

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Přírodovědecká fakulta**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2007**

**Michal Šíba**

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Přírodovědecká fakulta**  
**Katedra učitelství a didaktiky chemie**

# **Optimalizace přípravy 2-deoxy-3,4-epoxidů levoglukosanu**

Vypracoval: Michal Šíba

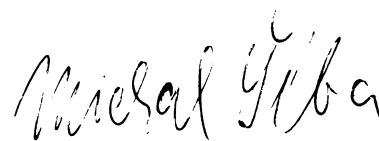
Školitel: RNDr. Jiří Kroutil, Ph.D.

Praha 2006 - 2007

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že bakalářskou práci na téma „Optimalizace přípravy 2-deoxy-3,4-epoxidů levoglukosanu“ jsem vypracoval samostatně s použitím doporučené odborné literatury, kterou jsem všechnu citoval v seznamu literatury, a pod odborným vedením mého školitele.

V Mladé Boleslavi 15. května 2007

Handwritten signature of Michael Gřba in cursive script, written in black ink.

.....  
podpis

## **PODĚKOVÁNÍ**

Děkuji svému školiteli, panu RNDr. Jiřímu Kroutilovi, Ph.D., z Katedry organické a jaderné chemie, za odborné vedení bakalářské práce, za velmi užitečnou metodickou pomoc a cenné rady při zpracování.

Rovněž děkuji paní RNDr. Ivě Rudovské, Ph.D. za proměření NMR spekter.

# OBSAH

<b>1</b>	<b>Seznam použitých zkratk a symbolů.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Úvod a cíl bakalářské práce.....</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Literární přehled .....</b>	<b>7</b>
3.1	Redukce epoxidů.....	7
3.1.1	Princip redukce oxiranového kruhu .....	7
3.1.2	Redukční činidla epoxidů.....	8
3.2	Příprava 2-deoxy-3,4- <i>lyxo</i> (resp. <i>ribo</i> )-epoxidu.....	11
3.3	Redukce 1,6:2,3-dianhydro-4- <i>O</i> -tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy .....	12
3.3.1	Stérické vlivy .....	12
3.3.2	Dosud uskutečněné postupy redukce .....	13
<b>4</b>	<b>Teoretická část .....</b>	<b>16</b>
4.1	Optimalizace redukce tosylmannoepoxidu .....	16
4.1.1	Metodika optimalizace .....	16
4.1.2	Redukce s využitím lithiualuminiumhydridu.....	16
4.1.3	Redukce s využitím natriumborohydridu.....	17
4.1.4	Redukce s využitím natriumkyanoborohydridu.....	19
4.2	Výsledky optimalizace a příprava 2-deoxy-3,4- <i>lyxo</i> a - <i>ribo</i> epoxidů ve větším množství .....	20
<b>5</b>	<b>Experimentální část.....</b>	<b>22</b>
5.1	Obecná část .....	22
5.2	Optimalizace redukce TME .....	22
5.2.1	Redukce s využitím $\text{LiAlH}_4$ .....	22
5.2.2	Redukce s využitím $\text{NaBH}_4$ .....	23
5.2.3	Redukce s využitím $\text{NaBH}_3\text{CN}$ .....	24
5.3	Příprava 2-deoxy-3,4- <i>lyxo</i> a - <i>ribo</i> epoxidů .....	25
<b>6</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Tabulka <math>^1\text{H}</math> NMR spekter .....</b>	<b>28</b>
<b>8</b>	<b>Literatura.....</b>	<b>29</b>

## 1 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK A SYMBOLŮ

Ac – acetyl

DME – 1,2-dimethoxyethan

LAH (LiAlH<sub>4</sub>) – lithiualuminiumhydrid

Me – methyl

Ms – methansulfonyl (mesyl)

r.t. – laboratorní teplota

THF – tetrahydrofuran

TLC – tenkovrstvá chromatografie

TME – tosylmannoepoxid (1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl-β-D-mannopyranosa)

TMS – tetramethylsilan

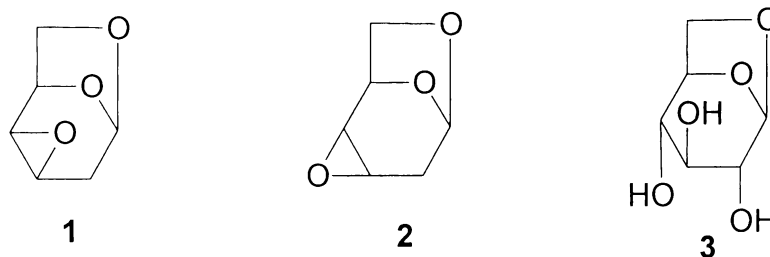
Ts – *p*-toluensulfonyl (tosyl)

### **Poznámka k číslování sloučenin**

V celé práci je použito průběžné číslování sloučenin arabským číslicemi v pořadí, jak se objevují v textu. Číslovány jsou pouze cukerné deriváty.

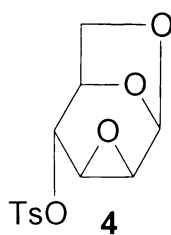
## 2 ÚVOD A CÍL BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy- $\beta$ -D-*lyxo* a *ribo*-hexopyranosy (2-deoxy-3,4-*lyxo*-epoxid **1** a 2-deoxy-3,4-*ribo*-epoxid **2**) představují dva klíčové meziprodukty v přípravě 2-deoxy-3,4-epiminoderivátů 1,6-anhydro- $\beta$ -D-glukopyranosy **3** (levoglukosanu). Cukerné epiminoderiváty (aziridinové deriváty) přitom dnes patří k důležité a intenzivně studované třídě sloučenin sloužících jako mnohostranně využitelné intermediáty v syntéze sacharidů.



obr. 1

Publikovaná příprava epoxidů **1** a **2** trpí vysokým počtem reakčních stupňů a nízkým celkovým výtěžkem. Klíčovou reakcí celé syntézy se jeví stereoselektivní redukce 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy **4**, která ze všech reakčních kroků vykazuje nejpomalejší průběh, nízké výtěžky a nežádoucí vedlejší produkty.



obr. 2

Cílem této bakalářské práce byla:

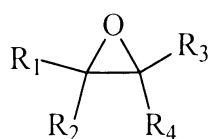
1. literární rešerše elektronických i papírových pramenů s cílem nalézt řadu alternativních postupů redukce epoxidů.
2. optimalizace redukce 2,3-oxiranového kruhu látky **4** především vhodnou volbou redukčního činidla a reakčních podmínek.
3. příprava epoxidů **1** a **2** ve větším množství.

### 3 LITERÁRNÍ PŘEHLED

#### 3.1 Redukce epoxidů

##### 3.1.1 Princip redukce oxiranového kruhu

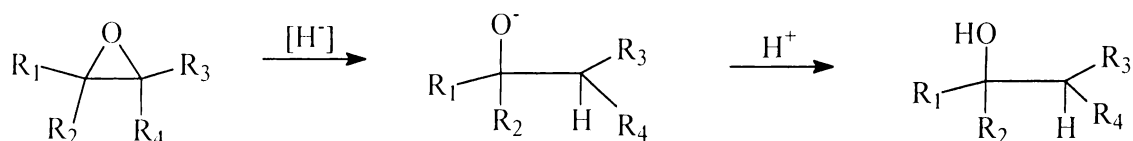
Epoxidy (oxirany) jsou nasycené tříčlenné heterocykly obsahující jeden atom kyslíku (obr.3).



obr. 3

Epoxidy, stejně jako další sloučeniny s tříčlenným kruhem (cyklopropany, aziridiny apod.), představují skupinu látek vyznačující se velkým vnitřním pnutím, které napomáhá otevření kruhu. Redukce epoxidů, vedoucí k vzniku odpovídajících alkoholů, je jednou ze základních reakcí organické syntézy a může být uskutečněna celou řadou redukčních činidel.

Pro redukci epoxidů je typický atak komplexního hydridového anionu na jeden z atomů uhlíku epoxidového kruhu a následná protonizace záporně nabitého atomu kyslíku.



obr. 4

To, který z atomů uhlíku oxiranového kruhu bude atakován, ovlivňují substituenty R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub>. Obecně platí, že H<sup>-</sup> napadá ochotněji méně bráněný (tedy méně substituovaný) atom uhlíku, což vede přednostně ke vzniku více substituovaných alkoholů. Průběh redukce však závisí i na dalších faktorech (např. konformaci), tzn. že i konečný poměr primárních, sekundárních a terciálních alkoholů v reakční směsi je dán volbou vlastního redukčního činidla a reakčními podmínkami. Mezi významné faktory

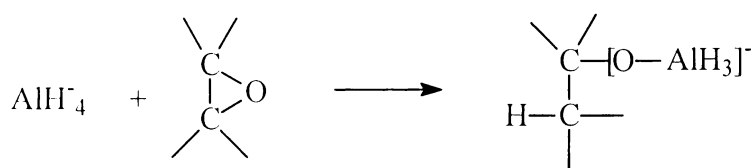


ovlivňující redukci patří také přítomnost nebo absence katalyzátoru (často látky typu Lewisovy kyseliny) či použité rozpouštědlo.

### 3.1.2 Redukční činidla epoxidů

Pro redukci epoxidů lze využít s větším či menším úspěchem celé škály činidel. Výběr činidla závisí vždy na konkrétním typu reakce. Obecně lze však říci, že zvolené činidlo by mělo poskytovat požadovaný produkt v dostatečném výtěžku. V ideálním případě by redukcí neměly vznikat vedlejší produkty, reakční směs by měla být snadno zpracovatelná, činidlo dostatečně stálé a ekonomicky dostupné. U látek, které obsahují kromě oxiranového kruhu i jiné funkční skupiny, je významná i otázka inertnosti činidla vůči těmto skupinám (chemoselektivita).

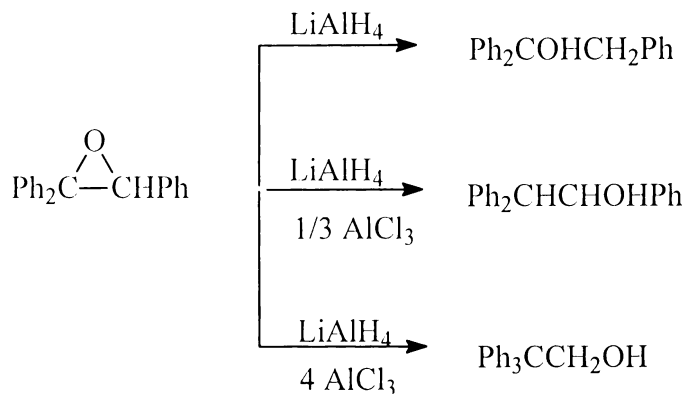
Od objevení v roce 1947 je lithiualuminiumhydrid (LAH) považován za jedno z nejsilnějších redukčních činidel využívaných v organické syntéze. Jeho obrovský význam je v ochotě reagovat s širokým spektrem funkčních skupin. Reakce LAH s organickými sloučeninami v podstatě spočívá v záměně elektronegativnějšího prvku na uhlíku (kyslík, dusík či halogen) vodíkem. Nepochopitelné skupiny, jako například izolované dvojně vazby, nejsou napadány. Při první fázi reakce  $\text{LiAlH}_4$  s epoxidy (obr.5) dochází k nukleofilnímu ataku uhlíku sérií aluminohydridových iontů ( $\text{AlX}_n\text{H}_{4-n}^-$ , kde n v průběhu reakce roste z 0 na 4).



obr.5

Redukcí epoxidů  $\text{LiAlH}_4$  vznikají přednostně více substituované alkoholy, což lze ale ovlivnit přidáním chloridu hlinitého  $\text{AlCl}_3$  jakožto Lewisovy kyseliny. Vlastním redukčním činidlem jsou pak substituované alany  $\text{AlH}_x\text{Cl}_{3-x}$  ( $x = 1-3$ ). U asymetrických epoxidů s třemi substituenty pak teoreticky můžeme pouhou změnou koncentrace  $\text{AlCl}_3$  v reakční směsi získat jako hlavní produkt terciální, sekundární i primární alkohol. Tento efekt lze demonstrovat na příkladu redukce trifenylethylenoxidu (obr.6). Reakce se samotným LAH poskytuje jediný produkt, a to

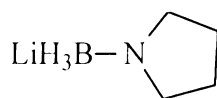
terciální alkohol  $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Ph}$ . Přidáme-li však chlorid hlinitý v poměru 1:3 ( $\text{AlCl}_3:\text{LiAlH}_4$ ), vzniká  $\text{Ph}_2\text{CHCH}(\text{OH})\text{Ph}$ , sekundární alkohol. V přebytku  $\text{AlCl}_3$  (4:1) nejprve dojde k transformaci epoxidu na aldehyd ( $\text{Ph}_2\text{CCHO}$ , majoritní produkt) a keton ( $\text{Ph}_2\text{CHCOPh}$ , minoritní produkt) a jako hlavní produkt vlastní redukce pak vystupuje trifenylethanol  $\text{Ph}_3\text{CCH}_2\text{OH}$ , primární alkohol.



obr.6

Podobné redukční vlastnosti jako má LAH vykazuje i natriumaluminiumhydrid. Redukce epoxidů tímto činidlem však probíhá pomaleji než  $\text{LiAlH}_4$ . Ukazuje to na velký vliv kationtu hydridu na průběh reakce.  $\text{Li}^+$  se na epoxidový kyslík koordinuje daleko efektivněji než  $\text{Na}^+$ , což dopomáhá snadnějšímu zániku vazby uhlík – kyslík a větší rychlosti reakce.

Nevýhodou  $\text{LiAlH}_4$  je kromě nízké chemoselektivity také značná nestabilita. Nelze se tedy divit poptávce po nových na vzduchu stabilních činidlech. Jejich vývoj však naráží na problém, kdy nárůst stability obvykle vede i k snížení jejich reaktivity. Řešením se ukazují amino-substituované borohydridy, ať už se jedná o natriumaminoborohydridy či lithiumaminoborohydridy. K redukci epoxidů se zvláště vhodný ukázal lithiumpyrolidinoborohydrid ( $\text{LiPyrrBH}_3$ , obr.7).



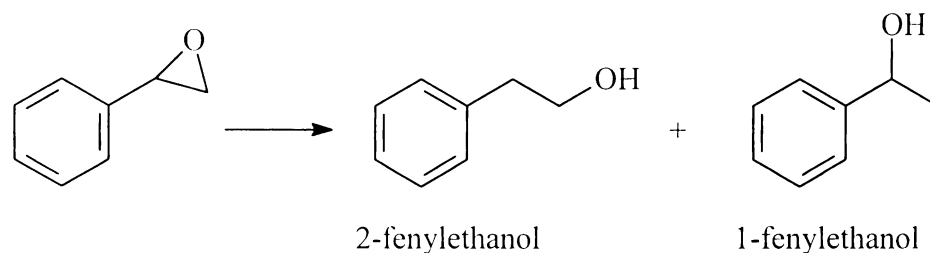
obr.7

Vliv na průběh reakce má i použité rozpouštědlo. U lithiumborohydridu ( $\text{LiBH}_4$ ) se ukázalo, že použití methanolu s diethyletherem vede nejenom k zvýšení efektivity reakce (styrenoxid byl v systému  $\text{LiBH}_4\text{-Et}_2\text{O-MeOH}$  redukován z 99%, v systému

LiBH<sub>4</sub>-Et<sub>2</sub>O pouze z 66%), ale také k zvýšení chemoselektivity (redukce probíhaly selektivně i za přítomnosti jiných funkčních skupin: nitro, chloro, karboxamido či karboxylové skupiny).

Mezi činidla, u kterých atak směřuje na více bráněný uhlík, patří diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH). Vznik méně substituovaných alkoholů lze pozorovat také u hydridových činidel jako natriumkyanoborohydrid (NaBH<sub>3</sub>CN) ve směsi s bortrifluorid etherátem (BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>).

Následující tabulka shrnuje výtěžky, rozpouštědlo, reakční čas a teplotu na příkladu redukce styrenoxidu (obr.8) výše uvedenými redukčními činidly. Snaží se sumarizovat údaje z mnoha článků, její funkce je pouze ilustrativní nikoliv hodnotící.

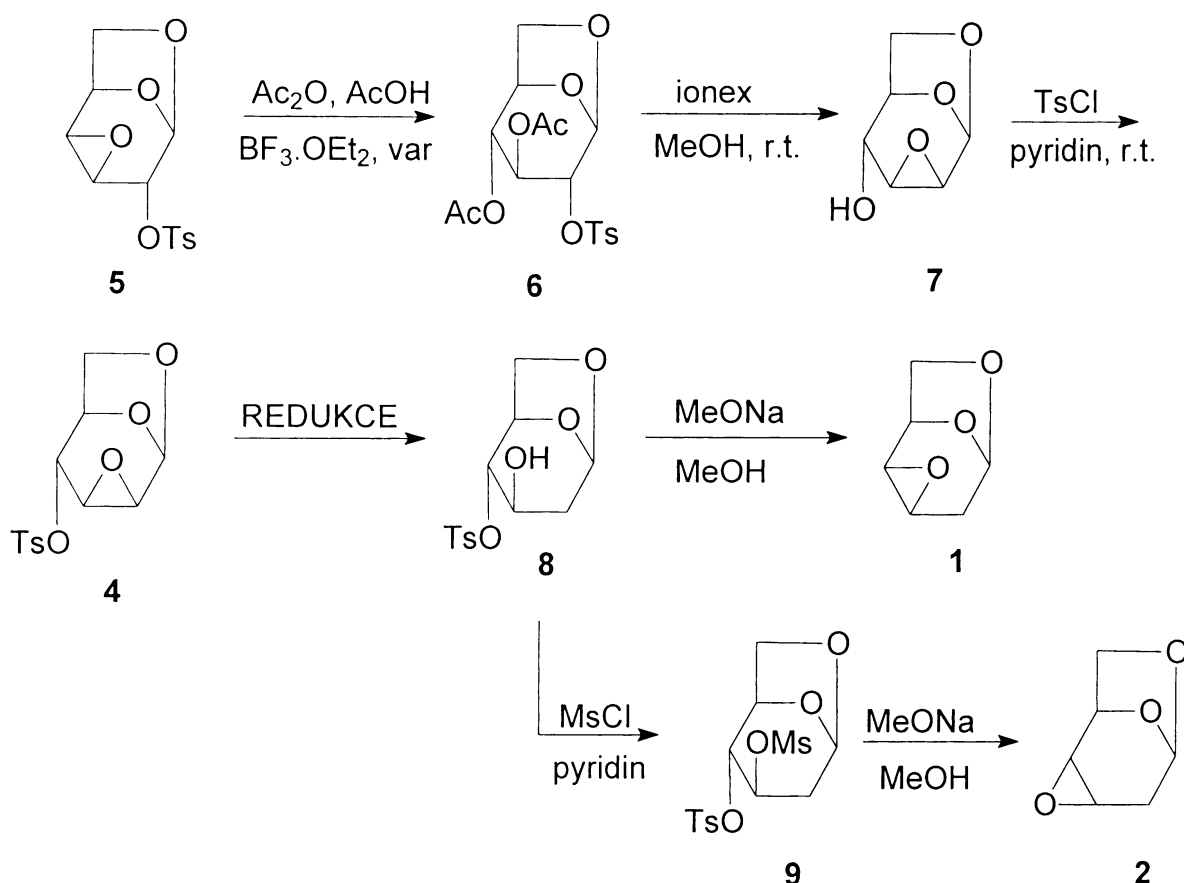


obr. 8

Redukční systém	Reakční čas	Teplota	Rozpouštědlo	Výtěžek 1-fenylethanol	Výtěžek 2-fenylethanol	Literatura
LiAlH <sub>4</sub>	30 min	34 °C	diethylether	75%	25%	2
DIBAH	3 hodiny	0 °C	toluen	27%	73%	7
NaBH <sub>3</sub> CN BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub>	4 hodiny	5 °C	THF	3%	97%	4
NaAlH <sub>4</sub>	6 hodin	0 °C	THF	97%	3%	3
LiBH <sub>4</sub>	1 hodina	reflux	MeOH diethylether	64%	36%	5
LiPyrrBH <sub>3</sub>	1 hodina	25 °C	THF	98%	2%	6

### 3.2 Příprava 2-deoxy-3,4-lyxo (resp.ribo)-epoxidu

Příprava epoxidů **1** a **2** (obr. 9) popsaná v literatuře<sup>10</sup> vychází z 1,6:3,4-dianhydro-2-*O*-tosyl- $\beta$ -D-galakto-hexopyranosu **5**. Ta je varem s acetanhydridem v prostředí kyseliny octové za přítomnosti  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  během 1 hodiny převedena na diacetát **6**. Z něj je pomocí aneksu získána za 1 hodinu 1,6:2,3-dianhydro- $\beta$ -D-mannopyranosa **7**. D-manno epoxid je tosylován působením TsCl v pyridinu za laboratorní teploty během 48 hodin. Získaná 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosa **4** je redukována na 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-arabino-hexopyranosu **8**, jenž je rozdělena na dvě části. První část je přímo bazicky cyklizována methanolátem sodným v methanolu během 1 hodiny na epoxid **1**. Druhá část látky **8** je nejprve mesylována na produkt **9** a teprve poté obdobně bazicky cyklizována na epoxid **2**.



obr.9

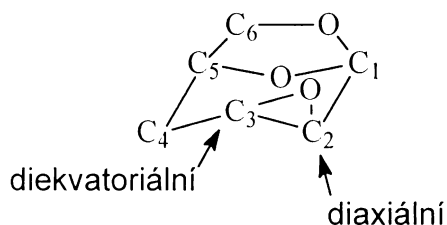
Nejpomalejší reakcí celé syntézy a rovněž reakcí, která vykazuje nejmenší výtěžky, je redukce tosylmannoepoxidu (TME) **4** na látku **8**. Optimalizace této redukce se tudíž stává klíčovým faktorem syntézy epoxidů **1** a **2**, a tedy i přípravy 2-deoxy-3,4-epiminoderivátů levoglukosanu.

### 3.3 Redukce 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy

#### 3.3.1 Stérické vlivy

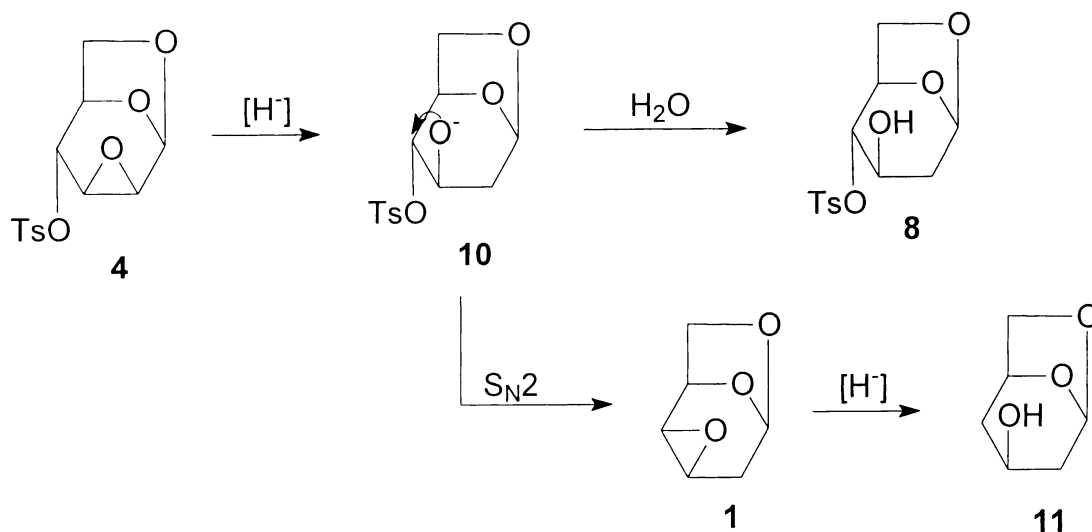
Při redukcí tosylmannoepoxidu **4** dochází k nukleofilní substituci uskutečněné  $S_N2$  mechanismem.

Hydridový anion může teoreticky atakovat atomy uhlíků  $C_2$  a  $C_3$ , prakticky však je preferováno otevření pouze na uhlíku  $C_2$  (obr. 10). Toto lze vysvětlit na základě Fürstova-Plattnerova pravidla pomocí vhodné orientace orbitalů v prostoru. V našem případě pouze diaxiální uspořádání vazeb  $C_2-H$  a  $C_3-OH$  dá vzniknout stabilnímu molekule. tranzitnímu stavu produktu



obr.10

Kromě 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranosy **8** však redukcí TME často vznikají i další nežádoucí produkty (obr. 11). Při prvním kroku reakce, kdy se  $H^-$  váže na atom  $C_2$ , zůstává na uhlíku  $C_3$  atom kyslíku se záporným nábojem **10**. Dalším logickým krokem je protonizace tohoto náboje vodou a vznik OH skupiny produktu **8**. Konkurenční reakcí k této však ale často bývá další  $S_N2$  substituce, kdy  $O^-$  atakuje uhlík  $C_4$ , dojde k detosylaci a k uzavření kruhu na 3,4-epoxid. Vzniklý epoxid **1** je dále redukován na látku **11**.



obr.11

Minimalizovat vznik sloučenin **1** a **11** lze použitím Lewisovy kyseliny. Lewisova kyselina, jakožto látka s prázdným orbitalem, vytváří s volnými elektronovými páry kyslíku koordinačně kovalentní vazbu, a tím eliminuje jeho záporný náboj. Nedochozí tak k uzavření kruhu v poloze 3,4.

### 3.3.2 Dosud uskutečněné postupy redukce

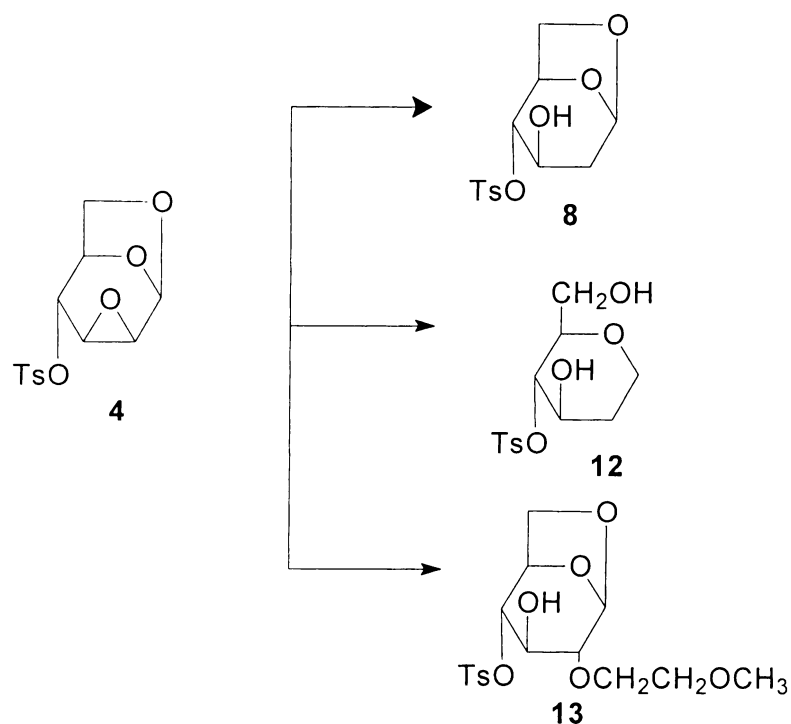
Problémem celé bakalářské práce se stala skutečnost, že existuje jen málo vyzkoušených a popsanych postupů redukce TME **4**. Navíc publikované postupy často v praxi vykazují nižší výtěžky než uváděné, nebo nejsou identifikovány a charakterizovány vznikající produkty.

Při již výše zmíněné přípravě epoxidů **1** a **2** popsané v literatuře<sup>10</sup> byl využit jako redukční činidlo natriumborohydrid ( $NaBH_4$ ) v kombinaci s  $BF_3 \cdot OEt_2$ . Na 2,35 mmol TME bylo použito 37 mmol  $NaBH_4$  a 110 mmol  $BF_3 \cdot OEt_2$ . Reakce probíhala v 1,2-dimethoxyethanu (DME), za laboratorní teploty a za stálého míchání. Reakční doba byla 24 hodin. Uváděný výtěžek činil 99% látky **8**. Tento postup byl několikrát aplikován a vyzkoušen různými osobami, přesto se nikdy nepodařilo dosáhnout uvedeného výtěžku, respektive výtěžky byly mnohonásobně menší.

Jiná popsaná redukce TME<sup>11</sup> využívala rovněž  $NaBH_4$  ale v přítomnosti  $AlCl_3$  jako Lewisovy kyseliny. Reakce v DME však za laboratorní teploty téměř vůbec

neprobíhala ani při použití nadbytku  $\text{NaBH}_4$  a dvojnásobku  $\text{AlCl}_3$ . Po pětihodinovém zahřívání na vroucí vodní lázni výchozí TME částečně zreagoval, ale ne více než z 1/2. Vzniklý sirup obsahoval navíc směs 4 látek, z nichž jedna výrazně převažovala. Protože se tuto látku nepodařilo získat v krystalickém stavu, autorka odparek acetylovala acetanhydridem v bezvodém pyridinu a rekrystalovala z ethanolu. Na základě elementární analýzy, IČ, MS a  $^1\text{H-NMR}$  spektra byl takto modifikovaný produkt identifikován jako 3,6-di-*O*-acetyl-1,5-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl-*D*-arabino-hexitol.

Třetí nalezený postup redukce TME<sup>1</sup> opět využíval  $\text{NaBH}_4$ , jenž reakcí s etherátem fluoridu boritého *in situ* poskytuje diboran. Reakce obdobná s již výše uvedenou s tím rozdílem, že bylo použito jiných poměrů reaktantů.  $\text{NaBH}_4$  i  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  byl dán pouze v trojnásobném množství k TME. Rovněž výsledky této redukce byly jiné, řekněme realističtější (obr. 12). Výtěžek látky **8** byl 49,5%, jako vedlejší produkt vznikl dihydroxy-derivát **12** (9%), zbytek tvořil nezreagovaný TME. Autoři se také zabývali situací, kdy bylo použito výrazného přebytku  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Pak byla jako hlavní produkt reakce izolována sloučenina **13**, na jejímž vzniku participovalo i rozpouštědlo (1,2-dimethoxyethan).



obr.12

Vzhledem k uvedeným skutečnostem a vzhledem k tomu, že v článku<sup>1</sup> byla uvedena i NMR analýza produktu **8**, jsem se rozhodl v praxi z uvedených alternativ zrealizovat pouze posledně zmiňovanou.

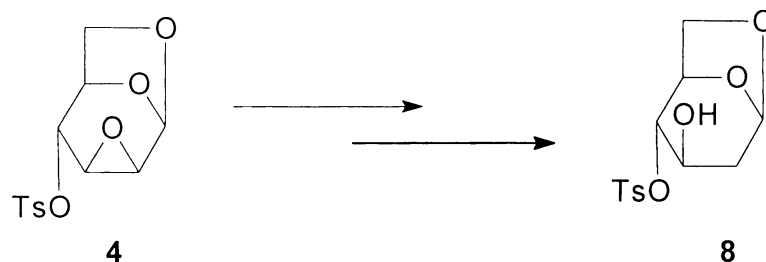


## 4 TEORETICKÁ ČÁST

### 4.1 Optimalizace redukce tosylmannoepoxidu

#### 4.1.1 Metodika optimalizace

Cílem práce bylo optimalizovat redukci tosylmannoepoxidu **4** tak, aby poskytovala maximální výtěžek 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-arabino-hexopyranosy **8** (obr. 13). Optimalizovat reakci jsem se snažil především výběrem redukčního činidla ve vhodném reakčním poměru k výchozímu epoxidu **4**, dále volbou rozpouštědla a přítomností či absencí Lewisovy kyseliny.



obr.13

Při výběru vhodného redukčního agens byla preferována činidla běžně dostupná. Většina reakcí (není-li uvedeno jinak) probíhala za laboratorní teploty.

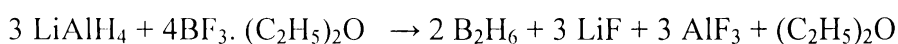
Jelikož je zatím popsána pouze redukce TME diboranem *in situ*<sup>1,10</sup>, další experimenty se uskutečnily víceméně metodou pokus-omyl. Vždy malé množství TME ( 0,1 g, 0,5 g nebo 1 g) jsem rozpustil ve zvoleném rozpouštědle (THF, DME, diethylether) v přítomnosti či nepřítomnosti Lewisovy kyseliny (AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>) a do reakční směsi zavedl dané činidlo: lithialuminiumhydrid, natriumborohydrid, natriumkyanoborohydrid.

#### 4.1.2 Redukce s využitím lithialuminiumhydridu

LiAlH<sub>4</sub> - jakožto silné redukční činidlo – bylo nejprve použito bez katalýzy Lewisovou kyselinou. Aby se zabránilo negativnímu vlivu vzdušné vlhkosti na průběh

reakce, byla reakce provedena pod argonem. Látkové množství LAH bylo 1,5 násobkem použitého tosylderivátu. Průběh reakce byl pomalý – ani po týdnu nedošlo ke kvantitativnímu zreagování výchozího tosylmannoepoxidu. Reakce poskytla tři produkty s nižší hodnotou  $R_f$  faktoru než TME. Produkty reakce byly chromatograficky separovány a zkoumány pomocí nukleární magnetické rezonance. Výsledky NMR nebyly zcela průkazné, vždy se jednalo o směs sacharidů. Jedinou charakteristikou produktů tak zůstává jejich  $R_f$  faktor:  $R_{f,TME} = 0,28$  a  $R_{f,produktů} = 0,23; 0,10; 0,05$ .

Jelikož problémem předcházející redukce se ukázala malá reakční rychlost a vznik několika produktů, byl vyzkoušen i postup s LAH v kombinaci s bortrifluorid etherátem.  $BF_3 \cdot OEt_2$  měl nejenom katalyzovat reakci, ale hlavně – jakožto Lewisova kyselina - zabránit vzniku vedlejších produktů. LAH i  $BF_3 \cdot OEt_2$  byly použity v dvojnásobném látkovém množství vůči TME. Jejich reakcí vzniká diboran:

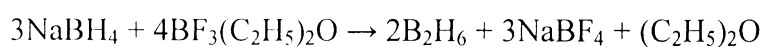


Roztok TME a  $BF_3 \cdot OEt_2$  v DME byl přikapán za chlazení a pod argonem do suspenze LAH v DME. Reakce za laboratorní teploty prakticky neprobíhala. Zahřívání reakční směsi na 50 °C v průběhu 24 hodin sice vedlo k zreagování výchozí látky, reakce však poskytla směs 4 produktů a zbytkového TME, kterou se nepodařilo chromatograficky rozdělit.

Z výsledků lze říci, že LAH není vhodné činidlo pro redukci TME. Je totiž značně neselektivní, což není v reakci s TME kompenzováno jinou výhodou, např. vyšší reakční rychlostí.

#### 4.1.3 Redukce s využitím natriumborohydridu

Natriumborohydrid je látka, jenž s reakcí s bortrifluorid etherátem dává vzniknout diboranu.

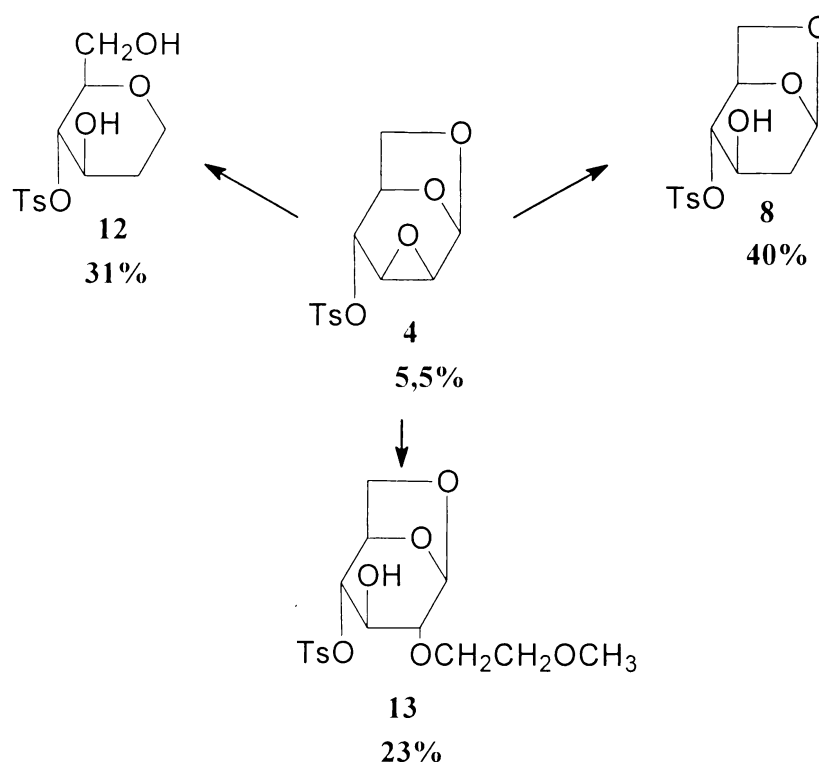


Diboran je plyn se silnými redukčními vlastnostmi, může poskytnout až šest hydridových aniontů využitelných při vlastní redox reakci. Pro své vlastnosti (je

jedovatý a obsahuje samozápalné nečistoty) není dodáván komerčně, ale je nutné jej připravit laboratorně.

Redukci tosylmannoepoxidu jsem provedl třemi různými způsoby. Jednak jsem aplikoval již vyzkoušený postup popsany v literatuře<sup>1</sup>, kdy diboran vzniká přímo v reakční směsi (*in situ*). Dále jsem vyzkoušel postup, kdy jsem již vytvořený diboran zaváděl do roztoků tosylmannoepoxidu v THF v přítomnosti  $\text{AlCl}_3$  i bez něj.

Redukce diboranem vytvořeným *in situ* v 1,2-dimethoxyethanu poskytla tři produkty, v reakční směsi zbylo relativně zanedbatelné množství výchozí látky. Produkty reakce byly analyzovány pomocí NMR a MS. Bilance výtěžků této redukce je uvedena na obr. 14. Je z ní patrné, že hlavním produktem reakce je hledaná 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranosa **8**. Dále vznikla 1,2-dideoxy-4-*O*-tosyl-D-*arabino*-hexopyranosa **12** a 1,6-anhydro-2-*O*-(2-methoxyethyl)-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-glukopyranosa **13**. V zanedbatelném množství v reakční směsi zbyla i výchozí 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosa **4**.

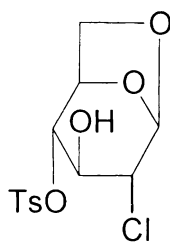


obr.14

Redukce diboranem *in situ* byla vyzkoušena i s využitím suchého etheru jako rozpouštědla. Tato změna však nepřinesla žádný kvalitativní ani kvantitativní posun.

Reakce, při kterých byl do roztoků TME v THF přímo zaváděn diboran, se neukázaly jako vhodné. V roztoku, který neobsahoval chlorid hlinitý, k redukci prakticky nedošlo a tato reakční směs nebyla dále zpracována.

Při použití  $\text{AlCl}_3$  v 1,5 násobku ekvivalentu TME byla situace nadějnější, i když stále v reakční směsi převažoval nezreagovaný TME. Aby byla možná probíhající redukce podpořena, bylo přidáno do směsi ještě ekvivalentní množství  $\text{NaBH}_4$  a mícháno přes noc při  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . Poté již výchozí látka zcela zreagovala za vzniku 2 produktů, přičemž jeden výrazně převažoval. Tento produkt se podařilo separovat, rekrystalovat a identifikovat na základě NMR a MS jako 1,6-anhydro-2-chlor-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-glukopyranosa **14** (obr. 15). Výtěžek 4,8%.

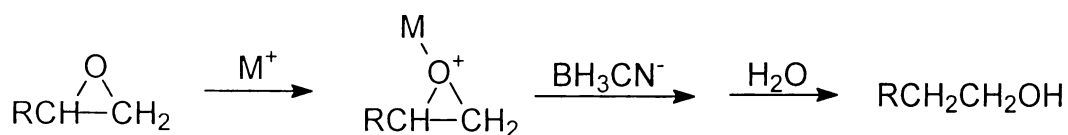


**14**

obr. 15

#### 4.1.4 Redukce s využitím natriumkyanoborohydridu

$\text{BH}_3$  společně s  $\text{AlH}_3$  a diisobutylaluminiumhydridem patří k elektrofilním hydridovým činidlům, které otvírají epoxidy za vzniku méně substituovaných alkoholů. Využití kyanoborohydridů při redukci epoxidů je takřka vždy podmíněno aktivací oxiranového kruhu Lewisovou kyselinou (obr.16).<sup>4</sup>

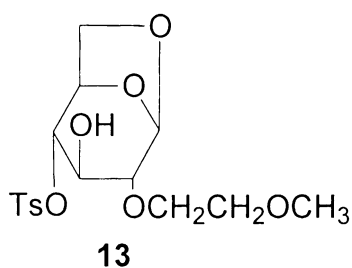


obr. 16

V neutrálním nebo bazickém prostředí redukce probíhají neochotně. Studium<sup>4</sup> se prokázalo, že právě bortrifluorid etherát v kombinaci s kyanoborohydridy je oproti jiným kyselým činidlům ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ), u kterých dochází k polymerizaci epoxidů, vhodným redukčním systémem.

V případě redukce TME jsem aplikoval dva postupy s využitím  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ : jeden s  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , druhý s  $\text{AlCl}_3$ . Obě reakce probíhaly v DME za laboratorní teploty.

V systému  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  reakce proběhla kvantitativně (TME zreagoval téměř zcela), reakcí vznikl jediný produkt, který se podařilo získat v krystalickém stavu. Bohužel se nejednalo o látku **8**, ale o sloučeninu **13** (obr. 17, výtěžek 17,3%).



obr. 17

Při použití  $\text{AlCl}_3$  ke kvantitativnímu zreagování výchozího TME nedošlo (v reakční směsi i po dvou dnech převažoval), vzniklý produkt se v krystalickém stavu získat nepodařilo, stejně tak se nepodařilo jej na základě NMR identifikovat.

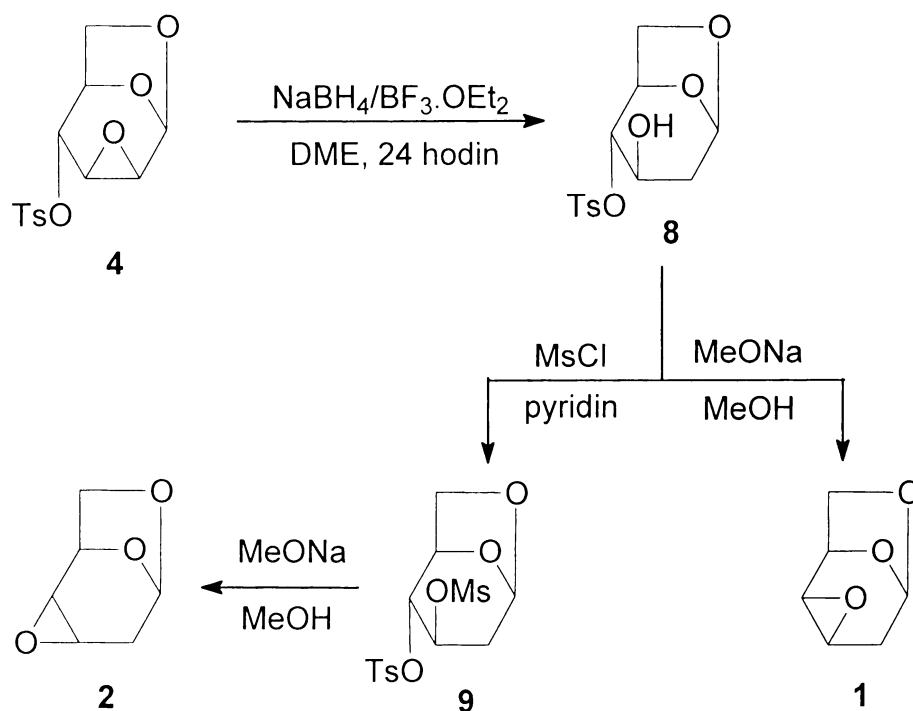
Z výsledků reakcí lze usoudit, že  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  je vysoce selektivní systém (jako jediný reakcí s TME poskytl pouze jeden produkt), rovněž lze říci, že pro aktivaci kruhu je lepší použití  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  než chloridu hlinitého. Otevřením oxiranového kruhu pomocí  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  však k redukci TME nedošlo. Domnívám se, že příčinou mohlo být použité rozpouštědlo (1,2-dimethoxyethan), výhodnějším by se mohl jevit suchý THF.

#### 4.2 Výsledky optimalizace a příprava 2-deoxy-3,4-lyxo a -ribo epoxidů ve větším množství

Z výše uvedených alternativních možností redukce tosylmannoepoxidu **4** se jako nejvhodnější ukázal postup již publikovaný v literatuře<sup>1</sup>. Jedná se o redukci diboranem

provedenou *in situ*. Reakční doba je 24 hodin a výtěžek 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranosy **8** se pohybuje kolem 40 – 50 %. Veškeré další vyzkoušené postupy buď vůbec nevedou k redukci (k vzniku látky **8**), nebo jimi vzniká směs několika produktů, z nichž žádný nepřevažuje. Z těchto důvodů jsem se rozhodl při přípravě epoxidů **1** a **2** ve větším množství využít právě redukci diboranem *in situ*.

Schéma přípravy těchto epoxidů je znázorněno na obr. 18.



obr. 18

Redukcí 27,7 g tosylmannoepoxidu **4** diboranem *in situ* bylo získáno 8,6 g látky **8**. Toto množství bylo rozděleno na 2 části, přičemž jedna část byla přímo bazicky cyklizována methanolátem sodným během 3 hodin na 1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy- $\beta$ -D-*lyxo*-hexopyranosu (2-deoxy-3,4-*lyxo*-epoxid **1**). Druhá část produktu **8** byla nejprve mesylována působením methansulfonylchloridu v pyridinu během 2 hodin na látku **9**, a teprve poté působením methanolátu sodného v methanolu během 24 hodin cyklizována na 1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy- $\beta$ -D-*ribo*-hexopyranosu (2-deoxy-3,4-*ribo*-epoxid **2**). Epoxid **2** byl získán v nižším než předpokládaném výtěžku vzhledem k tomu, že nedošlo ke kvantitativnímu zreagování látky **9**.

## 5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

### 5.1. Obecná část

Spektra  $^1\text{H}$  NMR byla měřena na FT spektrometrech Varian Inova 400 (400 MHz) a Varian 300 (300 MHz) v  $\text{CDCl}_3$  při teplotě  $25\text{ }^\circ\text{C}$  za použití TMS jako vnitřního standardu. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na komerčních deskách fy MERCK F<sub>254</sub>, látky byly detekovány roztokem anisaldehydu v kyselině sírové připraveným smícháním 15 ml anisaldehydu, 4 ml ledové kyseliny octové s 340 ml ethanolu a 12,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Soustavy pro vyvíjení TLC byly tyto: polárnější ethylacetát a méně polární směs hexan : ethylacetát 3:2. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu firmy MERCK (100-200  $\mu\text{m}$ ). Roztoky byly odpařovány na vakuové rotační odparce (VRO) při teplotách  $35 - 50\text{ }^\circ\text{C}$ . Rozpouštědla byla sušena takto: THF, DME a diethylether pomocí  $\text{LiAlH}_4$ , pyridin byl sušen pomocí KOH.

### 5.2. Optimalizace redukce TME

#### 5.2.1. Redukce s využitím $\text{LiAlH}_4$

##### Reakce s $\text{LiAlH}_4$

Do suspenze  $\text{LiAlH}_4$  (20 mg, 0,503 mmol) v THF ochlazené na  $0\text{ }^\circ\text{C}$  byl přikapán roztok tosylmannoepoxidu (0,1 g, 0,335 mmol TME rozpuštěného v několika mililitrech suchého THF). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty pod argonem a průběh reakce monitorován pomocí TLC. Po týdnu bylo do reakční směsi přidáno 8 ml mokrého etheru a vše zfiltrováno na fritě přes křemelinu. Filtrát byl odpařen do sucha, převeden na silikagel a chromatograficky rozdělen s postupným zvyšováním polarity mobilní fáze (hexan-EtOAc 3:2, 1:1, 0:1). Chromatografickou separací byla získána výchozí látka a tři produkty. Vše bylo odpařeno na VRO do sucha, výchozí látka rekrystalována ze směsi ethanol-ether-petrolether, produkty redukce byly analyzovány NMR s negativním výsledkem.

### **Reakce s LiAlH<sub>4</sub> a BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>**

Do suspenze LAH (0,15 g, 3,95 mmol) v DME byl opatrně za chlazení a pod argonem přikapán septem roztok TME (0,5 g, 1,68 mmol) v DME a BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0,4 ml, 3,16 mmol). Reakční směs byla nejprve míchána za lab. teploty, následně 48 hodin zahřívána na 50 °C. Reakční směs byla zpracována přidáním 10 ml THF, filtrována na fritě přes křemelinu, vytřepána do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a analyzována na TLC. Detekováno 5 skvrn blízko sebe. Produkty reakce se nepodařilo chromatograficky separovat.

### **5.2.2. Redukce s využitím NaBH<sub>4</sub>**

#### **Redukce diboranem *in situ***

K TME (1g, 3,35 mmol) a NaBH<sub>4</sub> (0,394 g, 10,4 mmol) bylo za stálého chlazení a míchání a pod atmosférou argonu přikapáno septem reakční baňky nejprve 11,6 ml DME a následně opatrně i BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1,4 ml, 11,150 mmol). Po 1, 5 hodině chlazení a míchání byla reakční směs přes noc odstavena do lednice. Druhý den byla do reakční směsi opatrně za chlazení přidána voda a pH upraveno 5% roztokem HCl do kyselé oblasti. Směs byla odpařena do sucha, odparek rozpuštěn ve vodě a třikrát extrahován 15 ml dichlormethanu. Organická fáze byla vysušena přidávkem síranu hořečnatého. Dále byl do této fáze přidán silikagel a vše odpařeno do sucha. Produkty reakce byly odděleny chromatograficky na koloně silikagelu s postupným zvyšováním polaritý mobilní fáze (hexan-EtOAc 3:2, 1:1, 0:1, EtOAc-methanol 1:1). Vzniklé produkty byly odpařeny do sucha, dva z nich rekrystalovány ze směsi ethanol – ether – petrolether a třetí rozpuštěn v dichlormethanu, převeden do vialky, odpařen a vysušen pro NMR. Výtěžky: látka **8** 0,401 g (40%), **12** 0,312 g (31%), **13** 0,230 g (23%).

Tento postup byl vyzkoušen i s použitím diethyletheru jako rozpouštědla (viz. teoretická část).

#### **Redukce diboranem vyvíjeným externě**

Příprava vlastního diboranu spočívala v přikapávání suspenze NaBH<sub>4</sub> (1,13 g, 30 mmol) v DME (30 ml) do vyvíječe s predestilovaným etherátem fluoridu boritého (6,5 ml, 51,4 mmol). Vznikající diboran byl zaváděn do 2 reakčních baněk s roztoky



TME (1 g, 3,35 mmol) v THF. Jeden roztok navíc obsahoval  $\text{AlCl}_3$  (0,67 g, 5 mmol). Zbytkový  $\text{B}_2\text{H}_6$  byl likvidován v promývačce s roztokem  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  v  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Aparaturou po celou dobu pokusu procházel argon. Po dokončení vývoje diboranu bylo pomocí TLC zjištěno, že k redukci v roztoku obsahující pouze TME prakticky nedošlo a tato reakční směs nebyla již dále zpracována. Redukce v roztoku obsahující i  $\text{AlCl}_3$  částečně proběhla, do této reakční směsi byl přidán  $\text{NaBH}_4$  (0,13 g, 3,35 mmol) a nechána přes noc míchat při 50 °C. Poté byla za chlazení přidána voda a 5% roztok  $\text{HCl}$ , reakční směs extrahována třikrát 15 ml dichlormethanu a organická fáze vysušena  $\text{MgSO}_4$ . Chromatograficky byly separovány 2 produkty, které byly rekrystalovány ze směsi ethanol – ether – petrolether. Produkt **14** se podařilo získat v krystalickém stavu 0,048 g (4,8%).

### 5.2.3. Redukce s využitím $\text{NaBH}_3\text{CN}$

#### Reakce s $\text{NaBH}_3\text{CN}$ a $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

Ke směsi TME (1 g, 3,35 mmol) a  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,653 g, 10,4 mmol) bylo za chlazení přidáno 11,6 ml DME a opatrně přikapán  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1,4 ml, 11 mmol). Reakční směs se nechala přes noc míchat. Ráno bylo do reakční směsi přidáno takové množství  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , až vykazovala neutrální pH. Po zreagování veškerého TME byla reakční směs hydrolyzována přidávkem vody a 5%  $\text{HCl}$ , extrahována dichlormethanem, organická fáze dále extrahována 5% roztokem  $\text{NaHCO}_3$  do neutrality a vysušena síranem hořečnatým. Chromatografií na sloupci silikagelu byly odstraněny zbytky výchozího TME a separován jediný čistý produkt. Po odpaření rozpouštědla byl odparek přes noc sušen v exsíkátoru a rekrystalován ze směsi ethanol-ether-petrolether. Výtěžek látky **13** 17,3%.

#### Reakce s $\text{NaBH}_3\text{CN}$ a $\text{AlCl}_3$

Ke směsi TME (0,5 g, 1,68 mmol) a  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,33 g, 5,25 mmol) bylo za chlazení a stálého míchání přidáno 5,7 ml DME a přisypán  $\text{AlCl}_3$  (0,22 g, 1,65 mmol). Po 2 dnech byla do reakční směsi přidána opatrně voda, pH upraveno do neutrální oblasti, extrahováno dichlormethanem a chromatograficky byla výchozí látka oddělena od vzniklého produktu. Výchozí TME, který v reakční směsi výrazně převažoval, byl

zpětně rekrystalován ze směsi ethanol-ether-petrolether. Z produktu reakce byl odebrán vzorek pro NMR, jeho přesnou strukturu se však zjistit nepodařilo.

### 5.3. Příprava 2-deoxy-3,4-*lyxo* a -*ribo* epoxidů<sup>1</sup>

#### Redukce 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy 4

Do suspenze TME (27,69 g, 93 mmol) v DME (320 ml) byl přidán NaBH<sub>4</sub> (10,91 g, 0,29 mol) a za chlazení (voda, led) a míchání přikapán BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (37,4 ml, 0,295 mol). Průběh reakce byl průběžně monitorován pomocí TLC. Po 1 hodině byla odstraněna chladicí směs a dále mícháno 1,5 hodiny. Poté bylo přikapáno několik mililitrů vody, dále 5% roztok HCl, pH upraveno roztokem NaHCO<sub>3</sub> do neutrální oblasti. Poté bylo do reakční směsi přidáno 300 ml vody a 2 lžičky pevného NaHCO<sub>3</sub>. Na VRO byl odpařen DME, zbylá směs byla extrahována dichlormethanem, odpařena do sucha, odparek rozpuštěn v ethanolu a diethyletheru a necháno přes noc krystalovat v lednici. Vzniklý produkt, který se na základě TLC a NMR ukázal jako směs TME a látky **8** ( $m_{\text{směs}}=7,1$  g), byl zfiltrován na fritě. Matečný roztok, který obsahoval významné množství produktu **8**, výchozího TME i dalších 2 vedlejších produktů, byl chromatografován na sloupci silikagelu, separována čistá látka **8**, která byla rekrystalována ze směsi ethanol-ether-petrolether. Výtěžek látky **8** 34,3 % (8,6 g).

#### Mesylace 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranosy 8

Do roztoku sloučeniny **8** (4,3 g, 14,3 mmol) v pyridinu (56,2 ml) byl za stálého míchání a chlazení (led – NaCl - voda) pomalu přikapán metansulfonylchlorid (2,81 ml, 35,24 mmol). Chladicí směs byla odstraněna po 2 hodinách a dále reakce monitorována pomocí TLC. Po zreagování veškeré výchozí látky (1 hodina) byla reakční směs vlita do drceného ledu a nechána přes noc. Vyloučená látka **9** byla zfiltrována na fritě a rekrystalována ze směsi ethanol – voda. Výtěžek 5,24 g (96,3%).

#### Příprava 1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy- $\beta$ -D-*lyxo*-hexopyranosy 1

Roztok methanolátu sodného byl připraven rozpuštěním sodíku (1,24 g, 53,9 mmol) v methanolu (28 ml). Tento roztok byl přikapán za stálého chlazení (led – NaCl – voda) a míchání do roztoku látky **8** (4,3 g, 14,35 mmol) v dichlormethanu (142 ml).

Reakční směs byla 3 hodiny míchána za laboratorní teploty, následně neutralizována 5% HCl, smíchána s koncentrovaným roztokem NaCl, extrahována dichlormethanem (4x) a sušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Extrakt byl odpařen na VRO, tak aby tlak neklesl pod 90 mbar, na objem cca 20 ml. Čistý epoxid **1** byl získán destilací na Kügel-Rohr aparatuře s výtěžkem 87 % (1,6 g).

### **Příprava 1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy-β-D-ribo-hexopyranosy 2**

Roztok methanolátu sodného byl připraven rozpuštěním sodíku (2,18 g, 94,7 mmol) v methanolu (59 ml). Tento roztok byl přikapán za stálého chlazení (led – NaCl – voda) a míchání do roztoku látky **9** (5,24 g, 13,83 mmol) v dichlormethanu (228 ml). Reakční směs byla 24 hodin míchána za laboratorní teploty, následně neutralizována 5% HCl, smíchána s koncentrovaným roztokem NaCl, extrahována dichlormethanem (4x) a sušena pomocí Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Extrakt byl odpařen na VRO, tak aby tlak neklesl pod 90 mbar, na objem cca 20 ml. Čistý epoxid **2** byl získán destilací na Kügel-Rohr aparatuře s výtěžkem 10 % (0,18 g).

## 6. ZÁVĚR

Závěrem lze konstatovat, že bylo vyzkoušeno a popsáno celkem sedm dosud nepublikovaných reakcí 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy s alternativními redukčními činidly. Zároveň je možno říci, že žádný z těchto postupů redukce nevede k zvýšení výtěžku 1,6-anhydro-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-*arabino*-hexopyranosy, tudíž nevede k optimalizaci přípravy 2-deoxy-3,4-epoxidů levoglukosanu. Jako jediný nikoliv však optimální postup zůstává již publikovaná<sup>1</sup> redukce diboranem *in situ* s výtěžky v rozmezí 40 – 50 %. Příčinu neúspěchu optimalizace lze shledat v problematickém skloubení dvou navzájem si odporujících požadavků na redukční agens – každé hydridové činidlo bude do jisté míry bazické a bazické prostředí vždy způsobí neselektivní průběh reakce.

Při prováděných redukčních reakcí se dále podařilo izolovat a identifikovat dva cukerné deriváty:

1. 1,6-anhydro-2-*O*-(2-methoxyethyl)-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-glukopyranosu, vznikající jako vedlejší produkt při redukci 1,6:2,3-dianhydro-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-mannopyranosy diboranem *in situ* a jako hlavní produkt při alternativní reakci s NaBH<sub>3</sub>CN a BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>,
2. 1,6-anhydro-2-chlor-2-deoxy-4-*O*-tosyl- $\beta$ -D-glukopyranosu, vznikající jako hlavní produkt při redukci diboranem vyvíjeným externě s využitím AlCl<sub>3</sub> jako Lewisovy kyseliny.

Jako výsledek bakalářské práce lze považovat také vlastní syntézu 1,6:3,4-dianhydro-2-deoxy- $\beta$ -D-*lyxo* a *ribo*-hexopyranosy, které slouží jako výchozí látky při přípravě 2-deoxy-3,4-epiminoderivátů levoglukosanu. Oba deoxyepoxydy byly získány ve velmi čisté formě, přičemž se ukázalo, že *lyxo*-epoxid je schopen v této formě krystalovat. Dosud byl popsán pouze jako olejovitá kapalina.

## 7. TABULKY <sup>1</sup>H NMR SPEKTER

Hodnoty převzaty z článku<sup>1</sup>, shodují se s naměřenými hodnotami v této práci.

<b><sup>1</sup>H NMR chemické posuny</b>													
Sloučenina	H-1	H-2 ex	H-2en	H-3	H-4 ex	H-4 en	H-5	H-6en	H-6 ex	Jiné			
<b>8</b>	5,63 m	2,13 ddd	1,82 dm	3,81 m	-	4,45 m	4,57 dm	4,21 dd	3,70 dd	OTs: 2,46 bs (3H), 7,83 m (2H), 7,37 m (2H)			
<b>13</b>	5,42 bs	3,18 dd		3,82 m	4,30 dd		4,62 m	3,87 dd	3,67 dd	OTs 2,45 bs OCH <sub>3</sub> 3,36 3,52; 3,54; 3,71; 3,80 (4H, -OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-)			
<b><sup>1</sup>H NMR interakční konstanty</b>													
Sloučenina	1,2ex	1,2en	2ex,2en	2ex,3	2en,3	3,4ex	3,4en	4ex,4en	4ex,5	4en,5	5,6en	5,6ex	6en,6ex
<b>8</b>	1,7	2,2	15,1	5,5	1,2	-	2,6	-	-	1,8	0,8	5,5	7,9
<b>13</b>	0,9		-	4,9		5,4		-	4,5		1,0	5,3	7,8

## 8 LITERATURA

1. Karban J., Buděšínský M., Kroutil J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **69**, 1939 (2004).
2. Trevoy W. L., Weldon G. B.: *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1675 (1949).
3. Cha S. J., Brown C. H.: *J. Org. Chem.* **58**, 4727 (1993).
4. Hutchins O. R., Taffer M. I., Burgoyne W.: *J. Org. Chem.* **46**, 5214 (1981).
5. Soai K., Ookawa A.: *J. Org. Chem.* **51**, 4000 (1986).
6. Fisher B. G., Fuller C. J., Harrison J., Alvarez G. S., Burkhardt R. E., Goralski T. C., Singaram B.: *J. Org. Chem.* **59**, 6378 (1994).
7. Yoon M. N., Gyoung S.Y.: *J. Org. Chem.* **50**, 2443 (1985).
8. Černý M., Gut V., Pacák J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **26**, 2542 (1961).
9. Fuchs R., Vanderwerf A. C.: *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 5917 (1952).
10. Čmelíková E.: Diplomová práce, Praha 2000.
11. Šrámková E.: Diplomová práce, Praha 1985.
12. Fu Y.-L., Bobek M.: *J. Org. Chem.* **45**, 3836 (1980).
13. Mimoun H.: *J. Org. Chem.* **64**, 2582 (1999).
14. Wiberg B. K., Hiatt E. J.: *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6495 (1968).
15. Brown C. B., Narasimhan S.: *J. Org. Chem.*, **49**, 3891 (1984).
16. Kasuya C. M., Hatanaka K.: *Tetrahedron Lett.* **39**, 9719 (1998).
17. Fási A., Pálinkó I.: *J. Catal.* **181**, 28 (1999).