ₂ (benzyl)	4,55 t	C(Ar)	139,85
fenyl(benzyl)	7,16 – 7,19 m (2H)		136,71
	7,28 – 7,31 m (3H)		133,76
fenylen	7,64 t (1H)		130,56
	8,34 – 8,38 m (2H)		128,49
	8,82 t (1H)		128,13
Interakční konstanty (Hz)			128,05
$J_{1,2}$	1,0		127,49
$J_{2,3}$	7,0		123,14
$J_{3,4}$	6,3		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,0		
$J_{5,6ex}$	6,9		
$J_{6en,6ex}$	8,1		
$J_{gem}(OBn)$	*		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-nitrobenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



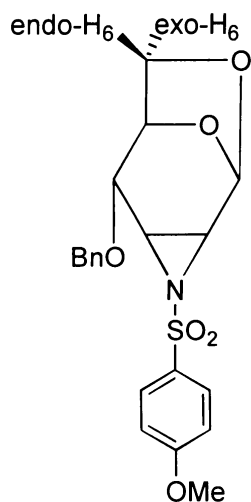
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,62 s	1	96,13
2	3,16 dd	2	36,96*
3	3,38 t	3	36,78*
4	3,54 d	4	71,33*
5	4,53 m	5	74,65
6endo	3,68 dd	6	65,75
6exo	3,93 t	C(benzyl)	70,46*
CH ₂ (benzyl)	4,50 m + 4,55 m	C(Ar)	129,32
fenyl(benzyl)	7,16 – 7,19 m (2H)		128,46
	7,29 – 7,30 m (3H)		128,17
fenylen	8,17 – 8,22 m (4H)		127,50
Interakční konstanty (Hz)			124,18
$J_{1,2}$	1,0		
$J_{2,3}$	7,0		
$J_{3,4}$	6,1		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,2		
$J_{5,6ex}$	6,8		
$J_{6en,6ex}$	8,3		
$J_{gem}(OBn)$	11,6		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-brombenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



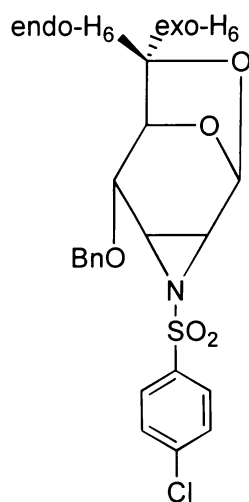
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,57 s	1	96,17
2	3,03 d	2	36,77*
3	3,28 t	3	35,76*
4	3,50 d	4	70,95*
5	4,47 m	5	74,97
6endo	3,65 dd	6	65,66
6exo	3,90 t	C(benzyl)	70,21*
CH ₂ (benzyl)	4,49 m + 4,57 m	C(Ar)	136,82
fenyl(benzyl)	7,20 – 7,22 m (2H)		136,58
	7,30 – 7,34 m (3H)		132,45
fenylen	7,62 d (2H)		129,64
	7,88 d (2H)		129,21
Interakční konstanty (Hz)			128,48
$J_{1,2}$	*		128,00
$J_{2,3}$	6,8		127,73
$J_{3,4}$	6,4		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	1,8		
$J_{5,6ex}$	7,6		
$J_{6en,6ex}$	8,3		
$J_{gem}(OBn)$	11,8		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-methoxybenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



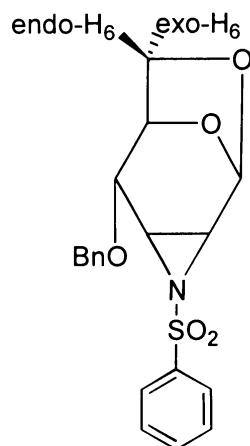
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,56 s	1	96,34
2	2,96 d	2	36,55*
3	3,22 t	3	35,12*
4	3,48 d	4	70,88*
5	4,44 m	5	75,20
6endo	3,63 dd	6	65,66
6exo	3,88 t	C(benzyl)	69,91*
CH ₂ (benzyl)	4,44 m + 4,58 m	C(Ar)	163,95
fenyl(benzyl)	7,27 – 7,32 m (5H)		137,08
fenylen	7,22 – 7,25 m (2H)		130,55
	7,96 d (2H)		128,82
CH ₃ (CH ₃ O)	3,83 s		128,38
Interakční konstanty (Hz)			127,84
$J_{1,2}$	*		127,77
$J_{2,3}$	6,8		114,36
$J_{3,4}$	6,0		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,0		
$J_{5,6ex}$	7,6		
$J_{6en,6ex}$	8,4		
$J_{gem}(OBn)$	12,0		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-chlorbenszensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



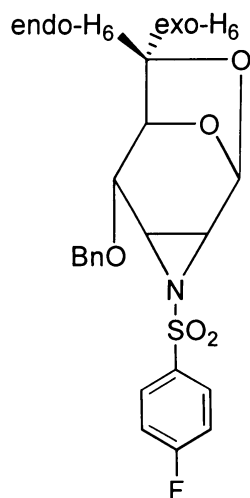
Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,57 s	1	96,19
2	3,03 dd	2	36,82*
3	3,29 t	3	35,74*
4	3,50 d	4	70,94*
5	4,47 m	5	74,99
6endo	3,65 dd	6	65,67
6exo	3,90 bt	C(benzyl)	70,20*
CH ₂ (benzyl)	4,49 m + 4,58 m	C(Ar)	140,65
fenyl(benzyl)	7,20 – 7,22 m (2H)		136,83
	7,30 – 7,34 m (3H)		136,06
fenylen	7,44 – 7,47 m (2H)		129,62
	7,95 – 7,97 m (2H)		129,48
Interakční konstanty (Hz)			128,48
$J_{1,2}$	1,0		128,01
$J_{2,3}$	7,0		127,73
$J_{3,4}$	6,1		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,0		
$J_{5,6ex}$	7,2		
$J_{6en,6ex}$	8,0		
$J_{gem}(OBn)$	12,0		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-benzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,55 s	1	96,25
2	3,01 dd	2	36,78*
3	3,27 t	3	35,26*
4	3,48 d	4	70,68*
5	4,45 m	5	75,18
6endo	3,63 dd	6	65,65
6exo	3,88 dd	C(benzyl)	69,95*
CH ₂ (benzyl)	4,42 m + 4,59 m	C(Ar)	137,49
fenyl(benzyl)	7,22 – 7,25 m (2H)		136,98
	7,29 – 7,34 m (3H)		133,92
fenyl(sulfonyl)	7,50 – 7,54 m (2H)		129,17
	7,60 – 7,64 m (1H)		128,44
	8,03 – 8,06 m (2H)		128,26
Interakční konstanty (Hz)			127,92
$J_{1,2}$	0,8		127,87
$J_{2,3}$	7,2		
$J_{3,4}$	6,1		
$J_{4,5}$	*		
$J_{5,6en}$	2,2		
$J_{5,6ex}$	7,2		
$J_{6en,6ex}$	8,0		
$J_{gem}(OBn)$	12,4		

1,6-anhydro-4-*O*-benzyl-2,3-dideoxy-2,3-(*N*-*p*-fluorbenzensulfonylepimino)- β -D-allopyranosa



Vodík	Chem.posun v ppm	Uhlík	Chem.posun v ppm
1	5,56 bs	1	96,19
2	3,02 dd	2	36,82*
3	3,28 t	3	35,60*
4	3,49 d	4	70,87*
5	4,47 m	5	74,99
6endo	3,64 dd	6	65,65
6exo	3,89 t	C(benzyl)	70,12*
CH ₂ (benzyl)	4,48 m + 4,59 m	C(Ar)	167,14
fenyl(benzyl)	7,14 – 7,23 m (5H)		164,59
fenylen	7,30 – 7,35 m (2H)		136,87
fenylen	8,02 – 8,06 m (3H)		133,59
Interakční konstanty (Hz)			131,06
$J_{1,2}$	0,6		128,44
$J_{2,3}$	7,0		127,86
$J_{3,4}$	6,0		116,47
$J_{4,5}$	*	Fluor	-103,27 m
$J_{5,6en}$	2,2		
$J_{5,6ex}$	6,8		
$J_{6en,6ex}$	8,4		
$J_{gem}(OBn)$	11,8		

10. KLÍČOVÁ SLOVA A ABSTRAKT

Klíčová slova

- anhydrocukry
- epiminy
- Hammettova rovnice
- reaktivita
- sacharidy
- sulfonylovaný

Abstrakt

Cílem této práce je příprava a charakterizace *N*-sulfonylovaných epiminů 1,6-anhydro- β -D-allopyranosy. Následně byla studována reaktivita vybraných *p*-substituovaných benzensulfonylepiminů s benzylaminem v závislosti na substituci v *p*-poloze s využitím Hammettovy rovnice.

11. KEYWORDS AND ABSTRACT

Keywords

- anhydrosugars
- epimines
- Hammett equation
- reactivity
- saccharides
- sulphonylated

Abstract

The aim of this work is the preparation and characterization of *N*-sulphonylated epimines of 1,6-anhydro- β -D-allopyranose. The reactivity of chosen *p*-substituted benzenesulphonylepimines with benzylamine in dependence of substitution in *p*-position with using Hammett equation has been studied subsequently.