

P. 3346/82

**ZESZYTY
NAUKOWE
POLITECHNIKI
ŚLĄSKIEJ**

CHEMIA

**Z. 103
GLIWICE
1982**



P.3346/82

POLITECHNIKA ŚLĄSKA

ZESZYTY NAUKOWE

Nr 720

WIESŁAW SZEJA

**STUDIUM REAKCJI ALKILOWANIA
I ESTRYFIKACJI MONOSACHARYDÓW
W UKŁADACH DWUFAZOWYCH**

GLIWICE

1982

OPINIODAWCA

Prof. dr Aleksander Zamojski

KOLEGIUM REDAKCYJNE

Jan Bandrowski (redaktor naczelny), *Genowefa Bieńkiewicz* (redaktor
działu), *Elżbieta Stinzing* (sekretarz redakcji)

OPRACOWANIE REDAKCYJNE

Eugenia Mandrak

Wydano za zgodą
Rektora Politechniki Śląskiej

PL ISSN 0372-9494

Dział Wydawnictw Politechniki Śląskiej
ul. Kujawska 3, 44-100 Gliwice

Nakł. 160+85 Ark. wyd. 4,8 Ark. druk. 4,875 Papier druk. kl. V. 70x100, 70 g
Oddano do druku 15.03.1982 Podpis. do druku 1.04.1982 Druk ukończ. w kwietniu 1982
Zam. 217/82 B-23 Cena zł 12,-

Skład, fotokopie, druk i oprawę
wykonano w Zakładzie Graficznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach

Dziękuję Dyrektorowi Instytutu Chemii i Technologii
Organicznej doc. dr hab. inż. Tadeuszowi Kiersznickiemu
za stworzenie warunków, umożliwiających realizację ni-
niejszej pracy, a Kolegom i Współpracownikom za stworze-
nie życzliwej mi atmosfery.

Praca wchodzi w zakres tematu MR I.12.1.7 i była fi-
nansowana przez Instytut Chemii Organicznej Polskiej
Akademii Nauk.

P.186/82

SPIS TREŚCI

	Str.
WPROWADZENIE	7
R o z d z i a ł I	
SYNTEZA ETERÓW W UKŁADZIE DWUFAZOWYM	9
1. Wprowadzenie - przegląd literatury	9
2. Alkilowanie niezabezpieczonych monosacharydów	9
2.1. Omówienie wyników	9
2.2. Część doświadczalna	10
3. Alkilowanie częściowo zabezpieczonych monosacharydów	12
4. Literatura	14
R o z d z i a ł II	
SYNTEZA ESTRÓW W UKŁADZIE DWUFAZOWYM	15
1. Wprowadzenie - przegląd literatury	15
2. Acylowanie alkoholi w układzie dwufazowym	16
3. Acylowanie węglowodanów w układzie dwufazowym	16
4. Synteza estrów kwasów sulfonowych	17
5. Otrzymywanie sulfonianów pochodnych węglowodanów	18
6. Literatura	18
R o z d z i a ł III	
BADANIA MECHANIZMU REAKCJI ALKILOWANIA I ESTRYFIKACJI ALKOHOLI W UKŁADZIE DWUFAZOWYM	20
1. Wprowadzenie - przegląd literatury	20
2. Omówienie wyników badań	22
3. Część doświadczalna	27
4. Literatura	28
R o z d z i a ł IV	
WZGLĘDNA REAKTYWNOŚĆ GRUP WODOROTLENOWYCH	29
1. Wprowadzenie - przegląd literatury	29
2. Wpływ efektu polarnego podstawników na reaktywność alkoholi	31
2.1. Część eksperymentalna	35
3. Wpływ wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego na reaktywność grup wodorotlenowych	36
3.1. Omówienie literatury	36

	Str.
3.2. Omówienie wyników	36
3.3. Część eksperymentalna	41
4. Wpływ orientacji konformacyjnej grup sąsiednich na reaktywność grup wodorotlenowych monosacharydów	43
4.1. Wprowadzenie - przegląd literatury	43
4.2. Estryfikacja metylo 4,6-O-benzylidenoglikopiranozydów	44
4.3. Selektywna estryfikacja metylo 3,6-anhydro- β -glikopiranozydów	50
4.3.1. Budowa produktów estryfikacji	53
4.3.2. Część doświadczalna	55
4.4. Wpływ rozpuszczalników na przebieg estryfikacji cukrów	55
4.4.1. Część eksperymentalna	57
5. Literatura	57
R o z d z i a ł V	
OTRZYMYWANIE GLIKOZYDÓW W REAKCJI ALKILOWANIA MONOSACHARYDÓW	59
1. Przegląd literatury	59
2. Względna reaktywność grup wodorotlenowych 4,6-O-benzylideno- β -glikopiranozy	60
2.1. Część eksperymentalna	61
3. Wpływ struktury cukru na przebieg reakcji alkilowania	62
4. Wpływ rozpuszczalników	67
5. Część eksperymentalna	69
6. Literatura	69
R o z d z i a ł VI	
PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI	71

WPROWADZENIE

W pracach nad otrzymywaniem złożonych węglowodanów z cukrów prostych o realizacji wybranej koncepcji syntezy często decyduje umiejętność selektywnego zabezpieczenia grup wodorotlenowych oraz usuwania grupy ochronnej. Z tego względu badania reaktywności grup wodorotlenowych monosacharydów i poszukiwania metod selektywnej ochrony tych grup były przedmiotem prac prowadzonych w licznych laboratoriach. Z danych literaturowych wynika, że wciąż aktualne są poszukiwania nowych rozwiązań spełniających w coraz większym stopniu takie wymogi, jak: prosta metodyka wprowadzenia grupy ochronnej, stabilność grupy zabezpieczającej w warunkach reakcji i jej usuwanie bez zmian strukturalnych w reszcie cząsteczki.

W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono reakcjom substytucji nukleofilowej z udziałem anionów jako substratów, prowadzonym w układach dwufazowych w obecności katalizatorów przeniesienia fazowego. Metodyka ta, w porównaniu z metodami konwencjonalnymi, posiada szereg zalet, takich jak:

- prosta procedura, wynikająca między innymi z możliwości generowania anionów słabych kwasów działaniem wodnych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych,
- zwiększenie wydajności reakcji,
- skrócenie czasu reakcji,
- obniżenie temperatury reakcji.

Biorąc powyższe pod uwagę, podjęto również badania nad opracowaniem metod estryfikacji i alkilowania monosacharydów w układach dwufazowych. Szczególną uwagę zwrócono na otrzymywanie estrów pochodnych kwasów karboksylowych, sulfonowych oraz eterów benzyloowych. Aymionono grupy związków wybrano ze względu na ich przydatność w syntozie organicznej. I tak, pochodno acylowe - jako stosunkowo stabilne w środowisku kwaśnym i łatwo ulegające hydrolizie katalizowanej przez alkalia - należą do najpopularniejszych grup zabezpieczających. Estry kwasów sulfonowych znajdują szerokie zastosowanie jako substraty w reakcjach substytucji nukleofilowej. Monosacharydy, zawierające grupy benzyloowe jako grupy blokujące, są często stosowane w syntezie α -glikozydów.

Podjęte badania miały na celu opracowanie prostych metod estryfikacji i alkilowania monosacharydów w układach dwufazowych, określenie wpływu efektów przestrzennych i polarnych na reaktywność grup wodorotlenowych.

Niniejsze opracowanie stanowi zestawienie wyników badań wykonanych w latach 1976-1980, które częściowo były lub będą opublikowane w czasopiśmie naukowym:

- Szeja W.: Selective Benzylation of Methyl 4,6-O-benzylidene- α -D-galactopyranoside, *Synthesis*, 821 (1979).
- Szeja W.: Synthesis of Sulfonic Esters under Phase-Transfer Catalysed Conditions, *Synthesis*, 822 (1979).
- Szeja W.: The Phase-Transfer Catalysed Synthesis of Esters of Carboxylic Acids, *Synthesis*, 402 (1980).
- Szeja W.: Acylation of Carbohydrates in the Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*, **54**, 1301 (1980).
- Szeja W.: Influence of Internal Hydrogen Bond on the Reactivity of Hydroxyl Groups in Esterification under Phase-Transfer Catalysed Conditions, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 215 (1981).
- Szeja W.: Selective Esterification of Primary Hydroxyl Groups in Sugars in a Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*, **54**, 1323 (1980).
- W druku znajdują się następujące prace:
- Szeja W.: Alkylation of Carbohydrates in Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*
- Szeja W.: Selective Esterification of Methyl 4,6-O-Benzylidene- α -D and β -D-Galactopyranoside in Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*

R o z d z i a ł I

SYNTEZA ETERÓW W UKŁADZIE DWUFAZOWYM

1. Wprowadzenie - przegląd literatury

W preparatywnej chemii węglowodanów substratami są zwykle pochodne zawierające odpowiednio zabezpieczone grupy wodorotlenowe. Z uwagi na prostotę syntezy, stabilność w warunkach reakcji i łatwość odszczepienia, często stosowanymi związkami wyjściowymi są: etery allylowe, benzytowe oraz trifenyloetylowe [1-3].

W konwencjonalnych metodach alkilowania węglowodanów cukier i odczynnik alkilujący reagują w obecności mocnych zasad, takich jak: wodorotlenki metali alkalicznych, wodorok sodowy, tlenek srebrny lub barowy. Dobre wydajności produktów uzyskuje się, stosując rozpuszczalniki aprotone polarne: dimetylosulfotlenek (DMSO), dimetyloformamid (DMF) [4, 5]. Niekorzystną cechą tych związków jest higroskopijność, co zmusza do ich odwodnienia; z kolei wysoka temperatura wrzenia rozpuszczalników komplikuje niejednokrotnie wydzielenie produktów.

Znaczny postęp w metodyce alkilowania alkoholi datuje się od prac Jarrouse'a [6], Mąkoszy [7], Brandströma [8], którzy wykazali katalityczny wpływ czwartorzędowych soli amoniowych w reakcjach substytucji nukleofilowej, prowadzonych w układach dwufazowych. W szeregu prac pokazano przydatność tej metody również do otrzymywania eterów [9]. Jednakże, w przypadku gdy substratami są alkohole dobrze rozpuszczalne w wodzie, wydajność eterów jest niska. Biorąc pod uwagę zalety metody alkilowania alkoholi w układzie dwufazowym, podjęto próby jej adaptacji do otrzymywania eterów pochodnych monosacharydów.

2. Alkilowanie niezabezpieczonych monosacharydów

2.1. Omówienie wyników

Alkilowanie metyloglikopiranozydów pochodnych α -D-glukozy, β -D-galaktozy, α -D-mannozy prowadzono początkowo w układzie dwufazowym ciecz-ciecz. W tym celu ogrzewano, utrzymując w stanie wrzenia, mieszaninę chlorku benzylowego, benzenu, glikozydu, 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i chlorku tetrabutylamoniowego. Postęp reakcji śledzono metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Próbkę po zobojętnieniu kwasem octowym roz-

- Szeja W.: Selective Benzoylation of Methyl 4,6-O-benzylidene- α -D-galactopyranoside, *Synthesis*, 821 (1979).
- Szeja W.: Synthesis of Sulfonic Esters under Phase-Transfer Catalysed Conditions, *Synthesis*, 822 (1979).
- Szeja W.: The Phase-Transfer Catalysed Synthesis of Esters of Carboxylic Acids, *Synthesis*, 402 (1980).
- Szeja W.: Acylation of Carbohydrates in the Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*, **54**, 1301 (1980).
- Szeja W.: Influence of Internal Hydrogen Bond on the Reactivity of Hydroxyl Groups in Esterification under Phase-Transfer Catalysed Conditions, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 215 (1981).
- Szeja W.: Selective Esterification of Primary Hydroxyl Groups in Sugars in a Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*, **54**, 1323 (1980).

W druku znajdują się następujące prace:

- Szeja W.: Alkylation of Carbohydrates in Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*
- Szeja W.: Selective Esterification of Methyl 4,6-O-Benzylidene- α -D and β -D-Galactopyranoside in Catalytic Two-Phase System, *Polish J. Chem.*

R o z d z i a ł I

SYNTEZA ETERÓW W UKŁADZIE DWUFAZOWYM

1. Wprowadzenie - przegląd literatury

W preparatywnej chemii węglowodanów substratami są zwykle pochodne zawierające odpowiednio zabezpieczone grupy wodorotlenowe. Z uwagi na prostotę syntezy, stabilność w warunkach reakcji i łatwość odszczepienia, często stosowanymi związkami wyjściowymi są: estery allilowe, benzylowe oraz trifenyloetylowe [1-3].

W konwencjonalnych metodach alkilowania węglowodanów cukier i odczynnik alkilujący reagują w obecności mocnych zasad, takich jak: wodorotlenki metali alkalicznych, wodorek sodowy, tlenek srebrny lub barowy. Dobre wydajności produktów uzyskuje się, stosując rozpuszczalniki aprotone polarne: dimetylosulfotlenek (DMSO), dimetyloformamid (DMF) [4, 5]. Niekorzystną cechą tych związków jest higroskopijność, co zmusza do ich odwodnienia; z kolei wysoka temperatura wrzenia rozpuszczalników komplikuje niejednokrotnie wydzielenie produktów.

Znaczny postęp w metodyce alkilowania alkoholi datuje się od prac Jarrouse'a [6], Mąkoszy [7], Brandströma [8], którzy wykazali katalityczny wpływ czwartorzędowych soli amoniowych w reakcjach substytucji nukleofilowej, prowadzonych w układach dwufazowych. W szeregu prac pokazano przydatność tej metody również do otrzymywania eterów [9]. Jednakże, w przypadku gdy substratami są alkohole dobrze rozpuszczalne w wodzie, wydajność eterów jest niska. Biorąc pod uwagę zalety metody alkilowania alkoholi w układzie dwufazowym, podjęto próby jej adaptacji do otrzymywania eterów pochodnych monosacharydów.

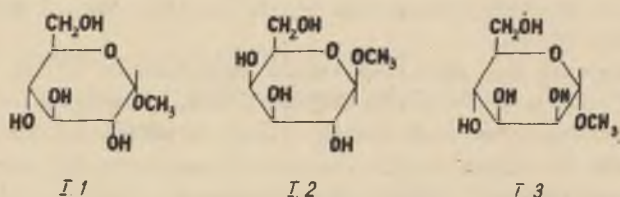
2. Alkilowanie niezabezpieczonych monosacharydów

2.1. Omówienie wyników

Alkilowanie metyloglikopiranozydów pochodnych α -D-glukozy, β -D-galaktozy, α -D-mannozy prowadzono początkowo w układzie dwufazowym ciecz-ciecz. W tym celu ogrzewano, utrzymując w stanie wrzenia, mieszaninę chlorku benzylowego, benzenu, glikozydu, 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i chlorku tetrabutylamoniowego. Postęp reakcji śledzono metodą chromatografii cienkowarstwowej (TLC). Próbkę po zobojętnieniu kwasem octowym roz-

wijano w układzie benzen-octan otylowy-etanol (2:1:1 v/v), po czym wywożano stosując zestaw naftorezorcyna-kwas siarkowy. Stwierdzono, że faza organiczna nie zawiera cukru. Biorąc pod uwagę czułość metody analizy można powiedzieć, że alkohol cukru jest praktycznie nierozpuszczalny w fazie organicznej i cukier nie ulega alkirowaniu. Analizując skład fazy organicznej metodą chromatografii gazowej stwierdzono między innymi obecność alkoholu benzylowego i eteru dwubenzylowego.

Uzyskane wyniki wyjaśnić można posługując się zaproponowanym przez Herriotta i Pickera [3] oraz Freedmana i Dubois [9] mechanizmem reakcji alkirowania alkoholi w katalitycznym układzie dwufazowym ciecz-ciecz. Opierając się na przedstawionych faktach [9], można przypuszczać, że w warunkach reakcji alkirowania będzie hydrolyza chlorku, a powstający alkohol reaguje z utworzeniem eteru dwubenzylowego.



Dobre rezultaty uzyskano prowadząc alkirowanie glikozydów w układzie CTP ciecz-ciało stałe. W wyniku trwającego dwie godziny ogrzewania I.1, chlorku benzylowego, bromku tetrabutylamoniowego, wodorotlenku i węgla sodowego otrzymano produkt paralkirowania z wydajnością 95%. Prowadząc dla porównania reakcję w identycznych warunkach, ale bez dodatku soli amoniowej, po 20 godzinach stwierdzono, że wydajność nie przekraczała 65% ilości teoretycznej. Wyniki te świadczą o katalitycznym wpływie soli amoniowych.

Z uwagi na prostszą procedurę, krótszy czas syntezy, mniejsze ilości tworzących się eterów benzylowych omówiony sposób alkirowania glikozydów stanowi postęp w stosunku do metodyki dotychczas stosowanej.

2.2. Część doświadczalna

Synteza eterów benzylowych

W kolbie zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i mieszadło umieszczono metyloglikopiranozyd (0,1 mola, 19,4 g), chlorek benzylu (2 mole, 253 g), bromek tetrabutylamoniowy (0,02 mola, 6,4 g) oraz rozdrobniony stop, zawierający równe ilości wodorotlenku i węgla sodowego (80 g). Zawartość kolby, intensywnie mieszając, ogrzewano przez 2 godziny na łaźni olejowej, utrzymując w stanie wrzenia. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej odsączono część nierozpuszczalną i przemyto osad benzolem (3 x 20 cm³). Połączone części przefiltrowano pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji syropu.

Tabela 1.1

Wyniki alkirowania metyloglikozydów w układzie dwufazowym ciecz-ciało stałe

Nr rys.	Wyjściowy cukier	Produkt	Wydajność [%]	T. t. [°C]	[α] _D ²⁰ [stopień]	Lit. t. t. [°C]	Lit. [α] _D [stopień]	Literatura
I.1	metylo-α-D-glukopiranozyd	tetrabenzyl	95	syrop	+31,8	syrop	+32,2	16
I.2	metylo-β-D-galaktopiranozyd	tetrabenzyl	91	82-03	+19,1	82-83	+18	17
I.3	metylo-α-D-mannopiranozyd	tetrabenzyl	92	syrop	+26,5	syrop	+27	11

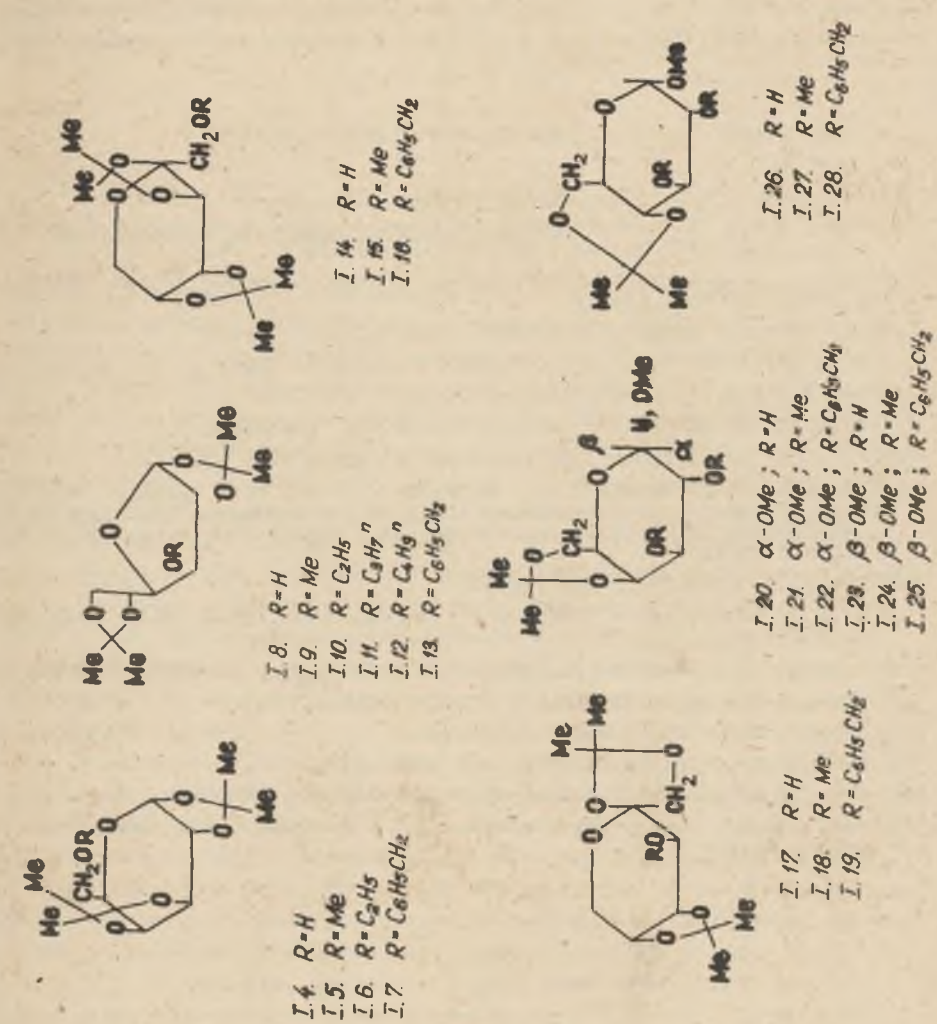
2) Nie stwierdzono cząściowo alkirowanych produktów (TLC, benzen - octan etylu, 12:1, v/v).

Otrzymany surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę benzen-eter (1:1 v/v). Uzyskane wyniki zamieszczono w tabeli 1.1.

3. Alkilowanie częściowo zabezpieczonych monosacharydów

Metodykę alkilowania alkoholi w układzie dwufazowym wprowadzili do chemii cukrów Garegg i współpracownicy [12]. Działając bromkiem benzylovym na metylo 4,6-benzylideno- α -D-gluko, β -D-gluko i α -D-mannopiranozydy w obecności rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i równomolowych ilości wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego otrzymali z dobrą wydajnością monobenzylove pochodne cukrów. Później Pozegay [13] wykazał przydatność tej metody do syntezy selektywnie podstawionych pochodnych benzylo i metylo- α -L-ramnopiranozydu. Sposób postępowania zaproponowany przez Garegga i współpracowników uproszczono [14] prowadząc alkilowanie częściowo zabezpieczonych węglowodanów w katalitycznym układzie dwufazowym (układ CTP) [15] w obecności 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i chlorku tetrabutylamoniowego. Jako substraty stosowano odpowiednio zabezpieczone pochodne piranozowe (I.4, I.14, I.17, I.20, I.26) i furanozowe (I.8) monosacharydów. Cukry po rozpuszczeniu w benzenie traktowano w standardowych warunkach CTP I-rzęd. halogenkami alkilowymi, siarczanami alkilowymi, chlorkiem III-rzęd. butylowym, chlorkiem tryfenylometylowym. Dobre wydajności produktów uzyskano przy użyciu siarczanu dimetylowego, dietylowego oraz I-rzęd. halogenków alkilowych. Ubocznie powstawały niewielkie ilości symetrycznych eterów (poniżej 10%) w wyniku hydrolizy zastosowanych halogenków i alkilowania tworzących się alkoholi.

Porównując przebieg reakcji alkilowania I.4 i I.8 halogenkami i siarczanami alkilowymi stwierdzono, że efektywność odczynnika alkilującego zależy od lipofilowości powstającego w reakcji anionu. Jeżeli aniony są słabo hydratowane, konieczne są ostrzejsze warunki syntezy. Dla przykładu alkilując wybrane do badań monosacharydy siarczanem dimetylowym odpowiednie estery metylowe otrzymano z dobrymi wydajnościami już w temperaturze pokojowej. Aby uzyskać podobne wydajności produktów, stosując jako środek alkilujący jodek metylowy, należało przedłużyć czas reakcji i podwyższyć temperaturę. Alkilując I.8 chlorkiem benzylovym w obecności soli tetrabutylamoniowych $Bu_4N^+X^-$ ($X = Cl, J, ClO_4$) stwierdzono, że ich efektywność katalityczna maleje ze wzrostem lipofilowości anionu. Hamowanie reakcji prowadzonych w układzie CTP opisali Mękosza i Serafinowa [7], a przedstawione wyniki [14] dokumentują analogiczny efekt wywierany przez pierwotnie wprowadzony jak i powstający w reakcji anion. Autorowi niniejszej pracy nie udało się otrzymać odpowiednich eterów w przypadku alkilowania monocukrów chlorkami III-rzędowymi prowadzonego w układzie CTP. Opisany sposób pozwala na rozszerzenie zakresu tej metody na pochodne cukrów dobrze roz-



puszczalne w wodzie i niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych. Z uwagi na stosowanie katalitycznych ilości soli tetraalkiloamoniowych proponowana procedura wydaje się być uproszczeniem metodyki opisanej przez Garegga i współpracowników [12]. Część eksperymentalna pracy została opisana [14].

4. LITERATURA

- [1] McCloskey C.M.: *Advan. Carbohydrate Chem.*, **12**, 137 (1957).
- [2] Pazur J.H.: *The Carbohydrates*, red. W. Pigman i D. Horton, Academic Press, New York, London 1970, tom IIA, s. 69.
- [3] McOmie J.F.W.: *Protective groups in organic chemistry*, Plenum Press, London, New York, 1973.
- [4] Conrad E.E.: *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 361 (1972).
- [5] Wing R.E., Be-Miller J.N.: *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 368 (1972).
- [6] Jarrousse M.J.: *C.R. Acad. Sci.*, **232C**, 1424 (1951).
- [7] Mąkosza M., Serafin R.: *Roczniki Chem.*, **39**, 1223 (1965).
- [8] Herriott A.W., Picker D.: *Tetrahedron Lett.*, 4521 (1972).
- [9] Freedman H.H., Dubois R.A.: *Tetrahedron Lett.*, 3521 (1975). Dehmlow E.V., Schmidt J., *Tetrahedron Lett.*, 95 (1976). Cares B., Julia S., *Tetrahedron Lett.*, 2077 (1974). Merz A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 846 (1973).
- [10] Szeja W.: *Synthesis*, 402 (1980).
- [11] Koto S., Morishima N., Miyata Y., Zen S.: *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **49**, 2639 (1976).
- [12] Garegg P.J., Iversen T., Oscarson S.: *Carbohydr. Res.*, **50**, C12 (1976).
- [13] Pozsgay V.: *Carbohydr. Res.*, **69**, 284 (1979).
- [14] Szeja W.: *Polish J. Chem.* (w druku).
- [15] Mąkosza M.: *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975).
- [16] Schmidt O.T., Auer T., Schmadel H.: *Chem. Ber.*, **93**, 556 (1960).
- [17] Austin P.W., Hardy F.E., Buchanan J.G., Baddiley J.: *J. Chem. Soc.*, 1419 (1965).

R o z d z i a ł II

SYNTEZA ESTRÓW W UKŁADZIE DWUFAZOWYM

1. Wprowadzenie - przegląd literatury

Jednym z ważnych i wciąż aktualnych problemów syntezy organicznej jest otrzymywanie estrów. Powszechnie stosowaną metodą jest estryfikacja kwasów karboksylowych alkoholami w obecności mocnych kwasów jako katalizatorów [1]. Zarówno alkohole podatne na działanie kwasów, jak i alkohole mało reaktywne ze względów przestrzennych acyluje się najczęściej działając chlorkami czy bezwodnikami kwasowymi w obecności amin III-rzęd., takich jak pirydyna, N,N-dimetyloanilina [2]. Podobnie estry, pochodne cukrów, otrzymuje się na ogół w reakcji węglowodanów z chlorkami lub bezwodnikami kwasowymi w środowisku III-rzęd. amin [3]. Metody te są nieprzydatne do estryfikacji III-rzęd. grup wodorotlenowych cukrów [4], poza tym wadą ich jest konieczność starannego odwodnienia stosowanych rozpuszczalników. W literaturze, oprócz wymienionych sposobów estryfikacji, spotyka się szereg innych propozycji syntezy estrów, pochodnych kwasów lub alkoholi, mało reaktywnych ze względów przestrzennych [5]. Są to zwykle reakcje chlorków kwasowych z alkoholami lub reakcje alkilowania soli kwasów karboksylowych. Przykładowo wymienić tu można metodę acylowania III-rzęd. alkoholi chlorkami w obecności metalicznego magnezu [6]. Jej wadą jest niższa wydajność reakcji w porównaniu z wydajnością uzyskiwaną w przypadku estryfikacji z użyciem amin [2]. Natomiast synteza estrów w reakcji alkoholów litu z chlorkami kwasowymi, której wydajność jest wprawdzie wysoka, wymaga stosowania kosztownego butylolitu. Niezależnie od tego zakres tej metody ograniczony jest do chlorków nie zawierających atomu wodoru przy węglu alfa [7]. Standardowa metoda alkilowania soli kwasów karboksylowych [8] wymagająca dość ostrych warunków była niejednokrotnie modyfikowana przez zastosowanie reaktywnych czynników alkilujących. Dla przykładu estry metylowe i etylowe otrzymano z bardzo dobrymi wydajnościami w obecności odpowiedniej soli alkiloksyoksoniowej [9]. Wadą tej metody jest konieczność dodatkowej syntezy czynników alkilujących.

Znaczny postęp w preparatyce estrów datuje się od wprowadzenia katalizatorów przeniesienia fazowego w procesie alkilowania soli kwasów karboksylowych I-rzęd. halogenkami alkilowymi. Katalizatory takie, jak sole tetraalkiloamoniowe, ułatwiają rozpuszczenie karboksylanów w rozpuszczalnikach niepolarnych. Równocześnie jony karboksylanowe są efektywnymi nu-

kleofilami z uwagi na niewielką solwatację w fazie organicznej [13]. W szeregu prac wykazano przydatność tej metody do otrzymywania estrów pochodnych alkoholi I-rzęd [10]. Katalizatory przeniesienia fazowego zastosowano również poszukując prostej metody estryfikacji alkoholi i monosacharydów w wyniku działania na nie chlorków kwasowych.

2. Acyłowanie alkoholi w układzie dwufazowym

W poprzednich pracach [11] stwierdzono, że wprowadzenie do środowiska reakcji czwartorzędowych soli amoniowych przyspiesza hydrolizę estrów w układzie dwufazowym, gdy jedną z faz stanowi wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Badając estryfikację alkoholi chlorkami kwasowymi w układzie dwufazowym stwierdzono [12], że w kontrolowanych warunkach uzyskuje się estry z dobrymi wydajnościami. Celem określenia wpływu warunków na przebieg reakcji badano estryfikację alkoholu n-butyłowego chlorkiem benzoilu. Podobnie jak w innych reakcjach substytucji nukleofilowej w układzie dwufazowym [13], obserwowano katalityczny wpływ dodatku czwartorzędowych soli amoniowych oraz zmniejszenie ich aktywności katalitycznej w obecności anionów lipofilowych. W reakcji alkoholi III-rzędowych z chlorkiem propionylu lub chlorkiem acetylu prowadzonym w układzie dwufazowym ciecz-ciecz, mieszanina poreakcyjna zawierała znaczne ilości bezwodników kwasowych. Lepsze wyniki uzyskano prowadząc estryfikację w układzie ciecz-ciało stałe w warunkach bezwodnych. Wydajności estrów, pochodnych alkoholi III-rzędowych, uzyskanych tą metodą były wyższe niż wydajności reakcji acylowania alkoholi w obecności amin [2].

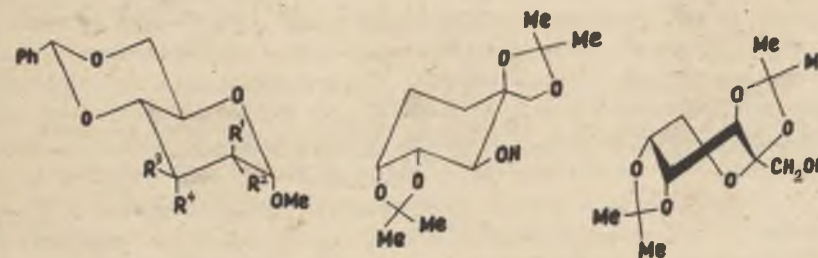
Część doświadczalna tej pracy została wcześniej opublikowana [12].

3. Acyłowanie węglowodanów w układzie dwufazowym

Z uwagi na prosty sposób postępowania oraz dobre wydajności estrów uzyskiwane w wyniku acylowania alkoholi chlorkami kwasów karboksylowych w katalitycznym układzie dwufazowym, celowe wydało się sprawdzenie przydatności tej metody do otrzymywania estrów węglowodanów. Jako substraty zastosowano pochodne 4,6-O-benzylidenu metylo- α -D-gluko (II.1), α -D-manno (II.2) α -D-allopiranozydu (II.3) oraz pochodne izopropylidenu β -D-fruktopyranozy (II.4, II.5). Z dobrą wydajnością otrzymano estry w przypadku działania chlorku acetylu, benzoilu, bezwodnika octowego na pochodne cukrów, zawierające pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowe grupy wodorotlenowe [14]. Nie obserwowano przy tym wyraźnych zależności między wydajnością produktów a konformacyjną orientacją i rzędowością grup wodorotlenowych pochodnych monosacharydów. Z uwagi na prostotę, krótki czas reakcji i do-

bre wydajności produktów metoda stanowi dogodny sposób otrzymywania pochodnych acylowych węglowodanów.

Część eksperymentalna tej pracy została opublikowana [14].



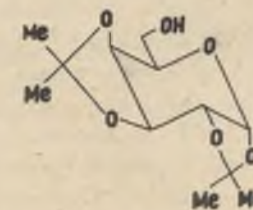
II.1. $R^1=R^4=H$, $R^2=R^3=OH$

II.4.

II.5.

II.2. $R^2=R^4=H$, $R^1=R^3=OH$

II.3. $R^1=H$, $R_2=4-CH_3C_6H_4SO_2$, $R^3=CH_3$, $R^4=OH$



II.6.

4. Synteza estrów kwasów sulfonowych

Istnieje szereg metod [15] otrzymywania estrów kwasów sulfonowych, stanowiących bardzo ważną i uniwersalną klasę związków o szerokim zastosowaniu w syntezie organicznej [5]. Standardowa metoda Schotten-Baumanna [16] jest często nieskuteczna, szczególnie gdy otrzymane estry, takie jak na przykład sulfoniany benzylowe, są bardzo reaktywne. W takich przypadkach, aby uzyskać dobre wydajności produktów, traktuje się chlorek kwasowy alkoholaniem w ściśle bezwodnych warunkach i konieczne jest zastosowanie, w jednym z etapów syntezy, kosztownego wodoru sodowego.

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że zakres metody Schotten-Baumanna można znacznie poszerzyć, prowadząc reakcję w układzie dwufazowym w obecności soli tetraalkiloamoniowych [18]. Wydajności uzyskanych na tej drodze benzenosulfonianów i p-toluenosulfonianów były wyższe niż wydajności produktów otrzymanych innymi metodami, opisanymi w literaturze. Metoda syntezy estrów w katalitycznym układzie dwufazowym, w porównaniu z metodami konwencjonalnymi, jest prosta, uniwersalna, przy równocześnie wysokiej wydajności produktów.

Część eksperymentalna pracy została opublikowana [18].

5. Otrzymywanie sulfonianów pochodnych węglowodanów

Sulfoniany, pochodne węglowodanów otrzymuje się zwykle w wyniku działania chlorku kwasowego na pirydynowy roztwór cukru [19]. W tych warunkach możliwa jest wymiana, w następczej reakcji, terminalnej grupy sulfonowej z wystającym chlorowodorkiem pirydyny [20]. Stwierdzono [21] przydatność metody estryfikacji alkoholi w katalitycznym układzie dwufazowym do syntezy sulfonianów pochodnych węglowodanów. Dla przykładu działając na metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-glukopiranozyd (II,1) chlorkiem p-toluenosulfonylu uzyskano diester z wydajnością 95%, a więc znacznie lepszą niż metodą standardową [22]. Nie stwierdzono też powstawania chlorodeksy cukrów w reakcji pochodnych II,5 i II,6, zawierających pierwszorzędowe grupy wodorotlenowe. W obu przypadkach otrzymano p-toluenosulfoniany z bardzo dobrą wydajnością (powyżej 90%). Typowy sposób otrzymywania sulfonianów opisano poniżej.

Otrzymywanie metylo 4,6-O-benzylideno-2,3,di-O-p-toluenosulfonylo- α -D-glukopiranozydu.

W kolbie umieszczono roztwór metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-glukopiranozydu (10 mmoli, 2,82 g) w chlorku metylenu (20 cm³), dodano TEBA (1 mmol, 0,23 g), wodny 40% roztwór wodorotlenku sodowego (20 cm³) i utrzymując temperaturę 20-25°C dodawano roztwór chlorku p-toluenosulfonylu (21 mmoli, 4,00 g) w chlorku metylenu (20 cm³). Po dodaniu roztworu chlorku kwasowego mieszano zawartość kolby przez 4 godziny, oddzielono warstwę organiczną, przemyto wodą do odczynu obojętnego, suszono (siarczan sodowy) i po oddestylowaniu rozpuszczalnika uzyskano 5,60 g (95% wydajności) chromatograficznie czystego (TLC, benzen-octan etylu, 12:1, v/v) dwuestru. Po krystalizacji z etanolu uzyskano 4,9 g produktu; t.t. 149-150°, $[\alpha]_D^{20} + 14,2^\circ$ (ci, chloroform), lit. [22] t.t. 148-149°, $[\alpha]_D^{20} + 13^\circ$.

6. LITERATURA

- [1] Fieser L.F.: Experiments in Organic Chemistry, D.C.Heath, Boston, 1977.
- [2] McOmie J.F.W.: Protective groups in organic chemistry, Plenum Press, London and New York, 1973. Norris J.F., Rigby G.W., J. Am. Chem. Soc., **54**, 2088 (1932). Hauser C.R., Hudson B.E., Abramowitch B., Shivers J. C., Org. Synthesis Coll. vol. III, 142 (1955).
- [3] Haines A.H.: Methods Carbohydr. Chem. Biochem., **33**, 11 (1976).
- [4] Howarth G.H., Szarek W.A., Jones J.K.N.: Can. J. Chem. **46**, 3375 (1968).
- [5] Fieser L.F., Fieser M.: Reagents for Organic Synthesis John Wiley and Sons, New York, 1967.
- [6] Spasow A.: Org. Synth. Coll. vol. III, 144 (1955).
- [7] Kaiser E.M., Woodruff R.A.: J. Org. Chem., **35**, 1198 (1970).
- [8] Levene P.A., Walti A.: Org. Synthesis Coll. vol. II, 5 (1943). Hartman W.W., Rahre E.J., Org. Synthesis Coll. vol. III, 650 (1960).

- [9] Raber D.J., Gariano P.: Tetrahedron Lett., 4741 (1971).
- [10] Maerker G., Carmichael J.F., Port W.S.: J. Org. Chem., **26**, 2681 (1961). Mills R.H., Farrar M.W., Weinkauff O.J., Chem. Ind., 2144 (1962). Hennis H.E., Easterly J.P., Collins L.R., Thompson L.R., Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev., **6**, 193 (1967). Normant H., Cuvigny T., Savignac P., Synthesis, 805 (1975). Holmberg K., Hansen B., Tetrahedron Lett., 2303 (1975).
- [11] Starks C.M.: J. Am. Chem. Soc., **93**, 195 (1971).
- [12] Szeja W.: Synthesis, 402 (1980).
- [13] Makosza M.: Pure Appl. Chem., **43**, 439 (1975). Dehmlow E.V., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **16**, 493 (1977). Weber W.P., Gokel G.W., Phase-Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer Verlag, 1977. Starks C.M., Liotta G., Phase-Transfer Catalysis, Principles and Technique, Academic Press, New York, London, 1978.
- [14] Szeja W.: Polish J. Chem., **54**, 1301 (1980).
- [15] Tipson J., J. Org. Chem., **9**, 239 (1944).
- [16] Roos A.T., Gilman H., Beaber N.J.: Org. Synth. Coll. vol. I, 145 (1941).
- [17] Kochi J.J., Hammond G.S.: J. Am. Chem. Soc. **75**, 3445 (1953).
- [18] Szeja W.: Synthesis, 822 (1979).
- [19] Ball D.H., Parrish F.W.: Adv. Carbohydrate Chem., **23**, 233 (1969).
- [20] Parrish F.W., Bissett F.M., Evans M.E., Bazinet M.L., Yeomans W., Long L.: Jr., Carbohydr. Res., **6**, 503 (1968).
- [21] Szeja W.: Praca nie publikowana.
- [22] Wings L.F.: Methods Carbohydr. Chem., **2**, 188 (1963).

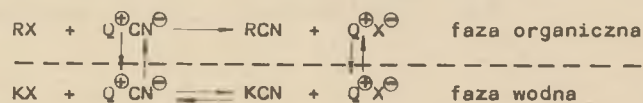
BADANIA MECHANIZMU REAKCJI ALKILOWANIA I ESTRYFIKACJI ALKOHOLI
W UKŁADZIE DWUFAZOWYM

1. Wprowadzenie - przegląd literatury

Badania mechanizmów reakcji w układach dwufazowych w obecności soli tetraalkiloamoniowych i fosfoniowych prowadzone były głównie przez Brändströma, Mąkoszę, Starkea, a omówienie tych prac zawarte jest w monografiach [1-3] i artykułach przeglądowych [4, 5]. Starke [6], badając reakcję jonu cyjankowego z bromkiem oktylowym w układzie dwufazowym w obecności soli tetraalkiloamoniowych (QX), jako katalizatorów przeniesienia fazowego, stwierdził następujące zależności:

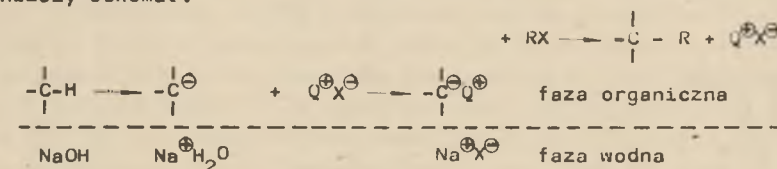
- podstawienie zachodzi w fazie organicznej,
- reakcja jest pierwszego rzędu względem halogenku i katalizatora, szybkość reakcji jest wprost proporcjonalna do stężenia katalizatora,
- szybkość reakcji nie zależy od szybkości mieszania substratów.

Na podstawie uzyskanych wyników, Starke wyróżnił dwa etapy reakcji: etap przeniesienia fazowego substratu z fazy wodnej do fazy organicznej i akt reakcji w fazie organicznej. Zaproponowany przez Starkea [6] mechanizm reakcji w układzie dwufazowym ilustruje następujący schemat:



Na oznaczenie reakcji biegnących zgodnie z tym mechanizmem, Starke [6] zaproponował określenie Phase-Transfer Catalysed Reactions. Szereg reakcji w układzie dwufazowym prowadzono [1-5] w obecności stężonych, wodnych roztworów wodorotlenków metali alkalicznych. Należą do nich reakcje alkirowania C-H kwasów, synteza karbenów, reakcja Wittiga i Hornera, alkirowanie alkoholi. Ponieważ związki organiczne, w tym również jonowe, są bardzo słabo rozpuszczalne w wodnych, stężonych roztworach wodorotlenków metali alkalicznych, a wodorotlenki tetraalkiloamoniowe są praktycznie nierozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, według Mąkoszy [4] oderwanie protonu i jonizacja słabego kwasu organicznego zachodzi na granicy faz. Na powierzchni rozdziału faz ustala się równowaga kwasowo-

zasadowa, a powstające aniony nie mogą opuścić warstwy granicznej z uwagi na silne oddziaływanie kolumbowskie na kation metalu. W obecności soli tetraalkiloamoniowych QX tworzą się pary jonowe, dobrze rozpuszczalne w niepolarnym rozpuszczalniku, reagujące głównie w fazie organicznej. Propozycja przez Mąkoszę [4] mechanizm reakcji alkirowania C-H kwasów przedstawia poniższy schemat:



Ostatnio publikowane wyniki badań nad stereochemią reakcji kondensacji Darzensa [7] i otrzymywaniem pochodnych cyklopropanu [8] potwierdzają proponowany mechanizm reakcji w układach dwufazowych. Przemiany zachodzące zgodnie z tym schematem Mąkosza określił jako reakcje w katalitycznym układzie dwufazowym (reakcje CTP). Wspólne dla obu propozycji Starkea i Mąkoszy jest stwierdzenie, że w układach dwufazowych, w obecności soli tetraalkiloamoniowych reakcja biegnie w fazie organicznej. Omówione mechanizmy różnią się sposobem przeniesienia substratu do fazy organicznej. I tak w reakcjach, w warunkach PTC, następuje przeniesienie substratu związanego z katalizatorem z fazy wodnej do fazy organicznej. Z kolei w układzie CTP, gdy jedną z faz stanowi roztwór wodorotlenku, generowanie substratu odbywa się na granicy faz, w zasadzie bez udziału soli amoniowej.

Ze studiów literaturowych wynika [9], że w reakcjach z udziałem alkoholi, mechanizm może być bardziej złożony. Wprowadzenie wodorotlenki tetraalkiloamoniowe i wodorotlenki metali alkalicznych są słabo rozpuszczalne w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, ale dodatek niewielkich ilości alkoholu powoduje wielokrotny wzrost stężenia zasady w fazie organicznej [9]. Taka skokowa zmiana jest wynikiem asocjacji trzech drobin alkoholu z jonem wodorotlenkowym.

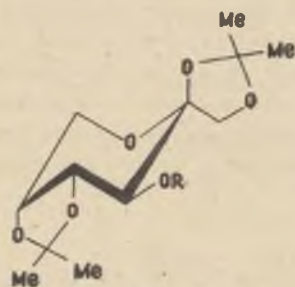


Utworzony anion jako znacznie bardziej lipofilowy, przenoszony jest do fazy organicznej.

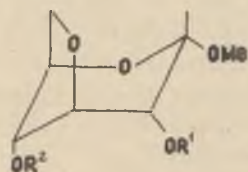
Prowadząc badania nad opracowaniem metody alkirowania pochodnych węglowodanów [10] i estryfikacji alkoholi [11, 12] stwierdzono, że przebieg reakcji zależy od takich czynników, jak lipofilowość anionu wprowadzonego z solą tetraalkiloamoniową, rzędowość alkoholi, rozpuszczalność alkoholu w fazie wodnej. Celowe wydało się rozszerzenie tych badań tak, aby można było bliżej określić mechanizm reakcji alkoholi w układach dwufazowych w obecności alkaliów. Spodziewano się, że pozwoli to wyjaśnić obserwowane różnice w reaktywności grup wodorotlenkowych podczas reakcji alkirowania i estryfikacji w układach dwufazowych.

2. Omówienie wyników badań

Celem prac przedstawionych w tym rozdziale było określenie wpływu soli tetraalkiloamoniowej, budowy monosacharydów i alkoholi oraz stężenia zasady na przebieg reakcji alkilowania i estryfikacji. Badając estryfikację alkoholi alifatycznych oraz alkilowanie [10] i acylowanie [13] węglowodanów stwierdzono, że na szybkość reakcji wpływa stężenie zasady w fazie organicznej, które z kolei zależy od lipofilowości anionu wprowadzonego z solą tetraalkiloamoniową lub tworzącego się w wyniku reakcji. Kontaktując roztwór 1,2:4,5-di-O-izopropylideno-β-D-fruktopiranozy (III.1) i odpowiednio chlorku lub jodku tetrabutylamoniowego w chlorku metylenu z 40% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego stwierdzono, że odpowiednio 10,3% i 4,4% wprowadzonej soli tetrabutylamoniowej jest związane z zasadą [13]. W wyniku benzoilowania III.1 równomolową ilością chlorku benzoilu w układzie dwufazowym, w obecności 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego otrzymano po 5 minutach reakcji benzoesan (III.2) z wydajnością 95% lub 34%, w zależności od tego, czy jako katalizator użyto chlorek lub jodek tetrabutylamoniowy. Pod nieobecność katalizatora (soli amoniowej) chlorek benzoilu ulega hydrolizie. Kontaktując roztwór III.1 w chlorku metylenu z 40% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego stwierdzono, że faza wodna nie zawiera cukru (TLC). Dlatego wydaje się, że w tym przypadku mechanizm PTC jest mało prawdopodobny.



III.1. R=H
III.2. R=C₆H₅CO



III.3. R¹=R²=H
III.4. R¹=H, R²= 4-CH₃C₆H₄SO₂
III.5. R¹=R²= 4-CH₃C₆H₄SO₂

W kolejnej serii doświadczeń badano estryfikację metylo 3,6-anhydro-α-D-glukopiranozydu (III.3) chlorkiem p-toluenosulfonylu. Wyniki doświadczeń zebrane w tabeli 3.1 wskazują, że przebieg reakcji w dużej mierze zależy od zasadowości fazy wodnej. Prowadząc estryfikację III.3 w obecności 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego nie obserwowano katalitycznego wpływu soli tetraalkiloamoniowej. Ze zmniejszeniem stężenia roztworu wodorotlenku i w obecności węgla sodowego, pod nieobecność soli tetraalkiloamoniowej ma miejsce głównie hydroliza chlorku kwasowego, natomiast w obecności TEBA uzyskuje się z dość dobrą wydajnością sulfoniany. Wydaje się,

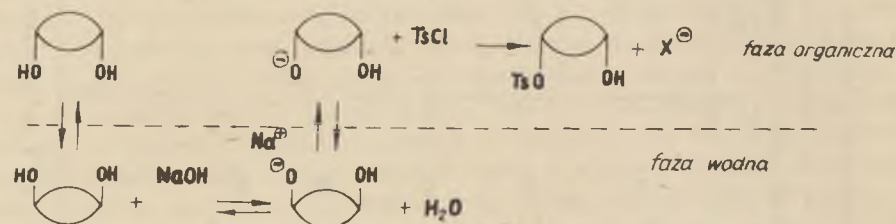
Tablica 3.1

Estryfikacja metylo 3,6-anhydro-α-D-glukopiranozydu chlorkiem p-toluenosulfonylu w układzie dwufazowym

Warunki reakcji ^{x)}		Katalizator	Czas reakcji	Wydajność produktów [%]	
Faza wodna				III.4	III.5
40% wodorotlenek sodowy		TEBA	5 min	36	7
40% wodorotlenek sodowy		-	5 min	30	10
5% wodorotlenek sodowy		TEBA	2 godz	42	5
5% wodorotlenek sodowy		-	2 godz	15	-
Nasycony roztwór węgla sodowego		TEBA	2 godz	30	-
Nasycony roztwór węgla sodowego		-	2 godz	7	-

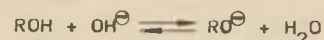
x) Cukier (1 mol), chlorek p-toluenosulfonylu (1 mol), chlorek metylenu (10 cm³) katalizator (0,1 mola), temperatura pokojowa.

że schemat reakcji estryfikacji przedstawiony na rysunku III.6 wyjaśnia wyniki doświadczeń. Glukozyd III.3, dobrze rozpuszczalny w chlorku metylenu i w wodzie, może ulegać jonizacji zarówno w fazie wodnej jak i na granicy



Rys. III.6

faz. Ponieważ stan równowagi tej reakcji zależy od mocy zasady można oczekiwać, że ze wzrostem stężenia wodorotlenku wzrośnie stężenie alkoholatu. Wprawdzie tworzące się aniony nie mogą przejść do fazy organicznej z uwagi na małą rozpuszczalność alkoholatów cukrów w niepolarnych rozpuszczalnikach organicznych, to jednak są na tyle reaktywne, że reakcja może zachodzić w obszarze granicznym. Nie można wykluczyć, że w obecności soli tetraalkiloamoniowych tworzą się pary jonowe alkohol-anion amoniowy, które migrują do fazy organicznej, gdzie reagują z chlorkiem kwasowym. W rozcieńczonych roztworach wodorotlenków i węglanów metali alkalicznych równowaga reakcji

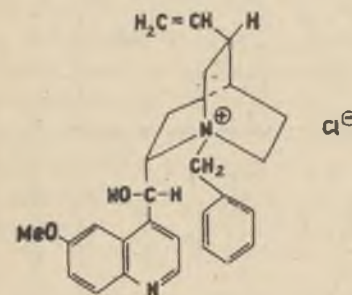


przesunięta jest w lewo. Z uwagi na małe stężenie alkoholatu, pod nieobecność katalizatora przeniesienia fazowego, na granicy faz zachodzi głównie hydroliza chlorków kwasowych. Reakcja estryfikacji III.1 w obecności rozcieńczonych roztworów alkaliów i soli tetraalkiloamoniowej przebiega prawdopodobnie zgodnie z typowym mechanizmem PTC [6]. Rozcieńczony roztwór wodorotlenku i węglanu jest dobrym rozpuszczalnikiem alkoholatu cukru. Powstające aniony przenoszone są w postaci pary jonowej $[R^{\ominus} \text{OR}^{\oplus}]$ do fazy organicznej, gdzie reagują z chlorkiem kwasowym. W przypadku gdy substratami są znacznie słabsze kwasy, takie jak III-rzędowe alkohole alifatyczne, równowaga reakcji dysocjacji przesunięta jest w lewo [15] i wobec małego stężenia alkoholatu nie udaje się otrzymać estrów [12]. Aby określić bliżej rolę soli tetraalkiloamoniowych w reakcjach estryfikacji alkoholi w układach dwufazowych, jako katalizatory zastosowano chiralne sole amoniowe. Zakładano, że jeżeli na etapie poprzedzającym reakcję estryfikacji powstaje para jonowa kation amoniowy-anion alkoholowy, to z uwagi na obecność centrum chiralności w drobinie katalizatora, powinny wystąpić różnice w energii tworzenia par jonowych i w konsekwencji różnice w szybkości estry-

fikacji enantiomerycznych alkoholi. Z podanych licznych przykładów reakcji w układzie dwufazowym, w których stosowano chiralne katalizatory [5, 16-19], jedynie w kilku przypadkach udało się uzyskać rozdzielność kinetyczną racematów [17-19]. W opisanych przykładach, z uwagi na odległość chiralnego centrum substratu od centrum reakcji, czystość optyczna produktów była niewielka. Przystępując do badań, szczególną uwagę zwrócono na dobór najbardziej efektywnych chiralnych katalizatorów. W większości publikowanych prac stosowano pochodne efedryny [5, 16], w których jeden z atomów węgla jest chiralny.

Druga grupa katalizatorów, proponowanych przez Wynberga i współautorów [17] to pochodne chininy i podobnych alkaloidów, zawierające kilka centrów chiralności, w tym i atom azotu soli amoniowej. Badania modelowe wskazują, że proste chiralne sole tetraalkiloamoniowe wykazują mały wpływ stereoróżnicujący. W utworzonych z ich udziałem parach jonowych anion położony jest na jednej z czterech płaszczyzn tetraedru, w centrum znajduje się azot amoniowy, a w wierzchołkach sąsiadnie atomy węgla. Wobec tego w układzie reakcyjnym energia pary jonowej chiralna sól amoniowa chiralny anion zależą będzie od tego, z którą z płaszczyzn tetraedru związany jest anion. Gdy oddziaływania niewiążące podstawników są podobne, prawdopodobieństwo umiejscowienia jonu alkoholowego na każdej z płaszczyzn tetraedru jest zbliżone i tym samym wpływ stereoróżnicujący w soli amoniowej jest niewielki.

Analiza modeli prowadzi do wniosku, że efektywnymi katalizatorami estryfikacji chiralnych alkoholi powinny być sole tetraalkiloamoniowe zawierające szkielet chinuklidynowy. Dla przykładu w chlorku benzylochidynowym (III.7) jedna z płaszczyzn tetraedru jest całkowicie niedostępna. Wskutek tego prawdopodobieństwo znalezienia się anionu na płaszczyźnie o takiej samej konfiguracji odpowiednio objętościowych podstawników jest większe. Wydaje się przy tym, że łatwiej dostępne ze względów przestrzennych strony tetraedru posiadają identyczną konfigurację



III.7.

grup, o zbliżonych wielkościach oddziaływań niewiążących. Ponieważ efekt stereoróżnicowania zależą będzie w dużej mierze od wielkości oddziaływań przestrzennych kation-anion w utworzonej parze jonowej, a więc od tego czy będzie to para "bliższa", czy "rozdzielona", wydawało się celowe użycie jako rozpuszczalników słabo polarnych węglowodorów chlorowanych.

Wyniki badań estryfikacji wybranych alkoholi alifatycznych w układach dwufazowych ciecz-ciecz (LL) i ciecz-ciało stałe (LS) przedstawiono w tabeli 3.2. Acylując alkohole chlorkami kwasowymi w obecności soli benzylo-

Tablica 3.2

Estryfikacja alkoholi w układzie dwufazowym w obecności chiralnych soli amoniowych
 $R^1COCl + R^2R^3CHOH \longrightarrow R^1COOCHR^2R^3$

Lp.	R ¹	R ²	R ³	Katalizator	Nadmiar enantiomeryczny alkoholu R po reakcji [%]	
					40% wodny NaOH	stały Na ₂ CO ₃
1	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	A		9,9
2	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	B		6,9
3	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	A	28,1	34,2
4	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	B	26,2	29,4
5	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	C		33,1
6	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	D		35,6
7	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₃ H ₇	B	0,9	0,9
8	C ₆ H ₅	CH ₃	C ₃ H ₇	B	4,3	4,3
9	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₆ H ₅	A		4,6
10	C ₄ H ₉	CH ₃	C ₆ H ₅	B		6,5

A - chlorek benzylocyncheninyjowy.

B - chlorek benzylocynchonidynyjowy.

C - chlorek benzylochinyjowy.

D - chlorek benzylochynidynyjowy.

amoniowych pochodnych chininy, chinidyny, cynchoniny i cynchonidyny uzyskano po rozdziale mieszaniny poreakcyjnej optycznie czynne alkohole i estry. Nadmiar enantiomeryczny zależy w dużym stopniu od budowy wyjściowego alkoholu. W przypadku 2-pentanolu indukcja była niewielka. Wydaje się, że przyczyną tego jest nieduża różnica oddziaływań niewiązanych, pochodzących od normalnych grup alkilowych. Lepsze efekty uzyskano w przypadku alkoholu izoamylowego - II-rzęd., w którym chiralny atom węgla połączony jest z bardziej zróżnicowanymi objętościowo rodnikami alkilowymi.

Wyniki zestawione w tabeli 3.2 wskazują, że w przypadku pochodnych chininy i chinidyny, różniących się konfiguracją atomów węgla, przy identycznej konfiguracji chiralnego atomu azotu, obserwuje się podobny kierunek indukcji asymetrycznej. Dlatego wydaje się, że w poszukiwaniach efektywnych chiralnych katalizatorów w pierwszym rzędzie należy zwrócić uwagę na znaczne zróżnicowanie podstawników związanych z amoniowym atomem azotu. Ponieważ w reakcjach estryfikacji w układzie dwufazowym przebiegających w obecności bezwodnego węgla sodowego, wykluczyć należy mechanizm PTC [6, 9], reakcja będzie prawdopodobnie poprzez stadium jonizacji alkoholu na powierzchni węgla. Utworzony alkohol reaguje z katalizatorem i przenoszony jest do fazy organicznej w postaci pary jonowej, gdzie reaguje z chlorkiem kwasowym.

Porównanie wyników estryfikacji 3-metylo-2-butanolu prowadzonej w układzie dwufazowym LL i LS wskazuje, że zdolność enantiomeroróżnicująca katalizatora w małym stopniu zależy od warunków reakcji. Wydaje się, że uzyskane wyniki lepiej wyjaśnia mechanizm CTP [4], to znaczy, że jonizacja odbywa się na granicy faz, a reakcja przebiega w fazie organicznej z udziałem pary jonowej Q⁺OR⁻. Gdyby bowiem w układzie dwufazowym LL chlorek kwasowy reagował w fazie organicznej z alkoholem związanym z wodorotlenkiem amoniowym (Q⁺OH⁻.3ROH), to z uwagi na odległość centrów chiralnych katalizatora i substratu efekt stereoróżnicujący powinien być znacznie mniejszy niż w układzie LS. Z kolei gdyby reakcja estryfikacji zachodziła na granicy faz bez udziału katalizatora, nie powinno występować stereoróżnicowanie.

3. Część doświadczalna

Skrećalność optyczną mierzono na spektropolarymetrze Polamat A. Alkohole, Chinina, Chinidyna, Cynchonina i Cynchonidyna były produktami handlowymi, odpowiednie chlorki benzyloamoniowe [20], metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozyd [21] uzyskano metodami opisanymi w literaturze. Estry pochodne metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozydu rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej i metodą chromatografii cienkowarstwowej, jak opisano w rozdziale IV.

Estryfikacja alkoholi w obecności chiralnych soli amoniowych

W kolbie umieszczono alkohol (0,1 mola), sól amoniową (0,05 mola), chlorek metylenu (50 cm³), 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego (30 cm³) lub bezwodny węglan sodowy (20 g). Intensywnie mieszając zawartość kolby, dodawano powoli roztwór chlorku kwasowego, tak aby założona temperatura mieszaniny utrzymywała się w granicach $\pm 1^{\circ}$. Po wprowadzeniu substratu zawartość kolby mieszano do zaniku chlorku kwasowego. Przebieg reakcji kontrolowano metodą GLC (kolumna 2 m x 4 mm; 25% SE 30 na Chromosorbie W, 0,18-0,15 mm, temp. 50°C). Po trzech godzinach (przy użyciu roztworu wodorotlenku) lub dwudziestu czterech godzinach (przy użyciu węglanu) oddzielono zasadę, warstwę organiczną przeemyto wodą do odczynu obojętnego, następnie wodnym 5% roztworem kwasu siarkowego i ponownie wodą. Po osuszeniu prowadzono destylację frakcyjną. Oznaczono skręcalność poszczególnych frakcji w alkoholu etylowym.

Estryfikację metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozydu opisano w rozdziale IV.

4. LITERATURA

- [1] Brandström A.: Preparative Ion Pair Extraction. An Introduction to Theory and Practise. Apotekarsocieteten, Stockholm 1974.
- [2] Weber W.P., Gokel G.W.: Phase - Transfer Catalysis in Organic Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1977.
- [3] Starke C.M., Liotta C.: Phase-Transfer Catalysis, Principles and Technique, Academic Press, New York, 1978.
- [4] Mąkosza M.: Pure Appl. Chem., 43, 439 (1975).
- [5] Dehmlow E.V.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 13, 170 (1974) *ibid.* 16, 493 (1977).
- [6] Starke C.M.: J. Am. Chem. Soc., 93, 195 (1971), Starke C.M., Owens R.M.: J. Am. Chem. Soc., 95, 3613 (1973).
- [7] Jończyk A., Kwast A., Mąkosza M.: Chem. Commun., 902 (1977).
- [8] Jończyk A., Kwast A., Mąkosza M.: Tetrahedron Lett. 541 (1979).
- [9] Agarwal B.R., Diamond R.M.: J. Phys. Chem., 67, 2785 (1963).
- [10] Szeja W.: Polish J. Chem., w druku.
- [11] Szeja W.: Synthesis, 822 (1989).
- [12] Szeja W.: Synthesis, 402 (1980).
- [13] Szeja W.: Polish J. Chem., 54, 1301 (1980).
- [14] Streitwieser A.: Jr., Solvolytic Displacement Reactions, McGraw-Hill, New York (1962).
- [15] Murto J.: The Chemistry of Hydroxyl Group, wyd. S. Patai, Interscience Publishers, London-New York (1971), część 2, s. 1087.
- [16] Colonna S., Fornasier R., Pfeiffer U.: J. Chem. Soc. Perkin I, 8(1978) i literatura cytowana.
- [17] Hummelen J.C., Wynberg H.: Tetrahedron Lett. 1089 (1978).
- [18] Julia S., Ginebreda A., Guixer J.: Chem. Commun., 742 (1978).

- [19] Annunziata R., Cinquini M., Colonna S.: J. Chem. Soc. Perkin I, 2422 (1980).
- [20] Colonna S., Fornasier R.: J. Chem. Soc., Perkin I, 371 (1978).
- [21] Haskins W.T., Hann R.M., Hudson C.S.: J. Am. Chem. Soc., 68, 628(1946).

R o z d z i a ł IV

WZGLĘDNA REAKTYWNOŚĆ GRUP WODOROTLENOWYCH

1. Wprowadzenie - przegląd literatury

Częściowo podstawione pochodne acylowe i alkilowe monosacharydów są szeroko stosowane w preparatywnej chemii cukrów. Z tego powodu badania względnej reaktywności, poszukiwania metod estryfikacji i alkilowania grup wodorotlenowych cukrów były przedmiotem prac prowadzonych w licznych laboratoriach [1, 2].

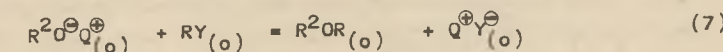
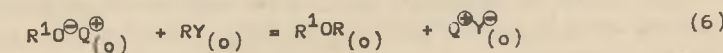
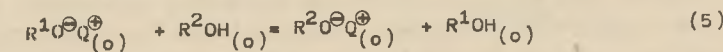
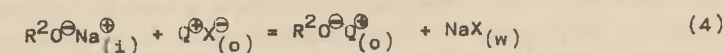
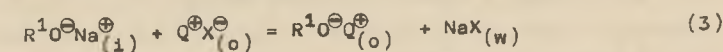
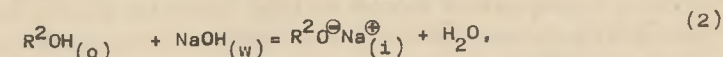
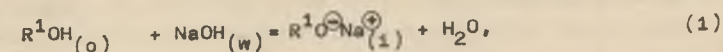
W konwencjonalnej metodzie estryfikację węglowodanów chlorkami i bezwodnikami kwasowymi prowadzi się w obecności III-rzędowych amin. Selektywnie podstawione pochodne alkilowe otrzymuje się zwykle działając na cukry halogenkami lub siarczanami alkilowymi w obecności mocnych zasad. Syntezy prowadzi się ściśle, dobierając stosunki substratów i warunki reakcji, tak aby proporcje produktów końcowych uwarunkowane były różnicą szybkości ich tworzenia. Z danych literaturowych wynika [1, 2], że w reakcjach acylowania i alkilowania "kontrolowanych" kinetycznie skład mieszaniny poreakcyjnej zależy od wielkości efektów polarnych i przestrzennych działających na centrum reakcji. Jako regułę można przyjąć, że w konwencjonalnej metodzie estryfikacji cukrów, łatwiej dostępne ze względów przestrzennych pierwszorzędowe grupy wodorotlenowe są bardziej reaktywne niż drugorzędowe [1, 2]. Przeszkody steryczne określają też względną reaktywność drugorzędowych grup wodorotlenowych w układach cyklicznych. Zwykle alkohole ekwatorialne ulegają łatwiej estryfikacji od alkoholi aksjalnych [3]. Podobne różnice w reaktywności drugorzędowych grup wodorotlenowych obserwowano w reakcjach acylowania cukrów. Dla przykładu w związkach o utrwalonej konformacji, jak 1,6-anhydro-2-O-benzoilo-β-D-altropiranozyd [4] czy metylo 4,6-O-etylide-no-α-D-mannopiranozyd [5] estryfikacji ulega głównie ekwatorialna grupa wodorotlenowa. Niejednokrotnie, w procesie estryfikacji cukrów, względna reaktywność grup wodorotlenowych nie zależy od ich orientacji, lecz od efektów polarnych wpływających na rozkład gęstości elektronowej w centrum reakcji [2].

W poprzednich rozdziałach wskazano na zalety metody alkilowania alkoholi i węglowodanów w układzie dwufazowym w obecności katalizatorów przeniesienia fazowego. Z uwagi na szerokie zastosowania selektywnie podstawionych pochodnych cukrów uzasadnione wydało się sprawdzenie przydatności tej metody do otrzymywania częściowo podstawionych monosacharydów. Plano-

wanie syntez selektywnie podstawionych cukrów wymaga znajomości relacji między strukturą substratu a reaktywnością grup wodorotlenowych. Dlatego przeprowadzono serię doświadczeń, aby odpowiedzieć na pytanie czy, i w jakim stopniu czynniki takie, jak: efekt indukcyjny podstawników, wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, orientacja grup wodorotlenowych wpłyną na reaktywność alkoholi i monosacharydów.

2. Wpływ efektu polarnego podstawników na reaktywność alkoholi

Opierając się na wynikach omówionych w rozdziale III poniżej przedstawiono mechanizm alkilowania mieszaniny alkoholi słabo rozpuszczalnych w wodzie:



gdzie (o) oznacza fazę organiczną, (w) oznacza fazę wodną, (i) obszar międzyfazowy.

Alkohole ulegają jonizacji na granicy faz (równanie (1) i (2)), a generowane jony alkoholowe przenoszone są do fazy organicznej (równanie (3) i (4)). Tutaj w szybkim i odwracalnym etapie ustala się równowaga kwasowo-zasadowa między alkoholami i alkoholanami (równanie (5)). Z kolei w reakcji alkilowania par jonowych tworzą się etery (równanie (6) i (7)). Jeżeli szybkość przeniesienia protonu w reakcji (5) jest większa od szybkości dyfuzji alkoholu do fazy organicznej i szybkości alkilowania, a produkty nie ulegają reakcjom następczym, skład mieszaniny reakcyjnej zależy będzie od stałej równowagi reakcji (5).

Przedstawiona wyżej hipoteza zakłada, że względna reaktywność alkoholi zależy od stosunku stężeń odpowiednich alkoholów w fazie organicznej. Łatwość powstawania jonów w wyniku dysocjacji protonu uwarunkowana jest z kolei wielkością i kierunkiem działania efektów polarnych podstawników. Wpływ tego czynnika i ogólnie wpływ zmian strukturalnych na reaktywność

alkoholi mógł być określony jedynie w takim wypadku, gdy nie zachodziła możliwość zmiany mechanizmu reakcji dla grupy wybranych związków i gdy istniała możliwość rozdzielania wpływów polarnych i przestrzennych podstawników na centrum reakcji. Alkohole benzytowe podstawnione w pozycji meta lub para stanowiły z tego właśnie względu odpowiednie obiekty do zamierzonych badań. Mechanizm procesów prowadzonych z udziałem tych związków nie powinien się zmieniać, gdyż podstawniki, z uwagi na odległość, nie uczestniczą w przemianach zachodzących w centrum reakcji [6]. Z tych samych powodów, w reakcjach związków aromatycznych podstawnionych w położeniu meta lub para efekty steryczne nie wpływają na energię swobodną aktywacji [7]. Biorąc to pod uwagę wydaje się, że w badaniach wybranych związków można całkowicie pominąć przeszkody przestrzenne podstawników i wówczas względna reaktywność alkoholi zależna będzie jedynie od wielkości efektów polarnych. Zazwala to na określenie, jak zmienia się reaktywność alkoholi pod wpływem sił elektrostatycznych oddziałujących na miejsce reakcji i zmieniających kwasowość grup wodorotlenowych. Ze względów analitycznych najbardziej korzystne wydało się wyznaczenie reaktywności alkoholi w serii reakcji konkurencyjnych. Wybrano reakcję metylowania, ponieważ powstające estery są stabilne w warunkach syntezy, co umożliwia wyznaczenie względnych szybkości alkilowania na podstawie znajomości ilości produktów. Metylowanie alkoholu benzylowego i pochodnych podstawnionych w położeniu meta lub para prowadzono w układzie dwufazowym benzen-wodny roztwór wodorotlenku sodowego, stosując bromek tetrabutylamonowy jako katalizator przeniesienia fazowego. Skład mieszaniny reakcyjnej analizowano metodą chromatografii gazowej, stosując o-nitrotoluen jako wzorzec wewnętrzny. Uprzednio stwierdzono liniową zależność stosunków powierzchni eterów i wzorca oraz wyznaczono współczynniki korelacji. Opracowane warunki pozwalają na pełny rozdział składników mieszaniny reakcyjnej. W tabeli 4.1 podano wartości względnych szybkości alkilowania uzyskane w serii reakcji. Każdy wynik jest wartością średnią z dwu niezależnych doświadczeń.

Przedstawione dane wskazują, że reaktywność alkoholi benzytowych zależy od wielkości i kierunków działania efektu polarnego podstawników. Grupy elektronobiorcze, jak nitrowa, powodują wzrost, natomiast grupy elektronodonorowe w położeniu para, takie jak: metylowa, metoksykowa powodują zmniejszenie reaktywności alkoholi benzytowych. Jeżeli reakcja alkilowania alkoholi benzytowych będzie zgodna z mechanizmem PTC [9], to szybkość reakcji zależy między innymi od zdolności katalizatora do ekstrakcji anionu alkoholowego do fazy organicznej. Aby określić czy, i w jakim stopniu, obserwowane różnice szybkości alkilowania podstawnionych alkoholi benzytowych są wynikiem zmiany lipofilowości jonów alkoholowych wyznaczono stężenia zasady w benzenowym roztworze alkoholi pozostającym w równowadze z wodnym roztworem wodorotlenku sodowego. Uzyskane wyniki zawarte w tabeli 4.2 porównano z danymi kinetycznymi w tabeli 4.1.

Tabela 4.1

Względna szybkość alkilowania alkoholi benzytowych w układzie dwufazowym w zależności od rodzaju podstawników

Podstawnik	a	lg k_w^b
p-NO ₂	0,78	0,483
m-NO ₂	0,71	0,566
m-Cl	0,37	0,258
p-Cl	0,23	0,158
p-Br	0,23	0,185
m-OCH ₃	0,12	0,111
p-CH ₃	-0,17	-0,151
p-OCH ₃	-0,27	-0,27

^awartości według [8].

^b k_w oznacza względną szybkość alkilowania.

Tabela 4.2

Stężenie zasady w fazie organicznej^a w równowadze z wodnym 40% roztworem wodorotlenku sodowego

Alkohol	Stężenie zasady w fazie organicznej 1 · 10 ³ M
Benzytowy	46,0
m-nitrobenzytowy	10,9
p-nitrobenzytowy	11,2
m-chlorobenzytowy	35,2
p-chlorobenzytowy	33,4
m-metoksybenzytowy	39,6
p-metoksybenzytowy	38,7
p-tolilowy	41,0

^a0,500 M roztwór alkoholu i 0,100 M roztwór Bu₄NBr w benzenie.

Z zestawienia danych z tabeli 4.1 i 4.2 widać, że nie ma prostej zależności między stężeniem zasady w fazie organicznej a względną szybkością alkilowania alkoholi benzytowych.

Stężenie zasady w fazie organicznej jest największe, gdy roztwór wodorotlenku sodowego jest w równowadze z benzenowym roztworem alkoholu benzylowego i bromku tetrabutylamoniowego, a szybkość alkilowania alkoholu benzylowego jest kilkakrotnie mniejsza do szybkości alkilowania jego pochodnych ujemnie podstawionych w położeniu meta i para. Stanowić to może dowód, że reakcja nie przebiega zgodnie z typowym mechanizmem PTC [9]. Gdyby bowiem proces przebiegał według schematu proponowanego przez Starksa [9] alkohol benzylowy powinien być bardziej reaktywny niż jego pochodne ujemnie podstawione w położeniu meta i para. Uzyskane wyniki eksperymentalne pozwalają sądzić, że inne czynniki, nie uwzględnione przez Starksa określają reaktywność alkoholi.

Wyniki pomiarów kinetycznych spełniają równanie Hammeta.

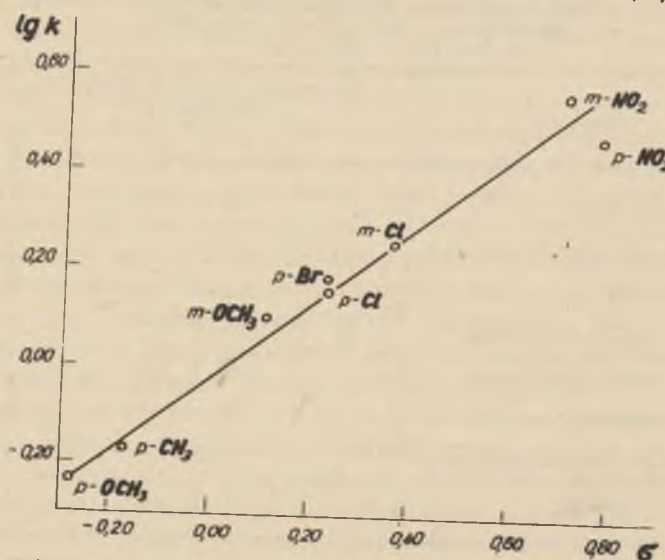
$$\lg k_w = 0,76 \sigma,$$

gdzie:

$k_w = \frac{k_1}{k_2}$ - stosunek szybkości alkilowania podstawionego (k_1) do szybkości alkilowania alkoholu benzylowego (k_2),

σ - polarna stała podstawnika R.

Z faktu spełnienia tego równania wynika, że w obrębie serii reakcyjnej wszystkie inne efekty - poza polarnym - w małym stopniu wpływają na szybkość.



Wykres.1. Wykres Hammeta reakcji metylowania alkoholi benzytowych w układzie dwufazowym

Małą wartość ρ dla reakcji alkilowania alkoholi benzytowych można uzasadnić mechanizmem reakcji przebiegającej w kilku stadiach. Istotnymi etapami są szybko ustalająca się równowaga kwasowo-zasadowa alkoholany-alkohole (równanie (5)) i nukleofilowy atak alkoholanu na siarczan metylowy, co prowadzi do powstania eteru (równanie (6) i (7)). Obserwowana względna stała szybkości reakcji odpowiada iloczynowi stałej równowagi reakcji (5) i stałej szybkości reakcji (6) i (7), a wyznaczona stała reakcji jest sumą stałej ρ dla równowagi pierwszego stadium i stałej ρ dla szybkości drugiego stadium. Obniżona gęstość elektronowa atomu tlenu ułatwia jonizację alkoholu ale utrudnia atak nukleofilowy. Obie składowe mają przeciwne znaki i dlatego wyznaczona wartość ρ jest niewielka. Dla badanej serii alkoholi stwierdzono dodatnią wartość parametru ρ . Wobec tego obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji ułatwia proces alkilowania [7]. Ten wynik wskazuje, że względna reaktywność alkoholów nie jest czynnikiem determinującym skład produktów i wydaje się potwierdzać tezę, że reaktywność alkoholi zależy w dużej mierze od ich kwasowości.

2.1. Część eksperymentalna

Stosowane odczynniki to produkty handlowe. Analizując alkohole metodą GLPC stwierdzono, że zawierają one nie mniej niż 98% głównego składnika. Przebieg reakcji alkilowania śledzono metodą GLPC (25% SE30 na Chromosorb W o granulacji 0,250-0,177 mm, kolumna 3 m x 4 mm, gaz nośny H_2 , 120°).

Alkilowanie alkoholi benzytowych

W kolbie umieszczono 15 cm³ roztworu benzenowego zawierającego alkohol benzylowy (1,08 g, 10 mmoli), alkohol benzylowy podstawiony (10 mmoli), bromek tetrabutylamoniowy (0,32 g, 1 mmol), o-nitrotoluen (0,8 cm³). Dodano 10 cm³ wodnego 40% roztworu wodorotlenku sodowego, mieszano do ustalenia się temperatury 20 ± 0,1°C. Wprowadzono 5 cm³ benzenowego roztworu siarczanu metylowego (1,26 g, 10 mmoli) i mieszano utrzymując stałą temperaturę. Po 1 godzinie i 2 godzinach pobrano próbki i analizowano ich skład metodą chromatografii gazowej.

Oznaczanie stężenia zasady w fazie organicznej

W kolbie umieszczono 25 cm³ benzenowego roztworu alkoholu (12,5 mmola) i bromku tetrabutylamoniowego (2,5 mmola) oraz wodny 40% roztwór wodorotlenku sodowego (5 cm³). Zawartość kolby mieszano przez 1 godzinę, pozostawiono na 24 godziny celem rozdzielenia faz. Pobrano dwie próbki fazy organicznej (5 cm³) i miareczkowano 0,01 M HCl wobec oranżu metylowego. W podobny sposób prowadzono próby, gdy faza organiczna nie zawierała alkoholu.

3. Wpływ wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego na reaktywność grup wodorotlenowych

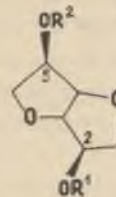
3.1. Omówienie literatury

Badania nad wpływem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego (www) na szybkość estryfikacji grup wodorotlenowych zostały zainicjowane przez Lemieux [10] i Fostera ze współpracownikami [11]. Autorzy tych prac wskazują, że zaangażowanie grupy wodorotlenowej w utworzenie ww zwiększa jej reaktywność. I tak w wyniku estryfikacji 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu (IV.1) chlorkiem p-toluenosulfonowym w pirydynie otrzymano głównie 5-O-p-toluenosulfonian, produkt reakcji przestrzennie zasłoniętej grupy wodorotlenowej endo, związanej www z atomem tlenu [10]. Foster i współpracownicy [11], prowadząc acylowanie modelowych alkoholi chlorkiem p-fenylloazobenzoiłu w pirydynie stwierdzili, że stosunek szybkości estryfikacji trans (ekw-OH) i cis (ax-OH) 4-fenylcykloheksanolu wynosi 6,6:1, a dla trans (ekw-OH) i cis (ax-OH) 2-fenyl-1,3-dioksan-5-olu wynosi 1:5,6. Dla ostatniej pary alkoholi, z danych spektroskopowych w podczerwieni wynika, że w rozcieńczonym roztworze w czterochlorku węgla, cis-izomer wykazuje absorpcję w obszarze 3590 cm^{-1} , charakterystyczną dla grupy wodorotlenowej związanej www. Izomeryczny trans alkohol wykazuje absorpcję przy 3633 cm^{-1} (wolna grupa wodorotlenowa) i 3601 cm^{-1} (związana grupa wodorotlenowa). Według Fostera [11], jeżeli wiązanie wodorowe wewnątrzcząsteczkowe zostaje zachowane w warunkach acylowania w pirydynie, a etapem determinującym szybkość reakcji jest atak niezjonizowanej grupy wodorotlenowej na chloran kwasowy, to z uwagi na większą zasadowość atomu tlenu grupy wodorotlenowej związanej www reakcja będzie ułatwiona. Wymienione argumenty były przedmiotem krytyki [12] ponieważ wyniki pomiarów spektroskopowych roztworów alkoholi [13] i cukrów [14] w pirydynie nie wskazują na tworzenie www. Niemniej w wielu pracach [2] zmiany reaktywności grup wodorotlenowych wyjaśnia się ich zdolnością do tworzenia www. Ponieważ znajomość wpływu czynników elektronowych na przebieg reakcji posiada zasadnicze znaczenie w planowaniu syntez selektywnie podstawionych pochodnych cukrów, przeprowadzono badania nad wpływem wiązania wodorowego na reaktywność grup wodorotlenowych w reakcjach alkilowania i estryfikacji alkoholi i monosacharydów prowadzonych w układzie dwufazowym.

3.2. Omówienie wyników

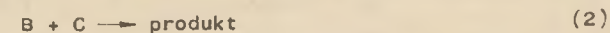
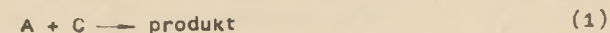
Alkilowanie i estryfikację wybranych alkoholi i cukrów prowadzono działając na roztwory tych związków w benzenie lub chlorku metylenu chlorkami kwasowymi lub siarczanem metylowym w układzie CTP ciecz - ciało stałe lub ciecz - ciecz. Ponieważ stosowane rozpuszczalniki należą do grupy rozpuszczalników niepolarnych można sądzić, że wnioski o utworzeniu wiązania wodorowego, uzyskane na podstawie pomiarów spektroskopowych w podczerwieni dla roztworów alkoholi i monosacharydów w czterochlorku węgla, są prawdzi-

we w warunkach reakcji. Jako związek modelowy wybrano konformacyjnie sztywne 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitol (IV.1), w którym grupa 5-OH w pozycji endo jest zaangażowana w utworzenie www, natomiast grupa 2-OH w pozycji egzo, ze względów przestrzennych nie tworzy wiązania wodorowego. W wyniku estryfikacji IV.1 równomolową ilością chlorku benzoiłu w układzie dwufazowym ciecz-ciecz otrzymano 2-O-ester (IV.2), 46%, 5-O-ester (IV.3), 17% i dwu-ester (IV.4), 12%. Uzyskane rezultaty dowodzą, że grupa wodorotlenowa związana www jest mniej reaktywna niż grupa wodorotlenowa wolna.



- IV.1. $R^1 = R^2 = H$
 IV.2. $R^1 = C_6H_5CO$; $R^2 = H$
 IV.3. $R^1 = H$; $R^2 = C_6H_5CO$
 IV.4. $R^1 = R^2 = C_6H_5CO$

Dla pełniejszego udokumentowania tego wniosku oraz oceny wpływu efektów przestrzennych na reaktywność grup wodorotlenowych przeprowadzono pomiary kinetyczne. W tym celu w serii współbieżnych reakcji określono względne szybkości estryfikacji i alkilowania wybranych alkoholi i cukrów. Roztwory benzenowe zawierające równomolowe ilości alkoholi A i B traktowano chlorkiem kwasowym lub siarczanem metylowym w obecności wodnego roztworu wodorotlenku sodowego:



Skład mieszaniny reakcyjnej określono metodami chromatograficznymi. Względne szybkości reakcji k_w zamieszczone w tabeli 4.3 wyliczono z równania:

$$k_w = \frac{k_1}{k_2} = \frac{\log[A_t] \cdot [A_0]^{-1}}{\log[B_t] \cdot [B_0]^{-1}}$$

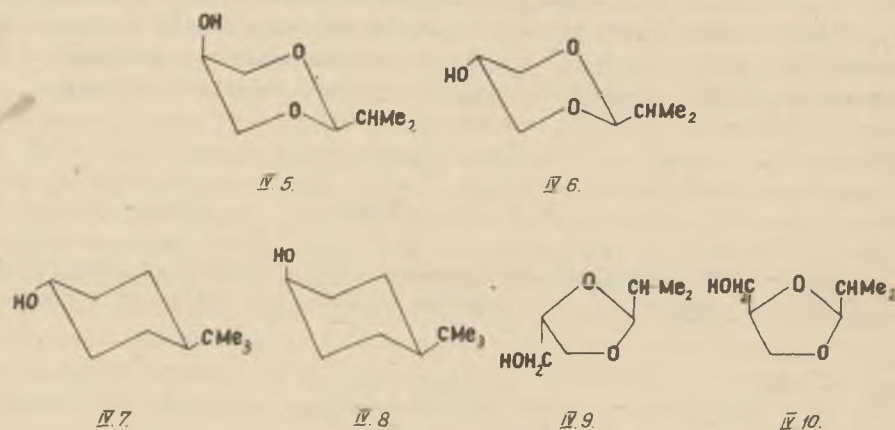
gdzie k_1 i k_2 oznaczają odpowiednio szybkości reakcji 1 i 2, a $[A_0]$ i $[B_0]$ oraz $[A_t]$ i $[B_t]$, to stężenie alkoholi odpowiednio początkowe i po czasie t.

Wybrane jako związki modelowe monoestry IV.2 i IV.3, pochodne 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu, są konformacyjnie sztywne z uwagi na obecność układu bicyklicznego. Z kolei cis (IV.5) i trans-5-hydroksy-2-izopropyl-1,3-dioksan (IV.6), trans (IV.7) i cis-4-tert-butylcykloheksanol (IV.8) z uwagi na obecność objętościowej grupy alkilowej mają utrwaloną konformację krzesłową, a różnią się orientacją grupy wodorotlenowej. Grupa tert-butylowa zajmuje położenie ekwatorialne, a grupy wodorotlenowe zorientowane są odpowiednio ekwatorialnie (IV.7) lub aksjalnie (IV.8) [3]. Podobnie, w przypadku izomerycznych 2-izopropylodioksanów preferowana jest kon-

Tabela 4.3

Względna szybkość estryfikacji alkoholi

Alkohol 1	Alkohol 2	Chlorek kwasowy	Względna szybkość (k_1/k_2)
IV.2	IV.3	C_6H_5COCl	4,1
IV.2	IV.3	$4-CH_3C_6H_4SO_2Cl$	3,8
IV.6	IV.5	C_6H_5COCl	15,7
IV.6	IV.7	C_6H_5COCl	powyżej 100
IV.6	IV.9	C_6H_5COCl	1,5
IV.6	IV.10	C_6H_5COCl	1,9



formacja krzesłowa z ekwatorialnie ułożoną grupą alkilową [15]. Z danych spektroskopowych w podczerwieni wynika, że roztwór cis-dioksanolu IV.5 w czterochlorku węgla absorbuje promieniowanie w obszarze charakterystycznym dla grupy wodorotlenowej związanej mocnym wzw, a roztwór izomeru trans IV.6 wykazuje absorpcję typową dla alkoholu z wolną grupą wodorotlenową [16].

Porównanie wyników badań szybkości estryfikacji monoestrów IV.2 i IV.3 z danymi spektroskopowymi wskazuje, że grupa wodorotlenowa 5-OH związana wzw jest mniej reaktywna od grupy 2-OH niezwiązanej wiązaniem wodorowym. Podobnie cis-5-hydroksy-2-izopropylodioksan (IV.5), w którym grupa wodorotlenowa zaangażowana jest w utworzeniu wzw, trudniej ulega estryfikacji i alkilowaniu od izomeru trans (IV.6). Nie można wykluczyć, że obserwowane różnice reaktywności grup wodorotlenowych w reakcjach estryfikacji i alkilowania

lowania prowadzonych w układzie dwufazowym wynikają ze względów przestrzennych. Z analizy modelu anhydroglucitolu widać, że mniej reaktywna grupa 5-OH endo, zajmuje położenie naprzeciwległe do sąsiednich atomów tlenu. W tym przypadku oddziaływania niewiążące są szczególnie niekorzystne z uwagi na stosunkowo niewielką odległość wiązań węgiel-tlen, spolaryzowanych w tym samym kierunku. Z kolei w bardziej reaktywnym trans-dioksanolu IV.6 grupa wodorotlenowa zorientowana jest ekwatorialnie. Aby ocenić wpływ czynników przestrzennych na reaktywność alkoholi w kolejnej serii pomiarów, określono względną szybkość alkilowania i estryfikacji alkoholi różniących się orientacją i rzędowością grup wodorotlenowych. Rezultaty badań zawarte w tabeli 4.3 i 4.4 wskazują, że wprowadzając trans-5-hydroksy-2-izopropylodioksan (IV.6), w którym grupa wodorotlenowa zorientowana jest

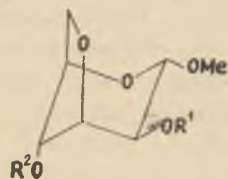
Tabela 4.4

Względna szybkość metylowania alkoholi siarczanem metylowym

Alkohol 1	Alkohol 2	Względna szybkość k_1/k_2
IV.6	IV.5	12,9
IV.6	IV.7	powyżej 100
IV.5	IV.7	powyżej 100
IV.5	IV.8	powyżej 100

ekwatorialnie, szczególnie łatwo ulega reakcjom estryfikacji i alkilowania, ale jego cykloheksanowy analog trans-4-tert-butylocykloheksanol IV.7 jest znacznie mniej reaktywny niż cis-5-hydroksy-2-izopropylodioksan IV.5, w którym aksjalna grupa wodorotlenowa jest mniej dostępna ze względów przestrzennych. Tak więc orientacja aksjalna czy ekwatorialna grupy wodorotlenowej nie jest czynnikiem determinującym jej reaktywność. Z pomiarów kinetycznych reakcji acylowania trans-5-hydroksy-2-izopropyl-1,3-dioksanu (IV.6), trans- (IV.9) i cis-4-hydroksymetylo-2-izopropylodioksanu (IV.10) wynika, że szybkość reakcji nie zależy od rzędowości alkoholu. Prowadzi to do wniosku, że czynniki przestrzenne nie wpływają zasadniczo na reaktywność alkoholi w reakcjach alkilowania i acylowania, prowadzonych w układzie dwufazowym. Znacznie wyraźniejszy jest wpływ indukcyjny atomów tlenu w pierścieniu, zwiększających względną reaktywność alkoholi. Przedmiotem dalszych badań nad stopniem powszechności obserwowanych zjawisk były studia nad estryfikacją metylo 3,6-anhydro- α -D-mannopiranozydu (IV.11). Spodziewano się, że uzyskane rezultaty pozwolą na równoczesną ocenę wpływu wzw i orientacji konformacyjnej grup wodorotlenowych na ich reaktywność.

Z badań modelowych wynika, że IV.11 występuje w konformacji 4C_1 pierścienia piranozowego, usztywnionej z uwagi na utworzenie mostka 3,6-anhydro. Wyklucza to możliwość zmian konformacji związku w czasie reakcji.



- IV.11. $R^1=R^2=H$
 IV.12. $R^1=H, R^2=4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.13. $R^1=R^2=4-CH_3C_6H_4SO_2$

Jedną z grup wodorotlenowych (2-OH) zajmuje położenie ekwatorialne, grupa 4-OH zorientowana jest aksjalnie. Celem określenia występowania wiązania wodorowego sporządzono widmo roztworu IV.11 w podczerwieni. Stwierdzono silną absorpcję przy 3565 cm^{-1} i słabą absorpcję przy 3600 i 3620 cm^{-1} . Pierwsze z tych pasm można przypisać związanej www ekwatorialnej grupie wodorotlenowej $O_2\dots O_3$ (cis-orto,ae) [17], z kolei za absorpcję przy 3620 cm^{-1} oraz 3600 cm^{-1} odpowiedzialna jest grupa wodorotlenowa 4-OH, wolna lub związana z atomem tlenu O_5 (trans-meta,ae).

W wyniku estryfikacji IV.11 w układzie CTP chlorkiem p-toluenosulfonilu otrzymano monosulfonian IV.12, 56% oraz dwueter IV.13, 12%. Przypisanie odpowiedniej budowy otrzymanemu sulfonianowi było możliwe po przeprowadzeniu go w znaną pochodną 2-O-metylową [18]. Przeprowadzone badania w pełni potwierdziły wcześniejsze wnioski. I w tym przypadku ekwatorialna grupa wodorotlenowa, związana mocnym www, jest mniej reaktywna niż grupa zorientowana aksjalnie.

Z przedstawionych przykładów można wnosić, że w reakcjach alkilowania i estryfikacji alkoholi w układzie CTP grupy wodorotlenowe zaangażowane w utworzenie www są mniej reaktywne od grup niezwiązanych wiązaniem wodorowym. Odwrotną relację opisano [10, 11] w reakcjach estryfikacji alkoholi chlorkami kwasowymi w pirydynie. Powodem zmiany kierunku oddziaływania www są prawdopodobnie różnice w mechanizmach reakcji estryfikacji alkoholi w wyniku działania chlorków kwasowych w pirydynie lub w układzie dwufazowym w obecności mocnych zasad. W pierwszym przypadku tworzący się początkowo jon acylo- lub sulfonylopirydyniowy reaguje z alkoholem w etapie determinującym szybkość reakcji. Jeżeli w warunkach reakcji www zostaje zachowane, to zdaniem Fostera i współpracowników [11] powoduje to wzrost zasadowości atomu tlenu związanej grupy wodorotlenowej i tym samym zwiększenie jej reaktywności.

W reakcjach estryfikacji i alkilowania alkoholi w układzie dwufazowym, zgodnie z mechanizmem omówionym w rozdziale 4.2, względna reaktywność alkoholi zależy od stosunku stężeń jonów alkoholanych w fazie organicznej. Ponieważ w wyniku utworzenia www zmniejsza się moc kwasów Brönsteda [44], a tym samym względne stężenie alkoholany w fazie organicznej, obserwuje się mniejszą reaktywność związków, w których grupy wodorotlenowe zaangażowane są w utworzenie www.

3.3. Część eksperymentalna

Widma ir roztworów alkoholi (5 mmoli) w czterochlorku węgla mierzono spektrometrem UR-20. Ponieważ metylo 3,6-anhydro- α -D-mannopiranozyd jest nierozpuszczalny w czterochlorku węgla, pomiary wykonano w 1,2-dichloroetanu dla stężenia 10 mmoli. Widma 1H NMR roztworów w deuteriochloroformie wykonano na spektrometrze Tesla BF 467 o częstotliwości 60 MHz oraz Varian XL-100 o częstotliwości 100 MHz. Jako wzorzec wewnętrzny stosowano TMS lub HMDS. Stężenie alkoholi oznaczono metodą GLPC, metodą wzorca wewnętrznego. Stwierdzono liniową zależność powierzchni wzorcowych mieszanin acetalu i naftalenu względem znanych stosunków molowych. Pomiary wykonano na chromatografii gazowej GCHF 18.3, w następujących warunkach: kolumna 2 m x 4 mm, 2% Carbowax 20 M na Chromosorbie W HMDS, 0,177-0,149 mm, temperatura $120^\circ C$, wodor jako gaz nośny, 60 cm^3 na minutę, detektor katarymetryczny.

Otrzymywanie trans 2-izopropyl-5-hydroksy-1,3-dioksanu

Mieszaninę aldehydu izomasłowego (14,4 g, 0,20 mola) w benzenie (100 cm^3), gliceryny (20,2 g, 0,22 mola) i kwasu p-toluenosulfonowego (0,2 g) ogrzewano, usuwając azeotropowo wodę. Po zakończeniu reakcji mieszaninę pozostawiono na sześć dni w temperaturze 0° . Z kolei zadawano 50% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego (20 cm^3), TEBA (2,3 g, 0,01 mola) i wkraplano chlorek p-nitrobenzoilu (14,7 g, 0,08 mola) w benzenie (50 cm^3), utrzymując temperaturę $0-5^\circ C$. Po wprowadzeniu chlorku kwasowego kontynuowano mieszanie przez 15 minut, następnie oddzielano warstwę organiczną i zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość krystalizowano z etanolu. Otrzymano p-nitrobenzoesan trans 2-izopropyl-5-hydroksy-1,3-dioksanu, 8,5 g, t.t. 116° . Ester ogrzewano z mieszaniną 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego (10 cm^3) i 95% alkoholu etylowego (40 cm^3) przez 2 godziny. Następnie dodawano węglan sodowy i mieszaninę ekstrahowano eterem ($5 \times 10\text{ cm}^3$), warstwę eterową osuszono i po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymano chromatograficznie czysty produkt 3,8 g, 12% wydajności, t.t. 27° (eter-heksan), t.wrz. $110^\circ/12\text{ mmHg}$, lit. [11] t.wrz. $106-112^\circ/12\text{ mmHg}$.

Otrzymywanie cis-2-izopropyl-5-hydroksy-1,3-dioksanu

Roztwór uzyskany po krystalizacji trans-p-nitrobenzoesu zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczano w chlorku metylenu (100 cm^3), dodawano TEBA (2,88 g, 0,01 mola) 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego (10 cm^3). Do mieszaniny wkraplano roztwór chlorku benzoilu (11,2 g, 0,08 mola) w chlorku metylenu (60 cm^3), utrzymując temperaturę $0-5^\circ C$. Po wkropleniu chlorku kwasowego zawartość kolby mieszano przez 30 minut, oddzielano warstwę organiczną, zatężano pod zmniejszonym ciśnieniem i przeemyano wodą (10 cm^3). Warstwę wodną zadawano siarczanem sodowym do nasycenia, ekstrahowano eterem ($5 \times 10\text{ cm}^3$). Roztwór eterowy po osuszeniu (Na_2SO_4),

zateżono a pozostałość destylowano. Uzyskano 3,2 g, 10% acetalu jako frakcję o t. wrzenia 55-56°/2 mmHg, lit. [47] t. wrz. 55-56°/2 mmHg.

Otrzymywanie cis- i trans-2-izopropyl-4-hydroksymetylo-1,3-dioksolanu

Mieszaninę aldehydu izomasłowego (14,4 g, 0,20 mola) w benzenie (100 cm³), gliceryny (20,2 g, 0,22 mola) i kwasu p-toluenosulfonowego (0,2 g) ogrzewano, usuwając azotropowo wodę. Po zakończeniu reakcji mieszaninę z adawano 50% wodnym roztworem wodorotlenku sodowego (40 cm³), dodawano TEBA (2,3 g, 0,01 mola) i wkraplano chlorek p-nitrobenzoilu (18,4 g, 0,1 mola) w benzenie (50 cm³), utrzymując temperaturę 0-5°C. Po wkropleniu chlorku kwasowego kontynuowano mieszanie przez 15 minut, oddzielano warstwę organiczną, odmywano wodą do odczynu obojętnego, osuszono Na₂SO₄ i zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczano w benzodnym etanolu, chłodzono i pozostawiono do krystalizacji. Z kolei odsączano p-nitrobenzoesan trans 2-izopropyl-5-hydroksydioksanu, przesącz z adawano sodem metalicznym (0,1 g) i ogrzewano przez 2 godziny, utrzymując w temperaturze wrzenia, zobojętniano mieszaninę poreakcyjną dwutlenkiem węgla, odsączano osad węglanu a przesącz zateżano do syropu. Pozostałość przemywano kilkakrotnie eterem naftowym. Po oddestylowaniu eteru mieszaninę acetalu (2 g) rozpuszczano w benzenie (20 cm³), wprowadzono na kolumnę (60 x 2 cm) wypełnioną żelem (SilicaGel 60, Merck) i eluowano mieszaniną benzen-eter 15:1. Połączone frakcje chromatograficznie czyste (GLPC), zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując cis-2-izopropyl-4-hydroksymetylo-1,3-dioksolan, n_D^{20} 1,4426; ¹H NMR δ: 5,30, d, H-2 oraz izomer trans 0,25 g, n_D^{20} 1,4435; ¹H NMR δ: 5,37, d, H-2. Na podstawie danych literaturowych [48] przyjęto, że ten z dioksolanów jest izomerem trans, dla którego sygnał protonu metinowego (H-2) przesunięty jest w kierunku niższego pola.

Równoległa estryfikacja, alkiłowanie alkoholi

Sposób postępowania ilustruje następujący przykład: do roztworu cis- i trans-5-hydroksy-2-izopropyl-1,3-dioksanu (10 mmoli) w benzenie (20 cm³) dodano naftalen (1,5 g), chlorek tetrabutylamoniowy (0,28 g, 1 mmol) i chlorek kwasowy lub siarczan metylowy (10 mmoli) w benzenie (10 cm³), a następnie 20% wodny roztwór wodorotlenku sodowego nasyczonego chlorkiem sodowym (10 cm³). Mieszano składniki, utrzymując temperaturę 20 ± 0,1°. Postęp reakcji określano pobierając po 5 min., 10 min., 30 minutach próbki, które analizowano metodą GLPC. Reakcje z udziałem dioksolanów prowadzono w skali dziesięciokrotnie mniejszej.

Estryfikacja 1,4:3,6-dianhydro-D-glucitolu (IV.1)

Do roztworu cukru (0,28 g, 2 mmole), chlorku benzoilu (0,38 g, 2 mmole) w chlorku metylenu (15 cm³) dodawano 0,2 cm³ wodnego roztworu chlorku tetrabutylamoniowego (0,2 mmola), 40% wodny roztwór wodorotlenku sodowego

(0,2 cm³) i mieszano w ciągu 12 godzin, utrzymując temperaturę 0°. Oddzielano warstwę organiczną, zateżano pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszczano w chloroformie i wprowadzano na kolumnę (30 x 2 cm) wypełnioną żelem (Silica Gel 40, Merck). Eluowano mieszaniną benzen-eter (9:1, 200 cm³) i benzen-eter (4:1, 200 cm³), uzyskując frakcję dwiestru (IV.4), 2-O-estru (IV.2) i 5-O-estru (IV.3).

Równoległą estryfikację monoestrów prowadzono w warunkach jak wyżej, stosując roztwory monoestrów (2 mmole) i chlorku kwasowego (2 mmole) w benzenie (10 cm³). Mieszaninę poreakcyjną rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej.

W tabeli 4.3 zamieszczono średnie wyniki z trzech niezależnych doświadczeń. Estryfikację metylo 3,6-anhydro-α-D-mannopiranozydu IV.11 omówiono w p. 4.3.3.

4. Wpływ orientacji konformacyjnej grup sąsiednich na reaktywność grup wodorotlenowych monosacharydów

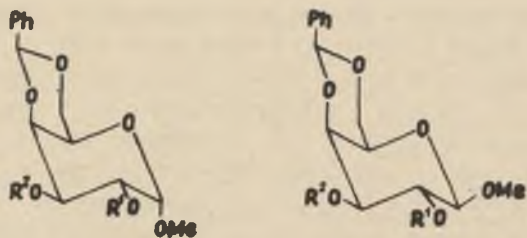
4.1. Wprowadzenie - przegląd literatury

Z danych literaturowych wynika [2, 3], że w standardowej metodzie syntezy estrów efekty steryczne niejednokrotnie wywierają dominujący wpływ na reaktywność alkoholi i węglowodanów. Dane eksperymentalne omówione w poprzednich rozdziałach pozwalają sądzić, że w reakcjach alkiłowania alkoholi i cukrów w układzie dwufazowym czynniki takie jak efekt indukcyjny podstawników czy utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego determinują budowę produktów, a zawada przestrzenna odgrywa mniejszą rolę. W związku z tymi danymi pojawia się pytanie, w jakim stopniu obie metody syntezy estrów mogą się uzupełniać przy otrzymywaniu selektywnie podstawionych pochodnych węglowodanów. Aby na to pytanie odpowiedzieć, należało ocenić na znacznie większej liczbie przykładów wpływ efektów sterycznych i elektronowych na reaktywność grup wodorotlenowych monosacharydów.

Z wcześniejszych prac Garegga i współpracowników nad syntezą eterów benzylowych [22] i p-toluenosulfonianów [23] pochodnych metylo 4,6-O-benzylideno-α-D-gluko, β-D-gluko i α-D-mannopiranozydu wynika, że działając na ta cukry bromkiem benzylo lub chlorkiem p-toluenosulfonylo, w obecności rozcieńczonego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i równomolowych ilości wodorosiarczanu tetrabutylamoniowego, otrzymuje się produkty 2-O-podstawione. Na tej podstawie Garegg i współpracownicy [22, 23] oraz Pozagay [24] uważają, że regioselektywność w reakcjach alkiłowania i sulfonylowania zależy od wpływu indukcyjnego podstawników. Aby określić słuszność tego wniosku, w odniesieniu do reakcji estryfikacji prowadzonych w układzie CTP, przeprowadzono badania na wybranych pochodnych monosacharydów.

4.2. Estryfikacja metylo 4,6-O-benzylidenoqlikopiranozydów

Węglowodany wyróżniają się spośród innych grup związków znacznym nagromadzeniem grup funkcyjnych. Powoduje to, że w przemianach chemicznych małe zmiany budowy przestrzennej wpływają silnie na przebieg reakcji. Ponieważ wcześniejsze wnioski o niewielkim wpływie zawady przestrzennej na reaktywność grup wodorotlenowych wyprowadzono na podstawie wyników estryfikacji i alkilowania alkoholi, aby więc ocenić słuszność tej tezy w odniesieniu do cukrów, przeprowadzono estryfikację metylo 4,6-O-benzylidenoqlikopiranozydów pochodnych D-mannozy, D-allozy, D-altrozy, D-galaktozy, D-glukozy chlorkami kwasowymi w układzie CTP. W wybranych do badań związkach pierścieni piranozowy glikozydów występuje w konformacji 4C_1 , z aksjalnie ułożoną grupą metoksylową α -glikozydów i ekwatorialnym aglikonem β -glikozydu [25]. Substraty te różnią się konformacyjną orientacją grup wodorotlenowych oraz grup sąsiednich, co stwarza możliwość oceny wpływu tych czynników na regioselektywność estryfikacji. W pierwszej serii doświadczeń metylo 4,6-O-benzylideno- α -D- (IV.14) i β -D-galaktopiranozyd (IV.21) traktowano równomolową ilością chlorku p-toluenosulfonylu lub chlorku benzoilu w obecności 40% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i katalitycznych ilości chlorku benzylotrietyloamoniowego (TEBA). W wyniku estryfikacji pochodnej β -D-galaktopiranozydu otrzymano głównie 3-O-ester (IV.26) z wydajnością 83%. Mieszaninę poreakcyjną uzyskaną w reakcji sulfonylowania (IV.14), rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej, uzyskując dwuester (IV.20), 9%, 2-O-ester (IV.18), 50%, 3-O-ester (IV.19), 23% i wyjściowy cukier 15%. Stwierdzono, że w warunkach syntezy otrzymane estry nie ulegają przemianom, a więc produkt powstaje w warunkach reakcji "kontrolowanych kinetycznie". Ponieważ mieszanina poreakcyjna zawiera jedynie niewielkie ilości dwuestrów, względna reaktywność grup wodorotlenowych może być określona na podstawie dystrybucji produktów.



- | | |
|--|--|
| IV.14. $R^1 = R^2 = H$ | IV.21. $R^1 = R^2 = H$ |
| IV.15. $R^1 = C_6H_5CO, R^2 = H$ | IV.22. $R^1 = C_6H_5CO, R^2 = H$ |
| IV.16. $R^1 = H, R^2 = C_6H_5CO$ | IV.23. $R^1 = H, R^2 = C_6H_5CO$ |
| IV.17. $R^1 = R^2 = C_6H_5CO$ | IV.24. $R^1 = R^2 = C_6H_5CO$ |
| IV.18. $R^1 = 4-CH_3C_6H_4SO_2, R^2 = H$ | IV.25. $R^1 = 4-CH_3C_6H_4SO_2, R^2 = H$ |
| IV.19. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$ | IV.26. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$ |
| IV.20. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$ | IV.27. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$ |

Uwzględniając proporcje tworzących się monoestrów można stwierdzić, że grupa wodorotlenowa 3-OH metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-galaktopiranozydu jest bardziej reaktywna od grupy wodorotlenowej 2-OH, a w metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-galaktopiranozydzie (IV.14) łatwiej ulega estryfikacji grupa wodorotlenowa 2-OH. A więc zmiana konfiguracji przy anomerycznym atomie węgla powoduje zmianę kierunku podstawienia. Po wstępnych próbach estryfikacji glikozydów IV.14 i IV.21 chlorkiem benzoilu stwierdzono znacznie mniejszą niż poprzednio selektywność reakcji. Traktując IV.14 chlorkiem benzoilu w warunkach CTP w ciągu 5 minut, w temperaturze pokojowej, po rozdiale mieszaniny reakcyjnej metodą chromatografii otrzymano 2-O-benzoestan z wydajnością 28% i 3-O-benzoestan z wydajnością 41%. Z produktów benzoilowania IV.21 wydzielono 2-O-benzoestan i 3-O-benzoestan z wydajnościami odpowiednio 34% i 41%. Utrzymane estry pochodne metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-galaktopiranozydu IV.21 charakteryzowano przez estryfikację chlorkiem p-toluenosulfonylu w pirydynie i konwersję otrzymanych sulfonianów do pochodnych β -D-anhydrogulozydu i β -D-anhydrotalozydu. Obserwowane różnice reaktywności grup wodorotlenowych w reakcjach benzoilowania i sulfonylowania prowadzonych w warunkach CTP mogą być spowodowane izomeryzacją estrów karboksylowych lub mogą być zależne od budowy chlorków kwasowych. Aby określić, czy w warunkach syntezy zachodzi migracja grupy benzoilowej, roztwór estrów i TEBA w chlorku metylenu mieszano z wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, nasyconym chlorkiem sodowym. Skład fazy organicznej określano metodami chromatograficznymi. Wyniki zamieszczone w tabeli 4.5 wskazują na szybką transformację benzoestanów, przy czym stan

Tabela 4.5

Izomeryzacja monobenzoestanów w układzie CTP

Wyjściowy ester	Czas min	Skład produktów
IV.15	3	IV.15 : IV.16 = 1 : 1,35
IV.15	5	IV.15 : IV.16 = 1 : 1,30
IV.16	3	IV.15 : IV.16 = 1 : 1,30
IV.16	5	IV.15 : IV.16 = 1 : 1,40
IV.22	3	IV.22 : IV.23 = 1 : 1,35
IV.22	5	IV.22 : IV.23 = 1 : 1,30
IV.23	3	IV.22 : IV.23 = 1 : 1,40
IV.23	5	IV.22 : IV.23 = 1 : 1,35
IV.15 ^a	10	IV.15 ^b
IV.22 ^a	10	IV.22 ^b

^aUkład dwufazowy chlorak metylenu - 40% roztwór wodorotlenku sodowego nasycony nuchloranem, jodkiem lub p-toluenosulfonianem sodowym.

^bNie stwierdzono obecności izomerycznego estru (TLC).

równowagi osiąga się w granicy do trzech minut. Tak więc szybkości migracji są porównywalne z szybkością estryfikacji. Z badań nad wzajemnymi przemianami monoestrów IV.15 i IV.16 oraz IV.22 i IV.23 wynika, że 3-O-benzoesyany są nieco bardziej stabilne. Mieszając roztwór TEBA i monobenzoesa-nów w chlorku metylenu ze stężonym roztworem wodorotlenku sodowego nasycy-nym jodkiem, nadchloranem lub p-toluenosulfonianem sodowym stwierdzono znaczne zwolnienie izomeryzacji estrów. A więc, w obecności anionów lipofilowych migracja grupy benzoilowej w układzie CTP jest wyraźnie hamowana. Opóźnianie reakcji substytucji nukleofilowej prowadzonych w układzie CTP opisali Mąkosza i Serafinowa [46], a przedstawione wyniki stanowiąc mogą przykład hamowania reakcji przogrupowania wewnątrzcząsteczkowego w układzie dwufazowym przez słabo hydratowane jony. Prowadząc benzoilowanie galaktopiranozydów IV.14 i IV.21 w tak dobranych warunkach, aby szybkość następczej migracji grupy acylowej była znacznie mniejsza od szybkości estryfikacji stwierdzono lepszą selektywność niż poprzednio i taki kierunek podstawnienia jak w reakcji sulfonylowania tych związków. Uzyskane wyniki wskazują, że w reakcjach, w których skład produktów kontrolowany jest kinetycznie, grupa wodorotlenowa 2-OH metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-galaktopiranozydu (IV.14) i grupa 3-OH β -D-galaktozydu (IV.21) są bardziej reaktywne. Przeprowadzone badania udowodniły, że orientacja aglikonu może wpływać na regioselektywność estryfikacji glikopiranozydów. Przyczynę większej reaktywności grup wodorotlenowych metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-gluko, β -D-gluko i α -D-mannopiranozydu Garegg i współpracownicy [22, 23] upatrują w efekcie indukcyjnym atomów tlenu, związanych z anomerycznym atomem węgla. Uwzględniając tylko ten fakt trudno jest wyjaśnić zwiększoną reaktywność grupy 3-OH metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-galaktopiranozydu. Gdyby bowiem względna szybkość estryfikacji zależała jedynie od wielkości wpływów indukcyjnych grupa 2-OH powinna łatwiej ulegać estryfikacji. Uzyskane rezultaty dowodzą, że przeszkody steryczne, utrudniające atak nukleofilowy generowanego w warunkach reakcji alkoholanu, wydają się mieć stosunkowo mały wpływ na proporcje produktów. Bardziej znaczącym czynnikiem, od którego zależy reaktywność drugorzędowych grup wodorotlenowych galaktopiranozydów wydaje się być orientacja konformacyjna grup sąsiednich. W reakcji estryfikacji α -galaktozydu IV.14, gdy grupa metoksylova zajmuje położenie aksjalne, bardziej reaktywna jest sąsiednia grupa 2-OH. W identycznych warunkach prowadzona estryfikacja β -galaktozydu IV.21, z ekwatorialną grupą metoksylova i atomem O-4 zorientowanym aksjalnie, prowadzi głównie do 3-O-estrów, produktów estryfikacji bardziej przestrzennie zasłoniętej grupy wodorotlenowej. Ponieważ, z uwagi na odległość wpływy elektronowe i przestrzenne wywierane na grupę 3-OH przez aglikon wydają się być zbliżone, uprzywilejowana estryfikacja grupy 2-OH α -galaktozydu IV.14 jest spowodowana raczej zwiększoną reaktywnością tej grupy, a nie zmniejszoną reaktywnością grupy 3-OH. Omówione wyniki pozwalają sądzić, że aksjalnie zorientowany podstawnik zwiększa reaktywność sąsiedniej grupy wodorotlenowej. Celem potwierdzenia tezy o bardziej owszechnym, a nie jednostko-



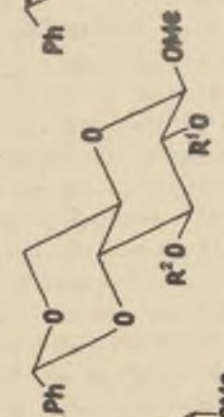
IV. 30. R' = H
IV. 31. R' = C₆H₅CO



IV. 28. R' = H
IV. 29. R' = C₆H₅CO



IV. 40. R¹ = R² = H
IV. 41. R¹ = C₆H₅CO, R² = H
IV. 42. R¹ = H, R² = C₆H₅CO
IV. 43. R¹ = R² = C₆H₅CO



IV. 36. R¹ = R² = H
IV. 37. R¹ = C₆H₅CO, R² = H
IV. 38. R¹ = H, R² = C₆H₅CO
IV. 39. R¹ = R² = C₆H₅CO



IV. 32. R¹ = R² = H
IV. 33. R¹ = C₆H₅CO, R² = H
IV. 34. R¹ = H, R² = C₆H₅CO
IV. 35. R¹ = R² = C₆H₅CO

wym, dotyczącym wyłącznie metylogalaktopiranozydów, charakterze tych obserwacji, kolejnym etapem badań były studia nad estryfikacją metyloglikopiranozydów, pochodnych D-mannozy, D-glukozy, D-allozy, D-altrozy. W czasie wstępnych prób acylowania pochodnych 4,6-O-benzylidenowych chlorkiem benzoilu w układzie CTP stwierdzono, że skład mieszaniny poreakcyjnej zależy od warunków reakcji. Dla przykładu, w wyniku benzoilowania metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-mannopiranozydu (IV.40), gdy jedną z faz stanowił wodny roztwór wodorotlenku sodowego uzyskano mieszaninę o zbliżonych proporcjach monobenzoosanów IV.41 i IV.42. Stosując roztwór wodorotlenku sodowego nasycony jodkiem lub nadchloraanem sodowym, otrzymano głównie 2-O-benzoosan IV.41. Powodem tych różnic jest prawdopodobnie szybka izomeryzacja estrów w standardowych warunkach CTP. Migracja reszty acylowej przebiegać będzie szczególnie łatwo, gdy substratami są monoestry pochodne mannopiranozydu IV.40. W tym przypadku grupa wodorotlenowa i reszta acylowa znajdują się w konfiguracji cis i wobec tego napężenia przestrzenne w tworzącym się pośrednio ortoestrze są małe. Sole takie, jak jodki czy nadchloraany, których aniony są słabo hydratowane, hamują izomeryzację benzoosanów tak, że prowadząc benzoilowanie IV.41 w zmodyfikowanych warunkach CTP, w obecności lipofilowych anionów, otrzymuje się produkty "kontrolowane" kinetycznie. Z danych zamieszczonych w tabeli 4.6 widać, że w wyniku acylowania 4,6-O-benzylidenowych pochodnych metyloglikopiranozydów równomolową ilością chlorku kwasowego powstają głównie monoestry. Biorąc pod uwagę proporcje produktów określono reaktywność grup wodorotlenowych. Uzyskane rezultaty dowodzą, że względna szybkość estryfikacji grup wodorotlenowych zależy od wielkości efektu indukcyjnego podstawników i orientacji aglikonu. W reakcjach estryfikacji pochodnych α -glikozydów głównymi produktami są 2-O-benzoosany. Jest interesujące, że w przeciwieństwie do innych metod acylowania [28] w reakcji estryfikacji w układzie dwufazowym akcyjna grupa wodorotlenowa pochodnej α -D-mannopiranozydu IV.40 jest bardziej reaktywna niż grupa ekwatorialna. Gorszą regioselektywność niż dla α -glukozydu stwierdzono prowadząc acylowanie metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-glukopiranozydu (IV.36), gdy grupa metoksylova zorientowana jest ekwatorialnie. Ten wpływ orientacji konformacyjnej aglikonu na reaktywność grupy wodorotlenowej jest nieoczekiwany. Uwzględniając bowiem efekt indukcyjny grupy metoksylovej oraz utworzenie wiązania wodorowego 2-OH...OCH₃ zawartość 2-O-benzoosanu w mieszaninie poreakcyjnej powinna być większa, gdy substratem jest β -glukozyd niż wtedy gdy jest nim α -glukozyd. Ten wynik wydaje się stanowić poparcie tezy, że akcyjna orientacja podstawnika zwiększa reaktywność sąsiedniej grupy wodorotlenowej w reakcjach benzoilowania prowadzonych w układzie CTP. Część eksperymentalna pracy nad estryfikacją metylo 4,6-O-benzylideno- α -D- i β -D-galaktopiranozydu zawarta jest w pracy zgłoszonej do druku [26]. Postępując analogicznie prowadzono estryfikację wybranych benzylidenoglikopiranozydów. Uzyskane wyniki przedstawił w tabeli 4.6.

Tabela 4.6

Estryfikacja metylo 4,6-O-benzylidenoglikopiranozydów w układzie CTP

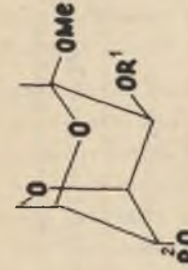
Nr rys.	Z w i ę z e k	Wydajność [%]	t. t. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$ stopień	Lit. t. t. [°C]	Lit. $[\alpha]_D$ [stopień]	Lit.
IV.28	Metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-allopiranozyd	89 ^a	114-115	+76,1	110-115	+74	32
IV.29	2-O-benzoosan						
IV.30	Metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-altropiranozyd	91 ^a	137-138	-4,8	137-138,5	-5,2	29
IV.31	2-O-benzoosan						
IV.32	Metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-glukopiranozyd	72 ^a , 42 ^b	170-171	+112,5	169-170	+111	31
IV.33	2-O-benzoosan	4 ^a , 37 ^b	219-220	+33,6	219-220	+34	31
IV.34	3-O-benzoosan	4 ^a , 3	153	+92,6	154	+94	31
IV.35	2,3-di-O-benzoosan						
IV.36	Metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-glukopiranozyd	50 ^a , 41 ^b	195-196	-33,6	195-197	-34	32
IV.37	2-O-benzoosan	42 ^a , 48 ^b	179	-128,5	178-180	-140	32
IV.38	3-O-benzoosan	5 ^a , 8 ^b	180-181	+12,9	185	+15,8	33
IV.39	2,3-di-O-benzoosan						
IV.40	Metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-mannopiranozyd	52 ^a , 28 ^b	syrop	-43,6	syrop	-45,1	29
IV.41	2-O-benzoosan	11 ^a , 36 ^b	132	-25,8	138-133	-26,1	29
IV.42	3-O-benzoosan	4 ^a , 5 ^a	-	+138,1	-	+138,1	30
IV.43	2,3-di-O-benzoosan						

^a Stosowano 40% wodny roztwór wodorotlenku sodowego nasycony jodkiem sodowym.

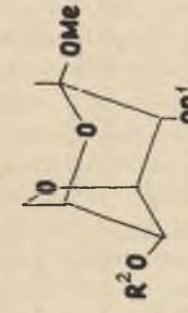
^b Stosowano 40% wodny roztwór wodorotlenku sodowego.

4.3. Selektywna estryfikacja metylo 3,6-anhydro-D-glikopiranozydów

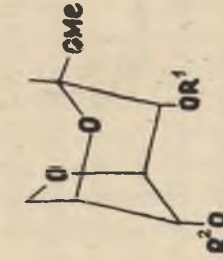
W licznych pracach poświęconych badaniom nad selektywną estryfikacją i alkilowaniem pochodnych glikopiranozydów w obecności roztworów wodorotlenków metali alkalicznych stwierdzono generalnie większą reaktywność grupy 2-OH [1, 2]. Przypuszcza się, że różnice reaktywności grup wodorotlenowych są wynikiem oddziaływań indukcyjnych atomu tlenu pierścienia piranozowego i aglikonu, zwiększających kwasowość sąsiedniej grupy. Wniosek ten nie znalazł pełnego potwierdzenia w omawianych poprzednio wynikach estryfikacji benzylidenoglikopiranozydów w układzie CTP. Uzyskane rezultaty wskazują, że aksjalna orientacja atomu tlenu wywiera duży, a w niektórych przypadkach znaczący wpływ na względną reaktywność sąsiednich grup wodorotlenowych. Celem oceny, w jakim stopniu reaktywność grup wodorotlenowych w układach piranozowych zależy od wpływów indukcyjnych, a na ile od orientacji grupy sąsiedniej, dalszym etapem badań były studia nad estryfikacją metylo 3,6-anhydro-D-glikopiranozydów w układzie dwufazowym. Wpływ efektów sterycznych na przebieg reakcji mógł być zbadany jedynie w takim przypadku, gdy nie zachodziła możliwość zmian konformacji drobin. Metylo 3,6-anhydroglikozydy stanowiły z tego względu odpowiednie obiekty do zamierzonych badań. Pierścień piranozowy glikozydów, z uwagi na obecność układu bicyklicznego, jest usztywniony, co wyklucza możliwość zmiany budowy przestrzennej cukru. Uwzględniając odległość grup wodorotlenowych można było oczekiwać, że estryfikacja jednej z nich nie wpłynie na reaktywność drugiej, co ułatwić powinno interpretację wyników. Ze względu na położenie grupy 2-OH i 4-OH glikozydów poddane są zróżnicowanemu oddziaływaniu indukcyjnemu. Sądziłyśmy, że łatwiejsza estryfikacja grupy 2-OH znajdującej się w polu działania aglikonu i atomu tlenu pierścienia piranozowego będzie jednym z dowodów na to, że efekt indukcyjny jest czynnikiem determinującym szybkość estryfikacji grup wodorotlenowych. Cukry estryfikowano w układzie dwufazowym, działając chlorkiem p-toluenosulfonylu w temperaturze pokojowej. Przebieg reakcji kontrolowano metodą TLC. Nie obserwowano istotnego wpływu soli amoniowej na przebieg reakcji, gdy jedną z faz stanowił wodny stężony roztwór wodorotlenku sodowego. Natomiast katalityczny wpływ soli amoniowej jest widoczny w reakcjach prowadzonych w obecności roztworu węglanu sodowego lub stałego węglanu sodowego. Nie stwierdzono przy tym wyraźnych zmian względnej reaktywności grup wodorotlenowych anhydroglikozydów, zależnych od warunków syntezy. Analiza składu mieszanin po reakcyjnych wykazała, że w wyniku estryfikacji pochodnych α -glikozydów uzyskuje się głównie 4-O-ester, dużej oraz niewielkie ilości wyjściowego monoestru. Wyjątek stanowi metylo 3,6-anhydro- β -D-glukozyd (IV.50), który w wyniku estryfikacji daje mieszaninę monoestrów. Uzyskane rezultaty zamieszczone w tabeli 4.7 wskazują, że biorąc pod uwagę oddziaływanie steryczne, jak i efekt indukcyjny, nie można wyjaśnić obserwowanych różnic reaktywności grup wodorotlenowych. Uwzględniając oddziaływanie polarne należało oczekiwać, że reaktywność grupy 2-OH jest większa niż grupy 4-OH.



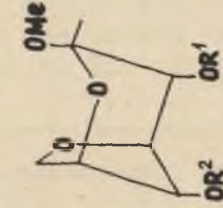
IV.11. $R^1 = R^2 = H$
 IV.12. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.13. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$



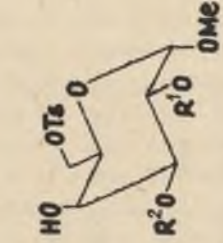
IV.44. $R^1 = R^2 = H$
 IV.45. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.46. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$



IV.47. $R^1 = R^2 = H$
 IV.48. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.49. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$



IV.50. $R^1 = R^2 = H$
 IV.51. $R^1 = 4-CH_3C_6H_4SO_2, R^2 = H$
 IV.52. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.53. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$



IV.54. $R^1 = R^2 = H$
 IV.55. $R^1 = H, R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$
 IV.56. $R^1 = R^2 = 4-CH_3C_6H_4SO_2$

Wyniki estryfikacji metylo 3,6-anhydroglukopiranozydów^a

Nr	Z w i ą z e k	wydażność [%]	t.t. [°C]	$[\alpha]_{D}^{20}$ [stopień]	Lit., t.t. [°C]	Lit. $[\alpha]_{D}$	Lit.
IV.44	Metylo 3,6-anhydro- α -D-galaktopiranozyd						
IV.45	4-O-p-toluenosulfonian	43	101-102	+71,4			
IV.46	2,4-di-O-p-toluenosulfonian	17	120-121	+34,5			
IV.11	Metylo 3,6-anhydro- γ -D-mannopiranozyd						
IV.12	4-O-p-toluenosulfonian	56	106-107	+51,2			
IV.12	2,4-di-O-p-toluenosulfonian	12	151-152	+74,2			
IV.47	Metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozyd						
IV.48	4-O-p-toluenosulfonian	42	115-116	+31,6	116	+32	40
IV.49	2,4-di-O-p-toluenosulfonian	5	161-162	+26,5	162-163	+28	40
IV.50	Metylo 3,6-anhydro- β -D-glukopiranozyd						
IV.51	2-O-p-toluenosulfonian	26	149-150	-3,5	142-143	-19,0	41
IV.52	4-O-p-toluenosulfonian	44	104 ^b	-76,4			
IV.53	2,4-di-O-p-toluenosulfonian	75 ^b , 82 ^c	103-104	-30,0			

^aCukier (2 mmol), chlorek p-toluenosulfonylu (2 mmol), chlorek metylenu (20 cm³), Bu₄NCl (0,1 mmola), wodny 5% roztwór wodorotlenku sodowego (3 cm³), temp. pokojowa.

^bEstryfikacja IV.51

^cEstryfikacja IV.52

W przypadku metylo 3,6-anhydro-D-mannopiranozydu (IV.11) obniżenie reaktywności grupy 2-OH jest częściowo spowodowane utworzeniem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego z udziałem tlenu O-3 [19]. W reakcji estryfikacji metylo 3,6-anhydro-D-glukopiranozydów, gdy obie grupy wodorotlenowe zajmują położenie aksjalne, obserwowane różnice są trudne do wyjaśnienia. Kolejnymi przykładami, wskazującymi na wpływ orientacji grup sąsiednich na reaktywność grup wodorotlenowych, są wyniki badań nad estryfikacją metylo 3,6-anhydro- α -D-galaktopiranozydu (IV.44) i metylo 6-O-p-toluenosulfonylo- α -D-galaktopiranozydu (IV.54). Wyjściowe glikozydy różnią się konformacją pierścienia piranozowego, a więc różnią się orientacją odpowiednich grup wodorotlenowych [25, 34]. W reakcji IV.44 z równomolową ilością chlorku p-toluenosulfonylu otrzymano w przeważającej ilości 4-O-p-toluenosulfonian (IV.45), natomiast estryfikacja IV.54 prowadzi do 3,6-dwuestru (IV.55) oraz 2,4,6 trójestru (IV.56). Zarówno te przykłady, jak i podane poprzednio - sugerują, że atom tlenu zorientowany aksjalnie ułatwia estryfikację sąsiedniej grupy wodorotlenowej. Z uwagi na brak danych - pozwalających na określenie, jak orientacja atomu tlenu wpływa na kwasowość sąsiedniej grupy wodorotlenowej - trudno jest wyjaśnić naturę tego efektu. Opierając się jednak na pracy Lehna i Wipfa [35] można wnosić, że istotnym czynnikiem wpływającym na kwasowość grup wodorotlenowych jest orientacja wolnych par elektronowych atomu tlenu w jonie alkoholowym i sąsiedniego wiązania węgiel-heteroatom.

4.3.1. Budowa produktów estryfikacji

Budowę produktów estryfikacji badano w dwojaki sposób:

- 1) metodą fizykochemiczną - na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego i widm w podczerwieni,
- 2) metodą przemian chemicznych.

Rejestrowano widma w podczerwieni roztworów estrów w czterochlorku węgla. Utrzymane dwuestry nie wykazują obecności charakterystycznych dla grup wodorotlenowych pasm w zakresie liczb falowych 3620-3540 cm⁻¹ i 3450-3300 cm⁻¹. W zarejestrowanym widmie rozcieńczonego roztworu monoestru pochodnego metylo 3,6-anhydro- α -D-mannopiranozydu IV.12 stwierdzono pasmo 3565 cm⁻¹ odpowiadające ekwatorialnej grupie wodorotlenowej związanej z sąsiednim aksjalnym atomem tlenu [17]. Wskazuje to, że estryfikacji uległa aksjalna grupa wodorotlenowa 4-OH. Monoester IV.45, produkt reakcji metylo 3,6-anhydro- α -D-galaktopiranozydu (IV.44), wykazuje absorpcję przy 3620 cm⁻¹ charakterystyczną dla wolnej grupy wodorotlenowej. Pasma 3590 cm⁻¹ może być przypisane wiązaniu wodorowemu pomiędzy aksjalną grupą wodorotlenową i aglikonem. Nie zarejestrowano pasma około 3560 cm⁻¹, co wskazuje, że ekwatorialna grupa wodorotlenowa IV.44 uległa estryfikacji. Widma ¹H NMR dwuestrów oraz 2-O-p-toluenosulfonianów wskazują, że wprowadzenie grupy p-toluenosulfonylowej w pozycji 2 powoduje przesunięcie sygnału

Tabela 4.8

Widma ^1H NMR p-toluenosulfonianów (wartości δ ; 60 MHz; rozpuszczalnik CDCl_3)

Z w i ę z e k	Aromatyczne	H-1	OCH_3	ArCH_3	Inne
Metylo 3,6-anhydro- α -D-glukopiranozyd	7,92-7,78; 7,44-7,30	4,91(d)	3,55	2,45	H-4(4,65,q)
4-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30	4,92(d)	3,44	2,45	
2,4-di-O-p-toluenosulfonian	7,90-7,75; 7,40-7,25	4,75(d)	3,44	2,45	
Metylo 3,6-anhydro- β -D-glukopiranozyd	7,90-7,75; 7,40-7,25	4,75(d)	3,37	2,45	
2-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,44; 7,44-7,30	5,18(d)	3,50	2,45	H-4(4,66,q)
4-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,74; 7,44-7,30	5,10(d)	3,50 3,42	2,47	H-4(4,66,q)
2-O-metylo-4-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30	5,04(d)	3,29	2,47	H-4(4,66,q)
2,4-di-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30	4,70(d)	3,56	2,48	(H-4/4,82,q)
Metylo 3,6-anhydro- α -D-mannopiranozyd	7,92-7,78; 7,44-7,30	4,70(d)	3,55 3,42	2,50	
4-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30	4,65(d)	3,25	2,50	
2-O-metylo-4-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30				
2,4-di-O-p-toluenosulfonian	7,92-7,78; 7,44-7,30				

grupy metoksylowej do wyższych pól. Natomiast wprowadzenie grupy p-toluenosulfonylowej przy węglu 4 nie zmienia położenia sygnału grupy metoksylowej. Strukturę otrzymanych monoestrów udowodniono również na drodze przemian chemicznych. Monoestry poddano metylowaniu siarczanem metylowym w układzie dwufazowym. Po desulfonylacji amalgamatem sodowym [40] otrzymano estery, których własności odpowiadają danym literaturowym: metylo 2-O-metylo-3,6-anhydro- α -D-galaktopiranozyd, t.t. 101-102 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} + 83,2^{\circ}$ (c1, etanol); lit. [36]: t.t. 102 $^{\circ}$, $[\alpha]_D + 88^{\circ}$; metylo 2-O-metylo-3,6-anhydro- α -D-mannopiranozyd, c.t. 104 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} + 106,1^{\circ}$ (c1, chloroform), lit. [13] t.t. 105-106 $^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} + 103^{\circ}$.

4.3.2. Część doświadczalna

Widma ^1H NMR wykonano na spektrofotometrze NMR Tesla BF 467 (60 MHz) oraz Varian XL-100 (100 MHz). Widma rejestrowano w CDCl_3 , stosując HMDS jako wzorzec wewnętrzny. Wyniki zamieszczono w tabeli 4.8. Widma rejestrowano na spektrometrze UR-20, skracalność roztworów w chloroformie określono za pomocą spektropolarimetru Polanar A. Skład mieszaniny poredakcyjnej określono metodami chromatografii kolumnowej w warunkach jak opisano wyżej (p. 3.3). Metylo 3,6-anhydroglukopiranozyd otrzymano w wyniku działania etanolanu sodowego na odpowiednie 6-O-p-toluenosulfoniany- α -D-galaktozy [36] α -D- [37] i β -D-glukozy [38], α -D-mannozy [39].

Estryfikację anhydroglukozydów w układzie dwufazowym chlorek metylenu - roztwór wodrochlorku lub roztwór węgla sodowego prowadzono działając równomiernymi ilościami chlorku p-toluenosulfonylu w obecności katalitycznych ilości chlorku tetrabutylamoniowego. Estryfikację metylo 6-O-p-toluenosulfonylo- α -D-galaktopiranozydu (IV.54) prowadzono w identycznych warunkach jak estryfikację anhydrocukrów. Mieszaninę poredakcyjną rozdzielono metodą chromatografii, uzyskując metylo 2,3,6-tri-O-p-toluenosulfonylo- α -D-galaktopiranozyd (IV.56) 23%, t.t. 141 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} + 107,3^{\circ}$; lit. [39] t.t. 140-141 $^{\circ}$; $[\alpha]_D + 109,7$; oraz metylo 3,6-di-O-p-toluenosulfonylo- α -D-galaktopiranozyd (IV.55), 34% t.t. 88-89 $^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} + 81,2^{\circ}$; lit. [39]: t.t. 89-90 $^{\circ}$, $[\alpha]_D + 82,2^{\circ}$ (CHCl_3).

4.4. Wpływ rozpuszczalników na przebieg estryfikacji cukrów

Badania nad selektywną estryfikacją metylo 4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozydów w układzie dwufazowym wskazują, że w warunkach reakcji benzoeseany ulegają migracji. Powstaje mieszanina o zbliżonych udziałach izomerycznych estrów. Dość niespodziewany był wynik estryfikacji metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-galaktopiranozydu (IV.14) w obecności niewielkich ilości N-sametylofosfortriamidu (HMPA) [42]. Z uwagi na zbliżony skład produktu estryfikacji IV.14 w wyniku działania chlorku p-toluenosulfonylu w ukła-

dzie dwufazowym: benzen, HMPA-30% wodny roztwór wodorotlenku sodowego oraz benzen - 30% wodny roztwór wodorotlenku sodowego, wydaje się, że dodatek HMPA nie powoduje zasadniczych zmian w reaktywności grup wodorotlenowych. Można więc przypuszczać, że w obecności HMPA zmienia się stała równowagi reakcji izomeryzacji. Ponieważ synteza selektywnie podstawionych pochodnych cukrów jest zagadnieniem wciąż aktualnym celowe wydało się zbadanie wpływu rozpuszczalników na skład produktów estryfikacji cukrów w układzie dwufazowym. Do badań wybrano pochodną 4,6-O-benzylidenową metylo-D-galaktopiranozydu. Wyniki przedstawione w punkcie 4.3 wskazują, że monobenzoesy z łatwością ulegają izomeryzacji w warunkach estryfikacji w układzie dwufazowym i stan równowagi osiąga się po kilku minutach. Proporcje izomerycznych estrów w stanie równowagi są prawie równe, a więc w rozpuszczalnikach niepolarnych oddziaływanie niewiążące pochodzące od grupy wodorotlenowej i benzoilowej w układzie piranozowym są zbliżone. Dodatek rozpuszczalników aprotowych wyraźnie wpływa na skład mieszaniny produktów w stanie równowagi. Wyniki zebrane w tabeli 4.9 wskazują, że zawartość 3-O-benzoesu w stanie równowagi zależy od zdolności rozpuszczalnika do przyłączenia protonu, której miarą jest parametr β [43]. Ze wzrostem zasadowości rozpuszczalnika rośnie zawartość 3-O-benzoesu. Spośród wybranych do badań rozpuszczalników aprotowych, HMPA szczególnie silnie przesunęła stan równowagi reakcji. Wydaje się, że obserwowane zmiany są wynikiem różnic energii solwatacji 2-O i 3-O-benzoesanów. Rozpuszczalnik aprotowy, tworząc silniejsze wiązanie wodorowe z grupą wodorotlenową 2-OH, przesunęła stan równowagi reakcji izomeryzacji.

Tabela 4.9

Wpływ rodzaju rozpuszczalnika
na stan równowagi monobenzoesanów pochodnych
metylo 4,6-O-benzylideno- α -D-galaktopiranozydu

Wyjściowy ester	Proporcje objętościowe rozpuszczalników (V/V)	Zawartość ^a 3-O-benzoesu [%]	β_{HBA}^b
2-O-benzoesan	chlerek metylenu-HMPA (9:1)	71	0,990
2-O-benzoesan	chlerek metylenu-DMSO (9:1)	60	0,752
2-O-benzoesan	chlerek metylenu-pirydyna (9:1)	59	0,661
2-O-benzoesan	chlerek metylenu-dioksan (9:1)	52	0,386
2-O-benzoesan	chlerek metylenu	56	

^a W czasie izomeryzacji nie obserwowano hydrolizy benzoesu.

^b Parametr charakteryzujący zasadowość rozpuszczalnika i jego powinowactwo do protonu w międzycząsteczkowym wiązaniu wodorowym.

4.4.1. Część eksperymentalna

Monoestry otrzymano w wyniku estryfikacji glikozydu w układzie dwufazowym. Do badań stosowano związki chromatograficznie czyste (TLC). Rozdział estrów metodą chromatografii kolumnowej i cienkowarstwowej (TLC) prowadzono w sposób uprzednio opisany [42]. Celem określenia stanu równowagi izomeryzacji, roztwór estru (1 mmol) w mieszaninie rozpuszczalników (10 cm³), 30% wodny roztwór wodorotlenku sodowego (0,1 cm³), chlerek tetrabutylamoniowy (0,1 mmola) mieszano w ciągu 10 minut. Następnie dodawano 5 cm³ wodnego 10% roztworu kwasu octowego. Oddzielano warstwę organiczną, przemywano wodą do odczynu obojętnego, osuszano (Na₂SO₄) i po zatężeniu rozdzielano składniki mieszaniny metodą chromatografii kolumnowej. Po zatężeniu odpowiednich frakcji określono ich wagę.

5. LITERATURA

- [1] Sugihara J.M.: Adv. Carbohydr. Chem. **8**, 1 (1953).
- [2] Haines A.H.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **33**, 11 (1976).
- [3] Eliel E.L., Allinger N.L., Angyal S.J., Morrison G.A.: Conformational Analysis, Interscience Publishers, New York, 1965.
- [4] Newth F.H.: J. Chem. Soc. **441** (1956).
- [5] Aspinall G.O., Zweifel G.: J. Chem. Soc. **2271** (1957).
- [6] Winstein S., Grunwald E., J. Am. Chem. Soc. **70**, 828 (1948).
- [7] Shorter J.: Analiza korelacyjna w chemii organicznej, PWN, Warszawa 1980.
- [8] McDaniel D.H., Brown H.C.: J. Org. Chem. **23**, 420 (1958).
- [9] Starks C.M.: J. Am. Chem. Soc., **93**, 195 (1971).
- [10] Lemieux R.U., McInnes A.G.: Can. J. Chem., **38**, 136 (1960).
- [11] Buck K.W., Foster A.B., Perry A.R., Webber J.M.: J. Chem. Soc. **4171** (1963).
- [12] Knoblich J.M., Sugihara J.M., Yamazaki T.: J. Org. Chem. **36**, 3407 (1971).
- [13] Kabayama M.A., Patterson D.: Can. J. Chem., **36**, 563 (1958).
- [14] Findlay T.J.V., Kidman A.D.: Austr. J. Chem., **18**, 521 (1965).
- [15] Eliel E.L.: Pure Appl. Chem., **25**, 509 (1971).
- [16] Baggett N., Bukhari M.A., Foster A.B., Lehman J., Webber J.M.: J. Chem. Soc., 4157 (1963).
- [17] Michell A.J., Higgins H.G.: Tetrahedron, **21**, 1109 (1965).
- [18] Foster A.B.: J. Chem. Soc., 2833 (1957).
- [19] Szeja W.: Chem. Comm, 215 (1981).
- [20] Szeja W.: Wyniki niepublikowane.
- [21] Freudenberg K., Brauns F.: Ber., **55**, 3233 (1922).
- [22] Garegg P.J., Iversen T., Oscarson S.: Carbohydr. Res., **50**, C12 (1976).
- [23] Garegg P.J., Iversen T., Oscarson S.: Carbohydr. Res., **53**, C5 (1977).
- [24] Pozsgay V.: Carbohydr. Res., **69**, 284 (1979).

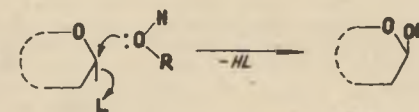
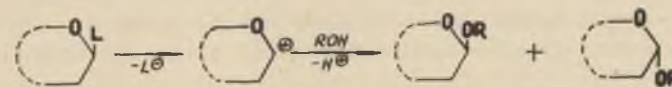
- [25] Stoddart J.F.: Stereochemistry of Carbohydrates, Wiley-Interscience, New York 1971.
- [26] Szeja W.: Polish J. Chem. Zeszyt 8 (1981).
- [27] Angyal S.J., MacDonald C.G.: J. Chem. Soc. 686 (1952).
- [28] Seymour F.R.: Carbohydr. Res., 34, 65 (1974).
- [29] Abbas S., Hainos A.H.: Carbohydr. Res., 39, 358 (1975).
- [30] Szeja W.: Polish J. Chem., 54, 1301 (1980).
- [31] Jeanloz R.A., Jeanloz D.A.: J. Am. Chem. Soc., 79, 2579 (1957).
- [32] Hönig H., Weidemann H.: Carbohydr. Res., 39, 374 (1975).
- [33] Uhle H., Speñcker K.: Ber., 2387 (1928).
- [34] Campbell J.W., Harding M.H.: J. Chem. Soc. Perkin II, 1721 (1972).
- [35] Lahn J.M., Wipf G.: Tetrahedron Lett., 159 (1980).
- [36] Rao P.A., Smith F.: J. Chem. Soc., 229 (1944).
- [37] Haskins W.T., Mann R.M., Hudson L.S.: J. Am. Chem. Soc., 66, 628 (1946).
- [38] Duff R.B., Percival E.G.V.: J. Chem. Soc., 830 (1941).
- [39] Matsuhira B., Zanlugo A.D.: Carbohydr. Res., 81, 330 (1980).
- [40] Wolfrom M.L., Hung Y.L., Chakravarty P., Yuen G.U., Horton D.: J. Org. Chem., 31, 2227 (1966).
- [41] Hardegger P.: Helv. Chim. Acta, 31, 2247 (1948).
- [42] Szeja W.: Synthesis, 821 (1979).
- [43] Kamlet H.J., Taft R.W.: J. Am. Chem. Soc., 98, 377 (1976).
- [44] Hine J.: Structural effects on equilibria in organic chemistry, John Wiley, New York-London 1975.
- [45] Richardson A.C., Williams J.M.: Tetrahedron, 23, 1641 (1967).
- [46] Mąkosza M., Serafinowa B.: Roczn. Chem. 39, 1223 (1965).
- [47] Trister S.M., Hibbert H.: Can. J. Res., 14B, 415 (1937).
- [48] Piasecki A., Burczyk B.: Polish J. Chem. 54, 367 (1980).

R o z d z i a ł V

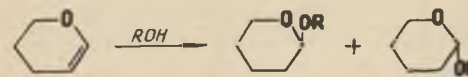
OTRZYMYWANIE GLIKOZYDÓW W REAKCJI ALKILOWANIA MONOSACHARYDÓW

1. Przegląd literatury

Glikozydy otrzymuje się najczęściej metodą Koenigsa-Knorra [1-9] w reakcji halogenków glikozydowych z alkoholami lub cukrami wobec węgla srebra, cyjanku lub bromku rtęciowego. Powstaje z reguły mieszanina obydwu anomerów a ich proporcje zależą od warunków procesu. Z uwagi na znaczenie glikozydów w chemii bioorganicznej problematyka otrzymywania tych związków jest nadal w centrum uwagi laboratoriów zajmujących się chemią węglowodanów. Rezultatem intensywnych badań są liczne, pojawiające się w ostatnich latach, doniesienia o nowych efektywnych metodach syntezy glikozydów [5-9], które cechuje zdecydowana preferencja tworzenia wiązań glikozydowych α lub β . W większości tych metod kluczowym etapem jest substytucja nukleofilowa przy anomerycznym atomie węgla (rys. V.1). Pochodne cukrów



Rys. V.1



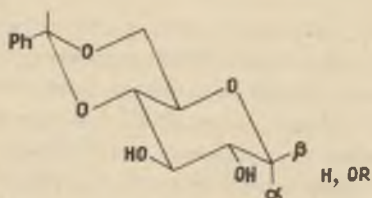
Rys. V.2

stosowane jako substraty zawierają grupy łatwo odchodzące, takie jak; jony halogenkowe, sulfonylowe. Inne metody oparte są na reakcji addycji do cukrów nie-nasyconych (rys. V.2). Stosunkowo

nieliczne są prace nad syntezą glikozydów w reakcji alkilowania anomerycznych grup wodorotlenowych. Metoda ta nie znalazła szerszego zastosowania i ogranicza się zwykle do otrzymywania niższych pochodnych alifatycznych w reakcji monosacharydów z siarczanami alkilowymi, dwuazotanem lub jodkiem metylowym [10-15]. Efektywność metody otrzymywania eterów w reakcji alkilowania cukrów w układzie dwufazowym skłoniła nas do zbadania możliwości syntezy glikozydów na tej drodze.

2. Względna reaktywność grup wodorotlenowych
4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozy

W pierwszej fazie badań wykonano doświadczenia, których celem było sprawdzenie, czy występują różnice w reaktywności grup wodorotlenowych cukrów redukujących. Jako obiekt doświadczeń wybrano 4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozę (V.3), związek, w którym pierścień piranozowy przyjmujący



- V.3. R=H
 V.4. β-OR; R=CH₃
 V.5. α-OR; R=CH₃

konformację ⁴C₁ jest usztywniony w wyniku utworzenia układu bicyklicznego. Wyklucza to możliwość zmiany konformacji i w konsekwencji orientacji grup wodorotlenowych. Ponieważ grupa wodorotlenowa 4-OH jest zabezpieczona, uniemożliwia to izomeryzację V.3 z utworzeniem pierścienia furanozowego. Alkilowanie cukru siarczanem metylowym prowadzono w układzie dwufazowym chlorek metylenu-bezwodny węgiel sodowy i chlorek metylenu - 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego. Przebieg reakcji kontrolowano metodą chromatografii cienkowarstwowej, a proporcje glikozydów określono z danych ¹H NMR i po rozdzieleniu mieszaniny reakcyjnej za pomocą chromatografii kolumnowej. Wyniki badań przedstawione w tabeli 5.1 wykazują, że warunki

Tabela 5.1

Wyniki metylowania 4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozy w układzie CTP

Układ dwufazowy	Wydajność [%]	
	α -glukozyd	β -glukozyd
Chlorek metylenu - 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego	22	60
Chlorek metylenu - węgiel sodowy	25	63

alkilowania praktycznie nie wpływają na skład mieszaniny reakcyjnej. Uzyskane rezultaty uwiadcniają natomiast, że traktując V.3 siarczanem metylowym w warunkach CTP otrzymuje się głównie metyloglukopiranozydy. Dość znaczne różnice w szybkości metylowania anomerycznych i pozostałych grup wodorotlenowych 4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozy mogą być łatwo wytłumaczone, gdy uwzględnimy, że czynnikiem warunkującym reaktywność grup wodorotlenowych, tak jak wskazują na to poprzednio poczynione obserwacje, są występujące między nimi różnice kwasowości. Z danych literaturowych wynika, że zwiększenie liczby podstawników elektronoakceptorowych w

sąsiedztwie grupy wodorotlenowej zwiększa jej kwasowość. Wartość pK etanolu wynosi 16,2 [16], a po wprowadzeniu kolejnych grup wodorotlenowych następuje obniżenie tej wielkości: pK glikolu etylenowego [17], gliceryny [18] i hydratu aldehydu octowego [19] wynosi odpowiednio 15,1, 14,15 i 13,52. Dla cukrów redukujących w formie piranozowej wartość pK jest zbliżona do oznaczonej dla hydratu aldehydu octowego i jest miarą zdolności anomerycznej grupy wodorotlenowej do dysocjacji [20]. Biorąc pod uwagę różnice kwasowości grup wodorotlenowych cukrów redukujących można przyjąć, że w fazie organicznej równowaga alkohol-alkoholan, będzie przesunięta w stronę produktów jonizacji anomerycznych grup wodorotlenowych, co znajduje swój wyraz w składzie mieszaniny poreakcyjnej.

Podobnie można wyjaśnić obserwowane różnice w szybkościach alkilowania anomerycznych grup wodorotlenowych. Z przedstawionych przez Losa i Simpsona [21, 22] pomiarów kwasowości D-glukozy wynika, że anomer β-D- jest mocniejszym kwasem niż anomer α-D-, i stąd w produktach reakcji przeważa β-D-glukozyd. Wydaje się, że obserwowana podatność ekwatorialnej grupy wodorotlenowej w reakcji alkilowania w układzie CTP może częściowo wynikać z mniejszych przeszkód przestrzennych, gdyż w tworzącym się pośrednio jonie β-alkoholanowym atom tlenu jest łatwiej dostępny niż zorientowany aksjalnie atom tlenu w α-alkoholanie.

2.1. Część eksperymentalna

Metylo 4,6-O-benzylideno-D-glukopiranozę otrzymano przez kondensację cukru z aldehydem benzoowym [23]. Pozostałe odczynniki to preparaty handlowe. Skręcalność optyczną mierzono polarymetrem Polamat A, widma ¹H NMR roztworów w deuteriochloroformie rejestrowano na spektrometrze Tesla BF 467 (60 MHz), stosując tetrametylosilan jako wzorzec wewnętrznym. Mieszaniny analizowano metodą chromatografii cienkowarstwowej na płytkach pokrytych żalem krzemionkowym (Kieselgel G, Merck), w układach benzen-octan etylu (12:1) w przypadku zabezpieczonych cukrów lub toluen-octan etylu-etanol (2:1:1) w przypadku metyloglukopiranozydów. Glukozydy po usunięciu grup zabezpieczających rozdzielano metodą chromatografii kolumnowej, stosując żywicę jonowymienną Dowex 1 x 2 (OH⁻, 200-400 mesh) i wodę jako eluent. Odpowiednie frakcje zatężano do syropu, suszono nad wodorotlenkiem potasowym do stałej wagi. Wydajności reakcji i proporcje glikozydów zamieszczono w tabeli 5.1.

Alkilowanie cukru

Roztwór cukru (10 mmoli), TEBA (0,23 g, 1 mmol), siarczanu dimetylowego (1,5 g, 2 mmoli) w chlorku metylenu (20 cm³) mieszano z zasadą (węgiel sodowy bezwodny 5 g lub 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego, 1 cm³). Przebieg reakcji śledzono metodą TLC. Gdy wyjściowy cukier przereagował całkowicie oddzielono warstwę organiczną, odmyto wodą do odczynu obojętnego, osuszono (Na₂SO₄) i zatężono do syropu.

3. Wpływ struktury cukru na przebieg reakcji alkilowania

Wpływ struktury monosacharydów na przebieg alkilowania anomerycznych grup wodorotlenowych mógł być określony jedynie w takim wypadku, gdy nie zachodziła równocześnie możliwość zmian strukturalnych w obrębie drobiny. Można było przypuszczać, że tetra-O-acetylowe i tetra-O-alkilowe pochodne heksoz będą odpowiednimi substratami do badań.

W pierwszej fazie doświadczeń wykonano eksperymenty, których celem było zbadanie wpływu struktury grupy zabezpieczającej na przebieg reakcji. Metylowanie tetra-O-metylo (V.14), tetra-O-acetylo (V.20), tetra-O-benzoilo-D-glukopiranozy (V.23) działaniem siarczanu metylowego prowadzono w standardowych warunkach CTP. Proporcje glikozydów oznaczono metodą ¹H NMR, porównując wielkości sygnałów odpowiadających aglikonowi. Zestawione w tabeli 5.2 dane eksperymentalne wykazują, że w przeważających ilościach powstaje β-glikozyd, przy czym rodzaj grupy ochronnej nie wpływa wyraźnie na proporcje produktów.

Przedmiotem dalszych badań nad ewentualnym wpływem różnic strukturalnych wśród heksoz na selektywność reakcji były studia nad alkilowaniem aldoz i ketoz. Jedynymi produktami metylowania tetrabenzoesanów pochodnych L-sorbopiranozy (V.6) i D-fruktopiranozy (V.8) były peracetylowe pochodne odpowiednio metylo-α-L-sorbopiranozydu (V.7) i metylo-β-D-fruktopiranozydu (V.9). Efektem metylowania tetra-O-benzoilo-D-fruktofuranozy (V.10) były mieszanina glikozydów, w której przeważał izomer β-D (V.12). Uzyskane rezultaty dowodzą, że dominującymi produktami alkilowania ketoheksoz są metyloglikozydy o konfiguracji cis aglikonu i sąsiedniej grupy benzoilowej.

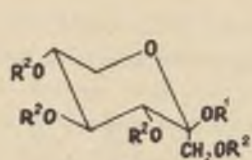
W kolejnej serii doświadczeń badano przebieg metylowania 2,3,4,6-tetra-O-benzylowych pochodnych D-glukopiranozy (V.17), D-galaktopiranozy (V.26) i D-mannopiranozy (V.29). Stwierdzono, że w reakcji z udziałem pochodnych glukozy (V.17) i galaktozy (V.26) otrzymuje się w przewadze β-metyloglikozydy, a w wyniku metylowania eterów mannopiranozy (V.29) powstaje z dobrą wydajnością α-metyloglikozyd. Omówione dane eksperymentalne pozwalają sądzić, że głównymi produktami alkilowania aldoheksoz są glikozydy, w których grupa metoksylova i podstawnik przy sąsiednim atomie węgla zorientowane są trans. Obserwacje poczynione przy próbach metylowania aldoheksoz i ketoheksoz wykazały, że podatność anomerycznej grupy wodorotlenowej na alkilowanie zależy od konfiguracji sąsiedniego atomu węgla. Preferowana orientacja grupy wodorotlenowej i aglikonu w produktach reakcji aldoz jest odwrotna niż w przypadku ketoz. Celem pełniejszego wyjaśnienia tych różnic dokonano próby określenia przypuszczalnego mechanizmu cyklizacji. Schemat prawdopodobnych przemian zachodzących w warunkach alkilowania cukrów w układzie CTP przedstawiono na rys. V.13. Zgodnie z tą propozycją w wieloetapowym procesie obok reakcji substytucji (reakcje (5) i (6)) wyróżnić można reakcję anomeryzacji cukrów (reakcja (1)), jonizację cukrów (reakcja (2)), anomeryzację alkoholianów (reakcja (3)) i równowagę kwasowo-za-

Tabela 5.2

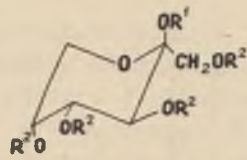
Otrzymywanie metyloglikozydów przez alkilowanie cukrów w układzie CTP

Nr	Substrat	Wydajność metyloglikozydów [%] ^a		t.t. [°C]		[α] _D ²⁰ (stopień)		Lit.
		α	β	α	β	α	β	
V.6	1,3,4,5-tetra-O-benzoilo-L-sorbopiranoza	83	-	119	-	86,2	-	36
V.8	1,3,4,5-tetra-O-benzoilo-D-fruktopiranoza	-	78	-	118	-	-169,2	37
V.10	1,3,4,6-tetra-O-benzoilo-D-fruktofuranaza	18	61	66	syrop	+91,1	-52,3	38
V.17	2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-glukopiranoza	25 ^b 5 ^c	54 ^b 84 ^c	165	110	+157,6	-32,2	39
V.20	2,3,4,6-tetra-O-acetylo-β-D-glukopiranoza	36 ^b	45 ^b	165	111	+157,8	-34,3	39
V.23	2,3,4,6-tetra-O-benzoilo-β-D-glukopiranoza	31 ^b	48 ^b	166	111	+158,6	-33,8	39
V.26	2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopiranoza	78 ^b	-	193	-	+82,2	-	40
V.29	2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-galaktopiranoza	24 ^b 10 ^c	58 ^b 66 ^c	111	179	+195	+0,8	41

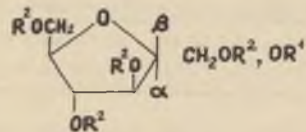
^aPo odbezpieczeniu i rozdziale chromatograficznym (Dowex 1 x 2,OH⁻); ^bChlorek etylenu jako rozpuszczalnik; ^cChlorek etylenu - alkohol t-butylowy (8:1, v/v) jako rozpuszczalnik.



V.6. $R^1=H, R^2=C_6H_5CO$
V.7. $R^1=CH_3, R^2=C_6H_5CO$

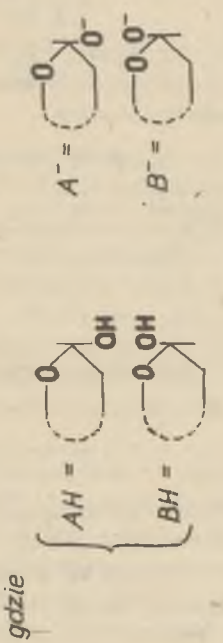
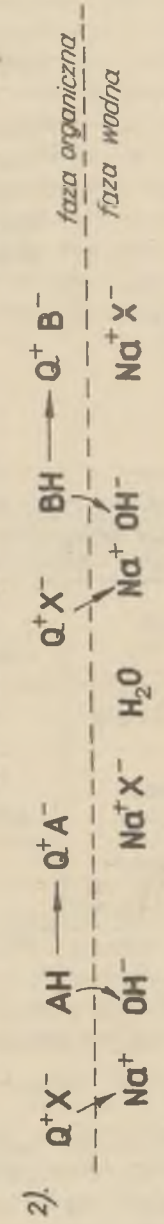
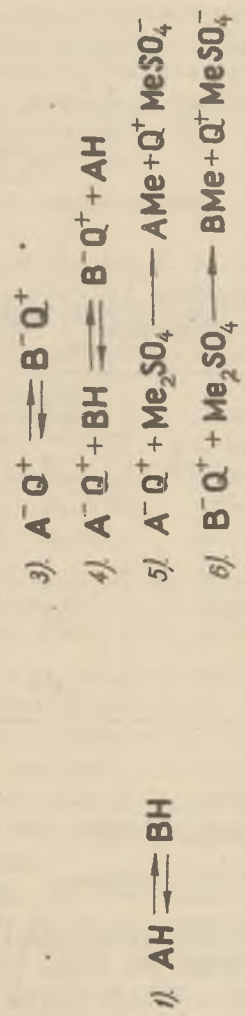


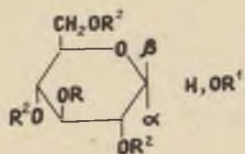
V.8. $R^1=H, R^2=C_6H_5CO$
V.9. $R^1=CH_3, R^2=C_6H_5CO$



V.10. $R^1=H, R^2=C_6H_5CO$
V.11. $\alpha-OR^1, R^1=CH_3; R^2=C_6H_5CO$
V.12. $\beta-OR^1, R^1=CH_3; R^2=C_6H_5CO$

sadową cukrów i alkoholów (reakcja (4)). Z wyjątkiem reakcji alkilowania alkoholów pozostałe stadia są odwracalne. Wynikałoby z tego, że proporcje tworzących się glikozydów zależą od względnej kwasowości obu form cukru, względnej reaktywności alkoholów, szybkości anomeryzacji alkoholów i szybkości anomeryzacji cukrów redukujących. Zarówno brak szczegółowych danych odnoszących się do szybkości poszczególnych etapów jak i złożony mechanizm alkilowania cukrów w układzie CTP nie pozwalają na przedstawienie zależności między składem substratów a budową produktów reakcji w formie analitycznej. Można jednak przewidywać, że o proporcjach glikozydów decydować będą relacje między szybkościami reakcji odwracalnych i szybkością nieodwracalnej reakcji alkilowania. Aby oszacować te zależności kolejnym etapem badań były studia nad ewentualnymi zmianami jakie mogą zachodzić w składzie produktów w wyniku alkilowania substratów różniących się początkowymi proporcjami anomerów. W tym celu pochodne cukrów o określonym stosunku anomerów podawano metylowaniu w standardowych warunkach CTP. Przebieg reakcji śledzono metodą TLC, a skład mieszaniny preakcyjnej określono na podstawie danych 1H NMR i polarymetrycznie. Zestawione w tabeli 5.3 rezultaty badań nad alkilowaniem V.14, V.17 i V.23 wykazują, że skład produktów praktycznie nie zależy od początkowego stosunku anomerów. Dla przykładu w wyniku metylowania tetra-O-metylo- α -D-glukopiranozy lub mieszaniny równowagowej o przewadze izomeru β -D- uzyskuje się produkty o podobnych proporcjach glikozydów. Jest to naszym zdaniem możliwe jedynie wtedy, gdy w warunkach alkilowania cukrów w układzie CTP ustalają się stę-





- V.14. $R^1 = H$; $R^2 = CH_3$
- V.15. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_3$
- V.16. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_3$
- V.17. $R^1 = H$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.18. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.19. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.20. $R^1 = H$; $R^2 = CH_3CO$
- V.21. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_3CO$
- V.22. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_3CO$
- V.23. $R^1 = H$; $R^2 = C_6H_5CO$
- V.24. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = C_6H_5CO$
- V.25. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = C_6H_5CO$

żenia anomerycznych alkoholów, a szybkość osiągnięcia stanu równowagi jest znacznie większa od szybkości alkilowania. W przeciwnym wypadku skład produktów zależny będzie od początkowych proporcji anomerów.

Ponieważ reakcje alkilowania alkoholów są nieodwracalne, a powstające glikozydy nie ulegają w warunkach procesu reakcjom następczym proporcje produktów wyznacza stosunek szybkości reakcji 5 i 6:

$$\frac{V_5}{V_6} = \frac{k_5 [A^- Q^+] [Me_2SO_4]}{k_6 [B^- Q^+] [Me_2SO_4]}$$

Tabela 5.3

Wpływ konfiguracji przy anomerycznym atomie węgla na skład mieszaniny glikozydów otrzymanych w wyniku alkilowania w układzie CTP

Nr	Z w i ą z e k	% anomeru α	Proporcje glikozydów ^d	
			α	β
V.11	2,3,4,6-tetra-O-metylo-D-glukopiranoza	100	21 ^b	79 ^b
		22 ^b	19 ^b	81 ^b
V.17	2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glukopiranoza	100	31 ^a	69 ^a
		61 ^c	35 ^a	65 ^a
V.23	2,3,4,6-tetra-O-benzoilo- β -D-glukopiranoza	0	44 ^a	56 ^a

^aZ widm ¹H NMR,

^bZ pomiarów polarymetrycznych,

^cW stanie równowagi w roztworze benzenowym [lit. 25],

^dUkład benzen - 50% wodny roztwór wodorotlenku sodowego.

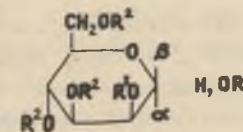
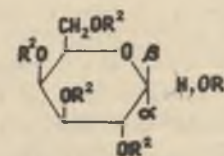
Uwzględniając wcześniejszy wniosek, że w warunkach reakcji alkilowania stosunek alkoholów cukrów w fazie organicznej jest stały, a szybkości reakcji anomeryzacji są znacznie większe od szybkości alkilowania alkoholów z powyższej zależności wynika, że skład mieszaniny produktów zależy liniowo od stosunku stężeń anomerycznych alkoholów w stanie równowagi.

Z danych literaturowych [25, 26] można wnosić, że różnica energii swobodnej niezjonizowanych i anionowych form cukrów redukujących jest niewielka. Wobec tego proporcje produktów alkilowania będą liniowo zależne od stosunku stężeń obu anomerów w stanie równowagi.

Przeprowadzone badania w pełni potwierdzają ten wniosek. W wyniku alkilowania tetra-O-benzoilo-D-fruktopiranozy otrzymuje się β -D-glikozyd, gdyż stężenie β -D-fruktopiranozy w roztworze wielokrotnie przewyższa stężenie formy α [24]. Podobnie przez metylowanie pochodnych L-sorbopiranozy, występujących w roztworze głównie w formie α -L- [24], uzyskuje się metylo- α -L-sorbopiranozyd (V.7). W przypadku D-fruktofuranozy, obserwowana regio-selektywność jest prawdopodobnie również wynikiem różnic energii swobodnych anomerycznych form cukru [24]. Podobne prawidłowości stwierdzono w reakcji pochodnych aldoheksoz uzyskując w przewodzie 1,2-trans glikozydy, produkty alkilowania stabilniejszego anomeru.

4. Wpływ rozpuszczalników

Wyniki badań nad metylowaniem V.26 przedstawione w tabeli 5.4 wskazują, że dodatek alkoholi zwiększa zawartość β -metyloglukozydu w mieszaninie reakcyjnej, natomiast rozpuszczalniki aprotoneowe praktycznie nie wy-



- V.26. $R^1 = H$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.27. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.28. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$

- V.29. $R^1 = H$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.30. $\alpha-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$
- V.31. $\beta-OR^1$; $R^1 = CH_3$; $R^2 = CH_2C_6H_5$

wierają wpływu na przebieg reakcji. Skład produktów metylowania tetra-O-benzyl- α -D-glukopiranozy lub równowagowej mieszaniny anomerów siarczanem metylowym w układzie CTP benzen, alkohol t-butylowy - wodny roztwór wodorotlenku sodowego, nie zależy od początkowego stosunku anomerów. Wpływ alkoholi na przebieg glikozydacji może być dwójakiego rodzaju. Mogą one zmieniać względną energię alkoholów w warunkach reakcji oraz szybkości ich alkilowania.

Wydaje się, że obserwowane różnice selektywności wyjaśnić można przyjmując, że alkohole, podobnie jak woda [26], lepiej solwatuja formę β -alkoholanową. Wobec tego dodatek rozpuszczalników protonowych zmienia stężenia alkoholów w stanie równowagi. Wyniki zamieszczone w tabeli 5.4 potwierdzają to przypuszczenia. Znacznie lepszą selektywność obserwowano w obecności alkoholu tert-butylowego niż alkoholu izopropylowego. Uwzględ-

Tabela 5.4

Wpływ rozpuszczalników na skład mieszaniny glikozydów pochodnych 2,3,4,6-tetra-O-benzyl-D-glukopiranozy

Rozpuszczalnik	Proporcje glikozydów ^a	
	α	β
Benzen	35	65
Chlorek etylenu	33	67
Chlorek etylenu $C_3H_7^1 -OH = 8:1 (v/v)$	28	72
Chlorek etylenu $C_4H_9^1 -OH = 8:1 (v/v)$	8	92
Chlorek etylenu $C_5H_{11}^1 -OH = 8:1 (v/v)$	16	84

^aZ widm ¹H NMR δ : 3,40 (s, α -OCH₃), 3,59 (s, β -OCH₃).

niając efekty steryczne można oczekiwać, że ze wzrostem rzędowości wprowadzonych alkoholi maleje zdolność solwatacji alkoholanu aksjalnego i tym samym proporcje alkoholów w stanie równowagi zmieniają się na korzyść β -anomeru. Podobny wpływ alkoholi na skład produktów obserwowano również w reakcji alkilowania tetra-O-benzyl-D-galaktopiranozy. Rozpuszczalniki aprotonowe jako słabo solwujące aniony [28] nie powinny wpływać na stan równowagi anomerycznych anionów i tym samym na skład mieszaniny glikozydów. Uzyskane rezultaty potwierdzają tę hipotezę. Znacznie mniejszy wpływ rozpuszczalników obserwowano w procesie glikozydowania tetra-O-benzylmannopiranozy. Cukier ten, z uwagi na efekt anomeryczny, występuje głównie w formie α -piranozowej [27]. W konformacji ⁴C₁ jeden z orbitali antywiążących α -alkoholanu może być koplarny z niewiążącym orbitalem atomu O-2. Oddziaływanie tych orbitali obniża energię alkoholanu [42]. Wobec tego w wyniku jonizacji, forma α -piranozowa powinna być dodatkowo stabilizowana przez zorientowaną aksjalnie sąsiednią grupę wodorotlenową. Równocześnie, z uwagi na cis konfigurację grupy anomerycznej i sąsiedniej aksjalnej grupy wodorotlenowej, solwatacja β -alkoholanu, pochodnego mannopiranozy jest mniej efektywna niż pochodnych D-glukozy i D-galaktozy.

5. Część eksperymentalna

W przeprowadzonych badaniach stosowane węglowodany były preparatami handlowymi. Pochodne tetra-O-benzylowe V.17, V.26 oraz V.29 otrzymano w wyniku alkilowania odpowiednich metyloglikopiranozydów, jak opisano w rozdziale I i następczej hydrolizy glikozydów [29]. Tetra-O-metylo-D-glukopiranozę (V.14) [30], tetra-O-acetylo-D-glukopiranozę (V.20) [31], tetra-O-benzoilo-D-glukopiranozę (V.23) [32], tetra-O-benzoilo-D-fruktopiranozę (V.8) [33], tetra-O-benzoilo-L-sorbopiranozę (V.6) [34], tetra-O-benzoilo-D-fruktopiranozę (V.10) [35] otrzymano metodami opisanymi w literaturze. Skręcalność optyczną mierzono spektropolarymetrem Polamat A, widma ¹H NMR mierzono spektrometrem Varian XL 100 (100 MHz) i Tesla DF 467 (60 MHz), dla roztworów w deuteriochloroformie, wobec tetrametylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Rozdział produktów metodą chromatografii cienkowarstwowej prowadzono na żelu krzemionkowym (Kieselgel 60, Merck). Metyloglikozydy, po ich zabezpieczeniu, rozdzielano na anionicie Dowex 1 X2 (0,074-0,037 mm) w formie wodorotlenowej, stosując wodę jako eluent.

Sposób postępowania przy otrzymywaniu metyloglikozydów przedstawia następujący przykład:

2,3,4,6-tetra-O-acetylo-D-glukopiranozę (3,5 g, 10 mmoli) rozpuszczono w 100 cm³ benzenu, dodano TEBA (0,23 g, 1 mmol), wodny 40% roztwór wodorotlenku sodowego (50 cm³) i intensywnie mieszając zawartość kolby dodano siarczan metylowy (2,52 g, 20 mmoli), po 5 minutach oddzielono warstwę wodną, roztwór benzenowy przemywano wodą do odczynu obojętnego, suszono (Na₂SO₄), zateżono do syropu. Skład mieszaniny reakcyjnej oznaczono metodą ¹H NMR po określeniu intensywności sygnałów odpowiadających aksjalnej (δ 3,41) i ekwatorialnej (δ 3,54) grupie metoksylowej. Mieszaninę poreakcyjną po odacylowaniu rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej, uzyskując metylo- α -D-glukopiranozyd (0,66 g, 36%) i metylo- β -D-glukopiranozyd (0,85 g, 45%).

5. LITERATURA

- [1] Conchie J., Levvy G.A., Marsch C.A.: Adv. Carbohydr. Chem., **12**, 157 (1957).
- [2] Capon B.: Chem. Rev., **69**, 407 (1969).
- [3] Evans W.L., Reynolds U.D., Talley E.A.: Adv. Carbohydr. Chem., **6**, 27 (1951).
- [4] Haynes L.J., Newth F.H.: Adv. Carbohydr. Chem. **10**, 207 (1955).
- [5] Ferrier R.J.: Topics in Current Chemistry, **14**, 389 (1970).
- [6] Wulff G., Röhle G.: Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **13**, 157 (1974).
- [7] Overend M.G.: The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry, Wyd. II, 1.1A, Academic Press, Now York and London, 1972, s. 279.
- [8] Igarashi K.: Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **34**, 243 (1977).

- [9] Bochkov A.F., Zaikov G.E.: Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage, Pergamon Press, Oxford-New York, 1979.
- [10] Maquenne L.: Bull. Soc. Chim. Fr., 33, 469 (1905).
- [11] Isbell H.S., Frush H.L.: J. Res. Nat. Bur. Stand., 24, 125 (1940).
- [12] Kuhn R., Baer H.H.: Ber., 86, 724 (1953).
- [13] Hudson C.S., Brauns D.H.: J. Am. Chem. Soc., 38, 1216 (1916).
- [14] Haines A.H., Symes K.C.: J. Chem. Soc., C, 2331 (1971).
- [15] Zamojski A., Burzyńska H.: Roczn. Chemii, 49, 2113 (1975).
- [16] Murto J.: The chemistry of the hydroxyl group, Interscience Publishers, London-New York, 1971, s. 1087.
- [17] Ballinger P., Long F.A.: J. Am. Chem. Soc., 82, 795 (1960).
- [18] Michaelis L., Rona P.: Biochem. Z., 49, 237 (1913).
- [19] Bell R.P., Matique P.T.: J. Chem. Soc. 2983 (1960).
- [20] Urban F., Shaffer P.A.: J. Biol. Chem. 94, 697 (1931).
- [21] Los J.M., Simpson L.B.: Rec. Trav. Chim., 73, 941 (1954).
- [22] Los J.M., Simpson L.B.: Rec. Trav. Chim., 75, 267 (1956).
- [23] Fletcher H.G., Jr.: Methods Carbohydr. Chem. 2, 307 (1963).
- [24] Angyal S.J., Bethell G.S.: Austr. J. Chem., 29, 1249 (1976).
- [25] Pfeffer P.E., Rothman E.S., Moore G.H.: J. Org. Chem., 41, 2925 (1976).
- [26] Neuberger A., Fletcher A.P.: Carbohydr. Res., 17, 79 (1971).
- [27] Stoddart J.F.: Stereochemistry of Carbohydrates, Wiley, New York, London 1971.
- [28] Parker A.J.: Quart. Rev., 163 (1962).
- [29] Koto S., Morishima N., Miyata A., Zen S.: Bull. Chem. Soc. Jap., 49 2639 (1976).
- [30] West E.S., Holden R.F.: Organic Synth. Coll. Vol. 3, 800 (1955).
- [31] McCloskey C.M., Coleman G.H.: Organic Synth. Coll. vol. 3, 434 (1955).
- [32] Ishido Y., Inaba S., Matsuno A., Yoshimo T., Umezawa H.: J. Chem. Soc. Perkin 1, 1381 (1977).
- [33] Ness P.K., Fletcher H.G.: Jr., J. Am. Chem. Soc., 75, 2619 (1953).
- [34] Paulsen H., Köster H., Heyns K.: Chem. Ber., 100, 2669 (1967).
- [35] Van Cleve J.W.: Methods Carbohydr. Chem., 2, 237 (1963).
- [36] Arragon G.: Compt. rend., 199, 1231 (1934).
- [37] Hudson C.S., Brauns D.H.: J. Am. Chem. Soc., 38, 1216 (1916).
- [38] Purves C.B., Hudson C.S.: J. Am. Chem. Soc., 56, 708 (1934).
- [39] Patterson T.S., Robertson J.: J. Chem. Soc., 300 (1929).
- [40] Cadotte J.E., Smith F., Spriesterbach D.: J. Am. Chem. Soc., 74, 1501 (1952).
- [41] Dale J.K., Hudson C.S.: J. Am. Chem. Soc., 52, 2534 (1930).
- [44] Lehn J.M., Wipf G.: Tetrahedron Lett., 159 (1980).

R o z d z i a ł VI

PODSUMOWANIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Zasadniczym celem zamierzonych badań było opracowanie metody estryfikacji alkoholi i monosacharydów w układzie dwufazowym w obecności katalizatorów przeniesienia fazowego, adoptowanie procedury alkilowania alkoholi w warunkach CTP do syntezy eterów pochodnych cukrów oraz sprawdzenie przydatności tych metod do otrzymywania selektywnie podstawionych pochodnych monosacharydów.

W wyniku przeprowadzonych badań opracowano metody alkilowania cukrów w układach CTP ciecz-ciecz i ciecz-ciało stałe. Pierwsza z wymienionych metod jest wydajnym sposobem alkilowania częściowo zabezpieczonych pochodnych cukrów, druga pozwala na otrzymanie peralkilowych pochodnych glikozydów. W kolejnej serii doświadczeń stwierdzono, że zakres metody Schotten-Baumann można znacznie poszerzyć, prowadząc estryfikację alkoholi w układach dwufazowych w obecności soli tetraalkiloamonowych. Wydajności otrzymanych na tej drodze arylosulfonianów, octanów były niejednokrotnie wyższe niż wydajności tych produktów otrzymanych innymi opisanymi w literaturze metodami. Wykazano przydatność opracowanych metod do otrzymywania sulfonianów, octanów, benzoesanów pochodnych monosacharydów. Opracowane sposoby alkilowania i estryfikacji alkoholi i cukrów w układach dwufazowych posiadają szereg zalet, takich jak: prosta procedura, uniwersalność, dobra wydajność produktów. Przeprowadzono próbę wyjaśnienia roli katalizatorów przeniesienia fazowego w reakcjach estryfikacji w układzie dwufazowym. Stwierdzono, że w czasie acylowania prowadzonego w obecności chiralnych soli amoniowych enantiomeryczne alkohole ulegają stereoróżnicowaniu. Porównanie rezultatów estryfikacji prowadzonej w układzie ciecz-ciecz i ciecz-ciało stałe wskazuje, że zdolności enantiomeroróżnicujące katalizatorów w małym stopniu zależą od warunków reakcji. Uzyskane wyniki wydają się być zgodne z mechanizmem CTP, to znaczy jonizacja alkoholi odbywa się na granicy faz, a generowane jony przenoszone są jako pary jonowe $RO^- Q^+$ do fazy organicznej, gdzie reagują z chlorkiem kwasowym.

Wiele uwagi poświęcono badaniom nad wpływem efektów elektronowych i przestrzennych na reaktywność grup wodorotlenowych alkoholi i monosacharydów. Rezultaty pomiarów szybkości alkilowania alkoholu benzylowego i jego pochodnych podstawionych w położeniu meta lub para wskazują, że grupy elektronobiorcze powodują wzrost, natomiast grupy elektronodonorowe zmniejszenie reaktywności alkoholi benzylowych. Wyniki pomiarów kinetycznych

spełniają równania Hammeta z $\rho = 0,76$. Wobec tego obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji ułatwia proces alkilowania. Innymi słowy, względna reaktywność alkoholi zależy od ich kwasowości. Potwierdzeniem tego wniosku są wyniki badań nad wpływem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego na reaktywność alkoholi i monosacharydów. Z przedstawionych przykładów można wnosić, że w reakcjach alkilowania i estryfikacji, prowadzonych w warunkach CTP, grupy wodorotlenowe zaangażowane w utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego są mniej reaktywne od wolnych grup wodorotlenowych. Obserwowane różnice reaktywności są wynikiem zmniejszenia zdolności od jonizacji tych grup, które związane są mocnym wiązaniem wodorowym.

Aby ocenić wpływ czynników przestrzennych na reaktywność alkoholi w kolejnej serii pomiarów określono względną szybkość alkilowania i estryfikacji alkoholi i monosacharydów, różniących się orientacją i rzędowością grup wodorotlenowych. Wyniki badań wskazują, że przeszkody steryczne nie wpływają zasadniczo na reaktywność alkoholi w reakcjach prowadzonych w układzie CTP. Aby określić słuszność tych wniosków w odniesieniu do monosacharydów badano przebieg estryfikacji pochodnych 4,6-O-benzylidenowych metyloglikopiranozydów. W reakcjach z udziałem α -glikozydów głównymi produktami są 2-O-benzoesany. Stwierdzone różnice reaktywności grup wodorotlenowych są wynikiem oddziaływań indukcyjnych atomu tlenu pierścienia piranowego i aglikonu, zwiększających kwasowość sąsiedniej grupy. Wniosek ten nie znalazł pełnego potwierdzenia w wynikach estryfikacji pochodnych β -glikopiranozydów i metylo 3,6-anhydroglikopiranozydów. Uzyskane rezultaty wskazują, że atom tlenu zorientowany aksjalnie ułatwia estryfikację sąsiedniej grupy wodorotlenowej i w niektórych przypadkach efekt ten przewyższa efekt indukcyjny. Wykazano przydatność metody alkilowania cukrów w układzie CTP do otrzymywania glikozydów. Obserwowane znaczne różnice w szybkości metylowania anomerycznych i pozostałych grup wodorotlenowych 4,6-O-benzylidenowej pochodnej glukopiranozy wytkumaczono występującymi między nimi różnicami kwasowości. Badając wpływ zmian strukturalnych na selektywność alkilowania monosacharydów stwierdzono, że dominującymi produktami metylowania ketohexoz są metyloglikozydy o konfiguracji cis aglikonu i sąsiedniej grupy wodorotlenowej, natomiast w wyniku alkilowania aldoheksoz w przewodzie powstają glikozydy, w których grupa metoksylowa i najbliższy podstawnik zorientowane są trans. Jest to najprawdopodobniej wynikiem różnic w energii swobodnej anomerycznych form cukrów redukujących.

STUDIUM REAKCJI ALKILOWANIA I ESTRYFIKACJI MONOSACHARYDÓW W UKŁADACH DWUFAZOWYCH

S t r e s z c z e n i e

W wyniku przeprowadzonych badań stwierdzono, że estryfikacja alkoholi i monosacharydów chlorkami kwasowymi, prowadzona w obecności katalitycznych ilości soli tetraalkiloamoniumowych i wodorotlenku lub węglanu sodowego (tak zwany katalityczny układ dwufazowy, układ CTP), stanowi wydajny sposób otrzymywania estrów. Zmodyfikowano metodę alkilowania monosacharydów w układzie CTP.

Dokonano próby wyjaśnienia wpływu czynników strukturalnych na reaktywność alkoholi i monosacharydów. Przedyskutowano wyniki pomiarów szybkości alkilowania i estryfikacji alkoholu benzylowego i jego pochodnych podstawionych w położeniu meta lub para. Stwierdzono, że stałe szybkości spełniają równanie Hammeta z $\rho = 0,76$. Wobec tego obniżenie gęstości elektronowej w centrum reakcji ułatwia proces alkilowania, a więc względna reaktywność alkoholi zależy od ich kwasowości.

Potwierdzeniem tego wniosku są wyniki badań nad wpływem wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego na reaktywność alkoholi i monosacharydów. Przedstawione przykłady wskazują, że w reakcjach alkilowania i estryfikacji prowadzonych w warunkach CTP, grupy wodorotlenowe zaangażowane w utworzenie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego są mniej reaktywne od wolnych grup wodorotlenowych. Z uzyskanych danych wynika, że w reakcjach prowadzonych w układzie CTP reaktywność grup wodorotlenowych determinowana jest ich względną kwasowością, natomiast przeszkody przestrzenne wywierają stosunkowo niewielki wpływ.

Podobne wnioski można wprowadzić, biorąc pod uwagę wyniki badań nad selektywną estryfikacją monosacharydów. W reakcjach benzylowania pochodnych 4,6-O-benzylidenowych metylo- α -D-allo, altro, galakto, gluco i mannopiranozydu głównymi produktami są 2-O-benzoesany. Stwierdzone różnice reaktywności grup wodorotlenowych są wynikiem oddziaływań indukcyjnych, pochodzących od centrum anomerycznego. Wyniki prób estryfikacji metylo 4,6-O-benzylideno- β -D-galaktopiranozydu i metylo 3,6-anhydroglikopiranozydów wskazują na większą reaktywność odpowiednio grupy 3-OH i 4-OH. Uzyskane rezultaty wyjaśniono przyjmując, że atom tlenu zorientowany aksjalnie ułatwia estryfikację sąsiedniej grupy wodorotlenowej.

W reakcjach metylowania aldoheksoz prowadzonych w układzie CTP stwierdzono, że grupa 1-OH jest bardziej reaktywna, co pozwala na otrzymanie glikozydów z dobrymi wydajnościami. Badając niektóre czynniki determinujące

proporcje glikozydów, stwierdzono, że stosunek izomerów $\alpha:\beta$ zależy od energii swobodnej anomerycznych form cukrów redukujących. Udowodniono, że dodatek trzeciorzędowych alkoholi powoduje wyraźne zmiany składu mieszaniny glikozydów w reakcji pochodnych D-glukozy i D-galaktozy. Uzyskane wyniki wyjaśniono, uwzględniając możliwości solwatacji tworzących się w warunkach reakcji anionów alkoholowych.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ АЛКИЛИРОВАНИЯ И ЭТЕРИФИКАЦИИ МОНОСАХАРИДОВ В ДВУХФАЗНЫХ СИСТЕМАХ

Резюме

В результате проведенных исследований было установлено, что этерификация алкоголей и моносахаридов хлорангидридами кислот осуществляемая в присутствии каталитических количеств тетраалкиламмониевых солей и гидроокиси натрия или углекислого натрия (так называемая каталитическая интерфазная система, система СТР) является высокопроизводительным способом получения сложных эфиров. Был усовершенствован метод алкилирования моносахаридов в системе СТР.

Была предпринята попытка выяснения структурных факторов на реакционную способность алкоголей и моносахаридов. Обсуждаются результаты замера скорости алкилирования и этерификации бензилового спирта и его производных замещаемых в положении мета или пара. Было установлено, что постоянные скорости удовлетворяют уравнение Гаммета при $\rho = 0,76$. Итак, уменьшение электронной плотности в центре реакции облегчает процесс алкилирования. Иначе говоря удельная реакционная способность алкоголей зависит от их кислотности.

Подтверждением такого вывода являются результаты исследований по влиянию внутримолекулярной водородной связи на реакционную способность алкоголей и моносахаридов. Описанные примеры указывают на то, что в реакциях алкилирования и этерификации проводимых в условиях СТР гидроксильные группы образующие связанные внутримолекулярной связи обладают меньшей реакционной способностью чем свободные гидроксильные группы. Полученные результаты приводят к выводу, что в реакциях протекающих в системе СТР реакционная способность гидроксильных групп предопределяется их удельной кислотностью, в то время когда пространственные препятствия оказывают сравнительно небольшое влияние.

Подобные выводы истекают при рассмотрении результатов исследований по селективной этерификации моносахаридов. В реакциях бензоилования производных 4,6-О-бензильденных метил- α -D-алло, альтро, галакто, глюко и маннопиранозидов главными продуктами являются 2-О-бензоаты. Установленные расхождения по реакционной способности гидроксильных групп являются результатом индуктивного воздействия аномерического центра. Результаты попыток этерификации метил 4,6-О-бензильдено- β -D-галактопиранозидов и метил 3,6-ангидроглицкопиранозидов указывают на более высокую реакционную способность групп 3-OH и 4-OH соответственно. Полученные результаты были выяснены при положении, что атом кислорода аксиально ориентированный облегчает этерификацию соседней гидроксильной группы.

В реакциях метилирования альдогексоз проводимых в системе CTP было установлено, что группа 1-OH имеет более высокую реакционную способность что позволяет получить гликозиды при хорошей производительности. Исследуя некоторые факторы оказывающие влияние на соотношение гликозидов, было установлено, что соотношение изомеров $\alpha:\beta$ зависит от свободной энергии аномеров восстановительных сахаров. Было доказано, что присадка третичных алкоholes вызывает отчетливые изменения состава смеси гликозидов в реакции производных D-глюкозы и D-галактозы.

Полученные результаты объясняются с учетом возможности сольватации алкоholeвых анионов образующихся в условиях реакции.

STUDY OF ALKYLATION AND ESTERIFICATION OF MONOSACCHARIDES IN TWO-PHASE SYSTEMS

S u m m a r y

In the present study it has been found that the reaction of alcohols and monosaccharides with acid chlorides, if performed in the presence of catalytic quantities of tetraalkylammonium salts and sodium hydroxide or sodium carbonate (so called catalytic two-phase system, CTP system) results in good yields of esters. The improved method of alkylation of monosaccharides in CTP system has been described.

The influence of structural factors on the reactivity of alcohols and monosaccharides has been investigated and attempted to be explained. The kinetics of methylation of benzyl alcohol and its derivatives substituted in meta or para positions in CTP conditions has been discussed. The rate constants have been found out to fulfil Hammet's equation at $\rho = 0,76$. Because of this the reduction of electron density in the centre of reaction facilitates the alkylation process and so we can say that the relative reactivity of alcohols depends on their acidity.

The conclusion has been proved by the results of investigations on the effect of intramolecular hydrogen bonding upon the reactivity of alcohols and monosaccharides. The presented results have revealed that in esterification and alkylation reactions carried in CTP conditions the reduced reactivity of hydroxyl groups is due to their involvement in intramolecular hydrogen bonding. The obtained data imply that in the reactions carried in CTP conditions the reactivity of hydroxyl groups is determined by their relative acidity, the steric hindrance, however, have relatively small effect.

Similar conclusions may be drawn from the results of selective esterification of monosaccharides in two-phase system. Benzoylation of 4,6-O-benzylidene derivatives of methyl α -D-allo, altro, galacto, gluco and mannopyranosides leads predominantly to substitution at HO-2 in competition with HO-3, resulting from the inductive effect of the anomeric center. The unimolar esterification of methyl 4,6-O-benzylidene- β -D-galactopyranoside and methyl 3,6-anhydroglucopyranosides show, however, that under kinetically controlled conditions the 3-OH and 4-OH group, respectively, shows greater reactivity towards acid chlorides. Possible reasons of these differences in reactivity have been explained assuming that axial orientation of the substituent facilitates reactivity of the neighbouring hydroxyl group.

In free aldoses, the 1-hydroxyl group is more reactive towards alkylation under CTP conditions, which allows to obtain glycosides in good yields. Some of the factors affecting the ratio of the two glycosides obtained on methylation of sugars with methyl sulphate have been investigated. The $\alpha:\beta$ ratio of the produced glycosides depends on the free energy of the two anomeric forms of the reducing sugars. It has been proved that the addition of tertiary alcohols produces distinct changes in the composition of the mixture of glycosides in the reaction of derivatives of D-glucose and D-galactose with methyl sulphate. The obtained results were explained taking into account the possibilities of solvation of oxyanions being formed in the reaction conditions.



P 3346 / 82 / 103

**WYDAWNICTWA NAUKOWE I DYDAKTYCZNE POLITECHNIKI ŚLĄSKIEJ
MOŻNA NABYĆ W NASTĘPUJĄCYCH PLACÓWKACH:**

- 44-100 Gliwice — Księgarnia nr 096, ul. Konstytucji 14 b
- 44-100 Gliwice — Spółdzielnia Studencka, ul. Wrocławska 4 a
- 40-950 Katowice — Księgarnia nr 015, ul. Żwirki i Wigury 33
- 40-096 Katowice — Księgarnia nr 005, ul. 3 Maja 12
- 41-900 Bytom — Księgarnia nr 048, Pl. Kościuszki 10
- 41-500 Chorzów — Księgarnia nr 063, ul. Wolności 22
- 41-300 Dąbrowa Górnicza — Księgarnia nr 081, ul. ZBoWiD-u 2
- 47-400 Racibórz — Księgarnia nr 148, ul. Odrzańska 1
- 44-100 Rybnik — Księgarnia nr 162, Rynek 1
- 41-200 Sosnowiec — Księgarnia nr 181, ul. Zwycięstwa 7
- 41-800 Zabrze — Księgarnia nr 230, ul. Wolności 288
- 90-901 Warszawa — Ośrodek Rozpowszechniania Wydawnictw Naukowych PAN —
Pałac Kultury i Nauki

Wszystkie wydawnictwa naukowe i dydaktyczne zamawiać można poprzez Składnicę Księgarską w Warszawie, ul. Mazowiecka 9.