

RZECZPOSPOLITA  
POLSKA



Urząd Patentowy  
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) OPIS PATENTOWY (19) PL (11) 170395

(13) B1

(21) Numer zgłoszenia. 298110

(51) IntCl<sup>6</sup>  
C07H 15/04

(22) Data zgłoszenia 17.03.1993

CZYTELNI  
OGÓLNA

(54) Sposób wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów

(43) Zgłoszenie ogłoszono:  
19.09.1994 BUP 19/94

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:  
31.12.1996 WUP 12/96

(73) Uprawniony z patentu:  
"WALD PHARM" Sp z o o , Warszawa, PL

(72) Twórcy wynalazku:  
Grzegorz Grynkiewicz, Warszawa, PL  
Waldemar Priebe, Warszawa, PL  
Wiesław Szeja, Gliwice, PL

(57) 1. Sposób wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów, przez działanie na związek wielowodorotlenowy halogenkiem alkilu w układzie trójfazowym: roztwór związku wielowodorotlenowego w aprotonowym rozpuszczalniku dipolarnym/niepolarny rozpuszczalnik organiczny/stała, sproszkowana zasada nieorganiczna, wobec katalizatora przeniesienia fazowego i alkoholu drugorzędowego lub trzeciorzędowego jako kokatalizatora, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności emulgatora, ewentualnie w polu ultradźwięków.

PL 170395 B1

# Sposób wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów, przez działanie na związek wielowodorotlenowy halogenkiem alkilu w układzie trójfazowym: roztwór związku wielowodorotlenowego w aprotonowym rozpuszczalniku dipolarnym/niepolarny rozpuszczalnik organiczny/stała, sproszkowana zasada nieorganiczna, wobec katalizatora przeniesienia fazowego i alkoholu drugorzędowego lub trzeciorzędowego jako kokatalizatora, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności emulgatora, ewentualnie w polu ultradźwięków.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako emulgator stosuje się tłuszczowy, korzystnie kwas olejowy.

\* \* \*

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów.

Pochodne per-O-alkilowe cukrów posiadają szerokie zastosowanie, tak w badaniach naukowych, jak i posiadają znaczenie praktyczne. Dla przykładu per-O-benzylowanie jest powszechnie stosowane w syntetycznej chemii cukrów jako metoda tak zwanego przejściowego zabezpieczenia funkcji hydroksylowej (D. G. M. McCloskey, Adv. Carbohydr. Chem., 12(1957), strona 137). Etery metylowe, produkty metylowania wielocukrów, znajdują zastosowanie jako środki dyspergujące i dodatki do klejów. Pochodne per-O-alkilowe znajdują również zastosowanie jako związki pośrednie w produkcji farmaceutyków.

Wytwarzanie per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych w reakcji związków wielowodorotlenowych z czynnikami alkilującymi opisane jest na przykład przez C.P. J. Glaudemans, H.G. Fletcher, JR. w "Methods Carbohydr. Chem" wol. 6, strona 373 (1972). Reakcja ta jest modyfikacją klasycznej metody Williamsona i polega na przekształceniu związku wielowodorotlenowego, takiego jak cukier, w odpowiedni alkohol działaniem silnej zasady, takiej jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu lub wodorek sodu, a następnie działaniu na alkohol czynnikiem alkilującym, zwykle halogenkiem alkilu. W przypadku gdy związek wodorotlenowy jest nieodporny na działanie zasad, co dotyczy cukrów redukujących, ulegających w środowisku zasadowym fragmentacji, do wytworzenia alkoholu stosowana jest słaba zasada, taka jak tlenek srebra lub tlenek baru. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku aprotonowym dipolarnym, takim jak dimetylosulfotlenek, dimetyloformamid i podobne. Wadą tej metody jest konieczność stosowania dużych ilości i kosztownych, bezwodnych rozpuszczalników oraz konieczność zachowania ostrożności przy stosowaniu takich zasad jak wodorek sodu, a także trudności w wyodrębnianiu produktu.

Znaczny postęp w reakcji alkilowania stanowiło wprowadzenie metodyki katalizy przeniesienia fazowego w układzie dwufazowym wobec mocnych zasad nieorganicznych. W metodzie tej jedną fazę stanowi stężony wodny roztwór wodorotlenku sodu, a fazę drugą roztwór związku nieorganicznego w niepolarnym rozpuszczalniku organicznym. Stosuje się typowe katalizatory przeniesienia fazowego, takie jak na przykład sole tetraalkiloamoniowe. Technika ta jest stosowana do wytwarzania peralkilowych pochodnych cukrów odpornych na działanie zasad, na przykład glikozydów. Natomiast metoda katalizy przeniesienia fazowego nie sprawdza się w odniesieniu do cukrów redukujących, a zwłaszcza wielocukrów, które kontaktując się z mocnymi zasadami nieorganicznymi łatwo ulegają rozpadowi.

W. Szeja, I. Fokt i G. Gryniewicz w Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, wol. 108, strony 224-226 (1989) opisali sposób wytwarzania pochodnych perbenzylowych cukrów, w którym na związek wielowodorotlenowy działa się chlorkiem benzylu w układzie dwufazowym: wodny roztwór zasady nieorganicznej/niepolarny rozpuszczalnik organiczny w obecności katalizatora przeniesienia fazowego oraz kokatalizatora, którym jest prosty alkohol trzeciorzędowy lub drugorzędowy, na przykład 2-metylo-2-butanol lub 2-pentanol. Autorzy stwierdzili również, że w przypadku niektórych cukrów, takich jak sacharoza, wyższe wydajności uzyskuje się prowadząc reakcję w układzie trójfazowym, którym fazę pierwszą stanowi roztwór związku wielowodorotlenowego w aprotonowym rozpuszczalniku dipolarnym, zwykle w dimetylosulfotlenku, fazę drugą stanowi niepolarny rozpuszczalnik organiczny, a fazę trzecią stała, sproszkowana zasada nieorganiczna, w obecności katalizatora przeniesienia fazowego i kokatalizatora takiego jak wspomniano powyżej. Sposób ten zastosowano do wytwarzania perbenzylowych pochodnych cukrów nie-redukujących i cukrów redukujących z zabezpieczoną grupą OH przy węglu acetalowym.

Celem wynalazku było opracowanie sposobu wytwarzania pochodnych per-O-alkilowych związków wielowodorotlenowych przez działanie halogenkiem alkilu na związek wielowodorotlenowy w układzie trójfazowym: roztwór związku wielowodorotlenowego w aprotonowym rozpuszczalniku dipolarnym/niepolarny rozpuszczalnik organiczny/stała, sproszkowana zasada nieorganiczna, wobec katalizatora przeniesienia fazowego i kokatalizatora, który nadaje się również do stosowania w przypadku związków wielowodorotlenowych wrażliwych na działanie zasad, takich jak cukry redukujące.

Sposób wytwarzania pochodnych per-O-alkilowych związków wielowodorotlenowych, zwłaszcza cukrów, według wynalazku polega na tym, że reakcję działania halogenkiem alkilu na związek wodorotlenowy w układzie trójfazowym prowadzi się w obecności emulgatora, ewentualnie w polu ultradźwięków.

W korzystnej postaci sposobu według wynalazku jako emulgator stosuje się kwas tłuszczowy, na przykład kwas olejowy.

Przy prowadzeniu reakcji sposobem według wynalazku wystarczy użycie równomolowych ilości substratów, a więc nie zachodzi konieczność stosowania nadmiaru czynnika alkilującego, jak w sposobach znanych ze stanu techniki. Produkt reakcji zawiera tak niewielkie ilości będących produktami ubocznymi reakcji odpowiednich eterów dialkilowych, że może być użyty bez oczyszczania do syntezy innych pochodnych. Zaletą sposobu według wynalazku w porównaniu ze sposobem znanym ze stanu techniki jest znaczne skrócenie czasu reakcji. Przy zastosowaniu tego sposobu czas reakcji wynosi od 1 do 2 godzin. Zaletą tego sposobu jest również wysoka wydajność, wynosząca około 90% i łagodne warunki reakcji, co umożliwi zastosowanie go do alkilowania nawet związków tak wrażliwych na działanie zasad, jak cukry redukujące. W porównaniu ze znanymi sposobami zużycie drogich aprotonowych rozpuszczalników dipolarnych jest mniejsze. Istotna jest także łatwość powiększania skali.

Sposób według wynalazku, zależnie od zastosowanego halogenku alkilowego, znajduje zastosowanie do wytwarzania takich per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych jak na przykład pochodne metylowe, etylowe, propylowe, butylowe, heptylowe, benzylo-*l*owe, allilowe i inne. Jakkolwiek sposób ten jest szczególnie użyteczny do wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych cukrów, zarówno cukrów prostych jak i wielocukrów, to ma on charakter uniwersalny i może być on z powodzeniem stosowany do wytwarzania per-O-alkilowych pochodnych związków wielowodorotlenowych nie mających charakteru cukru, na przykład glikoli, gliceryny, pentaerytrytu i innych alkoholi wielowodorotlenowych.

Sposób według wynalazku zostanie przedstawiony w poniższych przykładach wykonania, które nie ograniczają zakresu wynalazku, służąc jedynie jako jego ilustracja.

**P r z y k ł a d I.** Wytwarzanie benzylu tetra-O-benzylu- $\beta$ -D-glukopiranozydu

W kolbie stożkowej umieszczono roztwór D-glukozy (18 g, 0,1M) w dimetylosulfotlenku (50 ml). Do kolby dodano cykloheksan (100 ml), alkohol t-butylowy (1 ml), kwas olejowy (0,1 g) bromek tetrabutylamonowy (1,0 g) sproszkowany, stały wodorotlenek sodu (30 g) oraz chlorek benzylu (75 g, 0,6M). Kolbę umieszczono w łaźni wodnej w polu ultradźwięków. Przebieg reakcji kontrolowano chromatograficznie. Po 2 godzinach, gdy stwierdzono całkowite

przereagowanie substratu, odsączono osad soli nieorganicznej, przemyto cykloheksanem, a połączone przesącze przemyto wodą (3 x 50 ml). Warstwę organiczną poddano destylacji z parą wodną. Zawartość kolby ochłodzono i oddzielono związek tytułowy przez odsączenie. Uzyskano 56 g produktu o t.t. 75-78°C (wydajność około 90%),  $[\alpha]_D^{20} - 10^\circ$  (c<sub>10</sub>, CHCl<sub>3</sub>). Po krystalizacji z cykloheksanu t.t. produktu wyniosła 82-83°C,  $[\alpha]_D^{20} - 11^\circ$  (c<sub>10</sub>, CHCl<sub>3</sub>).

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie benzylo hepta-O-benzylo-β-D-maltopiranozydu

W kolbie stożkowej umieszczono roztwór D-maltozy (18 g, 0,53M) w dimetylosulfotlenku (80 ml). Do kolby dodano cykloheksan (100 ml), alkohol t-amylowy (1 ml), kwas olejowy (0,2 g), bromek tetrabutylamoniowy (1,0 g), sproszkowany, stały wodorotlenek sodu (30 g) oraz chlorek benzylu (70 g, 0,55M). Kolbę umieszczono w łaźni wodnej w polu ultradźwięków i dalej postępowano jak w przykładzie I, uzyskując 50 g tytułowego związku w postaci syropu (wydajność około 90%),  $[\alpha]_D^{20} + 0,2^\circ$  (c<sub>10</sub>, CHCl<sub>3</sub>).

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie metylo tetra-O-benzylo-α-D-glukopiranozydu

W kolbie stożkowej umieszczono roztwór metylo-α-D-glukopiranozydu (19,4 g, 0,1 M) w dimetylosulfotlenku (60 ml). Do kolby dodano n-heksan (100 ml), alkohol t-butyłowy (1 ml), chlorek cetylotrimetylamoniowy (1 g), bromek tetrabutylamoniowy (1,0 g), sproszkowany, stały wodorotlenek sodu (30 g) oraz chlorek benzylu (66 g, 0,52M). Kolbę umieszczono w łaźni wodnej w polu ultradźwięków. Po zakończeniu reakcji (1h) odsączono osad soli nieorganicznej, oddestylowano heksan, a następnie dimetylosulfotlenek, a pozostałość (80 g) stanowił metylo (2, 3, 4, 6-tetra-O-benzylo-α-D-glukopiranozyd (wydajność około 90%),  $[\alpha]_D^{20} - 10^\circ$  (c<sub>10</sub>, CHCl<sub>3</sub>).