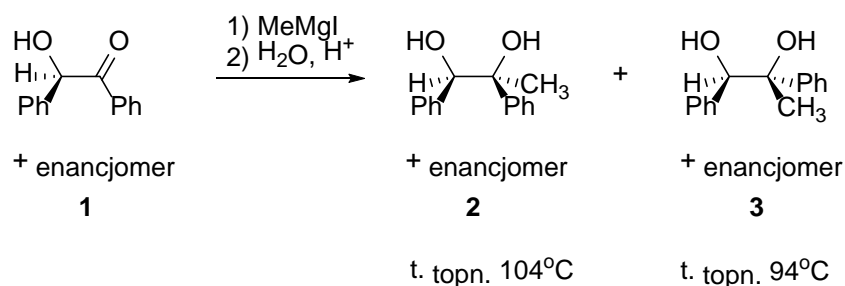
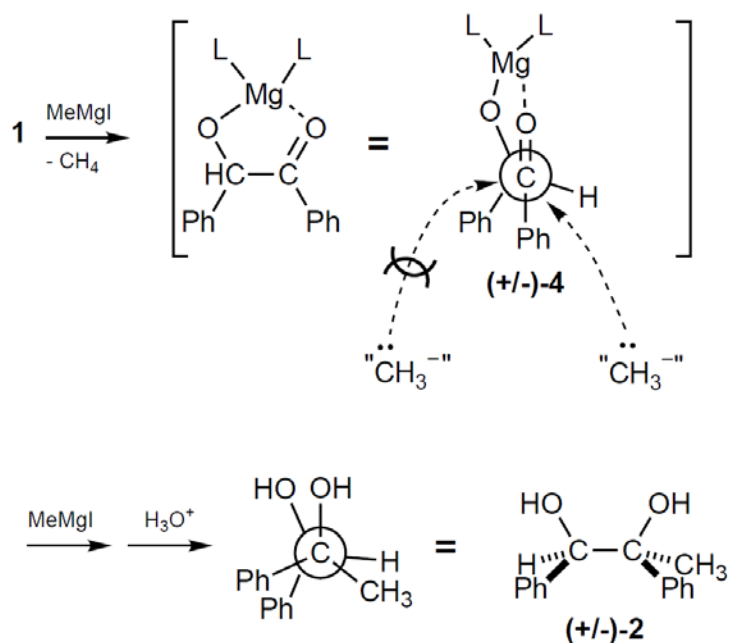


Diastereoselektywna synteza (\pm)-1,2-difenylo- 1,2-propanodiolu

Schemat 1.

Reakcja (\pm)-benzoiny (1) z jodkiem metylomagnezowym może prowadzić do powstania dwóch diastereomerów (\pm)-1,2-difenylo-1,2-propanodiolu ((\pm)-2 i (\pm)-3) (Schemat 1). Diastereoselektywność reakcji wynika z utworzenia sztywnego, pięciocząonowego cyklicznego stanu pośredniego ((\pm)-4) i preferencyjny atak MeMgI od najmniej sterycznie zatłoczonej strony zgodnie z modelem cyklicznym (chelatowym) Crama.

**Odczynniki :**

wiórki magnezowe	290 mg, 12 mmol
1,0 M roztwór MeI	12 ml, 12 mmol
benzoina	500 mg, 2,36 mmol
10% kwas siarkowy	50 ml

Przygotowanie jodku metylomagnezowego

Na mieszadle magnetycznym umieszczono kolbę dwuszyjną o poj. 250 ml zaopatrzoną w chłodnicę zwrotną zabezpieczoną suszką z chlorkiem wapnia oraz wkraplacz.(1) W kolbie umieszczono mieszadło magnetyczne i 290 mg wiórków magnezowych. We wkraplaczu umieszczono 12 ml 1,0 M roztwór jodku metylu w bezwodnym eterze dietylowym. Przy mieszaniu roztwór jodku metylu dodawano do magnezu przez około 30 min. Jeżeli reakcja nie rozpocznie się samoczynnie kolbę należy lekko ogrzać np. ciepłym powietrzem. Po zakończeniu dodawania zawartość kolby ogrzewano utrzymując wrzenie (z użyciem płaszczki grzejnego lub łaźni z ciepłą wodą), do czasu aż większość magnezu przereaguje, a roztwór stanie się mętny lub biały (zwykle ok. 30 min). Jeśli w kolbie pozostała znaczna ilość nieprzereagowanego magnezu, mieszaninę ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano dodatkowe 1-2 ml 1,0 M roztworu jodku metylu. Reakcję kontynuowano w temperaturze pokojowej, a następnie we wrzeniu, jak poprzednio, aż do przereagowania większości magnezu.

Reakcja ze związkim Grignarda. Synteza 1,2-difenylo-1,2-propanodiolu

Eterowy roztwór jodku metylomagnezowego (2) otrzymany we wcześniejszej reakcji schłodzono w łaźni lodowo-wodnej. Racemiczną benzoinę **1** (500 mg, 2,36 mmol) rozpuszczono w 10 ml bezwodnego chlorku metylenu i przy mieszaniu dodawano powoli z wkraplacza w ciągu 2-3 min (roztwór lekko się pieni na skutek wydzielania się metanu). Po zakończeniu dodawania łaźnię lodowo-wodną usunięto i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 25 minut. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej mieszaninę potraktowano 50 ml 10% kwasu siarkowego i energicznie mieszano przez 1-2 min, a następnie przelano do rozdzielacza i rozdzielono warstwy. Warstwę wodną ekstrahowano jednokrotnie 15 ml eteru. Połączone warstwy organiczne wysuszono przez kilka minut nad bezwodnym $MgSO_4$ (lub Na_2SO_4), przesączono grawitacyjnie do uprzednio zważonej kolby. Rozpuszczalniki odparowano na wyparce obrotowej, uzyskując średnio 495 mg (92%) bursztynowego ciała stałego (t. topn. 83-88° C) lub bursztynowego oleju, który częściowo zescała się podczas chłodzenia. Rekrytalizacja przy użyciu wysokowrzącego eteru naftowego, ok. 5 ml na każde 100 mg surowego produktu, dała następujące wyniki: pierwsza krystalizacja, 188 mg (97-100 °C); druga krystalizacja, 118 mg (102-103 °C); Trzecia krystalizacja, 108 mg (102-103 °C). W przypadku każdej rekrytalizacji, krystalizację kończono

Opis i preparatyka

w temperaturze pokojowej, nie chłodzono roztworu w łaźni lodowo-wodnej. Ług macierzysty oddzielano od substancji stałych przez dekantację. Produkt (\pm)-**2** (t. topn. 103-104 °C) otrzymano w postaci białych igieł.

Uwagi:

- (1) Reakcja tworzenia związku magnezoorganicznego wymaga warunków bezwodnych. Użyte szkło laboratoryjne musi być starannie osuszone.
- (2) Nadmiar jodku metylomagnezowego ma zapewnić jak największe przereagowanie benzoiny.
- (3) Surowy produkt zawiera do 10% nieprzereagowanej benzoiny. Obecność benzoiny można stwierdzić na podstawie analizy TLC, benzoina $R_f = 0,30$, diol $R_f = 0,20$, eluent eter naftowy/AcOEt (2:1).

Charakterystyka spektroskopowa:

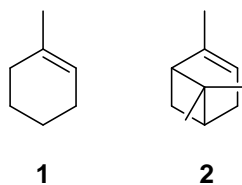
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.2–7.0 (m, 10H, Ph), 4.65 (s, 1H, PhCH(OH)); 2.70 (s, 2H, OH, D_2O exchangeable), 1.60 (s, 3H, CH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 143.48, 139.32, 127.61, 127.57, 127.42, 126.93, 126.00, 80.89 (C1), 76.75 (C2), 25.48 (C3).

Literatura:

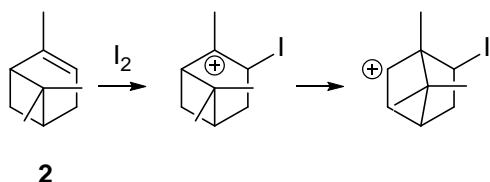
J. A. Ciaccio, R. P. Bravo, A. L. Drahus, J. B. Biggins, R. V. Concepcion, D. Cabrera *J. Chem. Educ.*, 2001, 78 (4), p 531

Napięcie kątowe w związkach pierścieniowych na przykładzie pinenu



Dodatek 1-metylocykloheksenu **1** do jodu nie powoduje żadnej obserwowalnej reakcji. Całkowicie inaczej przebiega reakcja z α -pinenem **2**. Egzotermiczna reakcja powoduje szybki wzrost temperatury i wydzielanie się par jodu.[1] Zamiast α -pinenu można użyć terpentyny, zawiera ona ok. 60% α -pinenu.

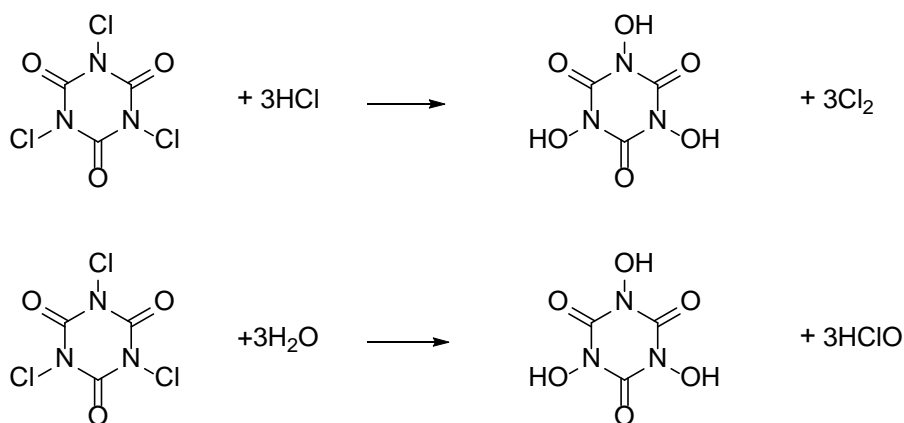
Wyjaśnieniem gwałtowności obserwowanej reakcji może być przegrupowanie powstającego karbokationu do mniej naprężonego kationu norbornylowego. Jednym z zidentyfikowanych produktów reakcji jest kumen[2]



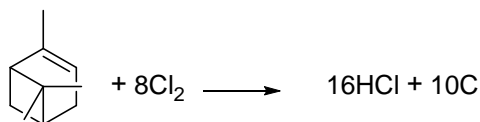
Wykonanie pokazu I

W dygestorium w zlewce/parownicy umieszczono niewielką ilość jodu. Dodatek kilku ml α -pinenu powoduje natychmiastową egzotermiczną reakcję. Temperatura reakcji gwałtownie wrosła i obserwowano wydzielanie się fioletowych par jodu.

Alternatywnie zamiast jodu można użyć kwas triizochlorocyjanurowy[3]. Jest on stosowany m.in. do dezynfekcji basenów pod nazwą triochlor. Kwas triizochlorocyjanurowy pod wpływem silnych kwasów np. kwasu chlorowodorowego wydziela chlor a pod wpływem wody kwas chlorowy(I) „podchlorawy”.



α -Pinen przy dostępie tlenu i pod wpływem światła ulega utlenieniu do tlenku α -pinenu szeregu pochodnych nienasyconych, nadtlenków i wodoronadtlenków. „Utleniony” α -pinen gwałtownie reaguje z kwasem trichloroizocyjanurowym. W przypadku użycia świeżego, czystego pinenu należy użyć aktywatorów – wody utlenionej, silnego kwasu, acetonitrylu czy też wody. Pinen można też aktywować przez utlenienie stałymi nadtlenkami np. nadboranem sodu, nadwęglanem sodu czy nadsiarczanem potasu. Powstające w reakcji opary w formie dymu składają się z chloru i chlorowodoru.



2

Wykonanie pokazu II

Reakcja kwasu trichloroizocyjanurowego z α -pinenem

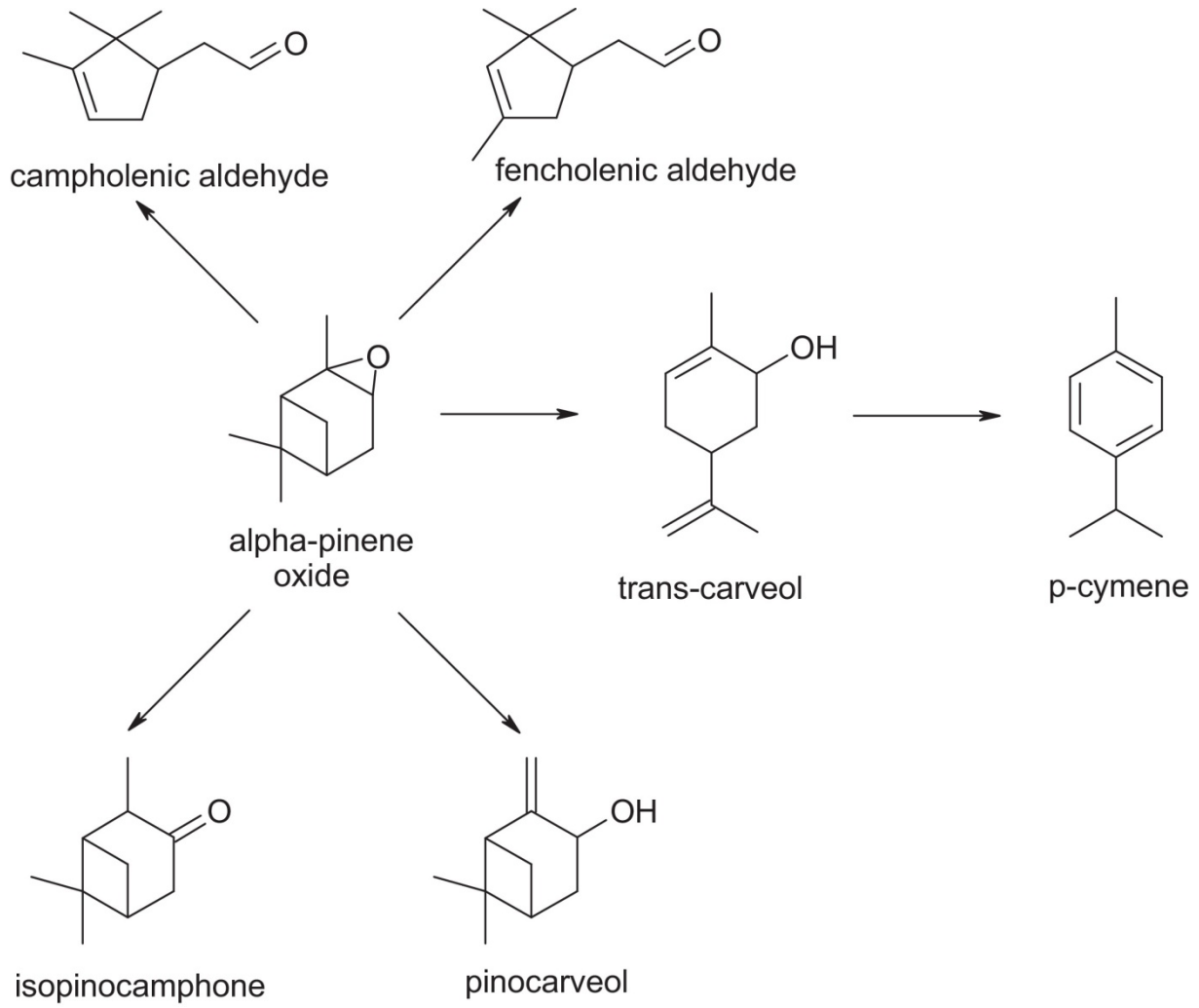
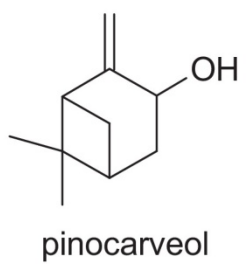
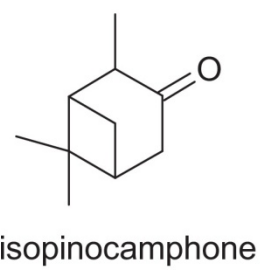
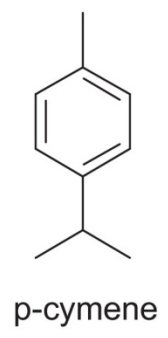
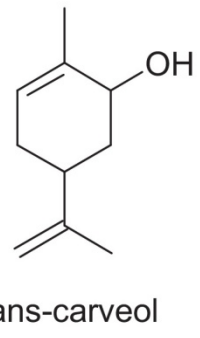
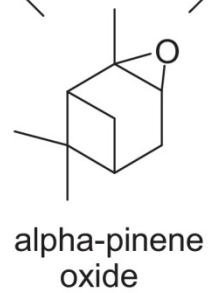
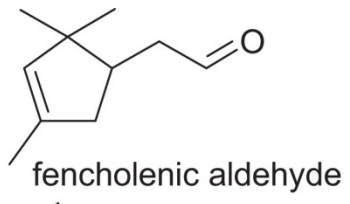
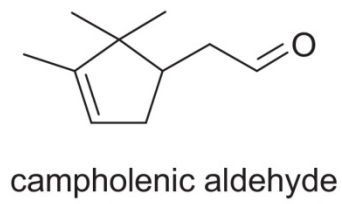
W dygestorium w parownicy wyłożonej folią aluminiową w celu łatwiejszego oczyszczenia. Umieszczono 1 g kwasu trichloroizocyjanurowego i nasączono go kilkoma kroplami Pininu. Użycie „utlenionego,” pinenu powoduje natychmiastowe powstawanie dymu. W przypadku użycia oczyszczonego pinenu nie obserwuje się jakiegokolwiek reakcji.

Reakcję można aktywować dodając kilka kropli 3% wody utlenionej, stężonego HCl lub acetonitrylu. Jeżeli używa się wody do aktywacji czas oczekiwania na rozpoczęcie reakcji to ok. 20s.

Reakcja kwasu trichloroizocyjanurowego z α -pinenem obecności stałych nadtlenków.

W dygestorium w parownicy wyłożonej folią aluminiową w celu łatwiejszego oczyszczenia. Umieszczono 1 g kwasu trichloroizocyjanurowego wymieszanego starannie z 1 g nadtlenku. Po nasączeniu mieszaniny kilkoma kroplami α -pinenu nie obserwuje się reakcji nawet przez godzinę. Jednakże dodatek kilku kropel wody powoduje gwałtowną reakcję skutkującą wydzielaniem się dymu.

1. A Dramatic and relevant demonstration of ring strain T. Ross Kelly *J. Chem. Educ.*, 1977, **54**(4), 228.
2. Kekule - *Chemische Berichte*, 1873, **6**, 437.
3. The “Mushroom Cloud” Demonstration Revisited G. Panzarasa, K. Sparnacci *J. Chem. Educ.*, 2013, **90**(6), 765.



Oznaczenie konfiguracji absolutnej diolu metodą dichroizmu kołowego

Istnieją dwie bezpośrednie metody oznaczenia konfiguracji absolutnej cząsteczek: metoda dyfrakcji promieni rentgenowskich (obecnie wykorzystująca obliczenia parametru Flacka) oraz analiza właściwości chiralooptycznych, takich jak dyspersja skręcalności optycznej i dichroizm kołowy.

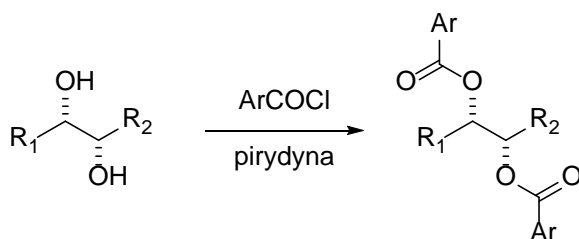
Widma dichroizmu kołowego przedstawiają zależność $\Delta\varepsilon$ od długości fali promieniowania ulegającego absorpcji, gdzie $\Delta\varepsilon$ oznacza różnicę absorpcji promieniowania spolaryzowanego kołowo lewoskrętnie i prawoskrętnie:

$$\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$$

Choć widmo dichroizmu kołowego zawiera w sobie informację dotyczącą absolutnej konfiguracji i konformacji cząsteczki, to często nie jest możliwe łatwe rozszyfrowanie tej informacji bez uciekania się do obliczeń teoretycznych.. Wyjątek stanowi tu przypadek, gdy cząsteczka zawiera dwa chromofory o dozwolonych przejściach elektronowych, tzn. charakteryzujących się dużym elektrycznym momentem przejścia. Takie chromofory zachowują się w stanie wzbudzonym jak sprzężone oscylatory^{1,2} i znak ekscytonowego efektu Cottona dozwolonego przejścia elektronowego jest określony chiralnością układu dwóch oddziałujących ze sobą elektrycznych dipolowych momentów przejść. W zastosowaniach stereochemicznych określa się tę metodę jako **metodę chiralności ekscytonowej** (ang. **exciton coupled circular dichroism, ECCD**).³⁻⁶

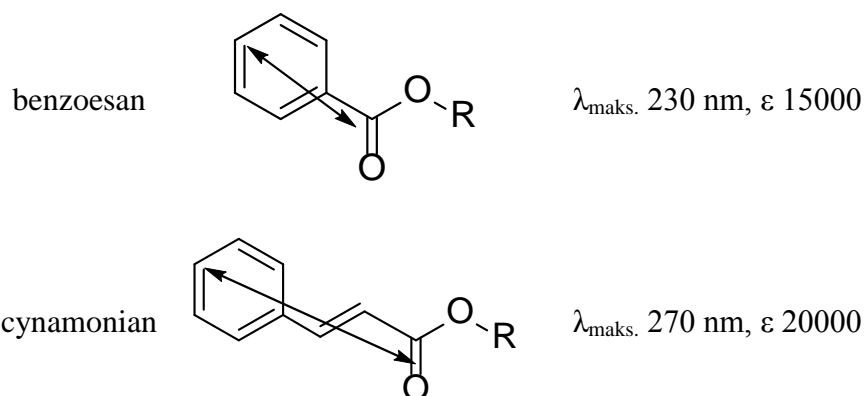
Metoda chiralności ekscytonowej stanowi praktyczny sposób określania konfiguracji absolutnej różnych związków pochodzenia naturalnego oraz związków otrzymywanych na drodze syntezy. Warunkiem jej zastosowania jest obecność w cząsteczce dwóch chromoforów, które mogą być także wprowadzone jako podstawniki. Cząsteczki dioli na ogół nie zawierają chromoforów odpowiednich do zastosowania metody chiralności ekscytonowej,

jednakże diole mogą być łatwo przekształcone na estry aromatyczne bez zmiany konfiguracji (Schemat 1).



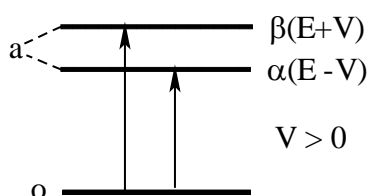
Schemat 1

Spośród estrów aromatycznych najczęściej stosuje się benzoesany (Ar = Ph) i cynamoniany (Ar = PhCH=CH). Te pochodne chromoforowe alkoholi charakteryzują się dozwolonymi przejściami z przeniesieniem ładunku (Schemat 2).



Schemat 2

Zgodnie z teorią ekscytonów molekularnych dozwolone przejście $o \rightarrow a$ dwóch oddziaływujących ze sobą chromoforów benzoesanowych rozszczepia się na dwa stany α i β (Rysunek 1).

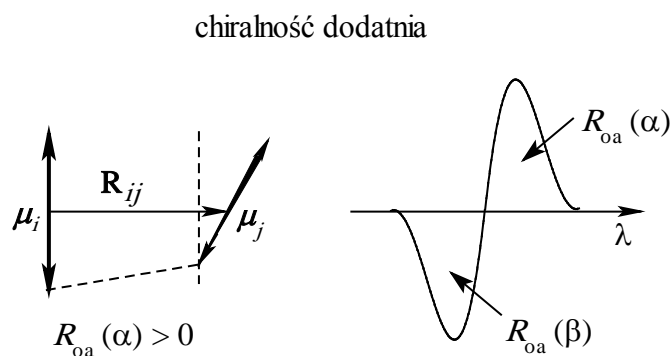


Rysunek 1. Rozszczepienie ekscytonowe; V - energia oddziaływania dipol - dipol

Można wykazać, że siła skręcalności R_{oa} takiego systemu, określona wzorem:

$$R_{oa} = \pm \frac{\phi}{4h} \{ \boldsymbol{\mu}_i \times \boldsymbol{\mu}_j \cdot \mathbf{R}_{ij} \} \phi^\pm = E \pm V$$

gdzie znak – odnosi się do stanu β , znak + do stanu α , zależy od chiralności oddziałujących ze sobą elektrycznych momentów przejść (Rysunek 2).

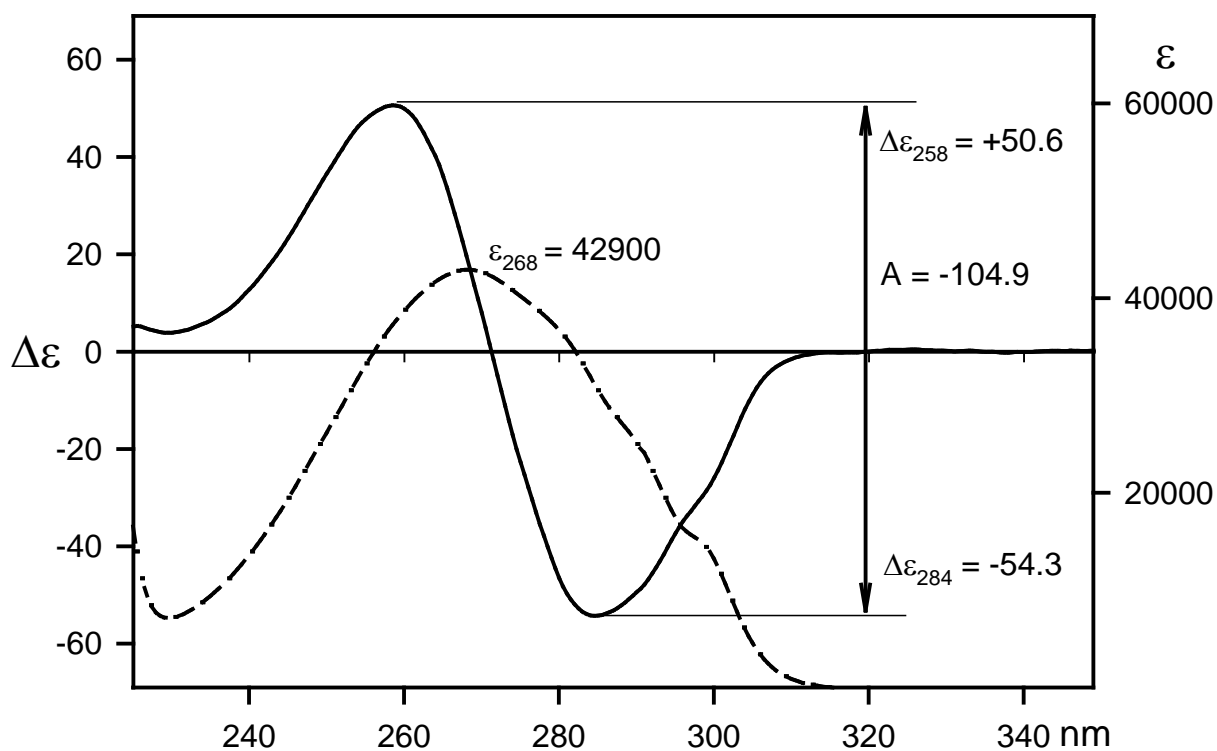
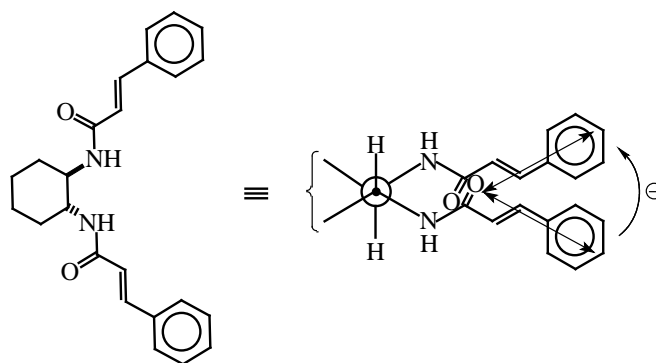


Rysunek 2 Sprzężenia oddziałujących ze sobą elektrycznych momentów przejść

Nieempiryczna zależność między chiralnością dwóch oddziałujących ze sobą chromoforów, a ekscytonowym efektem Cottona przedstawia się następująco: chiralności dodatniej odpowiada dodatnia długofalowa część rozszczepionego efektu Cottona, chiralności ujemnej odpowiada ujemna długofalowa część rozszczepionego efektu Cottona.

Ponadto z rozwiniętego równania określającego siłę skręcalności wynika, że jest ona odwrotnie proporcjonalna do kwadratu odległości między oddziałującymi chromoforami oraz że zależy ona od kąta dwusiecznego między momentami przejść obu chromoforów w sposób zbliżony do funkcji sinusoidalnej. Oznacza to, że w przypadku dibenzoesanów (dicynamonianów) pochodnych wicyalnych dioli, geometria układu dwóch chromoforów jest zbliżona do optymalnej, gdy wiązania C-O są w położeniu *gauche*.

Jako przykład może służyć widmo CD pochodnej dicynamoilowej (*R,R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu o ujemnej chiralności układu chromoforów (Rysunek 3).



Rysunek 3. Widmo CD (linia ciągła) i widmo UV (linia przerywana) *N,N'*-dicynamoilo-*R,R'*-1,2-diaminocykloheksanu

We widmie CD widoczny jest ujemny ekscytonowy efekt Cottona z ekstremami: ujemnym przy 284 nm i dodatnim przy 258 nm oraz amplitudzie $A = -104.9$. Amplituda ekscytonowego efektu Cottona jest różnicą między wartościami $\Delta\epsilon$ długofalowego i krótkofalowego ekstremum ekscytonowego efektu Cottona:

$$A = \Delta\epsilon_{\text{I}} - \Delta\epsilon_{\text{II}}$$

W przedstawionym widmie ekscytonowy efekt Cottona odpowiada wewnątrzcząsteczkowemu przejściu $\pi-\pi^*$ z przeniesieniem ładunku w chromoforze cynamoilowym (λ_{\max} 268 nm).

Z przytoczonego przykładu wynika ponadto, że dla uproszczenia chiralność układu oddziałujących ze sobą elektrycznych momentów przejść benzoesanów może być zastąpiona chiralnością układu wiązań C-O diolu. To uproszczenie opiera się na eksperymentalnie stwierdzonej konformacyjnej preferencji grup benzoesanowych:

1. podstawnik aryłowy jest w przybliżeniu koplanarny z grupą karbonylową estru
2. grupa aryłowa znajduje się w położeniu *anti* względem wiązania C-O alkoholu
3. grupa karbonylowa estru zajmuje w przybliżeniu położenie *syn* względem wiązania C-H drugorzędowego alkoholu.

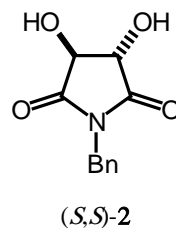
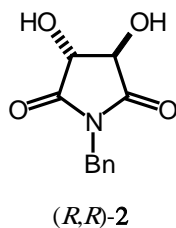
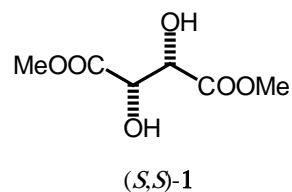
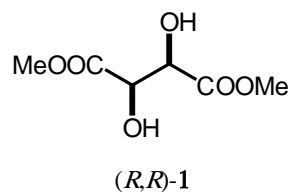
Zatem kierunek elektryczny momentu przejścia benzoesanu jest z dobrym przybliżeniem równoległy do kierunku wiązania R-O alkoholu, jak to pokazano na Schemacie 2.

Część eksperymentalna

Ćwiczenie składa się z 3 etapów:

1. Otrzymanie dicynamonianu jednej z pochodnych naturalnego (konfiguracja *R,R*) lub nienaturalnego (konfiguracja *S,S*) kwasu winowego.

Jako pochodne kwasu winowego będą stosowane: estry dimetylowe (*R,R*)-**1** i (*S,S*)-**1** oraz *N*-benzyloimidy (*R,R*)-**2** i (*S,S*)-**2**.



- Przygotowanie naważki dicynamonianu (~1 mg z dokładnością 0.001 mg) i następnie jej roztworu w metanolu (10 ml). Zarejestrowanie widma CD i UV.
- Jeśli konieczne, wielkości efektów Cottona z uzyskanego widma CD oblicza się wg wzoru:

$$\Delta\varepsilon = \frac{s \cdot h}{c \cdot d} = \frac{\Delta a}{c \cdot d}$$

gdzie: s = czułość rejestracji widma (mm^{-1})

h = wysokość ekstremum (mm)

c = stężenie roztworu (mol/l)

d = grubość kuwety (cm)

zaś wielkość molowego współczynnika ekstynkcji ε maksimum UV, odpowiadającego ekscytonowemu efektowi Cottona wg wzoru:

$$\varepsilon = \frac{a}{c \cdot d}$$

gdzie a oznacza zmierzoną absorpcję próbki.

Ze znaku ekscytonowego efektu Cottona należy ustalić konfigurację absolutną pochodnej kwasu winowego. Należy przy tym posłużyć się modelem cząsteczki i projekcją Newmana wzdłuż wiązania C-C diolu.

Otrzymywanie dicynamonianu z diolu

Próbkę diolu (50 mg) umieszcza się w suchej kolbce o pojemności 5 ml z mieszadłem magnetycznym i rozpuszcza w bezwodnej pirydynie (0.5 ml). Następnie dodaje się chlorek cynamoilu (0.15 g) (1). Kolbę zamyka się szczelnie i zawartość miesza w temperaturze pokojowej przez 1-2 godzin. (kontrola przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej - jako eluent stosować dichlorometan). Po zakończeniu reakcji do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę (1 ml) i przy pomocy eteru etylowego (30 ml) przenosi do rozdzielacza. Roztwór ekstrahuje się kolejno 2M HCl, H₂O, 10% Na₂CO₃ i H₂O. Warstwę eterową osusza się MgSO₄, sączy i roztwór eterowy odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości CH₂Cl₂ i sączy przez kolumnę wypełnioną niewielką ilością silikazelu. Produkt wymywa się CH₂Cl₂. Roztwór produktu w CH₂Cl₂ odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a oczyszczony produkt krystalizuje z etanolu lub metanolu. Należy oznaczyć temperaturę topnienia krystalicznego dicynamonianu i na tej podstawie określić, czy analizowany diol był pochodną estrową czy też pochodną imidową kwasu winowego. Temperatura topnienia dicynamonianu *N*-benzyloimidu kwasu winowego wynosi 129-131 °C, zaś dicynamonian estru dimetylowego kwasu winowego jest olejem. Otrzymany dicynamonian należy przekazać do wykonania widm CD i UV.

Uwagi

(1) Chlorek cynamoilu podobnie jak inne chlorki kwasowe ulega szybko hydrolizie pod wpływem wilgoci. Wszelkie operacje (np. odważanie) należy wykonywać szybko i w zamkniętych naczyniach.

Literatura

1. J. A. Schellman, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 144.

2. S. F. Mason, *J. Chem. Soc. B* **1966**, 370.
3. N. Harada, K. Nakanishi, *Circular Dichroic Spectroscopy - Exciton Coupling in Organic and Bioorganic Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, Kalifornia **1983**.
4. *Circular Dichroism, Principles and Applications*, N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody (red.), Wiley-VCH, Nowy Jork **2000**, wyd. II, rozdz. 12.
5. J. Gawroński, K. Gawrońska, *Wiad. Chem.* **1975**, 22, 399.
6. K. Gawrońska, *Konformacje acyklicznych polioli i ich pochodnych*, Wydawnictwo UAM, Poznań **1989**, str. 45-50.

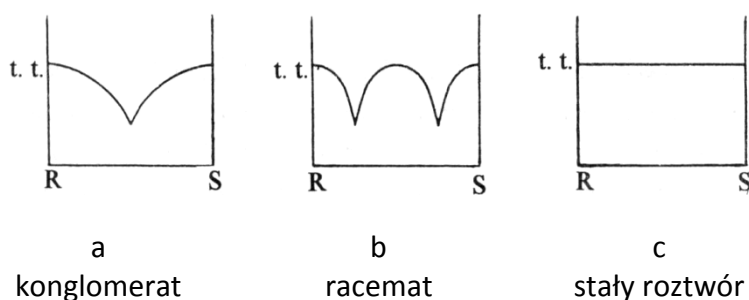
Wyodrębnianie enancjomerycznie czystego związku z mieszaniny racemicznej i określenie czystości enancjomerycznej

(opracowali Krystyna i Jacek Gawrońscy)

Dokładniejszy opis we „Współczesna synteza organiczna, wybór eksperymentów” J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit.

Syntezy chemiczne, które nie są stereoselektywne często prowadzą do produktów w formie racemicznej, tj. zawierających cząsteczki obu enancjomerów w równych ilościach. Z wyjątkiem znaku skręcalności optycznej wszystkie właściwości enancjomerów są identyczne; można więc spodziewać się, że cząsteczki w formie racemicznej będą zachowywać się tak samo jak indywidualne enancjomery. Jest to prawdziwe wówczas, gdy oddziaływania między cząsteczkami enancjomerów są znikome (np. w fazie gazowej lub w rozcieńczonym roztworze). Jednakże w fazie stałej zdarza się, że sieć krystaliczna utworzona z cząsteczek homochiralnych jest trwalsza od sieci powstającej z cząsteczek o przemiennej chiralności (*R* i *S*). Krystalizacja mieszaniny racemicznej prowadzi wówczas do powstania **konglomeratu**. Konglomerat więc składa się z kryształów zawierających tylko jeden rodzaj enancjomeru. Postać zewnętrzna kryształu jednego z enancjomerów będzie odbiciem lustrzanym postaci pozostałego enancjomeru (**kryształy enancjomorficzne**). W klasycznym doświadczeniu Pasteur rozpoznał wizualnie kryształy enancjomorficzne i dokonał rozdziału mieszaniny racemicznej soli kwasu winowego segregując kryształy przy pomocy pincetki. Takie przypadki są jednak rzadkie. Najczęściej typ oddziaływań między cząsteczkami charakterystyczny dla konglomeratu objawia się obniżeniem temperatury topnienia konglomeratu w porównaniu z temperaturą topnienia czystych enancjomerów. Wykresy fazowe mieszanin racemicznych pokazuje rysunek 1.

Rys. 1



Często zdarza się, że oddziaływania między cząsteczkami heterochiralnymi (*R* i *S*) są silniejsze niż oddziaływania między cząsteczkami homochiralnymi (*R,R* lub *S,S*). Mieszanina racemiczna tak powstająca jest nazywana **racematem** lub **związkiem racemicznym**. Wówczas temperatura topnienia racematu jest często wyższa niż temperatura topnienia czystego enancjomeru. Kryształy racematu różnią się od kryształów cząstek enancjomerów

również widmami w podczerwieni. Zmieszanie takich kryształów z kryształami czystych enancjomerów prowadzi do obniżenia temperatury krzepnięcia co obrazuje rysunek 1b.

Znane są także przypadki, gdy energia sieci kryształów tylko bardzo nieznacznie zależy od konfiguracji cząsteczek chiralnych (cząsteczki o przeciwnej chiralności mogą zastępować się w sieci krystalicznej). W takich przypadkach właściwości kryształu np. temperatura topnienia nie zależy od składu enancjomerycznego (**stały roztwór racemiczny**, rys. 1c)

Jest zrozumiałe, że zwłaszcza w przypadku racematu i stałego roztworu rozdział mieszanin racemicznych wymaga zróżnicowania właściwości cząsteczek przez utworzenie mieszanin diastereoizomerów. Można to osiągnąć w różny sposób:

- A) krystalizowanie diastereoizomerycznych związków, soli lub kompleksów
- B) chromatografia adsorbcyjna z użyciem fazy stacjonarnej zawierającej substancję nieracemiczną
- C) selektywne przekształcenie jednego z enancjomerów w produkt, wykorzystując reakcje enzymatyczne lub z użyciem optycznie czynnych reagentów.

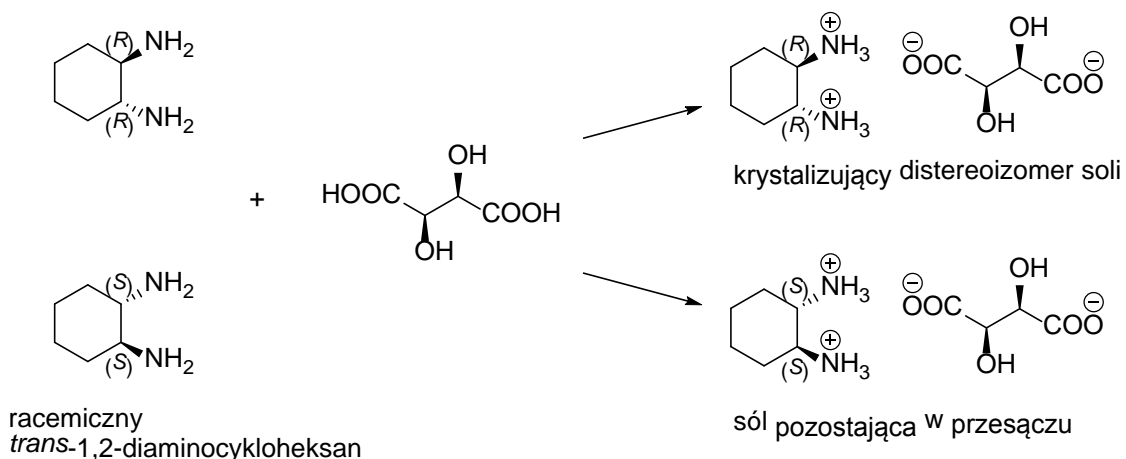
Metody te są opisane w ogólnie dostępnej literaturze.¹⁻³

Rozdział mieszanin diastereoizomerów metodą krystalizacji (A), jest jednym z najczęściej stosowanych i najskuteczniejszych sposobów wydzielenia czystych enancjomerów.

W przypadku, gdy mieszanina racemiczna składa się z cząsteczek amin (zasad) lub kwasów (np. karboksylowych) rozdział mieszaniny najłatwiej można przeprowadzić poprzez diastereoizomeryczne sole.



Diastereoizomeryczne sole różnią się właściwościami, między innymi rozpuszczalnością. Dzięki temu możliwe jest selektywne krystalizowanie określonego diastereoizomeru. Proces ten może być powtarzany do uzyskania czystego diastereoizomeru soli. W podanym niżej przykładzie rozdziału racemicznej aminy wykorzystuje się jako optycznie czynny kwas naturalny, kwas (+)-winowy (konfiguracja *R,R*), uzyskując czysty diastereoizomer soli już po jednokrotnej krystalizacji.



Enancjomerycznie czyste aminy otrzymuje się z krystalicznych, diastereoizomerycznych soli przez zalkalizowanie roztworu soli w wodzie i ekstrakcję rozpuszczalnikiem organicznym. Uzyskane w ten sposób optycznie czynne aminy są cennymi substratami stosowanymi w syntezie asymetrycznej jako chiralne odczynniki pomocnicze lub jako chiralne zasady dla rozdzielania mieszanin racemicznych kwasów.

Interesujące jest, że racemiczny *trans*-1,2-diaminocykloheksan jest produktem ubocznym syntezy 1,6-heksanodiaminy w skali technicznej (1,6-heksanodiamina jest substratem w przemysłowej syntezie Nylonu 66). Do rozdzielenia mieszaniny racemicznej można użyć surowego produktu technicznego (niski koszt), którego skład zmienia się w zależności od źródła pochodzenia. W skład mieszaniny oprócz racemicznego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu wchodzi między innymi *cis*-1,2-diaminocykloheksan, 1,6-heksanodiamina i 2-(aminometylo)cyklopentylamina (mieszanina izomerów *cis* i *trans*). Dla uczynienia rozdzielenia takiej mieszaniny bardziej efektywną do utworzenia soli amin stosuje się mieszaninę kwasu (+)-winowego i octowego (ilość kwasu octowego winna być odpowiednia do neutralizacji pozostałych grup aminowych poza *trans*-1,2-diaminocykloheksanem).⁴⁻⁶

Czystość enancjomeryczna (nadmiar enancjomeryczny) produktu P określa wzór⁷:

$$ee = \frac{[P] - [\text{entP}]}{[P] + [\text{entP}]} \times 100\%$$

gdzie [P] oznacza stężenie produktu,
zaś [entP] oznacza stężenie jego enancjomeru

Czystość enancjomeryczna zawiera się zatem w przedziale od 0 do 100 %. W praktyce czystość enancjomeryczną można oznaczyć różnymi technikami, z których najczęściej stosowane to widma NMR diastereoizomerycznych pochodnych (związków, soli, kompleksów) lub przez pomiar skręcalności właściwej. W pierwszym przypadku czystość enancjomeryczną określa się na podstawie integracji odpowiednich sygnałów np. diastereotopowych protonów. W drugim przypadku porównuje się skręcalność właściwą

produktu $[\alpha]$ ze skręcalnością właściwą czystego enancjomeru $[\alpha]_{\text{abs}}$. W ten sposób wyznacza się **czystość optyczną (o.p.)**.

$$o.p. = \frac{[\alpha]}{[\alpha]_{\text{abs}}} \times 100\%$$

Czystość optyczna (o.p.) jest równa czystości enancjomerycznej (e. e.) wtedy, gdy $[\alpha]_{\text{abs}}$ jest rzeczywiście skręcalnością czystego enancjomeru.

Skręcalność właściwą $[\alpha]$ oblicza się ze skręcalności mierzonej światłem monochromatycznym (zwykle o długości 589 nm, tzw. żółte światło sodowe) przy pomocy polarymetru.

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{c \times d} \times 100$$

gdzie α - skręcalność mierzona

c - stężenie próbki w g/100 ml roztworu

d - długość rurki polarymetrycznej w dm

Część eksperymentalna

Krystalizacja diastereoizomerycznych soli *trans*-1,2-diaminocykloheksanu⁴⁻⁶

W zlewce o poj. 250 ml zaopatrzonej w mieszadło mechaniczne (lub silne mieszadło magnetyczne) umieszcza się 30 g (0.2 mola) kwasu (+)-winowego i 80 ml wody destylowanej. Miesza się w temp. pok. do rozpuszczenia kwasu i wówczas dodaje 48 ml (0.39 mola) handlowego 1,2-diaminocykloheksanu (1) z taką szybkością, aby temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnęła 70°C. Do otrzymanego roztworu dodaje się lodowaty kwas octowy (20 ml, 0.35 mola) z taką szybkością, aby temperatura reakcji osiągnęła 90°C. Po dodaniu kwasu natychmiast wydziela się biały osad. Zawiesinę miesza się energicznie przez 2 godz. aż do osiągnięcia temp. pok. Następnie mieszaninę oziębia się do temperatury 0 - 5°C w łaźni z lodem przez 2 godziny. Osad odsącza się pod próżnią. Wilgotny osad przemywa się na lejku 20 ml ochłodzonej wody destylowanej o temperaturze 5°C i następnie ochłodzonym do 5°C metanolem (5 x 20 ml). **Uwaga! Przesącze należy zachować!** Odsączoną sól (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu z kwasem (+)-winowym osusza się na sączku przez zasysanie powietrza, a następnie w ekzykatorze próżniowym nad KOH. Otrzymuje się 32 g bezbarwnej soli (wyd. 99%) (2) o czystości enancjomerycznej 99%, t.t. 247 - 267°C, $[\alpha]_D^{20} +11.6$ ($c = 1$, H₂O), $[\alpha]_D^{22} -6.2$ ($c = 5$, 1N HCl).

Wyodrębnianie optycznie czynnego *trans*-1,2-diaminocykloheksanu z soli

Próbkę 2.66 g (10 mmoli) powyższej soli wytrząsa się ostrożnie w rozdzielaczu z roztworem 2 g KOH w 1.5 ml H₂O. Po rozpuszczeniu soli wydzieloną wolną aminę w rozdzielaczu ekstrahuje się kilkakrotnie po 10 ml eteru etylowego (do zaniku warstwy aminy). Roztwór eterowy oddziela się do kolbki, w której osusza się go przy pomocy KOH przez kilka godzin. Osuszony roztwór przelewa się do zważonej kolbki i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Po odparowaniu eteru otrzymuje się z 1.1 g (*R,R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanu o t.t. 40-41°C i $[\alpha]_D^{22} -29.7$ (c = 5, 1N HCl) lub $[\alpha]_D^{22} -41.5$ (c= 5, benzen) (3).

Uwagi

- (1) Zakłada się, że 99% mieszanina amin (Aldrich) zawiera 60% izomeru *trans*-1,2-diaminocykloheksanu.
- (2) Przy założeniu że mieszanina *cis/trans* diaminocykloheksanu użyta do rozdziału zawiera 60% izomeru *trans*.
- (3) Aminę należy zabezpieczyć przed dostępem powietrza. Wolna amina szybko absorbuje CO₂, co objawia się tworzeniem kryształów karbaminianu i w konsekwencji obniżeniem mierzonej wartości skręcalności.

Literatura

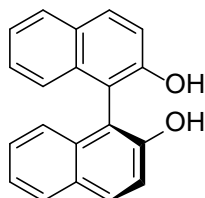
1. M. Nogradi, Stereochemia- podstawy i zastosowanie, str. 51 -52, PWN, Warszawa 1988.
2. W. H Potapow, Stereochemia, str. 73-94, PWN, Warszawa 1986.
3. J. T. Wróbel, Preparatyka i elementy syntezy organicznej, rozdz. 16, PWN, Warszawa 1983.
4. F. Galsbol, P. Steenbol, B. S. Sorensen, *Acta Chem. Scand.*, 26, 3605 (1972).
5. T. A Whitney, *J. Org. Chem.*, **45**, 4214 (1980).
6. J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, Y. Gao, Y. Hong, X. Nie, C. M. Zepp, *J. Org. Chem.*, **59**, 1939 (1994).
7. J. Gawroński, K. Gawrońska, Stereochemia w syntezie organicznej, str. 16- 17, PWN, Warszawa 1988.

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

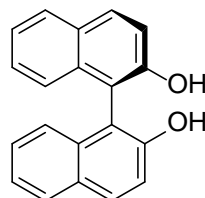
(opracowali Krystyna i Jacek Gawrońscy)

Dokładniejszy opis we „Współczesna synteza organiczna, wybór eksperymentów” J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit.

Optycznie czynny 1,1'-bi-2-naftol (**1**) jest szeroko stosowany jako chiralny związek pomocniczy w wielu syntezach asymetrycznych i w rozdziałach enancjomerów¹⁻⁵.



(S)-1



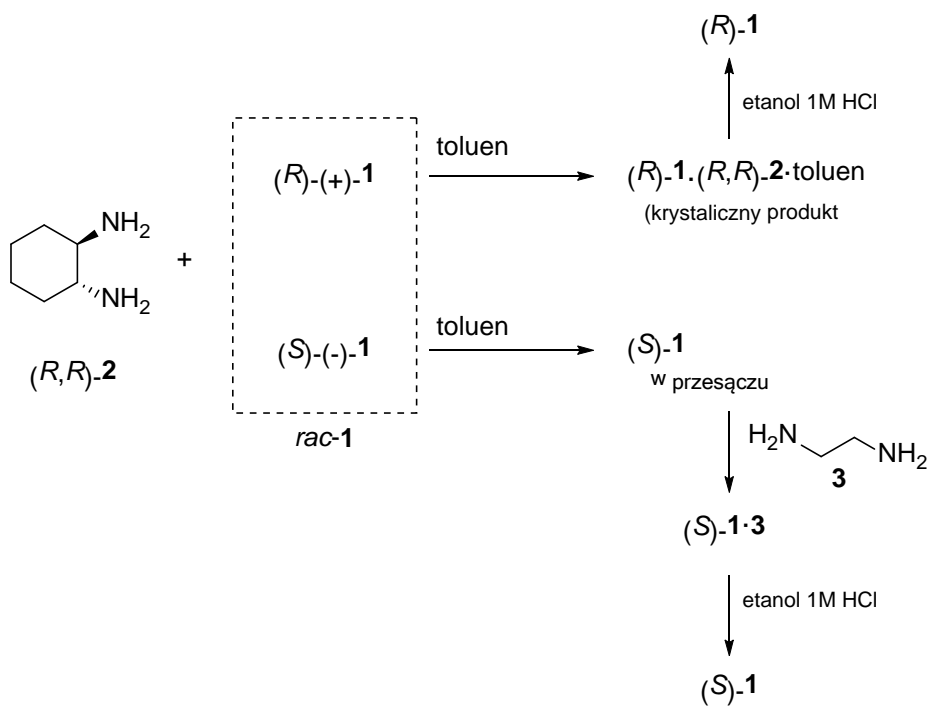
(R)-1

Chiralność cząsteczek 1,1'-bi-2-naftolu jest skutkiem zahamowanej rotacji pierścieni naftyłowych wokół formalnego wiązania pojedynczego C-C (atropoizomeria). Wskutek zawady przestrzennej dwa pierścienie naftalenowe w cząsteczce **1** nie mogą być koplanarne. W rzeczywistości płaszczyzny tych pierścieni tworzą kąt bliski 90°, zaś przejście jednej formy enancjomerycznej w drugą (racemizacja) wymaga dostarczenia znacznej energii (ogrzewanie do temp. ponad 200°C). Istnieje kilka metod rozdziału racemicznego 1,1'-bi-2-naftolu na enancjomery. Można je podzielić na 3 grupy:

1. Przekształcenie *rac*-1,1'-bi-2-naftolu w ester kwasu fosforowego i krystalizacja diastereomerycznych soli tego kwasu z optycznie czynną aminą.⁶⁻⁹ W podobny sposób rozdzielono enancjomery **1** za pomocą krystalizacji diastereomerycznych cyklicznych estrów kwasu fosforowego¹⁰ lub diastereomerycznych cyklicznych tioamidów kwasu fosforowego.¹¹⁻¹²
2. Enancjoselektywna hydroliza diestrów *rac*-1,1'-bi-2-naftolu przy użyciu enzymów.¹³
3. Selektowna krystalizacja diastereomerycznych kompleksów 1,1'-bi-2-naftolu z pochodną amidu kwasu winowego¹⁴ lub z optycznie czynnym *trans*-1,2-diaminocykloheksanem.¹⁵⁻¹⁶

Ta ostatnia metoda wydaje się wyjątkowo prosta i efektywna. Jeśli *rac*-1,1'-bi-2-naftol (**1**) poddać krystalizacji z enancjomerycznie czystym (*R,R*)-*trans*-1,2-diaminocykloheksanem (**2**) to otrzymuje się w formie krystalicznej kompleks **2 z R-1** (kompleks zawiera także cząsteczkę rozpuszczalnika) (Schemat 1).

Schemat 1



Z tego kompleksu w wyniku ekstrakcji rozc. HCl uzyskuje się optycznie czysty (*R*)-(+)-1,1'-bi-2-naftol (*(R)*-**1**). Optycznie czysty enancjomer (*S*)-(-)-1,1'-bi-2-naftol (*(S)*-**1**) otrzymuje się z przesączu przez dodanie etylenodiaminy (**3**) i krystalizację tak otrzymanego kompleksu. Z tego kompleksu optycznie czysty (*S*)-(-)-**1** wyodrębnia się przez krystalizację z mieszaniny etanolu i rozc. HCl

Część eksperymentalna¹⁵⁻¹⁶

Do roztworu 1.43 g (5 mmoli) racemicznego 1,1'-bi-2-naftolu (**1**) w 20 ml gorącego toluenu dodaje się 0.29 g (2,5 mmola) (*R,R*)-(-)-1,2-diaminocykloheksanu (**2**) (1). Roztwór ogrzewa się do rozpuszczenia i pozostawia, zamknięty korkiem, do krystalizacji (1-2 godz.). Kryształy odsąca się i przemywa 5 ml toluenu. (Przesącze należy zachować!). Kryształy kompleksu (*R*)-**1**·(*R,R*)-**2**·toluen waży się i ponownie rozpuszcza na gorąco w 10 ml toluenu i pozostawia do krystalizacji. Uzyskany krystaliczny kompleks: (*R*)-**1**·(*R,R*)-**2**·toluen odsąca się i przemywa na sączku mieszaniną toluen - heksan (1:1). Osuszone kryształy waży się (wydajność!) i oznacza temperaturę topnienia (3).

Powstały po wydzieleniu kompleksu (*R*)-**1**·(*R,R*)-**2**·toluen roztwór zawiera głównie izomer *S* binaftolu. Roztwór ten odparowuje się a następnie krystalizuje stałą pozostałość przez rozpuszczenie na gorąco w minimalnej ilości toluenu. (2)

W celu uwolnienia 1,1'-bi-2-naftolu z jego kompleksu z aminą miesza się magnetycznie kompleks przez 0.5 godz. z etanolem i rozcieńczonym HCl w następującej proporcji: na 1 g kompleksu bierze się 2 ml etanolu i do tak utworzonej zawiesiny dodaje się 12 ml 1N HCl. Po ukończeniu mieszania krystaliczny 1,1'-bi-2- naftol odsąca się, przemywa wodą destylowaną i suszy w eksykatorze pod zmniejszonym ciśnieniem. Po wysuszeniu produkt waży się (wydajność!) i omacza temperaturę topnienia (4).

Skręcalność właściwa enancjomerycznie czystego (*R*)-**1** wynosi $+33.2 \pm 0.8$ (THF).

Uwagi

- (1) Wszystkie operacje z diaminami np. ważenie należy wykonywać szybko, chroniąc diaminę przed działaniem CO₂ i H₂O.
- (2) Alternatywnie można utworzyć kompleks (*S*)-binaftolu z etylenodiaminą. Przesącz z pierwszej krystalizacji zawierający (*S*)-**1** odparowuje się do obj. 10 ml i do tak otrzymanego roztworu dodaje się pipetą 0.2 ml (2,75 mmola) etylenodiaminy **3**. Roztwór pozostawia się do krystalizacji. Otrzymany kompleks (*S*) **1**•**3** po odsączeniu należy przekrystalizować z 15 ml toluenu przemywając na sączku mieszaniną toluen - heksan (1:1). Temperatura topnienia kompleksu (*S*)-**1**•**3**- t.t. 96-105°C.
- (3) Temperatura topnienia kompleksu (*R*)-**1**·(*R,R*)-**2**·toluen - t.t. 143-153°C (z utratą cząsteczki toluenu w temp. 110°C);
- (4) Temperatura topnienia optycznie czystego **1** wynosi 206-211°C, w przypadku *rac*-**1** t.t. wynosi 217-220°C.

Literatura

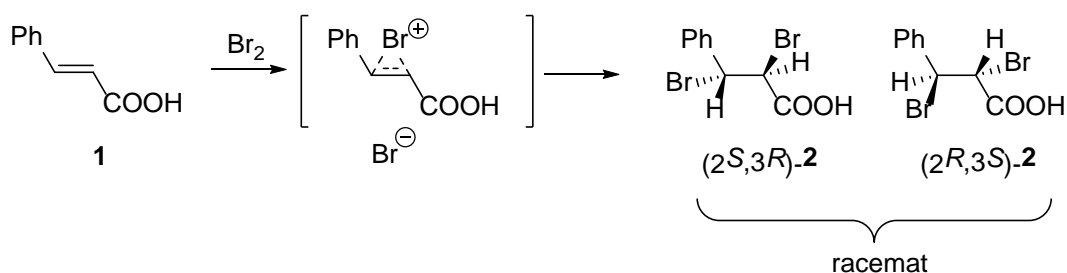
1. R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.*, **18**, 187 (1989).
2. J. K. Whitesell, *Chem. Rev.*, **89**, 1581 (1989).
3. K. Narasaka, *Synthesis*, 1991, 1.
4. C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli, P. Salvadori, *Synthesis*, 1992, 503.
5. H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.*, **92**, 1007 (1992).
6. J. Jacques, C. Fouguey, *Org. Synth.*, **67**, 1 (1988).
7. L. K. Truesdale, *Org. Synth.*, **67**, 13 (1988).
8. Y. Tamai, P. Heung-Cho, K. Izuka, A. Okamura, S. Miyano, *Synthesis*, 1990, 222.
9. S. Miyano, M. Tobita, H. Hashimoto, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **54**, 3522 (1981).
10. J. M. Brunel, G. Buono, *J. Org. Chem.*, **58**, 7513 (1993).
11. Bao-qing Gong, Wan-yi Chen, Bing-fang Hu, *J. Org. Chem.*, **56**, 423 (1991).
12. D. Fabbri, G. Delogu, O. De Lucchi, *J. Org. Chem.*, **58**, 1748 (1993).
13. R. J. Kazlauskas, *Org. Synth.*, **70**, 60 (1991).
14. F. Toda, K. Tanaka, *J. Org. Chem.*, **53**, 3607 (1988).
15. K. Kawashima, R. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **66**, 2002 (1993).
16. J. Gawroński, K. Gawrońska, P. Skowronek, dane nieopublikowane.

Synteza 2'-bromostyrenu z kwasu *trans*-cynamonowego

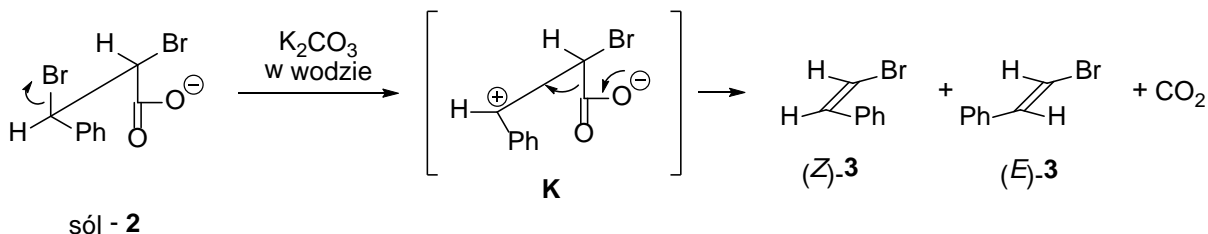
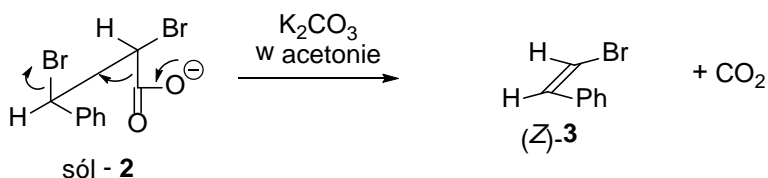
(opracowali Krystyna i Jacek Gawrońscy)

Selektywność reakcji organicznych jest obecnie najbardziej pożądaną cechą, niezbędną dla planowania syntez skomplikowanych związków. To zagadnienie jest szczegółowo omawiane w licznych monografiach i podręcznikach¹ oraz artykułach przeglądowych². W reakcji selektywnej ze substratu pod działaniem określonego reagenta powstaje jeden z dwóch lub większej liczby możliwych izomerycznych produktów. W opisanych w tym rozdziale ćwiczeniach, selektywne przekształcenia będą zilustrowane reakcjami produktów przyłączenia elektrofilowego do wiązania podwójnego C=C. Interesującą cechą tych przekształceń są właściwości zapachowe produktu. 2'-Bromostyren ma zapach hiacyntów (choć nie jest składnikiem naturalnego zapachu hiacyntów) i jest używany jako środek zapachowy mydeł.

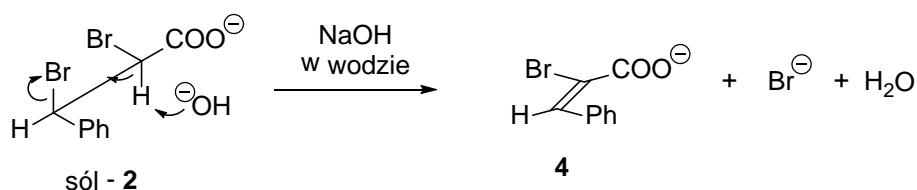
Synteza 2'-bromostyrenu bazuje na selektywnym przekształceniu produktu przyłączenia bromu do wiązania C = C w kwasie *trans*-cynamonowym (**1**). Ze względu na *anti* charakter addycji bromu do niesymetrycznego alkenu jakim jest kwas *trans*-cynamonowy (**1**), produkt addycji **2** ma konfigurację *erythro*³.



Temperatura topnienia izomeru *erythro* **2** wynosi 203-204°C i jest znacznie wyższa od temperatury topnienia izomeru *treo* (91-93°C). Produkt **2** ulega selektywnie reakcji eliminacji bromowodoru, której produkt jest zależny od warunków reakcji. W środowisku o stosunkowo niskim pH, sól kwasu **2** ulega dekarboksylowaniu i eliminacji jonu Br⁻.



W roztworze acetonowym o niskiej polarności, sól kwasu **2** ulega stereoselektywnej eliminacji E2, która ma charakter *anti*. Produktem tego selektywnego przekształcenia jest (Z)-2'-bromostyren (**3**) oraz CO₂. Jeśli reakcja prowadzona jest w polarnym roztworze wodnym, ma charakter reakcji E1 (dysocjacja Br⁻ powoduje utworzenie stabilizowanego karbokationu benzyłowego (**K**), którego dekarboksylowanie prowadzi do mieszaniny (Z)- i (E)-2'-bromostyrenu. Jeśli reakcję eliminacji prowadzi się w silnie zasadowym środowisku (np. roztwór NaOH), reakcja zachodzi głównie bez dekarboksylowania, dzięki zdolności silnej zasady do eliminacji protonu w pozycji α do grupy karboksylanowej.



Reakcja eliminacji ma charakter E2 i w związku z tym jest stereoselektywna - powstający kwas 2-bromocynamonowy (**4**) ma konfigurację *E*.

Część eksperymentalna

Kwas 2,3-dibromo-3-fenylopropanowy (**2**)³⁻⁶

Uwaga: praca z użyciem bromu i chloroformu może odbywać się wyłącznie w dobrze wentylowanym pomieszczeniu!

7.4 g (50 mmoli) kwasu *trans*-cynamonowego należy rozpuścić w kolbie poj. 100 ml w 30 ml gorącego chloroformu. Roztwór oziębia się (łaźnia woda - lód) mieszając magnetycznie. Kiedy pojawią się pierwsze kryształy kwasu *trans*-cynamonowego dodaje się z wkraplacza szybko w trzech porcjach roztwór 8.0 g (2.6 ml, 50 mmoli) bromu w 5 ml chloroformu. Po ukończeniu wkraplania kolbę z zawartością pozostawia się w łaźni lodowej przez 30 minut. Otrzymany krystaliczny kwas 2,3-dibromo-3-fenylopropanowy odsącza się, a następnie przekryształowuje z etanolu-wody (t.t. 204°C z rozkładem).

2'-Bromostyren (3)³⁻⁶

Kwas 2,3-dibromo-3-fenylopropanowy otrzymany w reakcji jak wyżej, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 75 ml 10% wodnego roztworu K_2CO_3 . Po kilku minutach ogrzewania kwas rozpuszcza się i tworzy się lekko żółtawy olej. Po oziębieniu zawartości w mieszaninie wody z lodem, produkt ekstrahuje się trzema 30 ml porcjami eteru etylowego. Ekstrakty eterowe należy osuszyć bezwodnym $MgSO_4$ i eter odparować. Otrzymuje się 6.5 - 7.0 g surowego 2'- bromostyrenu o charakterystycznym zapachu hiacyntów. Produkt należy scharakteryzować przy pomocy widm IR i NMR. Widmo NMR umożliwia stwierdzenie obecności w produkcie obu stereoizomerów (izomer Z- dublet przy 6.3 ppm, izomer E-dublet przy 6.8 ppm).

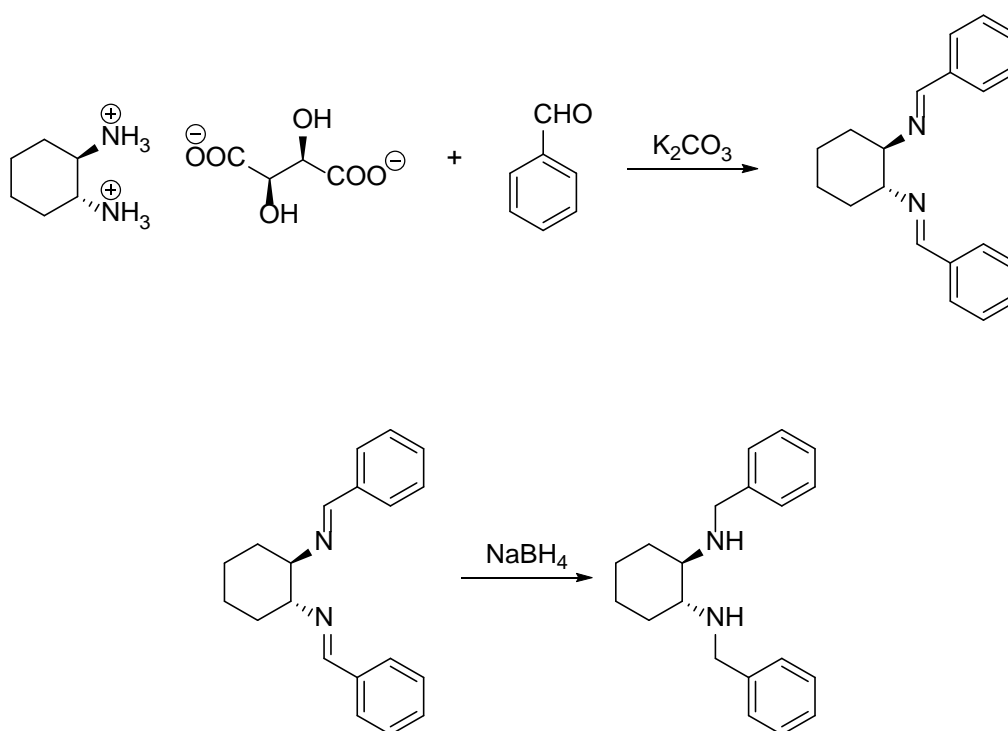
Czysty izomer E można uzyskać przez krystalizację z metanolu w temp. -30 C przedestylowanej mieszaniny produktów.^{6,7}

Literatura

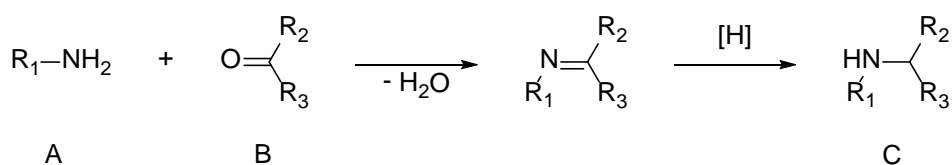
1. J. Gawroński, K. Gawrońska, Stereochemia w syntezie organicznej, PWN, Warszawa 1988, str. 23-30.
2. J. Gawroński, *Wiad. Chem.*, **42**, 209 (1988).
3. J. S. Nimitz, Experiments in Organic Chemistry, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1991, str. 95-101.
4. A. Vogel, Preparatyka organiczna, WNT, Warszawa 1984, str. 293.
5. L. Corvari, J. R. Mckee, M. Zanger, *J. Chem. Ed.*, **68**, 161 (1991).
6. E. Grovenstein, D. E. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2643 (1953).
7. T. Yoshino, Y. Manabe, Y. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4670 (1964).

Synteza imin w fazie stałej i ich redukcja za pomocą NaBH₄

Synteza *N,N'*-dibenzyl- (*R,R*) -1,2-diaminocykloheksanu (**3**)



Związek **3** jest jednym z nielicznych przykładów chiralnej aminy drugorzędowej o symetrii C₂. Diaminy tego typu znalazły wiele zastosowań np. do rozdzielania mieszanin racemicznych chiralnych kwasów karboksylowych lub jako chiralne ligandy w syntezie asymetrycznej. Pierwszorzędowe aminy (A) reagują z aldehydami (lub ketonami), dając z dobrymi wydajnościami iminy (B). Redukcja iminy (B), na przykład borowodorkiem sodu, daje odpowiednie aminy drugorzędowe (C)



Iminy zawierające wyłącznie podstawniki alifatyczne są zazwyczaj niestabilne i rozkładają się lub polimeryzują podczas przechowywania a nawet podczas syntezy. Zastąpienie co najmniej jednej grupy alifatycznej podstawnikiem aromatycznym zwiększa znacznie stabilność iminy. Takie iminy są łatwiejsze do syntetyzowania i izolowania i są nazywane zasadami Schiffa.

Reakcja tworzenia iminy jest odwracalna w której wytwarza się stan równowagi. Usuwanie wody, jednego z produktu reakcji, podczas reakcji tworzenia się imin powoduje powstawanie większych ilości iminy jako produktu i zmniejszenia ilości pozostałości substratów. Wodę można usuwać na kilka sposobów np. stosując destylację azeotropową pochłaniając

wydzielającą się wodę środkami odwadniającymi, np. MgSO_4 , sita molekularne. W niektórych przypadkach stabilność aromatycznej iminy pozwala prowadzić reakcję bez usuwania wody a nawet w obecności wody, w roztworze wodnym.

trans-1,2-Diaminocykloheksan jest związkiem o niskiej temperaturę topnienia, tt. 40-43°C. Dodatkowo jest higroskopijny i łatwo reaguje z dwutlenkiem węgla z powietrza, dając karbaminiany. Z tego względu jest niewygodny w stosowaniu. Enancjomerycznie czysty *trans*-1,2-diaminocykloheksan otrzymuje w wyniku rozdzielania jego racemicznej mieszaniny z enancjomerycznie czystym kwasem winowym. Tworząca się sól jest stabilna i może być przechowywana przez długi czas. Wolną aminą można wydzielić in situ w trakcie reakcji działając na jej sól z kwasem winowym dodając zasadę.

Część eksperymentalna

Synteza iminy w fazie stałej.

1,39 g (10 mmol) K_2CO_3 , 1,32 g (5 mmol) soli (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu z kwasem (*R,R*)-winowym i 1,06 g, 1,01 ml (10 mmoli) benzaldehydu dokładnie mieszano w moździerzu. Po ok. 5 minutach mieszanina reakcyjna staje się gładka a po następnych 5 minutach przekształca się w biały proszek. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na 1 godzinę. Po tym czasie przeniesiono ją do kolby i ekstrahowano produkt z ciała stałego dichlorometanem (3 x 20 ml). Ekstrakty przesączono do kolby okrągłodennej o znanej masie. Połączone ekstrakty odparowano do sucha pod próżnią, uzyskując białe ciało stałe (1,2 g 83%). Produkt można krystalizować z heksanu (temperatura topnienia 95-100°C)

Synteza iminy w roztworze

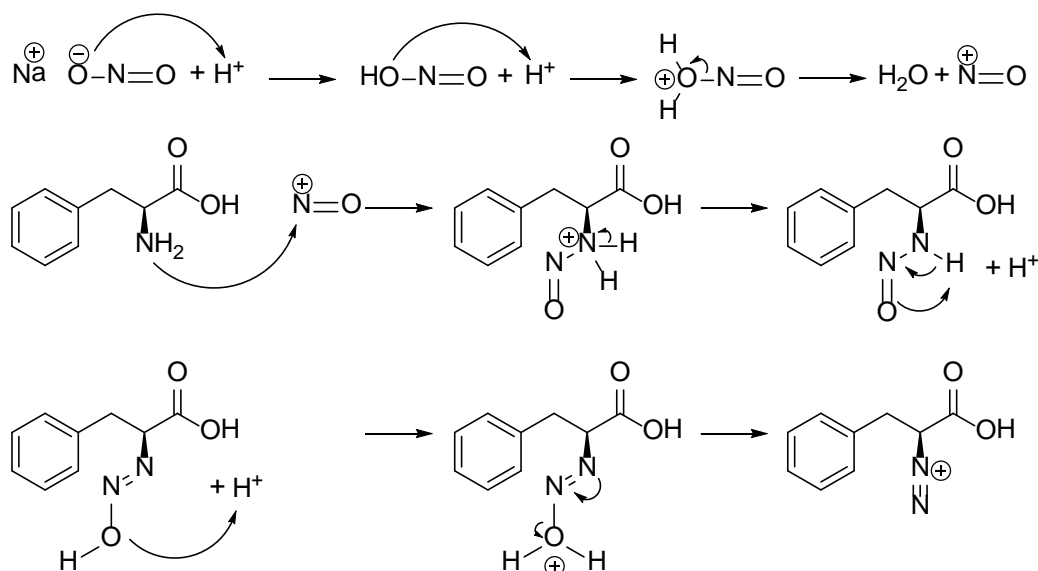
W dwuszyjnej okrągłodennej kolbie o pojemności 100 ml umieszczono duże mieszadło magnetyczne, 1,39 g (10 mmol) K_2CO_3 , 1,32 g (5 mmol) soli (*R,R*)-1,2-diaminocykloheksanu z kwasem (*R,R*)-winowym oraz 10 ml wody. Całość mieszano do całkowitego rozpuszczenia. Następnie dodano 30 ml etanolu i roztwór ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po 10 minutach wkroplono 1,06 g 1,01 ml (10 mmol) benzaldehydu w 10 ml etanolu. Roztwór ogrzewano w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez następne 2 godziny. Po tym czasie etanol odparowano. Pozostałość ekstrahowano dichlorometanem (3 x 20 ml). Połączony ekstrakt przemyto wodą, wysuszono Na_2SO_4 i odparowano. Wydajność reakcji wynosi 1,22 g (84%)

3. Redukcja zasady Schiffa 2 do diaminy 3

1,0 g (3,45 mmol) zasady Schiffa 2 i 20 ml metanolu umieszczono w 50 ml kolbie okrągłodennej. Po ochłodzeniu do 0°C do mieszanego roztworu dodaje się porcjami $NaBH_4$. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez kolejne 3 godziny. Metanol odparowano, a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie. Uzyskany roztwór przesączono przez krótką kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym przemywając kolumnę kilkoma porcjami dichlorometanu. Zebrane frakcje łączy się i odparowuje. Otrzymany produkt jest zestalającym się bezbarwnym olejem. (t.t. = 27-29°C) $[\alpha]_D = -30,7$ (c = 1, THF) lub $[\alpha]_D = -67,0$ (c = 1, $CHCl_3$)

Synteza kwasu (S)-2-hydroksy-3-fenylpropionowego z L-fenylalaniny. Stereospecyficzna reakcja S_N2.

Reakcje substytucji nukleofilowych są ważnymi reakcjami w chemii organicznej. Celem tego ćwiczenia laboratoryjnego jest wykazania najważniejszego aspektu reakcji S_N2: stereospecyficzności reakcji. W doświadczeniu laboratoryjnym grupę aminową w cząsteczce naturalnie występującego aminokwasu, fenylalaniny, przekształca się w reakcji diazowania w grupę opuszczającą (cząsteczka azotu). Sól diazoniowa nie jest typową grupą opuszczającą jak omawiane na wykładach z chemii organicznej halogenki lub sulfoniany. Niemniej sól diazoniowa, tworzona w tej reakcji, jest doskonałą grupą opuszczającą, umożliwiając podstawienie obojętnego, gazowego azotu przez nukleofil. Mechanizm przekształcenia grupy aminowej w sól diazoniową przedstawiono na schemacie 1.

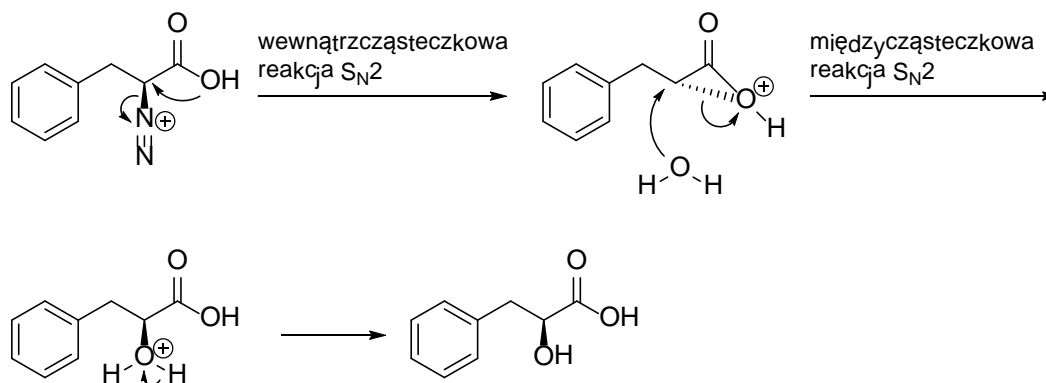


Schemat 1: Mechanizm diazowania fenylalaniny

Grupa N₂ w soli diazoniowej szybko ulega podstawieniu w wewnątrzcząsteczkowej reakcji S_N2 przez grupę karboksylową, dając naprężony, protonowany produkt pośredni - α-lakton. W reakcji tej uwalnia się gazowy azot, wydzielający się z mieszaniny reakcyjnej w postaci niewielkich pęcherzyków gazu. Silnie naprężony trójczłonowy pierścień α-laktonu ulega następnie drugiej, wolniejszej, międzycząsteczkowej reakcji S_N2 z cząsteczką wody, tworząc produkt końcowy, który wytrąca się z roztworu. Mechanizm tych dwóch reakcji podstawienia pokazano na Schemacie 2. Ponieważ proces ten polega na dwóch kolejnych reakcjach S_N2 na tym samym centrum stereochemicznym, stereochemia końcowego produktu jest taka sama

Opis teoretyczny

jak stereochemia wyjściowego aminokwasu: dwie kolejne inwersje dają w sumie retencję konfiguracji.



Schemat 2: Mechanizm podwójnej reakcji S_N2

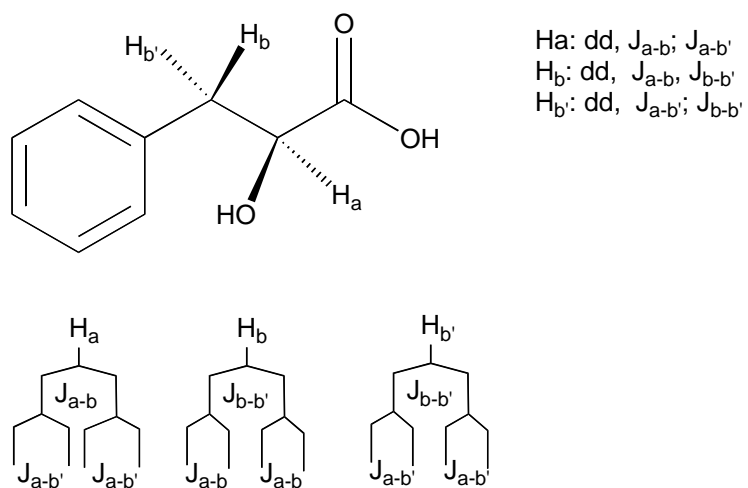
Przebieg stereochemiczny reakcji można łatwo potwierdzić wykonując pomiar skręcalności optycznej produktu i porównując jego wynik z wartością literaturową. Czystość optyczną produktu można obliczyć na podstawie zmierzonej skręcalności właściwej wg poniższego wzoru:

$$op = [\alpha]_D^{20} \text{ (zmierzona)} / [\alpha]_D^{20} \text{ (literaturowa)} * 100\%$$

We widmie ¹H NMR produktu można wyróżnić trzy odrębne regiony: atomy wodoru związane z pierścieniem benzenowym, karbinolowy atom wodoru przy węglu α (H_a na Rys. 1) i metylenowe-benzylowe atomy wodoru (H_b, H_b). Ze względu na obecność centrum chiralnego, benzylowe atomy wodoru są diastereotopowe i nierównoważne. Każdy z tych atomów wodoru jest rozszczepiany przez proton karbinolowy i przez siebie nawzajem. Te protony metylenowe mają podobne, ale nieidentyczne, przesunięcie chemiczne. Dlatego we widmie ¹H NMR możliwe jest przypisanie sygnałów do każdego z tych protonów i zmierzenie ich wicynalnych i geminalnych stałych sprzężenia. Relacja diastereotopowa jest przedstawiona na rysunku 1. Wielkość stałych sprzężenia zależy od dwuciennego kąta między atomami, i w ogólności geminalna stała sprzężenia jest większa niż wicynalna.

Synteza kwasu (S)-2-hydroksy-3-fenylopropionowego z L-feniloalaniny. Stereospecyficzna reakcja S_N2 .

Opis teoretyczny



Rysunek 1: Sprzężenia ^1H - ^1H w kwasie 2-hydroksy-3-fenylopropionowym.

Synteza kwasu (S)-2-hydroksy-3-fenylopropionowego z L-feniloalaniny. Stereospecyficzna reakcja S_N2.

Uwaga! Wykonanie preparatu wymaga co najmniej dwóch zajęć

Odczynniki:

L-feniloalanina	1,65 g (10 mmol)
1M H ₂ SO ₄	10 ml
3,0 M NaNO ₂	5 ml (<i>ostrożnie</i> : silny środek utleniający)

Do kolby Erlenmeyera o pojemności 25 ml zawierającej 1,65 g (10 mmol) L-feniloalaniny i mieszadełko magnetycznego dodać 10 ml 1M H₂SO₄. Mieszaninę mieszać magnetycznie w temperaturze pokojowej do rozpuszczenia L-feniloalaniny. Roztwór ochłodzić do 0-5 °C w łaźni lodowo-wodnej. Po ochłodzeniu do roztworu dodać kroplami 5 ml 3,0 M roztworu NaNO₂ za pomocą jednorazowej pipety. W czasie dodawania należy utrzymać temperaturę reakcji poniżej 5 °C. Jeśli nastąpi znaczne wydzielanie brązowych oparów tlenu azotu, należy spowolnić tempo dodawania. Dodawanie powinno zająć około 45 minut. (1). Po zakończeniu dodawania usunąć łaźnię lodowo-wodną i pozostawić mieszanie w temperaturze pokojowej do zakończenia zajęć. Należy zwrócić uwagę na czas, w którym produkt zaczyna krystalizować z roztworu. Kolbę Erlenmeyera zabezpieczyć korkiem w taki sposób, by umożliwić ucieczkę gazu. Kolbę z mieszaniną reakcyjną pozostawić do następnych zajęć.

Mieszaninę reakcyjną zawierającą produkt ochłodzić do 0-5 °C (2). Produkt reakcji odsączyć za pomocą filtracji próżniowej. Kryształy na lejku Büchnera przemyć 5 ml lodowatej wody. Uzyskany krystaliczny osad pozostawić do wyschnięcia na co najmniej 24 godziny.(3)
Kwas (S)-2-hydroksy-3-fenylopropionowy t. topn. 120-121,1 °C, skręcalność właściwa -26.9° (c = 1,4, aceton)]. Dla produktu oblicz czystość optyczną (nadmiar enancjomeryczny).

Uwagi:

1. Wydzielanie się bąbelków gazu - azotu wskazuje, że zachodzi pierwsza z sekwencji reakcja S_N2.
2. Schłodzenie ma na celu maksymalizację wydajności izolacji produktu.
3. Alternatywnie można produkt wysuszyć w suszarce – skraca to czas preparatyki.
4. Widmo ¹H NMR należy wykonać w acetonie-d₆.

Pytania:

1. Dlaczego wyjściowa L-fenylalanina jest rozpuszczalna w mieszaninie reakcyjnej, a produkt już nie? Omów podobieństwa i różnice między tymi dwiema związkami.
2. Trójczłonowy pierścień α -laktonu jest silnie naprężony i nie można go wyizolować. Co jest siłą napędową jego powstawania w tej reakcji?
3. Jakie są dowody na to, że reakcja przebiega poprzez podwójną reakcję S_N2, a nie przez mechanizm S_N1?
4. Jak oznaczyć nadmiar enancjomeryczny wyizolowanego produktu?
5. Jeśli tę samą reakcję prowadzi się w obecności 2 równoważników KBr, można wyizolować inny produkt. Zaproponuj strukturę tego związku i wyjaśnij, dlaczego powstaje.

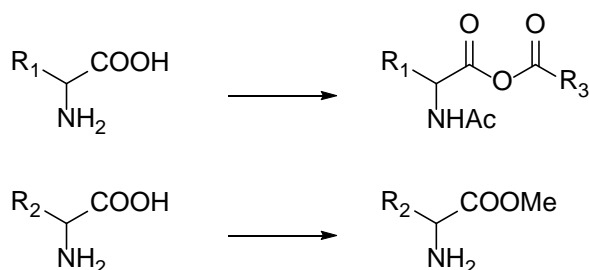
Literatura:

N. A. Van Draanen, S. Hengst *J. Chem. Educ.*, **2010**, 87 (6), 623-624

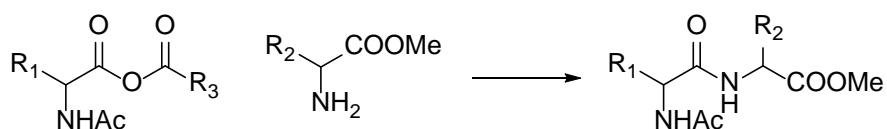
Synteza dipeptydu: estru metylowego L-prolilo-L-feniloalaniny z aminokwasów. Charakterystyka NMR form *Z* i *E* pochodnej *N*-acetylo-L-proliny

(opracowali Krystyna i Jacek Gawrońscy)

Opisane niżej ćwiczenie ilustruje jedną z metod syntezy dipeptydów z aminokwasów, w której jeden z aminokwasów ma grupę aminową zabezpieczoną w formie pochodnej *N*-acetylowej, zaś grupę karboksylową aktywowaną poprzez utworzenie mieszanego bezwodnika. W drugim z aminokwasów funkcja karboksylowa jest zabezpieczona pod postacią grupy estrowej:

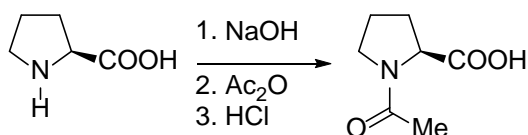


Dipeptyd uzyskuje się przez kondensację obu pochodnych aminokwasów:



Część eksperymentalna

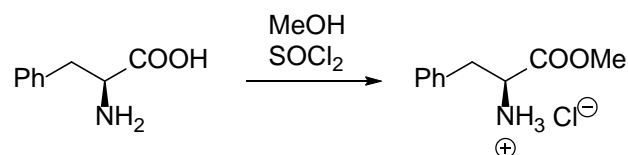
N-Acetylo-L-prolina



W kolbie okrągłodennej o pojemności 25 ml rozpuszcza się 2.3 g (20 mmoli) L- proliny w 2.5 ml 1 N NaOH. Do tego roztworu dodaje się 2.0 ml (21 mmoli) bezwodnika octowego. Kolbę zamyka się i energicznie miesza magnetycznie przez 30 min. (zawartość kolby rozgrzewa się). Gdy zawartość kolby ochłodzi się do temp. pok., dodaje się kilka kropli stęż. kwasu solnego (ok. 0.2 ml) z łagodnym mieszaniem podczas dodawania. Kolbę umieszcza się w łaźni lodowej i w ciągu 15 min. winny wytworzyć się kryształy, a krystalizacja powinna zakończyć się w ciągu 1 godz. (1). Kryształy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa małą ilością zimnej wody. Pozostawia się je do wysuszenia i przemywa następnie

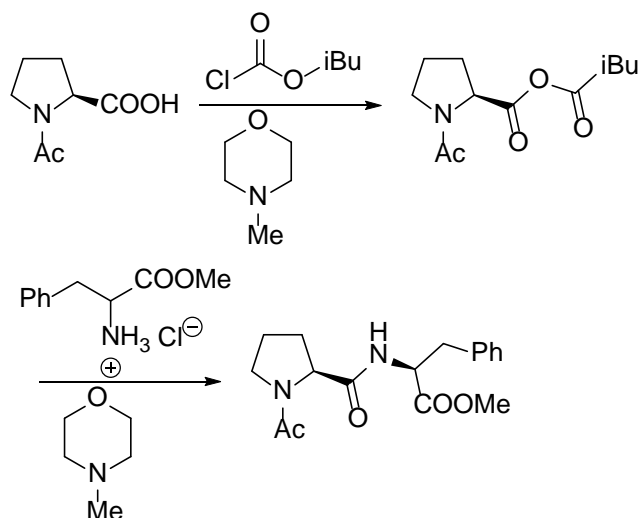
małą ilością eteru etylowego. Wydajność jest w zakresie 60-80%, t.t. 112-115°C (lit. 115-111°C)². W razie potrzeby produkt można przekrystalizować z wody.

Chlorowodorek estru metylowego L-feniloalaniny



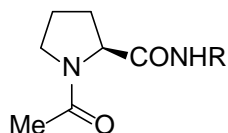
W kolbie okrągłodennej o poj. 250 ml umieszcza się 5 ml metanolu i zaznacza poziom cieczy przy pomocy markera lub taśmy. Dodaje się następnie 95 ml metanolu i 3.0 g (18 mmoli) L-feniloalaniny. Mieszaninę oziębia się w łaźni lodowej przez 10 min. i dodaje kroplami 2.6 ml (36 mmoli) chlorku tionylu. Stała zawartość kolby winna rozpuścić się w czasie dodawania. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia przez 20 min., a następnie zawartość odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości nie mniej niż 5 ml. Kolbę oziębia się w łaźni z lodem do czasu otrzymania kryształów z oleju. Kryształy odsącza się i przemywa eterem etylowym. Wydajność powinna wynosić 90%, t.t. 157-160°C (lit. t.t. 162-164°C)³

Ester metylowy N-acetylo-L-proliło-L-feniloalaniny

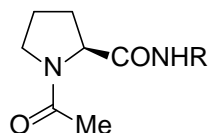


W kolbie okrągłodennej o poj. 100 ml rozpuszcza się 2.0 g (13 mmoli) N-acetylo-L-proliny w 30 ml chloroformu. Po oziębieniu do -20°C (2) dodaje się 1.5 ml (13 mmoli) N-metylmorfoliny i 1.8 ml (14 mmoli) chloromrówczanu izobutyłu. Mieszanie jest kontynuowane przez 10 min. w temp. -20°C i następnie dodaje się stały chlorowodorek estru metylowego L-feniloalaniny (2.8 g, 13 mmoli). Po zakończeniu tej operacji szybko dodaje się 1.5 ml N-metylmorfoliny (3). Zawartość miesza się w temp. -20°C przez co najmniej 45 min., a następnie pozostawia do uzyskania temp. pok. Mieszaninę przenosi się do rozdzielacza

o poj. 125 ml i przemywa dwoma 20 ml porcjami 0.2 N HCl i dwoma 20 ml porcjami 1% roztworu NaHCO₃. Roztwór organiczny suszy się nad bezwodnym MgSO₄ i sączy do kolby okrągłodennej o poj. 100 ml. Rozpuszczalniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem na gorącej łaźni wodnej, a otrzymany olej ochładza się do temp. pok. i krystalizuje z eteru etylowego. Po odsączeniu uzyskuje się bezbarwny produkt z wydajnością 80-90%, t.t. 106-108°C (lit. t.t. 106.5-108°C⁴) (4).



(Z)



(E)

Uwagi

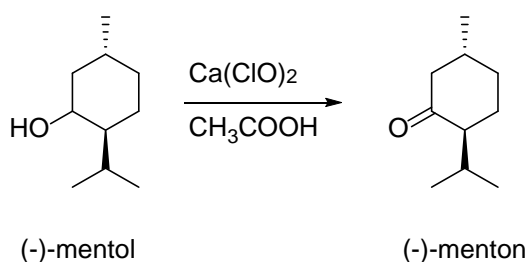
- (1) W tym czasie można rozpocząć otrzymywanie estru metylowego L-feniloalaniny.
- (2) Łaźnia: stały CO₂/aceton. Reakcję można także przeprowadzić w łaźni lodowej lub w łaźni lodowej z dodatkiem soli kuchennej; wydajność ulega zmniejszeniu do 40-50%.
- (3) Dodatkowy równoważnik słabej zasady, *N*-metylomorfoliny jest potrzebny do deprotonowania grupy aminowej estru metylowego L-feniloalaniny.
- (4) Otrzymany produkt dipeptydowy istnieje w roztworze jako mieszanina form *Z* i *E* grupy amidowej pochodnej *N*-acetyloproliny⁵:

Obie formy mogą być wykryte przy pomocy widm NMR (podwójne sygnały protonów niektórych grup, zwłaszcza grupy metylowej w grupie acylowej. W roztworze chloroformowym zawartość formy *E* jest poniżej 20%, natomiast wzrasta znacznie w roztworze DMSO.

Literatura

- 1 P. E. Young, A. Campbell, *J. Chem. Ed* **59**, 701 (1982).
- 2 V. du Vigneand, C. E. Meyer, *J. Biol. Chem.* **98**, 295 (1932).
- 3 D. Stevenson, G. T. Young, *J. Chem. Soc.*, 1969, 2389.
- 4 S. A Bizzozero, W. K. Baumann, H. Dutler, *Eur. J. Biochem.*, **58**, 167 (1975).
- 5 C. M. Deber, F. A Bovey, J. P. Carwer, E. R. Blout, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 6191 (1970).

Synteza enancjomerów mentonu i ich analiza za pomocą widm dichroizmu kołowego.



Wstęp teoretyczny do techniki dichroizmu kołowego w książce „Współczesna synteza organiczna, wybór eksperymentów” J. Gawroński, K. Gawrońska, K. Kacprzak, M. Kwit.

Przygotowanie roztworu podchlorynu wapnia

W 50 ml wody przy mieszaniu rozpuszczono 10 g podchlorynu wapnia. Jako, że podchloryn wapnia rozkłada się i powstaje nierozpuszczalny węglan wapnia, roztwór powinien zostać przesączony w celu usunięcia osadu. Przesącz powinien być przezroczysty o intensywnym żółtym kolorze. Znajomość dokładnego stężenia nie jest istotna tak długo jak roztwór jest silnie zabarwiony.

Synteza mentonu

(-)-mentol	0,5g 3,2 mmol;
Kwas octowy lodowaty	1 ml
Roztwór podchlorynu wapnia	15 ml.
Nasycony roztwór wodorosiarczynu sodu	10 ml

Kolbę dwuszyjną 50 ml wyposażono w wkraplacz, termometr i mieszadło magnetyczne a następnie umieszczono na mieszadle magnetycznym w łaźni lodowej. Do kolby dodano 0,5g (-)-mentolu (1), 1 ml lodowatego kwasu octowego. Do wkraplacza wlało 15 ml roztworu podchlorynu wapnia. Roztwór ten dodawano do kolby kroplami utrzymując temperaturę 15-20°C. Żółty kolor podchlorynu zanika przy dodawaniu do mieszaniny reakcyjnej. Reakcję uważano za skończoną w momencie gdy żółty kolor przestał zanikać.(2) Usunięto łaźnię lodową i mieszano roztwór dodatkowe 15 min. w temperaturze pokojowej. Po tym czasie ponownie ochłodzono mieszaninę i zneutralizowano nadmiar podchlorynu nasyconym roztworem wodorosiarczynu sodu (ok. 10 ml). Dodawanie wodorosiarczynu przzerwano gdy temperatura przestała wzrastać i zniknął żółty kolor. Z roztworu wytrąca się osad który usunięto przesączając roztwór(3). Powstały roztwór ma odczyn kwaśny i został zobojeźniony przy pomocy 6M NaOH (oryginalnie użyto jako wskaźnika błękitu tymolowego który zmienia kolor przy pH =9.6) Mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i ekstrahowano dwukrotnie 15 ml eteru dietylowego. Połączone warstwy eterowe osuszono za pomocą Na₂SO₄. Roztwór przesączono przez lejek do zważonej kolby okrągłodennej oddzielając środek suszący.

Rozpuszczalnik, eter dietylowy, odparowano na wyparce uzyskując bezbarwny olej z wydajnością 75%.**(4,5,6)**

Charakterystyka spektroskopowa

^1H NMR (400 MHz) 2.30 (ddd, $J=12.5, 3.5, 2.0$ Hz, 1 H), 2.15-2.07 (m, 1 H), 2.05-1.98 (m, 2 H), 1.94-1.75 (m, 3 H), 1.39-1.25 (m, 2 H), 0.96 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H), 0.87 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.81 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H);

^{13}C NMR (100 MHz) 212.3 (C-1), 55.8 (C-2), 50.8 (C-6), 35.4 (C-5), 33.9 (C-4), 27.8 (C-3), 25.8 (CMe₂), 22.2 (CMe), 21.2 (CMeMe), 18.7 (CMeMe);

IR (nujol) cm^{-1} : 2961 s, 2931 s, 2872 m, 1712 s, 1455 w, 1369 w, 1315 w, 750 w

Uwagi

1. Syntezę (+)-mentonu prowadzono według tej samej procedury zmniejszając skalę do połowy używając 0,25g (+)-mentolu
2. Postęp reakcji można kontrolować za pomocą TLC lub GC. R_f mentonu = 0.4 (4% eter dietylowy w eterze naftowym)
3. Odsączony osad w celu zwiększenia wydajności wyizolowanego produktu przemyto 10 ml eteru dietylowego. Uzyskany roztwór eterowy połączono z roztworem po ekstrakcji przed osuszaniem.
4. Czystość produktu można dogodnie określić za pomocą chromatografii gazowej (GC).
5. Produkt może zostać dodatkowo oczyszczony przez destylację. Pod ciśnieniem atmosferycznym produkt zbiera się w zakresie temperatur 204–207°C. Przy obniżonym ciśnieniu (18 mmHg) menton zbiera się przy 98–100°C. Ponieważ mentol tworzy azeotrop z wodą jest możliwa jego destylacja z parą wodną.
6. (-)-Menton ma charakterystyczny miętowy zapach różny od substratu (-)-mentolu.

Analiza ECD

Pomiary ECD wykonano w roztworze heksanu bądź etanolu w kuwecie 1cm. Pomiary wykonano w sposób nieilościowy rozpuszczając niewielką ilość mentonu pobraną mikropipetą (kapilarą) w 4 ml rozpuszczalnika. Dla mentonu obserwuje się efekt Cottona przy ok. 300 nm, dla (-)-mentonu dodatni.

Literatura:

D. M. Hodgson, S. Salik, D. J. Fox, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2157–2168.

H. C. Geiger, J. S. Donohoe *J. Chem. Educ.*, **2012**, *89*, 1572–1574.