

Księgarnia PWN:

J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit – Współczesna synteza organiczna

Wykaz niektórych stosowanych skrótów XII

Wstęp XV

Bezpieczeństwo pracy XVIII

1. Selekttywne tworzenie wiązań węgiel-węgiel 1

1.1. Reakcja Dielsa-Aldera 1

Reakcja cyklopentadienu z bezwodnikiem maleinowym 9

Otrzymywanie bezwodnika 1,4-etano-2-okso-1,2,3,4-tetrahydronaftaleno-9,10-*endo*-dikarboksylowego 9

Diastereoselektywna addycja (–)-fumaranu dimetylu do antracenu 9

1.2. Reakcja aldolowa 11

Regioselektywna reakcja aldolowa kontrolowana termodynamicznie 19

Asymetryczna, diastereoselektywna, bezpośrednia reakcja aldolowa z użyciem chiralnego propionoamidu 19

Enancjoselektywna reakcja aldolowa katalizowana zasadą Lewisa 20

Reakcja aldolowa w roztworze wodnym 22

1.3. Reakcje Wittiga i Hornera-Wadswortha-Emmonsza 24

D-Glicero-D-galaktoheptanian *tert*-butylu z D-arabinozy 28

1.4. Asymetryczna addycja Michaela 29

Addycja (S)- α -metylobenzyloaminy do kwasu *p*-metoksy-*trans*-benzoiloakrylowego 34

Diastereoselektywna synteza (1R)-3-(1-metylo-2-oksocykloheksylo)propionianu metylu 35

1.5. Przegrupowania [3,3]sigmatropowe 36

Synteza niekodowanych aminokwasów 44

Przegrupowanie kwasu 5,6-*O*-izopropylideno-2-*O*-*E*-krotylo-3-*O*-metylo-L-askorbinowego 47

Przegrupowanie Claisena katalizowane chlorkiem glinu(III) 47

Asymetryczne *O*-i *C*-alkilowanie fenolu 47

Synteza analogu kaliksarenu z makrocyclicznego eteru 48

1.6. Reakcja Hecka 50

Pochodne kwasu cynamonowego 56

Chemo- i stereoselektywna synteza estru metylowego kwasu 2-acetamido-*o*-bromocynamonowego 56

(E)-Stilben w reakcji winylowania Hecka 57

Otrzymywanie regioizomerów-2-fenylodihydrofuranu 58

1.7. Reakcja Suzuki 59

Ester metylowy kwasu 4-(1-naftylo)benzoesowego 63

Sprzęganie halogenków arylowych z kwasem fenylboronowym 64

1.8. Metateza olefin (alkenów) 66

Polimeryzacja połączona z metatetycznym otwarciem pierścienia (ROMP) 77
Metateza krzyżowa (CM). Ester metylowy kwasu 4-chlorocynamonowego 78
Metatetyczne zamknięcie pierścienia (RCM) 78
Reakcja RCM z następczym uwodornieniem 82

1.9. Zastępcza nukleofilowa substytucja wodoru w związkach aromatycznych 84

Sulfon (5-chloro-2-nitrofenylo)metylofenylowy 86
Ester etylowy kwasu (5-chloro-2-nitrofenylo)octowego 86

2. Selekttywne tworzenie wiązań węgiel-heteroatom 87

2.1. Asymetryczne epoksydowanie alkoholi allilowych metodą Sharplessa 87

(2S,3S)-2,3-Epoksy-3-fenylpropan-1-ol 94
(R)-4-Nitrobenzoesan glicydolu 94

2.2. Asymetryczne epoksydowanie Z-alkenów oraz kinetyczny rozdział epoksydów metodą Jacobsena 96

(1S,2R)-*cis*-1-Aminoindan-2-ol 108
Hydrolityczny rozdział kinetyczny (HKR) racemicznej epichlorohydryny na (R)-3-chloropropano-1,2-diol i (S)-epichlorohydrynę 110
(R)-3-Bromopropano-1,2-diol 110
(R)-Glicydol z (R)-3-chloro- lub (R)-3-bromopropano-1,2-diolu 111
(R)-Tlenek styrenu 111

2.3. Asymetryczne dihydroksylowanie alkenów 114

(1R,2R)-1,2-Difenyloetano-1,2-diol 119
(1R,2R)-1-Fenylcykloheksano-*cis*-1,2-diol 119
(1R,2S)-*trans*-2-Fenylcykloheksan-1-ol (chiralny pomocnik Whitesella) 120
(2S,3R)-2,3-Dihydroksy-3-fenylpropionian metylu 120
(3R,4R)-1,4-Difenylo-3,4-dihydroksybut-1-en 120

2.4. Asymetryczne aminohydroksylowanie alkenów 122

Asymetryczne aminohydroksylowanie alkenów przy użyciu N-bromoacetamidu 130
(2S,3R)-N-Benzoilofenylizoseryna – łańcuch boczny taksolu 131
Otrzymywanie N-tosylaminoalkoholi w wyniku aminohydroksylowania alkenów przy użyciu chloraminy T 132

2.5. Synteza alkoholi lub amin poprzez hydroborowanie alkenów 133

(-)-Izopinokamfeol z (+)- α -pinenu 135

2.6. Reakcja Mitsunobu 136

3'-Azydo-3'-deoksytymidyna (AZT) 142
(8R,9R)-9-Amino-9-deoksyepidihydrocynchonina 143
2-(R)-Neomentol 144

2.7. Arylowanie amin 145

Międzycząsteczkowe arylowanie amin pierwszorzędowych 153

Wewnątrzcząsteczkowe arylowanie amidów: (S)-2-metoksykarbonylo-N-acetyloindolina **155**

2.8. Synteza eterów diarylowych 157

Synteza eterów diarylowych przy użyciu $(\text{CuOTf})_2$ **161**

Synteza eterów diarylowych przy użyciu $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ **164**

Synteza eterów diarylowych przy użyciu kompleksów palladu **166**

3. Selektywne reakcje redukcji i uwodornienia 168

3.1. Asymetryczna redukcja ketonów metodą CBS 168

Enancjoselektywna synteza (R)-fluoksetyny (prozacTM) **179**

Asymetryczna synteza (R)-1-fenyletanolu z generowaniem *in situ* chiralnego reduktora **181**

Asymetryczna synteza 1-(4-bromofenyl)etanolu z wytwarzaniem *in situ* boranu **181**

3.2. Enancjoselektywne transferowe uwodornienie ketonów 183

(R)-1-Fenyletanol **184**

3.3. Selektywna redukcja enonów 185

1,3-Difenyl-3-hydroksyprop-1-en **186**

1,3-Difenyl-3-propan-1-on **186**

3.4. Asymetryczne uwodornienie enamidów 187

Enancjoselektywne uwodornienie enamidów **195**

Ester metylowy (S)-N-acetylo-(2-bromofenyl)alaniny **197**

4. Kataliza asymetryczna aminokwasami i ich pochodnymi 199

4.1. Asymetryczna reakcja aldolowa katalizowana L-proliną 200

Asymetryczna synteza aldoli *anti*-**8** z acetonu **207**

Asymetryczna synteza aldoli *anti*-**9** z hydroksyacetonu **207**

Katalityczna asymetryczna anulacja Robinsona. Synteza ketonu Wielanda-Mieschera **208**

4.2. Asymetryczna reakcja Mannicha 210

Otrzymywanie zasad Mannicha z acetonu **214**

Otrzymywanie zasad Mannicha z hydroksyacetonu **215**

4.3. Reakcja Dielsa-Aldera katalizowana pochodnymi L-fenylalaniny 217

Asymetryczna reakcja Dielsa-Aldera katalizowana chlorowodorkiem (5S)-5-benzylo-2,2,3-trimetyloimidazolid-4-onu **220**

5. Biokataliza w syntezie asymetrycznej 222

5.1. Redukcje z użyciem drożdży piekarskich 230

(S)-(+)-3-Hydroksybutanian etylu (metoda fermentacyjna) **234**

(S)-(+)-3-Hydroksybutanian etylu (metoda w rozpuszczalniku organicznym) **234**

(R)-2-Hydroksy-4-fenylbutanian etylu **235**

1-Amino-3-nitrobenzen lub 1-amino-3-jodobenzen **235**

- 5.2. Reakcje utleniania-redukcji katalizowane dehydrogenazami 237**
Redukcja soli potasowej kwasu (E)-2-okso-4-fenylbut-3-enowego za pomocą dehydrogenazy L-mleczanowej **243**
Asymetryczne redukcyjne aminowanie α -oksokwasów katalizowane dehydrogenazą. Synteza L-*tert*-butyloleucyny **243**
- 5.3. Rozdziały kinetyczne i desymetryzacje katalizowane lipazami 245**
Rozdział kinetyczny racemicznego 1-fenylloetanolu na (S)-1-fenylloetanol i octan (R)-1-fenylloetanolu **251**
Rozdział kinetyczny racemicznego octanu 1-fenylloetylu na octan (S)-1-fenylloetylu i (R)-1-fenylloetanol **251**
(1R,2S) i (1S,2R)-*trans*-2-Fenylcykloheksanole (chiralne pomocniki Whitesella) **252**
Kwas (1R,2S)-2-metoksykarbonylocykloheks-4-eno-1-karboksylowy **253**
- 5.4. Chemoenzymatyczna synteza aspartamu 255**
Chemoenzymatyczna synteza α -L-aspartylo-L-fenylalaninianu metylu (aspartamu) **258**
- 6. Syntezy użytecznych związków chiralnych z substratów pochodzenia naturalnego 262**
- 6.1. L-Walinol 262**
6.2. (S)-1,1-Difenyloprolinol 264
6.3. L- α -Hydroksyzowalerianian metylu 267
6.4. (4R,5R)-2,2-Dimetylo- $\alpha,\alpha,\acute{a},\acute{a}$ -tetrafenyl-1,3-dioksolano-4,5-dimetanol (TADDOL) 269
6.5. (1S)-(-)-2,10-Kamforosultam 272
6.6. (R)-(-)-Karwon 274
6.7. (4S,5R)-(-)-4-Metylo-5-fenyllooksazolidyn-2-on 277
6.8. Chlorowodorek (5S)-5-benzylo-2,2,3-trimetyloimidazolid-4-onu 279
6.9. (5S, 6R)-N-Propionyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,3,4-oksadiazyn-2-on 281
6.10. 1,4-Bis-(9-O-dihydrochinidynylo)ftalazyna (DHQD)₂PHAL i bromek 9-O-benzylo-N-(9-antrylometylo)cynchonidyniowy 283
- 7. Różne techniki i metody syntezy 288**
- 7.1. Kataliza przeniesienia międzyfazowego (PTC) 288**
Międzyfazowe utlenianie alkoholi za pomocą NaOCl **298**
Międzyfazowa reakcja Darzensa: 2-fenyl-1-etoksykarbonylooksiran **298**
Asymetryczne, międzyfazowe alkilowanie zasady O'Donnella. Synteza estrów *tert*-butylowych α -aminokwasów **299**
Asymetryczne, międzyfazowe epoksydowanie chalkonu: *trans*-(2S, 3R)-2,3---epoksy-1,3-difenylopropan-1-on **299**
- 7.2. Reakcje przyspieszane promieniowaniem mikrofalowym 301**
N-Ftaloiloglicyna **307**
1,8-Naftalimid **307**
Talidomid **308**
O-Benzoilowinian dimetylu **308**
Racemiczny-1,1'-bi-2-naftol **308**
4,5-Difenylo-4-imidazolin-2-on **308**

Bezwodnik kwasu *cis,cis,cis*-3,6-difenylocykloheks-4-eno-1,2-dikarboksylowego **309**

Racemiczny 1-aza-7a-metylo-2,3,7,7a-tetrahydro-1H-pirolizyn-5(6H)-on **309**

7.3. Reakcje bez rozpuszczalników organicznych („zielona” chemia organiczna) 310

Racemiczny 1,1'-bi-2-naftol **317**

1,4-Dihydrochinoksalino-2,3-dion **317**

2,3-Difenylochinoksalina **317**

1,2-Difenyloetanodiol **317**

Racemiczny *trans*-2-azydocykloheksanol **318**

Racemiczny *trans*-2-aminocykloheksanol **318**

7.4. Reakcje typu domino 319

Amidowanie aryli **326**

Otrzymywanie pochodnych kannabinoidowych **326**

Stereoselektywna reakcja tandemowa między związkami 1,3-dikarbonyłowymi a aldehydem aromatycznym **328**

Otrzymywanie pochodnych tetrahydrochromano[4,3-b]chinoliny katalizowane chlorkiem bizmutu(III) **328**

Reakcje tandemowe: kondensacja aldolowa-addycja Michaela **330**

2,6-Dibenzoilo-5-(4-chlorofenylo)-3-metylocykloheks-2-en-1-on **330**

7.5. Reakcje wieloskładnikowe 332

Racemiczny 1-(α -piperydylobenzylo)-2-naftol **337**

3,4-Dihydro-4-fenylo-5-etoksykarbonylo-6-metylopirymidyn-2(1H)-on **337**

Racemiczny *cis*-1-acetamido-2,3-di(metoksykarbonylo)-4,6-dimetylocykloheksa-2,4-dien **337**

Racemiczne 1-arylo-2-N,N-dimetyloaminoetanol **337**

8. Stereochemia w syntezie organicznej 340

8.1. Wyodrębnianie enancjomerycznie czystego związku z racematu i określanie jego czystości enancjomerycznej 340

Rozdzielanie racemicznej α -metylobenzyloaminy na enancjomery **345**

Rozdzielanie racemicznego 1-(α -aminobenzylo)-2-naftolu (zasady Betti) na enancjomery **346**

Wydzielanie (R,R)-(-) oraz (S,S)-(+)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu z mieszaniny *cis*- i *trans*-1,2-diaminocykloheksanu **346**

Otrzymywanie optycznie czynnego kwasu cykloheksano-*trans*-1,2-dikarboksylowego **347**

8.2. Rozdział racemicznego 1,1'-bi-2-naftolu na enancjomery z zastosowaniem enancjoselektywnego kompleksowania 349

(R)- i (S)-1,1'-Bi-2-naftol **350**

8.3. Deracemizacja naftyłowej zasady Trögera 352

Racemiczna naftyłowa zasada Trögera **354**

Deracemizacja **354**

8.4. Oznaczanie konfiguracji absolutnej diolu metodą dichroizmu kołowego 355

Otrzymywanie dicynamonianu z diolu 359

8.5. Związki makrocykliczne: syntezy i struktury *mezo*-tetrafenyloporfiryny, triangliminy kaliks[6]arenu, rezorcyno[4]arenu, [2]katenanu i [2]rotaksanu 360

mezo-Tetrafenyloporfiryna 365

Trianglimina 368

Trianglamina 368

p-tert-Butylokaliks[6]aren 373

Kaliks[6]aren 374

C-Metylorezorcyno[4]aren 374

[2]Katenan 378

[2]Rotaksan 379

8.6. Analiza struktury przestrzennej cyklicznych cząsteczek organicznych 380

Ilościowa metoda określania konformacji pierścieni za pomocą parametrów asymetrii 380

8.7. Modelowanie molekularne 385

Narzędzie przyszłości w rękach chemika-syntetyka 385

Metody 386

Budowa modelu 393

Wyznaczanie geometrii cząsteczki 393

Wyznaczanie niektórych właściwości fizykochemicznych cząsteczki 397

Analiza konformacyjna 400

Badanie stanów przejściowych reakcji chemicznych 401

Wizualizacja wyników modelowania 404

9. Syntezy reagentów, ligandów i katalizatorów 410

9.1. (4*S*,5*S*)-1,3-Dimetylo-4,5-difenylo-1-(1-piperydinylo)-1,3,2-diazaosforoamid z (1*R*,2*R*)-difenyloetanodiolu 410

(1*S*,2*S*)-1,2-Diamino-1,2-difenyloetan 410

(1*S*,2*S*)-*N,N'*-Dimetylo-1,2-diamino-1,2-difenyloetan – Metoda A 411

(1*S*,2*S*)-*N,N'*-Dimetylo-1,2-diamino-1,2-difenyloetan – Metoda B 412

9.2. (R,R)-[Et-DuPHOS(Rh)(cod)]OTf 414

9.3. (S)-MonoPhos 415

9.4. (S)-Oksazaborolidyna z (S)-1,1-difenyloprolinolu 415

9.5. Chlorek [(R,R)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylosalicylideno)-1,2-cykloheksanodiamino]manganu(III) 416

9.6. [(R,R)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylosalicylideno)-1,2-cykloheksanodiamino]-kobalt(II) 419

9.7. (R,R)-*N*-(*p*-Toluenosulfonylo)-1,2-diaminocykloheksan 420

9.8. *trans*-Di(μ -acetato)-bis[*o*-(di-*o*-tolilofosfino)benzylo]dipallad(II) 420

9.9. *N*-Tlenek 4-(3-fenylopropylo)pirydyny(4-PPNO) 421

9.10. Kwas azotowodorowy (roztwór w benzenie) 421

9.11. *N*-Bromobenzamid i *N*-bromoacetamid 422

- 9.12. Wodoronadtlenek *tert*-butylu (TBHP) w izooktanie 423
- 9.13. (E)-2-Okso-4-fenyl-3-butenian potasu 423
- 9.14. 1-Cykloheksenyloksytrichlorosilan 424
- 9.15. 2-(3-Metylo-2-butenyloksy)benzaldehyd 425
- 9.16. 2,2'-Metylenodi-*p*-krezol 425
- 9.17. 3,3-Dialliloksyntenta-1,5-dien 426
- 9.18. 3-Chloropropiofenon 427
- 9.19. 4-Fenyl-2-oksobutanian etylu 427
- 9.20. Racemiczny chlorooctan *trans*-2-fenylcykloheksanolu 428
- 9.21. Chlorowodorek estru metylowego L-fenylalaniny 430
- 9.22. *egzo, egzo*-5,6-Bis(metoksykarbonylo)-7-oksabicyklo[2.2.1]hept-2-en 430
- 9.23. Kwas 5,6-*O*-izopropylideno-2-*O*-*E*-krotylo-3-*O*-metylo-L-askorbinowy z kwasu L-askorbinowego 431
- 9.24. Estry akrylowe alkoholi allilowych 433
- 9.25. 3,3-Dimetylo-2-oksobutanian sodu 434
- 9.26. (N-Difenylometyleno)glicynian *tert*-butylu – zasada O'Donnella 435

Skorowidz 437