

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

⑫ OPIS PATENTOWY ⑲ PL ⑪ 158083

⑬ B1

⑳ Numer zgłoszenia: 273529

⑤① IntCl⁵:
C07H 15/04

㉑ Data zgłoszenia: 05.07.1988

CZYTELNIA
OGÓLNA

⑤④

Sposób otrzymywania perbenzylowych pochodnych węglowodanów

④③

Zgłoszenie ogłoszono:
08.01.1990 BUP 01/90

④⑤

O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.07.1992 WUP 07/92

⑦③

Uprawniony z patentu:
Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa, PL

⑦②

Twórcy wynalazku:
Wiesław Szeja, Gliwice, PL
Grzegorz Gryniewicz, Warszawa, PL
Tadeusz Bieg, Gliwice, PL
Jadwiga Bogusiak, Katowice, PL
Izabela Fokt, Jaworze Górne, PL
Mirostawa Konopka, Warszawa, PL

⑤⑦

1. Sposób otrzymywania perbenzylowych pochodnych węglowodanów, w reakcji alkilowania halogenkami benzylu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w układzie dwufazowym ciecz-ciecz lub ciecz-ciało stałe, przy czym jedną z faz stanowi zasada nieorganiczna lub jej wodny roztwór, a do reakcji używa się niewielki nadmiar halogenku benzylu, korzystnie chlorku benzylu, i prowadzi ją wobec amin trzeciorzędowych lub czwartorzędowych soli amoniowych korzystnie wodorosiarczanu tetra-n-butyloamoniowego oraz wobec alkoholi trzeciorzędowych zwłaszcza alkoholu tert-butyłowego lub tert-amyłowego, w środowisku węglowodorów aromatycznych, zwłaszcza w benzenie lub toluenie, albo w środowisku chlorowcopochodnych węglowodorów alifatycznych, korzystnie w chlorku metylenu lub dichlorku etylenu, albo w eterach zwłaszcza dietylowym, dibutyłowym, tetrahydrofuranie lub dioksanie, albo w mieszaninach tych rozpuszczalników, a po reakcji wyodrębnia się produkt benzylowania w znany sposób.

PL 158083 B1

Sposób otrzymywania perbenzylowych pochodnych węglowodanów

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania perbenzylowych pochodnych węglowodanów, w reakcji alkilowania halogenkami benzylu, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w układzie dwufazowym ciecz-ciecz lub ciecz-ciało stałe, przy czym jedną z faz stanowi zasada nieorganiczna lub jej wodny roztwór, a do reakcji używa się niewielki nadmiar halogenu benzylu, korzystnie chlorku benzylu, i prowadzi ją wobec amin trzeciorzędowych lub czwartorzędowych soli amoniowych korzystnie wodorosiarczynu tetra-n-butyloamoniowego oraz wobec alkoholi trzeciorzędowych zwłaszcza alkoholu tert-butyłowego lub tert-amylowego, w środowisku węglowodorów aromatycznych, zwłaszcza w benzenie lub toluenie, albo w środowisku chlorowcopochodnych węglowodorów alifatycznych, korzystnie w chlorku metylenu lub dichlorku etylenu, albo w eterach zwłaszcza dietylowym, dibutyłowym, tetrahydrofuranie lub dioksanie, albo w mieszaninach tych rozpuszczalników, a po reakcji wyodrębnia się produkt benzylowania w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę nieorganiczną stosuje się wodorotlenek metalu alkalicznego ewentualnie w mieszaninie z węglanem metalu alkalicznego w stanie stałym lub w postaci roztworu, korzystnie mieszaninę wodorotlenku sodowego i bezwodnego węglanu potasowego w stanie stałym w proporcji wagowej 1:4.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się z dodatkiem dipolarnych rozpuszczalników aprotowych, korzystnie z dimetylosulfotlenkiem.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania perbenzylowych pochodnych węglowodanów, zwłaszcza takich jak: mono- i oligo-sacharydy z zabezpieczonym centrum anomerycznym, a także alditoli i cyklitoli.

Etery benzylowe są powszechnie stosowane w chemii cukrów, wprowadzenie grupy benzylowej stanowi funkcję ochronną dla grup hydroksylowych, pochodne te są trwałe zarówno w warunkach zasadowych jak i kwaśnych, a jednocześnie usunięcie grup benzylowych jest łatwe do przeprowadzenia w warunkach łagodnej katalitycznej hydrogenolizy. Benzylowane pochodne monosacharydów występują jako substraty w syntezie glikozydów, glikokonjugatów, oligosacharydów i innych związków naturalnych. Trójbenzylowa pochodna D-glukofuranozy stanowi półprodukt w syntezie substancji znanej pod nazwą tribenoside i stosowanej jako lek poprawiający krążenie obwodowe.

Znane sposoby benzylowania pochodnych węglowodanów stanowią różne odmiany klasycznej syntezy eterów Williamsona [W. Williamson; J. Chem. Soc. 4,106, (1852), N. Bagget; Comprehensive Organic Chemistry Pergamon Press, Oxford 1979 1, str. 799]. Eteryfikacja pochodnych zawierających wiele grup hydroksylowych wymaga specjalnych warunków umożliwiających solubilizację substratu i przeprowadzenie go w polianion. Znanymi metodami przeprowadza się tę reakcję przy użyciu tlenku srebra, wodoru sodu lub specjalnie przygotowanych zasad oraz dużego nadmiaru środka alkilującego i w środowisku bezwodnych rozpuszczalników dipolarnych takich jak: dimetylosulfotlenek i dimetyloformamid [C. M. McClosky; Adv. Carbohydr. Chem., 12, 137 (1957), R. E. Wing, J. N. BeMiller; Methods in Carbohydrate Chemistry, Academic Press, New York 1972 6, 368].

Z dotychczasowej wiedzy znane jest, że reakcje alkilowania anionów, w tym również O-benzylowania, można prowadzić w układach katalitycznego przeniesienia fazowego [W. E. Keller; Phase-Transfer Reaction. Fluka-Compendium, tom 1 i 2, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1979]. Sposób ten zastosowano do benzylowania częściowo zabezpieczonych pochodnych monosacharydów zawierających jedną lub dwie wolne grupy wodorotlenowe [W. Szeja; Pol. J. Chem., 54, 1301 (1980)]. Natomiast nie opisano dotychczas skutecznych sposobów benzylowania alkoholi trój- i

więcej wodorotlenowych w układzie dwufazowym ciecz–ciecz. Uzasadnieniem teoretycznym tego stanu rzeczy jest brak możliwości przeniesienia polianionu związku wielowodorotlenowego do fazy organicznej przy zastosowaniu typowej procedury eksperymentalnej [E. V. Dehmlow, S. S. Dehmlow; Phase Transfer Catalysis, Weinheim 1980 str. 87].

Nieoczekiwanie okazało się, że zawiesiny i emulsje wytworzone przez energiczne mieszanie polialkoholi ze stężonym wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalników niepolarnych, ulegają szybkiemu, wyczerpującemu alkilowaniu chlorkiem benzylu stosowanym w niewielkim nadmiarze, wobec takich związków organicznych jak: aminy trzeciorzędowe lub czwartorzędowe sole amoniowe oraz trzeciorzędowe alkohole ewentualnie z dodatkiem dipolarnych rozpuszczalników aprotonowych.

Sposobem według wynalazku benzylowanie prowadzi się w układzie dwufazowym ciecz–ciecz albo ciecz–ciało stałe, przy czym jedną z faz stanowi zasada nieorganiczna lub jej roztwór. Używa się wodorotlenek metalu alkalicznego ewentualnie w mieszaninie z węglanem metalu alkalicznego w stanie stałym lub w postaci roztworu, korzystnie mieszaninę wodorotlenku sodowego i bezwodnego węglanu potasowego w stanie stałym w proporcji wagowej 1:4. Do reakcji stosuje się halogenki benzylu, korzystnie chlorek benzylu w niewielkim nadmiarze w stosunku do ilości stechiometrycznej. Reakcję prowadzi się wobec amin trzeciorzędowych lub czwartorzędowych soli amoniowych stosowanych zwykle jako katalizatory przeniesienia fazowego, korzystnie stosuje się wodorosiarczan tetra-*n*-butyloamoniowy. W przypadku stosowania amin trzeciorzędowych, katalizator przeniesienia fazowego tj. odpowiednia sól czwartorzędowa wytwarza się *in situ*. Oprócz katalizatorów przeniesienia fazowego do reakcji benzylowania używa się również dodatek alkoholi trzeciorzędowych takich jak: alkohol tert-butylowy lub tert-amylowy. Według wynalazku reakcję benzylowania przeprowadza się w środowisku węglowodorów alifatycznych, korzystnie benzenu lub toluenu, w chlorowcopochodnych węglowodorów alifatycznych zwłaszcza w chlorku metylenu lub dichlorku etylenu oraz w eterach takich jak: dietylowy, dibutyłowy, tetrahydrofuran, dioksan, lub w mieszaninie tych rozpuszczalników, ewentualnie z dodatkiem dipolarnych rozpuszczalników aprotonowych, korzystnie z dimetylosulfotlenkiem.

Korzystnym skutkiem wynalazku jest możliwość otrzymywania z wysokimi wydajnościami, nawet ponad 90%, eterów perbenzyłowych pochodnych węglowodanów w sposób prosty i przy użyciu tanich odczynników. Alkohole trzeciorzędowe i rozpuszczalniki dipolarne dodawane w niewielkich ilościach do mieszaniny reakcyjnej nie wymagają wstępnego oczyszczania ani osuszenia. Stosowanie do reakcji chlorku benzylu w niewielkim nadmiarze znacznie ogranicza możliwość powstawania w ubocznej reakcji eteru dibenzyłowego i ułatwia wyodrębnianie produktu. Sposobem według wynalazku można otrzymać etery perbenzyłowe zarówno ze związków polihydroksylowych jak i z ich pochodnych acylowych np. z octanów.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do 160 g 50% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego dodaje się 200 ml benzenu, 5 ml alkoholu tertamylowego, 3,4 g (0,01 mola) wodorosiarczanu tetra-*n*-butyloamoniowego; 22 g (0,1 mola) 1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranozy oraz 45,5 g (0,36 mola) chlorku benzylu i całość energicznie miesza 5 h w temperaturze pokojowej. Następnie rozdziela się warstwy, warstwę organiczną poddaje się destylacji z parą wodną. Pozostałość po destylacji o barwie i konsystencji miodu w ilości 51 g stanowi 3,5,6-tri-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranoza, zawierająca ok. 5% pochodnej dibenzyłowej. Analitycznie czysty produkt o t. wrz. 220–230°C/1 kPa i $[\alpha]_D^{18}$ -36° otrzymuje się po destylacji molekularnej lub po oczyszczeniu chromatograficznym na żelu krzemionkowym. Wydajność produktu wydzielonego chromatograficznie 81%.

Przykład II. Do 160 g 50% roztworu wodnego wodorotlenku sodowego dodaje się 200 ml benzenu, 5 ml alkoholu tert-butylowego, 3,4 g (0,01 mola) wodorosiarczanu tetra-*n*-butyloamoniowego i 27,2 g (0,1 mola) 3,4,6-tri-O-acetylo-D-glukalu i całość miesza 5 h w temperaturze 40°C, a następnie dalej postępuje jak w przykładzie 1. Otrzymano 56 g oleistej pozostałości o zawartości ok. 94% 3,4,6-tri-O-benzylo-D-glukalu. Analitycznie czysty związek o t. t. 50–52°C i $[\alpha]_D^{20}$ -2° otrzymuje się przez krystalizację z pentanu.

Przykład III. Do 150 g mieszaniny sproszkowanego wodorotlenku sodowego i bezwodnego węglanu potasowego (1:4 wagowo) dodaje się roztwór 19,4 g (0,1 mola) metylo α -D-glukopira-

nozydu w 20 ml DMSO i 5 ml alkoholu tert-butyłowego oraz 2,28 g (0,01 mola) chlorku trietylobenzyloamoniowego, 150 ml chlorku etylenu i 63 g (0,5 mola) chlorku benzylu. Całość miesza się 6 h w temperaturze pokojowej, następnie odsącza od osadu i przesącz poddaje się destylacji z parą wodną. Otrzymano 57 g oleistej pozostałości zawierającej metylo 2,3,4,6-tetra-O-benzylo- α -D-glukopiranozyd zanieczyszczony w ok. 8% eterem dibenzyłowym.

Przykład IV. Do 150 g mieszaniny sproszkowanego wodorotlenku sodowego i bezwodnego węgla potasowego (1:4 wagowo) dodaje się roztwór 34,5 g (0,1 mola) sacharozy w 40 ml DMSO i 5 ml alkoholu tert-amyłowego oraz 3,4 g (0,01 mola) wodorosiarczanu tetra-n-butyloamoniowego, 126,5 g (1 mol) chlorku benzylu i 200 ml benzenu. Całość miesza się 12 h w temperaturze 40°C. Po przesączeniu mieszaninę poreakcyjną destylowano z parą wodną, otrzymując 101 g oleistej pozostałości, która zawiera 2,3,4,6,1', 3', 4', 6'-oktabenzylosacharozę zanieczyszczoną niewielką ilością eteru dibenzyłowego. Chromatografia surowego produktu przeprowadzona na żelu krzemionkowym w układzie benzen-eter (9:1) pozwala na otrzymanie czystej perbenzyłowej pochodnej o skręcalności $[\alpha]_D^{20} + 38^\circ$, z wydajnością 75% w przeliczeniu na wyjściową sacharozę.

Przykład V. Do 80 g (2 mole) sproszkowanego wodorotlenku sodowego dodaje się roztwór 22,2 g (0,1 mola) 3,4-O-izopropylideno-D-mannitolu w 30 ml DMSO, 5 ml alkoholu tert-butyłowego, 3,4 g (0,01 mola) wodorosiarczanu tetra-n-butyloamoniowego, 63 g (0,5 mola) chlorku benzylu i 100 ml toluenu. Całość miesza się 5 h w temperaturze pokojowej, następnie wylewa się do wody i rozdziela warstwy. Warstwę organiczną poddaje się destylacji z parą wodną, otrzymując jako pozostałość olej w ilości 52,5 g zawierający 1,2,5,6-tetra-O-benzylo-3,4-O-izopropylideno-D-mannitol z domieszką ok. 7% eteru dibenzyłowego.

Przykład VI. Do 150 ml 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego dodaje się 150 ml benzenu, 5 ml alkoholu tert-butyłowego, i 1 g (0,01 mola) trietyloaminy i 1,3 g (0,01 mola) chlorku benzylu. Całość miesza się 20 minut w temperaturze 40°C. Do mieszaniny dodaje się 22 g (0,1 mola) 1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranozy i 45,5 g (0,36 mola) chlorku benzylu i kontynuuje mieszanie w tej samej temperaturze jeszcze 3 h. Dalej postępowano jak w przykładzie I. Otrzymuje się czystą 3,5,6-tri-O-benzylo-1,2-O-izopropylideno- α -D-glukofuranozę z wydajnością 92%.