



Janusz Jurczak

KONDENSACJA OPTYCZNIE CZYNNYCH ESTRÓW KWASU

GLIOKSALOWEGO Z 1-ALKOKSYBUTADIENAMI-1,3

A-21-6,

K-C-125

K-K-219

K-C-119

Praca przedstawiona Radzie Naukowej  
Instytutu Chemii Organicznej  
Polskiej Akademii Nauk  
celem uzyskania stopnia doktora  
nauk chemicznych  
Promotor: Doc.dr habil. Aleksander Zamojski

u

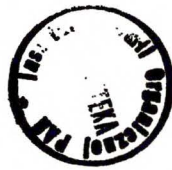
Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.36/1970



50000000124381

Warszawa 1970 r.



B. Drg. 36/70

Praca niniejsza została wykonana w latach 1966-1970 w Zakładzie Syntezy Związków Naturalnych Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk.

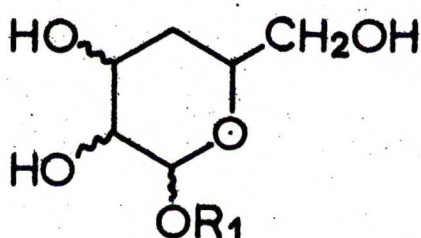
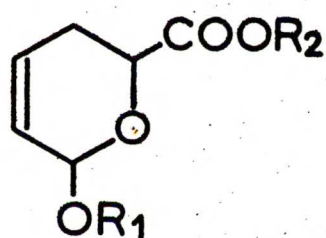
Wyniki badań opisanych w pracy zostały częściowo opublikowane [Roczniki Chem., 42, 255 /1968/; 42, 2045 /1968/; 43, 1459 /1969/; Org.Magn.Resonance, 2, 55 /1970/].

Promotorowi Docentowi dr habil. Aleksandrowi Zamojskiemu wyrażam swoją głęboką wdzięczność za wszechstronną opiekę naukową oraz twórczą i życzliwą krytykę otrzymanych rezultatów.

WSTĘP .....	1
I. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA	
1. Stereochemia reakcji Dielsa-Aldera .....	4
1.1. Wprowadzenie .....	4
1.2. Wpływ przestrzenny podstawników na szybkość reakcji, równowagę substraty-addukt i orientacji dienofila względem dienu .....	6
1.3. Konformacja dienów .....	7
1.4. Zasada "cis" .....	9
1.5. Reguła addycji endo .....	11
1.6. Przestrzenna kontrola podejścia .....	16
2. Synteza asymetryczna .....	18
2.1. Wprowadzenie .....	18
2.2. Synteza asymetryczna w reakcjach addycji do grupy karbonylowej .....	20
2.3. Asymetryczna synteza dienowa .....	27
II. BADANIA WŁASNE	
1. Stereochemia kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z estrami kwasu glioksalowego .....	35
1.1. Izomeria cis,trans 1-alkoksybutadienów-1,3...	35
1.2. Kondensacje trans-1-metoksybutadienu-1,3 z estrami kwasu glioksalowego .....	40
2. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego .....	45
2.1. Synteza optycznie czynnych estrów kwasu glioksalowego .....	45
2.2. Optycznie czynne estry kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6: synteza, własności i dane spektralne .....	49
2.3. Degradacja optycznie czynnych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6 do kwasu jabłkowego .....	57
3. Wyniki asymetrycznej kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego .....	65
3.1. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej .....	66
3.2. Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej....	66
3.3. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym bez rozpuszczalnika w zakresie temperatur od -20°C do 150°C.....	69
3.4. Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym w różnych rozpuszczalnikach w temperaturze pokojowej .....	73

3.5. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glio- ksalowego w benzenie w temperaturze pokojowej .....	73
4. Dyskusja wyników .....	78
5. Uwagi końcowe .....	88
III. CZĘŚĆ DOSWIADCZALNA.....	89
LITERATURA CYTOWANA .....	101

Od kilku lat przedmiotem badań prowadzonych w Zakładzie Syntezy Związków Naturalnych Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk są estry kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6 /I/<sup>1</sup>. Związki te, łatwo dostępne na drodze kondensacji Dielsa-Aldera pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a estrami kwasu glioksalowego, budzą zainteresowanie jako substancje wyjściowe do pełnej syntezy cukrów prostych. Widocznym jest, że redukcja grupy estrowej do hydroksymetylowej oraz hydroksylacja podwójnego wiązania powinny doprowadzić do stereoisomerycznych alkilodezoksyheksopiranozydów /w danym przypadku 4-dezoksy pochodnych III/.



I  $R_1, R_2 = \text{alkile}$

III  $R_1 = \text{alkil}$

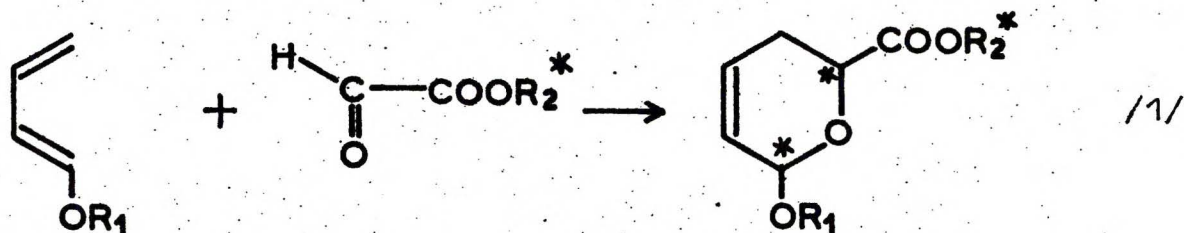
II  $R_1 = \text{alkil}, R_2 = \text{H}$

Estry I stwarzają także możliwość otrzymania szeregu innych związków cukrowych np. 4,6-dwudezoksycukrów /via redukcja grupy estrowej do metylowej/; amino-, alkoksycukrów /poprzez epoksydy/ itp. Istotnie wykazano<sup>2,3</sup>, że wychodząc z estrów I, możliwym było otrzymanie szeregu monosacharydów z dobrymi wydajnościami w postaci czystych diastereoizomerów.

Cukry otrzymane tą drogą stanowiły, z oczywistych powodów, mieszaniny racemiczne. Z uwagi na występowanie w przyrodzie wszystkich substancji cukrowych w postaci optycznie czynnej, zrodziła

się myśl otrzymania związków typu I w postaci enancjomerów, aby przemiany prowadzące do cukrów mogły być realizowane na obiektach optycznie aktywnych. Jedną z dróg prowadzących do enancjomerycznych postaci estrów I mogło być rozdzielenie racemicznego kwasu II poprzez sole z optycznie czynnymi zasadami i ponowną estryfikację. Kwasy II okazały się związkami mało stabilnymi<sup>4</sup>, co spowodowało rezygnację z tej drogi.

Atrakcyjną możliwością otrzymania związków I w postaci optycznie czynnej wydawała się asymetryczna kondensacja pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a estrami kwasu glioksalowego. Usztywniony stan przejściowy reakcji Dielsa-Aldera<sup>5</sup> pozwalał oczekiwać wysokich wydajności optycznych syntezy asymetrycznej. Czynność optyczna powinna indukować się przy atomach C-2 i C-6 pierścienia dwuhdropiranowego, a więc przy atomach, które po przemianach prowadzących do związku cukrowego stają się atomami C-1, czyli anome-rycznym i C-5, czyli określającym przynależność do szeregu konfi-guracyjnego. Spośród dwu możliwości ulokowania centrum asymetry-zującego: w rodniku alkoksylowym dienu bądź w reszcie alkoholo-wej estru, wybór padł na tę drugą, ze względu na spodziewaną łat-wiejszą dostępność optycznie czynnych estrów kwasu glioksalowego.



Zbadanie reakcji przedstawionej schematem 1 było interesujące również i z tego powodu, że dotychczasowe wiadomości na temat



asymetrycznej kondensacji Dielsa-Aldera są nader skromne. Do chwili obecnej ukazało się zaledwie pięć prac i komunikatów z tego zakresu, zawierających przy tym wiele niejasności interpretacyjnych.

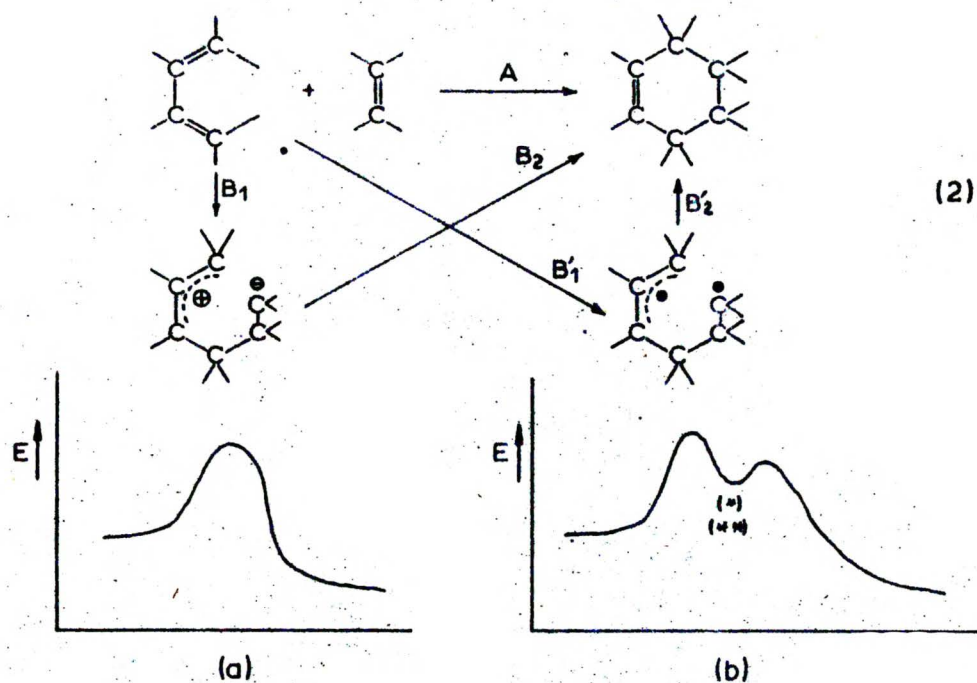
W niniejszej pracy przedstawiono rezultaty badań nad kondensacją 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego. Badana kondensacja charakteryzowała się niskimi wydajnościami optycznymi /maksimum 13%/, nie prowadziła więc do produktów o wysokim stopniu czystości optycznej. Uzyskane dane pozwoliły jednak na wyjaśnienie wpływu szeregu czynników na przebieg reakcji i w konsekwencji umożliwiły zaproponowanie przestrzennego modelu stanu przejściowego asymetrycznej kondensacji dienowej prowadzącej do pierścienia heterocyklicznego.

I. CZĘŚĆ PRZEGLĄDOWA

## 1. STEREOCHEMIA REAKCJI DIELSA-ALDERA

### 1.1. Wprowadzenie

Odkrycie przez Dielsa i Aldera<sup>6</sup> w 1928 roku reakcji sprzężonych dienów z układami zawierającymi podwójne wiązanie węgiel-węgiel, prowadzącej do związków cyklicznych, zapoczątkowało lawinę badań, które rozwinęły tę gałąź syntezy organicznej w sposób niezwykle szeroki. Tak burzliwy rozwój ma uzasadnienie z jednej strony w ogromnych zastosowaniach preparatywnych syntezy dienowej, z drugiej natomiast w ciekawych teoretycznie problemach związanych z przebiegiem reakcji. Ukoronowaniem badań jakiegokolwiek reakcji jest podanie mechanizmu jej przebiegu. Mimo czterdziestu z górą lat intensywnych badań nie osiągnięto jednoznacznego obrazu mechanizmu reakcji Dielsa-Aldera. Fakt ten należy przypisać bardzo skomplikowanemu zespołowi czynników działających na reagenty w momencie reakcji. Synteza dienowa jest jednym z przykładów cykloaddycji, w wyniku której z dwu komponentów: dienu i dienofila powstaje związek pierścieniowy - addukt - w ten sposób, że pomiędzy reagentami tworzą się dwa nowe wiązania  $\sigma$ , kosztem wiązań  $\pi$ . Nowe wiązania mogą powstać równoległe /synchronicznie/ w ramach mechanizmu wielocentrowego, co oznacza reakcję jednostopniową /schemat 2, droga A/. Profil energetyczny dla tego przypadku posiada tylko jedno maksimum odzwierciedlające energię aktywacji /rys. 1a/. Istnieje także druga możliwość, która zakłada, że nowe wiązania tworzą się kolejno w dwu etapach /schemat 2, droga B/, czego odbiciem są dwa maksima energii aktywacji na wykresie /rys. 1b/<sup>7</sup>.



Rys. 1. Profile energetyczne dla reakcji jednostopniowej /a/ oraz dwustopniowej /b/.

(\*) - stan pośredni w postaci wewnętrznego jonu dwubiegunowego /"zwitterion"/

(\*\*) - stan pośredni w postaci dwurodnika

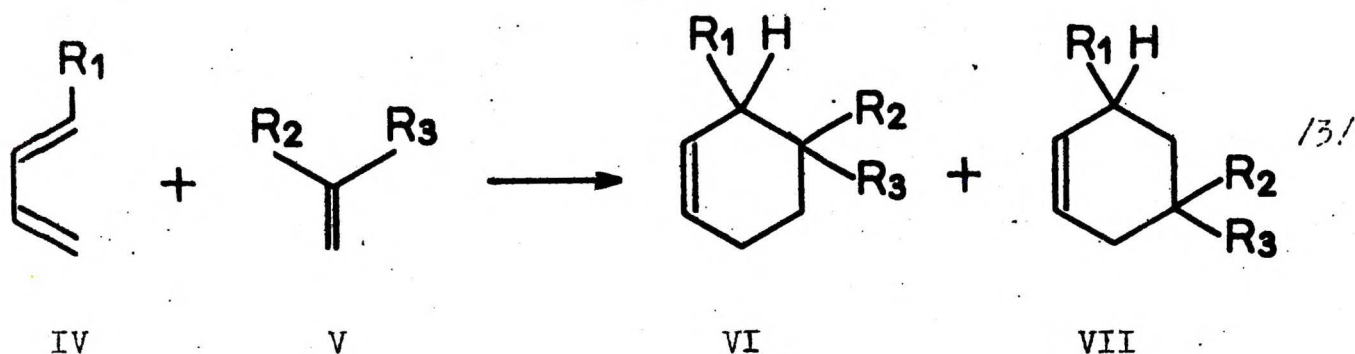
W świetle ostatnich teoretycznych prac Woodwarda i Hoffmanna<sup>3</sup>, wydaje się, że więcej danych przemawia za mechanizmem dwuetapowym. Szerokie i wnikliwe stereochemiczne badania syntezy dienowej oraz wnioski z nich płynące, stanowią bardzo ważne elementy poznania istoty omawianej reakcji. Szczegółowy przegląd prac nad stereochemią reakcji Dielsa-Aldera znajduje się w monograficznych opracowaniach Sauera<sup>7</sup> oraz Martina i Hilla<sup>9</sup>. Poniżej przedstawiam zasadnicze elementy stereochemii reakcji dienowej.

## 1.2. Wpływ przestrzenny podstawników na szybkość reakcji, równowagę substraty - addukt oraz na orientację dienofila względem dienu.

Już powierzchowna analiza reakcji Dielsa-Aldera prowadzi do wniosku, że szybkość reakcji zależy od podstawników /ich rodzaju i wielkości/ z jakimi związane są reagenty - dien i dienofil. W pierwszym momencie addycji tworzy się luźny kompleks, w którym dien i dienofil leżą w płaszczyznach równoległych. Łatwość tworzenia się kompleksu zależy w poważnym stopniu od przestrzennych wymagań podstawników addendów. Jeżeli w jednej z reagujących ze sobą cząsteczek - dienu lub dienofilu - obecny jest duży objętościowo podstawnik, to może on zaburzyć planarność cząsteczki. Pociąga to często za sobą hamowanie powstawania kompleksu. Wpływ dużego podstawnika ma większe znaczenie w dienofilu niż w dienu, np. długie łańcuchy w dienofilach działają silnie hamująco w reakcji Dielsa-Aldera.

Synteza dienowa jest reakcją odwracalną, np. pod wpływem podwyższonej temperatury addukty mogą ulegać dysocjacji na komponenty czyli rozpadowi retrodienowemu<sup>10</sup>. Jednym z czynników wpływających na położenie równowagi substraty - addukt jest wielkość podstawników związanych z dienu lub dienofilem. Równowaga reakcji Dielsa-Aldera jest przesunięta w kierunku produktu wtedy, gdy w powstającym addukcie podstawniki dienu lub dienofila nie stwarzają zbyt dużych przeszkód przestrzennych. W przypadku, gdy duże podstawniki /np. izopropyl, III-rzędowy butyl/ nie mogą, ze względów przestrzennych, "ułożyć się" w addukcie - równowaga przesunięta jest na korzyść substratów<sup>9,10</sup>. Wymagania przestrzenne podstawników związanych z substratami mogą wpływać także na

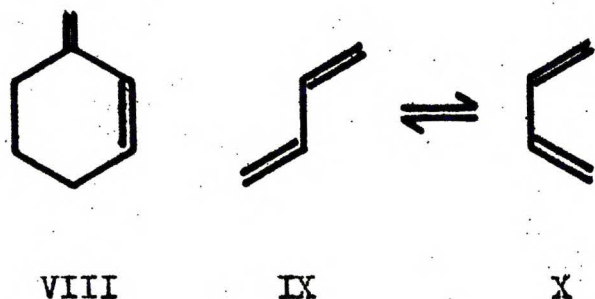
strukturalną orientację dienu względem dienofila, co prowadzi do dwu możliwych izomerów położeniowych adduktu, z których tylko jeden jest preferowany wpływem elektronowym. Schemat 3 przedstawia reakcję dienu IV o podstawniku  $R_1 = \text{CH}_3$  z dienofilem V, w którym  $R_2 = \text{H}$ ,  $R_3 = \text{COOCH}_3$ .



W wyniku reakcji prowadzonej w temperaturze  $200^\circ\text{C}$  otrzymuje się mieszaninę produktów, w której stosunek izomerów VI : VII wynosił 6,8 : 1,0. Użycie do reakcji /3/ dienów o większych podstawnikach  $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  powodowało wzrost zawartości izomeru VII. Podobne zwiększenie ilości izomeru VII obserwowano w produktach reakcji dienu IV -  $R_1 = \text{C}(\text{CH}_3)_3$  - z dienofilami V o różnych objętościowo podstawnikach  $R_2$  /gdy  $R_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ , izomer VII powstawał w większej ilości niż w przypadku gdy  $R_2 = \text{CH}_3$ /<sup>7</sup>.

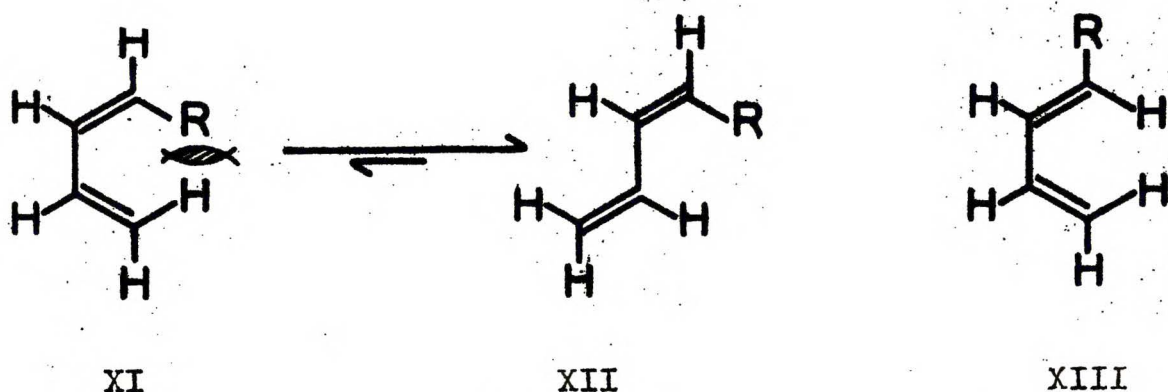
### 1.3. Konformacja dienów

Łatwość z jaką cykliczne, sprzężone dieny /np. cyklopentadien, cykloheksadien-1,3/ wstępują w reakcję Dielsa-Aldera ugruntowała pogląd, że cisoidowe ułożenie obu wiązań podwójnych dienu ma istotne znaczenie dla przebiegu syntezy. Pogląd ten poparty jest faktem, że sprzężone dieny z utrwaloną konformacją transoidową /np. VIII/ nie reagują z dienofilami według schematu reakcji Dielsa-Aldera.



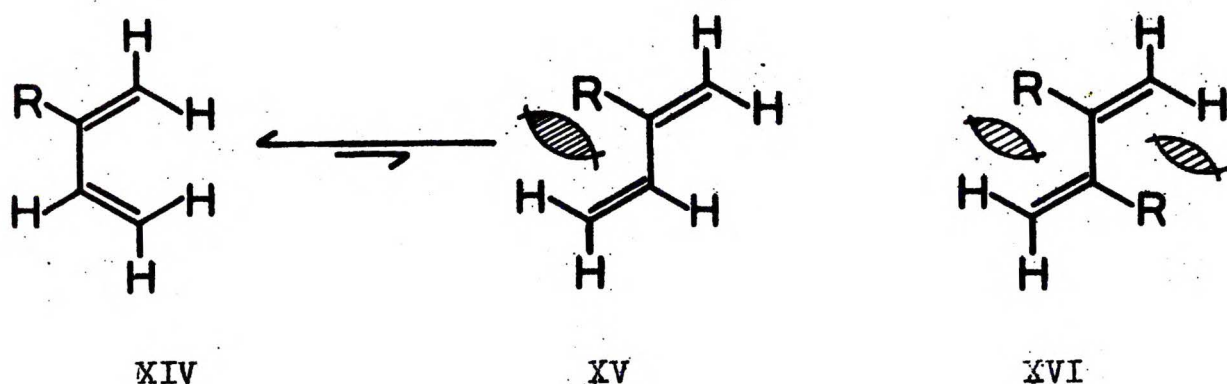
Dieny łańcuchowe znajdują się w równowadze konformacyjnej  $IX \rightleftharpoons X$ . Na podstawie wyżej przedstawionych faktów dotyczących dienów cyklicznych panuje ogólnie uznawany pogląd, że dieny łańcuchowe wstępują w reakcję Dielsa-Aldera tylko w konformacji cisoidowej  $\Delta$ .

Rozpatrzmy teraz wpływ położenia podstawnika w 1-podstawionym dienie łańcuchowym: w cis-1-podstawionym butadienie XI występuje bezwiazaniowe oddziaływanie pomiędzy podstawnikiem R a jednym z atomów wodoru z końcowej grupy metylenowej, co utrudnia, lub - w krańcowym przypadku - uniemożliwia osiągnięcie przez dien konformacji cisoidowej /równowaga jest przesunięta na korzyść konformacji transoidowej XII/.



Przeszkody tego typu nie występują w trans-1-podstawionym butadienie XIII, wobec czego może on przyjmować wymaganą konforma-

cję cisoidową. Trans-1-podstawione butadieny reagują z dienofilami znacznie szybciej w porównaniu z izomerami cis. W przeciwieństwie do cis-1-podstawionych, butadieny mające podstawnik w położeniu 2 łatwiej osiągają konformację cisoidową XIV, ze względu na bezwiązańowe oddziaływania  $R \leftrightarrow H$  w konformacji transoidowej XV.



Z kolei obecność dużych podstawników R w 2,3-dwupodstawionym butadienie XVI uniemożliwia osiągnięcie planarnej konformacji cisoidowej i dieny o takiej budowie np. 2,3-dwu-t-butylobutadien, nie wstępują w reakcję z dienofilami.

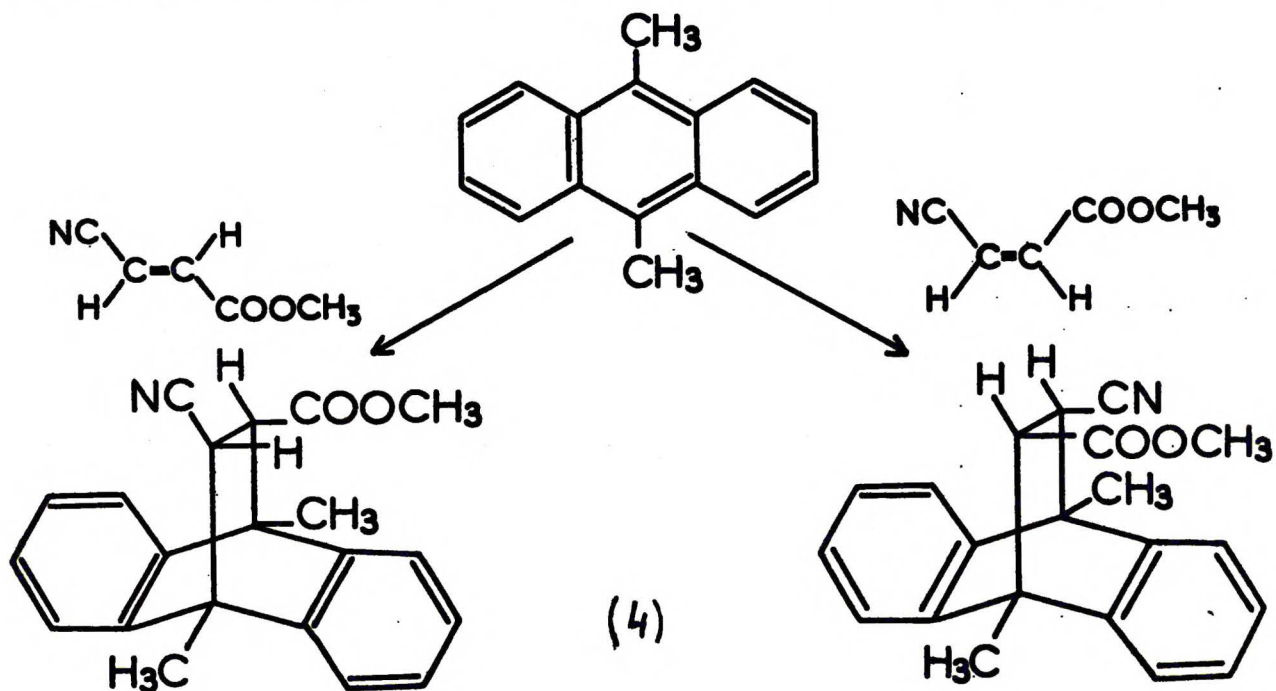
#### 1.4. Zasada "cis"

Alder i Stein<sup>11</sup> sformułowali w oparciu o dane doświadczalne, zasadę zachowania konfiguracji podstawników związanych z dienem i dienofilem w powstającym addukcie. Nazwano ją zasadą "cis". Woodward i Katz<sup>5</sup> tłumaczą przebieg syntezy dienowej zgodny z zasadą "cis", usztywnionym stanem przejściowym reakcji. Dien i dienofil łączą się w stanie przejściowym dzięki utworzeniu częściowych wiązań usztywnionych działaniem przyciągających sił drugiego rodzaju /elektrostatycznych, elektrodynamicznych/. Konformacyjna jednorodność otoczenia nowo powstającego wiązania określona jest

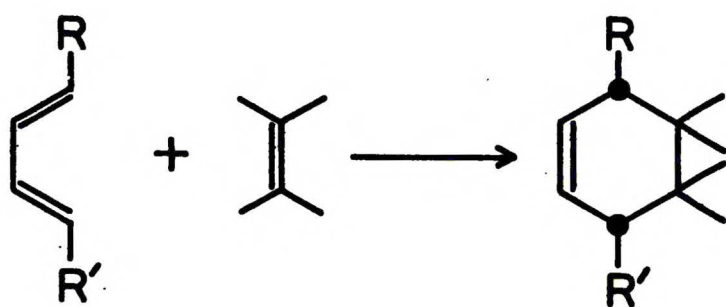


przez siły przyciągające drugiego rodzaju pochodzące od elektronów nie zaangażowanych w tworzenie wiązań w stanie przejściowym.

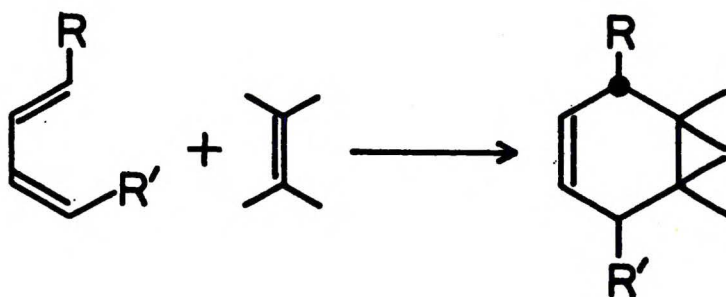
Przykładem zachowania uporządkowania ligandów dienofila w addukcie są reakcje izomerycznych estrów kwasu  $\alpha$ -cyjanoakrylowego z 9,10-dwumetyloantracenenem<sup>12</sup>, przedstawione na schemacie 4.



Ilustracją zachowania względnych konfiguracji podstawników dienu w addukcie mogą być przedstawione niżej schematy /5/ i /6/:



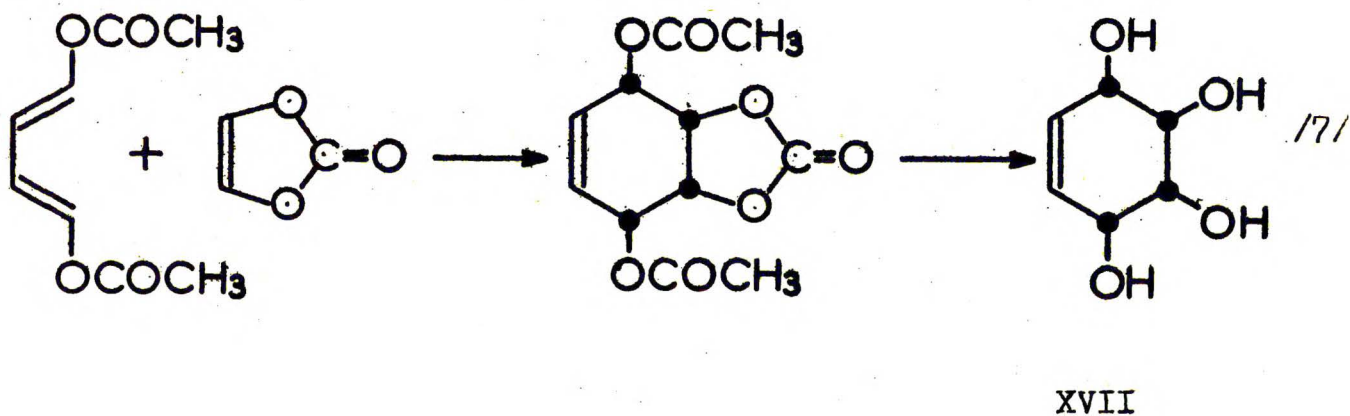
/5/



/6/

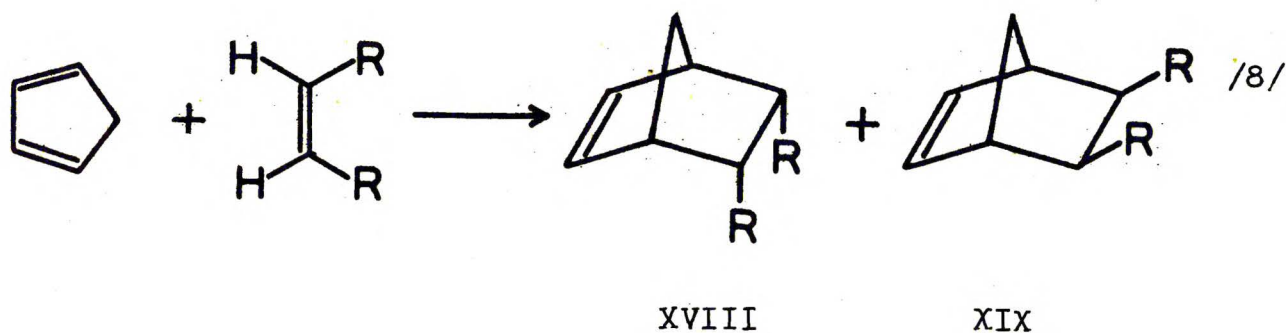
Daniels i Reseman<sup>13</sup> badając kondensacje azodwukarboksyłanu dwumetyłowego z trans, trans-1,4-dwupodstawionymi butadienami, stwierdzili, że zgodnie z oczekiwaniem reakcje Dielsa-Aldera z heterodienofilami podlegają także zasadzie "cis".

Fakt, że zasadę zachowania konfiguracji spełniają w reakcji Dielsa-Aldera zarówno dien jak i dienofil, został wykorzystany do szeregu stereospecyficznych syntez. Klasycznym przykładem jest przeprowadzona przez Criegee i Bechera<sup>14</sup> synteza 3,4,5,6-cykloheksenotetraolu XVII o wszystkich podstawnikach cis /"konduřitol D"/ - schemat 7.



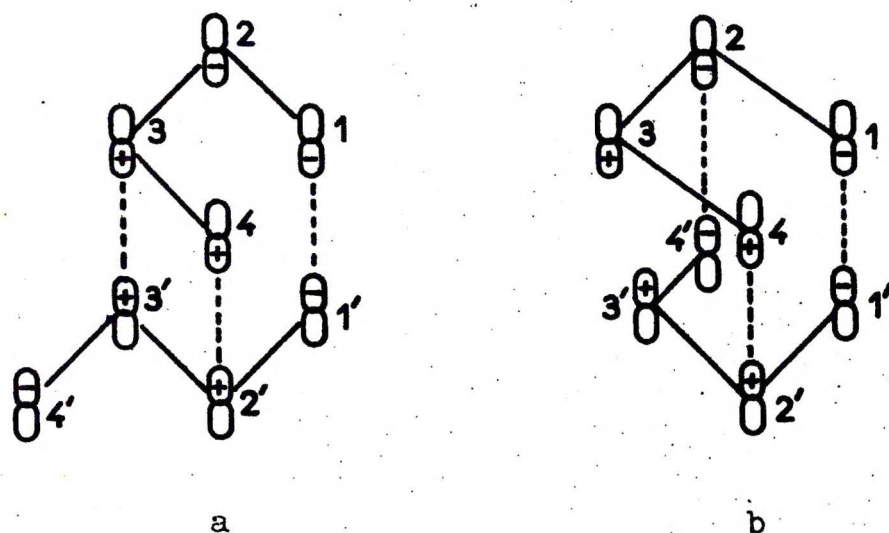
### 1.5. Reguła addycji endo

Alder i Stein badali reakcje addycji monopodstawionych oraz cis-1,2-dwupodstawionych dienofilów do cyklopentadienu. W wyniku otrzymywali w każdej z reakcji dwa addukty: endo XVIII oraz egzo XIX /schemat 8/.



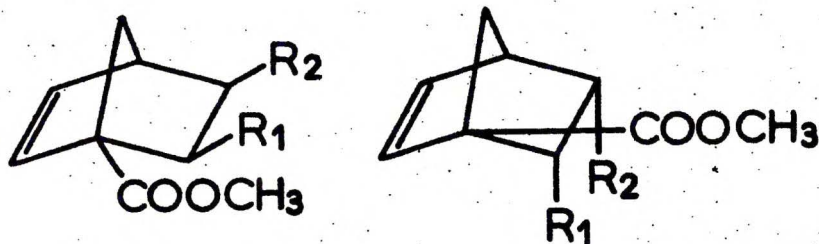
We wszystkich przypadkach dominującym produktem addycji był addukt endo. W oparciu o te wyniki, Alder i Stein sformułowali regułę addycji endo - regułę "maksymalnego zagęszczenia centrów nienasyconych"<sup>11</sup>. Reguła ta może być stosowana tylko do reakcji, w wyniku których powstają produkty o składzie kontrolowanym kinetycznie. Przeprowadzono szereg badań nad sprawdzeniem wielu aspektów tej reguły w addycji różnorodnych dienofilów do cyklicznych dienów. Stockman<sup>15</sup> wykazał, że w reakcji cyklopentadienu z bezwodnikiem maleinowym otrzymuje się niemal wyłącznie addukt endo / >98,5%/. Także inni autorzy<sup>12,16</sup> stwierdzili przewagę izomeru endo w produktach reakcji cyklopentadienu lub cykloheksadienu-1,3 z dienofilami. Fakt stosowania się reakcji do reguły Aldera tłumaczono tym, że przyciągające oddziaływania pomiędzy reagującymi partnerami są silniejsze w stanie przejściowym addycji endo w porównaniu z oddziaływaniami w stanie przejściowym addycji egzo. Hoffmann i Woodward<sup>17</sup> tłumaczyli preferencję addycji endo podczas termicznej dimeryzacji butadienu występowaniem oddziaływań drugiego rodzaju pomiędzy atomami 3 i 3' /rys. 2a/. Ostatnio Salem<sup>18</sup> stwierdził na podstawie dokładniejszych obliczeń, że w stanie przejściowym syntezy dienowej oddziaływanie 3-3' nie powinno mieć znaczenia jako słabo odpychające, natomiast powinno wystąpić oddziaływanie przyciągające 2-4' /rys. 2b/.

Przewidywania Salema okazały się zgodne z doświadczalnymi wynikami Cárdenasa<sup>19</sup>, który wykazał, że szybkości kondensacji szóstoclorocyklopentadienu z dienofilami o układzie cisoidowym /umożliwiającym oddziaływanie 2-4'/ są większe niż z dienofilami transoidowymi.



Rys. 2. Proponowane stany przejściowe dla reakcji dimeryzacji butadienu: a/ z oddziaływaniem 3-3', b/ z oddziaływaniem 2-4'.

Ostatnio stwierdzono, że addycja egzo dominuje w wielu przypadkach, w których jak się przyjmuje, skład produktów jest kontrolowany kinetycznie<sup>20,21</sup>. Berson i współpracownicy<sup>22</sup> badali reakcje cyklopentadienu z trzema różnymi dienofilami: akrylanem metylu, metakrylanem metylu oraz trans-krotonianem metylu w szeregu rozpuszczalników o zmiennej polarności. Powstające w wyniku reakcji addukty były parami izomerów XXa - XXIa, XXb - XXIb i XXc - XXIc.



XXa  $R_1, R_2=H$

b  $R_1=CH_3, R_2=H$

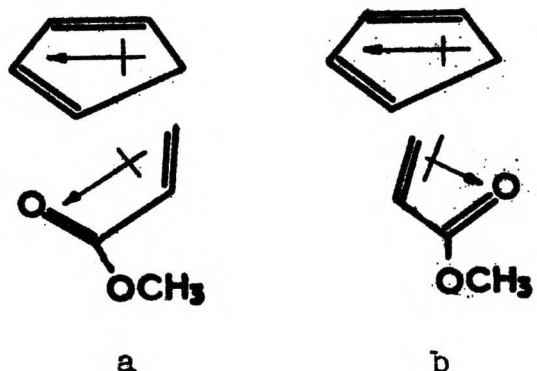
c  $R_1=H, R_2=CH_3$

XXIa  $R_1, R_2=H$

b  $R_1=CH_3, R_2=H$

c  $R_1=H, R_2=CH_3$

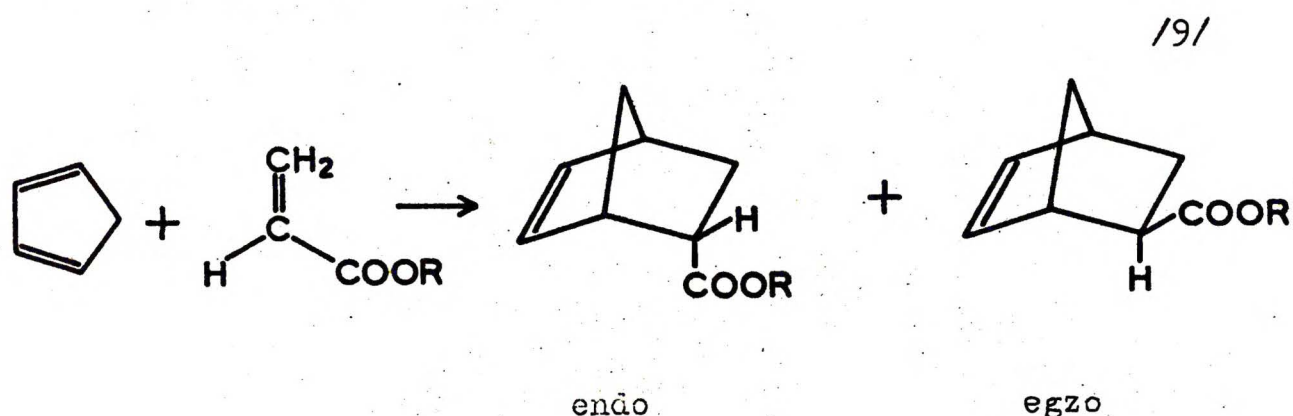
Autorzy stwierdzili, że tworzące się produkty podlegały kontroli kinetycznej, a więc spełniony był warunek stosowalności reguły Aldera. Jednak klasyczna reguła "maksymalnego zagęszczenia centrów nienasyconych" okazała się mało przydatna do określania składu otrzymywanych adduktów. Addycja endo była procesem dominującym w reakcji akrylanu metylu z cyklopentadienem we wszystkich badanych warunkach, przy czym wpływ rozpuszczalników i temperatury na ilościowy skład izomerów był nieduży. Z kolei w reakcji metakrylanu metylu nastąpiło odwrócenie preferencji: we wszystkich przypadkach dominowała addycja egzo. W serii reakcji trans-krotonianu metylu uwidoczniła się szczególnie wyraźnie nieadekwatność klasycznej reguły Aldera. W zależności od użytego rozpuszczalnika i temperatury reakcji autorzy obserwowali przewagę produktu addycji endo lub egzo, przy czym skład izomerów był bliski 1 : 1. Dla wszystkich trzech dienofilów występowała prawidłowość: logarytm stosunku ilościowego produktów addycji endo i egzo wzrastał przy przechodzeniu od rozpuszczalników mniej do bardziej polarnych. Fakt ten autorzy tłumaczyli większą wartością momentu dipolowego stanu przejściowego endo /rys. 3a/ w porównaniu z momentem dipolowym stanu przejściowego egzo /rys. 3b/



Rys. 3. Modele stanów przejściowych dla reakcji cyklopentadienu z akrylanem metylu, a/ addycja endo, b/ addycja egzo.

wnioski Borsona odnośnie wpływu rozpuszczalników, uzupełnione badaniami temperaturowymi prowadzą do znanego uogólnienia, że izomeryczne stany przejściowe posiadają w warunkach reakcji różne energie swobodne. Szybkość tworzenia się obu izomerycznych produktów jest dokładnie proporcjonalna do różnicy tych energii w danych warunkach /polarność rozpuszczalnika, temperatura/.

Kolejnym czynnikiem, którego wpływ na reakcje dienowe śledzi się ostatnio bardzo dokładnie są katalizatory typu kwasów Lewisa. Yates i Eaton<sup>23</sup> stwierdzili, że kwasy Lewisa zwiększają szybkość reakcji Dielsa-Aldera. Spostrzeżenie to potwierdzili i inni autorzy<sup>24</sup>. Lutz i Bailey<sup>25</sup> wykazali, że katalizatory typu kwasów Lewisa nie tylko przyspieszają reakcje dienowe, ale także mają wpływ na proporcje możliwych izomerów strukturalnych w produkcie reakcji pomiędzy niesymetrycznymi dienami a niesymetrycznymi dienofilami. Użycie katalizatora prowadzi do wyraźniejszej przewagi izomeru o maksymalnie rozdzielonych podstawnikach, w porównaniu z reakcją niekatalityczną. Sauer i Kredel<sup>26</sup> zwrócili uwagę na bardzo interesujący i ważny fakt - użycie katalizatorów typu kwasów Lewisa ma duży wpływ na proporcje adduktów endo i egzo. Badali oni reakcje cyklopentadienu z akrylanami metylu oraz R/-/mentylu /schemat 9/; reakcja z akrylanem R/-/mentylu będzie omówiona dokładnie w rozdziale 2.3.



Reakcja przebiegała z wysoką wydajnością, a przeważającym produktem był izomer "endo" /w skali rozpuszczalników o zmiennej polarności - zgodnie z Bersonem<sup>22</sup>/. Przykładowo, dla chlorku metylenu w temperaturze 0°C, stosunek izomerów endo : egzo wynosił około 80 : 20. Przy zastosowaniu katalizatorów /10% molowych eteratów chlorku glinowego lub trójfluorku borowego, chlorków cynowego lub tytanowego/, stosunek ten zmieniał się bardziej na korzyść adduktu endo /95 : 5/. Przy obniżaniu temperatury do -70°C reakcja przebiegała, wobec eteratów chlorku glinowego lub trójfluorku borowego, praktycznie w pełni stereospecyficznie /zaobserwowano mniej niż 1% adduktu egzo/. Wyniki zbieżne z wyżej opisanymi uzyskali także Inukai i Kojima<sup>27</sup>.

W przypadku dienów acyklicznych reguła addycji endo jest spełniona, jeżeli w wyniku reakcji trans-1-mono- lub trans,trans-1,4-dwupodstawionych butadienów z prostymi dienofilami /monopodstawione etyleny/, powstają addukty o wszystkich podstawnikach cis /konfiguracja "all-cis"/. Na odwrót, cis-1-podstawione butadieny tworzą w addycji endo produkty, w których podstawnik dienowy jest w pozycji trans do podstawnika dienofilowego. W literaturze opisanych jest szereg przykładów stosujących się do tej zasady<sup>9</sup>.

#### 1.6. Przestrzenna kontrola podejścia

Dalsza komplikacja w stereochemicznym opisie reakcji Dielsa-Aldera występuje w przypadku, gdy jeden z reagentów /dien lub dienofil/ lub oba mają niesymetryczną budowę. Reagenty niesymetryczne charakteryzują się różną możliwością wzajemnego zbliżenia. Jest rzeczą intuicyjnie oczywistą, że podejście reagentów

do siebie od stron mniej osłoniętych będzie preferowane we wszystkich przypadkach, a wielkość tej preferencji jest funkcją różnic objętościowych podstawników, stanowiących otoczenie centrum reakcyjnego. Dalszymi konsekwencjami tego modelu są: względnie większa trwałość stanu przejściowego o przestrzennie dogodniejszym ułożeniu podstawników addendów i przewaga w produktach reakcji izomeru wywodzącego się z tego stanu przejściowego. Najpewniejszym instrumentem badania przestrzennej kontroli podejścia i jej skutków, jest synteza asymetryczna. Problemy dotyczące indukcji asymetrycznej, ilustrowane przykładami, ze szczególnym uwzględnieniem jej znaczenia w reakcji Dielsa-Aldera zostaną omówione w następnym rozdziale.



## 2. SYNTEZA ASYMETRYCZNA

### 2.1. Wprowadzenie

Kurt Mislow w monografii "Introduction to Stereochemistry"<sup>28</sup> wychodzi z założenia, że sposób opisu różniących się diastereoizomerycznie związków w stanie podstawowym można przenieść na różniące się diastereoizomerycznie stany przejściowe. Dwa diastereoizomeryczne stany przejściowe różnią się więc energiami swobodnymi  $G^\ddagger$  i w konsekwencji stabilnością, co rzutuje na szybkości przemian. Mislow po przeprowadzeniu szczegółowych badań reakcji alkoholizy szeregu bezwodników kwasowych wyróżnił trzy podstawowe typy reakcji podlegające kontroli kinetycznej:

$$\text{Typ 1} \quad \Delta G^\circ = 0 \quad \Delta \Delta G^\ddagger = 0$$

$$\text{Typ 2} \quad \Delta G^\circ = 0 \quad \Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$$

$$\text{Typ 3} \quad \Delta G^\circ \neq 0 \quad \Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$$

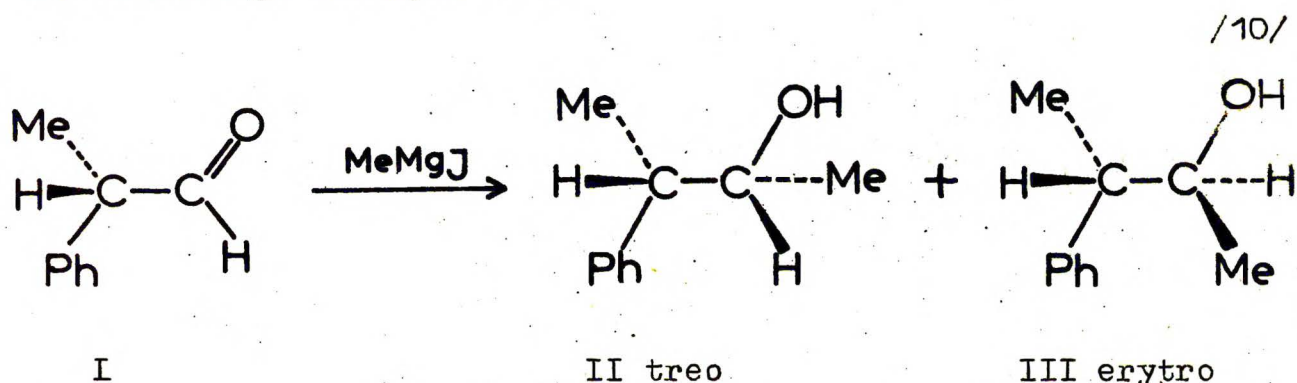
gdzie  $G^\circ$  - energia swobodna stanu podstawowego.

W reakcjach typu 1 substrat jest a/ pojedynczą, niedyssymetryczną substancją lub b/ mieszaniną racemiczną. W obu przypadkach  $\Delta G^\circ = 0$ . Stany przejściowe reakcji omawianego typu mają tę samą energię  $\Delta \Delta G^\ddagger = 0$ , ponieważ są bądź a/ identyczne, bądź b/ enancjomeryczne. Wartość  $\Delta \Delta G^\ddagger = 0$  oznacza, że reakcje z enancjomerykami przebiegają z identyczną szybkością, a więc produkty tych reakcji muszą powstawać w dokładnie tej samej ilości.

W reakcjach typu 2 i 3  $\Delta \Delta G^\ddagger \neq 0$  występują diastereoizomeryczne stany przejściowe, z których jeden tworzy się lub ulega rozpadowi z inną szybkością niż pozostałe. Synteza asymetryczna jest reakcją, w wyniku której powstają w nierównych ilościach nowe ugrupowania dyssymetryczne /np. asymetryczny atom węgla/. Po-

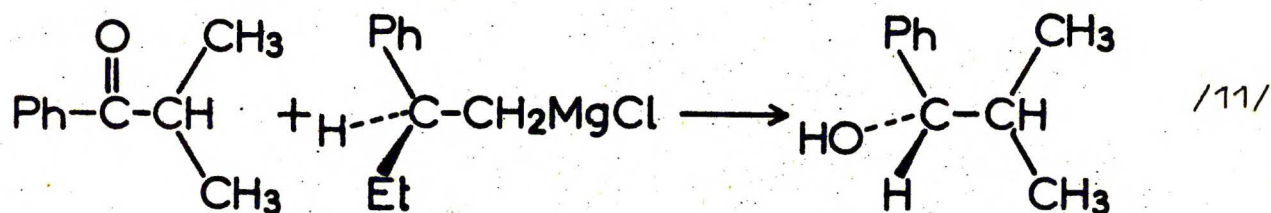
nieważ substraty w syntezie asymetrycznej nie są diastereoizomerami  $\Delta C^{\circ} = 0$ , należy ją zakwalifikować do typu 2 reakcji wg hisłowa.

Jeżeli w cząsteczce wstępującej w reakcję ugrupowanie dyssymetryczne jest już obecne, a drugie ugrupowanie tworzy się w wyniku tej reakcji, to powstaje produkt, będący mieszaniną dwu możliwych diastereoizomerów w stosunku innym niż 1 : 1. Przykładem reakcji tego typu może być addycja jodku metylomagnezowego do chiralnego aldehydu I<sup>29</sup>.



W wyniku reakcji przedstawionej schematem 10 powstają dwa diastereoizomerycznie różne alkohole II i III w proporcji 1 : 2.

Drugą możliwością realizacji syntezy asymetrycznej jest powstawanie enancjomerów w niejednakowych ilościach. Przykładem takiej reakcji jest redukcja ketonu fenyloizopropylowego IV, optycznie czynnym odczynnikiem Grignarda V, otrzymanym z S/+/- 1-chloro-2-fenylobutanu, w wyniku której powstaje S /- / fenyloizopropylometylokarbinol VI z wydajnością optyczną 82%<sup>30</sup> - schemat 11.



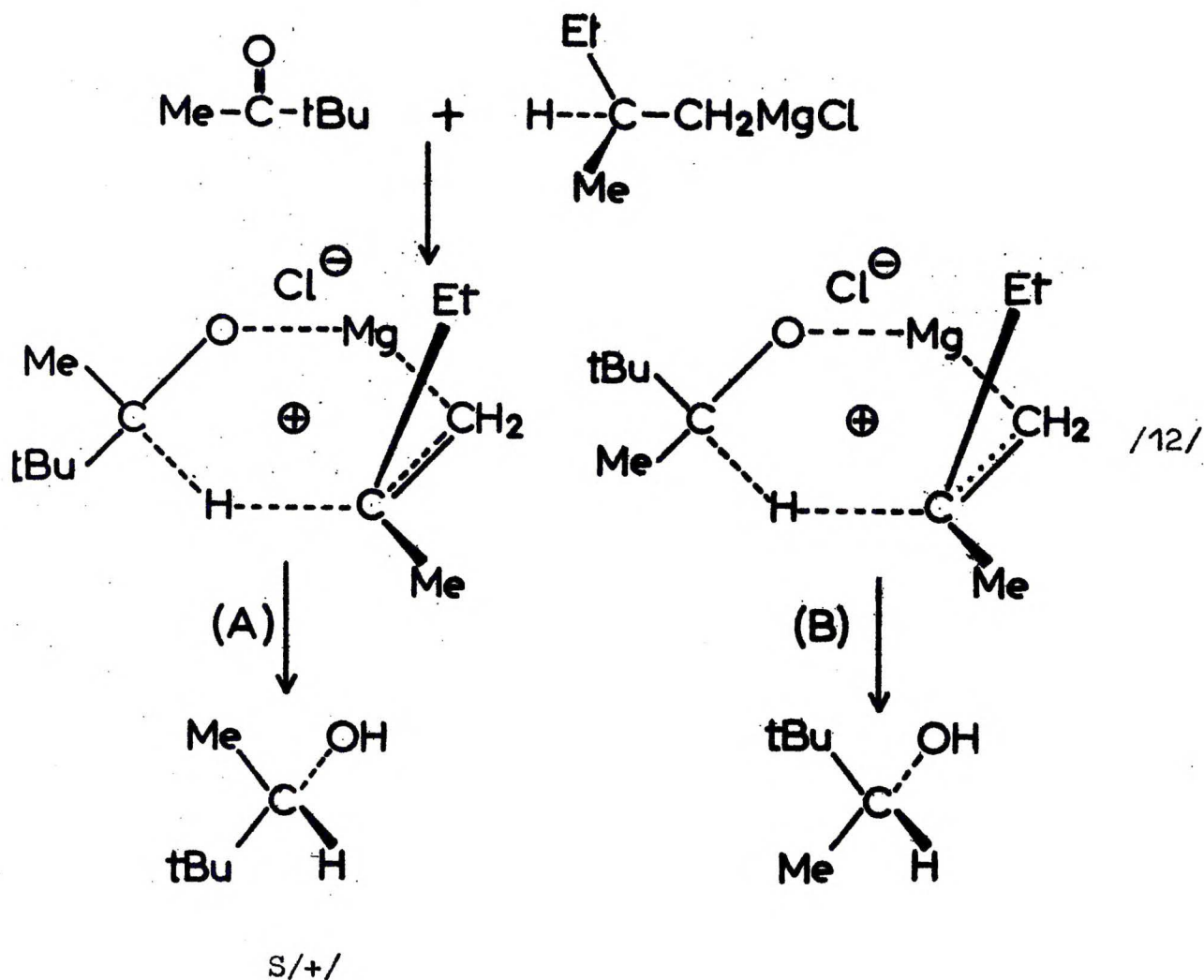
W tym przypadku za powstanie dwu enancjomerów produktu w nierównych ilościach odpowiedzialna jest diastereoizomeryczna natura stanów przejściowych. Tak więc topologiczne różnice pomiędzy diastereoizomerycznymi stanami przejściowymi, przypisywane oddziaływaniom bezwiązaniowym i dipolowym pomiędzy reagentami preferują stereochemicznie korzystniejszy przebieg reakcji.

Zagadnienia syntezy asymetrycznej omówione są szczegółowo w pracach przeglądowych Klabunowskiego<sup>31</sup>, Boyda i McKerveya<sup>32</sup> oraz Mathieu i Weill-Raynala<sup>33</sup>.

## 2.2. Synteza asymetryczna w reakcjach addycji do grupy karbonylowej.

Jedno z pierwszych zastosowań koncepcji przestrzennej kontroli syntezy asymetrycznej dotyczyło badań redukcji związków karbonylowych odczynnikami Grignarda, zawierającymi atomy wodoru w pozycji  $\beta$ . Whitmore<sup>34</sup> zaproponował stan przejściowy, w którym redukcja przebiega poprzez płaską strukturę pierścienia sześciocząłonowego. Na podstawie tego modelu można było przewidzieć, że alkohol otrzymany z redukcji pinakoliny chlorkiem S+/2-metylobutylo-magnezowym, będzie zawierał przewagę S+/ enancjomeru /schemat 12/.

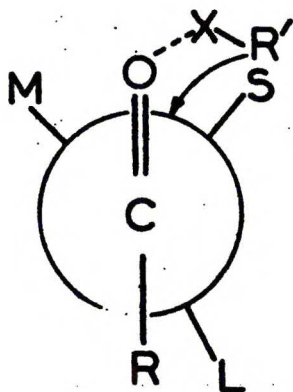
Przewidywanie zostało oparte na podstawie następującego rozumowania: w stanie przejściowym A, w którym grupa t-butyłowa była zorientowana trans w stosunku do grupy etylowej związanej z asymetrycznym atomem węgla odczynnika Grignarda, powinny występować mniejsze oddziaływania bezwiązaniowe niż w stanie przejściowym B /grupy t-butyłowa i etylowa w położeniu cis/. Mosher i współpracownicy<sup>35</sup> stwierdzili, że jeżeli reakcja była prowa-



dzona w temperaturze 20°C, to rzeczywiście powstawał w przewodzie enancjomer wywodzący się ze stanu przejściowego A. Taki przebieg syntezy asymetrycznej był zatem konsekwencją różnicy swobodnych energii diastereoizomerycznych stanów przejściowych, pochodzących od różnic w oddziaływaniach bezwiązańiowych pomiędzy grupami związanymi z atomem węgla  $\beta$  odczynnika Grignarda i z grupą karbonylową ketonu.

Cram i Abd Elhafez<sup>29</sup> sformułowali empiryczną regułą, pozwalającą na przewidywanie, który z diastereoizomerycznych produktów, otrzymywanych w wyniku addycji odczynnika Grignarda do grupy kar-

bonylowej związanej z asymetrycznym atomem, powstanie w przeważ-  
dze. Reguła Crama opiera się na założeniu, że jeżeli asymetrycz-  
ny atom węgla cząsteczką VII, z którym związane są określone gru-  
py: mała /S/, średnia /M/ i duża /L/, jest tak zorientowany prze-  
strzennie, że diastereoizomeryczne strony grupy karbonylowej są  
oskrzydłone przez podstawniki S i M, a wówczas odczynnik R'X  
w reakcji addycji preferuje podejście do grupy karbonylowej od  
strony najmniejszego podstawnika, przy zastrzeżeniu, że reakcja  
nie jest katalizowana i że produkty powstają w procesie kontro-  
lowanym kinetycznie.

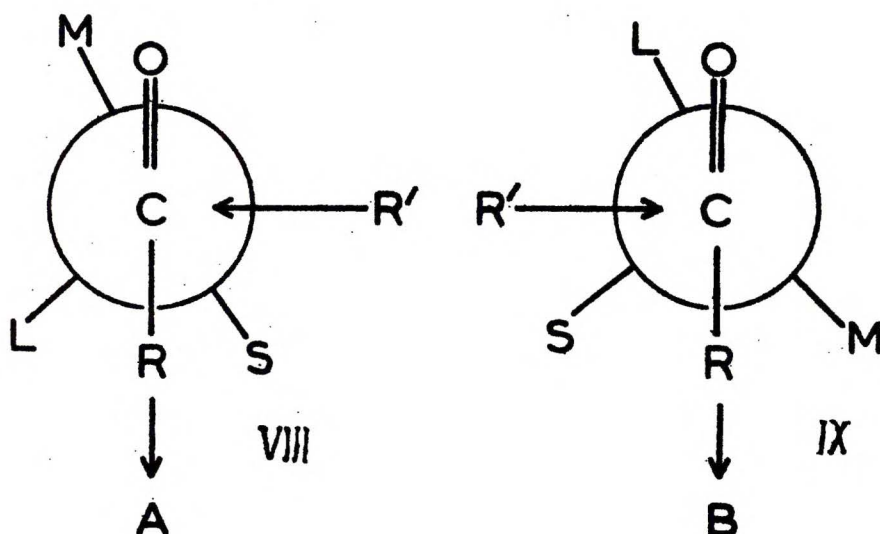


VII

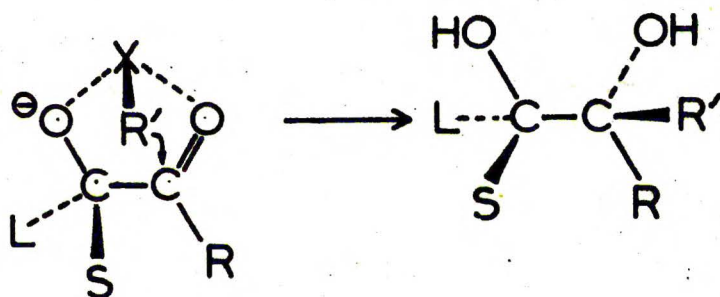
addycja jodku metylomagnezowego do aldehydu I /schemat 10/  
jest dobrą ilustracją reguły Crama. Przedstawiony wyżej model  
przewiduje, że izomer erytro III będzie przeważał w produkcji  
reakcji, jeżeli spełniony jest warunek zmniejszania się efektyw-  
nych wielkości grup związanych z asymetrycznym atomem węgla w sze-  
regu  $Ph > R > H$  /schemat 10/. Wyniki eksperymentalne potwierdziły  
w pełni tę interpretację<sup>29,36</sup>

karabatsos i współpracownicy<sup>37</sup> zwrócili uwagę, że w istocie stabilna konformacja związku karbonylowego w stanie podstawowym odbiega od modelu Crama /VII/ - grupa karbonylowa znajduje się mianowicie w ułożeniu naprzeciwległym /eclipsed/, a reszta R' w naprzemianległym /staggered/. Jednakże, wobec faktu, że energia aktywacji jest duża w porównaniu z barierą energetyczną rotacji dokoła pojedynczego wiązania  $Csp^2 - Csp^3$ , proporcja diastereoizomerycznych produktów jest wyłącznie określana różnicą swobodnych energii pomiędzy dwoma stanami przejściowymi. Karabatsos<sup>38</sup> rozwinął model Crama tak, że możliwe jest ilościowe przewidywanie stereospecyficzności produktów reakcji addycji do grupy karbonylowej. Niezbędne były pewne dodatkowe założenia:

- a/ kolejność grup związanych z asymetrycznym atomem węgla, w stosunku do grupy karbonylowej, jest podobna do tej, jaka występuje w stanie podstawowym aldehydu czy ketonu;
- b/ dwa modele stanów przejściowych VIII i IX kontrolujące produkty, mają grupę wchodzącą R'' usytuowaną od strony małego podstawnika /S/;
- c/ proporcja diastereoizomerycznych produktów A/B odzwierciedla względną wielkość bezwiązaniowych oddziaływań  $M \leftrightarrow O$  w VIII oraz  $L \leftrightarrow O$  w IX.

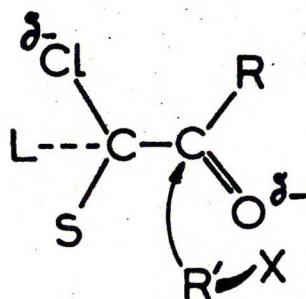


Karabatsos<sup>38</sup> obliczył różnice swobodnych energii  $/G_A^\ddagger - G_B^\ddagger/$ , opierając się wyłącznie na beżwiązaniowych oddziaływaniach  $M \cdots O$  i  $L \cdots O$ , dla wielu reakcji, dla których znane były doświadczalne wartości  $\Delta\Delta G^\ddagger$ , osiągając dobre zgodności. Jedną z głównych wad modelu Karabatsosa jest brak uwzględniania solwatacji stanów przejściowych. Dlatego model ten nie może być używany do stereochemicznego opisu reakcji, których przebieg silnie zależy od rozpuszczalnika. W takich przypadkach pożytecznymi mogą być pierścieniowe modele stanów przejściowych<sup>39</sup>, w których następuje utrwalenie konformacji reagujących substancji /schemat 13/.



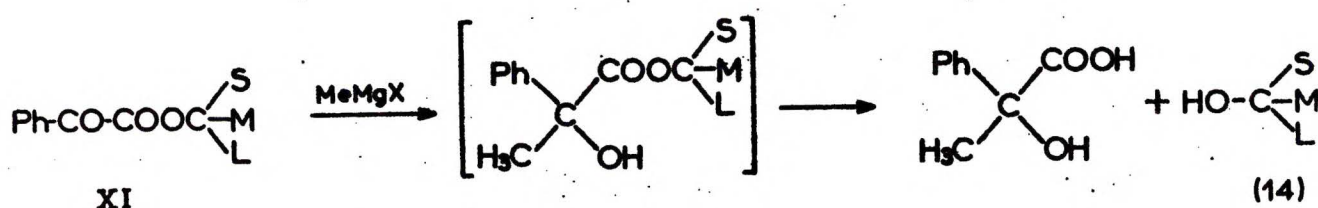
/13/

Do opisu stereochemii addycji odczynników Grignarda oraz alkilowych pochodnych litu do związków  $\alpha$ -chlorokarbonylowych, J.W. Cornforth, R.M. Cornforth i K.K. Mathew<sup>40</sup>, użyli dwubiegowego modelu X.



X

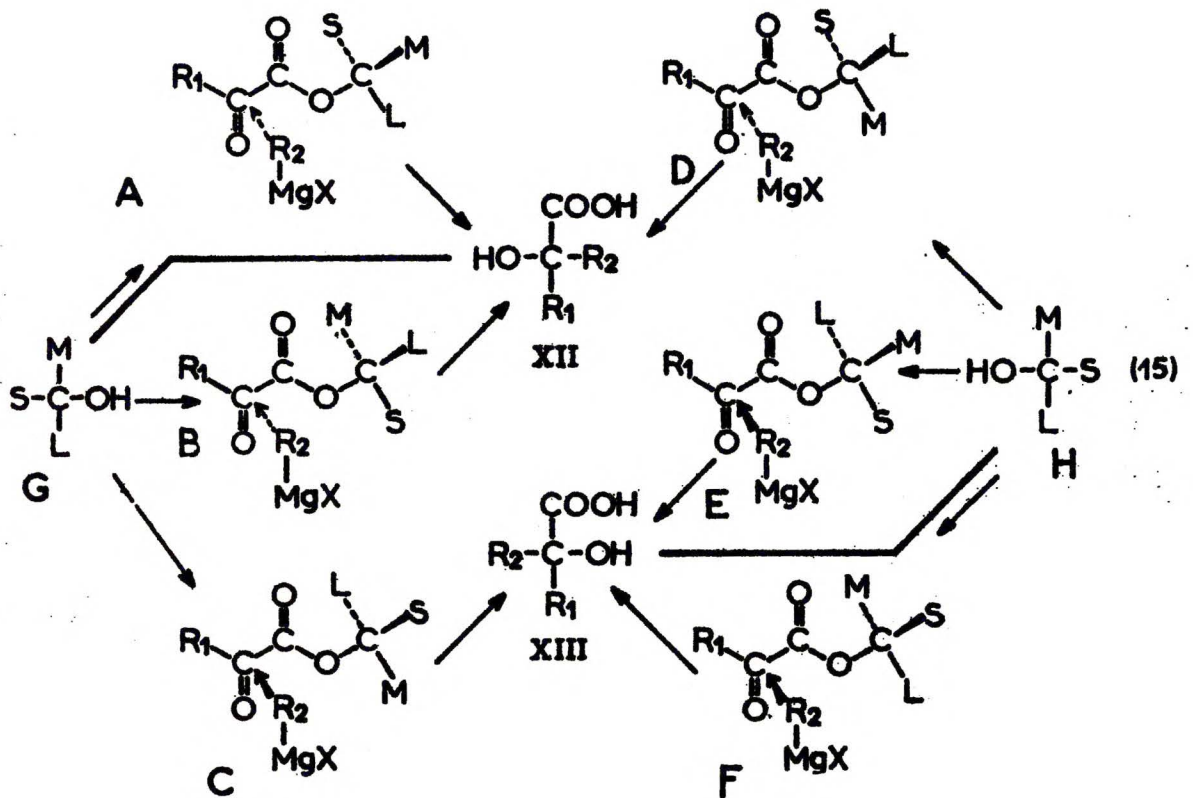
Powyższe rozważania dotyczące układów diastereoizomerycznych znalazły także zastosowanie w reakcjach połączeń, w których grupa karbonylowa oddalona jest od centrum asymetrii. Za przykład może służyć asymetryczna synteza kwasu  $\alpha$ -metylomigdałowego opisana przez McKenzię i Thompsona<sup>41</sup>, a rozszerzona i opracowana teoretycznie przez Preloga<sup>42</sup>. Drogę otrzymywania kwasu  $\alpha$ -metylomigdałowego z estrów kwasu fenyloglioksalowego i halogenków metylomagnezowych przedstawia schemat 14.



W estrze XI istnieje możliwość swobodnego obrotu reszty alkoholowej wokół wiązania O-C, co prowadzi do dwu szeregów stanów przejściowych, których przestrzenne struktury A, B, C, D, E, F przedstawione są na schemacie 15.

Struktury A, B i C wywodzą<sup>sie</sup> od antypodu G optycznie czynnego alkoholu, natomiast D, E i F od antypodu H. Addycja jodku metylomagnezowego ( $R_2 = \text{Me}$ ) przebiega od tej strony podwójnego wiązania grupy karbonylowej od której napotyka mniejsze przeszkody przestrzenne. Zakładając następującą zależność wielkości podstawników:  $\text{S} < \text{M} < \text{L}$  /S oznacza najmniejszy objętościowo podstawnik/, można łatwo zauważyć, że struktury stanów przejściowych A, B i D prowadzą do kwasu  $\alpha$ -metylomigdałowego ( $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ) o konfiguracji XII, podczas gdy formy C, E i F prowadzą do kwasu o kon-





figuracji XIII. Ze schematu 15 wynika, że za konfigurację otrzymywanego kwasu  $\alpha$ -metylonigdałowego odpowiedzialna jest następująco określona struktura: ugrupowanie ketoestrowe leży w jednej płaszczyźnie, obie grupy karbonylowe znajdują się w konformacji transoidowej, w której najmniejsza grupa /S/ jest naprzeciwległa /eclipsed/ w stosunku do grupy ketonowej. Addycja jodku metylomagnezowego zachodzi od strony podstawnika średniego /M/.

Reguła Preloga pozwala przewidzieć konfigurację powstającego w nadmiarze  $\alpha$ -hydroksykwasu, o ile znana jest konfiguracja indukującego czynność optyczną alkoholu i vice versa. Reguła została sprawdzona na szeregu alkoholi prostych oraz pochodnych trójter-

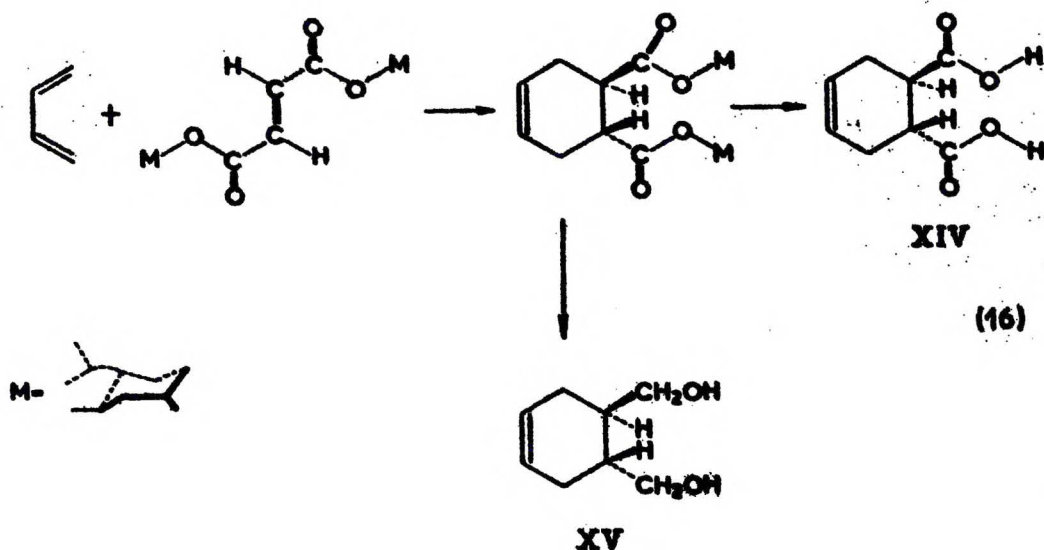
penów, steroidów i monosacharydów<sup>43</sup>. Teoretyczne próby Ugi'ego<sup>44</sup> ujęcia reguł rządzących syntezą asymetryczną nie dały jeszcze zadowalających wyników i wydaje się, że będą kontynuowane.

Przedstawiona w tym rozdziale próba spojrzenia na syntezę asymetryczną, w której jednym z reagentów są  $\alpha$ -ketoestry stanowi jeden z punktów wyjścia do dyskusji wyników własnych asymetrycznej kondensacji Dielsa-Aldera pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego. Drugie zagadnienie, którego znajomość jest niezbędna do dyskusji wyników własnych - to asymetryczna synteza dienowa, której dotychczasowe wyniki omówione będą w następnym rozdziale.

### 2.3. Asymetryczna synteza dienowa.

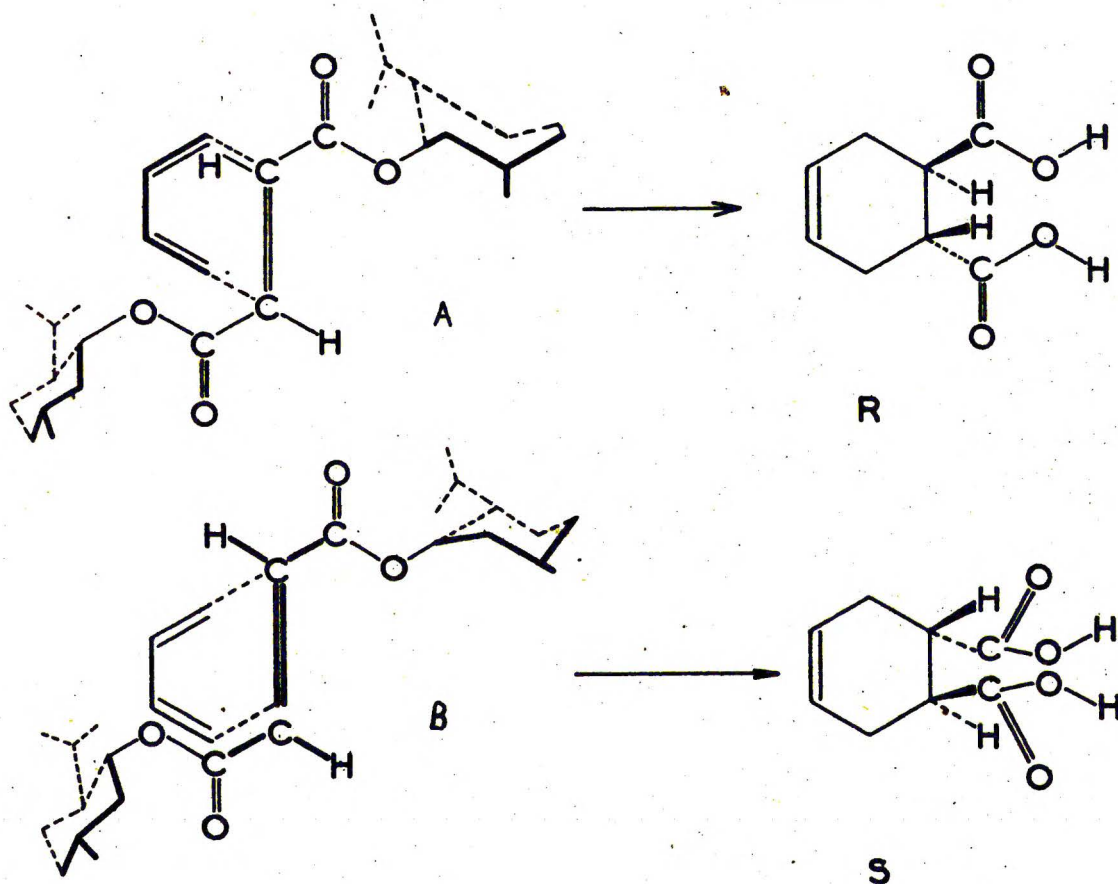
Pierwszą asymetryczną syntezę dienową zrealizowali w 1948 roku Korolew i Mur<sup>45</sup>, prowadząc kondensacje butadienu oraz chloroprenu z fumaranianami mono- i dwumentylowymi w podwyższonych temperaturach. Po hydrolizie estrów autorzy otrzymali odpowiednio prawoskrętny kwas cyklohekseno-4-dwukarboksylowy-1,2 oraz prawoskrętną pochodną tego kwasu zawierającą chlor w pozycji 4, o niskich skręcalnościach optycznych. Walborsky i współpracownicy<sup>46</sup> powtórzyli pracę Korolewa i Mura, rozszerzając ją o badania wpływu katalizatorów na indukcję asymetryczną. Autorzy amerykańscy otrzymali w kondensacji termicznej kwas lewoskrętny XIV. Przeprowadzili oni krytyczną dyskusję wyników swoich poprzedników i zaproponowali stereochemiczny opis reakcji termicznej oraz katalizowanej kwasami Lewisa.

Proces termiczny prowadzony był w temperaturach od 25°C do 180°C w benzenie jako rozpuszczalniku /schemat 16/.



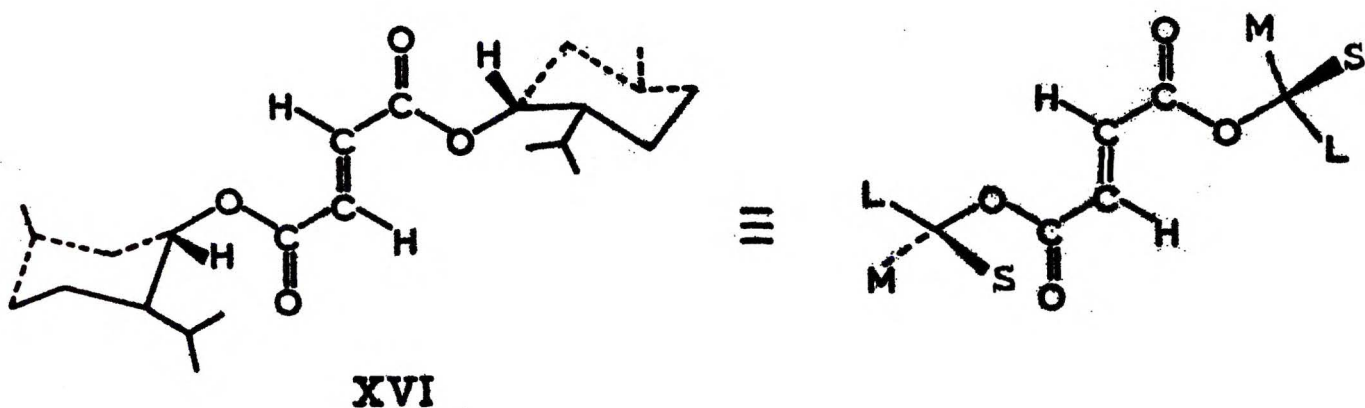
Wydajność optyczną i kierunek indukcji badano, mierząc skręcalność glikolu XV. W reakcji niekatalizowanej w przewodzie powstawał związek XIV o konfiguracji 1R : 2R /lewoskrętny/, a podwyższenie temperatury prowadziło do wzrostu wydajności optycznej /produkt zachowywał konfigurację R/. Czas prowadzenia reakcji wpływał na ogólną wydajność produktu, praktycznie nie zmieniając wydajności optycznej. Wpływ rozpuszczalnika /obok benzenu używano czterochlorku węgla, acetonitrylu oraz kwasu octowego/ na wydajność optyczną był nieznaczny. Wydajności optyczne w procesach niekatalitycznych wahały się pomiędzy 1 a 3%. Gdy kondensację fumaranianu mentylowego z butadienem przeprowadzano w obecności katalizatorów typu kwasów Lewisa / $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  i  $\text{SnCl}_4$ / uzyskano zaskakujące wyniki: addukt posiadał konfigurację absolutną przeciwną w stosunku do otrzymywanych w reakcjach termicznych oraz wydajności optyczne syntezy asymetrycznej były bardzo wysokie /76% dla  $\text{AlCl}_3$ , 75% dla  $\text{SnCl}_4$  oraz 73% dla  $\text{TiCl}_4$ /.

bując interpretować osiągnięte wyniki Walborsky przyjął konformacyjny model Preloga /patrz 2.2/ dla fumaranianu mentylowego oraz koncepcję sztywnego stanu przejściowego reakcji Dielsa-Aldera /schemat 17/.



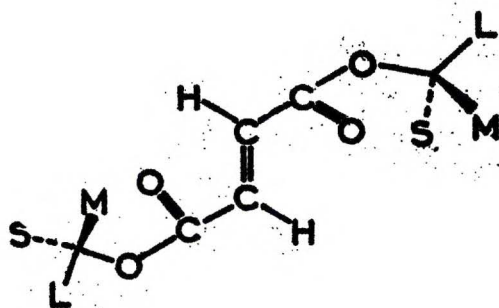
Dienofil i dien zbliżają się do siebie w płaszczyznach równoległych w celu utworzenia wiązań  $\sigma$ . Konsekwencją są dwa możliwe stany przejściowe reakcji: A, w którym dien usytuowany jest nad płaszczyzną dienofila - powstaje ester o konfiguracji 1R : 2R oraz B, w którym dien znajduje się pod płaszczyzną dienofila /tworzy się ester 1S : 2S/. Czynność optyczna produktu jest spowodowana różnicą w łatwości podejścia reagentów do siebie od

jednej względnie drugiej strony. Wystąpienie tej różnicy jest warunkiem pozytywnego wyniku syntezy asymetrycznej w reakcji Dielsa-Aldera. Po szczegółowej analizie autorzy doszli do wniosku, że otrzymane wyniki kondensacji termicznej dają się wytłumaczyć w oparciu o rozszerzenie modelu Preloga na konformację XVI fumaranianu dwumentylowego.



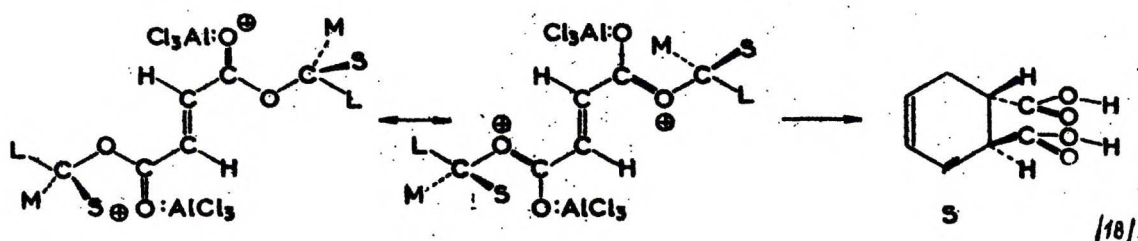
Tak więc dominujący enancjomer tworzy się w wyniku podjęcia dienu do dienofila w płaszczyźnie równoległej, od strony małej grupy /atomu wodoru/. Dienofil znajduje się w konformacji transoidowej, a grupa karbonylowa jest otoczona przez grupy średnią i małą.

W reakcjach katalizowanych kwasami Lewisa wyniki eksperymentalne dawały się wytłumaczyć cisoidową konformacją XVII dienofila.



Autorzy sądzili jednak, że nie ma powodu do oczekiwania dominacji tej konformacji, chyba, że Kwasy Lewisa tworzą w kompleksie przejściowym wiązania z obydwooma karbonyłowymi atomami tlenu i elektronami  $\pi$  podwójnego wiązania. Jest to mało prawdopodobne, aczkolwiek nie może być wykluczone.

Walborsky i współpracownicy zaproponowali alternatywny model stanu przejściowego dla reakcji katalitycznej. Wzięli pod uwagę dwie struktury rezonansowe transoidowej konformacji dienofila, skompleksowanego z dwoma cząsteczkami kwasu Lewisa /na grupie karbonylowej/ - schemat 18.



Model przedstawiony na schemacie 18 prowadził do przewagi dwukwasu o konfiguracji absolutnej 1S : 2S, co pozostawało w zgodzie z wynikami eksperymentalnymi. Przedstawiony tu kompleks dienofila z chlorkiem glinowym charakteryzuje się utrudnioną rotacją wokół pojedynczego wiązania reszta acylowa - atom tlenu, co powinno usztywniać stan przejściowy. Fakt ten tłumaczy wydatne zwiększenie wydajności optycznych reakcji katalizowanych w stosunku do termicznych.

Sauer i Kredel<sup>47</sup> badali indukcję asymetryczną w reakcjach cyklopentadienu z optycznie czynnymi estrami kwasu akrylowego

/patrz schemat 9/. W wyniku tych reakcji powstawały z dobrą wydajnością addukty endo i egzo, będące produktami kontrolowanymi kinetycznie. Do badania indukcji asymetrycznej autorzy używali akrylanów R/-/ mentylu, R/-/ i S/+/ oktylu-2 oraz S/+/ 2,2-dwumetylobutylu-3. Oprócz wpływu centrum asymetryzującego na kierunek i wielkość indukcji, badano także wpływ rozpuszczalników, temperatury i katalizatorów.

Wydajności optyczne reakcji niekatalitycznych były praktycznie niezależne od rodzaju użytego rozpuszczalnika /trójetyloamina, dioksan, 1,2-dwumetoksyetan, aceton, metanol, chlorek metylenu/. Obniżanie temperatury zwiększało nieznacznie wydajność optyczną. Najlepszym centrum indukującym była reszta 2,2-dwumetylobutylu-3 /11%/, następnie R/-/ mentylowa /7,4%/, najgorsze wyniki dawały reszty oktylowe-2 /~4%/. Wydajności optyczne podane w nawiasach dotyczą adduktów endo; w przypadku izomerów egzo wydajności były niższe, przy czym konfiguracja absolutna obu izomerów była jednakowa. Podobnie jak Walborsky, Sauer i Kradel stwierdzili, że kierunek indukcji w reakcjach niekatalizowanych był przeciwny niż wynikałoby z klasycznego modelu Preloga. Badając wpływ katalizatorów, autorzy stwierdzili duży wzrost wydajności optycznych pod wpływem kwasów Lewisa /używano eteratów chlorku glinowego oraz trójfluorku boru/. Ilość katalizatora miała znikomy wpływ na wydajność optyczną reakcji. Dla izomeru endo kierunek indukcji asymetrycznej zależał wyłącznie od absolutnej konfiguracji centrum asymetryzującego; dodatek katalizatora podwyższał znacznie wydajność optyczną, przy czym nie ulegała zmianie konfiguracja w porównaniu z reakcją termiczną.

natomiast w przypadku izomeru egzo podwyższeniu wydajności optycznej pod wpływem katalizatora towarzyszyła zmiana konfiguracji produktu na przeciwną.

Sauer i Kredel zbadali także reakcję fumaranianu dwumentylowego z cyklopentadienem; obserwowali podobnie jak Walborsky, odwrócenie konfiguracji absolutnej produktu reakcji katalitycznej w porównaniu z produktem reakcji niekatalizowanej. Autorzy zanotowali również wystąpienie w tej reakcji zależności kierunku indukcji od rodzaju użytego rozpuszczalnika, lecz nie interpretowali tego faktu.

Równoległe z pracą Sauera i Kredela ukazało się doniesienie Farmera i Hamera<sup>48</sup>, dotyczące także badania indukcji asymetrycznej w kondensacji cyklopentadienu z optycznie czynnymi akrylanami. Autorzy amerykańscy używali akrylanów R/-/ mentylu, S/+/ oktylu-2 oraz S/+/ butylu-2, prowadząc reakcje termiczne oraz katalizowane chlorkiem cynowym. Wyniki Farmera i Hamera były w pełni zgodne z podanymi przez Sauera i Kredela. Rezultaty podobne do wyżej podanych przedstawili ostatnio Červinka i Křiž<sup>49</sup> dla termicznej reakcji cykloheksadienu-1,3 z optycznie czynnymi akrylanami.

Przedstawione wyżej pięć prac stanowi pełny przegląd dotychczasowych badań asymetrycznej syntezy dienowej. W zasadzie badano jeden typ reakcji Dielsa-Aldera - pomiędzy prostymi dienami /butadien, cyklopentadien/ a dienofilami typu estrów  $\alpha, \beta$ -nienasyconych kwasów /akrylany, fumaraniany/. Wydajności optyczne reakcji termicznych były niskie /wahały się od 1 do 11%/. W reakcjach katalizowanych obserwowano bardzo duży wzrost wydajności optycznych, a w niektórych przypadkach odwrócenie kierun-



ku indukcji. We wszystkich syntezach centrum indukujące stanowiły reszty optycznie czynnych alkoholi w estrach, co pozwalało przy interpretacji mechanizmu indukcji korzystać z analogii do optycznie aktywnych fenyloglioksalanów Preloga. W reakcjach prowadzonych bez katalizatorów wszyscy autorzy obserwowali kierunek indukcji przeciwny do oczekiwanego na podstawie przewidywań opartych na konformacyjnym modelu Preloga. Jediną pracą, w której zaproponowano szerszą interpretację uzyskanych rezultatów, jest opublikowany w 1963 roku artykuł Walborsky'ego i współpracowników<sup>46</sup>. Autorzy rozpatrzyli szereg możliwych przestrzennych stanów przejściowych reakcji termicznych oraz katalizowanych kwasami Lewisa, ale żadna z ich propozycji nie była w pełni przekonująca. Próby te najlepiej charakteryzuje ostatnie zdanie z pracy Walborsky'ego: "Należy podkreślić, że przedstawione argumenty mają charakter rozważań wstępnych, lecz mamy nadzieję, że przyszłe badania pozwolą oprzeć je na solidniejszych podstawach". Mimo, że upłynęło od tego czasu już siedem lat, dalsze wyniki nie zostały opublikowane.

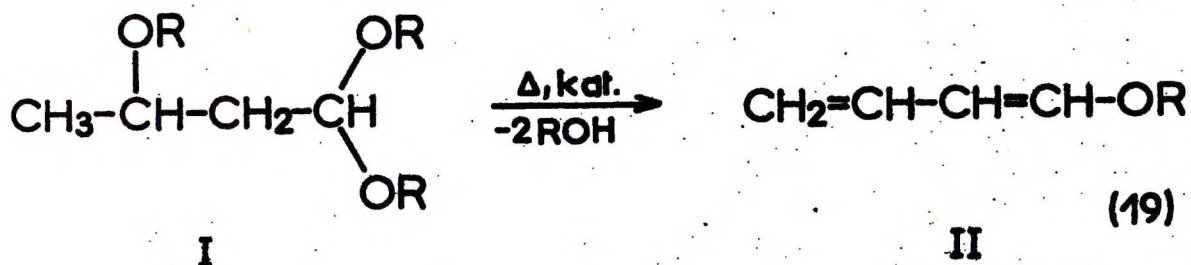
## II. B A D A N I A   W Ł A S N E

# 1. WZGLĘDNY WYKORZYSTANIE 1-ALKOKSYBUTADIENÓW-1,3 Z ESTRAMI W REAKCJI GLIKSALEWICZNEJ

W badaniu asymetrycznej kondensacji pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a estrami kwasu gliksalowego istotną rolę odgrywają parametry stereochemiczne zarówno substratów jak i samej reakcji. W ów dwa komponentów reakcji Dielsa-Aldera - dienów i estrów kwasu gliksalowego - tylko w przypadku dienów wchodzi w grę izomeria geometryczna. W pierwszym rzędzie należało zatem zbadać to zagadnienie. Drugim problemem była kwestia stereochemii samej kondensacji. Jak podałem w części literaturowej, syntezę dienów steruje kilka reguł, decydujących o stopniu stereospecyficzności przebiegu reakcji. Należało więc ustalić w jakiej mierze badana kondensacja stosuje się do ogólnych prawideł.

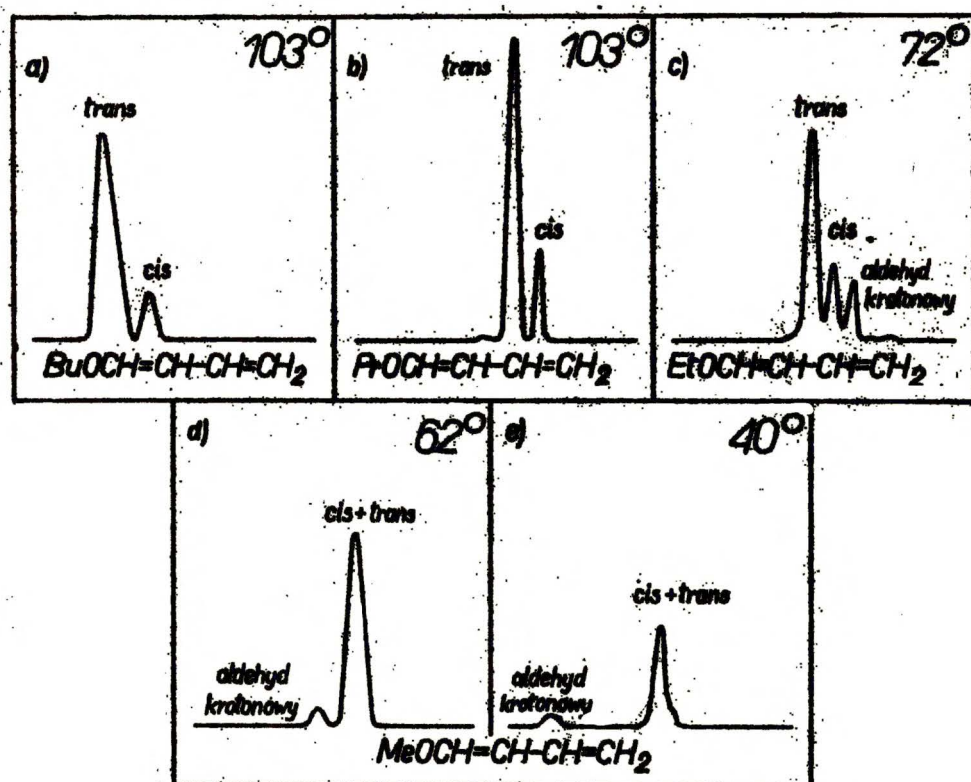
## 1.1. Izomeria cis, trans 1-alkoksybutadienów-1,3<sup>50</sup>

1-alkoksybutadieny-1,3 /II/ otrzymuje się zazwyczaj z 1,1,3-trójjalkoksybutanów /I/ na drodze pirolizy w fazie gazowej wobec katalizatorów stałych<sup>51</sup> lub w fazie ciekłej wobec 100% kwasu fosforowego<sup>52</sup> /schemat 19/. W reakcjach tych mogą powstawać obydwie izomery geometryczne dienów.



Używając chromatografii gazowej stwierdziłem, że 1-etoksy-, 1-propoksy- oraz 1-butoksybutadieny-1,3, otrzymane na drodze pirolizy w fa-

zie gazowej, rozdzielają się na dwa składniki /rys. 4/, które powiodło się w każdym przypadku uzyskać osobno w skali preparatywnej, w ilościach wystarczających do badań spektralnych. W przypadku 1-metoksybutadienu-1,3 nie udało się rozdzielić izomerów. Jedynie po zastosowaniu kolumny z azotanem srebra można było zaobserwować częściowy rozdział /rys. 4e/.



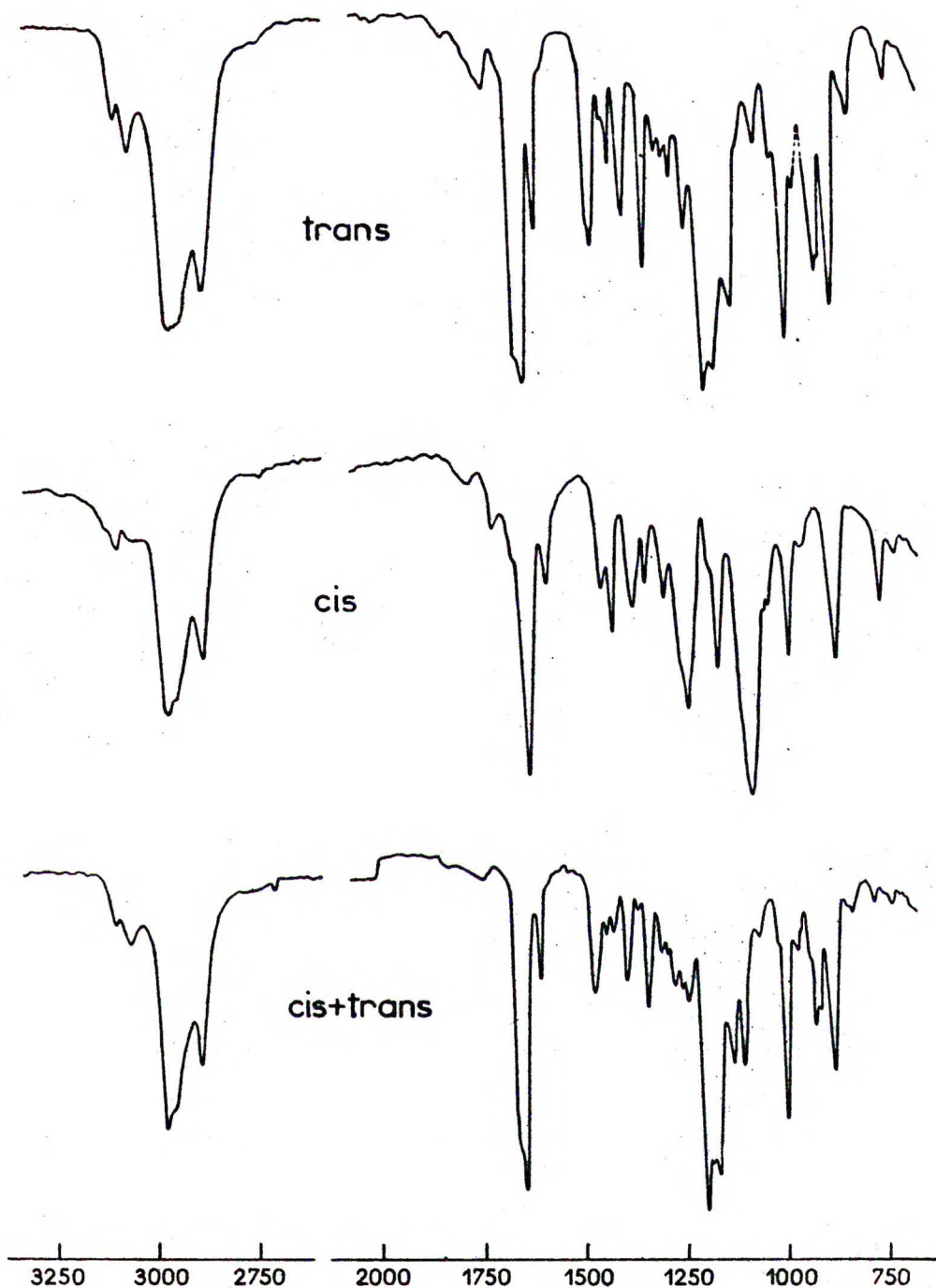
Rys. 4. Chromatogramy gazowe 1-alkoksybutadienów-1,3.

Analiza widm absorpcyjnych w podczerwieni oraz w ultrafiolecie czystych składników uzyskanych z rozdziału preparatywnego i ich mieszanin, pozwoliła ustalić, że związki te są izomerami

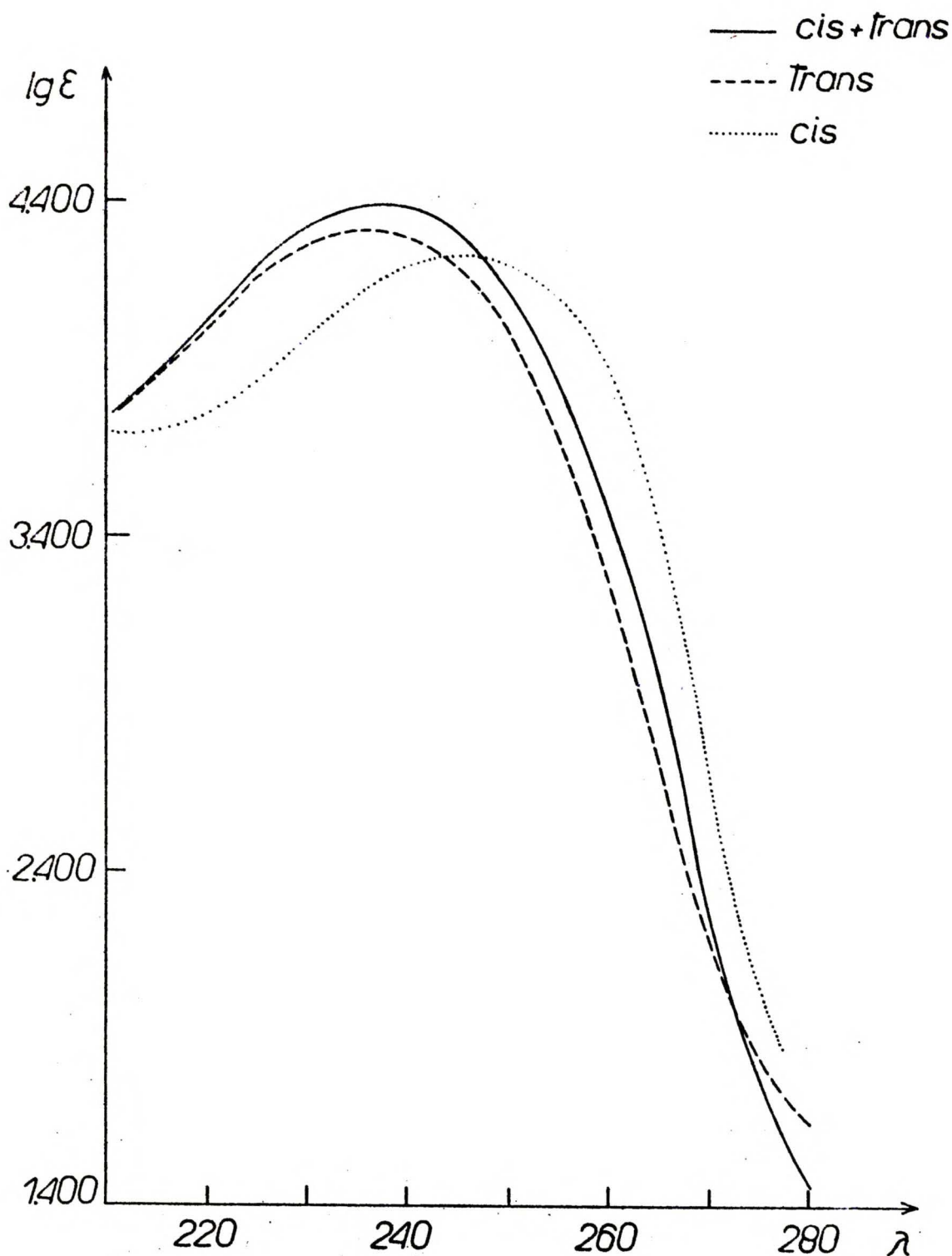
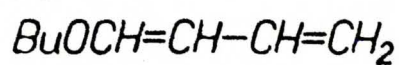
geometrycznymi poszczególnych 1-alkoksybutadienów-1, . Izomerom o niższych czasach retencyjnych przypisałem strukturę cis na podstawie maksimum  $780\text{ cm}^{-1}$  pochodzącego od drgań poza płaszczyzną /"out of plane"/ wiązań C-H układu etylenowego. Natomiast dla izomeru trans występowało charakterystyczne maksimum  $920\text{ cm}^{-1}$ . Izomery geometryczne różniły się także sygnałami pochodzącymi od drgań układu C-O-C. Dla związku cis występowały dwa maksima  $1250$  i  $1100\text{ cm}^{-1}$ , natomiast dla izomeru trans trzy maksima  $1200$ ,  $1170$  i  $1130\text{ cm}^{-1}$ . Różnice w widmach w podczerwieni pomiędzy izomerami geometrycznymi ilustruje rysunek 5.

Widma w ultrafiolecie również potwierdziły powyższe przypisania struktur. Maksima absorpcji izomerów cis były przesunięte w stosunku do maksimów związków trans o około  $10\text{ nm}$  w kierunku dłuższych fal. Izomery trans miały, zgodnie z oczekiwaniem<sup>53</sup>, większe współczynniki ekstynkcji niż izomery cis /przykładowo rys. 6/.

Na podstawie przedstawionych wyżej wyników, można było stwierdzić, że 1-alkoksybutadieny-1,3 otrzymane metodą pirolizy w fazie gazowej stanowią mieszaniny izomerów cis i trans o znacznej przewadze związków trans /80-90%/. Kubler<sup>54</sup> badając za pomocą chromatografii gazowej 1-metoksybutadien-1,3 otrzymany na drodze dealkoholacji w fazie ciekłej, doszedł do wniosku, iż jest on prawdopodobnie czystym izomerem trans. Otrzymałem tą metodą cztery homologiczne 1-alkoksybutadieny-1,3 /R = Me, Et, Pr, Bu/. Opierając się na analizie widm w podczerwieni i ultrafiolecie tych związków stwierdziłem, że są one rzeczywiście czystymi izomerami trans, co dodatkowo potwierdzały ich chromatogramy gazowe.



Rys. 5. Widma w podczerwieni 1-butoksybutadienu-1,3 /film/

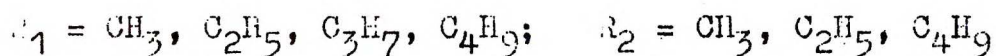
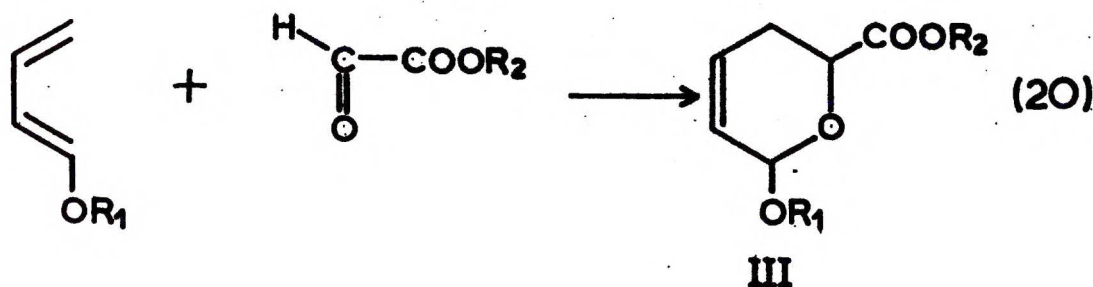


Rys. 6. Widma w ultrafiolecie 1-butoksybutadienu-1,3 /w alkoholu etylowym/: — cis + trans, --- trans, ... cis.

Ostatnio ukazały się prace<sup>55,56</sup>, w których autorzy doszli do podobnych wniosków dotyczących izomerii cis, trans 1-alkoksybutadienów-1,3, jak przedstawione wyżej.

### 1.2. Kondensacje trans-1-alkoksybutadienu-1,3 z estrami kwasu glioksalowego.

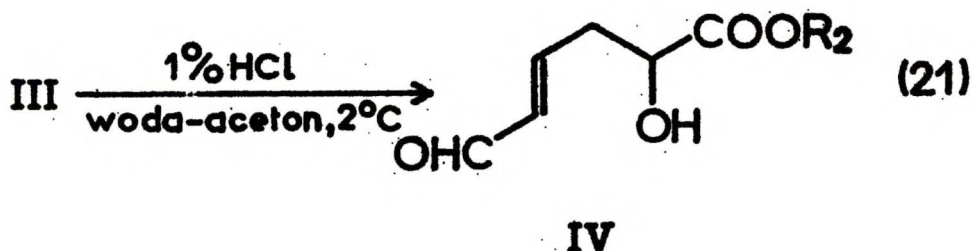
We wcześniejszej pracy<sup>1</sup> wykazaliśmy, że 1-alkoksybutadieny-1,3 reagują z estrami kwasu glioksalowego, prowadząc do pochodnych kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6 /III/ - schemat 20.



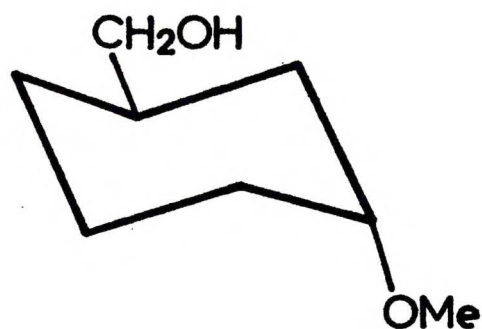
Addukty III, otrzymywane z dobrymi wydajnościami, zostały w pełni scharakteryzowane na drodze chemicznej<sup>1</sup> oraz metodami spektralnymi /podczerwień<sup>1</sup>, magnetyczny rezonans jądrowy<sup>1,57</sup>, spektrometria masowa<sup>58</sup>/. W oparciu o te badania struktura ich została całkowicie udowodniona. Przy użyciu chromatografii gazowej można było stwierdzić, że estry III są mieszaninami dwu składników, które sidentyfikowaliśmy jako izomery cis i trans wykazując, iż łagodna hydroliza III prowadzi do jednego tylko



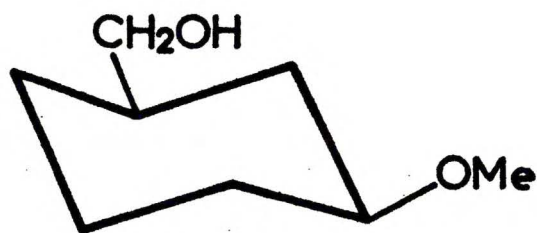
związku: estru kwasu 5-formylo-2-hydroksypenten-4-owego /IV/ -  
schemat 21.



Konfiguracje izomerów estru III / $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = \text{Bu}$ / ustalono w następujący sposób<sup>59</sup>: dwie próbki estru, z których jedna wykazywała znaczną przewagę składnika o niższym czasie retencyjnym w chromatografii gazowej /próbka a/, a druga - przewagę składnika o wyższym czasie retencyjnym /próbka b/, poddano uwodrowianiu katalitycznemu wodorem wobec platyny, a następnie redukcji wodorkiem litowo-glinowym w absolutnym eterze. Otrzymane w ten sposób dwie próbki / $a_1$  i  $b_1$ / 6-hydroksymetylo-2-metoksy-tetrahydropiranu /V + VI/, wykazywały z niewielkimi odchyleniami te same składy izomerów cis, trans, co wyjściowe próbki estru III. Widma MRJ próbek /V + VI/ alkoholu pokazały dla protonu anomerycznego dwa sygnały: przy  $4,72 \delta$  /szeroki singlet,  $w/2 = 5 \text{ Hz}$ / i przy  $4,35 \delta$  /para dubletów  $J_{2,3e} = 2 \text{ Hz}$  i  $J_{2,3a} = 8,5 \text{ Hz}$ / Z danych tych widać wyraźnie, że sygnał przy  $4,72 \delta$  odpowiada protonowi anomerycznemu trans-alkoholu /V/, a drugi przy  $4,35 \delta$



V trans



VI cis

odpowiada protonowi anomerycznemu izomeru cis /VI/. Niedawno Diner i Drown<sup>60</sup> podali praktycznie te same wartości przesunięć chemicznych i stałych sprzężenia dla protonów anomerycznych izomerów cis i trans 2-metoksy-6-metoksymetylotetrahydropirany oraz 2-etoksy-6-metylotetrahydropirany.

Ponieważ sygnał przy  $4,72 \delta$  był w widmie próbki  $a_1$  znacznie intensywniejszy od sygnału  $4,35 \delta$ , natomiast w widmie próbki  $b_1$  stosunek intensywności był odwrotny, można było wnioskować, że izomerowi estru III o niższym czasie retencyjnym przypada konfiguracja trans. Taki sam tok postępowania zastosowano do adduktu III / $R_1 = R_2 = \text{Me}$ / osiągając analogiczne wyniki.

Dla obu tych przykładów stwierdziłem zgodność proporcji izomerów cis, trans wyliczonych z wyników chromatografii gazowej z całkowania sygnałów pochodzących od protonów grup metoksylo- wych w widmach MRJ. Skład izomerów cis, trans można było również oznaczyć całkując sygnały protonów związanych z atomami węgla C-6, co zostanie omówione dokładniej w rozdziale 2.2.

Dysponując metodą określania składu mieszaniny izomerów cis, trans, jaką jest chromatografia gazowa, można było odpowiedzieć

na pytanie dotyczące stereospecyficzności badanej reakcji Dielsa-Aldera. W tym celu kondensowałem czysty trans-1-neto-kxybutadien z estrami metylowym oraz butylowym kwasu glioksalowego w rozpuszczalnikach o różnej polarności /patrz schemat 20/. W wyniku kondensacji powstawały mieszaniny izomerów cis, trans adduktów IIIa / $R_1=R_2=Me$ / oraz IIIb / $R_1=Me, R_2=Bu$ /. Skład izomeryczny adduktów IIIa i IIIb przedstawia tabela 1.

T a b e l a 1

Rozpuszczalnik <sup>a/</sup>	Temperatura kondensacji °C	Addukt IIIa cis : trans	Addukt IIIb cis : trans
bez rozpuszczalnika	20		60 : 40 <sup>c/</sup>
eter	20	59 : 41	55 : 45
aceton	25	60 : 40	58 : 42
heksan	25	62 : 38	63 : 37
benzen	25	64 : 36	61 : 39
toluen	25	64 : 36	60 : 40
czterochlorek węgla	25	66 : 34	61 : 39
chloroform	25	66 : 34	68 : 32
acetonitryl	25	69 : 31	66 : 34
chlorek metylenu <sup>b/</sup>	20	70 : 30	70 : 30
chlorek metylenu	0	-	73 : 27

a/ Substraty brano w proporcjach molowych 1 : 1. Na 1g glioksalanu używano około 15 ml rozpuszczalnika.

b/ Reakcję w roztworze chlorku metylenu prowadzono w temperaturze pokojowej, biorąc także na 1g glioksalanu butylowego 4, 8 oraz 60 ml rozpuszczalnika. Zawartość izomerów była w każdym przypadku taka sama jak podano w tabeli /w granicach błędu oznaczenia/.

c/ Reakcja egzotermiczna.

Pragnąc wytłumaczyć pochodzenie izomerów *cis* i *trans* adduktów III musiałem wziąć pod uwagę dwie możliwości:

- a/ podczas kondensacji estru glioksalowego z *trans*-1-metoksybutadienem zachodzi równolegle addycja *endo* i *egzo*, albo
- b/ powstaje stereospecyficznie tylko jeden addukt, który - w warunkach reakcji - ulega częściowej izomeryzacji.

Izomeryzację adduktów w warunkach reakcji można było wykluczyć z tego względu, że proporcje izomerów wykryte po jednej godzinie od zapoczątkowania reakcji pozostawały niezmiennie w temperaturze pokojowej w długich okresach czasu: po czterdziestu godzinach, a w jednym z badanych przypadków nawet po dwu tygodniach nie stwierdzono zmiany wyjściowego składu.

Pozostawał więc wniosek, że kondensacja estrów kwasu glioksalowego z *trans*-1-metoksybutadienem-1,3 jest nie stereospecyficzną syntezą *dienuową* podlegającą wyraźnie regule addycji *endo*, o czym świadczy przewaga izomeru *cis*. W miarę wzrostu polarności rozpuszczalników rośnie stosunek produktów addycji *endo* : *egzo*.

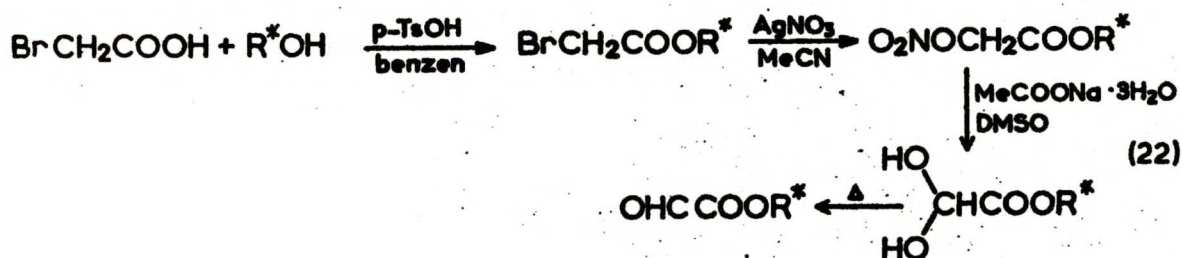
## 2. KONDENSACJE 1-ALKOKSYBUTADIENÓW-1,3 Z OPTYCZNIE CZYNNYMI ESTRAMI KWASU GLIOKSALOWEGO

Wyniki przedstawione w poprzednim rozdziale dają ogólny pogląd na kondensację 1-alkoksybutadienów-1,3 z estrami kwasu glioksalowego. Przystępując do asymetrycznej kondensacji stanąłem przed problemem użycia optycznie czynnych glioksalanów, które, jak wynikało z przeglądu literaturowego, nie były dotychczas otrzymywane. Fakt ten skłonił mnie do podjęcia doświadczeń nad ich syntezą. Należało także opracować warunki kondensacji optycznie czynnych glioksalanów z 1-alkoksybutadienami, potwierdzić struktury oraz ustalić własności powstających adduktów. Określenie kierunku oraz wielkości indukcji asymetrycznej wymagało przeprowadzenia degradacji powstałych adduktów do związku o znanej konfiguracji absolutnej i skręcalności właściwej.

### 2.1. Synteza optycznie czynnych estrów kwasu glioksalowego.

Najważniejszą drogą wydawała się adaptacja jednej z metod opisanych w literaturze. We wczesnej literaturze chemicznej opisano kilka dróg otrzymywania estrów kwasu glioksalowego, takich jak ozonoliza estrów kwasu fumarowego<sup>61</sup> oraz estrów  $\alpha,\beta$ -nienasyconych kwasów<sup>62</sup>, elektrolityczna redukcja estrów kwasu szczawowego<sup>63</sup> czy estryfikacja soli sodowej kwasu glioksalowego<sup>64</sup>. Wszystkie wyżej podane sposoby mają jednak małą wartość preparatywną. Metodą, która znalazła szersze zastosowanie w preparacji glioksalanów jest utlenianie estrów kwasu winowego za pomocą odczynników specyficznych dla 1,2-glikoli<sup>65-68</sup>. Dobre wydajności glioksalanów zapewnia także redukcja

estrów kwasu szczawiowego amalgamatem sodowym<sup>69</sup>. Dla celów preparatywnych stosowano również wybiórczą hydrolizę estrów kwasów dwuhalogenooctowych<sup>70</sup>. Utlenianie bromooctanów dwumetylosulfotlenkiem prowadzi z wysokimi wydajnościami do odpowiednich glioksalanów<sup>71</sup>. Ostatnio zwrócono uwagę na azotany estrów kwasu glikolowego, jako substraty do otrzymywania glioksalanów. Koczergin i współpracownicy<sup>72</sup> otrzymali estry kwasu glioksalowego działając na azotany wodnymi /lub alkoholowymi/ roztworami wodorotlenku sodowego lub alkoholami metali. Bardzo delikatną metodę otrzymywania glioksalanów z azotanów estrów kwasu glikolowego przedstawili niedawno Kornblum i Frazier<sup>73</sup>, którzy prowadzili reakcję /eliminacja jonu azotynowego/ w dwumetylosulfotlenku wobec równomolowych ilości trójwodnego octanu sodowego w temperaturze pokojowej. Po przeanalizowaniu przedstawionych wyżej metod preparacji estrów kwasu glioksalowego, zdecydowałem się na wybór metody Kornbluma i Frazier<sup>73</sup>, ze względu na łatwość syntezy wyjściowych bromooctanów, dogodne i delikatne warunki otrzymywania samych glioksalanów oraz wysokie wydajności. Przebieg reakcji ilustruje schemat 22.



Stosując metodę Kornbluma i Frazier'a uzyskałem z bardzo dobrymi wydajnościami glioksalany następujących optycznie czynnych alkoholi: R/-/ mentolu, 2R/-/ borneolu, R/-/ i S/+/ oktanoli-2 oraz R/-/ i S/+/ 2,2-dwumetylobutanoli-3.

Estry kwasu glioksalowego wykazują skłonność do polimeryzacji<sup>74</sup> oraz tworzą łatwo hydraty<sup>75</sup>. Stwierdziłem, że w widmach MRJ glioksalany świeżo destylowane wykazywały obecność charakterystycznego dla protonu aldehydowego singletu przy  $9,33 \delta$ . W widmach MRJ próbek przechowywanych przez dłuższy czas singlet aldehydowy zanikał prawie całkowicie. Wyjątek stanowił glioksalan 2R/-/ bornylu. W widmie MRJ świeżo przygotowanej próbki nie obserwowałem w ogóle sygnału protonu aldehydowego. Wiąże się to - jak można sądzić - z wyjątkowo wysoką tendencją tego związku do polimeryzacji. W widmach w podczerwieni tych estrów obecne były maksima pochodzące od drgań grup karbonylowych /estrowej i aldehydowej/ w postaci szerokich, nierozdzielonych na ogół pasm przy około  $1740 \text{ cm}^{-1}$  /jedynie w przypadku glioksalanu mentylowego występowało pasmo rozdwojone  $1755$  i  $1725 \text{ cm}^{-1}$ /.

Wszystkie glioksalany dawały z odczynnikiem Brady'ego kryształiczne 2,4-dwunitrofenylohydrazony o żółtej barwie, jednorodne w chromatografii cienkowsarstwowej. 2,4-Dwunitrofenylohydrazony wykazywały typowe maksima w podczerwieni. Własności fizyczne glioksalanów oraz ich 2,4-dwunitrofenylohydrazonów zebrane są w tabeli 2.

Tabela 2

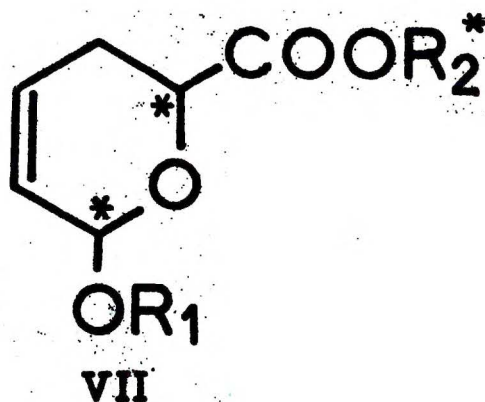
Własności gliksalanów oraz ich 2,4-dwunitrofenylohydrazonów

OHC - COOR							2,4-Dwunitrofenylohydrazony								
R	Konf. abs.	skręcalności w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			tw. °C/mm Hg	Wyd. %	t <sub>m</sub> °C	Analiza elementarna							
		[α] <sub>589</sub> <sup>20</sup>	[α] <sub>578</sub> <sup>20</sup>	c				Wzór sumaryczny	c.c.z.	Obliczone			Otrzymane		
										% C	% H	% N	% C	% H	% N
Mentyl	R	-98,7°	-105,9°	2,03	95-96/0,4	92	148-148,5	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	392,40	55,09	6,17	14,28	55,44	6,17	14,11
Bornyl	2R	-30,3°	-35,8°	0,81	96-97/1,2	88	191,5-192	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	390,39	55,38	5,68	14,35	55,68	5,61	14,28
Oktyl-2	R	-13,1°	-15,1°	1,83	77-78/0,6	77									
	S	+13,7°	+15,6°	2,31	75-76/0,6	80	68-69	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	366,37	52,45	6,05	15,29	52,50	6,24	15,26
2,2-dwu- metylo- butyl-3	R	-14,8°	-15,8°	1,76	105-106/11	75									
	S	+17,4°	+18,2°	2,01	105-106/11	71	150-150,5	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> N <sub>4</sub>	338,32	49,70	5,36	16,56	49,98	5,26	16,35



2.2. Optycznie czynne estry kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6: synteza, własności i dane spektralne

Reakcje pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego /patrz schemat 1/ prowadziłem w różnych warunkach, które podane będą szczegółowo w części omawiającej wyniki syntezy asymetrycznej. Własności fizyczne otrzymanych z kondensacji adduktów VII przedstawione są w tabeli 3.



$R_1 = \text{Me, Et, Pr, Bu}$

$R_2 = R/-/ \text{ mentyl, } 2R/-/ \text{ bornyl, } R/-/ \text{ lub } S/+/ \text{ oktyl-2,}$

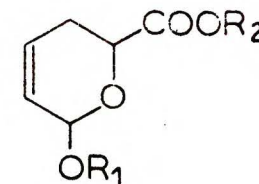
$R/-/ \text{ lub } S/+/ \text{ 2,2-dwumetylobutyl-3}$

Strukturę adduktów VII jako pochodnych kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6 potwierdziłem porównując wyniki badań widm w podczerwieni /tabela 4/ i MRJ /tabela 5/ przekształceń chemicznych z danymi uzyskanymi dla związków typu III /patrz rozdział 1.2/.

Niektóre z adduktów VII poddałem kilku przemianom chemicznym:

a/ addukty VII a, b, c, d reagowały szybko z wodno-metanolowym roztworem chlorowodoru 2,4-dwunitrofenylohydrazyny, tworząc identyczne 2,4-dwunitrofenylohydrazony VIII /schemat 23/,

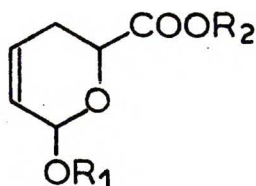
Tabela 3

Własności estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6

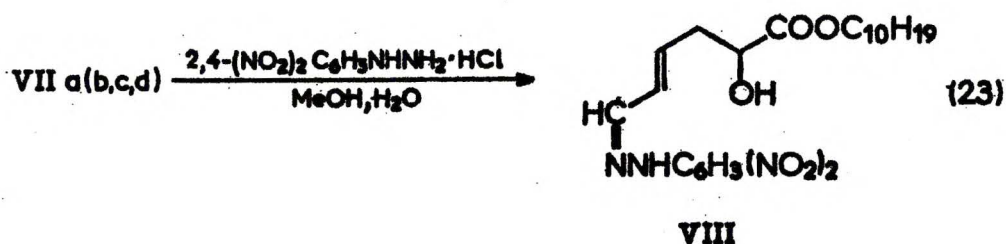
VII	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	tw. °C/mm Hg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Analiza elementarna					
					Wzór sumaryczny	c.c.z.	Obliczone		Otrzymane	
							% C	% H	% C	% H
a	Me	R (-) Mentyl	120-121/0,001	1,4734	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	296,39	68,89	9,52	68,90	9,52
b	Et	R (-) Mentyl	132-133/0,05	1,4708	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	310,42	69,64	9,74	69,51	10,01
c	n-Pr	R (-) Mentyl	137-139/0,03	1,4705	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	324,45	70,33	9,94	69,90	10,13
d	n-Bu	R (-) Mentyl	140-141/0,005	1,4702	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	338,47	70,97	10,13	71,12	10,35
e	Me	2R (-) Bornyl	98-99/0,005	1,4889	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	294,38	69,36	8,90	69,54	8,92
f	Me	R-Oktyl-2	89-90/0,1	1,4594	C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	270,36	66,63	9,69	66,89	10,09
g	Me	S (+) Oktyl-2	90-92/0,1	1,4601						
h	Me	R (-) 2,2-Dwu- metylobutyl-3	100-102/1,5	1,4549	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	242,31	64,44	9,15	64,34	9,35
i	Me	S (+) 2,2-Dwu- metylobutyl-3	101-102/1,5	1,4548						

Tabela 4

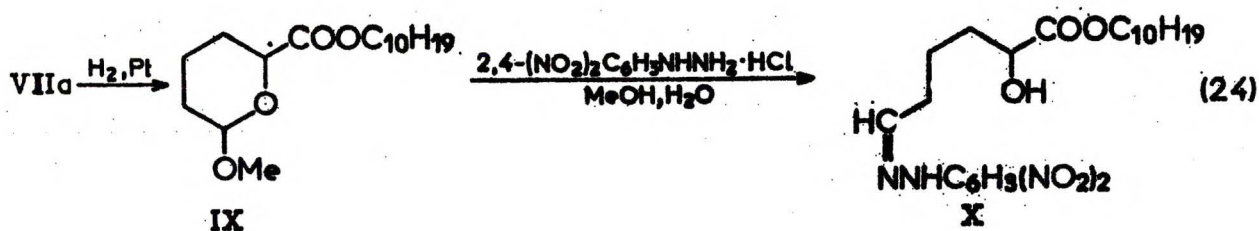
Najbardziej charakterystyczne pasma absorpcji w widmach podczerwieni /liczby falowe,  $\text{cm}^{-1}$ /, wykonanych w filmie



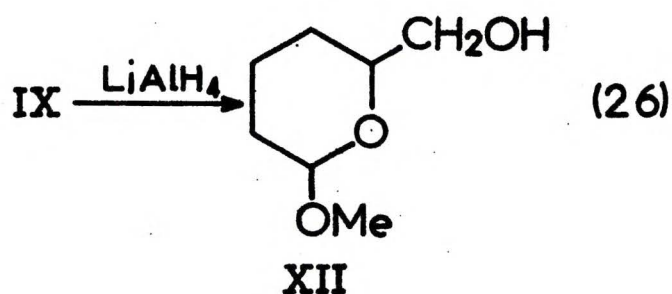
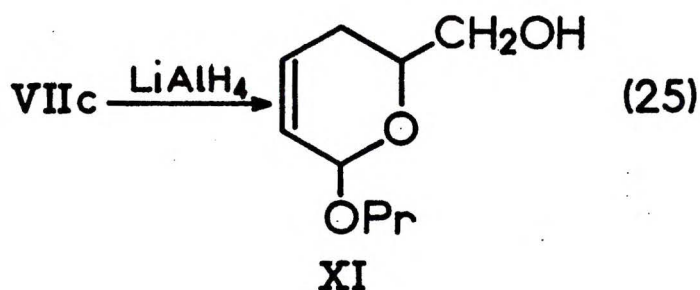
$R_1$	$R_2$	C = O estrowe	C = C	C—O—C estrowe	C—O—C acetalowe	CH = CH cis
Me	R (-) Mentyl	1749 1727	1654	1292 1215	1182 1113 1054	717
Et	R (-) Mentyl	1749 1727	1651	1292 1217	1180 1113 1052	719
n-Pr	R (-) Mentyl	1754 1737	1659	1294 1219	1179 1108 1052	718
n-Bu	R (-) Mentyl	1753 1738	1660	1292 1220	1181 1104 1049	717
Me	2R (-) Bornyl	1752 1731	1651	1289 1213	1185 1108 1051	716
Me	S (+) Oktyl-2	1749 1730	1653	1292 1216	1185 1113 1052	715
Me	S (+) 2,2-Dwu- metylobutyl-3	1750 1734	1656	1293 1217	1184 1113 1052	710



b/ związek VIIa poddany uwodorowaniu wobec katalizatora platynowego przyłączał 1 mol wodoru - powstawał związek uwodorowany IX, który z chlorowodorkiem 2,4-dwunitrofenylohydrazyny dawał 2,4-dwunitrofenylohydrazon X /schemat 24/,

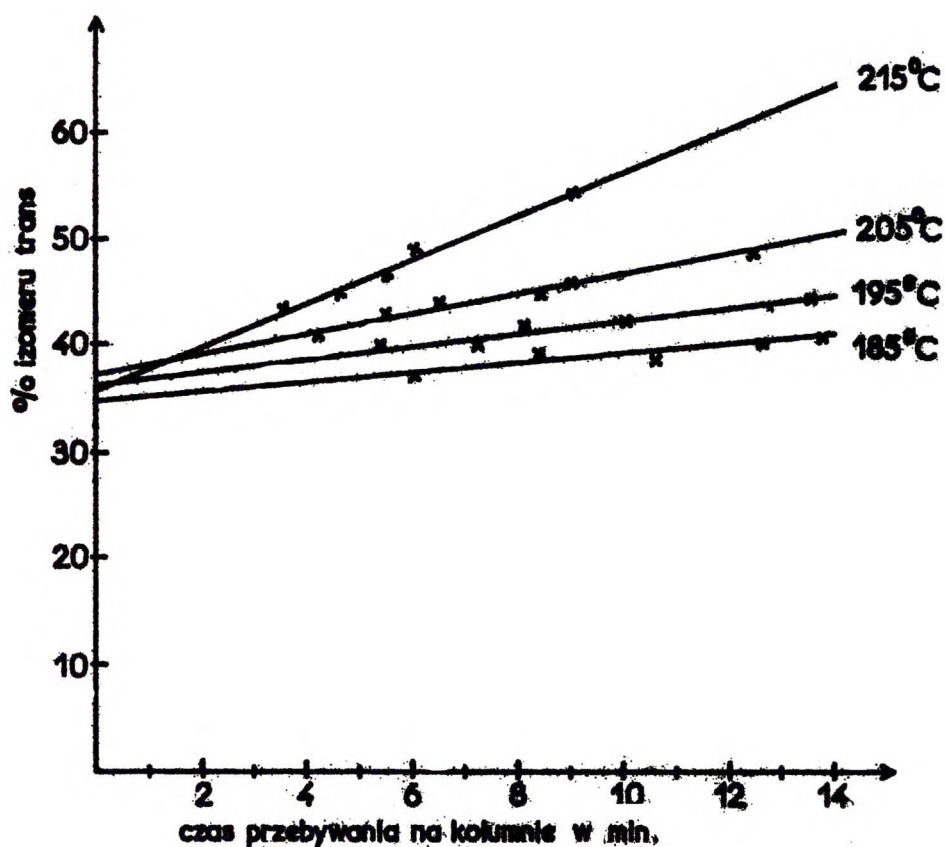


c/ na drodze redukcji wodorkiem litowo-glinowym w roztworze eterowym adduktu VIIc otrzymałem alkohol XI /schemat 25/. Do nasyconego alkoholu XII prowadziła redukcja wodorkiem litowo-glinowym uwodorowanego związku IX /schemat 26/



Wszystkie addukty typu VII wykazywały w chromatografii gazowej dwa sygnały odpowiadające izomerom: cis /dłuższy czas retencyjny/ i trans. Jednak ze względu na zachodzącą podczas chromatografii izomeryzację związku cis do trans, nie można było wykorzystać bezpośrednio tej metody do określania wyjściowych proporcji izomerów adduktów. Niemniej, możliwe było określenie składu za pomocą chromatografii gazowej metodą pośrednią. W tym celu dla związku VIIa/ $R_1=\text{Me}$ ,  $R_2=\text{mentyl}$ / wykonałem serię pomiarów w określonej temperaturze / $185^\circ\text{C}$ / zmieniając szybkości przepływu gazu nośnego. Na skutek różnej szybkości przepływu, badane próbki mieszaniny izomerów cis, trans przebywały różne okresy cz. w wysokiej temperaturze na kolumnie chromatograficznej i w każdym z przypadków otrzymywałem inne proporcje izomerów /zawartość związku trans rosła ze wzrostem czasu przebywania na kolumnie chromatograficznej/. Sporządzając wykres zależności składu od

czasu przebywania na kolumnie i przeprowadzając ekstrapolację do czasu zerowego, otrzymałem skład izomerów cis, trans wyjściowej mieszaniny. Wykonałem analogiczne badania tego adduktu w trzech innych temperaturach 195°C, 205°C i 215°C. Wyniki w postaci wykresów przedstawione są na rysunku 7.

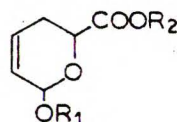


Rys. 7. Zależność składu izomerów cis, trans estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowego-6 /VIIa/ od czasu przebywania na kolumnie chromatograficznej i od temperatury pomiaru.

Przedstawiony wyżej sposób określania składu izomerów obarczony jest znacznym błędem ekstrapolacji, a także jest bardzo czasochłonny i uciążliwy. Znacznie dogodniejsze i dokładniejsze określenie składu izomerów cis-trans adduktów VII, okazało się możliwe przy pomocy widm MRJ. Widma MRJ estrów VII wykonane w chloroformie przedstawiają się następująco: w najniższym polu, pomiędzy 5,20 a 6,20  $\delta$  występują sygnały protonów olefinowych na atomach węgla C-3 i C-4, w postaci złożonego multipletu. Wodór związany z atomem węgla C-2 występuje w postaci nierozdzielonego multipletu o szerokości mierzonej na połowie wysokości  $w/2 = 6\text{Hz}$ . Multiplet ten jest wynikiem sprzężenia z protonami związanymi z atomami C-3, C-4 i również - jak na to wskazuje eksperyment odsprzęgania - z protonami na atomie C-5. Sygnał protonów H<sub>pa</sub> i H<sub>pe</sub> /p<sub>a</sub> - pseudoaksjalny, p<sub>e</sub> - pseudoekwatorialny/ na atomie C-5 stanowi szeroki, nierozdzielony multiplet o  $w/2 = 14\text{Hz}$  przy 2,30  $\delta$ , będący rezultatem sprzężenia geminalnego oraz sprzężenia z protonami H-2, H-3, H-4 i H-6. Sygnał tego ostatniego protonu ma postać charakterystyczną dla części X układu ABX. Protony związane z grupami: karboalkoksyłową i alkoksyłową dają sygnały w obszarach charakterystycznych dla tych podstawników. Najwyraźniejsze różnice w widmach MRJ izomerów cis i trans dają się zauważyć w przesunięciach chemicznych sygnałów protonów pochodzących od grup metoksyłowych oraz protonu na atomie C-6. Różnice te wzrastają jeszcze bardziej w widmach MRJ wykonanych w benzenie. Porównanie przesunięć chemicznych dla rozтворów chloroformowych i benzenowych adduktów VII przedstawione jest w tabeli 5.

Tabela 5

Porównanie przesunięć chemicznych  $\delta$  charakterystycznych protonów mieszanin cis i trans optycznie czynnych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6 w widmach wykonywanych w chloroformie i benzenie



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	H - 2		H - 3 i H - 4		H - 5		cis H - 6		trans H - 6		cis OCH <sub>3</sub>		trans OCH <sub>3</sub>	
		CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	CDCl <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
Me	R(-) Mentyl	4,99	4,85	5,50 - 6,20	5,63	2,31	1,60 - 2,60	4,33	4,20	4,45	4,55	3,50	3,39	3,45	3,29
Bt	R(-) Mentyl	5,10	4,98	5,50 - 6,20	5,66	2,30	1,60 - 2,60	4,32	4,20	4,49	4,59	-	-	-	-
n-Bt	R(-) Mentyl	5,08	4,98	5,50 - 6,20	5,63	2,30	1,60 - 2,60	4,31	4,20	4,48	4,64	-	-	-	-
n-Bu	R(-) Mentyl	5,08	4,99	5,50 - 6,20	5,63	2,29	1,60 - 2,60	4,30	4,20	4,48	4,60	-	-	-	-
Me	2R(-) Bernyl	5,00	4,87	5,50 - 6,20	5,62	2,33	1,60 - 2,60	4,38	4,17	4,43	4,55	3,49	3,39	3,45	3,28
Me	S(+) Oktyl-2	5,00	4,87	5,50 - 6,20	5,60	2,32	1,60 - 2,60	4,33	4,17	4,43	4,57	3,48	3,38	3,45	3,27
Me	S(+) 2,2-dwu- metylobutyl-3	4,99	4,87	5,50 - 6,20	5,61	2,30	1,60 - 2,60	4,36	4,17	4,47	4,54	3,48	3,38	3,45	2,38



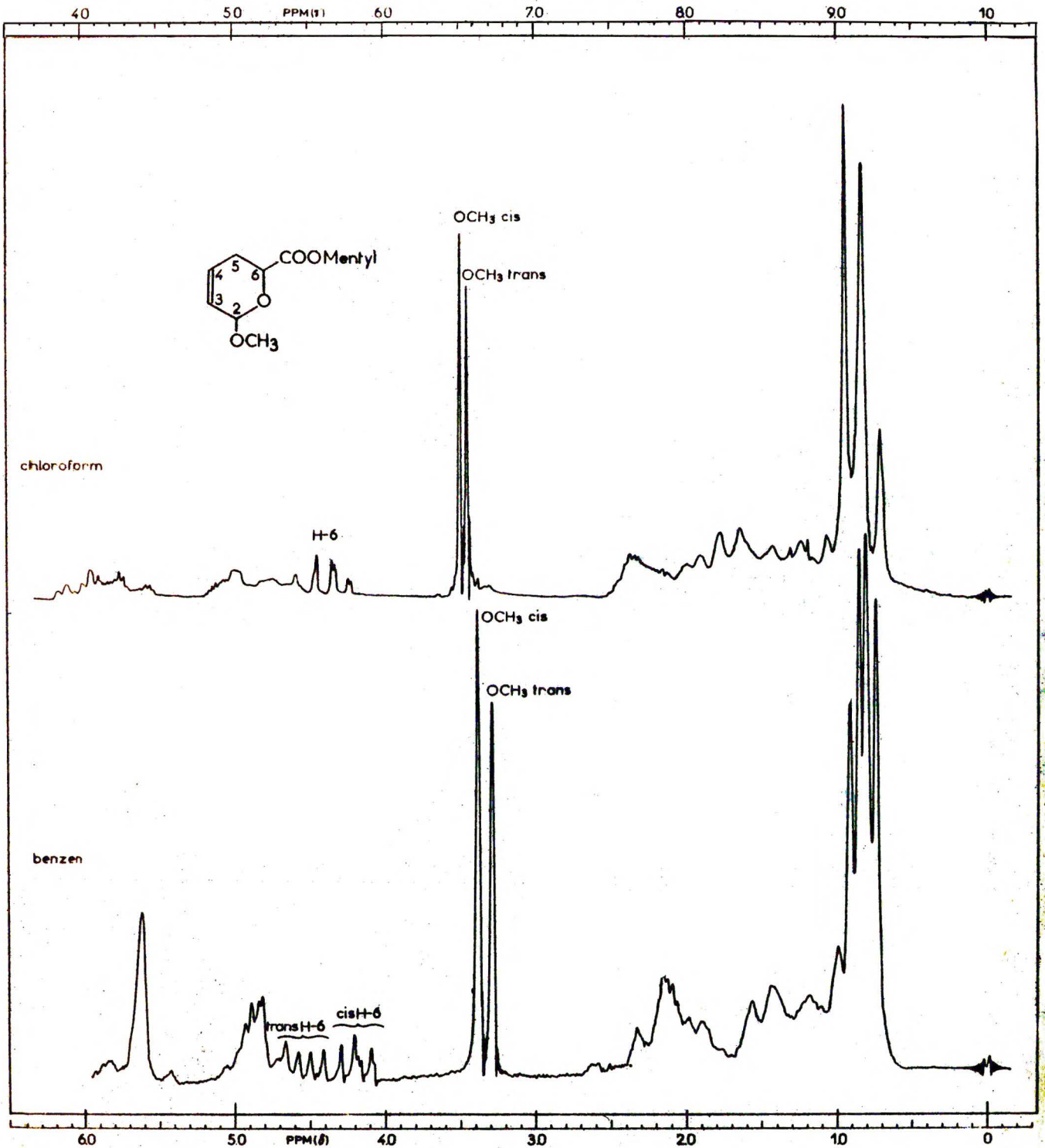
Różnice przesunięć chemicznych grup metoksyowych w cis- i trans-adduktach VII, w benzenie wynoszą około 0,1 ppm, co pozwala na dokładne określenie proporcji tych izomerów za pomocą integracji. Dla adduktów, w których grupa alkoksyłowa jest inną niż metoksyłowa /OEt, OPr, OBU/, skład izomerów cis,trans udało się wyznaczyć integrując sygnały protonów H-6 na widmach MRJ wykonanych w benzenie /różnice przesunięć chemicznych około 0,4 ppm/. Rysunek 8 przedstawia widma MRJ mieszaniny cis,trans estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksyłowego-6 wykonane w chloroformie i benzenie.

Na uwagę zasługuje fakt, że w niektórych przypadkach addukty VIIh,i/ w widmach MRJ obok różnic wynikających z istnienia izomerów cis i trans, występują różnice pochodzące od diastereoizomerów. Wtedy uwidaczniają się cztery sygnały protonów grupy metoksyłowej. Różnice przesunięć chemicznych tych sygnałów są niestety zbyt małe, aby je można było wykorzystać do bezpośredniego określania czystości optycznej adduktów.

Reasumując, w reakcjach 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi gliksalanami powstają estry kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksyłowych-6 w postaci mieszaniny izomerów cis,trans. Proporcje izomerów określić można dokładnie z widm MRJ wykonanych w benzenie.

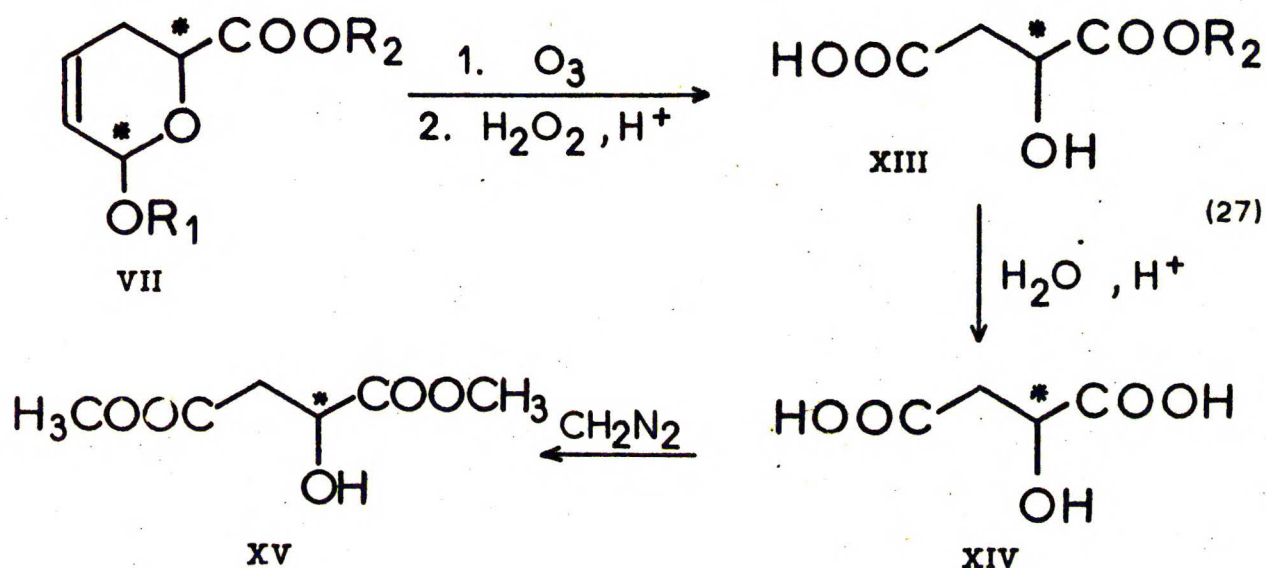
### 2.3. Degradacja optycznie czynnych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksyłowych-6 do kwasu jabłkowego.

Jak wspominałem we wstępie do rozdziału 2, określenie wielkości i kierunku indukcji asymetrycznej w związkach VII powstałych w wyniku kondensacji 1-alkoksybutadienów z optycznie czynnymi gliksalanami wymagało takiego przekształcenia adduktów,



Rys. 8. Widma MRJ estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowego-6 w benzenie i chloroformie.

Które doprowadziłyby do związku o znanej konfiguracji i skręcalności absolutnej. Warunek ten spełnia ozonolityczna degradacja adduktów VII do kwasu jabłkowego, którą przedsta schemat 27.



Addukty VII poddawałem działaniu ozonu w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ , w chlorku metylenu jako rozpuszczalniku. Ozonek rozkładałem mieszaniną /1 : 1/ kwasu mrówkowego i 30% nadtlenku wodoru.

rzynany monoester kwasu jabłkowego XIII hydrolizowałem rozcieńczonym kwasem solnym do kwasu jabłkowego XIV, który następnie estryfikowałem dwuazometanem. Jabłczan dwumetylowy /XV/ jest związkiem o znanej konfiguracji absolutnej: lewoskrętny ester posiada konfigurację S, a prawoskrętny R<sup>76</sup>.

Ze schematu 27 wynika, że na drodze degradacji można określić konfigurację na atomie węgla C-6 adduktu. Konfiguracja ta jest jednak ściśle związana zależnościami stereochemicznymi /izomeria cis,trans/ z konfiguracją na atomie węgla C-2, co poz-

wala określić tę ostatnią wprost, bez konieczności dodatkowych eksperymentów.

w celu uzyskania wyników ilościowych, przyjąłem następujący tryb postępowania: po przeprowadzeniu przemian przedstawionych na schemacie 27, otrzymany jabłczan dwumetylowy chromatografowałem na żelu krzemionkowym, destylowałem i badałem skręcalności przy trzech różnych długościach fal światła monochromatycznego: 578 nm, 546 nm i 436 nm. Wyznaczając skręcalności absolutne /czystego enancjomeru/ jabłczanu dwumetylowego przy tych samych długościach fal, można było obliczyć wydajność syntezy asymetrycznej, korzystając z wzoru:

$$\% \text{ wydajności optycznej} = \frac{[\alpha]_{\lambda}}{[\alpha_0]_{\lambda}} \cdot 100\%,$$

gdzie  $[\alpha]_{\lambda}$  jest skręcalnością właściwą przy danej długości fali  $\lambda$  jabłczanu dwumetylowego otrzymanego z degradacji produktu syntezy asymetrycznej,  $[\alpha_0]_{\lambda}$  jest absolutną skręcalnością właściwą wzorcowego jabłczanu dwumetylowego przy tej samej długości fali.

Niedawno Horeau<sup>77</sup> zwrócił uwagę na fakt, że wielkość mierzona w polarymetrze skręcalności nie jest w pełni adekwatną funkcją nadmiaru jednego z enancjomerów. Horeau zauważył, że skład enancjomeryczny obliczany z pomiarów polarymetrycznych jest zaniżony, szczególnie dla małych różnic pomiędzy zawartością poszczególnych enancjomerów. Należało więc sprawdzić te obserwacje w odniesieniu do estru dwumetylowego kwasu jabłkowego. W tym celu sporządziłem mieszaniny od 1% do 15% lewoskrętnego

/optycznie czystego/ jabłczanu dwumetylowego z estrem racemicznym. Dla mieszanin obliczyłem skręcalności właściwe i porównałem je z wynikami pomiarów polarymetrycznych /tabela 6/.

Na podstawie rezultatów tabeli 6 sporządziłem wykresy korekcyjne /jeden z nich dla  $[\alpha]_{546}$  przedstawiony jest na rysunku 9/, z których określiłem poprawki do wyników skręcalności odczytywanych na polarymetrze. Ostatecznie więc, wydajności optyczne syntezy asymetrycznej obliczałem z poprawionego wzoru:

$$\% \text{ wydajności optycznej} = \frac{[\alpha]_{\lambda}'}{[\alpha_0]_{\lambda}} \cdot 100\%,$$

gdzie  $[\alpha]_{\lambda}' = [\alpha]_{\lambda} + [\alpha]_{\lambda}^{\text{poprawka}}$

Pomiary polarymetryczne obarczone są pewnymi błędami, z których jeden wyeliminowałem używając wykresów korekcyjnych. Dokładność samego pomiaru wynosiła  $\pm 0,002^{\circ}$ . W celu sprawdzenia powtarzalności wyników pomiary wykonywałem dwu- lub trzykrotnie, osiągając dobre zgodności. Degradacje były powtarzane minimum dwukrotnie dla każdego z otrzymanych adduktów. Pomiar przy trzech różnych długościach fal światła monochromatycznego był przeprowadzany w celu uniknięcia błędów przypadkowych.

Skręcalność absolutna jabłczanu dwumetylowego  $[\alpha_0]_{\lambda}$  mierzona była w roztworze metanolowym przy różnych stężeniach substancji /w zakresie od c 6,36 do c 10,20/ i wynosiła:

$$[\alpha_0]_{570}^{20} \quad -9,00^{\circ} \quad \pm 0,03^{\circ}$$

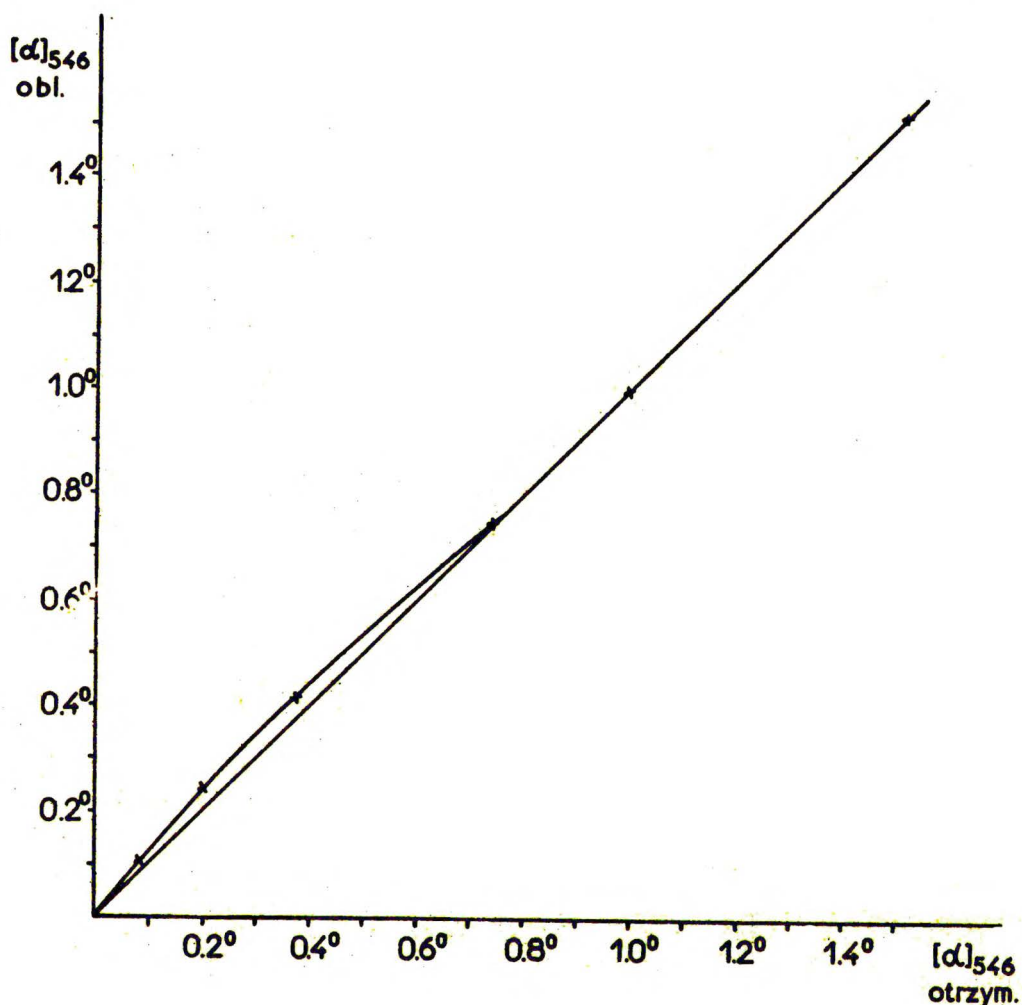
$$[\alpha_0]_{546}^{20} \quad -9,94^{\circ} \quad \pm 0,03^{\circ}$$

$$[\alpha_0]_{435}^{20} \quad -13,38^{\circ} \quad \pm 0,03^{\circ}$$

Tabela 6

Korelacja skręcalności właściwych estru dwumetylowego kwasu jabłkowego

Naważka lewoskrętnego enantjomeru mg	Naważka związku racemicznego mg	Zawartość enantjomeru w mieszaninie %	c	[ $\alpha$ ] <sub>578</sub>		[ $\alpha$ ] <sub>546</sub>		[ $\alpha$ ] <sub>436</sub>	
				Obl.	Otrzym.	Obl.	Otrzym.	Obl.	Otrzym.
1,0	96,8	1,02	8,78	-0,09°	-0,07°	-0,10°	-0,08°	-0,14°	-0,13°
4,0	159,2	2,45	9,89	-0,22°	-0,18°	-0,24°	-0,20°	-0,34°	-0,31°
5,6	130,5	4,11	10,16	-0,37°	-0,32°	-0,41°	-0,37°	-0,57°	-0,50°
8,9	110,6	7,45	9,88	-0,67°	-0,66°	-0,74°	-0,74°	-1,04°	-1,02°
9,9	90,1	9,90	9,17	-0,89°	-0,89°	-0,98°	-1,00°	-1,38°	-1,38°
16,7	92,6	15,28	9,87	-1,37°	-1,38°	-1,52°	-1,51°	-2,13°	-2,15°



Rys. 9. Wykres korekcyjny do obliczania poprawek skręcalności właściwej dla  $[\alpha]_{546}$ .

Aby stwierdzić, czy warunki przerobu produktu degradacji /hydroliza, metylowanie, chromatografia kolumnowa, destylacja/ nie powodują racemizacji, optycznie czysty kwas jabłkowy zestryfikowałem dwuazometanem, powstały ester hydrolizowałem rozcieńczonym kwasem solnym i przerabiałem jak wyżej opisano. Otrzymany w ten sposób kwas jabłkowy ponownie estryfikowałem dwuazometanem, produkt poddawałem chromatografii kolumnowej i destylo-

wałem. Tak otrzymany jabłczan dwumetylowy /  $[\alpha]_{546}^{20} -9,90^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$  / nie wykazywał zmian skręcalności właściwej w porównaniu z wyjściowym estrem /  $[\alpha]_{546}^{20} -9,94^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$  /. Świadczy to, że podczas omawianej tu sekwencji przemian racemizacja nie miała miejsca.

Opisaną metodykę stosowałem do określania kierunku indukcji i wydajności optycznej syntezy asymetrycznej we wszystkich przypadkach przedstawionych w następnym rozdziale.



### 3. WYNIKI ASYMETRYCZNEJ KONDENSACJI 1-ALKOKSYBUTADIEŃÓW-1,3 Z OPTYCZNIE CZYNNYMI ESTRAMI KWASU GLIOKSALOWEGO

W y n i k syntezy asymetrycznej można określić przy pomocy dwu parametrów: k o n f i g u r a c j i enancjomeru tworzącego się w przewodzie oraz jego w y d a j n o ś c i /czystości optycznej/. Z materiału doświadczalnego nagromadzonego dotychczas wiemy, że rezultaty indukcji w syntezie dienowej zależą od wielu parametrów, z których wymienić można jako najistotniejsze: zne podstawniki związane z poszczególnymi substratami, konfigurację centrum indukującego, temperaturę, środowisko reakcji oraz katalizatory.

W badaniach nad asymetryczną kondensacją 1-alkoksybutadienów-1,3 z gliksalanami optycznie czynnych alkoholi uwzględnieniem wpływ parametrów zarówno substratów: rodnika alkoksylogo dienu, reszty alkoholowej gliksalanu oraz jej konfiguracji, jak i samej reakcji: temperatury kondensacji oraz rozpuszczalnika użytego jako środowisko<sup>x/</sup>. W tabelach przedstawiających rezultaty indukcji asymetrycznej podałem - oprócz wydajności optycznej oraz konfiguracji indukowanego centrum C-6 - również łączną wydajność adduktów oraz proporcje utworzonych izomerów cis i trans.

---

<sup>x/</sup> Użycie katalizatora jako potencjalnego czynnika zwiększającego wydajność optyczną reakcji Dielsa-Aldera musiałem wykluczyć. Próby kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z estrami kwasu gliksalowego wobec katalizatorów typu kwasów Lewisa jak trójfluorek boru, chlorek cynowy czy chlorek tytanowy, prowadzone nawet w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ , zakończyły się niepowodzeniem na skutek bardzo szybkiej polimeryzacji dienów przy zetknięciu z kwasami.

3.1. Kondensacje 1-alkoksybutadienu-1,3 z gliksalanem R/-/ mentylowym w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej.

Pierwszym parametrem, którego wpływ na wynik indukcji asymetrycznej postanowiłem sprawdzić był rodnik alkoksylowy dienu. W tym celu gliksalan R/-/ mentylowy kondensowałem z czterema 1-alkoksybutadienami-1,3 /OR=OMe, OEt, OPr, OBU/. Reakcje prowadziłem w temperaturze pokojowej, w roztworze chlorku metylenu, który jak to wynikało z badań modelowych opisanych w rozdziale 1.2., zapewniał wysoką wydajność addycji endo. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 7.

Jak wynika z powyższych danych wydajności adduktów w każdym przypadku były wysokie, natomiast przewaga izomerów cis /61-64%/ świadcząca o stopniu zachowania addycji endo, była niższa niż w kondensacjach modelowych. We wszystkich przypadkach, w rezultacie indukcji powstawało centrum na atomie węgla C-6 o konfiguracji S. Wydajności optyczne reakcji tej serii, które wahały się w niewielkich granicach 5-6%, wskazują, że podstawnik alkoksylowy dienu miał nieznaczny wpływ na wielkość indukcji asymetrycznej.

3.2. Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu gliksalowego w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej.

W drugiej kolejności badałem wpływ rodzaju centrum indukującego oraz jego konfiguracji na wielkość i kierunek indukcji asymetrycznej. Pozostałe parametry - 1-metoksybutadien-1,3, temperatura, rozpuszczalnik i czas reakcji były takie same jak poprzednio. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 8.

Tabela 7

Kondensacja 1-alkoksybutadienów-1,3 z gliksalanem R(-) mentylu w chlorku metylenu w temp.pokojoyej

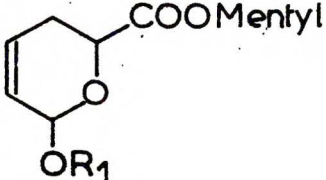
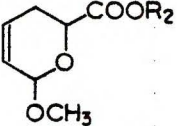
			Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego										Konf. abs.	Wyd. opt. %
			Skręcalności właściwe w MeOH											
R <sub>1</sub>	Wyd. %	cis: trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>546</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>436</sub>		c		
			[α] <sup>20</sup> <sub>589</sub>	[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.			
OMe	90	64:36	-61,0°	-67,4°	1,19	-0,51°	-0,54°	-0,54°	-0,57°	-0,79°	-0,82°	10,27	S	5,7
OEt	90	61:39	-57,2°	-62,6°	1,25	-0,46°	-0,50°	-0,51°	-0,55°	-0,76°	-0,80°	10,34	S	5,5
OPr	86	63:37	-54,0°	-59,3°	1,33	-0,53°	-0,56°	-0,58°	-0,60°	-0,80°	-0,83°	7,05	S	6,0
OBu	85	64:36	-51,6°	-56,7°	1,05	-0,42°	-0,47°	-0,47°	-0,51°	-0,69°	-0,75°	10,04	S	5,1

Tabela 8

Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu gliksalowego w chlorku metylenu w temp. pokojowej

				Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego												Konf. abs.	Hyd. opt. %
				Skręcalności właściwe w MeOH													
R <sub>2</sub>	Konf. abs.	Wyd. %	cis : trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>546</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>436</sub>		c	Konf. abs.	Hyd. opt. %		
				[α] <sup>20</sup> <sub>589</sub>	[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.					
Mentyl	R	90	64:36	-61,0°	-67,4°	1,19	-0,51°	-0,54°	-0,54°	-0,57°	-0,79°	-0,82°	10,27	S	5,7		
Bornyl	2R	77	70:30	-19,0°	-23,2°	1,10	-0,21°	-0,25°	-0,25°	-0,30°	-0,33°	-0,37°	4,84	S	3,0		
n-Oktyl-2	E	71	60:40	-7,2°	-9,5°	1,97	-0,11°	-0,13°	-0,12°	-0,15°	-0,16°	-0,19°	10,58	S	1,5		
	S	76	58:42	+6,9°	+9,3°	1,90	+0,12°	+0,14°	+0,14°	+0,17°	+0,19°	+0,22°	10,57	R	1,7		
2,2-dwumetylo-butyl-3	R	80	60:40	-14,3°	-17,2°	1,93	+0,02°	+0,03°	+0,03°	+0,04°	+0,04°	+0,05°	10,90	R	0,4		
	S	75	66:34	+13,3°	+15,9°	2,71	-0,04°	-0,05°	-0,05°	-0,06°	-0,07°	-0,08°	9,63	S	0,6		

Stosując różne glioksalany uzyskałem również wysokie wydajności adduktów, aczkolwiek nieco niższe niż w przypadku glioksalanu R/-/ mentylowego. Obserwowałem również przewagę addycji endo /58-70% izomeru cis/. Wyniki indukcji były do pewnego stopnia nieoczekiwane. Z danych Preloga<sup>41</sup> dotyczących asymetrycznej syntezy kwasu  $\alpha$ -metylomigdałowego wynika, że najlepiej indukującą czynność optyczną resztą jest grupa R/-/ mentylowa /25%/, następnie 2,2-dwumetylobutylova-3 /24%/, 2S/+/ bornylova /11% i oktylova-2. W opisywanych przeze mnie przypadkach grupy: R/-/ mentylowa, 2R/-/ bornylova oraz R/-/ i S/+/ oktylowe-2 powodowały indukcję o wielkościach odpowiadających szeregowi loga. Natomiast reszty R/-/ i S/+/ 2,2-dwumetylobutylova-3 indukowały, wbrew oczekiwaniom, bardzo niską czynność optyczną. Przy tym, konfiguracja absolutna na atomie węgla C-6 była odwrotna w porównaniu z konfiguracją centrum C-6 w adduktach pochodzących od pozostałych glioksalanów.

3.3. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym bez rozpuszczalnika w zakresie temperatur od  $-20^{\circ}\text{C}$  do  $150^{\circ}\text{C}$ .

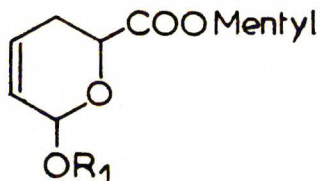
Wpływ temperatury na indukcję asymetryczną badałem kondensując cztery homologiczne 1-alkoksybutadieny-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym. Reakcje prowadziłem ogrzewając glioksalan z dienem w temperaturze  $100^{\circ}\text{C}$  bez rozpuszczalnika. Uzyskane wyniki przedstawia tabela 9.

We wszystkich przypadkach uzyskałem addukty z wydajnościami ilościowymi, przy czym proporcje izomerów cis i trans uległy wyraźnej zmianie w porównaniu z poprzednio relacjonowanymi - zawsze przeważał izomer trans /57-63%/. Wydajności optyczne /3,5-5%/

Tabela 9

Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R(-) mentylu bez rozpuszczalnika w temp. 100°C

			Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego											
			Skręcalności właściwe w MeOH										Konf. Wyd. abs. opt.	
R <sub>1</sub>	Wyd. %	cis: trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>546</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>436</sub>		c		
			[α] <sup>20</sup> <sub>589</sub>	[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.			
OMe	100	43:57	-59,8°	-65,2°	1,03	+0,36°	+0,41°	+0,38°	+0,43°	+0,50°	+0,56°	9,83	R	4,3
OBt	100	37:63	-55,5°	-59,0°	2,44	+0,31°	+0,36°	+0,33°	+0,38°	+0,44°	+0,50°	11,49	R	3,8
OPr	100	41:59	-49,5°	-54,7°	1,05	+0,40°	+0,45°	+0,42°	+0,47°	+0,52°	+0,58°	10,76	R	4,7
OBu	100	37:63	-46,6°	-51,3°	1,19	+0,45°	+0,49°	+0,50°	+0,54°	+0,67°	+0,72°	10,16	R	5,4



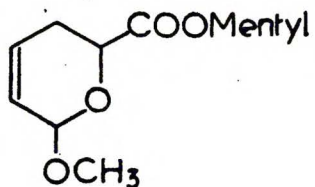
potwierdzały wniosek wyprowadzony w rozdziale 3.1., że w nieznacznym stopniu zależą one od rodzaju podstawnika alkoksylowego dienu. Istotnym faktem, który zaobserwowałem w tej serii badań była zmiana konfiguracji absolutnej centrum C-6 na przeciwną, w porównaniu z dotychczasowymi wynikami. W celu wyjaśnienia tego faktu, przeprowadziłem kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym bez rozpuszczalnika w czterech innych temperaturach:  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$  i  $150^{\circ}\text{C}$ . Wyniki tych badań zawiera tabela 10.

W niskich temperaturach reakcje prowadziłem 120 godzin i uzyskałem wydajności adduktów od 53% /przy  $-20^{\circ}\text{C}$ / do 85% /przy  $+20^{\circ}\text{C}$ /; skład izomeryczny adduktów wskazywał na wyraźną przewagę addycji endo /67-70% izomeru cis/. W temperaturach podwyższonych / $100^{\circ}\text{C}$  i  $150^{\circ}\text{C}$ / w produktach przeważały izomery trans. Wydajność adduktu otrzymanego w temperaturze  $150^{\circ}\text{C}$  była niższa /91%/ od wydajności reakcji prowadzonej w  $100^{\circ}\text{C}$ , co jak sądzę, należy przypisać wtórnym przemianom termicznym adduktu /rozpad retrodienowy/. Wydajność optyczna kondensacji niskotemperaturowych wahała się w zakresie 1,5-2,5%, a konfiguracja absolutna atomu węgla C-6 adduktu była taka sama jak w przypadku kondensacji prowadzonych w chlorku metylenu. W podwyższonych temperaturach zmianie składu izomerów cis i trans towarzyszyła zmiana konfiguracji absolutnej na centrum C-6. Fakt ten można wytłumaczyć izomeryzacją termiczną adduktu cis do trans, co powoduje zmianę konfiguracji na atomie C-6.

Tabela 10

Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z gliksalanem R (-) mentylu bez rozpuszczalnika

				Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego											
				Skręcalności właściwe w MeOH										Konf. abs.	Wyd. opt. %
temp. °C	czas godz.	Wyd. %	cis : trans	Skręcalność własc. w MeOH		[α] <sub>578</sub> <sup>20</sup>		[α] <sub>546</sub> <sup>20</sup>		[α] <sub>436</sub> <sup>20</sup>		c			
				[α] <sub>589</sub> <sup>20</sup>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.				
-20	120	53	70:30	64,2°	1,01	-0,12°	-0,14°	-0,13°	-0,16°	-0,20°	-0,23°	6,00	S	1,6	
0	120	69	68:32	64,3°	1,10	-0,18°	-0,22°	-0,21°	-0,25°	-0,33°	-0,36°	11,02	S	2,5	
20	120	85	67:33	63,9°	1,00	-0,14°	-0,16°	-0,15°	-0,18°	-0,23°	-0,26°	10,96	S	1,8	
100	6	100	43:57	-62,6°	1,04	+0,36°	+0,41°	+0,38°	+0,43°	+0,50°	+0,56°	9,83	R	3,5	
150	6	91	32:68	-61,1°	0,95	+0,28°	+0,34°	+0,31°	+0,35°	+0,42°	+0,47°	10,03	R	3,5	





### 3.4. Kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym w różnych rozpuszczalnikach w temperaturze pokojowej

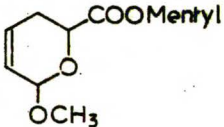
Kolejnym parametrem, którego wpływ na indukcję asymetryczną badałem, było środowisko reakcji. W tym celu przeprowadziłem kondensacje 1-metoksybutadienu-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym w temperaturze pokojowej, używając jako rozpuszczalników, oprócz omawianego już chlorku metylenu, chloroformu, czterochlorku węgla i benzenu. Uzyskane rezultaty przedstawione są w tabeli 11. Addukty otrzymałem z dobrymi wydajnościami /66-90%/; we wszystkich reakcjach przeważała addycja endo, co uwidaczniało się dominacją izomeru cis w produktach kondensacji /53-64%/. Wydajność optyczna zależała bardzo wyraźnie od użytego rozpuszczalnika, najwyższą uzyskałem w kondensacji prowadzonej w chloroformie /13%/, w chlorku metylenu i benzenie zaobserwowałem wartości średnie /5-6%/, najniższą natomiast w czterochlorku węgla /1,1%/. Rodzaj rozpuszczalnika wpływał zasadniczo na konfigurację indukowanego centrum C-6 produktu. Jeśli reakcję kondensacji prowadziłem w chlorku metylenu lub chloroformie, wówczas centrum to posiadało konfigurację S, natomiast jeśli reakcję wykonywałem w czterochlorku węgla lub benzenie, konfiguracja absolutna była przeciwna tzn. R. Z dwu rozpuszczalników odwracających konfigurację na atomie C-6 adduktu, do dalszych badań wybrałem benzen, ze względu na fakt, że zapewniał lepsze wydajności optyczne.

### 3.5. Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego w benzenie w temperaturze pokojowej.

W celu pełnego porównania wpływu benzenu na indukcję asymetryczną z wpływem szczegółowo przedstawionego wcześniej chlor-

Tabela 11

Kondensacja 1-metoksybutadienu-1,3 z glioksalanu R(-) mentylu w różnych rozpuszczalnikach w temp. pokojowej

Rozpuszczalnik						Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego										Konf. abs.	Wyd. opt. %
						Skręcalności właściwe w MeOH											
	Wyd. %	cis : trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sub>20</sub> <sup>578</sup>		[α] <sub>20</sub> <sup>546</sup>		[α] <sub>20</sub> <sup>436</sup>		c					
			[α] <sub>589</sub> <sup>20</sup>	[α] <sub>578</sub> <sup>20</sup>	e	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.						
chlerek metylenu	90	64:36	-61,0°	-67,4°	1,19	-0,51°	-0,54°	-0,54°	-0,57°	-0,79°	-0,82°	10,27	S	5,7			
chloroform	89	64:36	-64,3°	-70,0°	1,03	-1,19°	-1,19°	-1,30°	-1,30°	-1,86°	-1,86°	10,07	S	13,0			
czterochlorek węgla	84	62:38	-61,9°	-67,0°	1,18	+0,08	+0,10°	+0,09°	+0,11°	+0,13°	+0,14°	9,19	R	1,1			
benzen	66	53:47	-54,7°	-61,3°	0,91	+0,45°	+0,50°	+0,48°	+0,52°	+0,67°	+0,73°	10,30	R	5,2			

ku metylenu, przeprowadziłem badania analogiczne do opisanych w rozdziałach 3.1. i 3.2. Wykonałem kondensacje 1-metoksybutadienu z sześcioma optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego. Wyniki zebrane są w tabeli 12.

Wydajności otrzymanych adduktów były niższe /52-66%/ niż w przypadku kondensacji prowadzonych w chlorku metylenu. We wszystkich produktach przeważały izomery cis /53-61%/. Wydajności optyczne były, w przypadku glioksalanów R/-/ mentylowego, 2R/-/ bornylo-owego oraz R/-/ i S/+/ oktylowych-2, porównywalne z danymi uzyskanymi dla chlorku metylenu. Dla adduktów otrzymanych z tych czterech glioksalanów następowała zmiana konfiguracji na atomie węgla C-6. Wydajności optyczne adduktów, gdy centrum indukującym były rodniki R/-/ i S/+/ 2,2-dwumetylobutyłowe-3 były, w odróżnieniu od wyników osiągniętych w chlorku metylenu względnie wysokie /4% i 6,5%/. Kierunek indukcji asymetrycznej nie ulegał w benzenie zmianie i dzięki temu był zgodny z danymi obserwowanymi dla pozostałych reszt alkoholowych w tej serii. Kondensacje czterech homologicznych 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R/-/ mentylowym /tabela 13/ w benzenie jako rozpuszczalniku dały wyniki podobne. Wydajności adduktów /55-66%/ oraz przewaga addycji endo /53-59% izomeru cis/ były porównywalne z wyżej przedstawionymi. Wydajności optyczne wahały się w granicach 3-5%. We wszystkich przypadkach nastąpiła zmiana konfiguracji absolutnej na centrum C-6 w porównaniu z adduktami otrzymanymi w chlorku metylenu.

Tabela 12

Kondensacja 1-metoksybutadienu-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu jabłkowego w benzenie  
w temp. pokojowej.

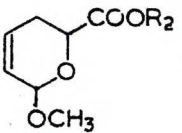
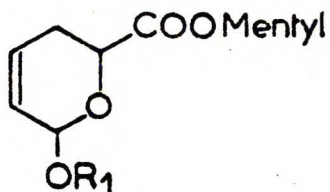
			Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego										Konf. abs.	Wyd. opt. %	
			Skręcalność właściwa w MeOH												
R <sub>2</sub>	Konf. abs.	Wyd. %	cis : trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>546</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>436</sub>		o	Konf. abs.	Wyd. opt. %
				[α] <sup>20</sup> <sub>589</sub>	[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.			
Mentyl	R	66	53:47	-54,7°	-61,3°	0,91	+0,45°	+0,50°	+0,48°	+0,52°	+0,67°	+0,73°	10,30	R	5,2
Bornyl	2R	61	56:44	-18,5°	-22,9°	1,00	+0,24°	+0,28°	+0,26°	+0,31°	+0,36°	+0,40°	3,05	R	3,1
n-Oktyl-2	R	52	54:46	-6,9°	-9,0°	2,10	+0,11°	+0,13°	+0,12°	+0,15°	+0,17°	+0,20°	10,38	R	1,5
	S	54	54:46	+6,8°	+9,2°	2,05	-0,10°	-0,12°	-0,11°	-0,14°	-0,16°	-0,19°	10,25	S	1,4
2,2-Dwumetylo- butyl-3	R	60	60:40	-11,5°	-14,3°	1,93	+0,34°	+0,39°	+0,38°	+0,43°	+0,58°	+0,62°	10,33	R	4,3
	S	58	61:39	+9,1°	+10,9°	2,56	-0,57°	-0,60°	-0,64°	-0,66°	-0,90°	-0,93°	9,84	S	6,6

Tabela 13

Kondensacje 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R(-) mentylu w benzenie w temperaturze pokojowej

			Ester dwumetylowy kwasu jabłkowego										Konf. abs.	Wyd. opt.
			Skręcalności właściwe w MeOH											
R <sub>1</sub>	Wyd. %	cis : trans	Skręcalności właściwe w CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>			[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>546</sub>		[α] <sup>20</sup> <sub>436</sub>		c	R	Wyd. opt.
			[α] <sup>20</sup> <sub>589</sub>	[α] <sup>20</sup> <sub>578</sub>	c	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.	odczyt.	korel.			
OMe	66	53:47	-54,7°	-61,3°	0,91	+0,45°	+0,50°	+0,48°	+0,52°	+0,67°	+0,73°	10,30	R	5,2
OBt	60	58:42	-53,9°	-59,4°	1,06	+0,23°	+0,27°	+0,24°	+0,30°	+0,34°	+0,38°	8,20	R	3,0
OPr	55	59:41	-49,7°	-55,0°	0,97	+0,27°	+0,31°	+0,30°	+0,35°	+0,41°	+0,45°	8,22	R	3,5
OBu	59	59:41	-45,2°	-51,3°	0,88	+0,23°	+0,27°	+0,25°	+0,31°	+0,36°	+0,40°	10,04	R	3,1



#### 4. Dyskusja wyników

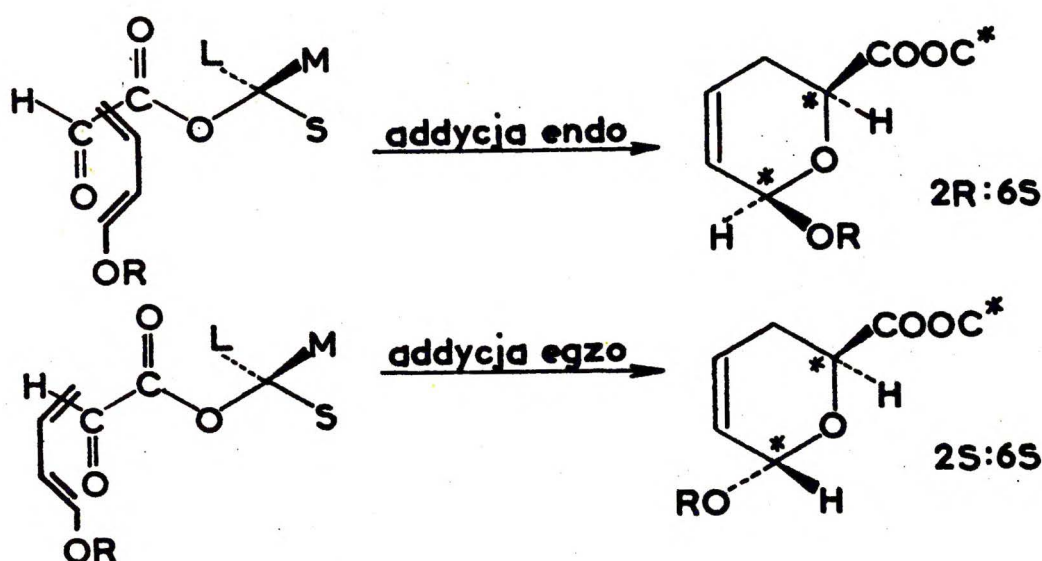
Z przedstawionych w części 3 rezultatów wypływa wniosek, że wydajności optyczne kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego są niskie. A więc tą drogą nie można osiągnąć optycznie czystych substratów do syntezy cukrów. Uzyskane w trakcie badań tej kondensacji rezultaty mają znaczenie jako nowe dane o asymetrycznej syntezie Dielsa-Aldera. Należy podkreślić, że badana kondensacja jest pierwszą zrealizowaną asymetryczną syntezą dienową prowadzącą do układu heterocyklicznego.

Interpretacja wyników badanych kondensacji asymetrycznych opiera się na dyskusji możliwych stanów przejściowych reakcji. Punktem wyjścia są następujące założenia:

- a/ do reakcji tych stosuje się model stanu przejściowego reakcji Dielsa-Aldera;
- b/ konformacja estrów glioksalowych w stanie przejściowym jest zgodna z modelem zaproponowanym przez Preloga dla estrów kwasu fenyloglioksalowego;
- c/ kierunek i wielkość indukcji asymetrycznej są warunkowane przez efektywne wielkości podstawników związanych z centrum asymetryzującym: a/ reagenty zbliżają się do siebie od stron o najmniejszej zawadzie przestrzennej, b/ im większe różnicowanie wielkości podstawników S, M i L, tym wyższa wydajność optyczna.

Ponieważ wyniki indukcji określałem łącznie dla produktów addycji endo i egzo /degradacji ozonolitycznej poddawana była zawsze mieszanina izomerów cis i trans adduktów/, wobec tego modele stanów

przejściowych uwzględniają równoległe oba typy addycji. Rysunek 10 przedstawia addycję endo i egzo zgodnie z wyżej podanymi założeniami.



Rys. 10. Modele stanów przejściowych dla addycji endo i egzo kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi glioksalanami.

Z powyższego modelu addycji endo wynika, że reszta alkoholowa o konfiguracji R powinna indukować konfigurację S na atomie węgla C-6. Atom węgla C-2 powinien zatem posiadać konfigurację R. Z modelu addycji egzo widoczne jest, że na atomie C-6 powstaje również centrum S. Produkt addycji egzo różni się od endo konfiguracją na atomie C-2, co wynika z zależności geometrycznych w cząsteczce. Zauważmy, że jeden i drugi typ addycji prowadzi do jednakowej konfiguracji na atomie węgla C-6; fakt ten ułatwia

interpretację wyników indukcji asymetrycznej w badanych kondensacjach. Wyniki reakcji prowadzonych w chlorku metylenu /tabele 7 i 8/ są zgodne z proponowanymi modelami: glioksalany o konfiguracji R prowadzą do konfiguracji S na atomie C-6. Rodnik S/+ /oktylowy-2 indukuje centrum 6R.

Z modeli tych widac wyraźnie, że grupa alkoksylowa dienu w obu przypadkach - addycji endo i egzo - jest oddalona od centrów reagujących. Wobec tego jej wpływ na wielkość indukcji nie powinien być zbyt duży. Istotnie, wyniki badań kondensacji czterech homologicznych 1-alkoksybutadienów-1,3 z glioksalanem R/- /mentylowyn, dających wydajności optyczne w granicach 5-6%, potwierdzają to przypuszczenie /tabela 7/.

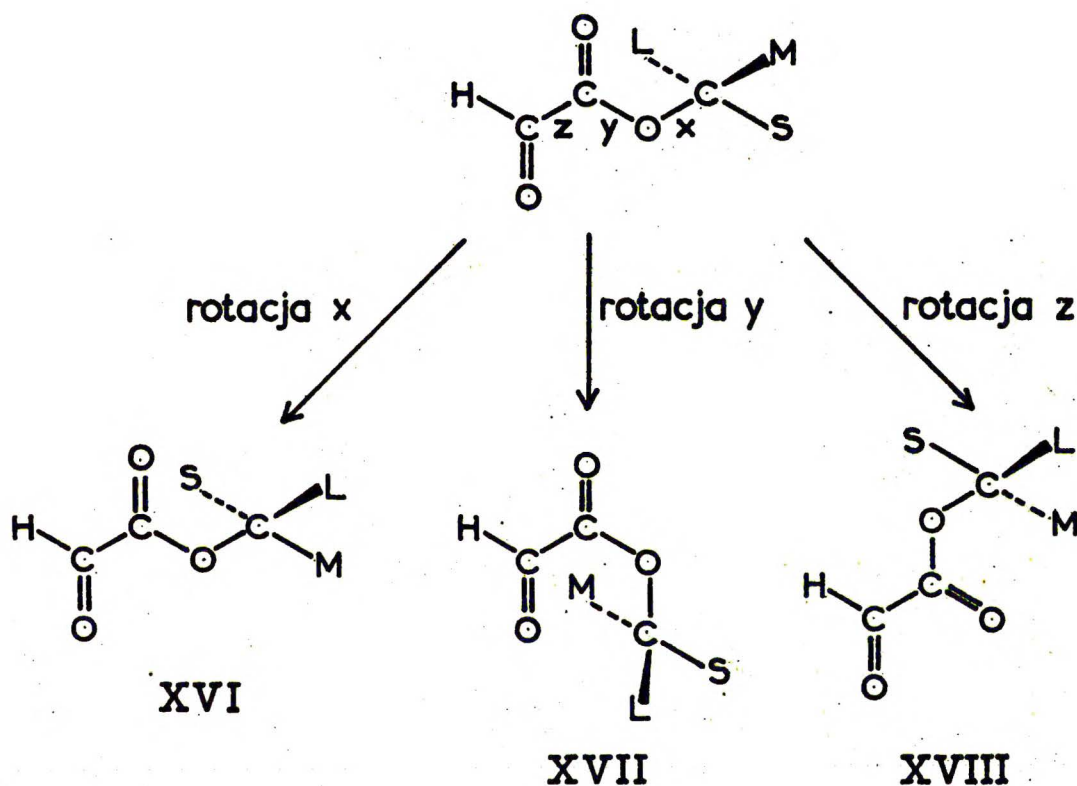
Modele przedstawione na rys. 10 nie pozwalają jednak na wyjaśnienie rezultatów kondensacji 1-metoksybutadienu z glioksalanami R/- / i S/+ / 2,2-dwumetylobutyłu-3 w roztworze chlorku metylenu. Jak wynika z tabeli 8 reszta alkoholowa o konfiguracji R indukuje centrum 6R, a reszta o konfiguracji S - centrum 6S. Wydajności optyczne obu tych reakcji są bardzo niskie, co jak wskazywałem wcześniej, stoi w sprzeczności z założeniem c /str.73/. Modele te nie tłumaczą także wyników indukcji asymetrycznej w kondensacjach prowadzonych w benzenie oraz w czterochlorku węgla. We wszystkich przypadkach centrum indukujące o konfiguracji R prowadziło do konfiguracji 6R w adduktach.

Zwróćmy uwagę, że do alternatywnej konfiguracji adduktu prowadziłyby sytuacja, w której reagenty zbliżyłyby się do siebie od strony przeciwnej niż to przedstawia rysunek 10. Jeśli pozostaniemy przy tezie, że cząsteczki reagujące zbliżają się do siebie od stron stwarzających mniejszą zawadę przestrzenną, wów-



czas należy przyjąć zmianę konformacji estru glioksalowego w stanie przejściowym<sup>x/</sup>.

Zmianę tę może wywołać obrót wokół każdego z trzech wiązań x, y lub z /rysunek 11/.

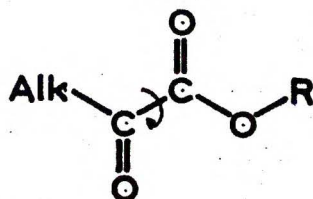


Rys. 11. Możliwe rotamery glioksalanów optycznie czynnych alkoholi

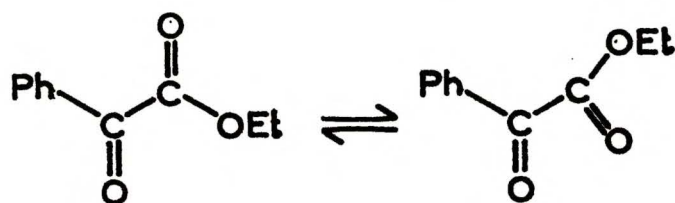
<sup>x/</sup> Założenie dla badanej reakcji stanu przejściowego reakcji Dielsa-Aldera nie wymaga dyskusji konformacji 1-alkoksybutadienów-1,3.

Konformacja XVI jest jedyną spośród trzech możliwych powstających w rezultacie rotacji wokół wiązania x, prowadzącą do odwrotnej konfiguracji centrum C-6. Dwie pozostałe dają indukcję zgodną z modelem przedstawionym na rysunku 10. Należałoby zatem założyć, że w kondensacjach prowadzonych w benzenie lub czterochlorku węgla dominuje konformacja XVI. Założenie to wydaje się być trudne do przyjęcia, biorąc pod uwagę fakt, że grupy M i L reprezentują szereg różnych podstawników, natomiast wyniki tych kondensacji są jednolite.

Konformacja XVII, powstająca w wyniku obrotu dookoła wiązania y, prowadzi również do odwrotnej konfiguracji na C-6. Na podstawie ogólnie znanych faktów z analizy konformacyjnej estrów<sup>78</sup> wiadomo że w stanie podstawowym konformacje typu XVII są mało prawdopodobne. Oehme i Schellenberger<sup>79</sup> badając momenty dipolowe i widma w podczerwieni kilku  $\alpha$ -ketoestrów wykluczyli możliwość występowania tego typu rotamerów. Nie ma zatem dostatecznie ważkich powodów aby sądzić, że w stanie przejściowym glioksalany mogłyby występować w konformacji XVII. Cytowani wyżej Oehme i Schellenberger na podstawie pomiarów momentów dipolowych i widm w podczerwieni są zdania, że alifatyczne  $\alpha$ -ketoestry występują w postaci mieszanin rotamerów wynikających z obrotu wokół wiązania z.

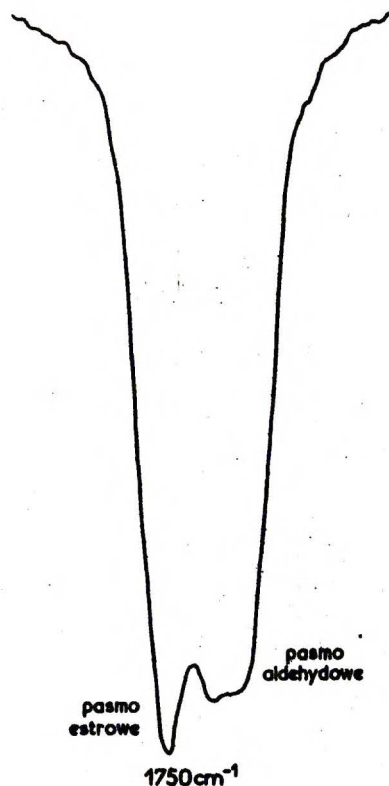


W przypadku fenylogliksalanu etylowego autorzy dochodzą do wniosku, że związek ten znajduje się w konformacji, w której kąt dwuścienny między grupami karbonylowymi wynosi  $75^{\circ}$ . Należy zwrócić uwagę, że powyższy rezultat można interpretować jako wypadkowy, wynikający z równowagi między dwoma rotamerami cisoidowym i transoidowym:



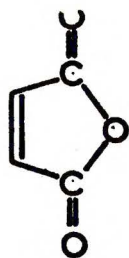
Konformacja estrów kwasu gliksalowego nie była dotychczas badana. Widmo w podczerwieni gliksalanu R/-/ mentylowego wykonane w chloroformie wykazuje dla pasma aldehydowego rozszczepienia /rys. 12. Sądzić można, że rozszczepienia te świadczą o obecności rotamerów gliksalanu R/-/ mentylowego w roztworze chloroformowym, a zatem że związek ten występuje w stanie równowagi konformacyjnej.

Do niedawna, o ile dokładnie uwzględniano w analizie modeli stanu przejściowego reakcji Dielsa-Aldera wymóg cisoidowej konformacji dienu, o tyle cisoidowe czy transoidowe ułożenie dienofila nie było rozważane. Wynikało to zapewne stąd, że znane są dienofile posiadające zarówno usztywnione ułożenie transoidowe jak i cisoidowe układu  $C=C-C=O$ , a przy tym łatwo wstępujące w kondensacje dienowe. Wystarczy powołać się na przykłady bezwodnika maleinowego XIX i benzochinonu XX /ułożenie transoido-

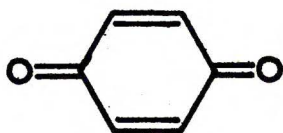


Rysunek 12. Widmo w podczerwieni gliksalanu R/-/ mentyłowego w zakresie absorpcji grup karbonylowych.

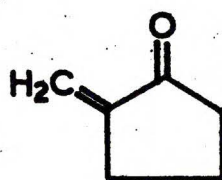
we<sup>80</sup> lub  $\alpha$ -metylenocyklopentanonu XXI i  $\alpha$ -metylenocykloheksanonu XXII /ułożenie cisoidowe/<sup>81,82</sup>.



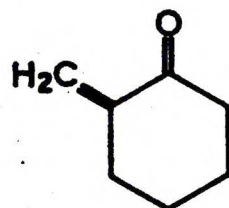
XIX



XX



XXI



XXII

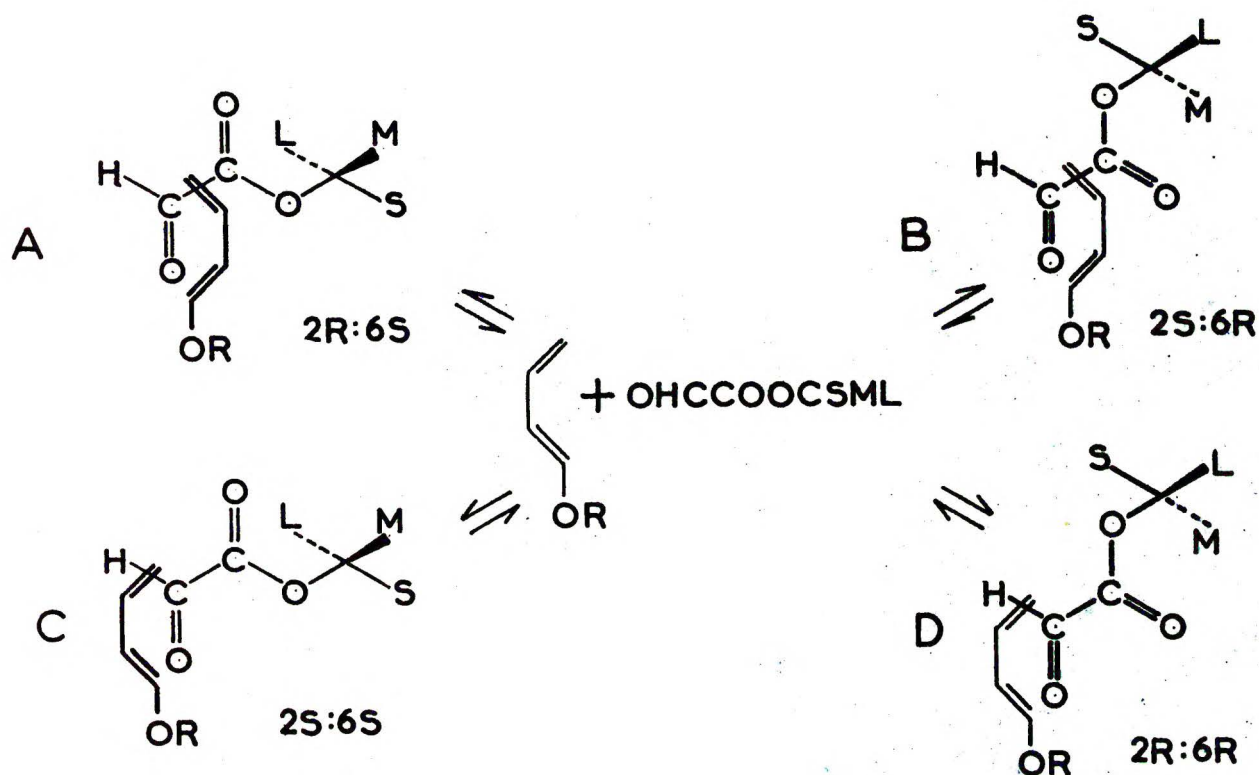
Wnioskować zatem należy, że w kompleksie aktywnym reakcji Dielsa-Aldera dienofil może posiadać ułożenie transoidowe lub cisoidowe.

Na temat konformacji łańcuchowych dienofilów w stanie przejściowym reakcji Dielsa-Aldera wiemy dotychczas niewiele. W ostatnim czasie Cárdenas<sup>19</sup> na podstawie obliczeń Salema<sup>18</sup> i badań kinetycznych zaproponował dla reakcji sześciochlorocyklopentadienu z alifatycznymi dienami /pełniącymi tu rolę dienofilów/ model stanu przejściowego, w którym dienofil preferuje konformację cisoidową.

Biorąc powyższe pod uwagę, zakładam, że w momencie reakcji w badanych przeze mnie kondensacjach istnieje możliwość równoległego wytworzenia dwu granicznych kompleksów aktywnych, z których jeden posiada transoidową konformację dienofila a drugi cisoidową. Zakładam ponadto, że różnica energii swobodnych  $\Delta \Delta$  obu kompleksów jest niewielka. Proces ten jest aktualny zarówno dla addycji <sup>endo</sup> jak i egzo /rys. 13/.

Z założeń tych wypływają ważne konsekwencje:

- a/ ponieważ obydwa graniczne stany przejściowe /w obrębie jednego typu addycji: endo lub egzo/ prowadzą do przeciwnych konfiguracji indukowanych centrów w addukcie, wobec tego wypadkowa wydajność optyczna syntezy asymetrycznej powinna zależeć od stanu pseudorównowagi  $A \rightleftharpoons B$  i  $C \rightleftharpoons D$ ;
- b/ wpływ wielkości zróżnicowania grup S, M i L centrum asymetryzującego na wydajność optyczną indukcji powinien być niewielki, z powodu podanego w punkcie a;
- c/ kierunek indukcji powinien zależeć od położenia pseudorównowagi  $A \rightleftharpoons B$  i  $C \rightleftharpoons D$ , które z kolei musi być uzależnione od parametrów fizykochemicznych reakcji, takich jak solwatacja, moment dipolowy rozpuszczalnika, temperatura reakcji itp.



Rys. 13. Modele granicznych stanów przejściowych dla addycji endo /A, B/ i egzo /C, D/ kondensacji 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi glioksalanami.

Rezultaty badań nad kondensacją 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego opisane w niniejszej pracy pozostają w zgodzie z koncepcją równoległych stanów przejściowych. Jak wynika z rozdziału 3 wydajności optyczne kondensacji były niskie i wahały się w granicach od 0,4 do 13%. Rezultaty te wyjaśnia założenie, że w trakcie reakcji przewaga jednego z dwu przeciwnie indukujących stanów przejściowych jest niewielka. Odbiegające od założeń "prelogowskich" /str.78/ wyniki

kondensacji 1-metoksybutadienu z glioksalanami R/-/ i S/+/ 2,2-dwumetylobutyli-3 mogą być wytłumaczone brakiem zależności wydajności optycznych od różnic efektywnych wielkości podstawników S, M i L, postulowanym w punkcie b. Można wreszcie wyjaśnić fakt że w kondensacjach prowadzonych w roztworach chlorku metylenu i chloroformu reszty alkoholowe o konfiguracji R indukowały w adduktach centrum 6S, natomiast w reakcjach wykonywanych w benzenie i w czterochlorku węgla te same centra indukujące wywoływały powstanie konfiguracji 6R. Wystarczy przyjąć, że w pierwszych dwu rozpuszczalnikach pseudorównowaga była przesunięta na korzyść stanów przejściowych A i C, natomiast w pozostałych dwu rozpuszczalnikach w stanie pseudorównowagi przeważały kompleksy B i D.

Jest oczywiste, że przedstawiona koncepcja równoległych stanów przejściowych powinna być poddana wnikliwszym badaniom fizykochemicznym. Niemniej wnioski z niej płynące - podkreślam raz jeszcze - dobrze tłumaczą rezultaty moich badań.

## 5. UWAGI KOŃCOWE

Nasuwa się pytanie jaką wartość przedstawia koncepcja równoległych stanów przejściowych w reakcjach Dielsa-Aldera na tle wyników syntezy asymetrycznej opisanych w literaturze. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że wydajności optyczne kondensacji dienowych prowadzonych bez katalizatorów, poczynając od prac Korołowa i Mura, kończąc na rezultatach Červinki i Křiža, były niskie. Można je zatem interpretować podobnie jak proponowałem w poprzednim rozdziale. Wszyscy autorzy obserwowali dla reakcji wykonywanych w rozpuszczalnikach i bez rozpuszczalników preferencję addycji wymagającej cisoidowego ułożenia dienofila. Byłoby to zgodne z danymi Cárdenasa.

Jak wspomniałem wcześniej /rozdział 2.2. części przeglądowej/ wprowadzenie katalizatorów typu kwasów Lewisa ma znaczny wpływ na kierunek indukcji i wydajność optyczną. Ogromny wzrost wydajności optycznej i zmiana kierunku indukcji w świetle dotychczasowych interpretacji nie wydają się być oczywiste. Na podstawie zaproponowanego modelu fakty te można wyjaśnić następująco: katalizator przesuwą pseudorównowagę pomiędzy dwoma granicznymi stanami przejściowymi wyraźnie na jedną ze stron i wtedy dochodzi do głosu walor sztywnego stanu przejściowego reakcji Dielsa-Aldera - wydatnie wzrasta wydajność optyczna. Próba zaprezentowania konkretnego modelu stanu przejściowego dla takich reakcji jest w tej chwili, praktycznie rzecz biorąc niemożliwa.

Sądzić należy, że wnikliwsze badania asymetrycznej syntezy dienowej katalizowanej kwasami Lewisa mogą doprowadzić i w tej dziedzinie do pełnego opisu stereochemicznego.



### III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Temperatury wrzenia i topnienia nie były korygowane. Do chromatografii cienkowarstwowej używano żele krzemionkowe C wg Stahla "Merck" i "Serva". Do chromatografii kolumnowej stosowano żele krzemionkowe "Merck" o grubości ziarna poniżej 0,08 mm /chromatografia ciśnieniowa/ oraz "Schuchardt" o grubości ziarna 200-300 mesh. Chromatografie gazową wykonywano na aparacie Perkin-Elmer PE-452 /katarometr jako detektor/, używając jako wypełnienia kolumn 15% eteru polifenyloвого na "Chromosorbie W", oraz na aparacie Giede /detektor płomieniowo-jonizacyjny/, używając jako wypełnienia kolumn 10% "Reoplex 400" na "Chromosorbie W". Widma w podczerwieni wykonywano w filmie lub w tabletkach bromku potasowego na spektrofotometrach Unicam SP-200, Hilger H-300 i Zeiss UR-20. Widma w ultrafiolecie badano na spektrofotometrze Unicam SP-700. Widma MRJ wykonywano na aparacie Varian HR-60/IL używając czterometylosilanu jako wzorca wewnętrznego. Skręcalności mierzono na spektropolarymetrze Perkin-Elmer FE-141, przy różnych długościach fal światła monochromatycznego. Analizy elementarne wykonywane były w skali mikro. Ze względu na analogię postępowania niektóre preparacje opisane będą na przykładach.

#### 1. 1,1,3-Trójalkoksybutany

1,1,3-Trójalkoksybutany otrzymywano z aldehydu krotonowego i odpowiednich alkoholi metodą azeotropową w chlorku metylenu lub benzenie wobec stężonego kwasu solnego. Substancje te dawały pojedyncze sygnały na chromatogramach gazowych oraz zgodne z ich strukturą widma w podczerwieni. Warunki doświadczeń oraz składowości produktów przedstawia tabela 14.

Tabela 14

Warunki reakcji otrzymywania oraz własności  
1,1,3-trójalkoksybutanów

1,1,3-trójalkoksybutany	Rozpuszczalnik	Czas reakcji godz.	Wydajność %	tw °C/mmHg	$n_D^{20}$
1,1,3-Trójmetoksybutan	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	45	60	50-54/18	1,4033
1,1,3-Trójeto-ksybutan	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	15	40	85-86/20	1,4108
1,1,3-Trójpropoksybutan	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	50	80	118-121/18	1,4183
1,1,3-Trójbutoksybutan	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	50	74	140-143/10	1,4245

## 2. Cis,trans-1-alkoksybutadieny-1,3

Cis,trans-1-alkoksybutadieny-1,3 otrzymywano na drodze pirolizy w fazie gazowej 1,1,3-trójalkoksybutanów. Pirolizę prowadzono na kontakcie, którym był granulowany dwuwodorfosforan sodowy /frakcja sitowa 0,8-1,6 mm/ w temperaturach 330-360°C, pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkty przemywano wodą, suszono bezwodnym węglanem potasowym i destylowano. Szczegółowe warunki reakcji oraz własności dienów przedstawia tabela 15.

1-Metoksy- i 1-etoksybutadienom-1,3 towarzyszyły zawsze drobne ilości aldehydu krotonowego, którego nie można było usunąć na drodze destylacji, usunięcie aldehydu krotonowego powiodło się podczas preparatywnego rozdziału w chromatografii gazowej.

Tabela 15

Warunki reakcji otrzymywania oraz własności  
1-alkoksybutadienów-1,3

1-Alkoksybutadieny-1,3	Temperatura reakcji °C	Ciśnienie mmHg	Wydajność %	tw °C/mmHg	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
1-Metoksybutadien-1,3	330-340	35	51	91-92/760	1,4628
1-Etoksybutadien-1,3	340-350	24	50	107-109/760	1,4604
1-Propoksybutadien-1,3	340-350	25	43	65-66/60	1,4580
1-Butoksybutadien-1,3	350-360	18	48	52-53/14	1,4603

3. Preparatywny rozdział cis,trans-1-alkoksybutadienów-1,3 za pomocą chromatografii gazowej.

Rozdział prowadzono na chromatografie gazowym PE-452, stosując analityczną kolumnę /10% eteru polifenyloвого na "Chromosorbie W"/, w temperaturach dobranych do poszczególnych dienów. Jako gazu nośnego używano azotu. Jednorazowy zastrzyk był objętości 10 µl, co przy wydajności rozdziału około 50% wymagało kilkudziesięciu krotnego powtarzania rozdziałów dla każdego z dienów. Temperatury i wydajności rozdziałów przedstawia tabela 16.

Tabela 16

Temperatury i wydajności rozdziałów chromatograficznych  
1-alkoksybutadienów-1,3

1-Alkoksybutadieny-1,3	Temperatura rozdziału °C	Wydajność rozdziału %
1-Etoksybutadien-1,3	92	42
1-Propoksybutadien-1,3	72	47
1-Butoksybutadien-1,3	54	50

#### 4. Trans-1-alkoksybutadieny-1,3

Trans-1-alkoksybutadieny-1,3 otrzymywano na drodze katalizowanej przez kwas fosforowy dealkoholacji 1,1,3-trójalkoksybutanów. Preparację opisano na przykładzie otrzymywania 1-etoksybutadienu-1,3. 100g 1,1,3-Trójetoksybutanu ogrzewano do lekkiego wrzenia i wkraplano roztwór 0,2g 100% kwasu fosforowego w 100g 1,1,3-trójetoksybutanu z szybkością 2 ml/min. Dealkoholacja rozpoczynała się natychmiast po wkropleniu pierwszej porcji katalizatora, powstające: etanol i 1-etoksybutadien-1,3 wydestylowano ze środowiska reakcji. Do mieszaniny reakcyjnej wkroplono jeszcze 100g 1,1,3-trójetoksybutanu i ogrzewano do zakończenia destylacji produktów. Zebrany destylat przemywano dokładnie wodą, suszono bezwodnym węglanem potasowym i destylowano pod normalnym ciśnieniem. Otrzymano 94,5g /wydajność 61%/ 1-etoksybutadienu-1,3 o tw. 108-110°C,  $n_D^{20}$  1,4570.

Pozostałe 1-alkoksybutadieny-1,3 otrzymano również z dobrymi wydajnościami /55-72%/.

#### 5. Optycznie czynne alkohole

R/-/ Mentol  $[\alpha]_{589}^{20}$  -50,6° /c 1,05 etanol/ oraz 2R/-/ borneol  $[\alpha]_{589}^{20}$  -30,0° /c 0,98 etanol/ były pochodzenia handlowego.

/+/-/ Oktanol-2 rozdzielono przez monoester kwasu ftalowego i jego sól z brucyną wg znanej metodyki<sup>83</sup>. Otrzymano R/-/ oktanol-2

$[\alpha]_{589}^{20}$  -9,6° /pomiar czystej substancji/ oraz S/+/-/ oktanol-2

$[\alpha]_{589}^{20}$  +10,0° /pomiar czystej substancji/.

/+/-/ 2,2-Dwumetylobutanol-3 otrzymano z wydajnością 70% redukując pinakolinę wodorkiem litowo-glinowym w roztworze eterowym /tw.

alkoholu 114-115°C,  $n_D^{22}$  1,4155/. Rozdział alkoholu na enancjomery przeprowadzono wg Fickarda i Kenyona<sup>84</sup>, przez monoester kwasu ftal-

lowego i jego sól z brucyną. Otrzymano S/+/ 2,2-dwumetylobutanol-3  $[\alpha]_{589}^{20} +7,7^{\circ}$  /pomiar czystej substancji/ oraz R/-/ 2,2-dwumetylobutanol-3  $[\alpha]_{589}^{20} -4,2^{\circ}$  /pomiar czystej substancji/. R/-/ 2,2-Dwumetylobutanol-3 otrzymany na tej drodze posiadał tylko 55% czystości optycznej. Wobec tego zastosowano metodę Halperna i Westleya<sup>85</sup> rozdziału racemicznych alkoholi, polegającą na estryfikacji soli kwasu p-toluenosulfonowego L-aminokwasów. Ponieważ poprzez reakcję /+/ 2,2-dwumetylobutanolu-3 z L-alaniną wydziela się S/+/-enancjomer, zastosowano D-alaninę i otrzymano R/-/ 2,2-dwumetylobutanol-3  $[\alpha]_{589}^{20} -7,0^{\circ}$  /pomiar czystej substancji/ o czystości optycznej 90%.

#### 6. Optycznie czynne bromooctany

Bromooctany otrzymano metodą azeotropową ogrzewając równomolowe ilości optycznie czynnych alkoholi i kwasu bromooctowego w benzynie, w obecności katalitycznych ilości kwasu p-toluenosulfonowego. Własności bromooctanów podano w tabeli 17.

#### 7. Optycznie czynne gliksalany

Ze względu na analogię postępowania, otrzymywanie gliksalanów z bromooctanów opisano na przykładzie gliksalanu R/-/ mentyloвого. Własności gliksalanów patrz tabela 2/.

18g /0,06 m/ Bromooctanu R/-/ mentylu w 60 ml acetonitrylu zmieszano z 20,4g /0,12 m/ azotanu srebra rozpuszczonego w 60 ml acetonitrylu i pozostawiono na 120 godz. w temperaturze pokojowej w ciemności. Wydzielony osad bromku srebra odsączono i dokładnie przemyto eterem. Przesącz i eter z przemycia połączono, rozpuszczalniki odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 200 ml eteru. Roztwór eterowy przemyto dokładnie wodą i suszono siarczanem

Tabela 17

Własności optyczne czynnych bromooctanów  $\text{BrCH}_2\text{COOR}$ 

R	Konf. abs.	Skręcalność w $\text{CH}_2\text{Cl}_2$			tw. $^{\circ}\text{C}/\text{mm Hg}$	Wyd. %	Analiza elementarna						Uwagi
		$[\alpha]_{589}^{20}$	$[\alpha]_{578}^{20}$	c			Wzór sumaryczny	c.c.z.	Obliczone		Otrzymane		
									% C	% H	% C	% H	
Mentyl	R	$-63,5^{\circ}$	$-69,6^{\circ}$	1,38	84-85/0,2	90	$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Br}$	277,20	51,99	7,64	52,14	7,74	Lit. <sup>86</sup> $[\alpha]_{578}^{21} -69,9^{\circ}$ tw. 147-148 $^{\circ}\text{C}/13 \text{ mm Hg}$
Bornyl	2R	$-22,0^{\circ}$	$-24,7^{\circ}$	1,59	106-107/0,9	73	$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$	275,19	52,37	6,96	52,57	7,06	
Oktyl - 2	R	$-7,0^{\circ}$	$-7,7^{\circ}$	2,01	75-76/0,4	79							Lit. <sup>87</sup> $[\alpha]_{589}^{20} -13,3^{\circ}$ tw. 121 $^{\circ}\text{C}/15 \text{ mm Hg}$
	S	$+7,0^{\circ}$	$+7,8^{\circ}$	2,06	75-76/0,4	84	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Br}$	251,17	47,82	7,62	48,29	7,77	
2,2-dwu- metylo- butyl-3	R	$-15,3^{\circ}$	$-17,7^{\circ}$	2,55	70-71/1,0	87							
	S	$+16,6^{\circ}$	$+19,6^{\circ}$	2,45	66-68/0,9	90	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}$	223,12	43,06	6,78	43,30	7,13	

magnezowym. Po odparowaniu eteru otrzymano bezbarwne kryształy surowego azotanu, który użyto do dalszego przerobu.

Próbkę analityczną krystalizowano z ligroiny, otrzymując produkt o tt. 48,5-49°C.

Analiza dla  $C_{12}H_{21}NO_5$  /c.cz. 259,30/: obliczono: 5,40% N  
otrzymano: 5,72% N

Surowy azotan rozpuszczono w 150 ml dwumetylosulfotlenku i dodatkowo mieszając zawiesinę 8,1g /0,06 m/ trójwodnego octanu sodowego w 50 ml dwumetylosulfotlenku. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia się octanu sodowego /30 min./ poczem wylano do 1,2 l zimnej wody nasyconej chlorkiem sodu.

Produkt ekstrahowano wyczerpująco eterem, ekstrakt eterowy przemysłowano wodą, roztworem wodorowęglanu sodu i ponownie wodą, poczem suszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru otrzymano 12,6g hydratu glioksalanu R/-/ mentyłowego. Wydajność 92% /liczona na wyjściowy bromooctan/. Surowy hydrat krystalizowano z mieszaniny aceton-woda, otrzymując produkt o tt. 84-86°C.

Analiza dla  $C_{12}H_{22}O_4$  /c.cz. 230,30/: obliczono: 62,58% C, 9,63% H  
otrzymano: 62,29% C, 9,96% H

W celu otrzymania bezwodnego glioksalanu R/-/ mentyłowego, hydrat topiono i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, tw. 95-96°C/0,4 mmHg.

## 8. Synteza modelowych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6

### A. Konsensacja termiczna

Mieszaninę 1,8g /0,014 m/ 1-butoksybutadienu, 1,9g /0,014 m/ glioksalanu butylowego i 0,01g hydrochinonu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną zaopatrzoną w rurkę z chlorkiem wapnia, w temperaturze 100°C, w atmosferze azotu w ciągu 5,5 godz. Mieszaninę poreakcyj-



ną w postaci lekko żółtej cieczy destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 2,28g produktu o tw. 113-114°C/0,5 mmHg. Wydajność 64%,  $n_D^{20}$  1,4558.

Analiza dla  $C_{14}H_{24}O_4$  /c.cz.256,33/: obliczono: 65,59%C, 9,44%H  
otrzymano: 65,52%C, 9,59%H.

#### B. Kondensacja w rozpuszczalniku

Kondensacje prowadzono w różnych rozpuszczalnikach, przykładowo opisano preparację w chlorku metylenu.

Do roztworu 1,9g /0,014m/ świeżo przedestylowanego glioksalanu butylowego w 20 ml chlorku metylenu, dodano 1,6g /0,014m/ 1-pro-poksybutadienu i pozostawiono w temperaturze pokojowej na 48 godz. Po upływie tego czasu rozpuszczalniki odparowano a pozostałość destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 2,41g produktu o tw. 105-106°C/0,5 mmHg. Wydajność 71%.  $n_D^{20}$  1,4563.

Analiza dla  $C_{13}H_{22}O_4$  /c.cz.242,31/: obliczono: 64,44%C, 9,15%H  
otrzymano: 64,35%C, 9,09%H

#### 9. Reakcje 1-alkoksybutadienów-1,3 z optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego

Reakcje pomiędzy 1-alkoksybutadienami-1,3 a optycznie czynnymi estrami kwasu glioksalowego prowadzono w różnych temperaturach bez rozpuszczalników lub w temperaturze pokojowej w różnych rozpuszczalnikach. Próbki do celów analitycznych chromatografowano na żelu krzemionkowym i destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Warunki prowadzenia reakcji oraz własności fizyczne adduktów podane są w części II /"Badania własne"/.

10. Przemiany chemiczne optycznie czynnych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6

A. 2,4-Dwunitrofenylohydrazon estru R/-/ mentylowego kwasu 5-formylo-2-hydroksypentenowego /VIII/.

Do 0,5g estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowego-6 /VIIa/ dodano mieszaninę /50 ml/ 0,5g 2,4-dwunitrofenylohydrazyny, 4 ml stężonego kwasu solnego, 75 ml metanolu i 25 ml wody. Po 12 godz. odsączono pomarańczowe kryształy 2,4-dwunitrofenylohydrazonu. Wydajność 0,5g produktu o tt. 168-169°C /z metanolu/. Z estrów VIIb, c, d otrzymano identyczne 2,4-dwunitrofenylohydrazony. Posiadały one te same tt. i wartości Rf w chromatografii cienkowarstwowej oraz nie stwierdzono depresji tt. ich mieszanin.

B. Ester R/-/ mentylowy kwasu 2-metoksytetrahydropiranokarboksylowego-6 /IX/.

3,56g /0,012 m/ Estru VIIa rozpuszczonego w 20 ml absolutnego metanolu dodano do 0,3g katalizatora platynowego zawieszzonego w 30 ml absolutnego metanolu. Mieszaninę tę wytrząsano energicznie w temperaturze pokojowej w atmosferze wodoru. Po 1 godzinie reakcja była zakończona /zaabsorbowało się 229 ml H<sub>2</sub>, potrzebna teoretyczna ilość wodoru - 221 ml/. Katalizator usunięto, rozpuszczalnik odparowano, pozostałą ciecz destylowano, otrzymując produkt o tw. 115-116°C/0,01 mmHg w ilości 2,77g. Wydajność 77%.

$n_D^{25}$  1,4670.  $[\alpha]_{589}^{20}$  -54,30° /c 1,06 chlorek metylenu/.

Analiza dla C<sub>17</sub> H<sub>30</sub> O<sub>4</sub> /c.cz.298,41/: obliczono: 68,42% C, 10,13 JH  
otrzymano: 68,57% C, 10,23 JH

Pod działaniem odczynnika Brady'ego powstawał 2,4-dwunitrofenylohydrazon estru R/-/ mentylowego kwasu 5-formylo-2-hydroksypentanowego /X/ o tt. 93-94°C /z metanolu/.

C. 6-Hydroksymetylo-2-propoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piran /XI/

1,14g /0,03m/ Wodoroku litowo-glinowego zawieszono w 50 ml absolutnego eteru i dodawano kroplami roztwór 3,6g /0,011m/ estru R/-/ mentylowego kwasu 2-propoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksyłowego-6 /VIIc/ w 20 ml absolutnego eteru /ok.1 godz./. Mieszanka reakcyjna była energicznie mieszana jeszcze 2 godz. /do zaniku materiału wyjściowego, co sprawdzono w chromatografii cienkowarstwowej/. Nadmiar wodoroku rozkładano wkraplając kolejno 1,1 ml wody, 1,1 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i 3,3 ml wody. Osad odsączono, przemywano dokładnie eterem i chlorkiem metylenu. Przesącz i rozpuszczalniki po przemywaniu łączono i suszono siarczanem magnezowym. Po odparowaniu rozpuszczalników, pozostałość chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego i właściwą frakcję destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,45g alkoholu XI o  $t_w. 75-76^{\circ}\text{C}/0,8 \text{ mmHg}$ . Wydajność 73%.

$n_D^{20}$  1,4660.  $[\alpha]_{589}^{20} +2,14^{\circ}$  /c 5,1 etanol/.

Analiza dla  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$  /c.cz.172,22/: obliczono: 62,76%C, 9,36%H  
otrzymano: 63,01%C, 9,51%H

Pod działaniem odczynnika Brady'ego na alkohol XI powstawał 2,4-dwunitrofenylohydrazon o  $t_t. 173-179^{\circ}\text{C}$  /z metanolu/.

D. 6-Hydroksymetylo-2-metoksytetrahydropiran /XII/.

Prowadząc redukcję wodorkiem litowo-glinowym estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksytetrahydropiranokarboksyłowego-6 /IX/, w identycznych warunkach jak w punkcie C otrzymano z wydajnością 77%

6-hydroksymetylo-2-metoksytetrahydropiran /XII/ o  $t_w. 59-60^{\circ}\text{C}/0,6 \text{ mmHg}$ ,  $n_D^{20}$  1,4519.  $[\alpha]_{589}^{20} +1,30^{\circ}$  /c 4,35 etanol/.

Analiza dla  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$  /c.cz.146,18/: obliczono: 57,51%C, 9,65%H  
otrzymano: 57,45%C, 9,70%H

Pod działaniem roztworu chlorowodoru 2,4-dwunitrofenylohydrazyny na alkohol XII powstawał 2,4-dwunitrofenylohydrazon o tt. 125-127°C /z metanolu/.

11. Degradacja optycznie czynnych estrów kwasów 2-alkoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowych-6.

Przebieg degradacji omówiono na przykładzie estru R/-/ mentylowego kwasu 2-metoksy-5,6-dwuhydro- $\alpha$ -piranokarboksylowego-6 /VIIa/, w pozostałych przypadkach tok postępowania był identyczny.

Przez roztwór 2,4g /0,008 m/ estru VIIa w 75 ml chlorku metylenu, oziębiony do -70°C, przepuszczano w czasie 50 min. 5% roztwór ozonu w tlenie. Po zakończeniu ozonolizy rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem nie przekraczając temperatury 30°C. Pozostałą żelatynową masę ozonku zalewano 10 ml 90% kwasu mrówkowego oraz 10 ml 30% nadtlenuku wodoru i ogrzewano w czasie 30 min. na wrzącej łaźni wodnej, poczem nadtlenek wodoru i kwas mrówkowy usuwano w niskiej temperaturze /40°C/ pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałą półkrystaliczną masę monoestru R/-/ mentylowego kwasu jabłkowego /XIII/ hydrolizowano 50 ml rozcieńczonego /1 część kwasu, 9 części wody/ kwasu solnego, ogrzewając 30 min. na wrzącej łaźni wodnej, a następnie oddestylowano z parą wodną powstający podczas hydrolizy mentol. Wodę i kwas solny usuwano w temperaturze nie przekraczającej 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostawała prawie bezbarwna krystaliczna masa kwasu jabłkowego /XIV/. Próbkę do celów analitycznych krystalizowano z acetonu i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem, tt. 121-122°C. Kwas jabłkowy powstały z degradacji posiadał <sup>identyczne</sup> własności chemiczne i spektralne z wzorcowym kwasem jabłkowym. Surowy kwas jabłkowy

z degradacji rozpuszczono w 20 ml metanolu i dodawano eterowego roztworu dwuazometanu, aż do zakończenia burzliwej reakcji /kolejna kropla roztworu dwuazometanu trwale zabarwiała mieszaninę reakcyjną na żółto/. Po usunięciu eteru i metanolu pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostały żółty olej chromatografowano na kolumnie z żelu krzemionkowego o grubości ziarn 200-300 mesh, stosując jako system eluujący 10% roztwór octanu etylu w benzenie. Wydzielony z kolumny ester dwumetylowy kwasu jabłkowego /XV/ destylowano pod zmniejszonym ciśnieniem,  $tw. 33-85^{\circ}C/0,8 \text{ mmHg}$  temperatura łaźni powietrznej/. Wydajność 0,83g, co stanowi 64% wydajności całego cyklu przemian. Jabłczan dwumetylowy otrzymany z degradacji wykazywał pełną identyczność chemiczną i spektralną z próbką związku otrzymaną na drodze estryfikacji dwuazometanem wzorcowego kwasu jabłkowego.

L I T E R A T U R A   C Y T O W A N A

1. A.Konował, J.Jurczak, A.Zamojski, Roczniki Chem., 42, 2045 /1968/.
2. A.Konował, Dysertacja doktorska, IChO PAN, Warszawa 1970 r.
3. A.Banaszek, A.Zamojski, dane nieopublikowane.
4. J. Jurczak, A. Konował, A.Zamojski, dane nieopublikowane.
5. R.B. Woodward, T.J. Katz, Tetrahedron, 5, 70 /1959/.
6. O. Diels, K. Alder, Ann., 460, 98 /1928/
7. J. Sauer, Angew. Chem., 79, 76 /1967/.
8. R. Hoffmann, R.B. Woodward, Accounts Chem. Res., 1, 17 /1968/  
Angew. Chem. Int. Ed., 8, 781 /1969/.
9. J.G. Martin, R.K. Hill, Chem. Revs, 61, 537 /1961/.
10. H. Kwart, K. King, Chem. Revs, 68, 415 /1968/.
11. K. Alder, G. Stein, Angew. Chem., 50, 510 /1937/.
12. J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, Chem. Ber., 97, 3183 /1964/.
13. R. Daniels, K. A. Roseman, Tetrahedron Letters, 1966, 1335.
14. R. Criegee, P. Becher, Chem. Ber., 90, 2516 /1957/.
15. H. Stockmann, J. Org. Chem., 26, 2025 /1961/.
16. K. Alder, K. Heimbach, R. Reubke, Chem. Ber., 91, 1516 /1958/;  
E. Ciganek, N.A. LeBel, J. Am. Chem. Soc., 81, 2799 /1959/;  
F. Fariña, P. Victory, Tetrahedron Letters, 1969, 3219.
17. R. Hoffmann, R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 87, 4383 /1965/.
18. L. Salem, J. Am. Chem. Soc., 90, 553 /1968/.
19. C. G. Cardenas, Chem. Comm., 1970, 134.
20. M. Schwarz, H. Maienthal, J. Org. Chem., 25, 449 /1960/; K. Alge  
W. Giinzl, Chem. Ber., 93, 309 /1960/.
21. J. A. Berson, A. Remanick, W.A. Mueller, J. Am. Chem. Soc., 82,  
5501 /1960/.
22. J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, J. Am. Chem. Soc., 84,  
297 /1962/.
23. P. Yates, P. Eaton, J. Am. Chem. Soc., 82, 4436 /1960/.
24. G.J. Fray, R. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 83, 249 /1961/;  
T. Inukai, M. Kasai, J. Org. Chem., 30, 3567 /1965/; J. Sauer,  
D. Lang, H. Wiest, Chem. Ber., 97, 3208 /1964/.

25. E.F. Lutz, G.M. Bailey, J.Am.Chem.Soc., 86, 3899 /1964/.
26. J.Sauer, J.Kredel, Angew.Chem., 77, 1037 /1965/: Tetrahedron Letters, 1966, 731.
27. T.Inukai, T.Kojima, J.Org.Chem., 31, 2032 /1966/.
28. K.Mislow, "Introduction to Stereochemistry", W.A. Benjamin, New York, 1965, str. 122.
29. D.J.Cram, F.A. Abd Elhafez, J.Am.Chem.Soc., 74, 5828 /1952/.
30. J.S. Birtwistle, K.Lee, J.D.Morrison, W.A. Sanderson, H.S.Mosher, J.Org.Chem., 29, 37 /1964/.
31. J.J.Klabunowski, "Asymmetrische Synthese", Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1963.
32. D.R. Boyd, M.A. McKervey, Quart.Revs /London/, 22, 95 /1968/.
33. J.Mathieu, J.Weill-Raynal, Bull.soc.chim. France, 1968, 1211.
34. F.C. Whitmore, J.Am.Chem.Soc., 54, 3274 /1932/; Rec.trav. chim., 57, 562 /1938/.
35. H.S.Mosher, E.La Combe, J.Am.Chem.Soc., 72, 3994, 4991 /1950/; E.P.Burrows, F.J.Welch, J.Am.Chem.Soc., 82, 880 /1960/.
36. Y.Gault, H.Felkin, Bull.soc.chim. France, 1960, 1342.
37. G.J.Karabatsos, N.Hsi, J.Am.Chem.Soc., 87, 2864 /1965/; Tetrahedron, 23, 1079 /1967/; G.J.Karabatsos, K.L.Krumel, Tetrahedron, 23, 1097 /1967/.
38. G.J.Karabatsos, J.Am.Chem.Soc., 89, 1367 /1967/.
39. D.J.Cram, K.R.Kopecky, J.Am.Chem.Soc., 81, 2748 /1959/; D.J.Cram, D.R.Wilson, J.Am.Chem.Soc., 85, 1245 /1963/.
40. J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, K.K.Mathew, J.Chem.Soc., 1959, 112.
41. A.McKenzie, H.B. Thompson, J.Chem.Soc., 1905, 1004.
42. V.Prelog, Helv.ChimActa, 36, 308 /1953/.
43. V.Prelog, E.Philbin, E.Watanabe, M.Wilhelm, Helv.Chim.Acta, 39, 1086 /1956/; W.G.Dauben, D.F. Dickel, O.Jeger, V.Prelog, Helv.Chim.Acta, 36, 325 /1953/; V.Prelog, H.Meier, Helv.Chim. Acta, 36, 320 /1953/; M.Kawana, S.Emoto, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 2168 /1967/.
44. I.Ugi, Z.Naturforsch., 20b, 405 /1965/; E.Ruch, I.Ugi, Theoret.Chim.Acta, 4, 287 /1966/; R.Cruse w książce E.L.Eliela "Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1966, str. 537.



45. A.I.Korolew, W.I.Mur, Dokł.Akad.Nauk SSSR, 59, 251 /1948/;  
A.I.Korolew, W.I.Mur, W.G.Awaykyan, Zur.Obszcz.Chim., 34, 708  
/1964/
46. H.M.Walborsky, L.Barash, T.C.Davis, J.Org.Chem., 26, 4778  
/1961/; Tetrahedron, 19, 2333 /1963/.
47. J.Sauer, J.Kredel, Tetrahedron Letters, 1966, 6359.
48. R.F.Farmer, J.Hamer, J.Org.Chem., 31, 2418 /1966/
49. O.Cervinka, O.Kriz, Collection Czechoslov.Chem.Communs, 33,  
2342 /1968/.
50. O.Achmatowicz jr, J.Jurczak, A.Zamojski, Roczniki Chem., 42,  
255 /1968/.
51. W.Flaig, Ann., 568, 1 /1950/; I.N.Narazow, S.M.Makin, B.K.Krup-  
cow, Dokł.Akad.Nauk SSSR, 117, 823 /1957/; S.M.Makin, B.K.Krup-  
cow, Zur.Obszcz.Chim., 30, 3276 /1960/; S.M.Makin, B.K.Krupcow,  
W.M.Miedwiediewa, L.N.Smirnowa, Zur.Obszcz.Chim., 32, 2527  
/1962/.
52. A.E.Montagna, D.H.Hirsh, Patent USA 2902 722 /1959/; Chem.  
Abs, 54, P2168e /1960/.
53. A.I.Scott, "Interpretation of the Ultraviolet Spectra of  
Natural Products", Pergamon Press, Oxford, 1964, str. 46.
54. R.Garrett, V.A. Jones, D.G.Kubler, J.Org.Chem., 32, 1307  
/1967/.
55. G.J.Martin, J.P.Gouesnard, M.Martin, Compt.rend., 264C, 794  
/1967/.
56. S.M.Makin, S.D.Jabłonowskaja, Zur.Org.Chim., 5, 1749 /1969/.
57. O.Achmatowicz jr, J.Jurczak, A.Konował, A.Zamojski, Org.Magn.  
Resonance, 2, 55 /1970/.
58. A.Zamojski, A.Konował, J.Jurczak, K.Jankowski, Roczniki Chem.,  
43, 1459 /1969/.
59. A.Zamojski, A.Konował, J.Jurczak, Roczniki Chem., /w druku/.
60. U.E.Diner, R.K.Brown, Can.J.Chem., 45, 2547 /1967/.
61. C.Harries, Ber., 36, 1933, /1903/.
62. J.J.Pappas, W.P.Keaveney, E.Goucher, M.Berger, Tetrahedron  
Letters, 1966, 4273.
63. H.Meyer, Ber., 37, 3591 /1904/; L.J.Simon, G.Chavanne, Compt.  
rend. 143C, 904 /1906/.
64. L.J.Simon. G.Chavanne, Compt.rend., 142C, 932 /1906/.

65. W.Rigby, Nature, 164, 185 /1949/.
66. M.S.Newman, W.C.Sagar, C.C.Cochrane, J.Org.Chem., 23, 1832 /1958/.
67. Y.Hamamura, M.Suzumoto, K.Hayashiya, J.Agr.Chem.Soc.Japan, 22, 25 /1948/; Chem.Abs, 46, 10108h /1952/.
68. Org.Syntheses, 35, 18 /1955/; A.W.Nolles, F.Kogl, Rec.trav. chim., 80, 1334 /1961/.
69. W.Traube, Ber., 40, 4942 /1907/; M.Engelhardt, H.Plieninger, P.Schreiber, Chem.Ber., 97, 1713 /1964/.
70. E.E.Royals, A.G.Robinson, J.Am.Chem.Soc., 73, 4161 /1956/; M.Kerfanto, Compt.rend., 252C, 3457 /1961/; M.Kerfanto, Co rend., 254C, 493 /1962/.
71. N.Kornblum, J.W.Powers, G.J.Anderson, W.J.Jones, H.O.Larson, O.Levand, H.M.Weaver, J.Am.Chem.Soc., 79, 6562 /1957/; I.M.Hun- sberger, J.M.Tien, Chemistry a.Industry, 1959, 88.
72. P.M. Koczergin, R.M.Titkova, A.M.Ciganowa, Patent ZSRR 166012 /1964/; Chem.Abs, 62, 10343d /1965/; Chim.-Farm.Žur., 1, 30 /1967/; Chem.Abs, 67, 81776r /1967/.
73. N.Kornblum, H.W.Frazier, J.Am.Chem.Soc., 88, 865 /1966/.
74. O.Achmatowicz jr, A.Zamojski, Roczniki Chem., 42, 453 /1968/.
75. L.Bouveault, A.Wahl, Bull.soc.chim.France, 3<sup>me</sup> serie, 31, 679 /1904/.
76. E.L.Eliel, "Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1966, str.106.
77. A.Horeau, Tetrahedron Letters, 1969, 3121.
78. E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal, G.A.Morrison, "Confor- mational Analysis", Interscience Publishers, New York, London, Sydney, 1965, str. 19.
79. G.Oehme, A.Schellenberger, Chem.Ber., 101, 1499 /1968/.
80. A.S.Oniszczenko, "Dienowyj sintez", Izdatielstwo Akademii Nauk SSSR, Moskwa, 1963, str.105, 108, 286,293.
81. M.Mousseron, R.Jacquier, H.Christol, Compt.rend., 239C, 1805 /1954/; Bull.soc.chim.France, 1957, 346; R.Jacquier, M.Mousse- ron, Bull.soc.chim.France, 1956, 1653.
82. N.W.Jełagina, W.M.Brusnikina, B.A.Kazanskij, Dokł.Akad.Nauk SSSR, 106, 1015 /1956/; N.W.Jełagina, T.W.Stabnikowa, B.A.Ka- zanskij, Dokł.Akad.Nauk SSSR, 124, 1243 /1959/; N.W.Jełagina, N.S.Martinkowa, B.A.Kazanskij, Zur.Obszcz.Chim., 29, 4011 /1959/.

83. Org.Syntheses, Coll.Vol. I, str.418.
84. R.H.Pickard, J.Kenyon, J.Chem.Soc., 105, 1115 /1914/.
85. B.Halpern, J.W.Westley, Australian J.Chem., 19, 1533 /1966/.
86. J.A.Reid, E.E.Turner, J.Chem.Soc., 1949, 3365.
87. H.G.Rule, R.K.S.Mitchell, J.Chem.Soc., 1926, 3202.



Biblioteka Instytutu Chemii Organicznej PAN

O-B.36/1970



50000000124381