EDIČNÍ
STŘEDISKO
VŠCHT

# ORGANICKÁ SYNTÉZA

## SYNTONOVÝ PŘÍSTUP

František Liška

PRAHA
1993

# Obsah

*Předmluva* . . . . . 4

**1** Úvod . . . . . 6
**2** Základní pojmy a symboly retrosyntetické analýzy . . . . . 11
**3** Karboiontové syntony . . . . . 20
**4** Oxidační stupně organických sloučenin. Stechiometrie organických redox reakcí . . . . . 40
**5** Jednoskupinová rozpojení vazeb uhlík–heteroatom (C–X) . . . . . 45
**6** Dvouskupinová rozpojení vazeb uhlík–heteroatom . . . . . 63
**7** Jednoskupinová rozpojení vazeb C–C. Sloučeniny v oxidačním stupni alkoholů . . . . . 75
**8** Jednoskupinová rozpojení vazeb C–C. Karbonylové sloučeniny . . . . . 85
**9** Syntézy alkenů a alkinů . . . . . 110
**10** Dvouskupinová rozpojení vazeb C–C. Syntézy 1,*n*-difunkčních sloučenin . . . . . 126
10.1 1,3-Difunkční sloučeniny . . . . . 126
10.2 1,5-Difunkční sloučeniny . . . . . 147
10.3 1,2-Difunkční sloučeniny . . . . . 160
10.4 1,4-Difunkční sloučeniny . . . . . 170
10.5 1,6-Difunkční sloučeniny . . . . . 186
**11** Cyklické sloučeniny . . . . . 200
11.1 Deriváty cyklopropanu . . . . . 209
11.2 Deriváty cyklobutanu . . . . . 215
11.3 Deriváty cyklopentanu . . . . . 227
11.4 Deriváty cyklohexanu a cyklohexenu . . . . . 234
11.5 Heterocyklické sloučeniny . . . . . 248
**12** Stereoselektivní syntézy . . . . . 289
**13** Lineární a konvergentní syntézy . . . . . 324

*Literatura* . . . . . 338

# Předmluva

Za poslední dvě desetiletí prodělala organická syntéza výrazný kvalitativní pokrok. Organičtí chemici připravují dnes "in vitro" sloučeniny tak složité struktury, jak je dokáže "in vivo" syntetizovat jen sama příroda. Syntézu vitamínu $B_{12}$ v 60. a 70. letech lze považovat zatím za vyvrcholení tohoto syntetického zápolení člověk versus příroda.

Organický chemik býval tradičně považován současně i za organického syntetika, tedy za člověka, který dokáže nejen přeměňovat funkční skupiny na základním uhlíkovém skeletu, ale umí tyto skelety i vytvářet z jednodušších sloučenin a různě je podle zvolených podmínek přeměňovat.

Do současné doby připravili chemici více než desítku milionů organických látek, nashromáždili mnoho reagentů pro vysoce selektivní přeměny funkčních skupin, objevili a prozkoumali řadu reakcí umožňujících výstavbu uhlíkového řetězce, a tedy i syntézu topologicky a stereochemicky složitých molekul. Na základě toho všeho vytvořili chemický způsob myšlení, který vychází z nahromaděných znalostí, z objevených souvislostí a nalezených zákonitostí, z empirických zkušeností a z analogií, z vytvořených semiempirických pravidel, a umožňuje předvídat fyzikální a chemické vlastnosti látek na základě jejich struktury, a naopak na základě požadovaných vlastností navrhovat syntézy sloučenin odpovídající struktury.

Důvody k syntéze organických sloučenin mohou být různé. Třeba i takové, že se chemici zdokonalují a "trefují" se na syntéze stereoizomerů, které produkuje příroda, ale syntetizují i stereoizomery, které příroda syntetizovat neumí. Mnohem častěji je však syntéza diktována potřebami společnosti, hospodářství či ekonomiky; zpravidla je nutno vyrábět látky v množstvích, na která příropda nestačí, je nutno hledat syntézy, které jsou méně pracné, jsou lacinější, ekologicky nezávadné, energeticky méně náročné, nejsou chráněny patenty atd.

Vytýčených cílů se dosahuje buď rozpracováním stávajících postupů, hledáním nových, účinnějších činidel, optimalizací reakčních stupňů atd. - obecně *taktikou* syntézy -, nebo principiálně novým přístupem k plánování celé syntézy, tedy její *strategií*.

Druhý přístup však vytváří i novou profesi, jejíž náplní je plánování cílených organických syntéz. Z organických chemiků se stávají na čas nejdříve "architekti", kteří navrhují plán syntézy. Využívají přitom znalostí organické chemie, stereochemie, kinetiky a mechanismů reakcí tak, aby vytvořili reálný plán syntézy. Vycházejí ze struktury molekuly, která má být syntetizována (cílové molekuly), a podle určitých pravidel ji "rozebírají" (transformují) na fragmenty (tzv. syntony), kterým přiřazují odpovídající reagenty. Generují tak nové cílové molekuly, jež stejným způsobem transformují, dokud nedospějí ke komerčně dostupným výchozím látkám - eduktům. Uvedený postup bývá nazýván retrosyntetická analýza, retrosyntéza, nebo také antitetická analýza, antiteze.

Pro myšlenkové postupy transformace cílových molekul byly již vytvořeny programy, které umožňují provádět retrosyntetickou analýzu pomocí počítačů. Vždy se však dospívá k návrhu několika alternativních syntéz pro danou molekulu. Reálnost jednotlivých syntéz je však nutné individuálně posoudit ve všech reakčních stupních a vybrané postupy také laboratorně ověřit.

Proto je smyslem těchto skript seznámit čtenáře se základními pojmy retrosyntetické analýzy a s myšlenkovými postupy, kterými se jednotlivé typy cílových molekul transformují až na odpovídající edukty.

Během posledních 20 až 25 let proniklo retrosyntetické myšlení spolu s novými metodami, postupy a selektivními reagenty do všech oblastí organické syntézy, protože umožňuje komplexní řešení přípravy cílových sloučenin. Důležitost tohoto přístupu i při výuce organické syntézy vyjádřil Corey: "It is not longer possible to teach the subject of organic synthesis effectively without the extensive use of retrosynthetic concepts and thinking."

# 1 Úvod

Syntéza organické sloučeniny začíná zpravidla nakreslením jejího strukturního vzorce. Postup, který volí organický syntetik, je do značné míry určen účelem, pro který je sloučenina syntetizována. V každém případě musí chemik na základě literární rešerše zjistit potřebné údaje o metodách její syntézy a o jejích vlastnostech. Tento úkol je pro konkrétní sloučeninu poměrně jednoduchý a rychle proveditelný. K jeho splnění postačí znalost čtení, psaní, základů angličtiny a organické chemie, zvláště pak nomenklatury organických sloučenin.

Ta pravá kvalifikace organického syntetika se uplatňuje zejména při posuzování a hodnocení nalezených údajů a při návrhu nových syntéz nebo při návrhu syntézy dosud nepopsané sloučeniny.

Poměrně jednoduchá je situace v případech, kdy syntéza požadované sloučeniny je známa a sloučenina má posloužit jako standard nebo jako meziprodukt pro další syntetická studia. Pokud takovou látku nelze najít v katalozích známých firem nebo pokud ji nelze od nich koupit, potom se z popsaných syntéz volí taková, která vede nejrychleji k cíli a vychází z nejsnadněji dostupných výchozích sloučenin.

Přestože podle údajů *Chemical Abstract Service* bylo k červenci 1988 registrováno 9 . $10^6$ organických sloučenin a každý rok jsou syntetizovány statisíce sloučenin nových, stojí tvůrčí organický syntetik před úkolem připravit sloučeniny, které nebyly dosud popsány. V takovém případě musí navrhnout jejich syntézu z jednoduchých výchozích látek - eduktů.

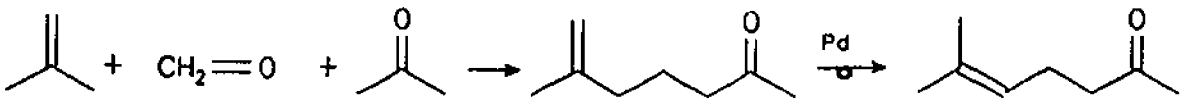
V podobné situaci se však syntetik ocitá i v případech, kdy je známo třeba i několik syntéz dané sloučeniny, která je však natolik atraktivní a potřebná, že se vyrábí průmyslově. Potom snaha výrobců - vyrábět s minimálními náklady a s maximálním ziskem - nutí návrháře organických syntéz k vymýšlení stále nových postupů. Vychází se totiž ze známé skutečnosti, že neexistuje žádná nejlepší syntéza jakékoli sloučeniny. Vždy lze najít syntézu jednodušší, poskytující vyšší výtěžky produktů, probíhající s větší stereoselektivitou nebo dokonce enantioselektivitou, prostě syntézu lepší, než jaká byla dosud popsána. Proto je organická syntéza tvůrčí vědní disciplínou.

Realizační tým pracovníků podílejících se na vzniku a výrobě organické sloučeniny se dělí na výzkumné a průmyslové chemiky. Návrháři syntéz a další výzkumní pracovníci zpravidla syntetizují v laboratorním měřítku sloučeniny potřebné pro studium mechanismů reakcí, možné meziprodukty chemických a biochemických reakcí, přírodní látky, jejichž struktura nebyla dosud jednoznačně určena, a tisíce nových sloučenin, které mohou být potenciálními léčivy, herbicidy, insekticidy, meziprodukty v dalších organických syntézách. Plánují a navrhují možné cesty syntéz, kriticky je hodnotí, navrhují nové postupy, zvolené postupy laboratorně ověřují a opět modifikují a optimalizují reakční podmínky a výtěžky reakcí.

Průmysloví chemici uskutečňují tzv. realizační výstupy chemiků-výzkumníků.

Vyrábějí léčiva, polymery, pesticidy, tenzidy, barviva, parfémy i přírodní látky.

Průmyslová výroba organické sloučeniny se může často lišit od její laboratorní syntézy, jak je patrné z příkladu 6-methyl-5-hepten-2-onu *(I)*, který je důležitým meziproduktem při výrobě vitamínu A a řady chuťových a vonných látek. Průmyslově se vyrábí tlakovou reakcí isobutenu, formaldehydu a acetonu při teplotě 300 °C:




*(I)*

SCHÉMA 1.1

Laboratorní příprava heptenonu *(I)* spočívá v reakci isopentenylchloridu s ethylacetoacetátem. Postup vychází z isoprenu:

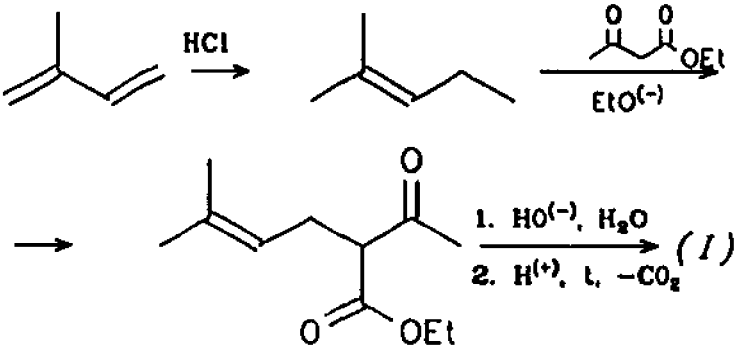



SCHÉMA 1.2

Vysoké teploty a tlaky nejsou příliš vhodné pro laboratorní měřítko, a tak se často volí i několikastupňové postupy, ovšem jednodušší, které však v každém reakčním stupni poskytují ve vysokých výtěžcích produkty jednoznačné struktury.

Velice často je však velmi obtížné hledat dělicí čáru mezi výrobou a laboratorní syntézou, stejně jako mezi průmyslovým a výzkumným chemikem, zejména v oblasti tzv. *kvalifikované chemie.* Výroba některých sloučenin, např. přírodních látek, nemusí přesáhnout meze laboratorní syntézy.

V uvedené výrobě a syntéze heptenonu *(I)* se vytváří stejná vazba $C_3-C_4$, ačkoliv se vychází z eduktů odlišné struktury. Organický syntetik proto musí identifikovat vazby, které se při syntéze cílové molekuly tvoří, aby naopak mohl tuto cílovou molekulu před její syntézou "rozebrat" na fragmenty odpovídající výchozím sloučeninám - eduktům.

Při syntéze jednoduchých sloučenin nečiní zvláštní potíže navrhnout struktury eduktů a typ reakce použité k jejich syntéze. Tak např. chemik se znalostmi

základního kursu organické chemie může pro syntézu 2-fenyl-2-propanolu *(II)* určit Grignardovu reakci spolu s odpovídajícími karbonylovými sloučeninami a organokovovými činidly; po prohlídce kartotéky chemikálií rozhodne, kterou cestu zvolí:

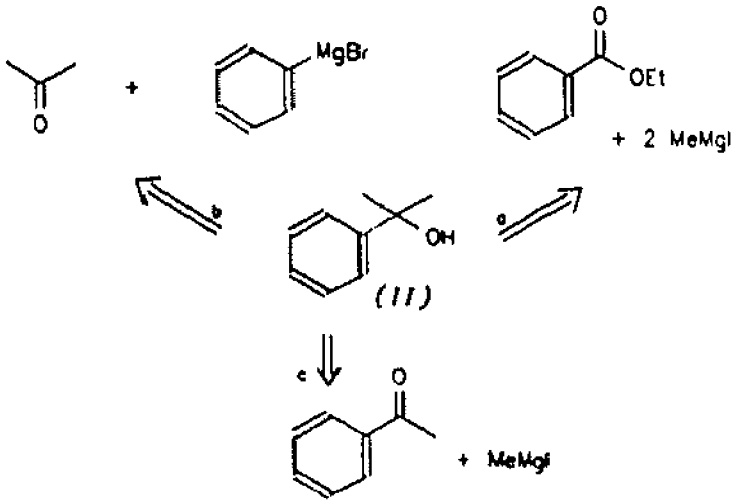



SCHÉMA 1.3

Jak ale určit struktury výchozích látek potřebných pro syntézu komplikovanějších sloučenin, např. α-sinensalu *(III)*, jedné z vonných složek růžového oleje? Ani zkušený syntetik po prohlídce struktury molekuly nenapíše ihned struktury 5 výchozích sloučenin použitých pro její syntézu:

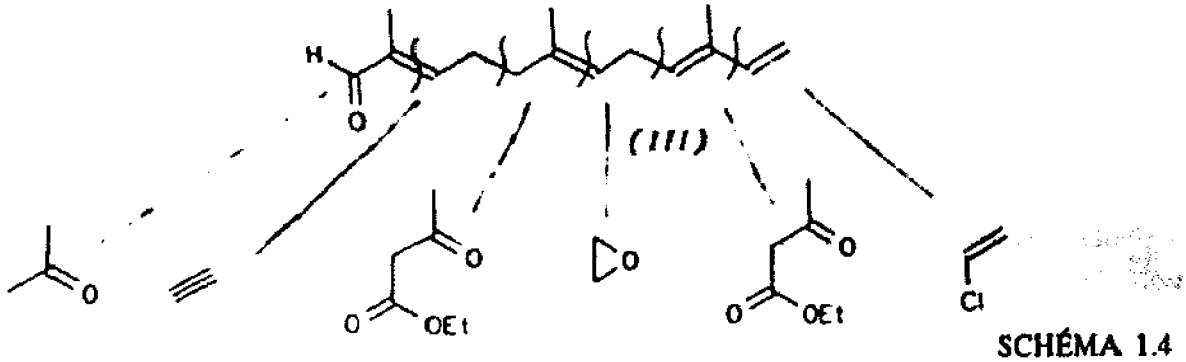



SCHÉMA 1.4

Proto bude úkolem dalšího výkladu seznámit čtenáře se zásadami plánování syntéz. Zvolený postup je analytický; začíná se strukturou cílové molekuly, v níž se podle určitých zásad rozpojují jednotlivé vazby tak dlouho, až se dospěje k fragmentům, nazývaným *synthony*, které odpovídají snadno dostupným eduktům.

Postup je tedy opakem syntézy a nazývá se *retrosyntéza*, *antiteze* nebo *retrosyntetická analýza*. Základy tohoto postupu formuloval COREY a pedagogicky je velice precizně rozpracoval WARREN.

Návrh syntézy organické sloučeniny zahrnuje tedy retrosyntetickou analýzu a vlastní syntézu. Snad nejlepším vstupem do nastíněné problematiky bude uvedení konkrétního příkladu.

Multistriatin *(IV)* je jednou ze 3 složek feromonu, který vylučuje neoplodněná samička brouka *Scolytus multistriatus*, jakmile najde zdroj potravy - kůru jilmů. Feromon potom přitahuje samečky, kteří infikují strom houbovitým onemocněním, jež přenášejí, a jilm odumírá.

**Analýza:** V cílové molekule *(IV)* se nejdříve identifikují funkční skupiny. Podle nich se potom jednotlivé vazby rozpojují tak, aby každé rozpojení odpovídalo známé a spolehlivé reakci a aby vedlo k jednodušším sloučeninám. Z nich se potom stávají nové cílové molekuly, které se rozpojují podle stejných zásad, dokud se nedospěje k dostupným výchozím sloučeninám:

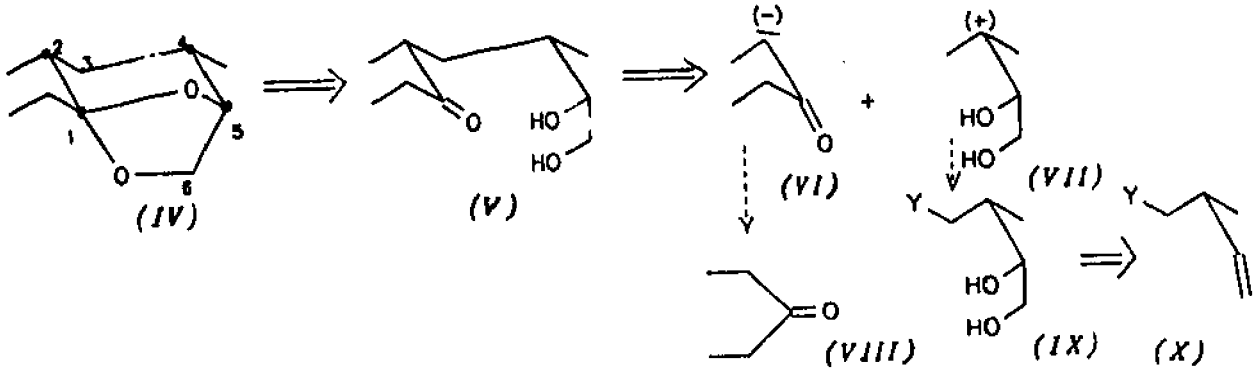



SCHÉMA 1.5

Rozpojením acetalové funkční skupiny v cílové molekule *(IV)* se získá dihydroxyketon *(V)*, který se stává novou cílovou molekulou. V ní se rozpojuje vazba $C_2$–$C_3$ za vzniku dvou fragmentů: aniontového (elektrondonorového) syntonu *(VI)*, kterému odpovídá diethylketon *(VIII)* jako reagent, a kationtového (elektronakceptorového) syntonu *(VII)*, jehož syntetický ekvivalentními reagenty mohou být dioly *IX*, kde Y = Br, I, OTs, které lze připravit hydroxylací odpovídajících alkenů *(X)*.

**Syntéza:** Na základě analýzy se vypracuje plán syntézy, uvedou se reakční činidla a podmínky. Postup se může měnit a modifikovat podle výsledků laboratorních pokusů. Vlastní syntéza *(IV)* vychází z 2-methyl-3-butenové kyseliny *(XI)*:

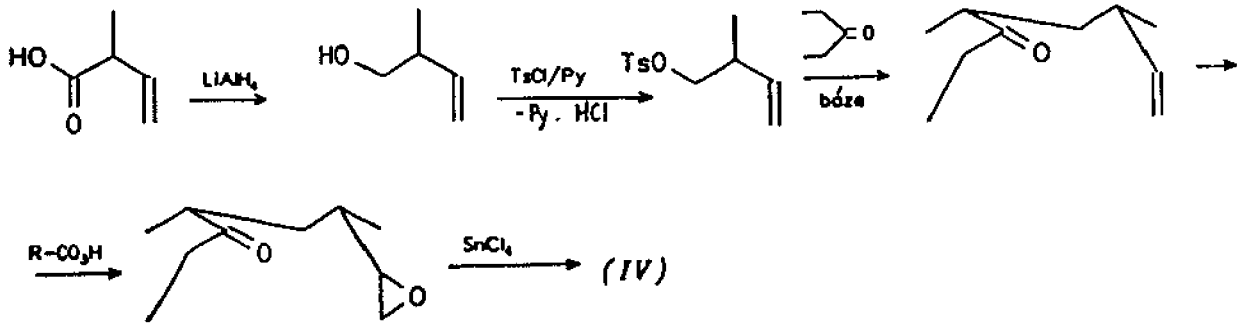



SCHÉMA 1.6

Molekula multistriatinu *(IV)* je však acetal, který obsahuje 4 středy chirality. Při uvedené syntéze mohou vzniknout 4 diastereomery (diastereomerní racemáty)[1]. Biologicky účinnou formou je však jen enantiomer *(IV)*.

Obecně lze říci, že v případech, kdy se syntetizují diastereomery s přesně určenou relativní konfigurací na všech asymetrických uhlících, nebo dokonce opticky aktivní enantiomery, přestává být organická syntéza "pouze" přehledem činidel používaných k přeměně funkčních skupin a k vybudování uhlíkového skeletu, ale stává se uměním - uměním syntetizovat molekuly takové architektury, jak to dokáže jen sama příroda.

Z uvedeného příkladu vyplývají zároveň i požadavky na předběžné znalosti organika-syntetika. Předpokládají se aplikační znalosti základů organické chemie, mechanismů organických reakcí a základů organické stereochemie v rozsahu dostupných učebnic.

[1] Obecně při nestereoselektivní syntéze sloučeniny, která obsahuje např. 4 asymetrické atomy, může vzniknout 8 ($2^4$: 2) diastereomerů. V případě multistriatinu je jejich počet snížen v důsledku neměnné konfigurace na uhlíku 1 způsobené bicyklickou strukturou.

# 2 Základní pojmy a symboly retrosyntetické analýzy

Molekula sloučeniny, jejíž syntézu plánujeme, se nazývá *cílová (terčová) molekula* a ve schématech se označuje zkratkou TM (*target molecule*).

Myšlenkový analytický postup, kterým se cílová molekula "rozláme" na fragmenty, jejichž "složením" známými nebo vhodnými reakcemi opět vzniká, se nazývá *retrosyntetická analýza* nebo *antiteze*. Spočívá v metodickém rozpojování vazeb a ve vzájemné přeměně, zavádění a odstraňování funkčních skupin v cílové molekule. Tímto postupem se získávají syntony a jim odpovídající reagenty.

Strukturní změny ve směru syntézy se nazývají *reakce* a označují se →.

Strukturní změny ve směru antitetické analýzy se nazývají *transformace* a označují se symbolem ⇒ , nad který se může napsat druh prováděné transformace (tab. 2.1).

Každou transformací by se mělo dospět k reagentům dostupnějším než cílová molekula; tyto reagenty se pro další postup stávají novými cílovými molekulami. Proces transformace se opakuje tak dlouho, až se dospěje ke komerčně dostupným sloučeninám.

Strukturní jednotky - nejčastěji anionty a kationty - vznikající při transformacích se nazývají *syntony*. Syntetickou operací jsou spojovány v cílovou molekulu. Mohou, ale nemusí být intermediáty reakce, umožňují však navrhnout potřebné chemické reagenty. Mezi "formálními" syntony a reagenty, které jim odpovídají, se dělá čárkovaná čára. Struktury syntonů však není nutné uvádět.

Algoritmus antitetické analýzy lze potom zapsat:



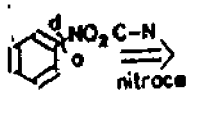
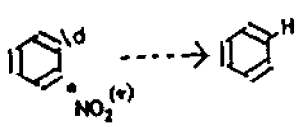
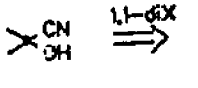
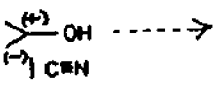
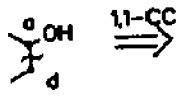
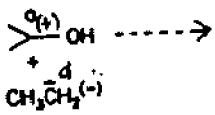
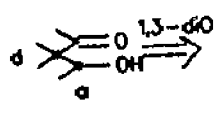
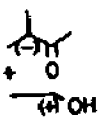
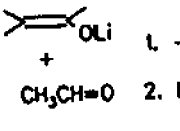
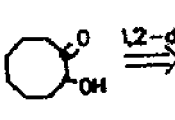
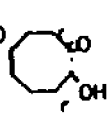
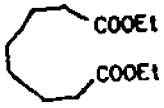
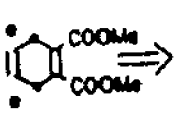
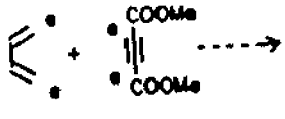

Myšlenkový pochod, kterým se štěpí chemická vazba v cílové molekule, se nazývá *antitetické rozpojení* (*antitetical disconnection*); rozpojovaná vazba v cílové molekule se indikuje vlnovkou přetínající vazbu.

Při rozpojení chemické vazby mohou vzniknout *a)* elektronakceptorový synton a a elektrondonorový synton d; *b)* dva elektroneutrální radikálové syntony r; *c)* dva elektroneutrální neradikálové syntony e.

Syntony a, d, r jsou nestabilní karboionty nebo radikály, synton e může podléhat elektrocyklickým reakcím a jeho struktura může být identická s reagující sloučeninou. Proto se oba pojmy - synton a reagent - stávají synonymy jen při elektrocyklic-

kých reakcích [1].

*Tab. 2.1. Příklady transformací rozpojení vazeb*

| Typ transformace | Cílová molekula | Syntony | Reagenty a reakční podmínky |
|---|---|---|---|
| jednoskupinové rozpojení C–X |   |   | + $HNO_3/H_2SO_4$ |
| dvouskupinové rozpojení C–X |   |   | + KCN ($H_3O^{(+)}$) |
| jednoskupinové rozpojení C–C |   |   | $CH_3CH{=}O$<br>+<br>$CH_3CH_2{-}MgBr$<br>1. 0 °C, THF<br>2. $NH_4Cl$, $H_2O$ |
| | retro-Grignardova transformace | | |
| dvouskupinové rozpojení C–C (heterolytické) |   |   |  <br>+<br>$CH_3CH{=}O$<br>1. – 78 °C, THF<br>2. $NH_4Cl$ |
| | retro-aldolová transformace | | |
| dvouskupinové rozpojení (homolytické) |   |   |  <br>1. No/$Me_3SiCl$<br>2. $H_2O$ |
| | retro-acyloinová transformace | | |
| elektrocyklické rozpojení |   |   | synton<br>≡ reagent<br>($C_6H_6$, hydrochinon) |
| | retro-Dielsova–Alderova transformace | | |

[1] Původní význam syntonu - struktury vzniklé při retrosyntetické fragmentaci - stále častěji splývá v literatuře s významem "syntetická stavební jednotka", "stavební blok" (*building block*), kterým jsou označovány molekuly reagentů použitelných k výstavbě skeletu cílové molekuly.

Molekula reagující sloučeniny, která za reakčních podmínek vytváří synton, se nazývá *reagent*. Reagenty, které umožňují stejné transformace ve směru antiteze a které ve směru syntézy vytvářejí stejné typy vazeb, se nazývají *syntetický ekvivalentní reagenty*.

Jako příklad lze uvést jednu z transformací, která převádí molekulu aldehydu *(I)* na alkylový synton d *(II)* a formylový synton a *(III)*. Syntetický ekvivalentními reagenty alkylového d-syntonu jsou organokovové sloučeniny a u formylového a-syntonu jsou to např. methanal, methylorthoformiát, N,N-dimethylformamid:

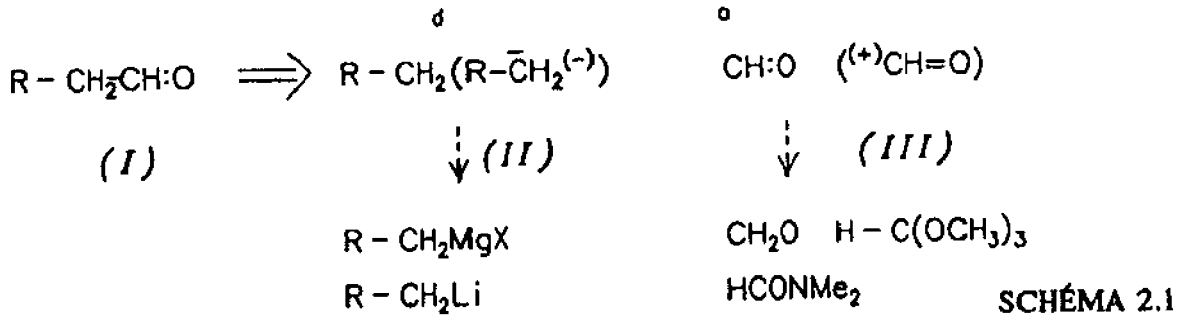



SCHÉMA 2.1

V cílových molekulách obsahujících jednu funkční skupinu se provádí tzv. *jednoskupinové rozpojení* (*one group disconnection*). *Dvouskupinová rozpojení* (*two group disconnection*) se provádějí u molekul se dvěma blízkými funkčními skupinami (1,2- až 1,6-difunkční molekuly. Příklady jednotlivých transformací a použitá symbolika jsou uvedeny v tab. 2.1.

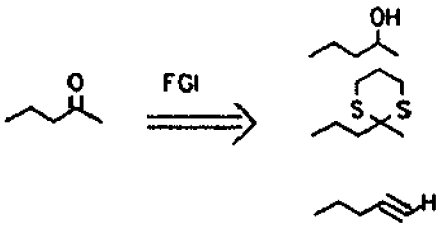
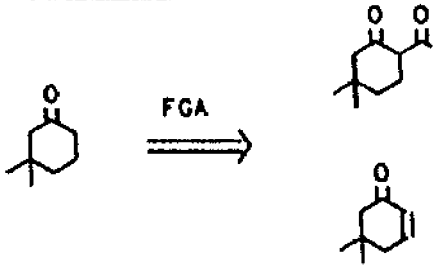
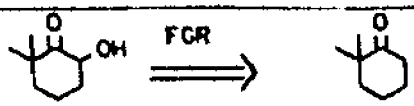
Z dalších vazebných transformací je nutné uvést *antitetické spojení* (*antithetical connection*) a *antitetický přesmyk* (*antithetical rearrangement*), které se indikují označením "conn" a "rearr" nad symbolem transformace. Příklady uvádí tab. 2.2.

*Tab. 2.2. Příklady transformace spojení a přesmyku*

| Typ transformace | Cílová molekula | Reagenty a reakční podmínky |
|---|---|---|
| spojení |  retro-ozonolýza | $O_3$, $Me_2S$<br>$CH_2Cl_2$, – 78 °C |
| přesmyk |  retro-Beckmannova transformace | $H_2SO_4$, Δ |

Mezi transformace spojené s funkčními skupinami se řadí *a)* vzájemná přeměna funkčních skupin (*functional group interconversion*) označovaná FGI; *b)* adice funkčních skupin (*functional group addition*) označovaná FGA; *c)* odstraňování funkčních skupin (*functional group removal*) označované FGR. Uvedená označení se píší nad symbol transformace. Příklady uvádí tab. 2.3.

*Tab. 2.3. Příklady transformací funkčních skupin*

| Typ transformace | Cílová molekula | Reagenty a reakční podmínky |
|---|---|---|
| vzájemná přeměna funkčních skupin (FGI) |  | $CrO_3$, $H_2SO_4$, aceton<br>$HgCl_2$ (MeCN)<br>$HgCl_2$ ($H_2SO_4$) |
| adice funkčních skupin (FGA) |  | $PhNH_2$, Δ<br>$H_2$, Pd–C<br>EtOH |
| odstraňování funkčních skupin (FGR) |  | LDA/THF, – 25 °C<br>$2.O_2$, – 25 °C<br>$3.I^{(-)}$, $H_2O$ |

Převážnou většinu syntetických reakcí tvoří přeměny funkčních skupin a reakce, při nichž vznikají vazby C–C; buduje se jimi uhlíkový skelet nové molekuly. Proto i retrosyntetická analýza spočívá ve dvou přístupech:

*1.* Systematickou obměnou funkčních skupin (FGI, FGA, FGR) v cílové molekule se vytvářejí "alternativní cílové molekuly", které se snadněji syntetizují a které lze převést na cílovou molekulu známou nebo vhodnou reakcí.

*2.* Rozpojováním a spojováním vazeb se z cílové molekuly systematicky vytvářejí syntony a "alternativní cílové molekuly" a formulují se odpovídající reagenty (edukty, intermediáty), které by měly být dostupnější z jednodušších výchozích sloučenin než cílová molekula.

Oba přístupy se podle potřeby střídají a opakují, dokud se nedospěje k cenově přijatelným a dostupným výchozím sloučeninám. Získaná antitetická schémata se

posuzují a nejslibnější z nich se převede na plán syntézy, která se potom v laboratorním měřítku ověřuje.

Transformace diastereomerů a případně enantiomerů se musí provádět tak, aby nebyla "postižena" centra chirality, a ve směru syntézy jim musí odpovídat stereoselektivní a enantioselektivní reakce.

Systematická aplikace obou zmíněných přístupů může být ukázána na jednoduché syntéze 3-methylbutanalu (*A*). Transformacemi funkčních skupin se získá až 9 alternativních cílových molekul (*B*, . . ., *J*):

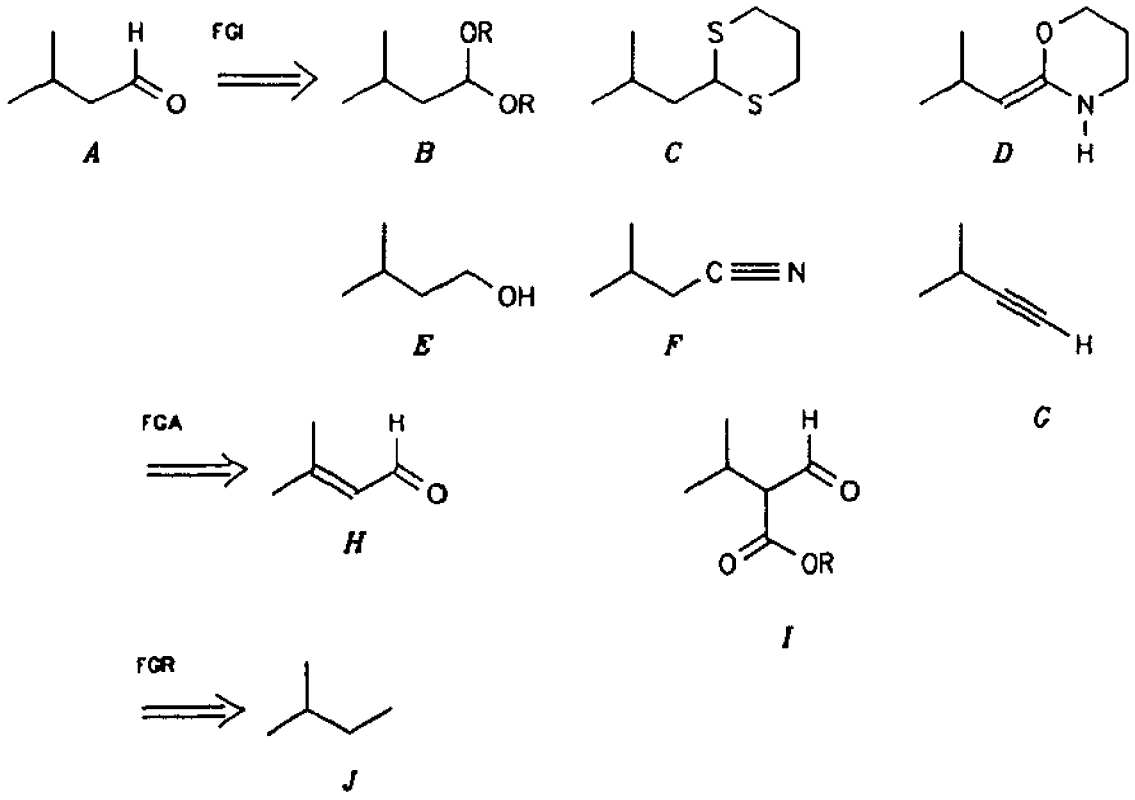



SCHÉMA 2.2

Následující rovnice by mohly být použity k přeměně sloučenin *B* až *J* na cílovou molekulu *A* a pro všechny reakce lze předpovědět i reakční podmínky. Přeměna $H \rightarrow A$ bude např. vyžadovat chránění formylové skupiny acetalací. Průmyslová výroba 3-methylbutanalu je založena na oxidaci 3-methyl-1-butanolu (*E*), který je vedlejším produktem alkoholového kvašení (schéma 2.3).

Druhý přístup antitetické analýzy spočívá v systematickém rozpojování vazeb C–C ve všech cílových molekulách *A* až *I* (schéma 2.4.).

Uvedený příklad je vyčerpávajícím encyklopedickým přehledem všech možných syntéz isovaleraldehydu *A*. Prakticky použitelné jsou především ty, které jsou nejjednodušší z hlediska

provedení a pro které se naleznou v příručním skladu potřebné chemikálie; vedle již zmíněné oxidace 3-methyl-1-butanolu (*E*) to může být např. reakce isobutylmagnesiumbromidu s N,N-dimethylformamidem.

Z předchozího výkladu vyplývá, že k tomu, aby mohla být příslušná transformace logicky proveditelná, je nutné, aby cílová molekula obsahovala potřebné charakteristické seskupení atomů, jakousi strukturní podjednotku, která bývá označována jako *retron*. Tak např. retronem pro retro-Dielsovu–Alderovu transformaci je šestičlenný kruh obsahující dvojnou vazbu (cyklohexanový kruh), retronem pro retro-aldolovou transformaci je β-hydroxykarbonylové seskupení (příklady z tab. 2.1).

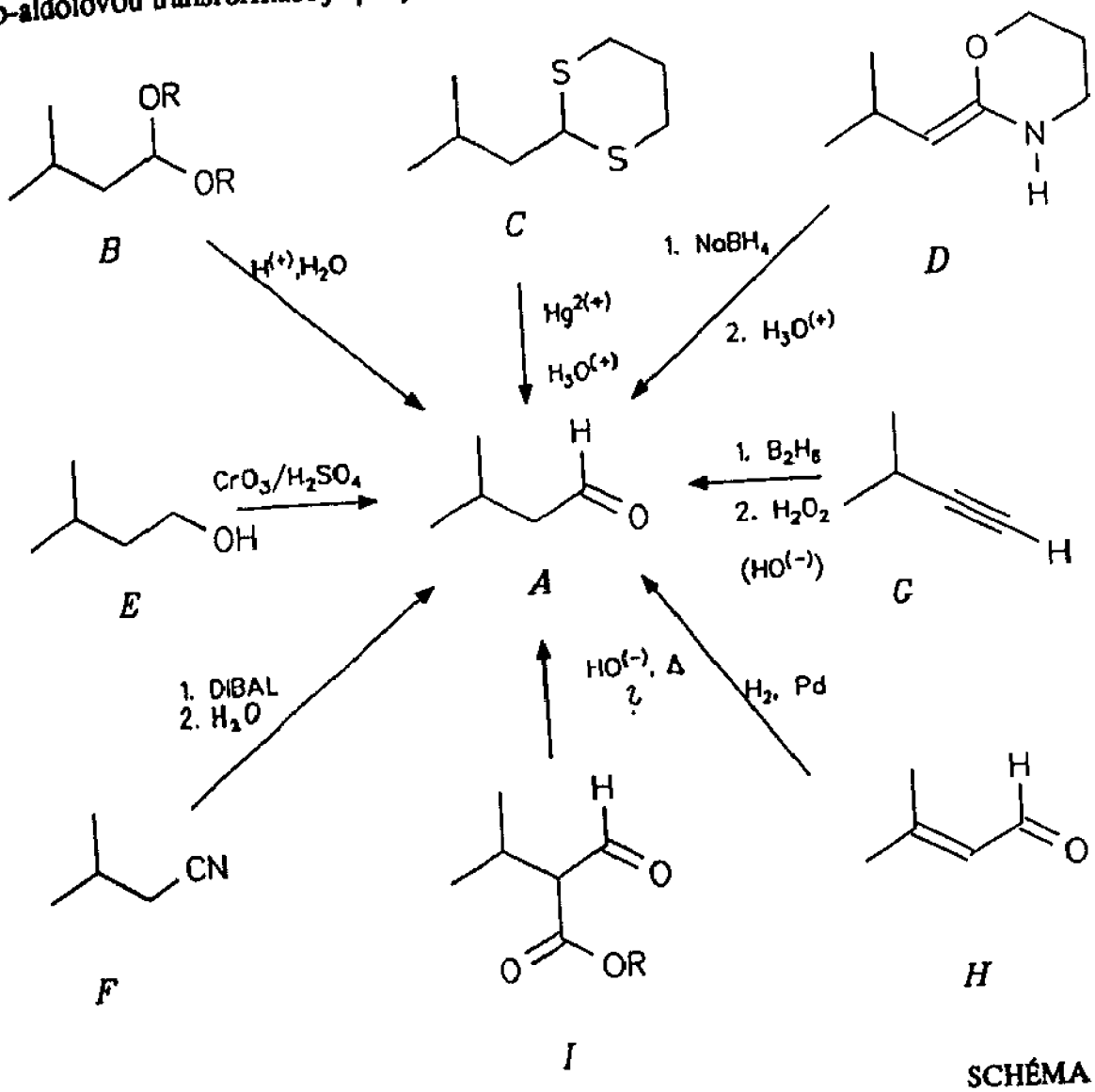



SCHÉMA 2.3

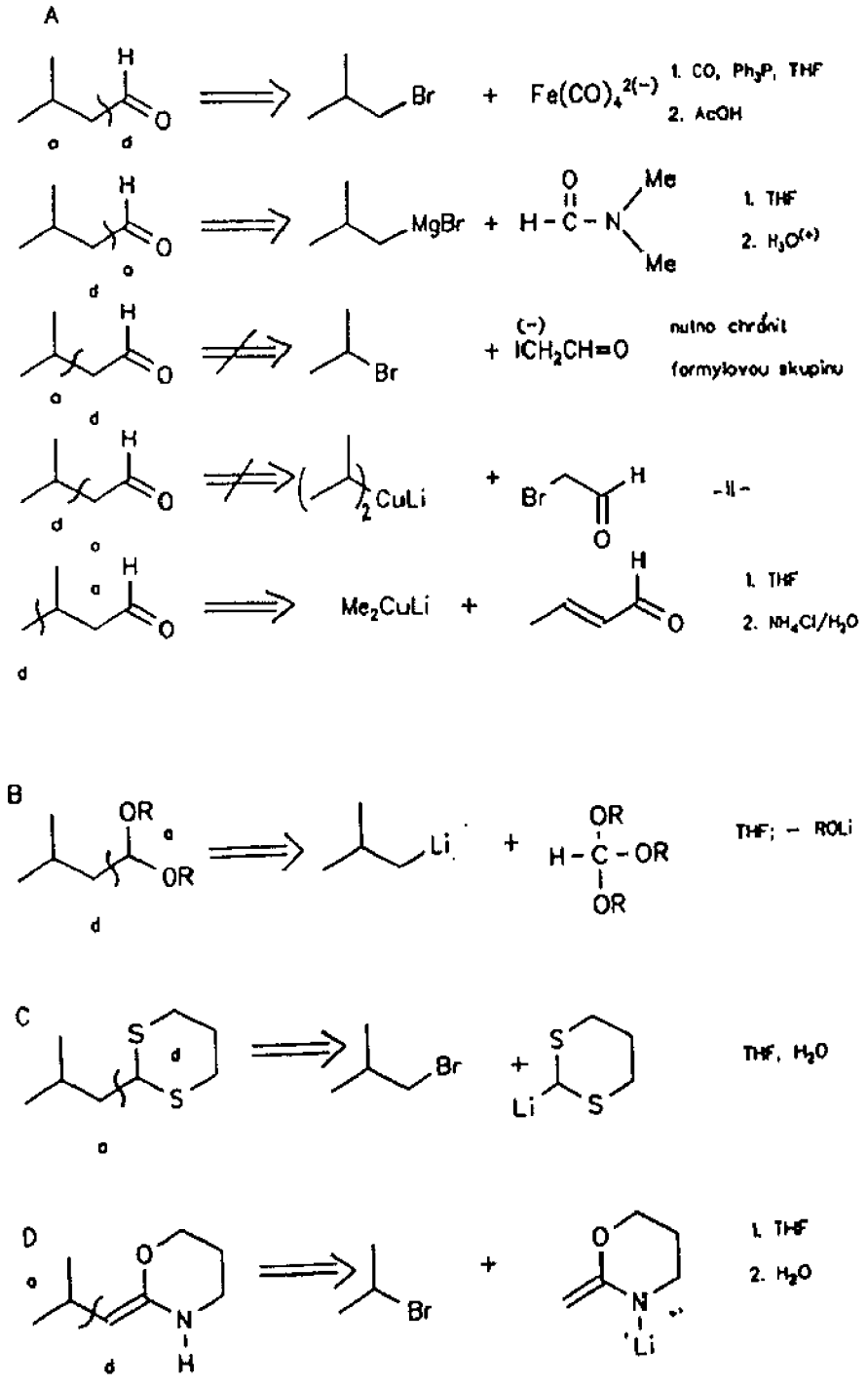
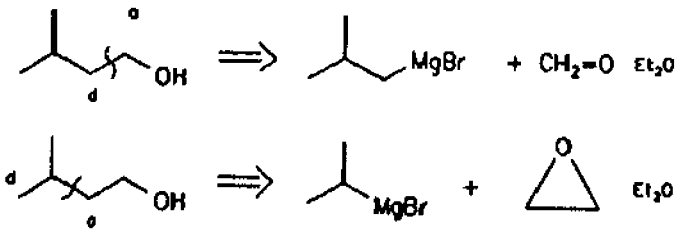
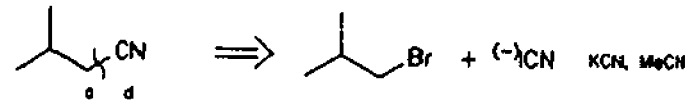

A
1. CO, Ph3P, THF
2. AcOH
1. THF
2. H3O(+)
nutno chránit
formylovou skupinu
-II-
1. THF
2. NH4Cl/H2O
B
THF; - ROLi
C
THF, H2O
D
1. THF
2. H2O

SCHÉMA 2.4

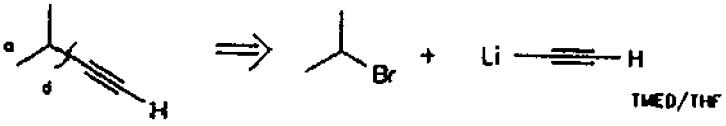
E



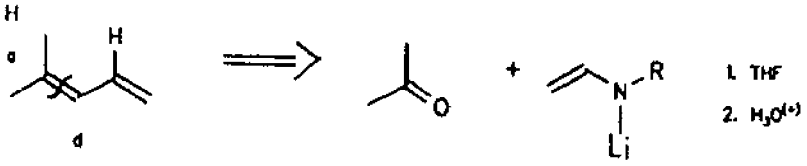

F



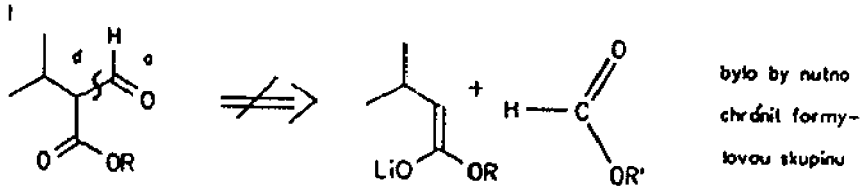

G




H




I



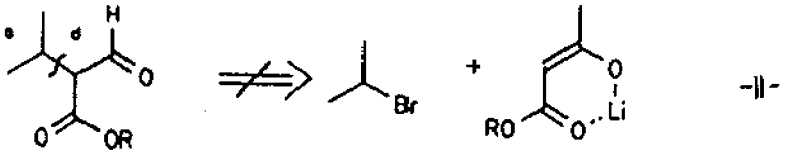




SCHÉMA 2.4 (pokračování)

Přítomnost části retronu, jakéhosi "subretronu", v cílové molekule však už může signalizovat aplikaci potřebné transformace. Takovéto transformaci však musí předcházet jedna i více dílčích transformací, např. transformace funkčních skupin, kterými se získá cílová molekula, v jejíž struktuře je již požadovaný "plný" retron. Tak např. v molekule 2-methyl-2,3-butandiolu lze za subretron považovat 1,3-propandiolové seskupení; transformací FGI se uvedený diol převede na 4-methyl-4-hydroxy-2-butanon, který již obsahuje retron (β-hydroxykarbonylové seskupení) umožňující retro-aldolovou transformaci.

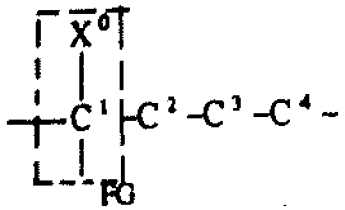
# 3 Karboiontové syntony

Při většině chemických reakcí se vytváří nová chemická vazba C–C mezi záporně polarizovaným uhlíkovým atomem (elektrondonorem d) jednoho reagentu a kladně polarizovaným uhlíkovým atomem (elektronakceptorem a) druhého reagentu. Tyto formální karboionty jsou odvozovány zpravidla od sloučenin s funkčními skupinami a jsou označovány jako *donorové d-syntony* nebo *akceptorové a-syntony*.

Jako příklad lze uvést reakci methyllithia s methyljodidem; spojením methylového d-syntonu z methyllilthia s methylovým a-syntonem z methyljodidu se tvoří nová chemická vazba a vzniká molekula ethanu:

$$\overset{d}{CH_3}\text{–Li} \quad (|CH_3^{(-)}) + \overset{a}{CH_3}\text{–I} \quad (CH_3^{(+)}) \rightarrow CH_3\text{–}CH_3 + \text{LiI} \qquad \text{SCHÉMA 3.1}$$

Číselné označení syntonů se odvozuje ze vzájemné polohy funkční skupiny a uhlíkového atomu, na kterém dochází k reakci. Probíhá-li reakce na uhlíku




X - heteroatom
FG - funkční skupina

funkční skupiny, hovoří se o $d^1$ - nebo $a^1$ -syntonu. Analogicky lze odvodit syntony $d^2$, $a^2$, jestliže reakční centrum je na α-uhlíku, nebo $d^3$, $a^3$, je-li reaktivní uhlíkový atom v poloze β, atd. Alkylové syntony bez funkčních skupin se nazývají *alkylační syntony* (alkyl a, alkyl d). Jako $d^0$-syntony jsou označovány elektronegativní heteroatomy funkčních skupin, které vytvářejí kovalentní vazby s akceptorovými syntony. Příklady jednotlivých syntonů a odpovídajících reagentů uvádí tab. 3.1.

Počet funkčních skupin a jejich relativní poloha v cílových molekulách je určena typem a- a d-syntonů, jejichž spojením vzniká (tab. 3.2).

Tří- a vícefunkční cílové molekuly vznikají kombinací syntonů, které obsahují více než jednu funkční skupinu. Cyklické molekuly se tvoří intramolekulárním spojením elektrondonorové a elektronakceptorové části molekuly:

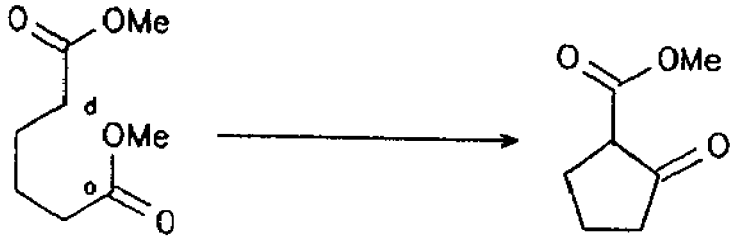
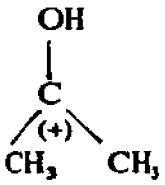
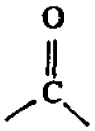
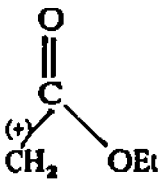
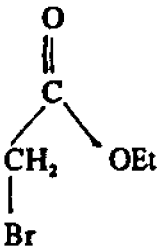
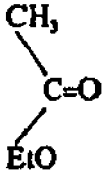
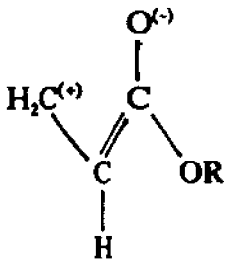
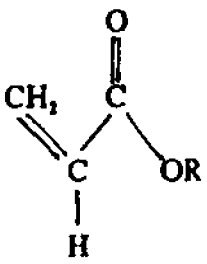
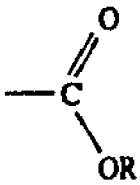



SCHÉMA 3.2

*Tab. 3.1. Příklady a- a d-syntonů a odpovídajících reagentů*

| Typ syntonu | Příklad | Reagent | Funkční skupina |
|---|---|---|---|
| $d^0$ | $CH_3S^{(-)}$ | $CH_3SH$ | $-\overset{|}{C}-S-$ |
| $d^1$ | $^{(-)}C{\equiv}N$ | $K^{(+)}CN^{(-)}$ | $-C{\equiv}N$ |
| $d^2$ | $^{(-)}CH_2-CHO$ | $CH_3-CHO$ | $-CHO$ |
| $d^3$ | $^{(-)}C{\equiv}C-C-NH_2$ | $Li^{(+)}\,^{(-)}C{\equiv}C-C-NH_2$ | $-\overset{|}{C}-NH_2$ |
| alkyl d | $^{(-)}CH_3$ | $LiCH_3$ | – |
| $a^0$ | $^{(+)}P(CH_3)_2$ | $(CH_3)_2P-Cl$ | $-P(CH_3)_2$ |
| $a^1$ |  |  |  |
| $a^2$ |  |  |  |
| $a^3$ |  |  |  |
| alkyl a | $^{(+)}CH_3$ | $(CH_3)_3S^{(+)}Br^{(-)}$ | – |

Zcela analogicky se tvoří také spirocyklické a polycyklické sloučeniny; v tomto případě jsou donorové a akceptorové atomy součástí cyklické molekuly:

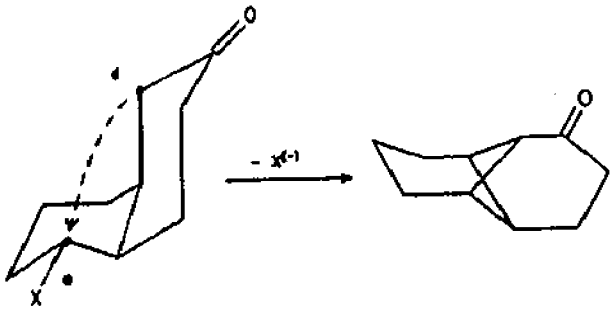
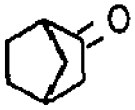
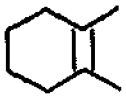
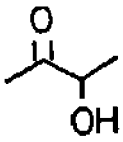
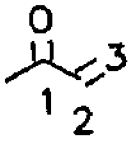
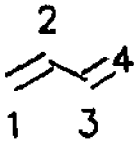
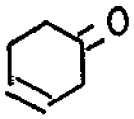
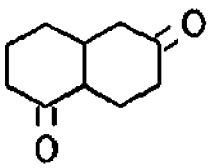


SCHÉMA 3.3

*Tab. 3.2. Kombinace synthonů a funkcionalita vzniklých produktů (konce násobných vazeb C=C jsou definovány jako centra funkcionality)*

| Reagující syntony | Produkty | Příklady uspořádání funkcionality | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| alkyl a + alkyl d | afunkční |  |  |  | $C_{10}H_{22}$ |
| alkyl a + $d^1$<br>alkyl d + $a^1$ | monofunkční |  |  | | |
| $a^1 + d^1$ | 1,2-difunkční |  | | | |
| $a^1 + d^2$<br>$a^2 + d^1$ | 1,3-difunkční |  | | | |
| $a^1 + d^3$<br>$a^2 + d^2$<br>$a^3 + d^1$ | 1,4-difunkční |  |  | | |
| $a^2 + d^3$<br>$a^3 + d^2$ | 1,5-difunkční |  | | | |

## Donorové syntony

Zvláště reaktivními d-syntony jsou alkylové, alkenylové a alkinylové karbanionty. První dva typy se spolu s arylovými karbanionty připravují z odpovídajících halogenidů redukcí kovy, nejčastěji lithiem nebo hořčíkem v roztoku etheru nebo tetrahydrofuranu. Reaktivita halogenidů klesá v pořadí I > Br > Cl >>> F :

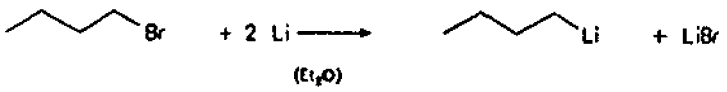



SCHÉMA 3.4

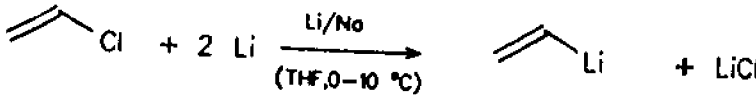



SCHÉMA 3.5

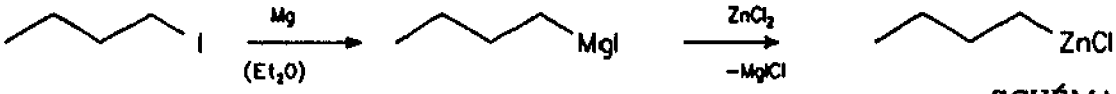



SCHÉMA 3.6

Obecně jsou alkylhalogenidy reaktivnější než halogenidy, u nichž je halogen vázán na $sp^2$-hybridizovaný uhlíkový atom. Proto se vinyl- a aryllithia nebo odpovídající magnesiumhalogenidy připravují v tetrahydrofuranu a také se využívá skutečnosti, že rovnováha reakce výměny halogen–kov je posunuta ve prospěch tvorby organokovové sloučeniny, v níž je kov vázán k elektronegativnější skupině:

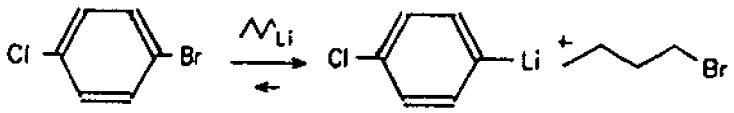



SCHÉMA 3.7

Organosodné a organodraselné sloučeniny patří v důsledku značného iontového charakteru vazby C–kov (51 a 47 %) mezi nejreaktivnější organokovové sloučeniny. Organolithné sloučeniny se reaktivitou podobají sloučeninám organohořečnatým, jsou však reaktivnější; iontový charakter vazby činí u C–Li 43 % a u C–Mg 35 %.

Snížení iontového charakteru vazby C–Li na úkor zvýšení kovalentního charakteru vazby C–Cu se dociluje vzájemnou výměnou kovů. Alkylměďné sloučeniny jsou vysoce selektivní reagenty a připravují se reakcí alkyllithných sloučenin s jodidem měďným; v přebytku alkyllithia vznikají lithiumdialkylkupráty:

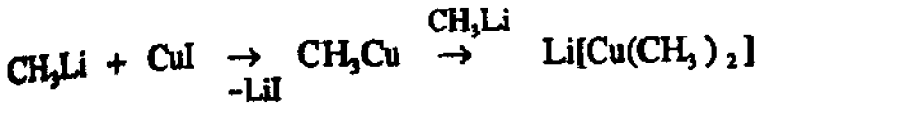


SCHÉMA 3.8

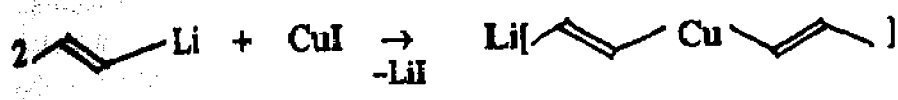


SCHÉMA 3.9

Alkinylové aniotny jsou stabilnější než alkylové a alkenylové. Vznikají přímo reakcí 1-alkinů se silnou bází (např. $NaNH_2$) nebo reakcí s Grignardovými činidly:

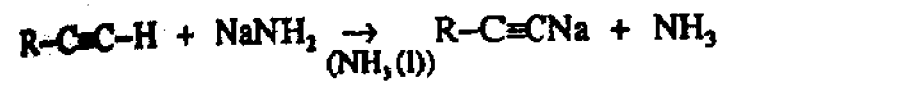


SCHÉMA 3.10

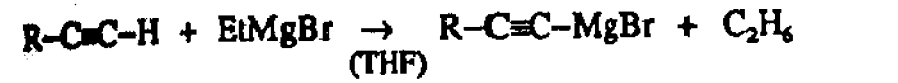


SCHÉMA 3.11

Měďnaté a rtuťnaté alkinidy se tvoří přímou reakcí alkinů s odpovídajícími acetáty:

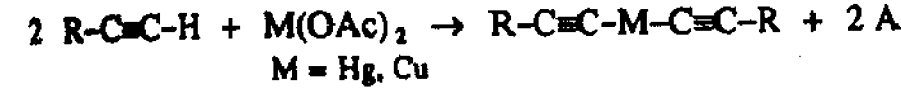


SCHÉMA 3.12

Klasickými $d^1$-anionty jsou kyanidový anion a anionty nitroalkanů, které vznikají ve vodných roztocích a jsou stabilizovány delokalizací elektronového páru do orbitalů heteroatomu:

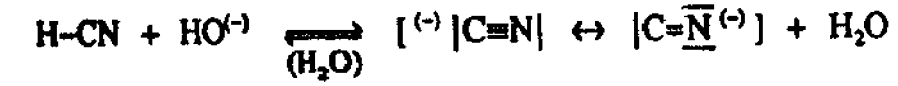


SCHÉMA 3.13

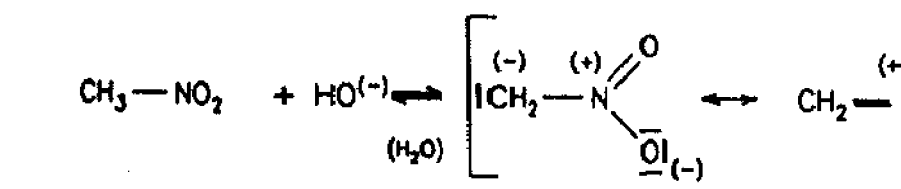


SCHÉMA 3.14

K vývoji řady nových d-syntonů přispělo zjištění, že d-orbitaly Si, S a P (a některých přechodných kovů) mohou stabilizovat záporný náboj na uhlíkovém atomu. Stabilizace je způsobena částečným přenosem elektronové hustoty z karbaniontu do prázdných, nízkoenergetických d-orbitalů heteroatomu nebo tvorbou "ylidů", ve kterých oniový atom stabilizuje sousední karbaniontový uhlík tvorbou "ylenu".

Charakteristickými $d^1$-syntony jsou karbanionty odvozené od thioacetalů (1,3-dithianů) a od α-silylovaných thioetherů; připravují se z nich eliminací protonu působením butyllithia v tetrahydrofuranu:

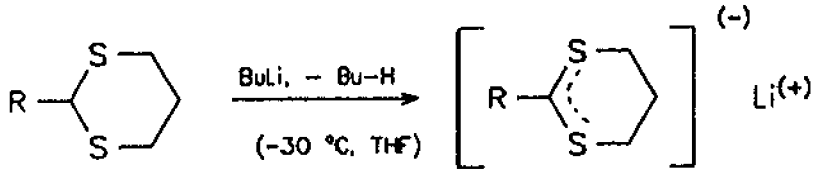



SCHÉMA 3.15

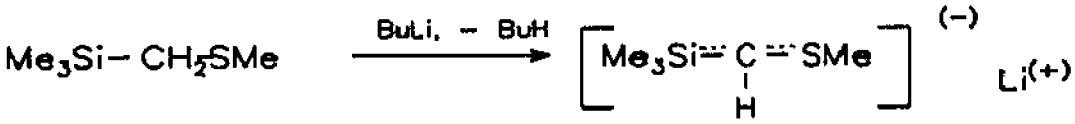



SCHÉMA 3.16

Aplikací silných bází se získávají $d^1$-syntony také ze sulfoxidů:

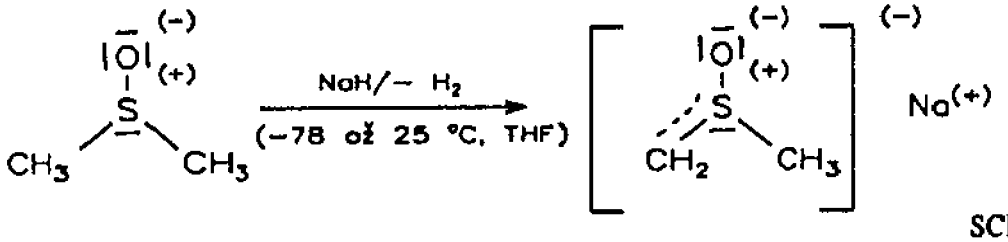



SCHÉMA 3.17

a ze sulfonů:

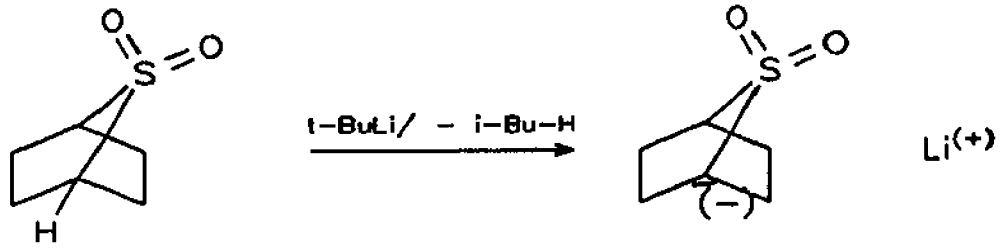



SCHÉMA 3.18

Silylované karbanionty jsou dostupné z odpovídajících silylalkylchloridů redukcí kovy:

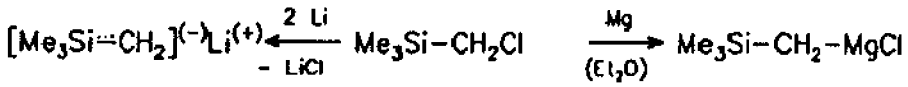



SCHÉMA 3.19



SCHÉMA 3.20

nebo deprotonací benzyl- a allylsilanů:

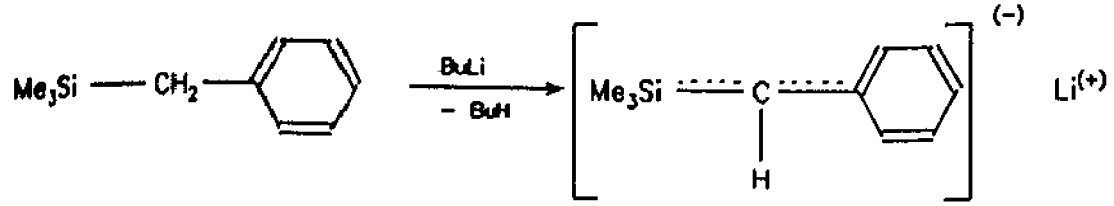


SCHÉMA 3.21

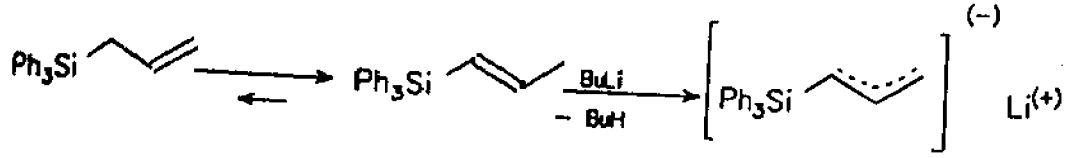


SCHÉMA 3.22

popř. adicí terc.butyllithia na ethenylsilany:

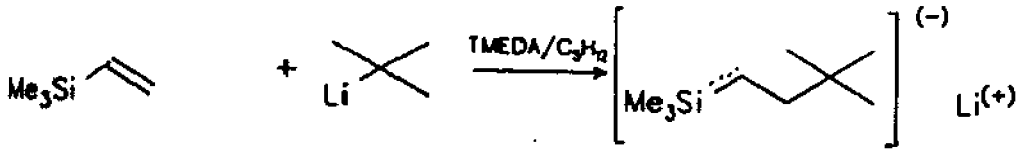


SCHÉMA 3.23

Významné alkylidenové d-syntony pro organickou syntézu poskytují "ylidy". Fosforové "ylidy" vznikají deprotonací fosfoniových halogenidů nebo esterů alkylfosfonových kyselin působením bází:

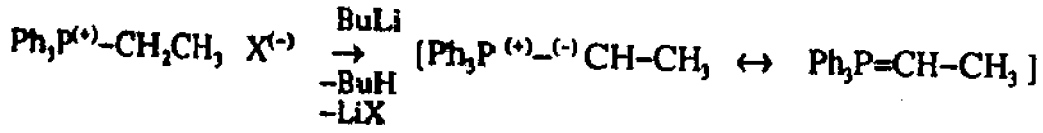


SCHÉMA 3.24

Vzniklý ylid je stabilizován rezonancí [tvorbou vazby (d-p) π]. Síla použité báze závisí na substituentech připojených k α-uhlíku, na němž dochází k odštěpení protonu. Obecně platí, že čím více substituenty stabilizují záporný náboj vznikající

na uhlíku, tím stabilnější, a tudíž méně reaktivní ylid se tvoří. Této vlastnosti se využívá při stereoselektivní syntéze alkenů.

Protože atom fosforu nepřechází při většině syntetických aplikací ylidů do cílové molekuly, mohou být fosforové ylidy v závislosti na struktuře fosfoniových solí a alkylfosfonátů reagenty pro alkylační d-syntony ($d^1$- až $d^n$-syntony):

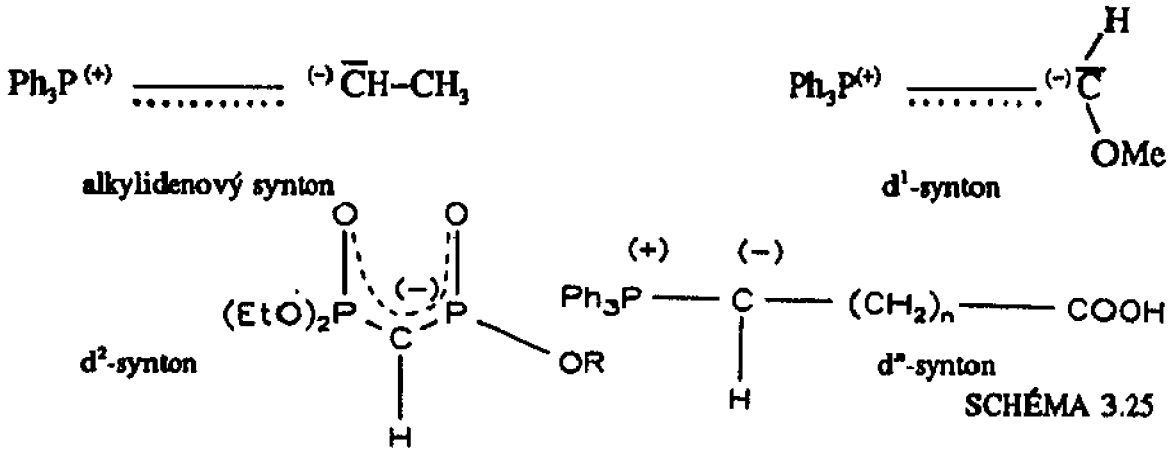



SCHÉMA 3.25

Sirné ylidy obsahují karbanion, který je stabilizován sousedním atomem síry a kladným nábojem. Vznikají deprotonací alkylsulfoniových solí při nízkých teplotách:

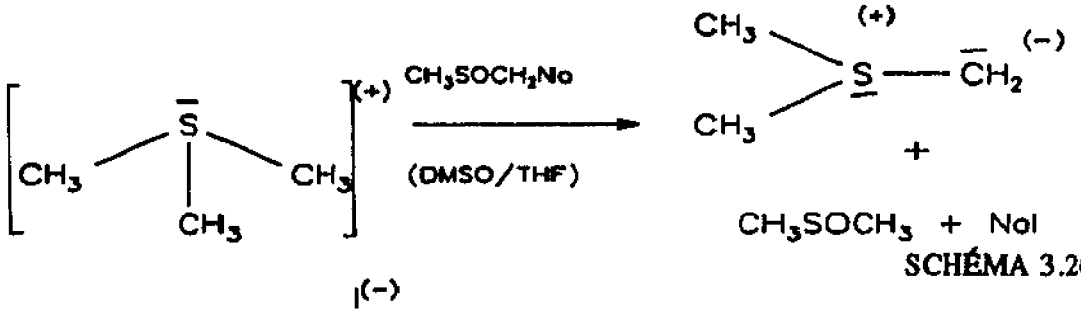



SCHÉMA 3.26

nebo oxosulfoniových solí při laboratorní teplotě:

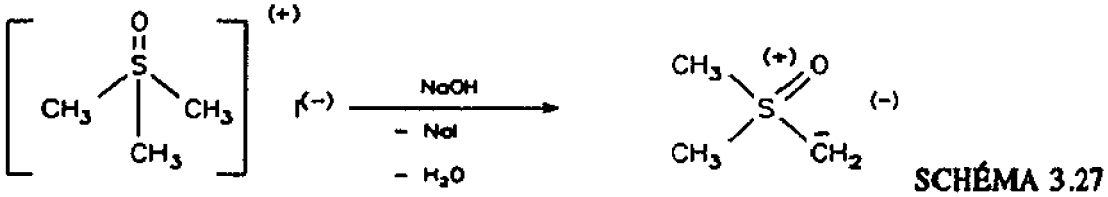



SCHÉMA 3.27

Mohou sloužit k zavádění afunkčních i funkčních skupin do cílových molekul.

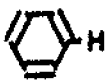
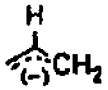
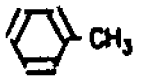
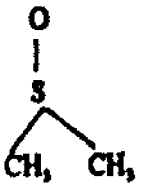
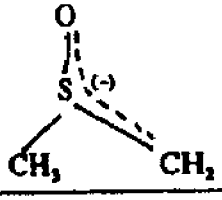
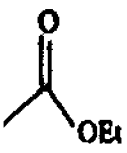
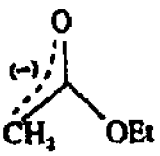
Tradičními reagenty pro $d^2$-syntony jsou tzv. C-H-kyseliny - sloučeniny, u nichž jsou vodíkové atomy ve skupinách $CH_3$, $CH_2$ a CH acidifikovány nenasycenými substituenty. Acidifikační účinnost substituentů klesá v pořadí: $CR=^+NR_2$ > COR > CN > COOR > CR=NR > Ph > $CR=CR_2$.

Tvorba C-aniontů, zpravidla enolátového typu, závisí na rovnováze mezi C-kyselinou, bází a rozpouštědlem. Nutným požadavkem pro zajištění dostatečné

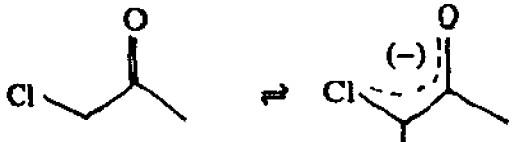
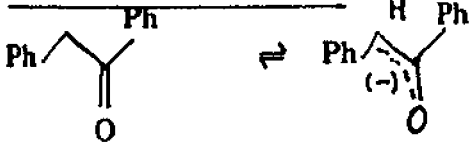
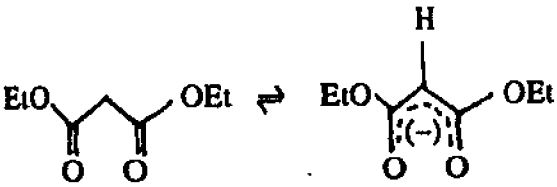
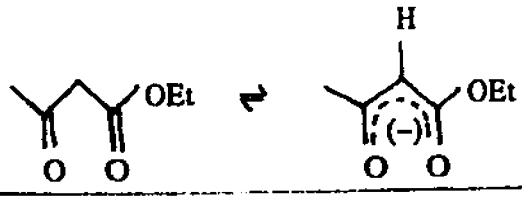
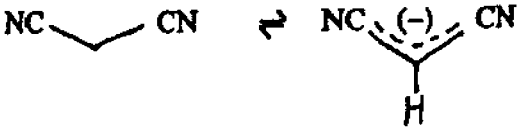
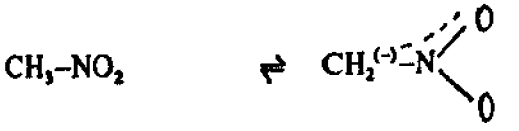
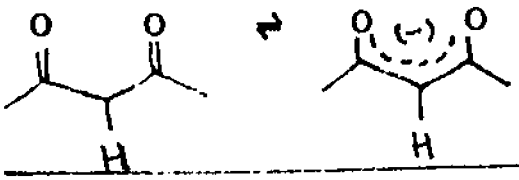
oncentrace karbaniontů v roztoku je, aby $pK_a$ jak konjugované kyseliny báze, tak rozpouštědla bylo větší než $pK_a$ deprotonované C-kyseliny. Přehled C-kyselin a bází použitelných k jejich deprotonaci uvádí tab. 3.3.

Použité báze (methoxidy, amidy, alkyllithia) mohou kromě deprotonace reagovat také jako nukleofily, tzn. mohou podléhat adičním a substitučním reakcím s C-kyselinou. V takových případech se používají stericky stíněné báze, jako např. kalium terc.butoxid *(I)*, lithium diisopropylamid LDA *(II)*, natrium bis(trimethylsilyl)amid *(III)* a kalium (3-aminopropyl)amid, KAPA *(IV)*.

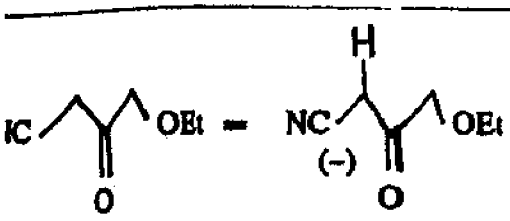
*Tab. 3.3. Přehled C-kyselin a bází používaných k jejich ionizaci*

| C-Kyselina | | | | Báze ($pK_a$ konjugované kys. báze) | |
|---|---|---|---|---|---|
| R–$CH_3$ | ⇌ | R–$CH_2^{(-)}$ | (42) | BuLi | (42) |
|  | ⇌ |  | (40) | RMgBr | (42) |
|  | ⇌ |  | (38) | | |
|  | ⇌ |  | (37) | NaH | (37) |
|  | ⇌ |  | (35) | LDA<br>$NH_2^{(-)}$ | (36)<br>(35) |
| $Ph_3C$–H | ⇌ | $Ph_3C^{(-)}$ | (30) | $Ph_3C^{(-)}$ | (30) |
| H–■–H | ⇌ | H–■ (–) | (25) | | |
| $CH_3$–C≡N | ⇌ | $^{(-)}CH_2$–C≡N | (25) | | |
|  | ⇌ |  | (25) | | |

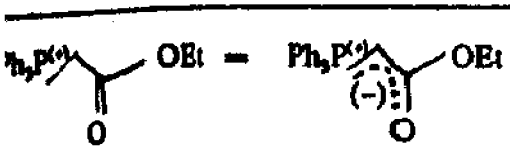
*tabulka pokračuje na str. 29*

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
|  | (20) | | | |
|  | (19) | t-BuO$^-$ | (19) | |
| $Ph_3P^{(+)}–CH_3$ ⇌ $Ph_3P^{(+)}–CH_2^{(-)}$ | (18) | $MeO^{(-)}$, $EtO^{(-)}$ | (18) | |
|  | (17) | | | |
|  | (16) | $HO^{(-)}$ | (16) | |
|  | (13) | | | |
|  | (11) | | | |
|  | (11) | | | |
|  | (10) | $PhO^{(-)}$, $Na_2CO_3$ | (10) | |
|  | (9) | $R_3N$ | (10) | |

*tabulka pokračuje na str. 30*

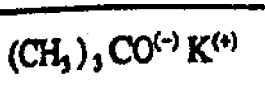


(9)

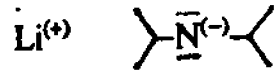


(6)

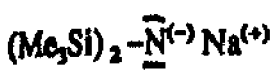
| | |
|---|---|
| $NaHCO_3$, | (6) |
| $AcO^{(-)}$ | (5) |
| pyridin | (5) |



*(I)*



*(II)*

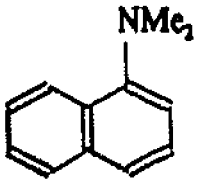


*(III)*

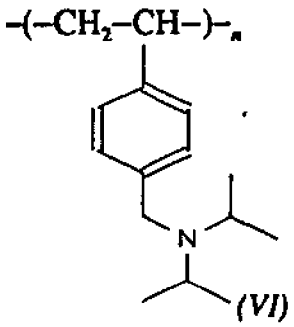


*(IV)*

Z organických aminů jsou používány tzv. Hünigovy báze: 1-dimethylaminonaftalen *(V)* a poly[4-diisopropylaminomethyl)styren] *(VI)*.



*(V)*



*(VI)*

1,3-Dioxosloučeniny mohou být deprotonovány dvěma ekvivalenty silné báze (LDA, BuLi) v polohách $C_2$ i $C_4$. Ve vzniklém dianiontu je $C_4$ karbanion nukleofilnější než anion $C_2$ (Hauserovo pravidlo):

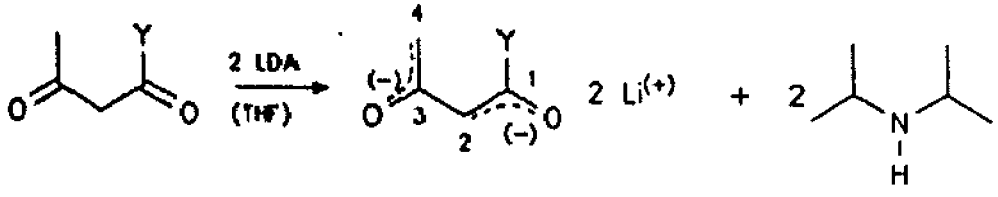
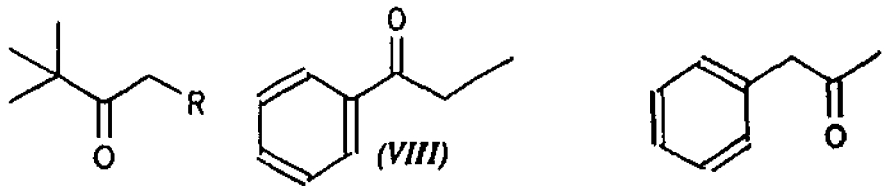


SCHÉMA 3.28

Jednoznačná enolizace nastává pouze u aldehydů, esterů karboxylových kyselin, 1,3-dikarbonylových sloučenin a některých typů ketonů, jako např. *(VII)* až *(IX)*.




*(VII)* *(VIII)* *(IX)*

V případě asymetricky substituovaných ketonů jsou však reaktivní vazby C–H na obou α-uhlíkových atomech. Regioselektivní tvorby jednoho enolátu se dosahuje zpravidla volbou reakčních podmínek, jak je patrné z příkladu 2-methylcykohexanonu *(X)*; jednotlivé enoláty jsou účinkem chlortriethylsilanu převáděny na trimethylsilylethery:

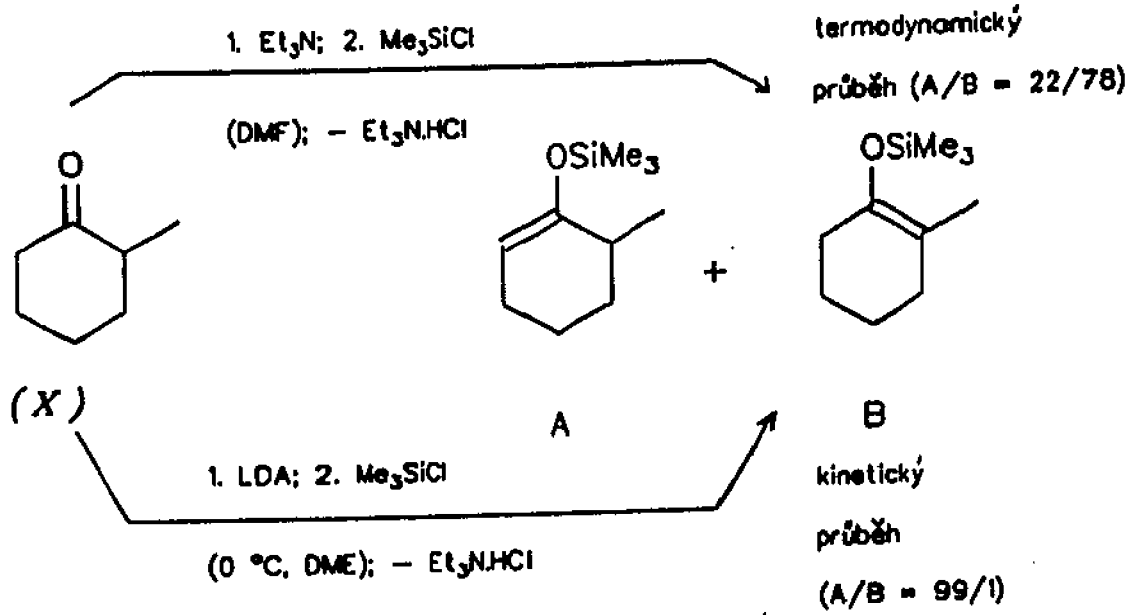



SCHÉMA 3.29

Protony α-methylenové skupiny v ketonu *(X)* jsou relativně kyselejší než protony v methinové skupině a jsou také stericky přístupnější. Proto se účinkem báze odštěpují rychleji za vzniku méně substituovaného enolátu (fixován ve formě A). Tento tzv. kinetický průběh reakce je obecně preferován prací při nízkých teplotách (0 až –78 °C), v roztocích etherů (DME, THF) a postupem, při kterém se karbonylová sloučenina přidává k velkému přebytku báze, např. LDA; jsou při něm potlačeny vedlejší aldolizační reakce, protože veškerá karbonylová sloučenina se tak nachází v ionizované formě lithium enolátu a nemůže docházet k jeho adici na karbonylovou skupinu neionizovaného ketonu.

Naopak, pracuje-li se za podmínek, za kterých se rychle ustavuje rovnováha mezi enolizovanou a karbonylovou formou ketonu, potom bude v reakční směsi převládat více substituovaný enolát (fixován ve formě B) stabilizovaný hyperkonjugačními efekty (termodynamické řízení reakce). Obecně se pracuje při vyšší teplotě, delší reakční době, s přebytkem karbonylové sloučeniny, popř. i v přítomnosti slabé kyseliny.

K rychlejšímu ustavení rovnováhy oxo = enolát než u enolátů lithných dochází u draselných či sodných enolátů.

Synteticky významnými reagenty pro $d^2$-syntony jsou azomethiny - kondenzační produkty ketonů s primárními aminy (Schiffovy báze):

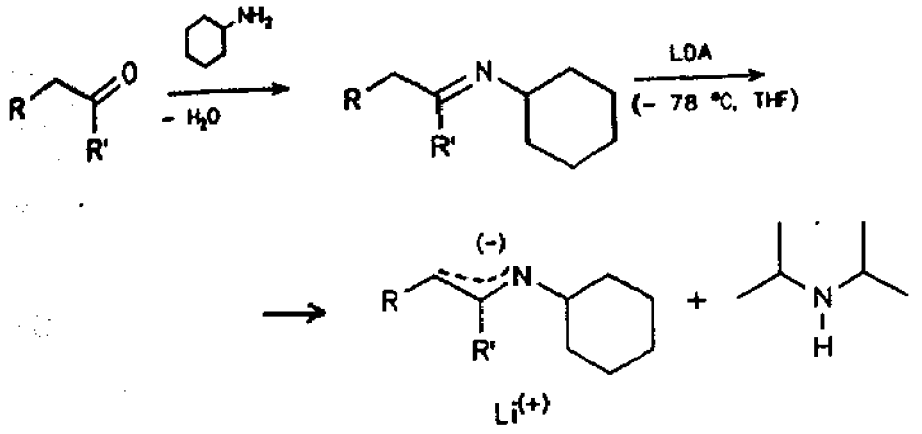



SCHÉMA 3.30

s N,N-dimethylhydrazony:

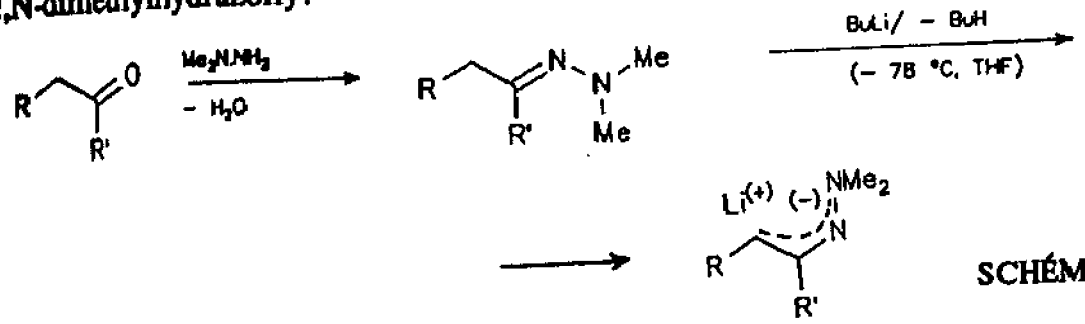



SCHÉMA 3.31

a cyklické imidoestery (2-oxazoliny), které jsou snadno dostupné reakcí hydrochloridů imidoesterů s α-aminoalkanoly.

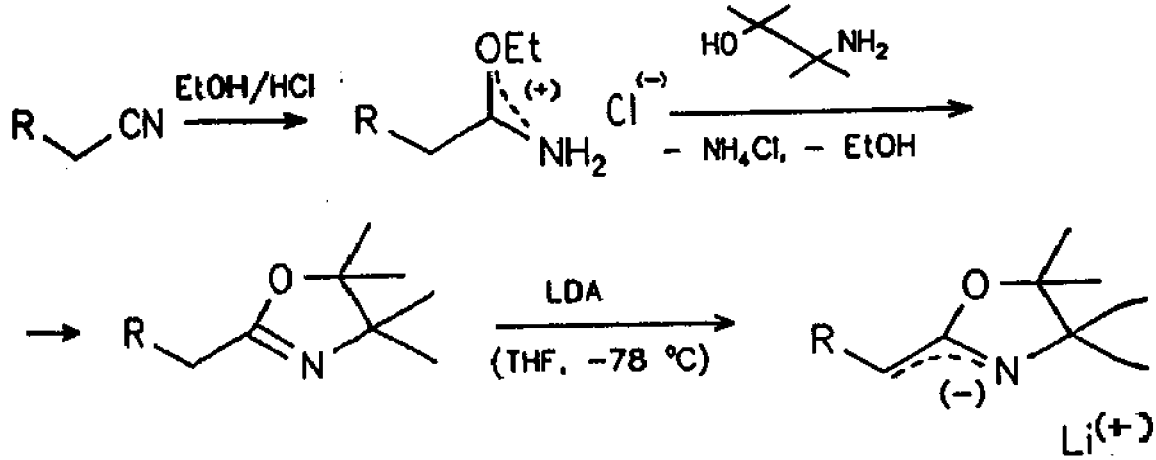



SCHÉMA 3.32

Eliminace protonu se provádí působením LDA nebo BuLi v tetrahydrofuranu.

Kysele katalyzovanou kondenzací aldehydů a ketonů se sekundárními aminy vznikají enaminy - sloučeniny o nízké bazicitě N-atomu a o vysoké nukleofilitě α-uhlíkového atomu, které jsou elektroneutrálními repezentanty $d^2$-syntonů:

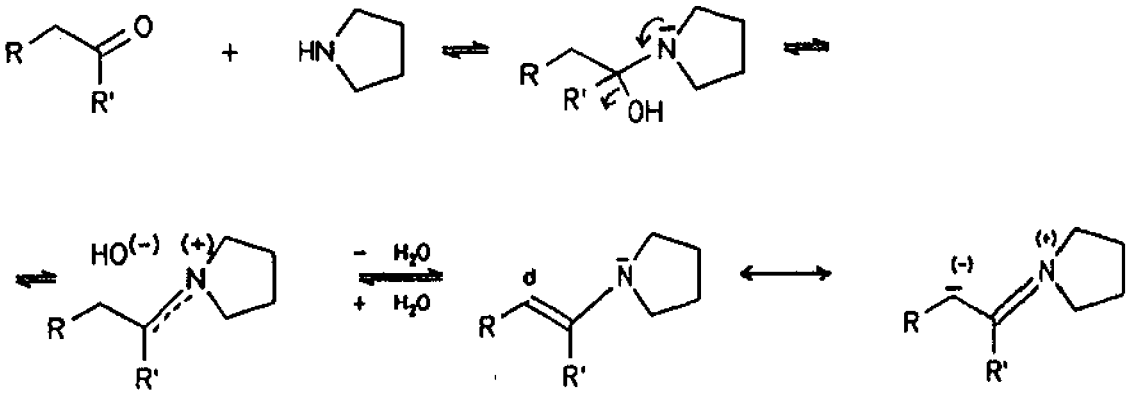
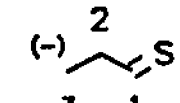
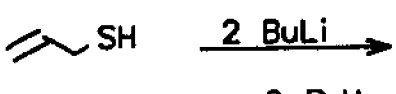
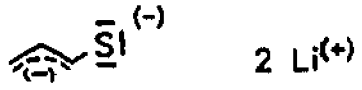
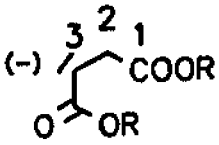
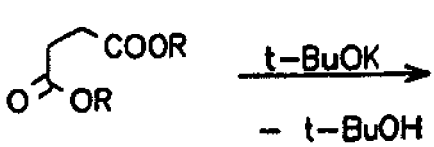
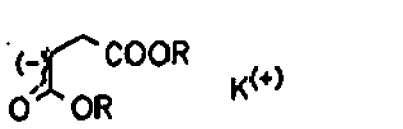
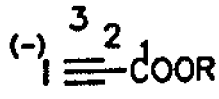
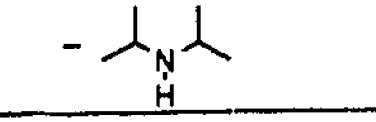


SCHÉMA 3.33

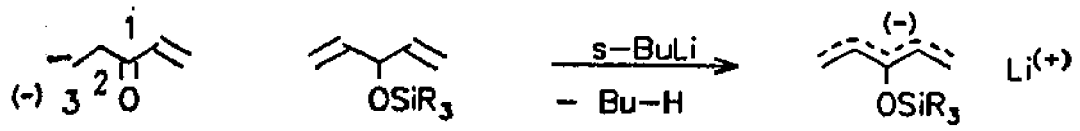
Z aminů se nejčastěji používají pro přípravu enaminů piperidin, morfolin a pyrrolidin. Zvláště reaktivní jsou pyrrolidinové enaminy v důsledku tendence pětičlenného kruhu vytvářet energeticky preferovanou exocyklickou dvojnou vazbu.

Na rozdíl od alkylačních $d^1$- a $d^2$-syntonů nehrají $d^3$-syntony v organické syntéze tak důležitou roli. Některé příklady jejich struktur uvádí tab. 3.4.

*Tab. 3.4. Příklady ekvivalentních reagentů $d^3$-syntonů*

| $d^3$-Synton | Ekvivalentní reagent | | |
|---|---|---|---|
|  |  |  | |
|  |  |  | |
|  |  |  | |

*tabulka pokračuje na str. 34*




## Akceptorové syntony

Halogenalkany a estery kyseliny sírové, fosforečné a kyselin alkan- či arensulfonových jsou nejčastěji používanými reagenty pro alkylační a-syntony.

Klasickým $a^1$-syntonem je karbonylová skupina v aldehydech, ketonech a derivátech kyselin. Z ostatních reagentů lze uvést O-silylované hemithioacetaly, orthoestery a acylační činidla v reakcích typu Vielsmeiera–Haacka a Friedela–Craftse.

Halogenací nebo oxidací karbonylových sloučenin v α-polohách, dále oxidací alkenů (epoxidací, adicí hypohalokyselin) se získávají reagenty $a^2$-syntonů. Do této skupiny lze zařadit i 1-nitroalkeny.

Reagenty pro $a^3$-syntony jsou α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny, nitrily, allylhalohenidy, allylsulfonáty a analogické deriváty cyklopropanu. Obecně to jsou sloučeniny, u nichž je reaktivita elektronegativní funkční skupiny přenášena na β-uhlíkový atom dvojnou vazbou nebo tříčlenným kruhem (vinylogie). Příklady hlavních typů a-syntonů uvádí tab. 3.5.

## Přepólování molekuly (*Umpolung*)

Velká většina organických sloučenin obsahuje v molekule heteroatomy, zejména kyslík a dusík, které spoluvytvářejí funkční skupiny (hydroxy-, karbonylovou, amino-, imino-). Ty vnášejí na uhlíkový skelet střídavě akceptorové a donorové vlastnosti. Znamená to, že uhlíkové atomy $C^{1,3,5}$ vykazují akceptorové vlastnosti a jsou atakovány nukleofily, zatímco atomy $C^{2,4,6}$ vykazují donorové vlastnosti a jsou atakovány elektrofily:




SCHÉMA 3.34

Jakákoliv změna funkční skupiny, popř. jakýkoliv chemický "zásah" do struktury molekuly, který způsobí změnu a-uhlíkových atomů na d-atomy a obráceně, se nazývá *inverze polarity substrátu*. Pro tuto změnu "normální", přirozené reaktivity

funkčních skupin bylo navrženo několik termínů, např. "symetrisation", "dipole inversion", "charge affinity inversion". Velice výstižný je německý výraz "Umpolung", akceptovaný i v anglosaské literatuře.

Syntony, jejichž polarita vyplývá z normální polarity odpovídajícího reagentu, se nazývají *přirozené* nebo *logické* syntony. Tak např. karbonylové sloučeniny vykazují reaktivitu $a^1$-syntonů. V přítomnosti kyselých nebo alkalických katalyzátorů však mohou reagovat také jako enoly nebo enoláty, a potom vykazují reaktivitu $d^2$-syntonů. Spojením obou syntonů ($a^1$ + $d^2$) vznikají 1,3-difunkční sloučeniny (aldolový typ reakce):

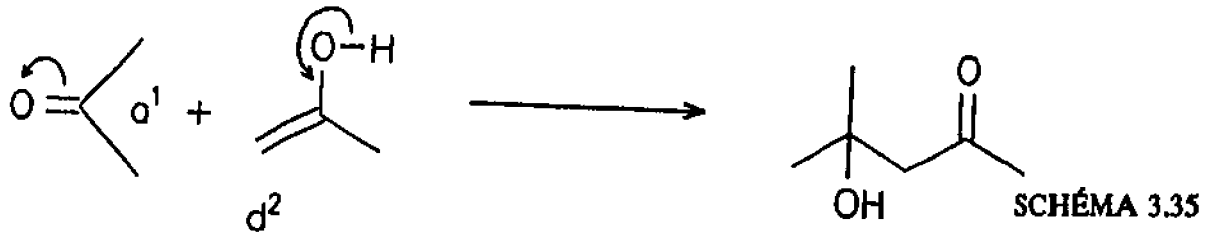
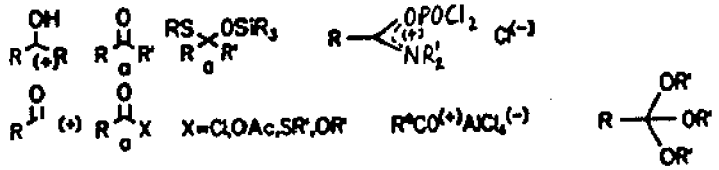
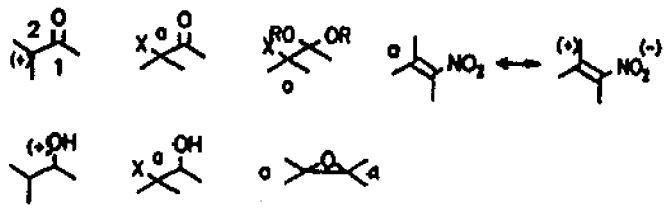


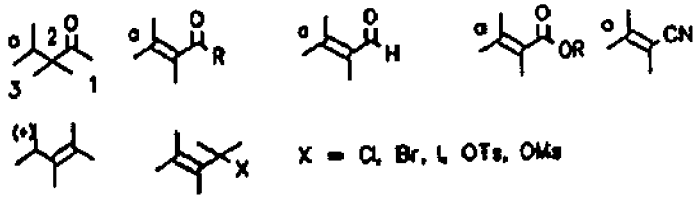

SCHÉMA 3.35

*Tab. 3.5. Příklady synteticky ekvivalentních reagentů a-syntonů*

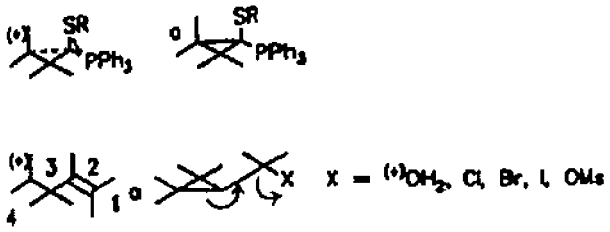
| Typ syntonu | Synteticky ekvivalentní reagenty |
|---|---|
| alkyl a $R^{(+)}$ | $R^1$–X, X = Cl, Br, I, OTs, OMs, OTfms<br>$(RO)_2SO_2$, $(RO)_3PO$, $Me_3S^{(+)}X^{(-)}$, $R^{(+)}AlCl_4^{(-)}$,<br>$Me_3O^{(+)}BF_4^{(-)}$ (Meerweinovo činidlo) |
| $a^1$-syntony |  |
| $a^2$-syntony |  |

*tabulka pokračuje na str. 36*

ntony




yntony




ým příkladem spojení logických syntonů ($d^2 + a^3$) může být Michaelova adice doucí k 1,5-difunkčním sloučeninám:

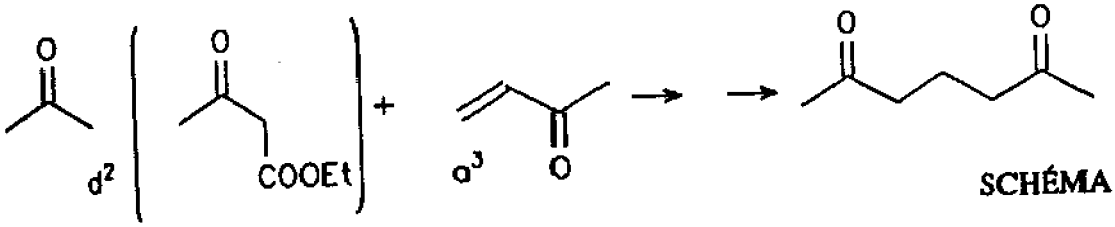



SCHÉMA 3.36

Při retrosyntetické analýze se však musí často provádět "přepólování" jednoho agentu, zejména tehdy, obsahuje-li cílová molekula 1,2- nebo 1,4-uspořádání nkčních skupin. Uvedený typ molekul, např. 1,4-difunkčních, nelze připravit pojováním přirozených syntonů; jeden z nich vykazuje normální polarizaci $a^2$-yntonu, která je však pro karbonylové skupiny nepřirozená:

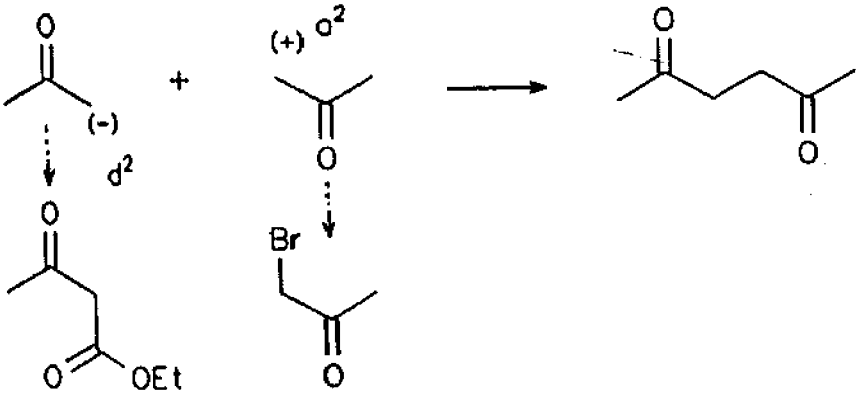



SCHÉMA 3.37

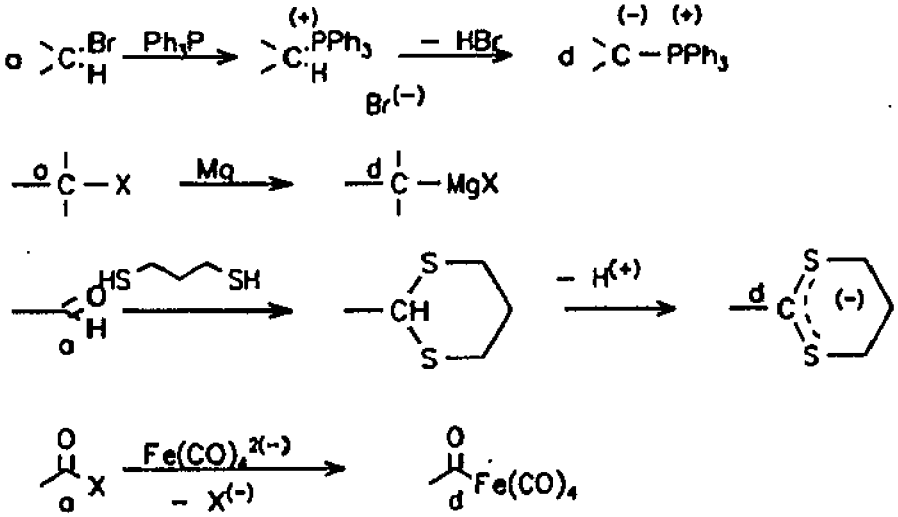
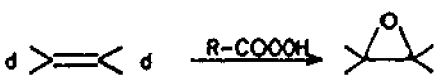
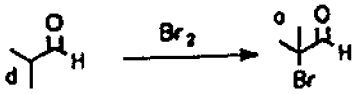
Proto těmto syntonům říkáme *nepřirozené* nebo *nelogické* syntony. V uvedeném případě se dosáhne přeměny $d^2$-syntonu na $a^2$-synton halogenací acetonu v kyselině octové.

Chemické reakce používané ke změně normální reaktivity funkčních skupin spočívají zpravidla ve:

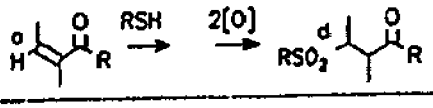
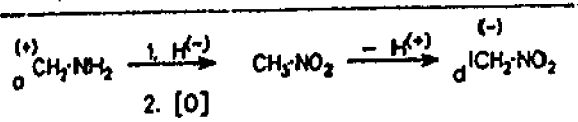
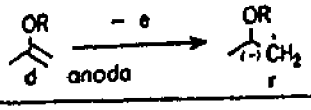
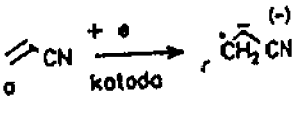
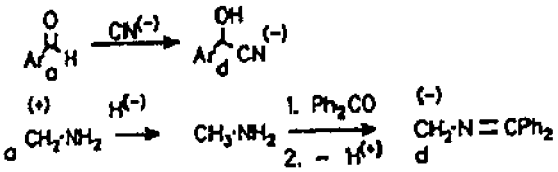
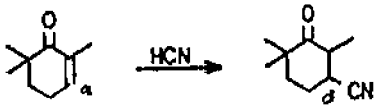
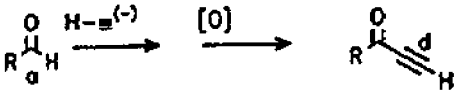
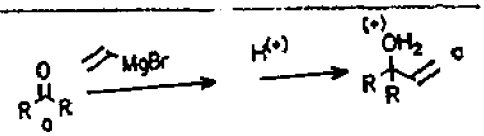
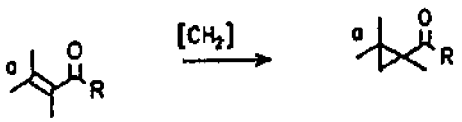
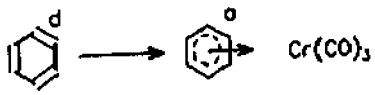
- výměně heteroatomu funkční skupiny,
- zavedení nového heteroatomu nebo uhlíkového fragmentu do molekuly reagentu,
- změně oxidačního stavu heteroatomu atd.

Přehled vybraných reakcí a příkladů přepólování molekul, jakož i přesunu a-reaktivity z jednoho uhlíkového atomu na atom vzdálenější je uveden v tab. 3.6. Struktury některých specifických a- a d-syntonů a jim odpovídajících ekvivalentních činidel jsou uvedeny v tab. 3.7.

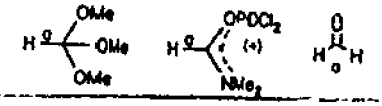
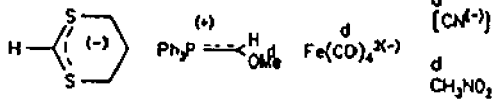
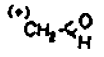
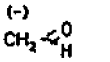
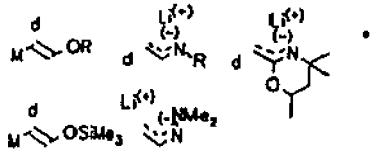
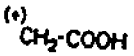
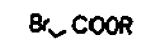
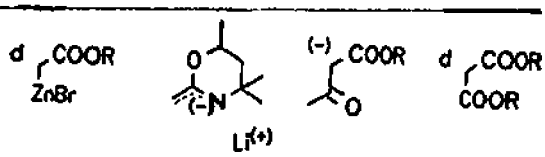
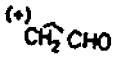
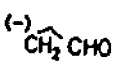
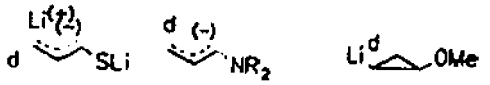
*Tab. 3.6. Příklady reakcí přepólování a přesunu reaktivity syntonů*

| Typ přepólování | Chemická reakce |
|---|---|
| | **výměna heteroatomů** |
| $a^1 \rightarrow d^1$ |  |
| | **změna oxidačního stupně molekuly** |
| $d^{1,2} \rightarrow a^{1,2}$ |  |
| $d^2 \rightarrow a^2$ |  |

*tabulka pokračuje na str. 38*

| | |
|---|---|
| $a^3 \rightarrow d^3$ |  |
| $a^1 \rightarrow d^1$ |  |
| $d^3 \rightarrow r$ |  |
| $a^3 \rightarrow r$ |  |
| | **zavedení uhlíkatých fragmentů** |
| $a^1 \rightarrow d^1$ |  |
| $a^3 \rightarrow d^1$ |  |
| $a^1 \rightarrow d^3$ |  |
| $a^1 \rightarrow a^3$ |  |
| $a^3 \rightarrow a^4$ |  |
| | **tvorba koordinačních sloučenin** |
| $d^1 \rightarrow a^1$ |  |

*Tab. 3.7. Příklady ekvivalentních reagentů specifických syntonů*

| Synton | Syntetický ekvivalentní reagenty |
|---|---|
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

*) Po reakci je nutno upravit oxidační stupeň.

# 4 Oxidační stupně organických sloučenin. Stechiometrie organických redox reakcí

Transformace vazeb i transformace funkčních skupin (FGI, FGA, FGR) předkládají znalost oxidačních stupňů uhlíkových atomů i heteroatomů v organických molekulách.

V řadě učebnic jsou organické sloučeniny probírány v pořadí rostoucího oxidačního stupně; začíná se uhlovodíky, následují alkoholy, aldehydy a ketony, organické kyseliny a nejvyšší oxidační stupeň je v derivátech kyseliny uhličité. Oxidační stupně molekul lze tedy posuzovat podle relativního zastoupení vodíku a uhlíku nebo vodíku a heteroatomů elektronegativnějších než uhlík (posuzováno podle polohy v periodické tabulce).

Pro "číselné" určení oxidačního stupně uhlíkového atomu nebo pro posouzení redoxního charakteru reakce probíhající na uhlíkovém atomu lze vycházet z elektronegativit atomů k němu kovalentně vázaných a sledovat, zda se při dané reakci stává uhlík více (redukce), či méně (oxidace) elektronově bohatým. K tomuto účelu lze s výhodou využít koncepce oxidačních čísel.

*Oxidační číslo* je formální pojem a pro názvoslovné účely je definováno jako elektrický náboj, který by byl přítomen na atomu prvku, kdybychom elektrony v každé vazbě z tohoto atomu vycházející přidělili elektronegativnějšímu atomu. Oxidační čísla se označují římskými číslicemi a určují se na základě arbitrárních pravidel:

*1.* Oxidační čísla nevázaných atomů nebo atomů vázaných s atomy stejné elektronegativity jsou nulová, např. $Na^0$, $Hg^0$, $Cl^0$–$Cl^0$.

*2.* Oxidační čísla jednoatomových iontů se rovnají jejich náboji.

*3.* Oxidační číslo fluoru, prvku s největší elektronegativitou, je vždy –I, ostatních halogenů také –I, pokud nejsou vázány s elektronegativnějšími prvky, např. s fluorem nebo s kyslíkem.

*4.* Oxidační číslo kyslíku je vždy –II; výjimku tvoří fluorid kyslíku ($O^{II}F_2^{-I}$) a peroxidy (H–O–$O^{-I}$–H).

*5.* Oxidační čísla kovů, které tvoří sloučeniny s elektronegativnějšími nekovy, jsou obvykle kladná.

*6.* Vodík ve sloučeninách s nekovy je považován za složku elektropozitivní a má vždy oxidační číslo I; ve sloučeninách s kovy (hydridech) je složkou elektronegativní a jeho oxidační číslo je –I.

*7.* Maximální oxidační číslo prvku ve sloučenině je dáno jeho umístěním v periodické tabulce a rovná se počtu valenčních elektronů nesloučeného atomu.

*8.* Součet všech kladných a záporných oxidačních čísel atomů je u neutrálních molekul a radikálů nula, u iontů se rovná jejich náboji.

Pro organické sloučeniny jsou oxidační čísla považována za příliš formální a

zpravidla se nepoužívají především z důvodu kovalentního charakteru vazeb a také proto, že pro řadu organických sloučenin vychází "průměrné" oxidační číslo uhlíku ve formě zlomku, jako je tomu v homologické řadě alkanů: $C_nH_{2n+2}$; oxidační číslo $-(2 + 2/n)$.

Pokud se však určí oxidační číslo vždy konkrétního atomu v organické molekule, potom se získávají čísla celá. K tomuto účelu byla rovněž navržena konvence založená na porovnání elektronegativity uhlíku s elektronegativitou prvků k němu kovalentně vázaných. Podle ní zvyšují elektronegativní prvky (např. N, S, O, halogeny) vázané jednoduchou kovalentní vazbou k uhlíku jeho oxidační číslo o jednotku. Je-li prvek vázán dvojnou či trojnou vazbou, potom dochází ke zvýšení o dvě nebo o tři jednotky. Naproti tomu podle stejných zásad dochází ke snížení oxidačního čísla, je-li uhlík vázán kovalentní vazbou s elektropozitivními prvky, např. s H, Li, Mg, B. Oxidační číslo uhlíkového atomu se nemění, je-li vázán jednoduchou či násobnou vazbou s jiným uhlíkovým atomem. Jednotkový náboj na uhlíku mění o jednotku jeho oxidační číslo, kladný náboj jej zvyšuje, záporný snižuje. U radikálů nemění volný elektron oxidační číslo uhlíku.

Zmíněná pravidla mohou být aplikována i pro určení oxidačních čísel jiných atomů vyskytujících se v molekulách organických sloučenin. Oxidační stupně hlavních typů organických sloučenin dusíku uvádí tab. 4.1, sloučenin síry tab. 4.2 a sloučenin fosforu tab. 4.3.

Koncepce oxidačních čísel umožní "číselně" vyjádřit relativní oxidační stupně funkčních skupin a na jejich základě sestavit tabulku oxidačně-redukční hierarchie organických sloučenin (tab. 4.4.). V jednotlivých sloupcích tabulky jsou sloučeniny o stejném oxidačním stupni (*třídy sloučenin*). Přeměny mezi jednotlivými třídami sloučenin (v horizontálním směru) jsou oxidačně-redukční reakce, zatímco při přeměnách uvnitř jedné třídy sloučenin (ve vertikálním směru) se oxidační stupeň molekul nemění.

V reakčních schématech syntézy se zpravidla soustřeďujeme na vyjádření strukturních přeměn výchozích látek na požadovaný produkt. Ve chvíli, kdy potřebujeme reakci experimentálně ověřit, musíme napsat rovnici reakce a vyčíslit ji, tzn. vypočítat stechiometrické koeficienty u eduktů i u všech reakčních produktů. Vyčíslení organických reakcí probíhajících ve stejné třídě sloučenin je triviální (např. hydratace dvojné vazby, eliminační reakce, kondenzační reakce). Obtížněji se vyčísluje řada oxidačně-redukčních reakcí.

Z několika navržených metod je snad nejjednodušší a nejrychlejší metoda oxidačních čísel, podobně jako je tomu při vyčíslování anorganických redox-reakcí. Podle ní se nejprve přiřadí oxidační číslo prvkům, které podléhají redox-přeměně, a z jejich rozdílu se stanoví počet elektronů uvolněných při oxidaci a spotřebovaných při redukci. Vyrovnání počtu uvolněných a spotřebovaných elektronů se provede vynásobením koeficienty (čísla v závorkách), které se stávají stechiometrickými koeficienty u činidel podléhajících redox-přeměně.

*Tab. 4.1. Oxidační stupně hlavních typů organických sloučenin dusíku*

| | | |
|---|---|---|
| $NH_2$, $R_2NH$, $R_3N$ | alkylaminy | $N^{-III}$ |
| $N^{(+)}X^{(-)}$ | tetraalkylamoniové soli | $N^{-III}$ |
| -C≡N | alkannitrily | $N^{-III}$ |
| $-CO-NH_2$ | alkanamidy | $N^{-III}$ |
| -CH=N-R | azomethiny | $N^{-III}$ |
| -N≡C | alkylisokyanidy | $N^{-III}$ |
| -N=C=O | alkylisokyanáty | $N^{-III}$ |
| -NH-NH-R | alkylhydraziny | $N^{-II}$ |
| -N=N-R | azoalkany | $N^{-I}$ |
| -CH=N-OH | oximy | $N^{-I}$ |
| $-C{\equiv}N^{(+)}-O^{(-)}$ | nitriloxidy | $N^{-I}$ |
| $N^{(+)}-O^{(-)}$ | trialkylamin N-oxidy | $N^{-I}$ |
| -CH=N(O)-R | nitrony | $N^{-I}$ |
| -N=O | nitrosoalkany | $N^{I}$ |
| $-CH{=}N^{(+)}(O^{(-)})-OH$ | aci-nitroalkany | $N^{I}$ |
| $NO_2$ | nitroalkany | $N^{III}$ |
| O-N=O | alkylnitrity | $N^{III}$ |
| $O-NO_2$ | alkylnitráty | $N^{V}$ |
| $CH^{(-)}-N^{(+)}{\equiv}N$ | diazoalkany | $N^{0}$, $N^{0}$ |
| $N^{(+)}(O^{(-)})=N-R$ | azoxyalkany | $N^{I}$, $N^{-I}$ |
| $N^{(-)}-N^{(+)}{\equiv}N$ | alkylazidy | $N^{-II}$, $N^{I}$, $N^{0}$ |

*Tab. 4.2. Oxidační stupně hlavních typů organických sloučenin síry*

| | | |
|---|---|---|
| SH, R-S-R | alkanthioly,dialkylsulfidy | $S^{-II}$ |
| $S^{(+)}(O^{(-)})-R$ | dialkylsulfoxidy | $S^{0}$ |
| S-OH | kyselina alkansulfenová | $S^{0}$ |
| $SO_2-R$ | dialkylsulfony | $S^{II}$ |
| SO-OH | kyselina alkansulfinová | $S^{II}$ |
| $SO_2-OH$ | kyselina alkansulfonová | $S^{IV}$ |
| $-SO_2-OH$ | alkylhydrogensulfát | $S^{VI}$ |
| $-SO_2-OR$ | dialkylsulfát | $S^{VI}$ |
| -S-H | alkyldisulfan | $S^{-I}$, $S^{-I}$ |
| $-(S_n)-SH$ | alkylpolysulfan | $S^{-I}$, $S_n^{0}$, $S^{-I}$ |
| $O_2-SO_2-R$ | dialkyldisulfon | $S^{III}$, $S^{III}$ |

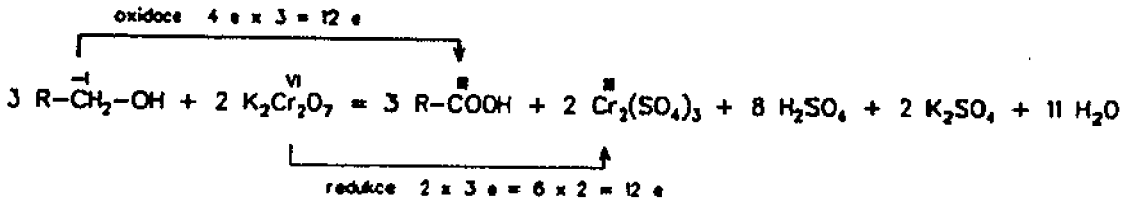
*Tab. 4.3. Oxidační stupně hlavních typů organických sloučenin fosforu*

| | | |
|---|---|---|
| $R_3P{=}CH_2$ | trialkyl(methylen)fosforan | $P^{-V}$ |
| $R_3P$ | trialkylfosfin | $P^{-III}$ |
| $R_3P^{(+)}{-}O^{(-)}$ | trialkylfosfinoxid | $P^{-I}$ |
| $R_2P{-}OH$ | kyselina dialkylfosfinitá | $P^{-I}$ |
| $RP(OH)_2$ | kyselina alkylfosfonitá | $P^{I}$ |
| $R_2PO(OH)$ | kyselina dialkylfosfinová | $P^{I}$ |
| $RPO(OH)_2$ | kyselina alkylfosfonová | $P^{III}$ |
| $(RO)_3P$ | estery kyseliny fosforité | $P^{III}$ |
| $(RO)_3PO$ | estery kyseliny fosforečné | $P^{V}$ |

*Tab. 4.4. Oxidačně redukční hierarchie organických sloučenin*

| | | | |
|---|---|---|---|
| OXIDACE → | $R{-}CH{=}CH_2$ | $R{-}C{\equiv}CH$ | ← REDUKCE |
| | −I −II | 0 −I | |
| $R{-}CH_2{-}CH_2{-}H$ | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}OH$ | $R{-}CH_2{-}CH{=}O$ | $R{-}CH_2{-}COOH$ |
| −II −III | −II −I | −II I | −II III |
| Oxidační čísla atomů uhlíku | | | |
| Oxidační stupeň molekuly | | | |
| −V | −III | −I | I |
| $R{-}CH_2{-}CH_2{-}Li$ | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}Cl$ | $R{-}CH_2{-}CHCl_2$ | $R{-}CH_2{-}CCl_3$ |
| $R{-}CH_2{-}CH_2{-}MgX$ | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}OCH_3$ | $R{-}CH_2{-}CH(Cl)OCH_3$ | $R{-}CH_2{-}C(OCH_3)_2$ |
| $R{-}CH_2{-}CH_2{-}Al$ | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}ONO_2$ | $R{-}CH_2{-}CH(OCH_3)_2$ | $R{-}CH_2{-}C(Y){=}O$ |
| $R{-}CH_2{-}CH_2{-}B$ | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}NO_2$ | | |
| | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}SO_3H$ | $R{-}CH_2{-}CH{=}N{-}CH_3$ | $R{-}CH_2{-}C{\equiv}N$ |
| | $R{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$ | | |

Jako příklad lze uvést oxidaci primárních alkoholů dichromanem draselným:




4.1

SCHÉMA 4.1

redukci nitrobenzenu na hydrazobenzen zinkem v alkalickém prostředí:

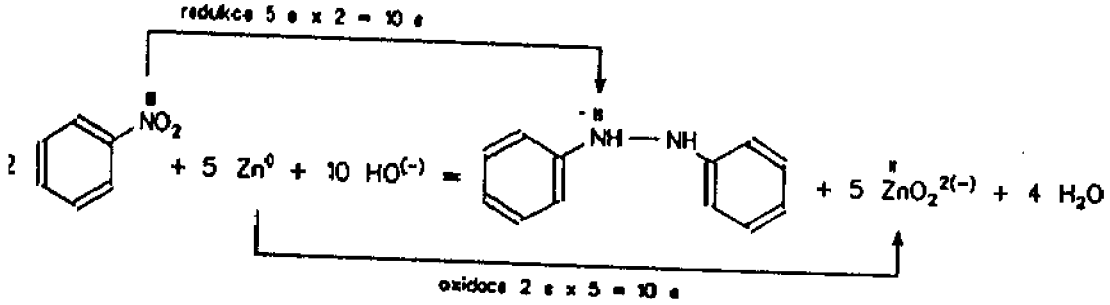



SCHÉMA 4.2

# 5 Jednoskupinová rozpojení vazeb uhlík–heteroatom (C–X)

Vazby uhlík–heteroatom (C–X) se v cílových molekulách velmi snadno identifikují. Při antitetické analýze se zpravidla s jejich rozpojením začíná a toto rozpojení se označuje jako *jednoskupinové rozpojení*, protože postačí v cílové molekule rozeznat jednu funkční skupinu.

U derivátů kyselin se téměř vždy jako první rozpojuje vazba mezi uhlíkem karbonylu a heteroatomem. Získávají se acylační $a^1$-syntony a $d^0$-syntony:

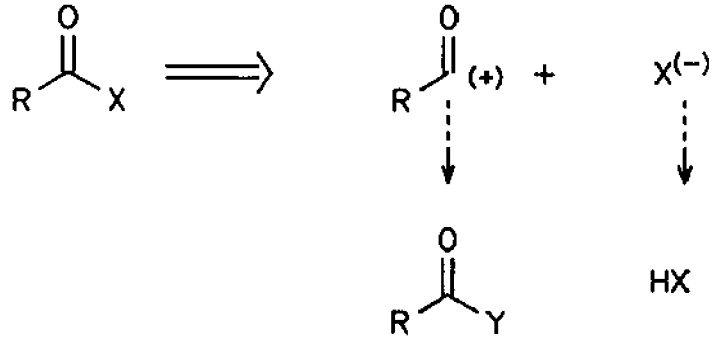



SCHÉMA 5.1

Nejčastěji používanými reagenty acylačních syntonů v organické syntéze jsou acylchloridy, popř. anhydridy kyselin, protože jsou nejreaktivnější a protože se snadno připraví z kyselin reakcí s chloridem fosforečným nebo s chloridem thionylu. Relativní reaktivita funkčních derivátů kyselin je patrná ze schématu 5.2; naštěstí deriváty nacházející nejširší praktické aplikace - estery a amidy - jsou nejstálejší.

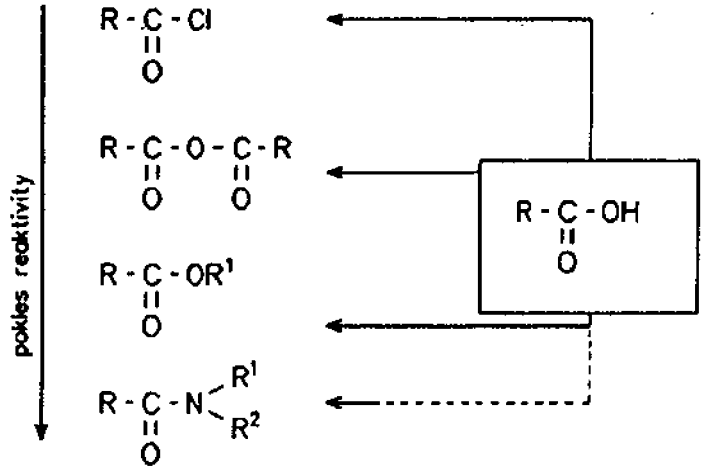
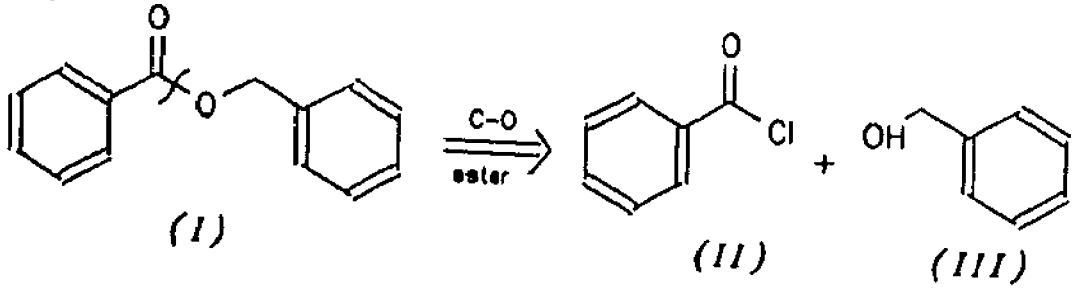



SCHÉMA 5.2

Příkladem může být návrh syntézy benzylbenzoátu *(I)*, který se používá jako repelent hmyzu a jako rozpouštědlo ve výrobě parfémů. Analýzou cílové molekuly *(I)* se dospěje k možným

eduktům: benzoylchloridu *(II)* a benzylalkoholu *(III)*:

**Analýza:**




*(I)* *(II)* *(III)*

SCHÉMA 5.3

**Syntéza:**

*(II)* + *(III)* ⟶ *(I)*

Z řady možností syntézy benzoátu *(I)* - jako např. esterifikace kyseliny benzoové, transesterifikace ethylbenzoátu - se jako nejschůdnější jeví reakce benzoylchloridu *(II)* s benzylalkoholem *(III)* v roztoku pyridinu.

Rozpojením vazby C–X v alifatických sloučeninách se získá alkylační a-synton (karbokation) a d$^0$-synton:

$$R\text{–}X \Rightarrow R^{(+)} + X^{(-)}$$

R–Y HX

Y = I, Br, Cl, OH, OTs, OMs, . . .

SCHÉMA 5.4

Reagenty alkylačního a-syntonu bývají nejčastěji alkylhalogenidy (jodidy, bromidy, chloridy) nebo estery odpovídajícího alkoholu s kyselinou *p*-toluensulfonovou (tosyláty) nebo methansulfonovou (mesyláty). Uvedené sloučeniny jsou dostatečně reaktivní při nukleofilní substituci (reakce ve směru syntézy) a připravují se relativně snadno z odpovídajících alkoholů:

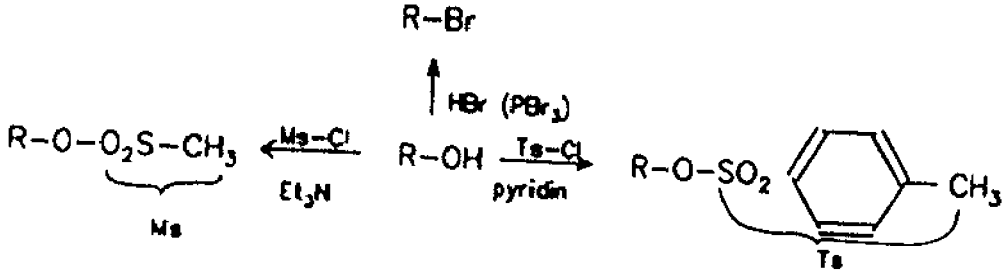



SCHÉMA 5.5

V závislosti na druhu heteroatomu v d-syntonu se získává řada derivátů alifatických sloučenin: ethery, sulfidy, thioly, alkylfluoridy, nitroalkany, azidy atd.:

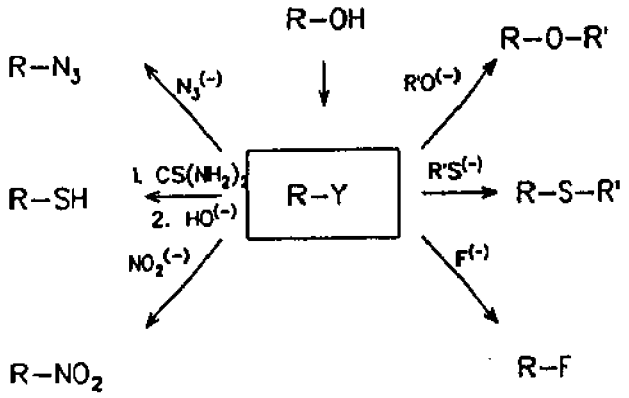
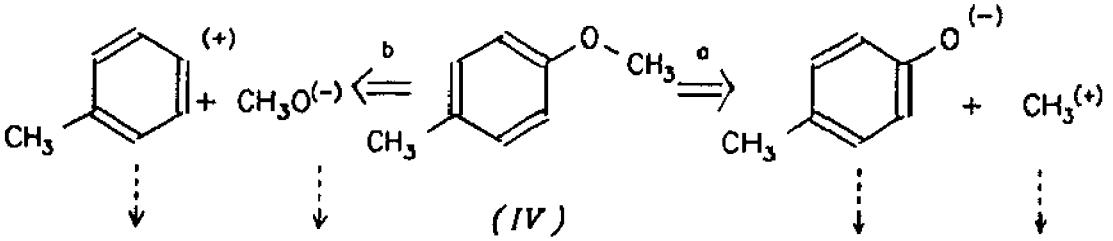


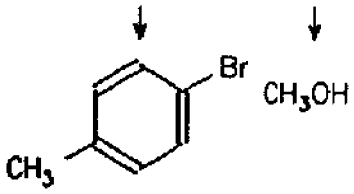

SCHÉMA 5.6

Rychlost reakcí uvedených přeměn závisí na struktuře substrátu, nukleofilitě činidla a na rozpouštědle. Obecně platí, že reakce methylderivátů a primárních alkylderivátů probíhají mechanismem bimolekulární nukleofilní substituce $S_N2$ a rychlost jejich reakce se zvyšuje s rostoucí nukleofilitou činidla a při použití dipolárních aprotických rozpouštědel. Terciární alkoholy a allylhalogenidy reagují snadněji mechanismem monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$. Rychlost reakce se zvyšuje použitím polárních rozpouštědel a přítomností kyselých katalyzátorů (kyselin, Lewisových kyselin, stříbrných solí), které usnadňují štěpení vazby C–Y, a tím podporují vznik karbokationtu. Reakční podmínky nehrají tak rozhodující roli při reakci allyl- a benzylderivátů, které reagují snadno oběma zmíněnými mechanismy.

Mnohem zajímavější jsou cílové molekuly obecného typu $R^1–X–R^2$ (ethery, sulfidy, aminy), u nichž existují dvě možnosti rozpojení vazby C–X. Správné rozpojení se určí až na základě porovnání relativní dostupnosti a reaktivity reagentů, které odpovídají jednotlivým syntonům. Tak např. analýzou 4-methylanisolu *(IV)* se dospěje ke dvěma párům reagentů: *a)* 4-methylfenolu a methyljodidu, nebo *b)* 4-bromtoluenu a methanolu (schéma 5.7). Arylhalogenidy jsou však při nukleofilních substitucích nereaktivní, a tak reálnou cestou přípravy látky *(IV)* zůstává reakce 4-methylfenolátového iontu s methyljodidem nebo dimethylsulfátem (schéma 5.8).

**Analýza:**





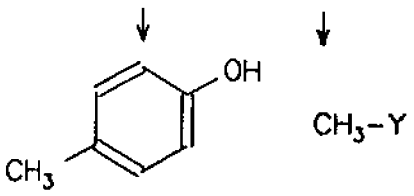




SCHÉMA 5.7

**Syntéza:**

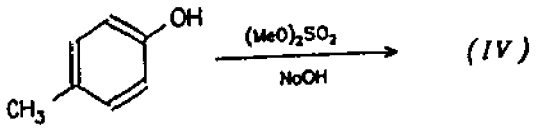



SCHÉMA 5.8

V přítomnosti solí mědi se v důsledku změny mechanismu reakce (účast radikálů) změní reaktivity arylhalogenidů do té míry, že lze provádět substituci halogenu anionty, např. kyanidovým nebo fenoxidovým:

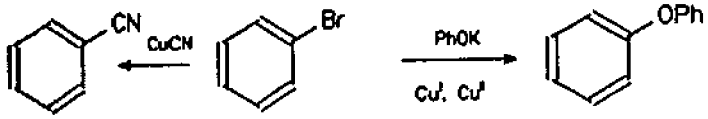
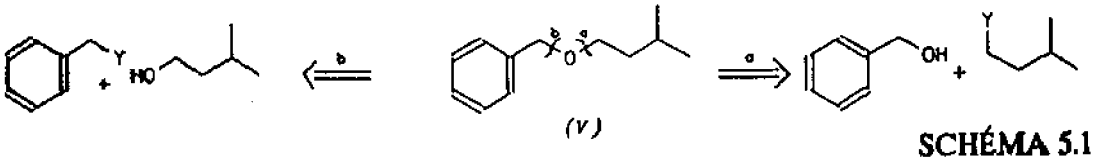



SCHÉMA 5.9

Dospěje-li se antitetickou analýzou ke dvěma reálným syntézám, potom se kromě dostupnosti eduktů zvažuje také možnost průběhu vedlejších reakcí.

Např. při analýze molekuly etheru *(V)*, který je vonnou složkou gardénie, se získají dva páry reagentů.

**Analýza:**




*(V)*

SCHÉMA 5.10

Z nich je pro syntézu *(V)* preferována reakce benzylchloridu s 3-methyl-1-butanolem v přítomnosti báze, a to nejen pro vyšší reaktivitu benzylchloridu; při analogicky provedené syntéze s isopentylhalogenidem by mohla probíhat jeho dehydrohalogenace.

**Syntéza:**

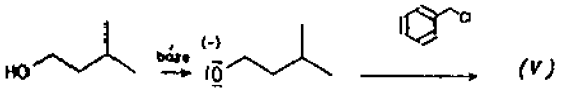
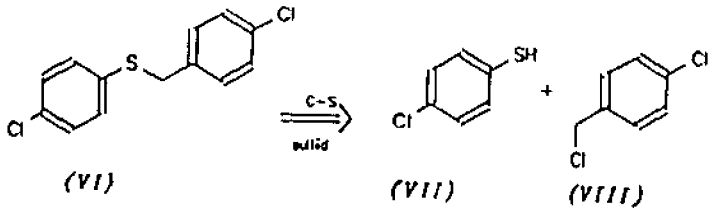



SCHÉMA 5.11

Stejné zásady lze aplikovat také při analýze molekul sulfidů i při jejich syntéze, jak je patrn z návrhu syntézy akaracidu *(VI)* používaného k hubení roztočů a klíšťat (schéma 5.12). Vlastr reakce thiofenolu *(VII)* s benzylchloridem *(VIII)* se provádí v ethanolickém roztoku ethoxid sodného, aniž by docházelo ke vzniku etheru. Thioly ionizující při nižších hodnotách $pK_a$ jso silnějšími kyselinami než alkoholy. Ve srovnání s alkoxidovými ionty jsou však thiolátové iont silnějšími nukleofily vůči $sp^3$-hybridizovanému uhlíku.

**Analýza:**




*(VI)* *(VII)* *(VIII)*

SCHÉMA 5.1

**Syntéza:**

$$(VII) + (VIII) \xrightarrow[EtOH]{EtONa} (VI)$$

Syntéza thiolů přímou alkylací sulfanu není příliš vhodnou reakcí. Současně s alkanthiolem se tvoří také dialkylsulfid, protože vznikající alkanthiolátový anion $RS^{(-)}$ je přinejmenším stejně reaktivní jako anion merkaptidový $HS^{(-)}$:

$$H_2S \xrightarrow{\text{báze}} HS^{(-)} \xrightarrow{R\text{–Br}} R\text{–SH} \xrightarrow{\text{báze}} RS^{(-)} \xrightarrow{R\text{–Br}} R\text{–S–R}$$

Proto se jako synteticky ekvivalentní činidlo sulfanu používá thiomočovina. Její alkylací vzniká thiouroniová sůl, která již nemůže být dále alkylována a která hydrolýzou přechází na thiol:

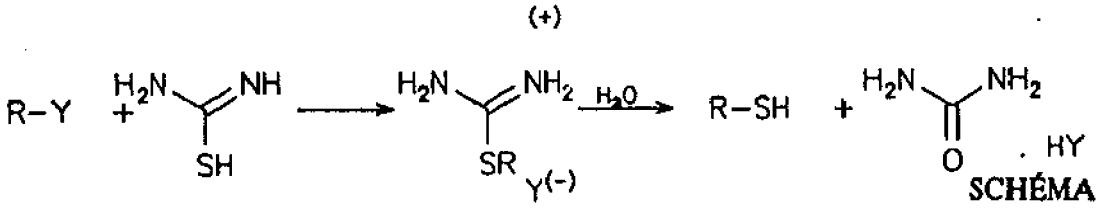



SCHÉMA 5.13

Zmíněná reakce byla uplatněna např. při syntéze thiolu *(IX)*, předposledního stupně přípravy sulfidu *(X)* používaného jako sedativum (schémata 5.14 a 5.15).

**Analýza:**

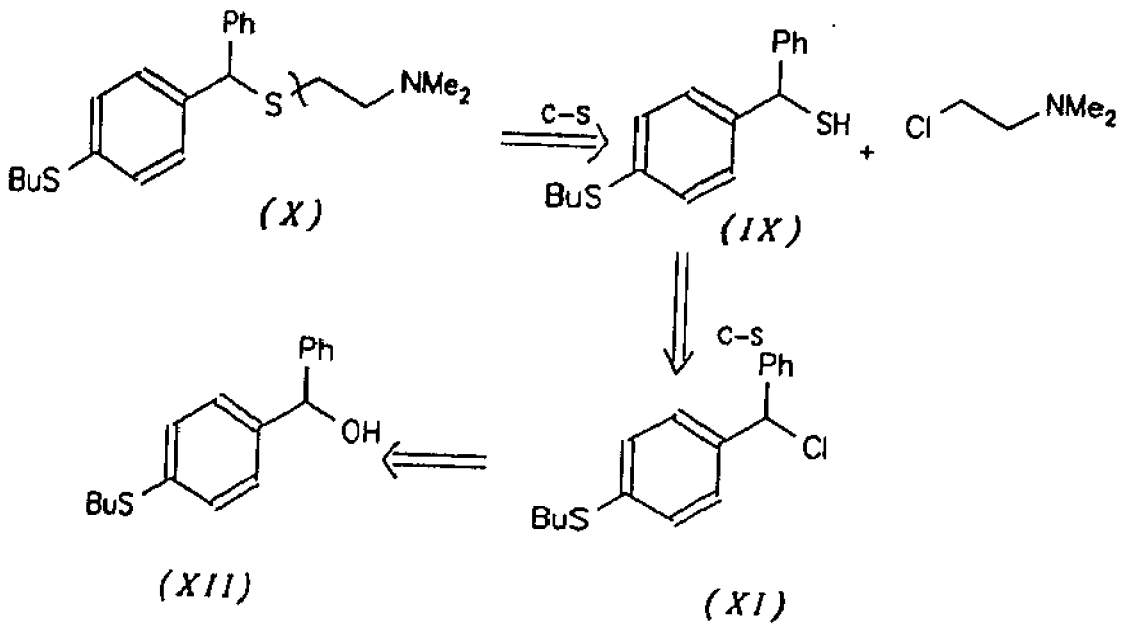



SCHÉMA 5.14

**Syntéza:**

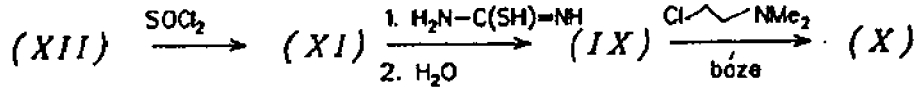
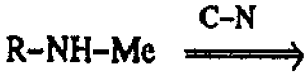
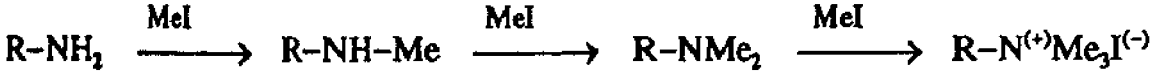



SCHÉMA 5.15

Při antitetické analýze molekul alkylaminů není rozpojení vazby C–N příliš užitečné. Alkylací monoalkylaminů alkylhalogenidy vznikají dialkylaminy, které jsou zpravidla reaktivnější než výchozí aminy. Proto alkylace pokračuje a reakční produkt bývá směsí mono-, di- a trialkylaminů včetně tetraalkylamoniových solí:




Jen ve zvláštních případech bývá produkt méně reaktivní než výchozí amin, ať již je to z důvodů elektronových:

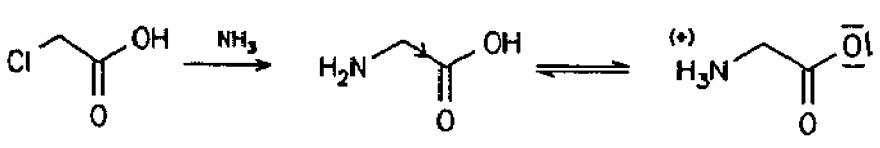



SCHÉMA 5.16

nebo sterických:

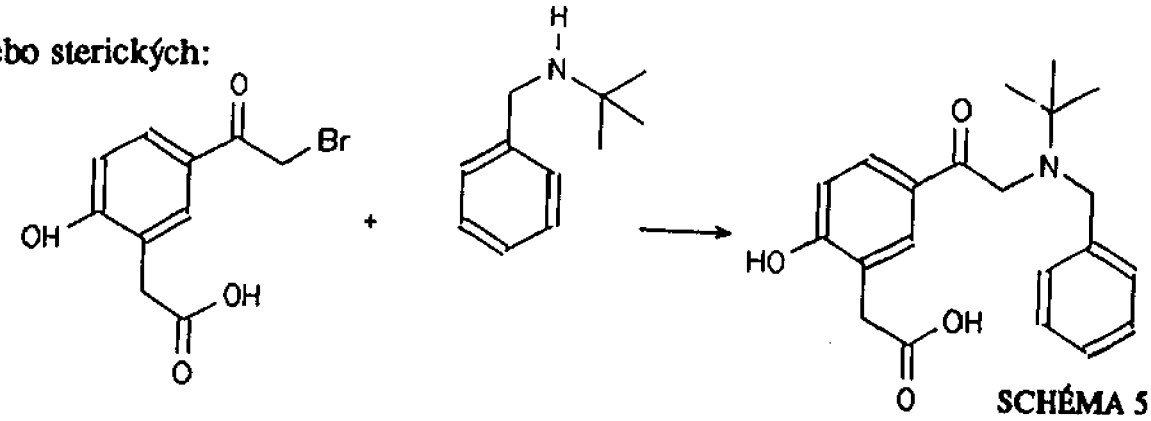


SCHÉMA 5.17

Při syntéze primárních alkylaminů lze vycházet z alkylhalogenidů, jestliže se jako reagenty pro $d^0$-synton $NH_2^{(-)}$ použijí synteticky ekvivalentní činidla, např. azid sodný nebo kaliumftalimid. Samotný $NH_2^{(-)}$ je příliš silnou bází a způsobuje eliminaci halogenovodíku z alkylhalogenidu.

**Analýza:**

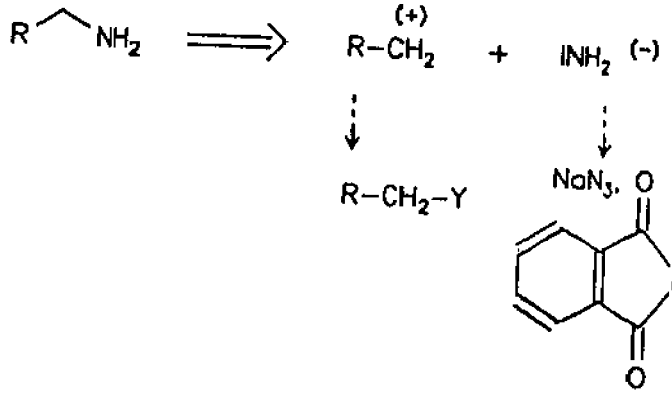


SCHÉMA 5.18

**Syntéza:**

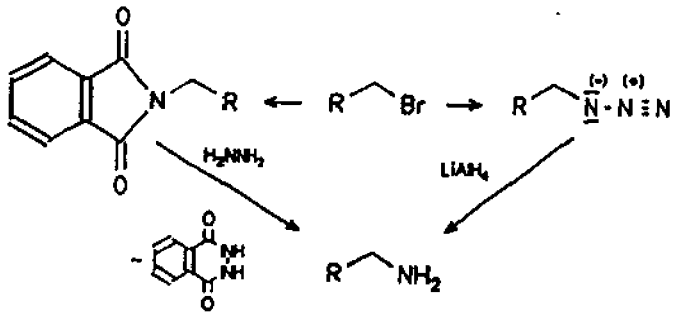


SCHÉMA 5.19

Synteticky ekvivalentními činidly syntonu $NH_2^{(-)}$ mohou být také nitrily alkanových kyselin používané při tzv. Ritterově reakci, která umožňuje připravit terc. alkylaminy z terc. alkoholů. Fentermin *(XIII)* se používá k léčení obezity. Transformací jeho molekuly se dospěje k alkylačnímu a-syntonu a amidickému $d^0$-syntonu a k odpovídajícím reagentům - terc. alkoholu *(XIV)* a kyanovodíku (schéma 5.20). Při syntéze vzniká nejprve odpovídající formamid *(XV)*, který hydrolýzou poskytne

fentermin *(XIII)* (schéma 5.21).

**Analýza:**

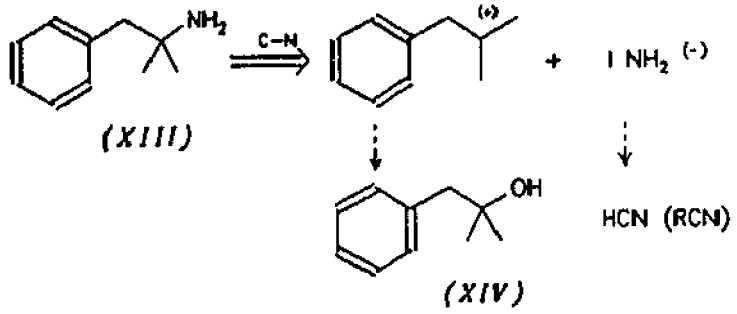



SCHÉMA 5.20

**Syntéza:**

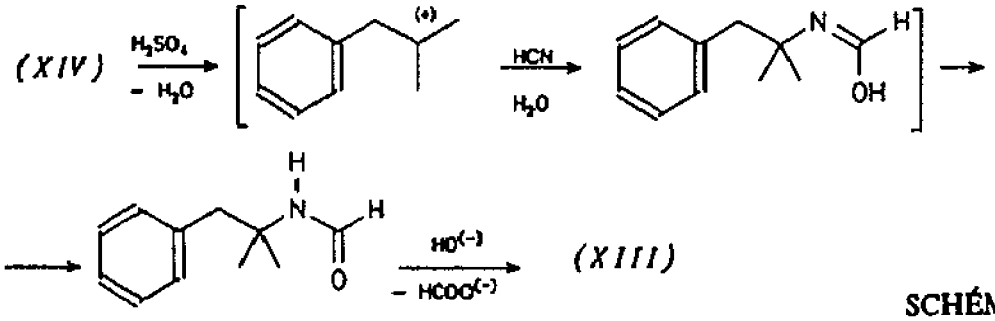
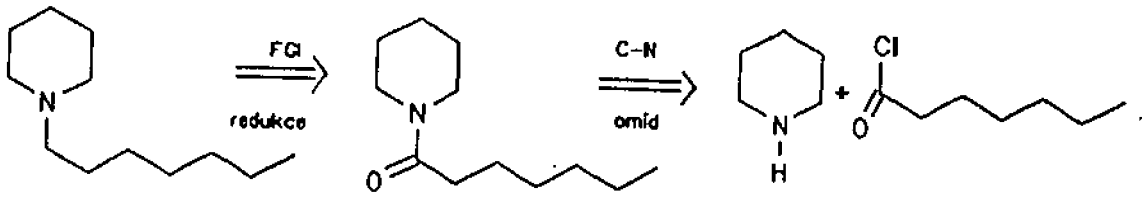



SCHÉMA 5.21

Pro syntézu sekundárních a terciárních aminů jednoznačné struktury se místo alkylhalogenidů používají halogenidy kyselin a aldehydy či ketony - elektrofily, které s aminy poskytují relativně stálé produkty; jsou to amidy a iminy, jež mohou být redukovány na odpovídající aminy.

Antitetická analýza molekul zmíněných aminů začíná přeměnou funkčních skupin (FGI), po níž následuje štěpení vazeb C–N (schéma 5.22). "Amidová" metoda se používá pro syntézu aminů se skupinou $-CH_2$ v α-polohách a lze ji ukázat na syntéze N-heptylpiperidinu *(XVI)*. Acylací piperidinu heptanoylchloridem vzniká piperidid *(XVII)*, který redukcí tetrahydridohlinitanem lithným přechází na cílovou molekulu *(XVI)* (schéma 5.23).

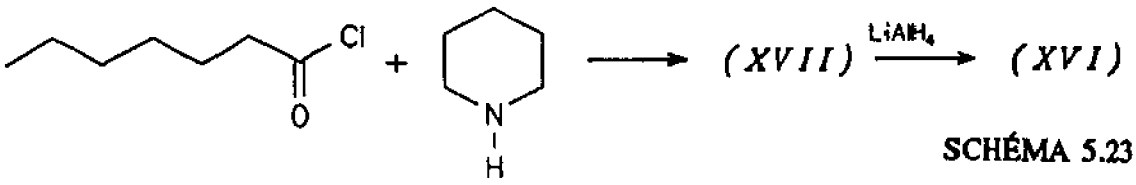
**Analýza:**




*(XVI)* *(XVII)*

SCHÉMA 5.22

**Syntéza:**

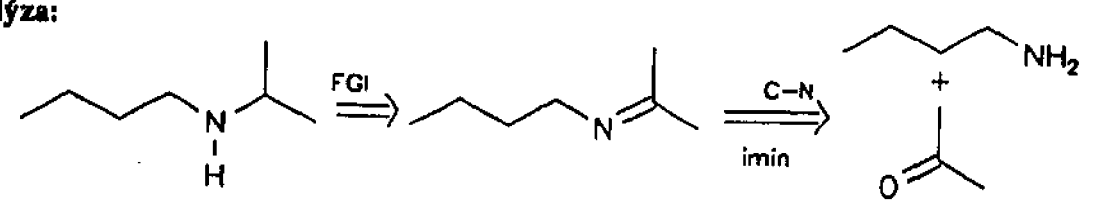



*(XVII)* *(XVI)*

SCHÉMA 5.23

"Iminová" metoda je vhodná pro přípravu sekundárních aminů větvených na α-uhlíku. Analýzou molekuly butylisopropylaminu *(XVIII)* se přes odpovídající imin *(XIX)* dospěje k eduktům: butylaminu a acetonu (schéma 5.24). Imin *(XIX)*, vznikající kondenzací butylaminu s acetonem, se neizoluje a redukcí se převádí na *(XVIII)* (schéma 5.25).

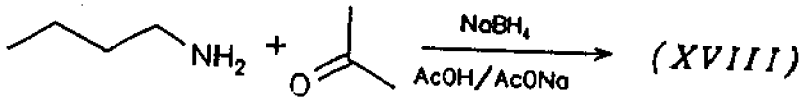
**Analýza:**




*(XVIII)* *(XIX)*

SCHÉMA 5.24

**Syntéza:**




*(XVIII)*

SCHÉMA 5.25

Primární aminy větvené na α-uhlíku se získávají redukcí odpovídajících ketoximů. Rozpojení vazeb C–N v cílové molekule předchází opět transformace FGI. Kombinace rozpojení vazeb C–N v amidu i v oximu se uplatnila při analýze aminu *(XX)*, léčiva ovlivňujícího centrální nervový systém (schéma 5.26). Meziprodukty, oxim *(XXIII)* a amid *(XXI)*, není nutné izolovat; redukcí přecházejí na odpovídající aminy *(XXII)* a *(XX)*.

**Analýza:**

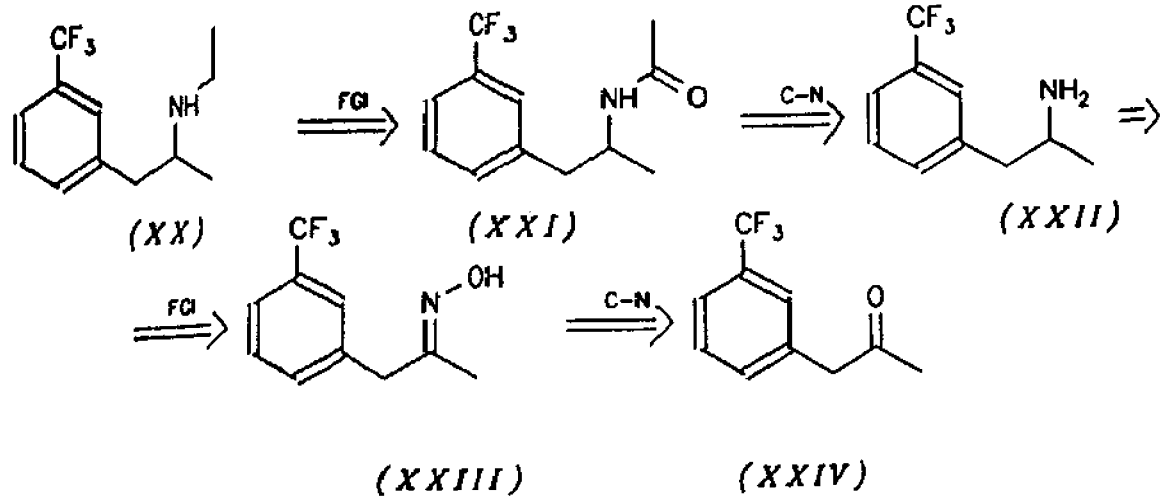
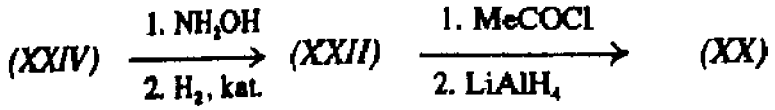



SCHÉMA 5.26

**Syntéza:**




Acylace a alkylace organických substrátů se dvěma reaktivními funkčními skupinami v molekule nastoluje problém preferované reaktivity jedné z nich, označovaný jako *chemoselektivita*.

Poměrně jednoduché řešení se nabízí u takových funkčních skupin, které se dostatečně liší v reaktivitě, jako je tomu např. u syntézy kyseliny *(XXV)*, potřebné pro výrobu anestetika *(XXVI)* (schéma 5.27).

Pro vlastní syntézu byla zvolena reakce 4-hydroxybenzoové kyseliny s cyklohexyljodidem, protože jodidový ion je při nukleofilní substituci snadněji odstupující skupinou (nukleofugem). Reakce se provádí v alkalickém prostředí při pH = 10, kdy obě skupiny, HO i COOH, jsou ionizovány. Fenolátový ion je však reaktivnější než karboxylátový, a proto dochází k jeho alkylaci; rozdíl $pK_a$ činí ~ 5 (schéma 5.28).

**Analýza:**

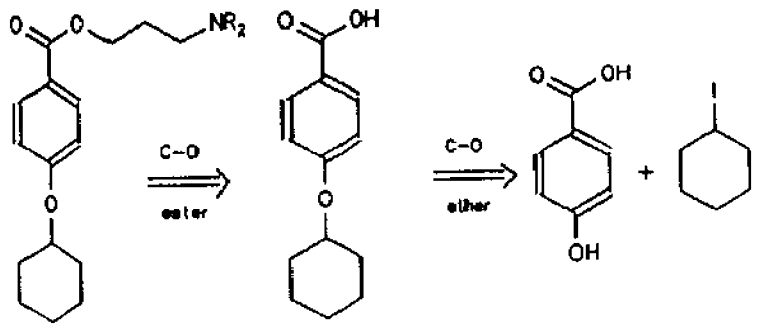
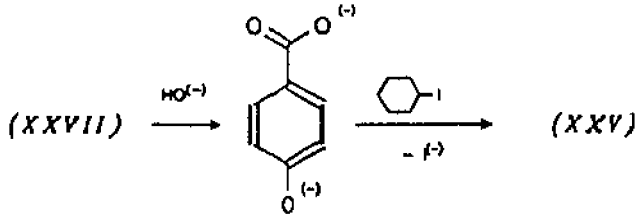



SCHÉMA 5.27

(XXVI) (XXV) (XXVII)

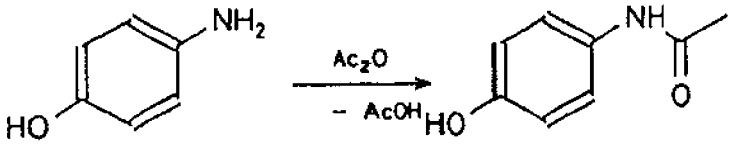
**Syntéza:**



*(XXVII)* *(XXV)*

SCHÉMA 5.28

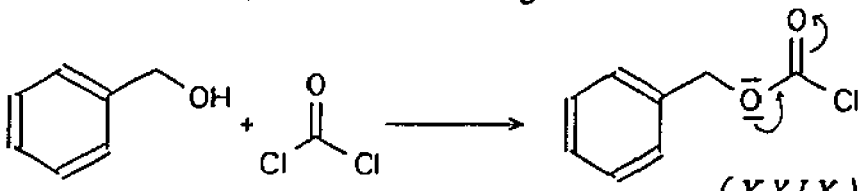
Rozdílná selektivita amino- a hydroxyskupiny se projeví např. při acetylaci 4-aminofenolu vedoucí k syntéze analgetika Paralen *(XXVIII)*. Za podmínek, za kterých fenolická skupina zůstává v neionizované formě, dochází k chemoselektivní acylaci reaktivnější aminoskupiny ($NH_3$ je silnějším nukleofilem než voda, ale slabším než $HO^{(-)}$):



*(XXVIII)*

SCHÉMA 5.29

Otázka chemoselektivity vyvstává také v případech, kdy jedna funkční skupina může reagovat ve dvou stupních. K chemoselektivní reakci dochází jen tehdy, je-li první produkt reakce méně reaktivní než výchozí reagent. Je tomu tak např. při syntéze benzyloxykarbonylchloridu *(XXIX)*; v důsledku konjugace je snížena reaktivita produktu *(XXIX)* ve srovnání s fosgenem:

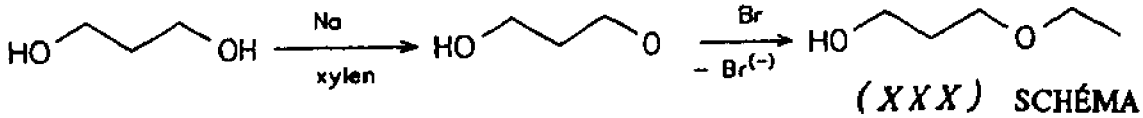


*(XXIX)*

SCHÉMA 5.30

Syntéza alkanthiolů reakcí alkylbromidů s thiomočovinou nebo "amidová", iminová a oximová metoda syntézy aminů jsou příklady reakcí, kterými se obchází ta skutečnost, že při alkylaci sulfanu nebo aminů alkylhalogenidy se získávají produkty, které jsou za reakčních podmínek reaktivnější s alkylhalogenidem než výchozí substráty.

Selektivní reakce jedné ze dvou identických skupin s jedním ekvivalentem činidla využívá statistického efektu. Daří se jen v konkrétních případech, pro které se podařilo najít vhodné reakční podmínky, jako je tomu např. při přípravě 3-ethoxy-1-propanolu *(XXX)*, používaného v procesu syntézy vitamínu E:



*(XXX)*

SCHÉMA 5.31

Je to nepříliš spolehlivá metoda. Pokud však poskytuje přijatelné výtěžky produktu, potom eliminuje používání chránících skupin nebo nutnost "obcházení" problému několikastupňovými syntézami.

Daleko spolehlivější metoda selektivní reakce jedné ze dvou identických funkčních skupin využívá derivátů, které zreagují už v 1. stupni a poskytnou za daných podmínek dále nereaktivní produkt. Klasickými příklady jsou anhydridy kyselin umožňující přípravu hydrogenesterů dikarboxylových kyselin, které lze využít např. pro syntézu esterchloridů:

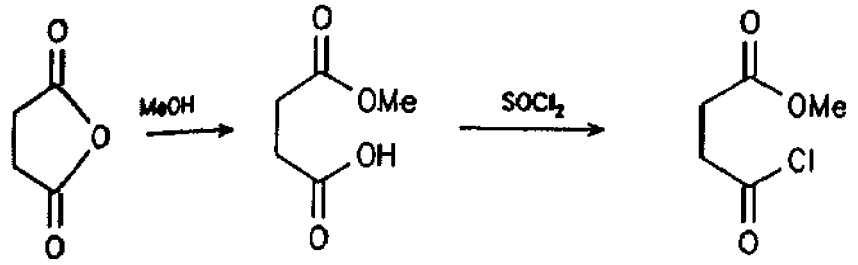



SCHÉMA 5.32

nebo k dělení racemických alkoholů na enantiomery:

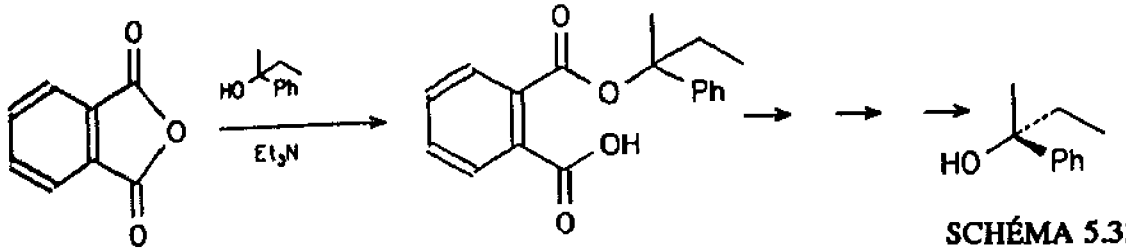



SCHÉMA 5.33

Nejlepší taktikou pro selektivní reakci jedné ze dvou velmi podobných, avšak odlišných funkčních skupin, je zanechání všech nadějí na úspěšnou syntézu:

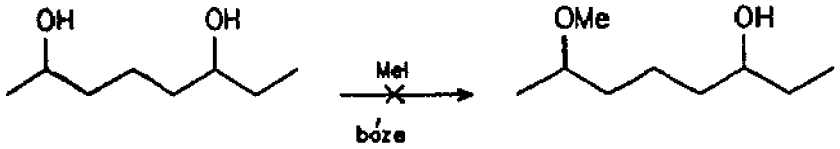



SCHÉMA 5.34

Antitetická analýza aromatických derivátů se zpravidla začíná také rozpojením vazby uhlík–heteroatom; vznikají při ní donorový arylový synton a akceptorový $a^0$-synton:

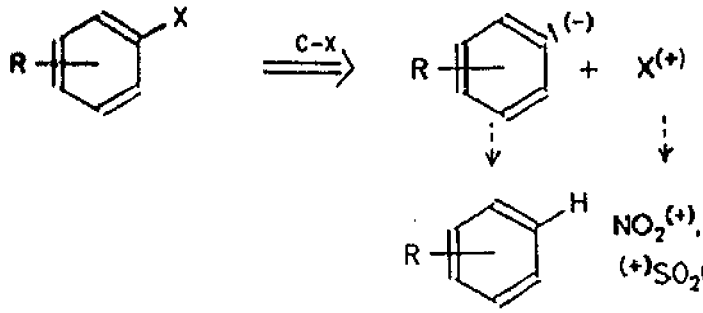
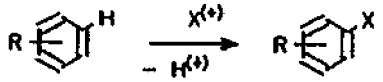



SCHÉMA 5.35

Ve směru syntézy se provádí elektrofilní substituce ($S_E$) aromatického jádra, kterou se připravují halogenareny, nitroareny, kyseliny arensulfonové a jejich chloridy nebo azosloučeniny. Přehled reakcí vedoucích k uvedeným typům sloučenin uvádí tab. 5.1.

*Tab. 5.1. Reagenty pro aromatickou elektrofilní substituci*



| Synton $X^{(+)}$ | Reagent | Název reakce |
|---|---|---|
| $NO_2^{(+)}$ | $HNO_3$ / $H_2SO_4$ | nitrace |
| $Cl^{(+)}$ | $Cl_2$ / $FoCl_3$ | chlorace |
| $Br^{(+)}$ | $Br_2$/Fe | bromace |
| $^{(+)}SO_2OH$ | $H_2SO_4$ | sulfonace |
| $^{(+)}SO_2Cl$ | $HSO_3Cl$ | chlorsulfonace |
| $ArN_2^{(+)}$ | $ArN_2Cl$ | kopulace |

Relativní poloha substituentů R a X je dána elektronovým charakterem substituentu R. V tab. 5.2 je podán přehled substituentů I. třídy, dirigujících vstup elektrofilní částice do poloh *ortho-* a *para-* a zároveň aktivujících aromatické jádro vůči elektrofilní substituci, a dále substituentů II. třídy, dirigujících adici elektrofilu do polohy *meta-* a zároveň snižujících reaktivitu aromatického jádra vůči elektrofilní substituci.

Řídící efekt jednotlivých skupin lze během syntézy podle potřeby měnit jejich vzájemnými přeměnami (FGI). Chemické reakce používané při těchto přeměnách jsou shrnuty v tab. 5.3.

*Tab. 5.2. Řídící efekty substituentů na aromatickém jádře*

| Skupina | Řídící efekt | Ovlivnění reaktivity |
|---|---|---|
| $NH_2$, $NR_2$<br>RO, HO<br>alkenyl<br>aryl<br>alkyl<br>$CO_2^{(-)}$, H<br>F, Cl, Br | *ortho-*<br>+<br>*para-* | aktivace aromatického jádra |
| $CF_3$, $CCl_3$<br>$CO_2H$<br>COR, CH=O<br>$SO_3H$<br>$NO_2$ | *meta-* | dezaktivace aromatického jádra |

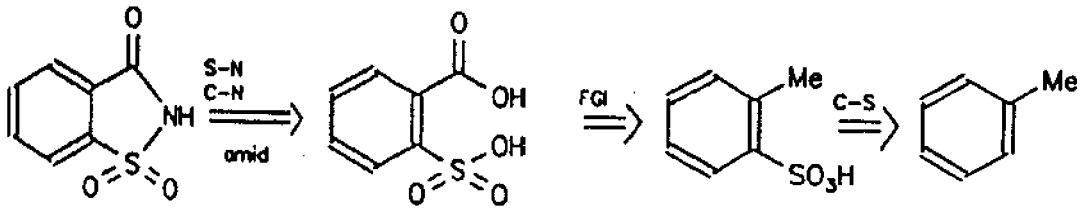
*Tab. 5.3. Vzájemné přeměny substituentů na aromatickém jádře*




| A | B | Reagenty (příklady) |
|---|---|---|
| **Redukce** | | |
| $-NO_2$ | $-NH_2$ | $H_2$, Pd, C |
| –COR | $-CH(OH)R$ | $NaBH_4$ |
| –COR | $-CH_2R$ | Zn / $Hg_x$, HCl |
| **Oxidace** | | |
| $-CH_2Cl$ | –CH=O | $(CH_2)_6N_4$ |
| $-CH_2R$ ($-CH_3$) | $-CO_2H$ | $KMnO_4$ |
| –COR | –OCOR | $CH_3CO_3H$ |
| **Substituce** | | |
| $-CH_3$ | $-CCl_3$ | $Cl_2$, $h\nu$ ($PCl_5$) |
| $-CCl_3$ | $-CF_3$ | HF, $Sb^{5+}$ |
| –CN | $-CO_2H$ | $HO^-$, $H_2O$ |

Antitetická analýza molekuly sacharinu *(XXXI)* je klasickým příkladem nutnosti použití transformace FGI (schéma 5.36). Ve směru syntézy (schéma 5.37) se provádí chlorsulfonace toluenu kyselinou chlorsírovou. Vniká směs *ortho*- a *para*-toluensulfonylchloridu, která se musí rozdělit. Obecně se vyhýbáme reakcím, při nichž vzniká směs produktů. Elektrofilní substituce aromatického jádra je však natolik jednoduchá, že se vyplatí dělit směs *ortho*- a *para*-izomerů zejména tehdy, je-li tento reakční stupeň počátečním krokem vícestupňové syntézy. V uvedeném příkladu se pro "odpovídající" *p*-toluensulfonylchlorid našlo využití i v organické syntéze k zavádění chránící a snadno odstupující tosylové skupiny.

**Analýza:**




*(XXXI)*

SCHÉMA 5.36

**Syntéza:**

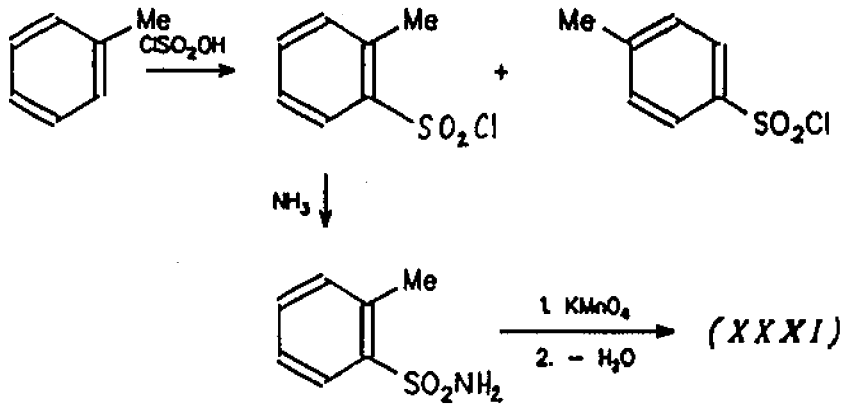



SCHÉMA 5.37

Elektrofilní substitucí aromatických sloučenin nelze připravit řadu derivátů, jako např. arenaminy, fenoly, arylethery a fluorderiváty, protože neexistují vhodné reagenty pro $a^0$-syntony typu $R_2N^{(+)}$, $HO^{(+)}$, $RO^{(+)}$, $F^{(+)}$:

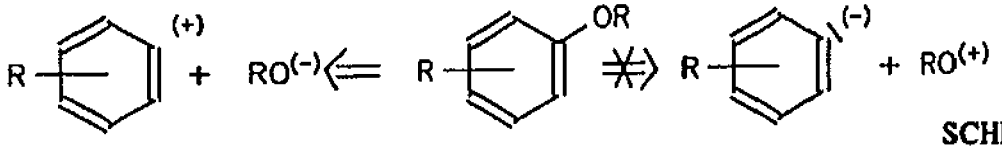



SCHÉMA 5.38

Zatímco arenaminy jsou snadno dostupné redukcí nitroaromátů, pro přípravu fenolů a aryletherů, resp. arylfluoridů, se musí zvolit alternativní cesta umožňující použít reagenty odpovídající $d^0$-syntonům. Znamená to, že z aromatických substrátů se volí takové sloučeniny, které podléhají nukleofilní substituci. Nejširší využití nalezly arendiazoniové soli. Sled reakcí vycházejících z aromatického uhlovodíku a zahrnující redukci nitrolátky, diazotaci vzniklého aminu a hydrolýzu diazoniové soli je tento:

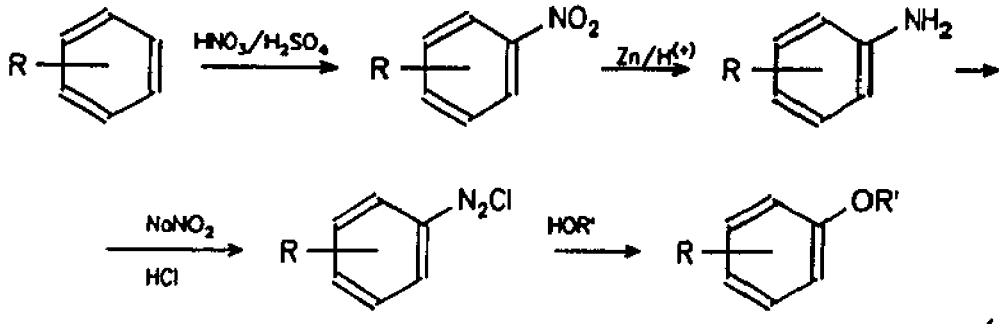



SCHÉMA 5.39

Typy aromatických sloučenin, které lze z diazoniových solí připravit, uvádí tab. 5.4.

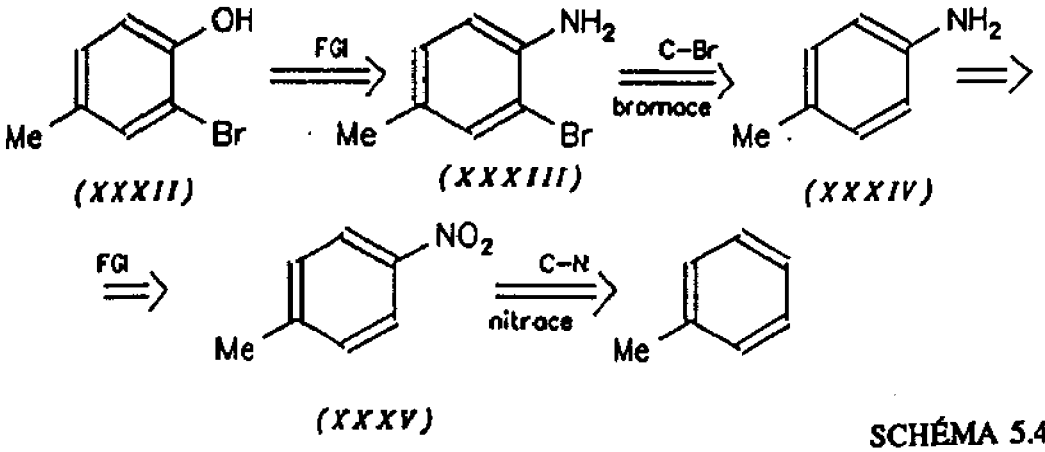
*Tab. 5.4. Organické sloučeniny připravované z diazoniových solí*

$$ArNH_2 \xrightarrow{HONO} ArN_2^+ \rightarrow Ar\text{–}Z$$

| Z | $H_2O$ | ROH | CuCl | CuBr | KI | $HBF_4$ | ArH | $H_3PO_2$ (EtOH / $H^+$) | CuCN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Reagent** | HO | RO | Cl | Br | I | F | Ar | H | CN |

Jako příklad lze uvést návrh syntézy bromkresolu *(XXXII)*.

**Analýza:**




*(XXXII)* *(XXXIII)* *(XXXIV)* *(XXXV)*

SCHÉMA 5.40

**Syntéza:**

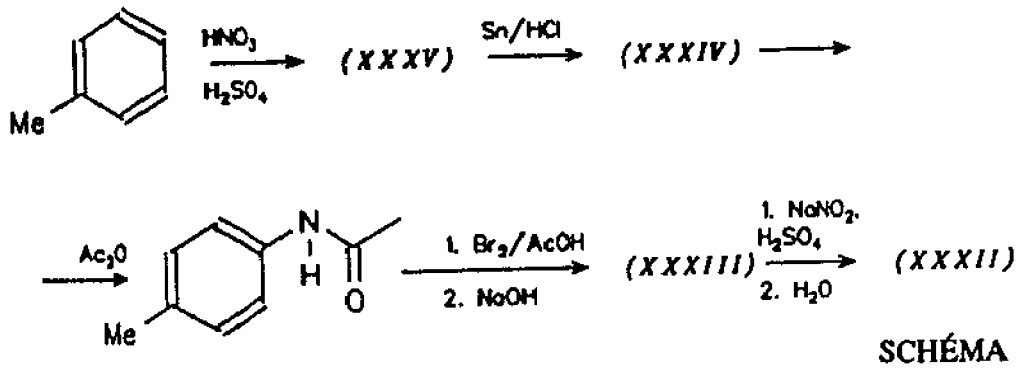



SCHÉMA 5.41

Syntelicky významná je také možnost redukčního odstranění diazoniové skupiny z aromatického jádra, čehož se využívá pro syntézu aromatických sloučenin obsahujících substituenty I. třídy v relativní poloze *meta*-. V takovém případě se nejprve přechodně umístí aminoskupina na aromatické jádro, využije se jejího *ortho*- nebo

*para*-dirigujícího efektu při reakcích, kterými se získá požadované relativní uspořádání substituentů, a poté se z aromatického jádra odstraní; převede se na diazoniovou sůl, která se podrobí redukci kyselinou fosfornou nebo ethanolem.

Zmíněný postup byl použit také při syntéze 4-amino-2-methoxybenzoové kyseliny *(XXXVI)*, která je meziproduktem při syntéze řady lokálních anestetik. Přímou nitrací kyseliny 2-methoxybenzoové *(XL)* a následující redukcí nitroderivátu ji získat nelze. Proto antitetická analýza molekuly *(XXXVI)* zahrnuje kromě rozpojení vazeb také transformace funkčních skupin (FGI, FGA):

**Analýza:**

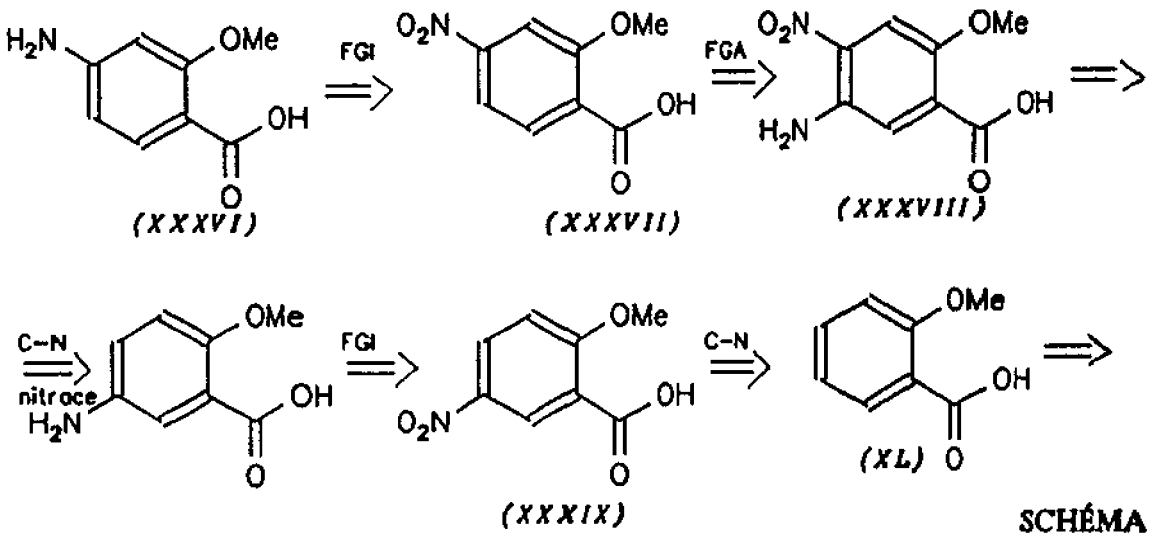



SCHÉMA 5.42

**Syntéza:**

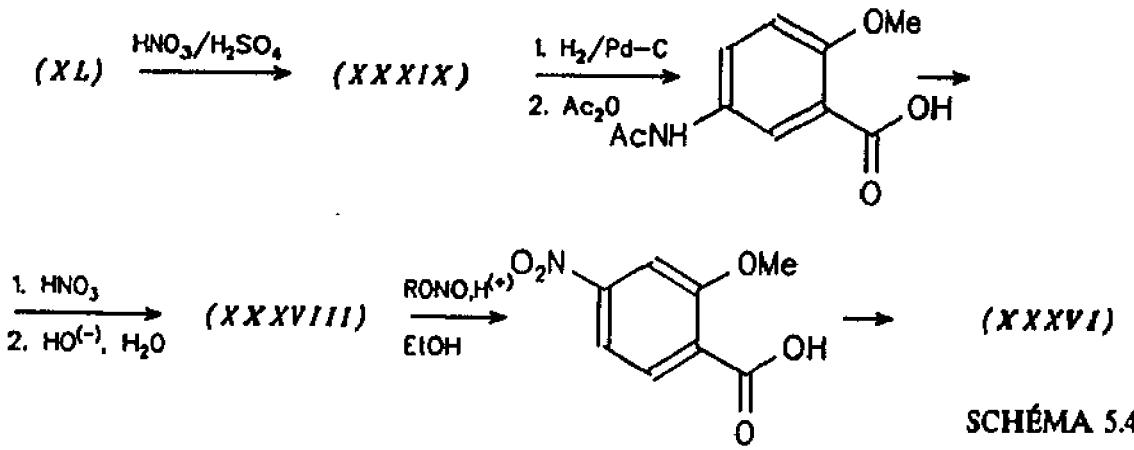



SCHÉMA 5.43

Přímá nukleofilní substituce halogenů na aromatickém jádře probíhá dobře jen u takových arylhalogenidů, u kterých je halogen aktivován elektronakceptorovými skupinami umístěnými v polohách *ortho-* a *para-*. Zejména snadno jsou dostupné nitroderiváty. Reakce bylo využito např. při syntéze aminu *(XLI)*.

**fyza:**

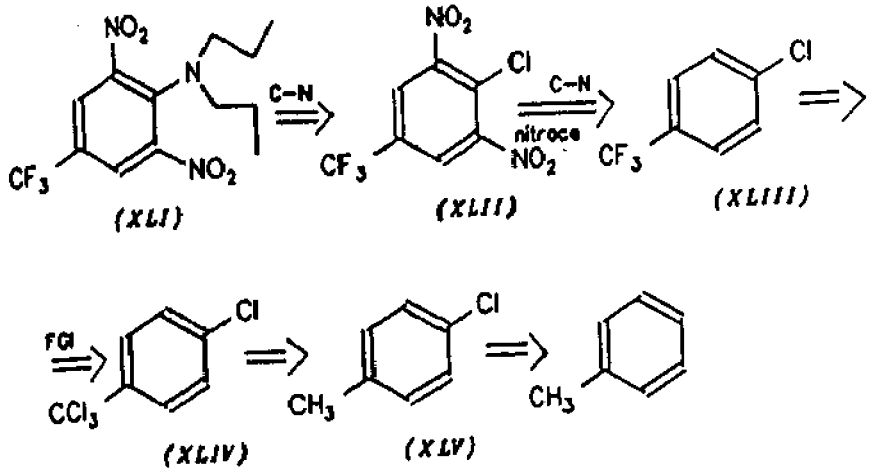



SCHÉMA 5.44

**téza:**

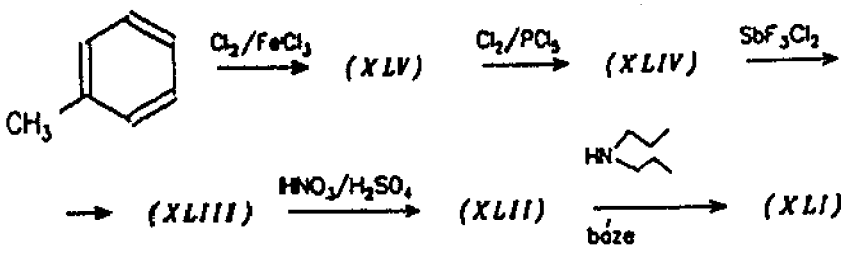



SCHÉMA 5.45

# 6 Dvouskupinová rozpojení vazeb uhlík–heteroatom

Při jednoskupinovém rozpojení stačilo najít v cílové molekule funkční skupinu a v ní provést rozpojení vazby C–X tak, aby transformace odpovídala spolehlivé reakci o známém mechanismu. Dvouskupinové rozpojení spočívá ve stejném postupu s tím rozdílem, že se rozpojení jedné funkční skupiny "využije" k rozpojení další funkční skupiny na jiném místě molekuly 1,1-, 1,2- nebo 1,3-difunkční sloučeniny.

Reprezentanty 1,1-difunkčních sloučenin jsou acetaly, dithioacetaly, 2-hydroxyalkannitrily (kyanhydriny), 2-aminoalkannitrily a α-halogenethery. Antitezí molekul 1,1-difunkčních sloučenin se dospěje k $a^1$-syntonům a jim odpovídajícím reagentům - aldehydům a ketonům:

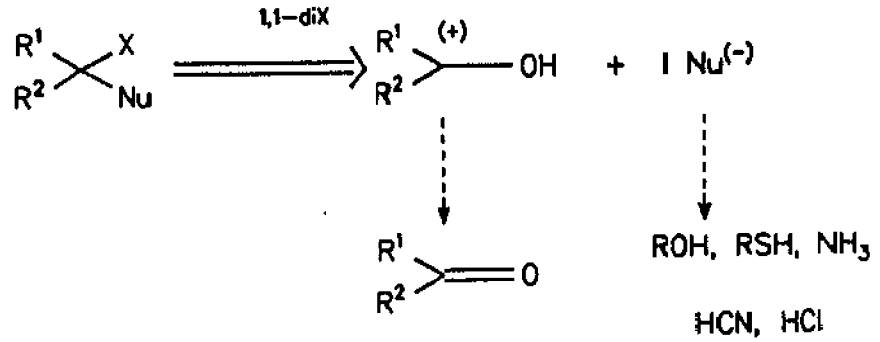



SCHÉMA 6.1

K úspěšné transformaci acetalů na odpovídající edukty postačí identifikovat v cílové molekule acetalový uhlík a využít rozpojení jedné vazby C–O k rozpojení druhé, geminální vazby C–O. Rozpojení se označuje "1,1-diX" (obecně 1,*n*-diX) a píše se nad znaménko transformace. Příkladem může být antiteze molekuly 4-fenyl-1,3-dioxolanu *(I)*, který je vonnou složkou jasmínu:

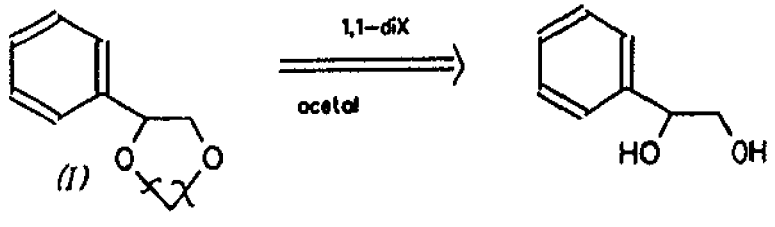



SCHÉMA 6.2

nebo rozpojení molekuly feromonu vosy *(II)*:

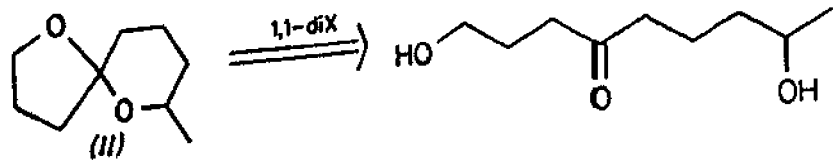



SCHÉMA 6.3

Kysele katalyzovanou reakcí aldehydů a ketonů s 1,2-alkandioly vznikají ve vysokých výtěžcích 1,3-dioxolany:

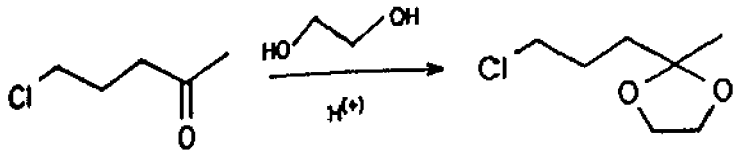
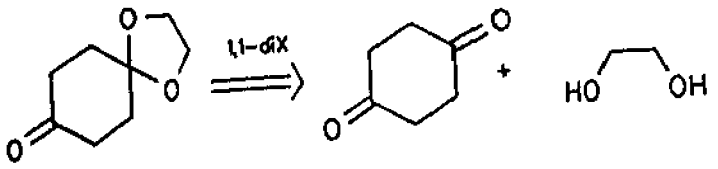



SCHÉMA 6.4

Reakcí se využívá k chránění karbonylové skupiny za podmínek, za kterých by mohla podléhat nežádoucím reakcím.

Antitetické analýze monoketalu *(III)* odpovídá reakce 1,2-ethandiolu s 1,4-cyklohexandionem (schéma 6.5). Avšak pro tuto selektivní přeměnu se dlouho nepodařilo najít vhodné reakční podmínky: jedna z možných několikastupňových vstřícných syntéz vychází z 1,4-cyklohexandiolu (schéma 6.6).

**Analýza:**




*(III)*

SCHÉMA 6.5

**Syntéza:**

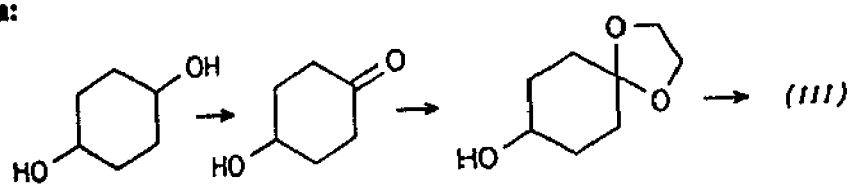



SCHÉMA 6.6

Teprve nedávno se podařilo najít podmínky pro chemoselektivní monoketalizaci 1,4-cyklohexandionu, který se zahřívá ve vodném roztoku s molárním přebytkem 2,2-dimethyl-1,3-propandiolu v přítomnosti kyseliny sírové; vznikající ketal se kontinuálně extrahuje hexanem:

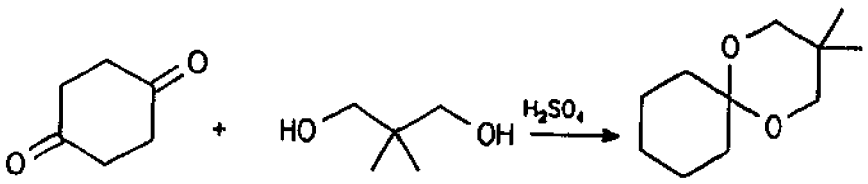
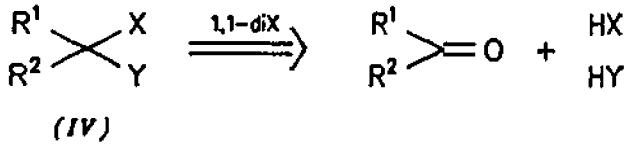


SCHÉMA 6.7

Sloučeniny obecného vzorce *(IV)* jsou při retrosyntetické analýze převáděny na karbonylovou sloučeninu a na další dva nukleofilní reagenty:

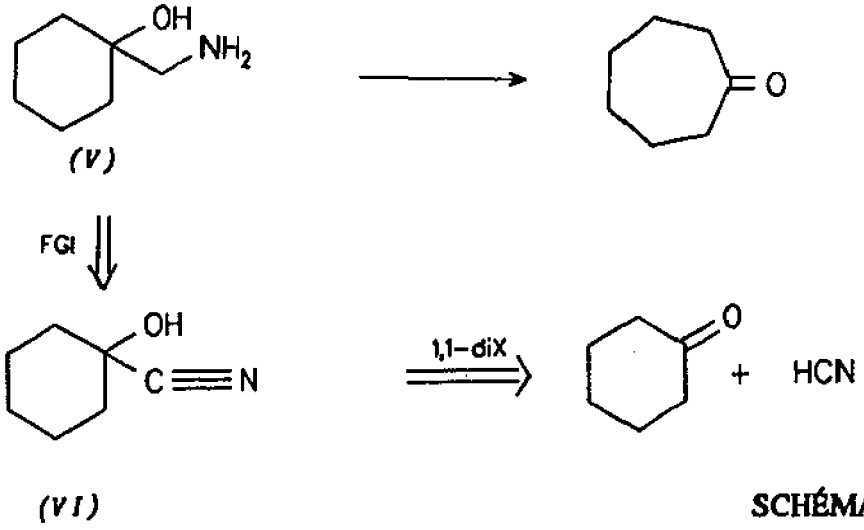


*(IV)*

SCHÉMA 6.8

Prvním typem takto rozpojovaných cílových molekul jsou kyanhydriny [*(IV)*, X = OH, Y = CN]. 1-Aminomethylcyklohexanol *(V)* podléhá při reakci s kyselinou dusitou přesmyku na cykloheptanon. Antitetickou analýzou molekuly *(V)* začínající přeměnou aminomethylové skupiny na skupinu nitrilovou (FGI) se získá cyklohexanonkyanhydrin *(VI)*, který další transformací poskytne edukty - cyklohexanon a kyanovodík.

**Analýza:**



*(V)*

*(VI)*

SCHÉMA 6.9

**Syntéza:**

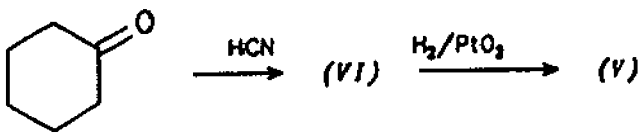


SCHÉMA 6.10

Transfomací FGI molekul 2-aminoalkanových kyselin se dospěje ke 2-aminoalkannitrilům, dalšímu typu sloučenin obecného vzorce *(IV)* [X = $NH_2$, Y = CN,

schéma 6.11]. 2-Aminoalkannitrily jsou meziprodukty při tzv. Streckerově metodě syntézy α-aminokyselin a připravují se reakcí aldehydů s uhličitanem amonným a kyanovodíkem (schéma 6.12).

**Analýza:**

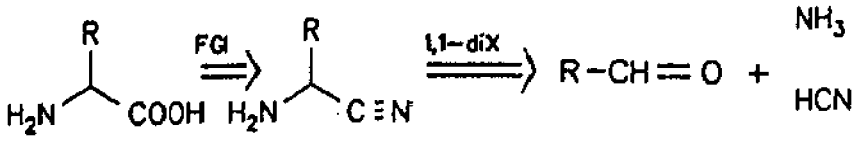



SCHÉMA 6.11

**Syntéza:**

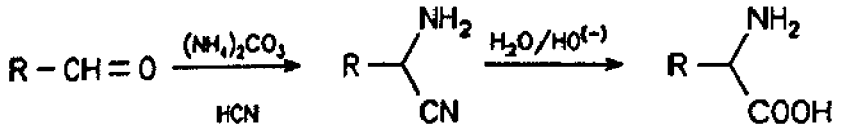



SCHÉMA 6.12

Také α-chlorethery [*(V)*, X = Cl, Y = OR] se antitezí převádějí na karbonylovou sloučeninu, chlorovodík a alkohol:




SCHÉMA 6.13

(2-Methoxyethyl)chlormethylether *(VII)*, označovaný jako MEM, se používá k chránění hydroxylové skupiny a připravuje se reakcí 2-methoxyethanolu, formaldehydu a chlorovodíku.

1,2-Difunkční sloučeniny mohou být rozpojovány z oxidačních stavů alkoholů *(VIII)*:

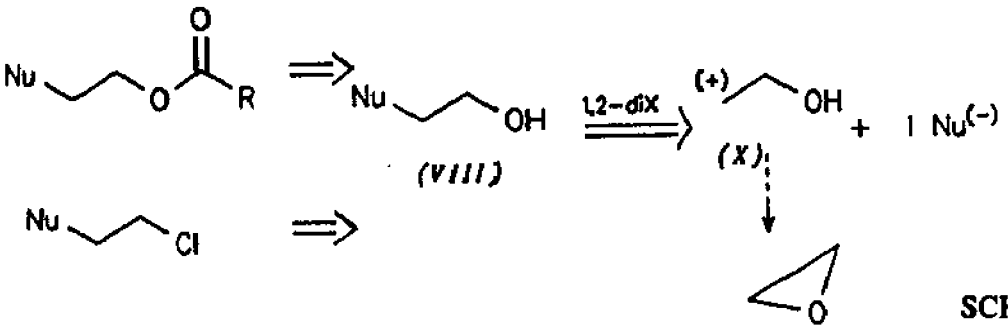
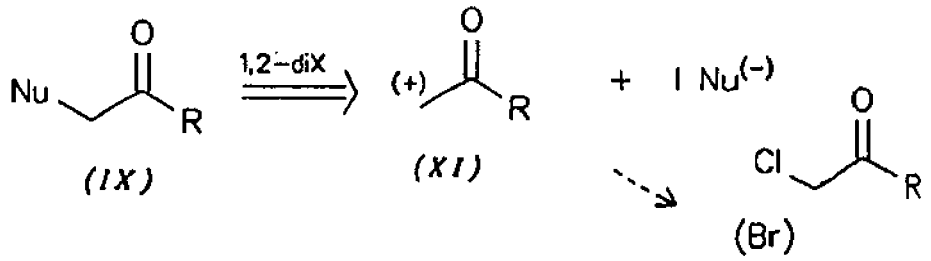



SCHÉMA 6.14

nebo karbonylových sloučenin *(IX)*:




(IX) (XI)

SCHÉMA 6.15

V obou případech se získávají "nelogické" syntony *(X)* a *(XI)*, jejichž reagenty jsou oxirany a α-halogenkarbonylové sloučeniny.

2-Dialkylaminoethylová skupina je součástí řady léčiv. Zpravidla je obsažena v esterových funkcích molekul a zavádí se do nich pomocí odpovídajících 2-dialkylaminoethenalů *(XII)*. Antitezí molekul aminoethanolů *(XII)* se dospěje k reagentům - dialkylaminu a oxiranu:

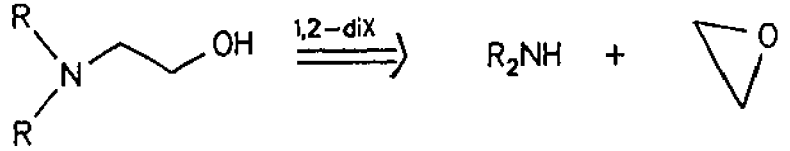
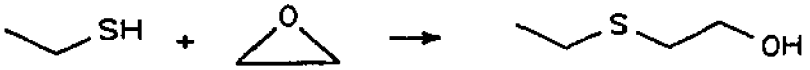



SCHÉMA 6.16

Vzájemnou reakcí obou eduktů vznikají aminoethanoly *(XII)* ve vysokých výtěžcích. Zcela analogicky se reakcí ethanthiolu s oxiranem připravuje 2-ethylmerkaptoethanol *(XIII)*, používaný při výrobě řady insekticidů:

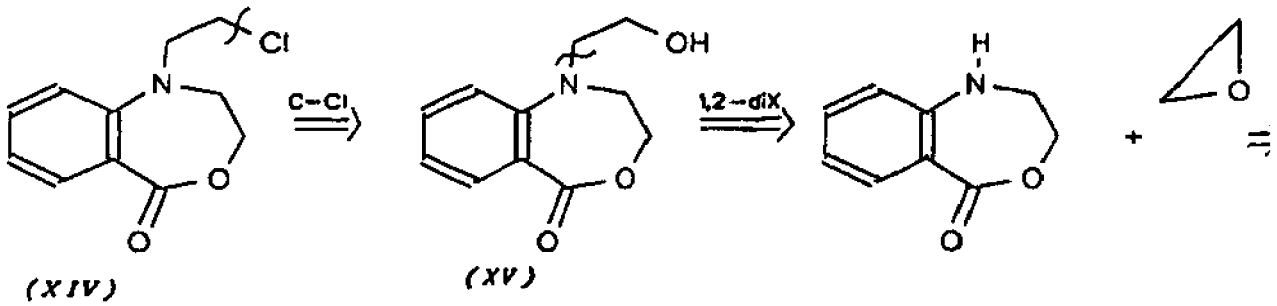



(VIII)

SCHÉMA 6.17

Řada β-chlorethylaminů vykazuje protinádorovou aktivitu. Jedním z nich je také lakton *(XIV)*, jehož antitetickou analýzou se dospěje ke dvěma základním eduktům - kyselině anthranilové a oxiranu (schéma 6.18). Vlastní syntéza je velmi jednoduchá. V důsledku snadného vzniku 5- až 7členných kruhů se reakcí kyseliny anthranilové s přebytkem oxiranu tvoří přímo lakton *(XV)*, který se chloridem fosforylu převádí na cílovou molekulu *(XIV)* (schéma 6.19).

**Analýza:**




(XIV) (XV)

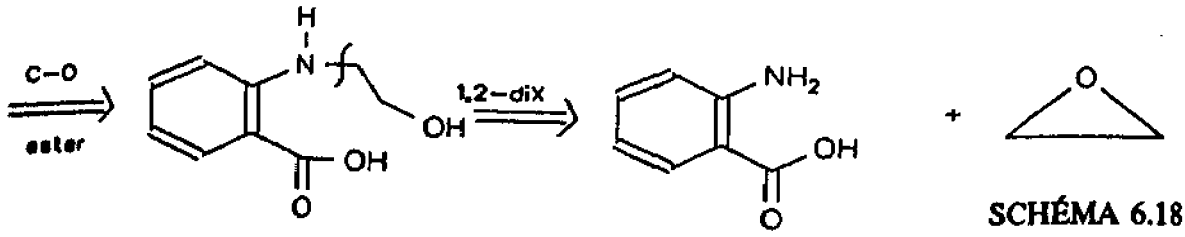



SCHÉMA 6.18

**Syntéza:**

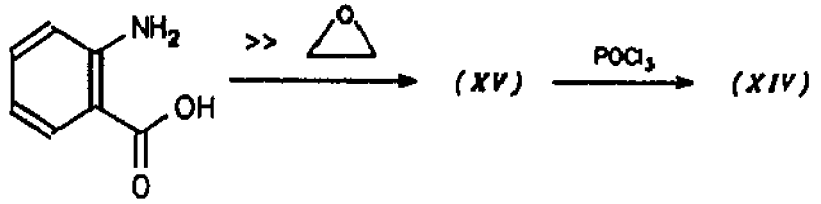
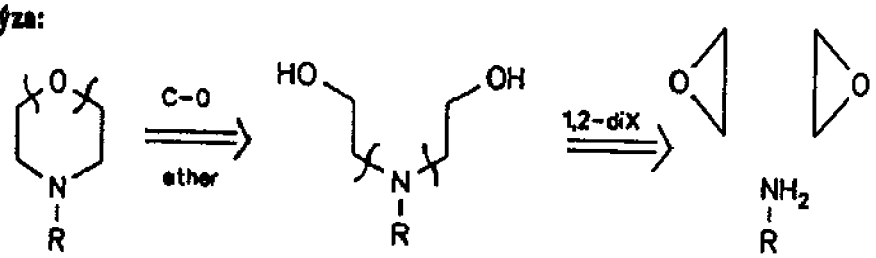



SCHÉMA 6.19

Snadné cyklizace na 6členné kruhy se využívá při syntéze substituovaných morfolinů *(XVI)*, které jsou částí uhlíkového skeletu řady léčiv. Rozpojením vazeb C–O v cílové molekule *(XVI)* se zachová symetrie molekuly v meziproduktu *(XVII)*, který transformací "1,2-diX" přechází na amin a ethylenoxid (schéma 6.20). Ve směru syntézy není nutné izolovat a převádět přechodně vzniklý diol *(XVII)* na tosylát či halogenid; už působením kyseliny dochází ke snadné cyklizaci na morfolin (schéma 6.21).

**Analýza:**




*(XVI)* *(XVII)*

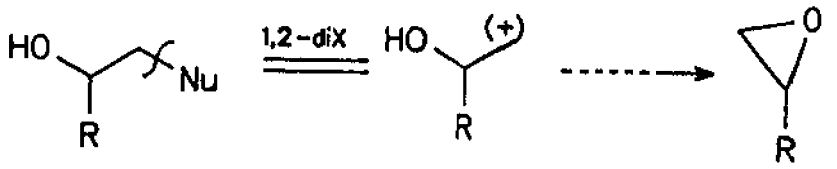
SCHÉMA 6.20

**Syntéza:**




SCHÉMA 6.21

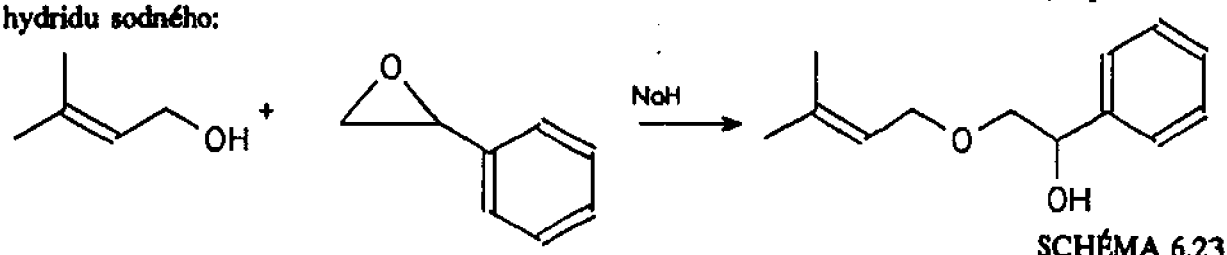
Substituované oxirany jsou v alkalickém prostředí atakovány nukleofily na méně substituovaném uhlíku a pokytují sekundární alkoholy. Z této skutečnosti se musí vycházet také při analýze cílových molekul. Jen sekundární alkoholy *(XVIII)* poskytnou při rozpojení syntony *(XIX)* a jim odpovídající činidla - alkyl- nebo aryloxirany, které ve směru syntézy vytvoří cílové molekuly *(XVIII)*:




*(XVIII)* *(XIX)*

SCHÉMA 6.22

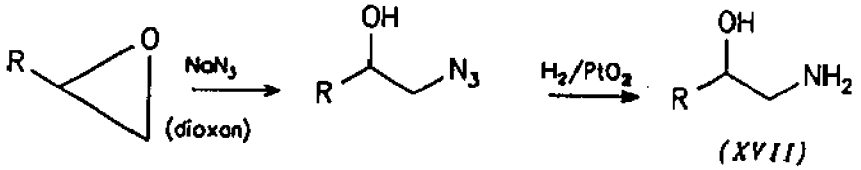
Jako příklad lze uvést reakci 3-methyl-2-buten-1-olu *(XX)* s fenyloxiranem *(XXI)* v přítomnosti hydridu sodného:




*(XX)* *(XXI)*

SCHÉMA 6.23

nebo přípravu aminoethanolů *(XXII)* zahrnující reakci alkyloxiranů s azidem sodným:




*(XVII)*

SCHÉMA 6.24

Při antitezi izomerních primárních alkoholů *(XXIII)* se získají rovněž alkyloxiranty, které však ve směru syntézy poskytují alkoholy sekundární *(XVIII)*. Proto antitetická analýza cílových molekul začíná transformací FGI a pokračuje přes 2-bromalkanoáty až ke kyselinám alkanovým.

**Analýza:**

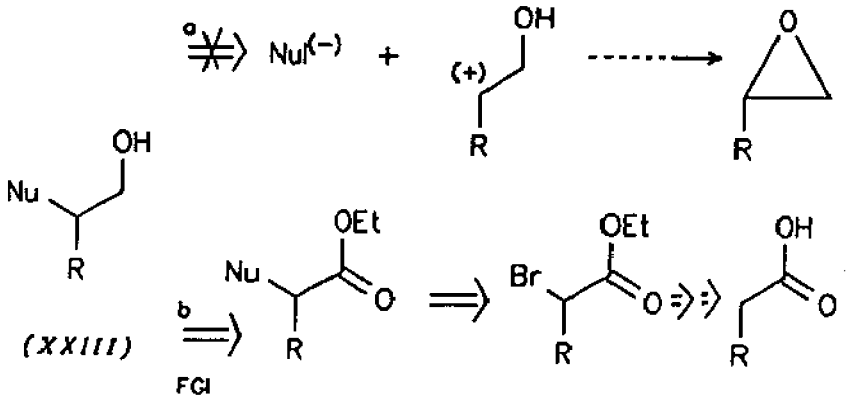



SCHÉMA 6.25

**Syntéza:**

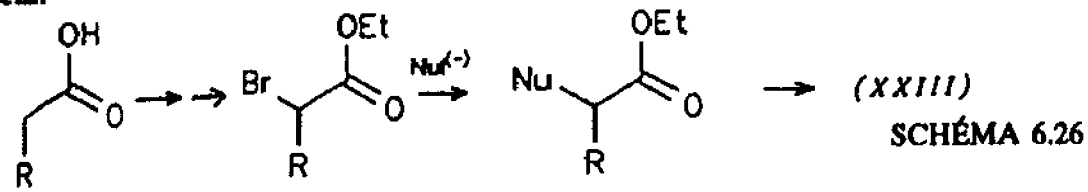



SCHÉMA 6.26

Vychází-li se při syntéze molekuly typu *(XXIII)* z alkyloxiranu, potom se musí změnit pořadí jednotlivých operací, nebo se musí oxiran otvírat v kyselém prostředí. Při prvním postupu se oxiran nejprve otevírá alkoxidovým iontem, vzniklý alkohol se převede na β-bromether a ten se podrobí reakci s nukleofilem, po níž následuje štěpení etheru:

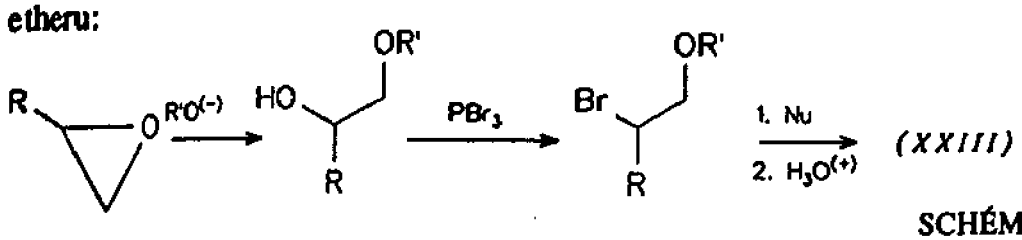



SCHÉMA 6.27

Účinkem kyselých katalyzátorů dochází při otevírání epoxidu ke změně regioselektivity z důvodu preferované tvorby stabilnějšího karbokationtu:

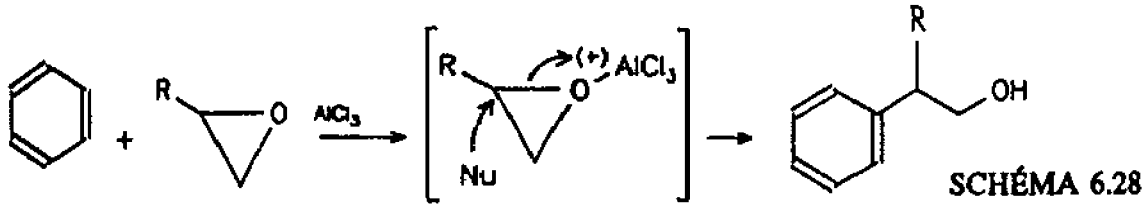



SCHÉMA 6.28

Při transformaci "1,2-diX" 1,2-difunkčních cílových molekul nacházejících se v oxidačním stupni karbonylových sloučenin se dospěje k "nelogickému" syntonu *(XI)*, kterému jako reagenty odpovídají α-halogenkarbonylové sloučeniny (aldehydy, ketony, estery); v těchto sloučeninách je atom halogenu snadno substituován nukleofily. Monohalogenace ketonů se provádí v kyselém prostředí, aby se zabránilo polyhalogenaci (haloformové reakci). K selektivní halogenaci dochází jen u jednoznačně enolizujících ketonů:

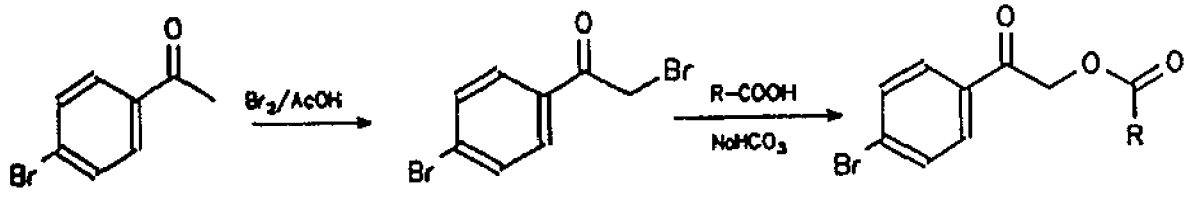



SCHÉMA 6.29

a u kyselin. Halogenace kyselin se provádí halogenem (Cl, Br) v přítomnosti červeného fosforu nebo halogenidů fosforitých.

Vznikající α-halogenalkanoylhalogenidy mohou být převedeny hydrolýzou na α-halogenkyseliny a ethanolýzou na odpovídající ethylestery:

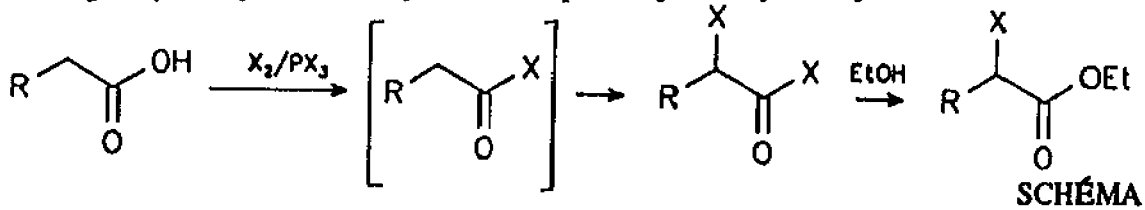
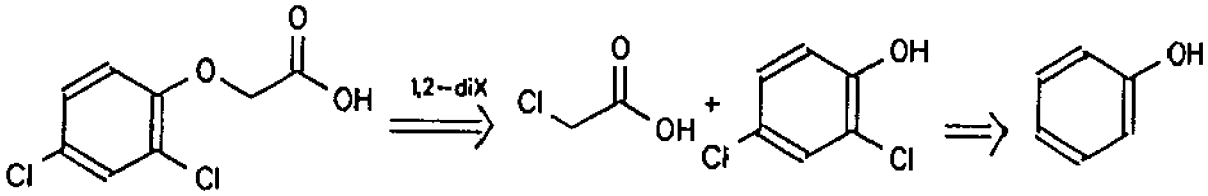


SCHÉMA 6.30

2,4-Dichlorfenoxyoctová kyselina [2,4-D *(XXIV)*] je jedním z nejrozšířenějších herbicidů. Antitezí molekuly *(XXIV)* se dospěje k fenolu a kyselině chloroctové (schéma 6.31).

Chloraci fenolu lze vést převážně na 2,4-dichlorfenol, protože s rostoucím počtem atomů chloru se snižuje reaktivita aromatického jádra vůči další chloraci (schéma 6.32).

**Analýza:**



*(XXIV)*

SCHÉMA 6.31

**Syntéza:**

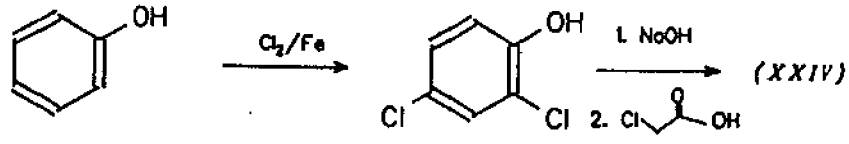
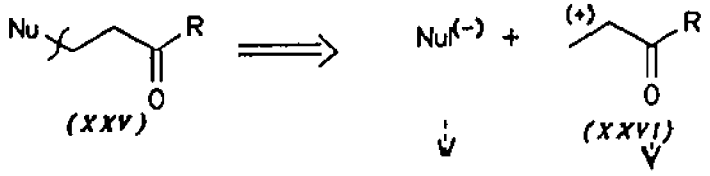


SCHÉMA 6.32

1,3-Difunkční sloučeniny *(XXV)* mohou být transformovány jen z oxidačního stupně karbonylových sloučenin. Reagenty pro $a^3$-synton *(XXVI)* jsou α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny (aldehydy, ketony, kyseliny a jejich funkční deriváty) a nitroalkeny. Z nukleofilních činidel lze pro adici použít halogenovodíky, alkanoly, alkanthioly, alkylaminy. Reakce se nazývá *Michaelova adice*:



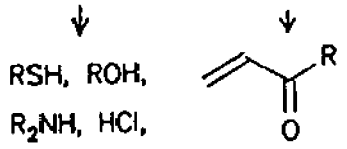
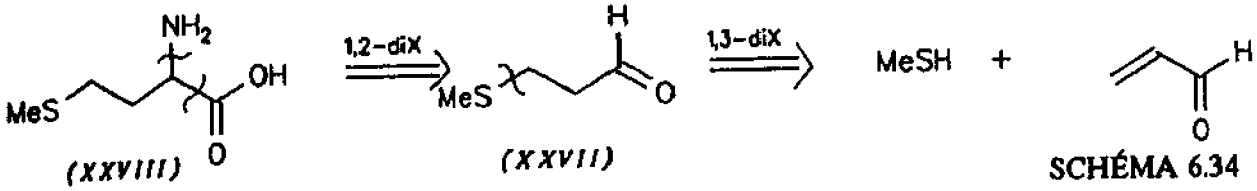



SCHÉMA 6.33

Molekula methioninu *(XXVII)* přechází transformací "1,1-diX" na methylmerkaptopropanal *(XXVIII)*, který se dále rozpojuje jako 1,3-difunkční sloučenina na methanthiol a 2-propenal (schéma 6.34). Z uvedených reagentů se racemický methionin *(XXVII)* také průmyslově vyrábí (schéma 6.35).

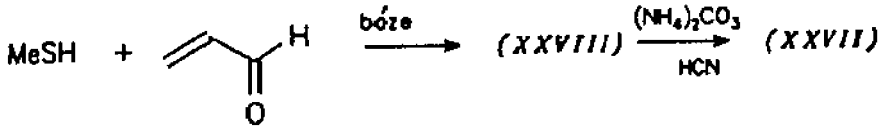
**Analýza:**




*(XXVIII)* *(XXVII)*

SCHÉMA 6.34

**Syntéza:**

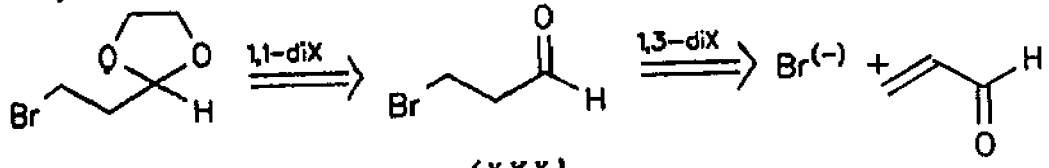



*(XXVIII)* *(XXVII)*

SCHÉMA 6.35

V organické syntéze se používají organokovová činidla odvozená od bromacetalu *(XXIX)*. Transformací *(XXIX)* se dospěje ke 3-brompropanalu *(XXX)*, který je dostupný Michaelovou adicí bromidového iontu na 2-propenal (schéma 6.36). Při vlastní adici se používá bromovodík, protože bromidový ion je velmi slabý nukleofil (schéma 6.37).

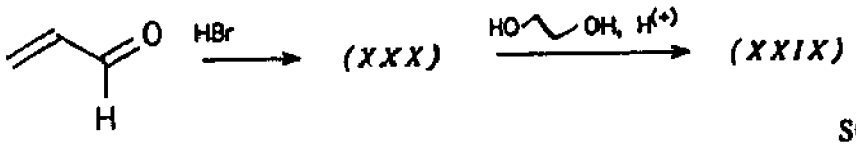
**Analýza:**




*(XXIX)* *(XXX)*

SCHÉMA 6.36

**Syntéza:**



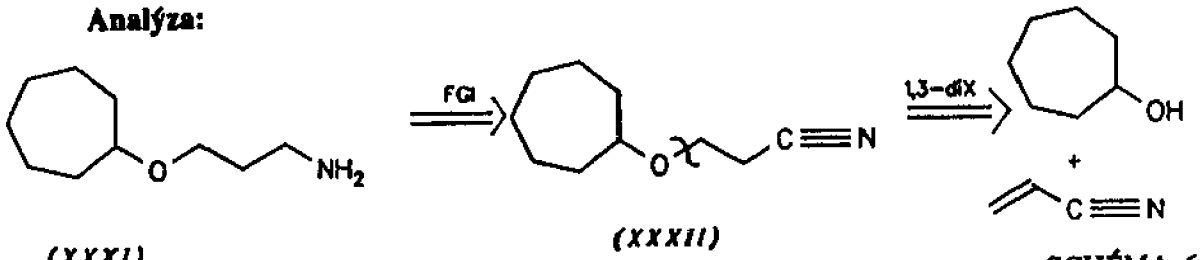

*(XXX)* *(XXIX)*

SCHÉMA 6.37

1,3-Difunkční sloučeniny vyskytující se v oxidačním stupni alkoholů se musí při antitetické analýze nejprve převést na oxidační stav odpovídající karbonylové sloučeniny transformací FGI.

Příkladem může být návrh syntézy aminoetheru *(XXXI)* (schéma 6.38). Vlastní adice alkoholů na akrylonitril se provádí v přítomnosti bazických katalyzátorů (schéma 6.39).

**Analýza:**




*(XXXI)* *(XXXII)*

SCHÉMA 6.38

**Syntéza:**

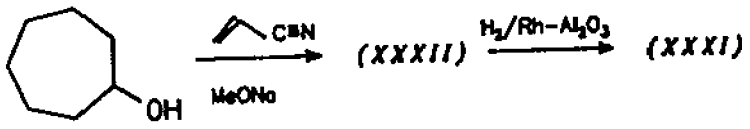
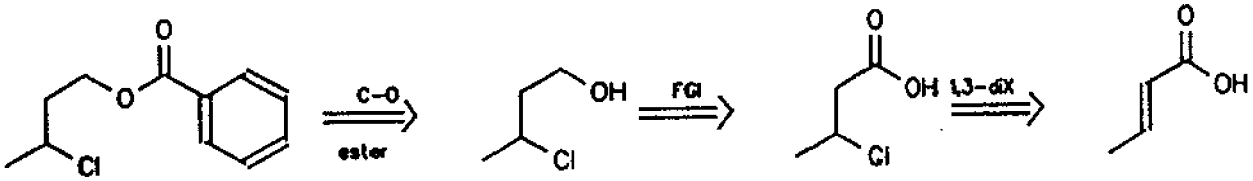



SCHÉMA 6.39

Analogický postup se volí při antitezi chlorbutylbenzoátu *(XXXIII)*. Pro vlastní syntézu je výhodné použít dostupnou 2-butenovou kyselinu i proto, že produkt může být pomocí opticky aktivní báze rozdělen na enantiomery.

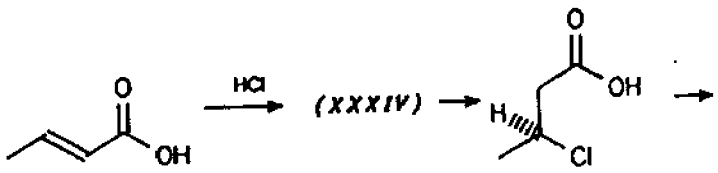
**Analýza:**

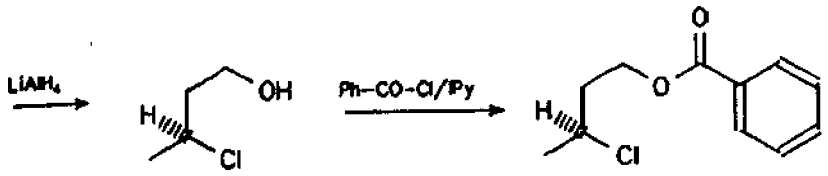



*(XXXIII)* *(XXXIV)*

SCHÉMA 6.40

**Syntéza:**






(+) (+)-(XXXIII)

SCHÉMA 6.41

# 7 Jednoskupinová rozpojení vazeb C–C. Sloučeniny v oxidačním stupni alkoholů

Těžištěm organické syntézy jsou reakce, při nichž se vytvářejí vazby C–C. Antitetické rozpojení těchto vazeb v cílových molekulách je, na rozdíl od rozpojování vazeb C–X (heteroatom), poněkud obtížnější. Při syntéze bývá většina heteroatomů zaváděna do organických sloučenin nukleofilními činidly, s výjimkou elektrofilní aromatické substituce. Naproti tomu reagenty pro tvorbu vazeb C–C mohou být jak elektrofily, např. R–I, RCOR, tak nukleofily, např. RMgX, $CX_3^-$.

Mezi molekuly s jednou funkční skupinou se řadí alkoholy, aldehydy, ketony a kyseliny. Při jejich antitezi se píše nad znaménko číslo uhlíku funkční skupiny (= 1) a pořadové číslo rozpojované vazby, která se odpočítává od uhlíku funkční skupiny.

Molekuly alkoholů *(I)* poskytnou rozpojeními "1,1-C–C" alkylační synton *(II)* a $a^1$-synton *(III)*. Reagenty syntonu *(II)* jsou nejčastěji organolithné, organohořečnaté, organoměďné a organozinečnaté sloučeniny, které se adují na reagenty $a^1$-syntonu *(III)* - aldehydy a ketony. Alternativní antiteze alkoholů se dvěma stejnými alkyly umožňuje rozpojit oba alkyly současně, a dospět tak k reakci organokovové sloučeniny s esterem odpovídající kyseliny:

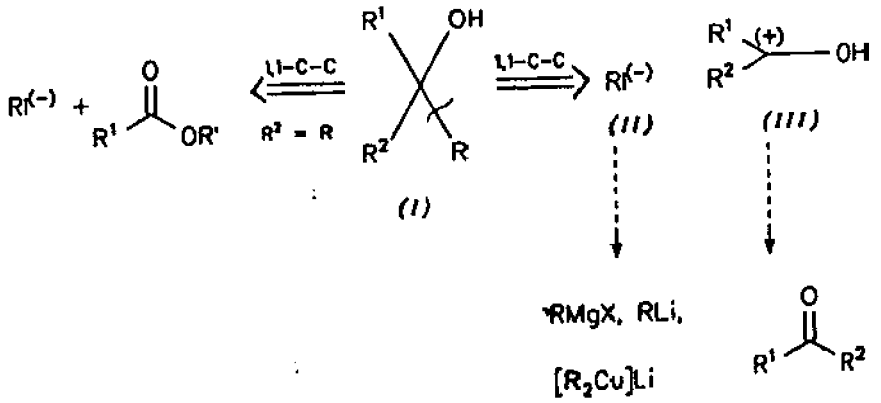
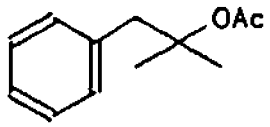
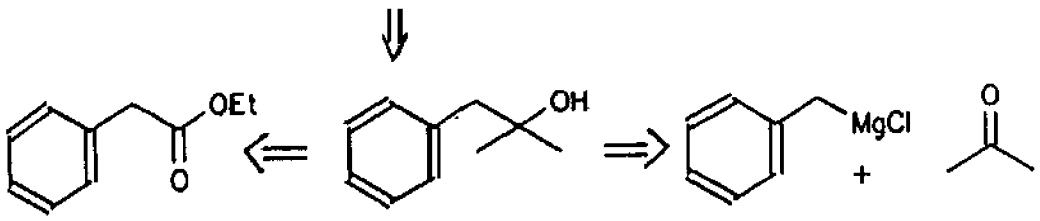



SCHÉMA 7.1

(2-Fenyl-1,1-dimethyethyl)acetát *(IV)* voní po konvalinkách, a je proto používán ve výrobě parfémů. Meziproduktem při jeho syntéze je 2-fenyl-1,1-dimethylethanol *(V)*, který poskytne při antitezi dva páry reálných reagentů: benzylmagnesiumchlorid a aceton, nebo ethyl-fenylacetát a methylmagnesiumjodid. Oba způsoby byly při syntéze alkoholu *(V)* úspěšně použity:




*(IV)*



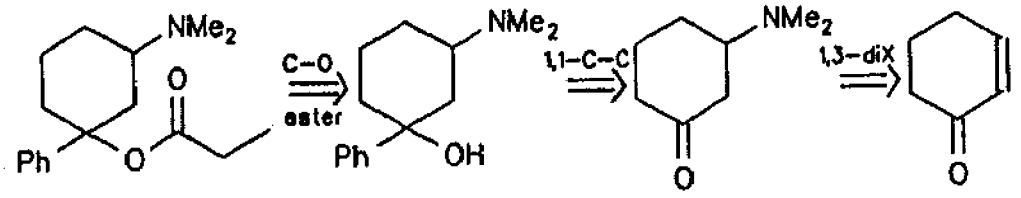

+ MeMgI

*(V)*

SCHÉMA 7.2

Antiteze esteru *(VI)*, který byl plánován jako potenciální analgetikum, je ukázkou kombinace rozpojení vazeb C–X a C–C.

**Analýza:**




*(VI)*

SCHÉMA 7.3

**Syntéza:**

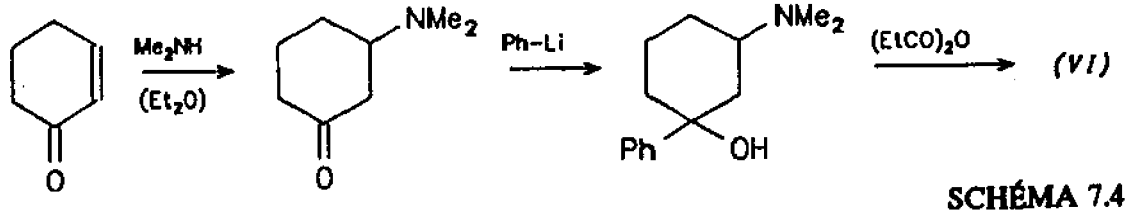
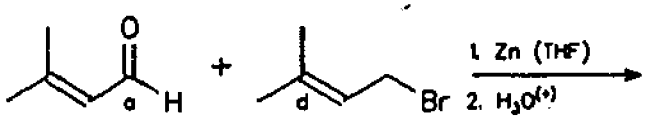



SCHÉMA 7.4

Pro přeměnu "citlivých" molekul aldehydů a ketonů na odpovídající alkoholy byla vypracována metoda založená na jejich reakci s organozinečnatými činidly, která jsou méně reaktivní, zato však selektivnější než činidla organohořečnatá, z nichž se připravují reakcí s bezvodým chloridem zinečnatým. Zajímavá je modifikace této reakce spočívající v prolévání směsi aldehydu a alkylbromidu vyhřívanou kolonou naplněnou granulemi kovového zinku:



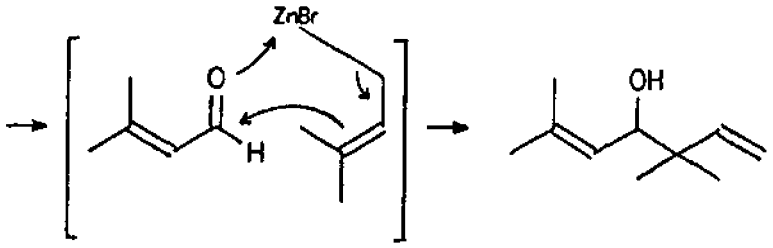



SCHÉMA 7.5

Při rozpojení "1,2-C–C" vazeb v molekulách alkoholů *(VII)* se dospěje k syntonům, jejichž kombinaci odpovídá reakce organokovových sloučenin s epoxidy:

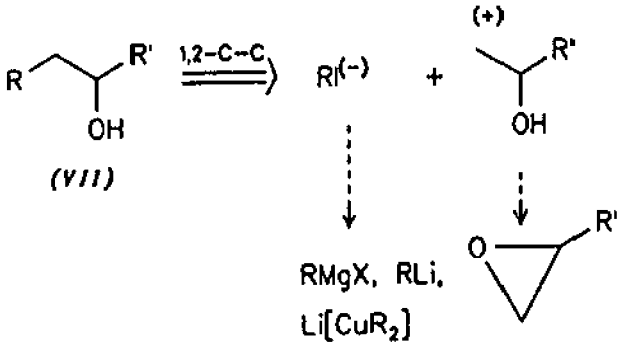



SCHÉMA 7.6

Citronelol *(VIII)* je terpenický alkohol obsažený v růžové a geraniové silici. Antitetickou analýzou jeho molekuly se postupně dospěje až k dostupnému methylheptenonu *(IX)* (str. ).

**Analýza:**

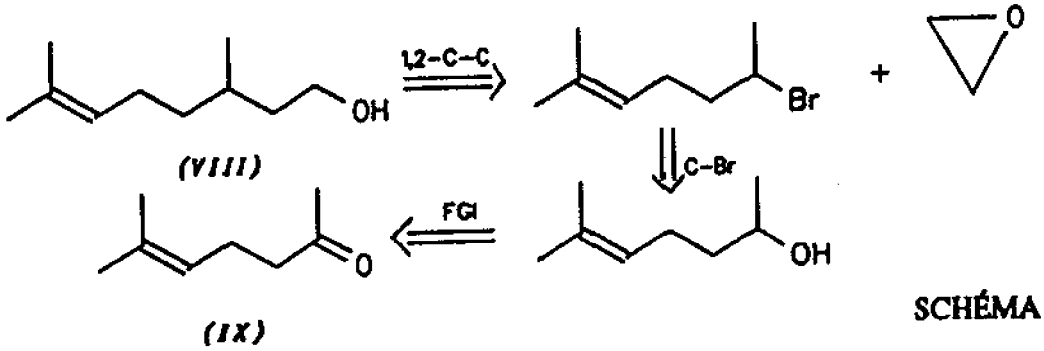



SCHÉMA 7.7

**Syntéza:**

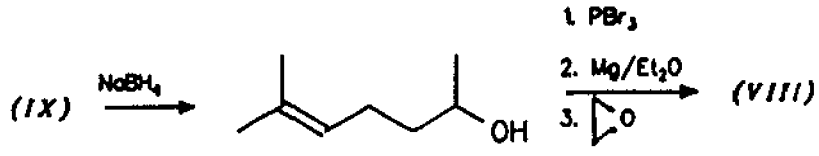
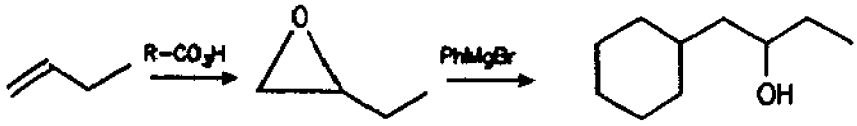



SCHÉMA 7.8

Alkyloxirany jsou atakovány karbanionty na méně substituovaném uhlíku. Je tomu tak i v případě 1,2-epoxybutanu, meziproduktu výroby 1-fenyl-2-butanolu *(X)*,

používaného ve výrobě parfémů:




(X)

SCHÉMA 7.9

Lithiumdialkylkupráty reagují s řadou organických substrátů, jejichž reaktivita klesá v tomto pořadí: RCOCl > RCH=O > ROTs ~ R–  > $RCH_2I$ > RCOR > > RCOOR' > RCN. Rozdílná reaktivita oxiranového kruhu ve srovnání s karbonylovou skupinou je patrná z reakce 11,12-epoxy-2-dodekanonu s lithiumdimethylkuprátem:

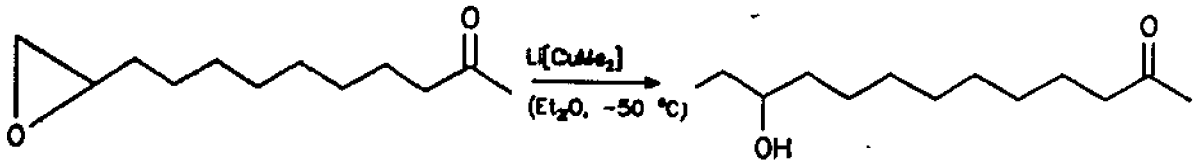
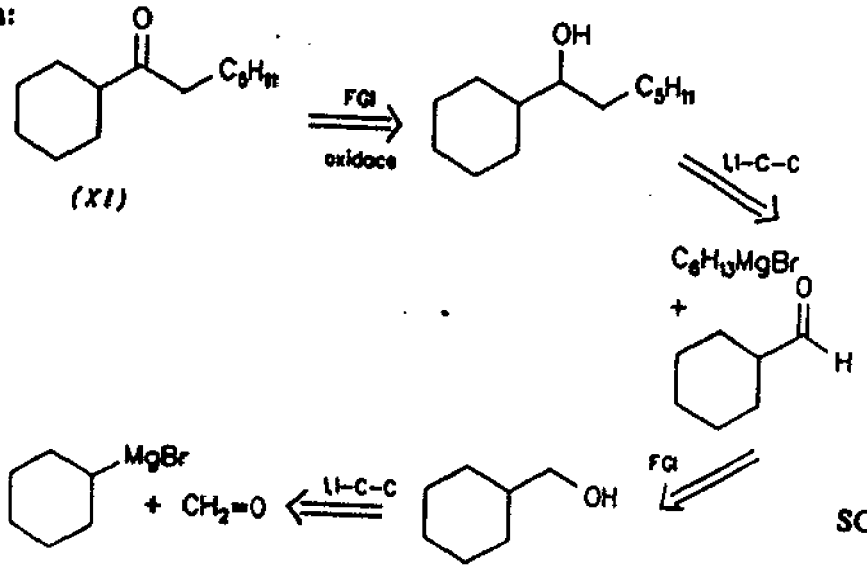



SCHÉMA 7.10

Primární a sekundární alkoholy připravené adicí karbaniontů na aldehydy nebo oxirany mohou být oxidací převedeny na karbonylové sloučeniny. Antitetická analýza takových cílových molekul potom začíná transformací FGI, kterou se nejprve převedou na odpovídající alkoholy, a ty jsou pak dále transformovány rozpojením vazeb "1,1-C–C" nebo "1,2-C–C".

Ukázkou může být návrh syntézy cyklohexylketonu *(XI)*.

**Analýza:**




(XI)

SCHÉMA 7.11

**Syntéza:**

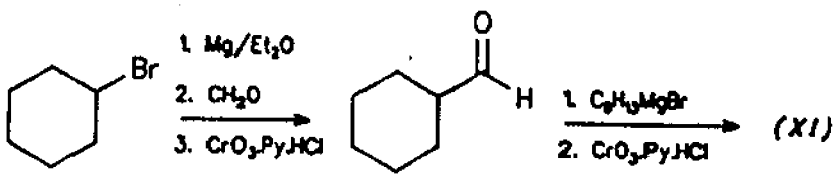



SCHÉMA 7.12

Dalším příkladem je návrh syntézy 3-methylpentanové kyseliny *(XII)*, jejíž antiteze zahrnuje transformace FGI a rozpojení vazeb "1,2-C–C".

**Analýza:**

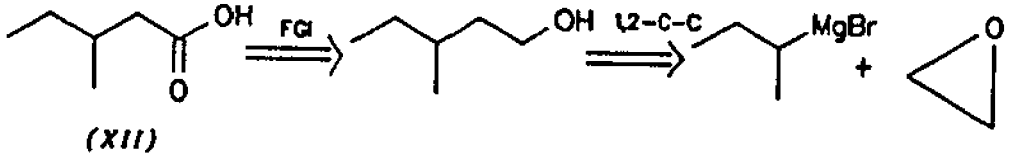



SCHÉMA 7.13

**Syntéza:**

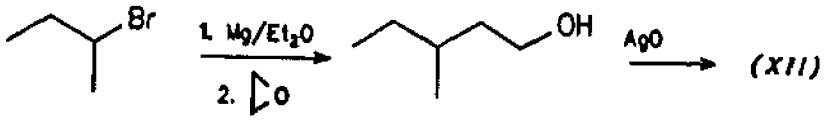


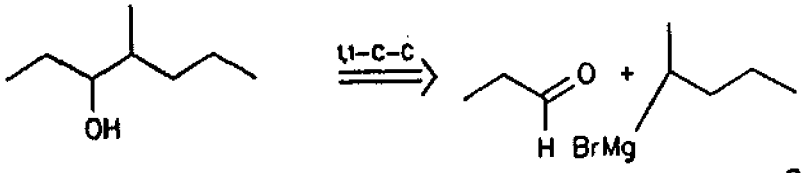

SCHÉMA 7.14

Většina činidel používaných k oxidaci alkoholů na aldehydy a ketony je založena na sloučeninách $Cr^{VI}$. Jsou to např. roztok dichromanu sodného v kyselině sírové, roztok oxidu chromového ve směsi kyseliny sírové a acetonu (*Jonesovo činidlo*) nebo v pyridinu (*Collinsovo činidlo*), koordinační sloučeniny typu $CrO_3$.Py.HCl (PCC) a $2Py.H^+Cr_2O_7^{2-}$.

Na příkladech antiteze molekul alkoholů lze uvést obecně platné zásady uplatňované při výběru správných vazeb C–C k rozpojení. Z řady možností se volí taková vazba C–C, jejímž rozpojením se docílí největšího zjednodušení a dospěje se k nejjednodušším reagentům. Za tím účelem se rozpojují vazby C–C uprostřed molekuly nebo v místech největšího rozvětvení uhlíkového řetězce.

Oba tyto požadavky jsou splněny při transformaci 4-methyl-3-heptanolu *(XIII)*, který je další složkou feromonu brouka *Scolytus multistriatus*.

**Analýza:**




*(XIII)*

SCHÉMA 7.15

**Syntéza:**

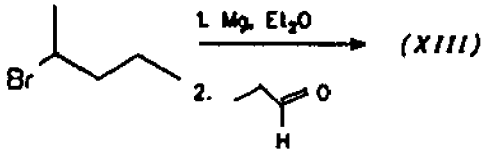



SCHÉMA 7.16

V případě syntézy symetrických molekul se nevyskytuje problém selektivity, a proto se doporučuje využít symetrie i při jejich transformaci. Vhodným příkladem je molekula tetrafenyl-tetrahydrofuranu *(XIV)*.

**Analýza:**

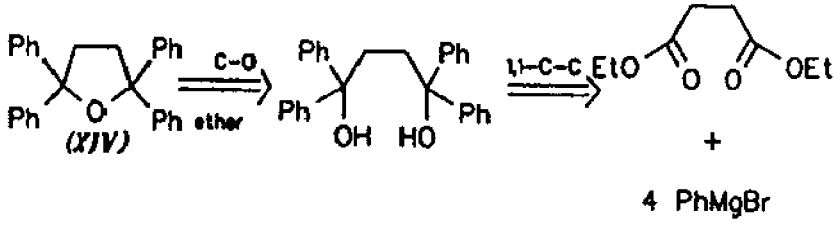



SCHÉMA 7.17

**Syntéza:**

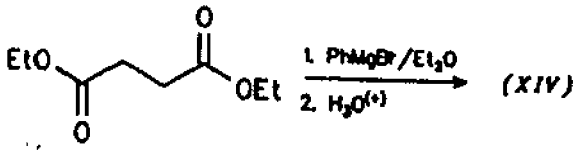
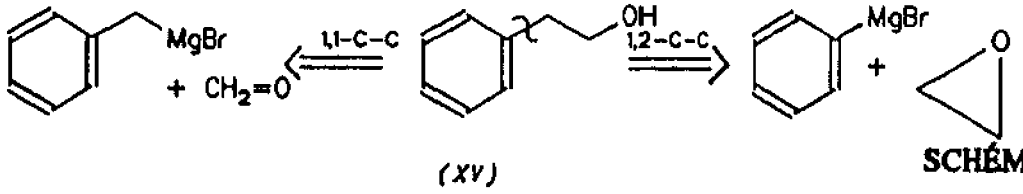



SCHÉMA 7.18

Požadavek maximálního výtěžku cílových molekul lze obtížně zajistit už ve stadiu jejich antiteze. Zpravidla se vypracovává několik alternativních variant syntézy, které se ověřují v laboratoři, nebo se vychází z analogických reakcí popsaných v literatuře. Antitezí molekuly 2-fenylethanolu *(XV)* se dospěje rozpojením "1,1-C–C" a "1,2-C–C" vazeb ke dvěma způsobům jeho syntézy, a oba se zdají být reálné (schéma 7.19). Ve skutečnosti vede k cílové molekule *(XV)* jen reakce fenylmagnesiumbromidu s ethylenoxidem (schéma 7.20).

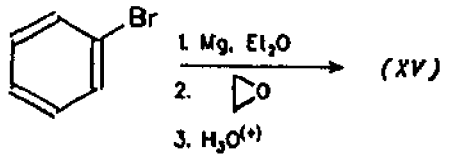
**Analýza:**




*(XV)*

SCHÉMA 7.19

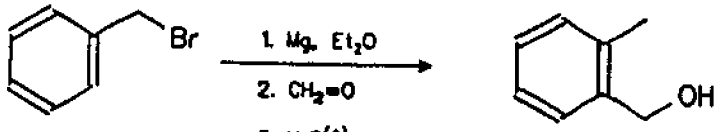
**Syntéza:**




*(XV)*

SCHÉMA 7.20

Reakcí benzylmagnesiumbromidu s formaldehydem vzniká izomerní 2-methylbenzylalkohol *(XIV)*:



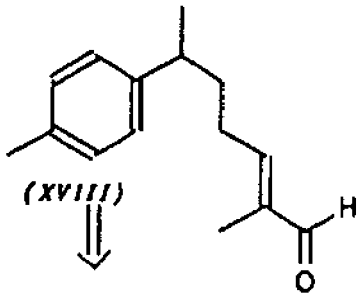

*(XVI)*

SCHÉMA 7.21

Konečným cílem všech transformací cílové molekuly je dospět k dostupným nebo alespoň snadno připravitelným sloučeninám. Z tohoto hlediska je také nutné vybírat vhodné vazby pro rozpojení.

Jako příklad lze uvést návrh syntézy aldehydu *(XVII)*, meziproduktu při syntéze přírodní látky nuciferolu *(XVIII)*. I při zásadě rozpojení vazeb v místě největšího větvení se nabízejí dva postupy (schéma 7.22*a*, *b*). Z nich se reálnější jeví syntéza vyplývající z antiteze ad *b)*, protože brompropanal *(XXI)* lze snadno připravit adicí bromovodíku na akrolein a současně lze ochránit formylovou skupinu, aby bylo možno připravit odpovídající organohořečnatou sloučeninu *(XXIII)*, která jednoznačně reakcí s 4-methylacetofenonem *(XXII)* poskytne hydroxyaldehyd *(XVII)*. Při reakci eduktů získaných z antiteze ad *a)* nelze zabezpečit chemoselektivní průběh adice organokovové sloučeniny připravené ze 4-bromtoluenu *(XIX)* na 4-oxopentanal *(XX)*.

**Analýza:**




*(XVIII)*

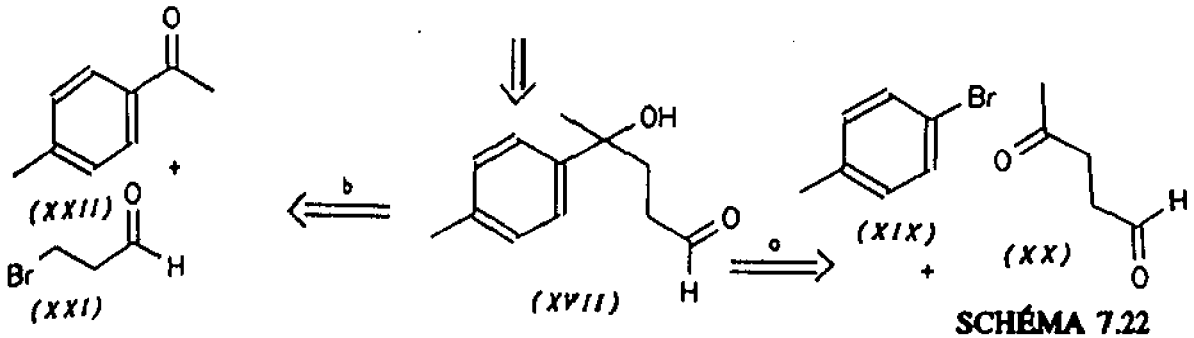


SCHÉMA 7.22

**Syntéza:**

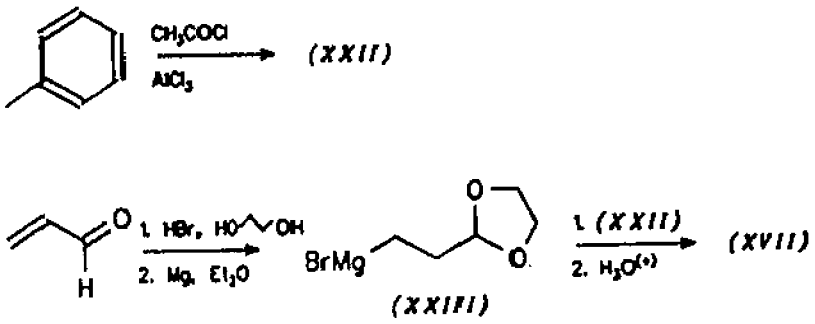


SCHÉMA 7.23

Při dosavadních transformacích vazeb C–X, C–C a funkčních skupin byly uplatňovány zásady umožňující návrh co nejkratší syntézy cílové molekuly. Lze je shrnout do těchto bodů:

*1.* Provádět transformace odpovídající známým a spolehlivým reakcím.

*2.* Antitezi začínat rozpojením vazeb C–X především v derivátech kyselin (RCOX) a při dvouskupinových rozpojeních.

*3.* Rozpojování vazeb C–C provádět v souladu s funkčními skupinami tak, aby se docílilo maximálního zjednodušení. Proto se doporučuje rozpojovat vazby uprostřed molekuly, v místech největšího větvení a vazby mezi cyklem a uhlíkovým řetězcem. Je účelné využít symetrii, pokud v molekule existuje.

*4.* Rozpojení vazby volit tak, aby odpovídalo reakci poskytující maximální výtěžek požadovaného produktu.

*5.* Transformace provádět tak dlouho, dokud se nezískají snadno dostupné nebo syntetizovatelné reagenty.

α-Uhlíkové atomy v alifatických aminech se nacházejí ve stejném oxidačním stupni jako uhlíkové atomy v alkoholech (tab. 4.4). Rozpojením vazby "1,1-C–C" v molekulách aminů se získají alkylační a-syntony a donorové $d^1$-syntony. Synteticky ekvivalentní reagenty aminomethylových $d^1$-syntonů jsou nitroalkany, z nichž nejdostupnější jsou nitromethan a 2-nitropropan:

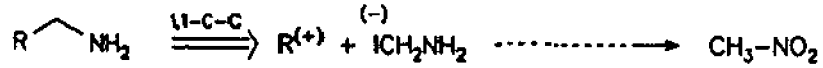


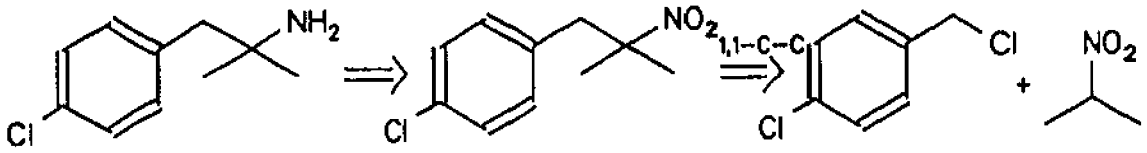
SCHÉMA 7.24

Nitroalkany velmi snadno enolizují už působením vodných roztoků alkalických hydroxidů, přitom však nereagují jako elektrofilní činidla. Na rozdíl od karbonylových sloučenin nereagují navzájem ve smyslu kondenzačních reakcí. Je tomu tak proto, že nitroskupina silně stabilizuje karbanionty a její stabilizační efekt se vyrovná efektu alespoň dvou alkoxykarbonylových skupin, avšak na rozdíl od nich nepodléhá ataku nukleofilními činidly.

Antiteze molekul aminů začíná transformací FGI a po ní následuje rozpojení vazeb "1,1-C–C". Ve směru syntézy se provádí alkylace nitroalkanů alkylhalogenidy; reakce je zvlášť vhodná pro syntézu terc. alkylaminů.

Zmíněné postupy retrosyntézy a syntézy jsou ukázány na příkladu návrhu syntézy chlorfenterminu *(XXIV)*, který se používá jako léčivo potlačující chuť k jídlu.

**Analýza:**




*(XXIV)* *(XXV)*

SCHÉMA 7.25

**Syntéza:**

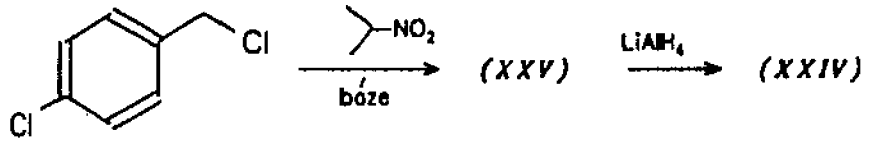



SCHÉMA 7.26

Redukce nitroalkanů na amin se provádí katalytickou hydrogenací nebo tetrahydridohlinitanem lithným. Aldehydy a ketony kondenzují s nitroalkany a vznikají nitroalkeny, které mohou být v jednom stupni převedeny na nasycené primární nebo sekundární alkylaminy redukcí tetrahydridohlinitanem lithným nebo dihydridobis(2-methoxyethoxy)hlinitanem sodným (*Synhydrid*):

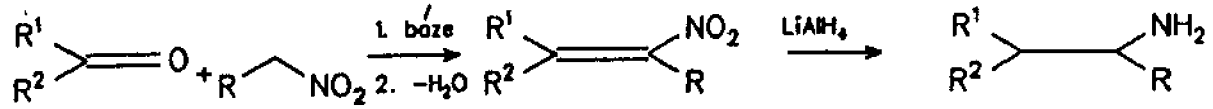
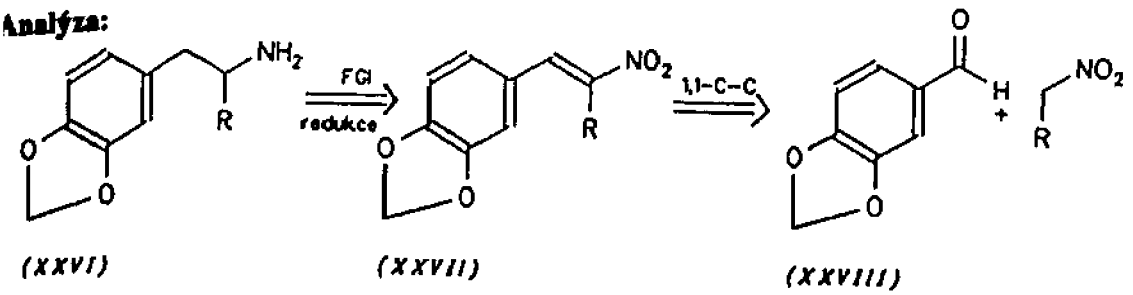



SCHÉMA 7.27

Antiteze molekul aminů začíná transformací FGI, po níž následuje rozpojení vazby "1,1-C–C", jak je patrné z návrhu syntézy arylalkylaminů *(XXVI)*. 2-Arylalkylaminy jsou výchozími sloučeninami pro přípravu derivátů isochinolinu.

**Analýza:**




*(XXVI)* *(XXVII)* *(XXVIII)*

**SCHÉMA 7.28**

**Syntéza:**

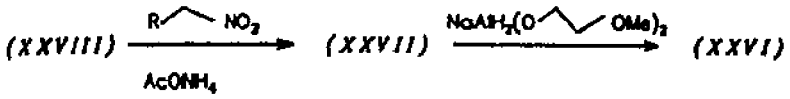



**SCHÉMA 7.29**

# 8 Jednoskupinová rozpojení vazeb C–C. Karbonylové sloučeniny

Metody přípravy karbonylových sloučenin založené na oxidaci alkoholů lze považovat za "nepřímé" syntézy; při antitezi se nejprve převádějí transformací FGI na alkoholy, které jsou potom rozpojovány na vazbách C–C.

K "přímým" metodám jejich syntézy dospíváme tehdy, jestliže se při antitezi rozpojují vazby C–C v cílových molekulách karbonylových sloučenin *(I)*. Rozpojení "1,1-C–C" vede ke dvěma párům syntonů: *a)* acylovému $a^1$-syntonu *(II)* a alkylačnímu d-syntonu, nebo *b)* acylovému $d^1$-syntonu *(III)* a alkylačnímu a-syntonu:

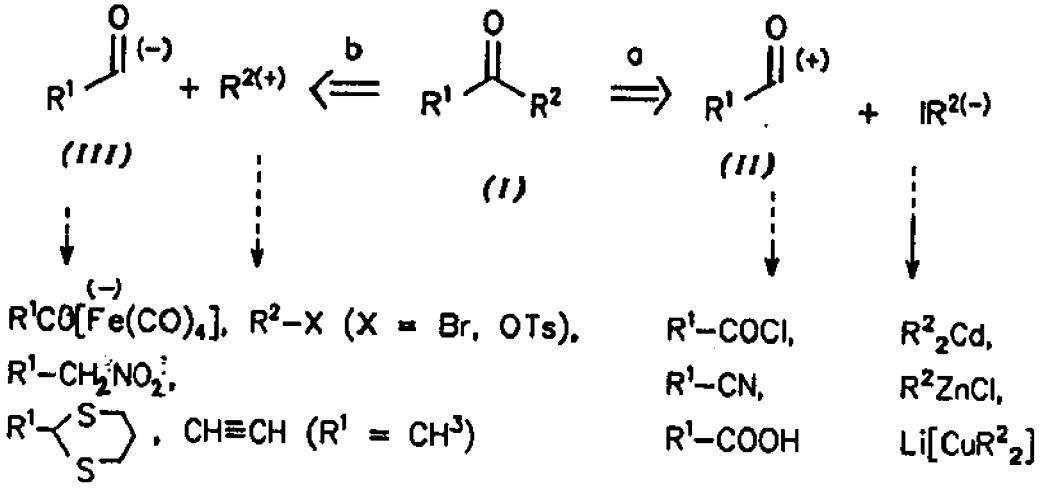



SCHÉMA 8.1

Samostatnou skupinu karbonylových sloučenin tvoří aromatické aldehydy a ketony *(IV)*. Antiteze jejich molekul je relativně jednoduchá a jednoznačná; začíná se rozpojením vazby C–C mezi aromatickým jádrem a uhlíkem karbonylové skupiny:

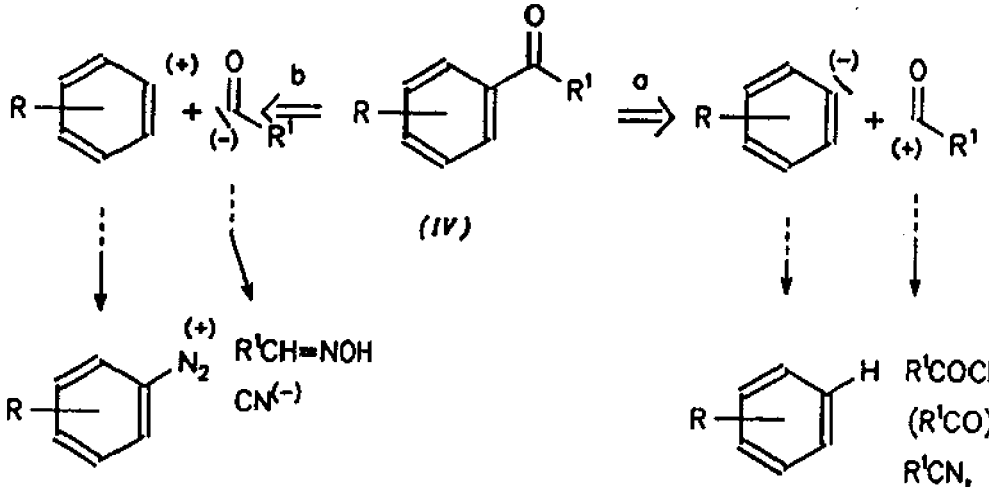



SCHÉMA 8.2

Transformaci ad *a)*, při které vzniká aromatický d-synton a acylační $a^1$-synton, odpovídá ve směru syntézy elektrofilní aromatická substituce - acylace, formylace, resp. chlormethylace. Reagenty d-syntonu jsou dostatečně nukleofilní aromatické a heteroaromatické substráty, jako např. benzen, naftalen, anthracen, furan, thiofen, pyrrol a takové deriváty benzenu, u kterých je aromatické jádro aktivováno elektrondonorovými substituenty I. třídy.

Deriváty aromátů nesoucí na jádře elektronakceptorové substituenty II. třídy jsou při uvedených acylačních a formylačních reakcích nereaktivní; nitrobenzen se např. používá jako rozpouštědlo při Friedelových–Craftsových acylacích.

Pro syntézu aromatických ketonů se jako reagenty $a^1$-syntonu používají nejčastěji chloridy a anhydridy alkanových kyselin. Reakce je katalyzována Lewisovými kyselinami, z nichž bezvodý chlorid hlinitý je nejdostupnější a nejúčinnější. Pracuje se zpravidla v roztocích sirouhlíku nebo v přebytku aromatického uhlovodíku. Na rozdíl od analogicky prováděné alkylace nedochází k polyacylaci, protože zavedením acylové skupiny na aromatické jádro se sníží jeho reaktivita; dále acylový karbokation nepodléhá izomeraci jako kation alkylový a této skutečnosti se využívá k "nepřímému" zavedení alkylové skupiny jednoznačné struktury na aromatické jádro.

Jako příklad lze uvést syntézu isobutylbenzenu; alkylace benzenu isobutylchloridem vede ke směsi terc. butylbenzenu a 1,4-diterc.butylbenzenu. Je proto výhodnější provést acylaci benzenu isobutyrylchloridem a vzniklý isopropylfenylketon redukovat na isobutylbenzen:

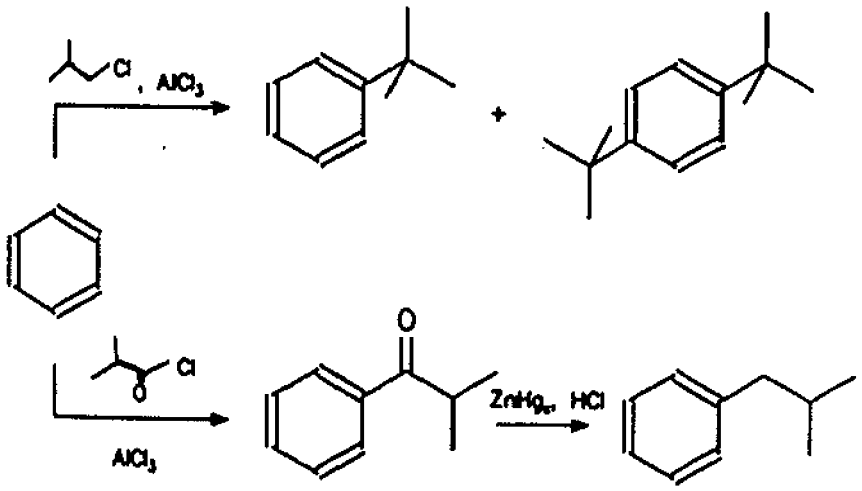
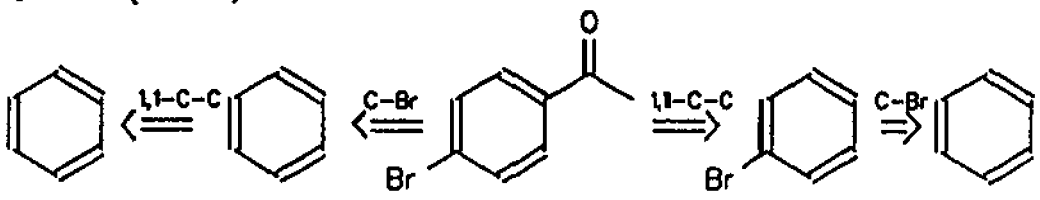



SCHÉMA 8.3

Při antitezi molekul aromatických ketonů se nesmí opomenout *meta*-orientující a dezaktivující vliv acylové skupiny. Teprve potom se zvolí správný sled reakcí a vhodné reakční podmínky, jak je patrné z uvedené syntézy 4-bromacetofenonu *(V)*. Pouze reakce brombenzenu s acetylchloridem vede k cílové molekule *(V)* (schéma

8.4); bromací acetofenonu v přítomnosti ekvivalentu chloridu hlinitého vzniká 3-bromacetofenon, bromace prováděná pouze v kyselině octové poskytuje 4-brom-fenacylbromid (str. 70).

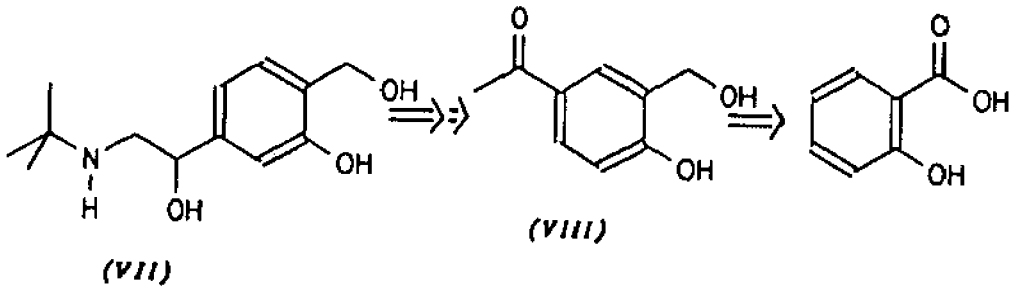



*(V)*

SCHÉMA 8.4

Dezaktivující vliv substituentu II. třídy je překonán současnou přítomností substituentu I. třídy do té míry, že lze uskutečnot i elektrofilní acylace. Pro syntézu aminoalkoholu *(VII)*, používaného jako léčivo, bylo nutné připravit 5-acetylsalicylovou kyselinu *(VIII)*; antitezí této kyseliny se dospěje k acetylchloridu a ke kyselině salicylové. Vlastní syntéza je ve skutečnosti jednodušší, postačí provést přesmyk komerčně dostupného acylpyrinu katalyzovaný chloridem hlinitým.

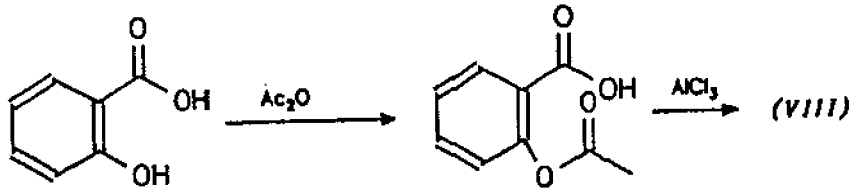
**Analýza:**




*(VII)* *(VIII)*

SCHÉMA 8.5

**Syntéza:**




*(VIII)*

SCHÉMA 8.6

Chlorid kyseliny mravenčí je nestálý, a připravuje se proto in situ uváděním směsi oxidu uhelnatého a chlorovodíku do reakční směsi aromatického uhlovodíku a chloridu hlinitého.

Za nepřímou metodu formylace lze považovat reakci aromatické sloučeniny se směsí kyanovodíku, chlorovodíku a chloridu zinečnatého:

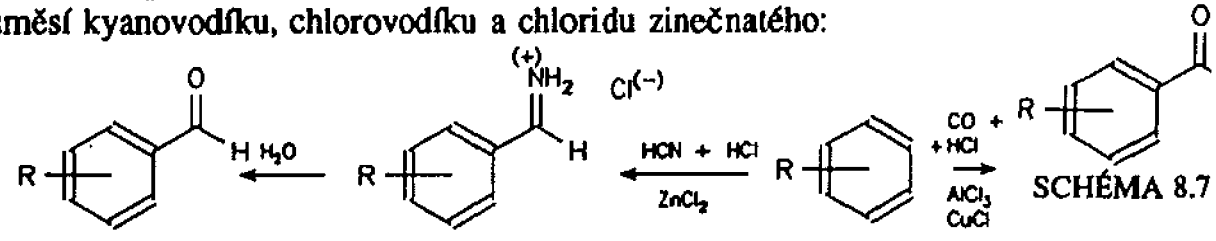



SCHÉMA 8.7

Relativně snadno dostupnými reagenty pro formylační a¹-synton jsou chlormethylendialkyliminiové soli, které se připravují in situ reakcí N,N-dimethylformamidu nebo N-methylformanilidu s halogenidy minerálních kyselin ($SOCl_2$, $COCl_2$ a $POCl_3$); reakce je známa pod označením *Vilsmeierova–Haackova reakce*:

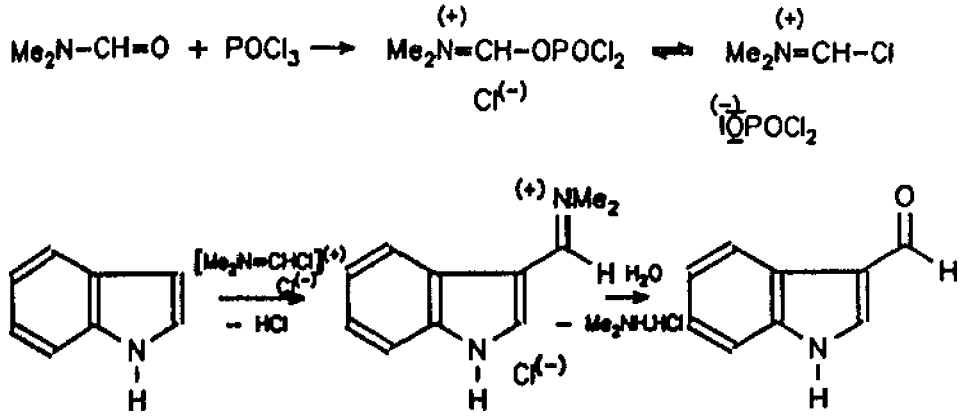
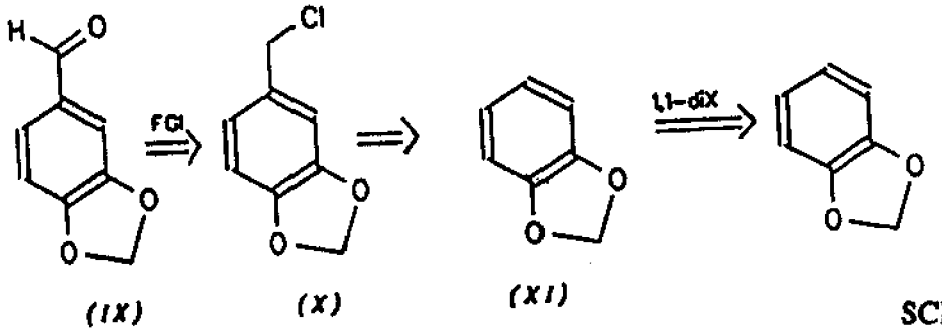


SCHÉMA 8.8

Spolehlivou "nepřímou" metodou přípravy aromatických aldehydů je oxidace odpovídajících chlormethylderiválů, které se připravují chlormethylací, tj. reakcí reaktivního aromatického substrátu se směsí formaldehydu (paraformaldehydu), chlorovodíku a chloridu zinečnatého. Antiteze molekuly aldehydu začíná transformací FGI, protože chlormethylová skupina je v nižším oxidačním stupni než skupina formylová. Uvedeným způsobem byl syntetizován piperonal *(IX)*, používaný ve výrobě parfémů. Selektivní oxidace chlormethylové skupiny se provádí hexamethylentetraminem; vlastním oxidačním činidlem je formaldehydimin, který se redukuje na methylamin.

**Analýza:**



*(IX)* *(X)* *(XI)*

SCHÉMA 8.9

**Syntéza:**

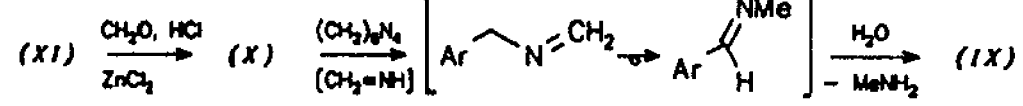


SCHÉMA 8.10

Také při syntéze aromatických aldehydů a ketonů lze využít reakcí diazoniových solí (reagentů a-syntonů) s oximy aldehydů (reagenty $d^1$-syntonů), prováděných v tlumivém roztoku a v přítomnosti $Cu^I$-solí; vznikají odpovídající oximy, které hydrolýzou poskytují karbonylové sloučeniny:

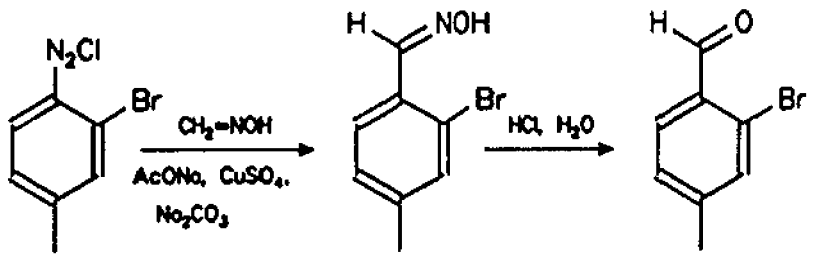



SCHÉMA 8.11

Mnohem větší syntetický význam diazoniových solí spočívá v jejich přeměně na nitrily a posléze na aromatické kyseliny s přesně lokalizovanou karboxylovou skupinou.

Příkladem může být návrh syntézy kyseliny *(XII)*. Antitezí její molekuly se dospěje k bifenylu.

**Analýza:**

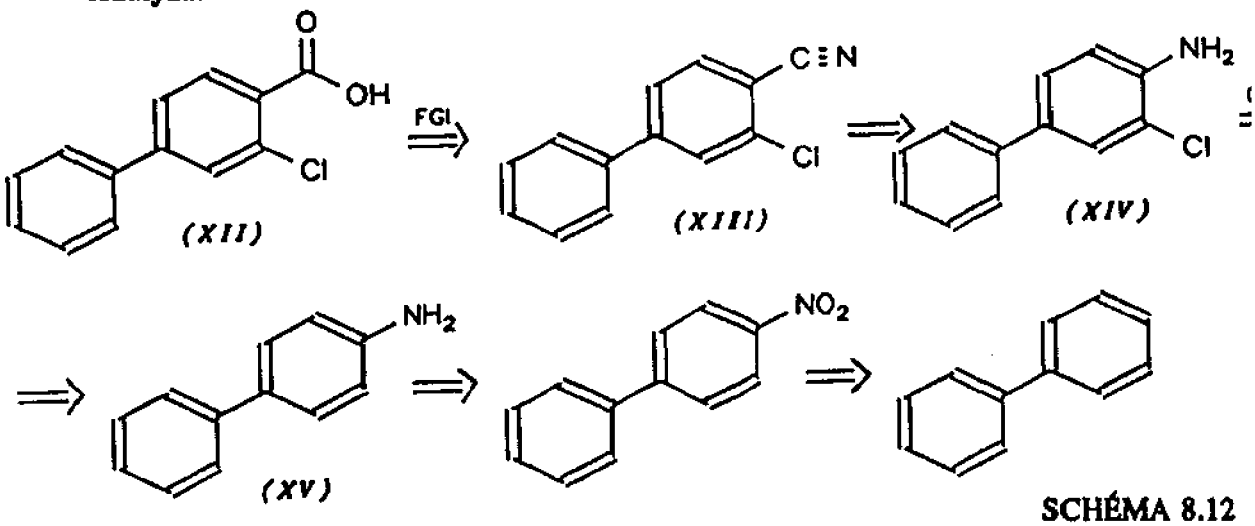



SCHÉMA 8.12

**Syntéza:**

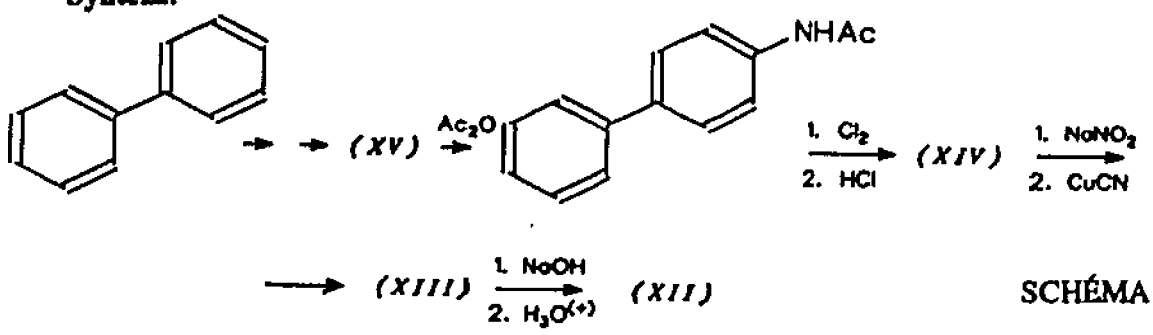



SCHÉMA 8.13

Pro syntézu alifatických ketonů nelze použít halogenidy a estery kyselin jako reagenty acylových $a^1$-syntonů. Jejich reakce s organohořečnatými a s organolithnými sloučeninami se nezastaví na oxidačním stupni ketonů, které jsou reaktivnější než estery. Proto reakce pokračuje až do stadia alkoholů (str. 75):

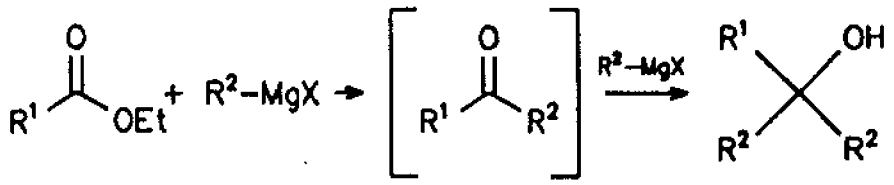


SCHÉMA 8.14

Tato skutečnost se "obchází" dvěma základními přístupy. První je založen na aplikaci méně reaktivních organokademnatých sloučenin, které nereagují s ketonem, reagují však s reaktivnějším acylhalogenidem. Připraví se reakcí organohořečnatých nebo organolithných sloučenin s kademnatými solemi podle rovnice:

$$2\ RMgCl + CdCl_2 \rightarrow R_2Cd + 2\ MgCl_2$$

Uvedený postup byl použit např. pro syntézu (+)-6-methyl-3-oktanonu *(XVI)*, který je poplachovým feromonem mravenců. Syntéza vychází z opticky aktivní kyseliny *(XVIII)*.

**Analýza:**

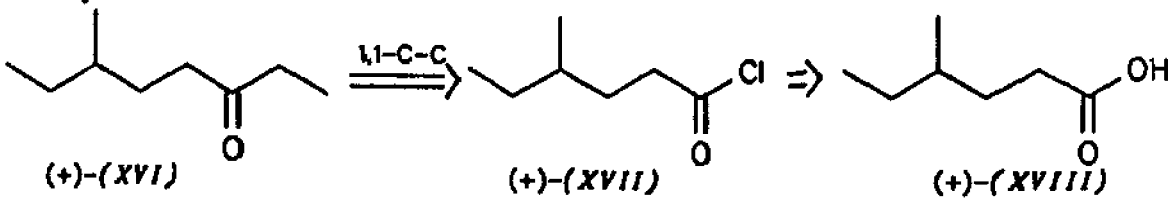


SCHÉMA 8.15

**Syntéza:**

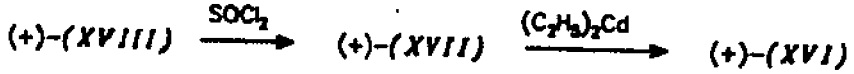


SCHÉMA 8.16

Analogicky se pro reakci s chloridy kyselin používají organozinečnaté reagenty:

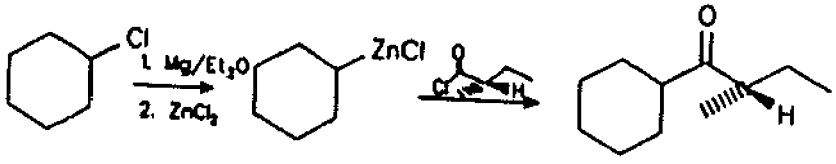


SCHÉMA 8.17

nebo lithiumdialkyl- nebo lithiumdiarylkupráty:

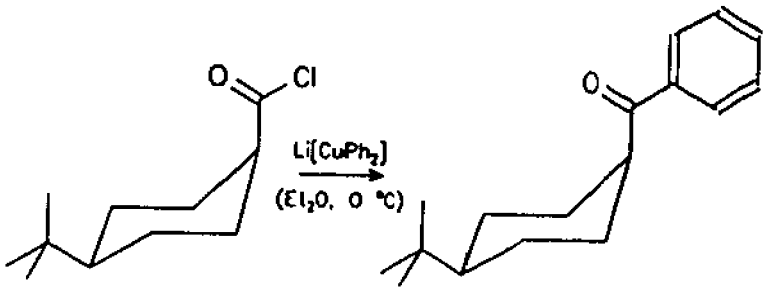



SCHÉMA 8.18

Druhý přístup spočívá v použití derivátů kyselin, které reakcí s Grignardovými činidly neposkytují ketony. Jsou to např. nitrily kyselin, jež vytvářejí odpovídající magnesiumimidy a ty po hydrolýze vodou přecházejí na ketony:

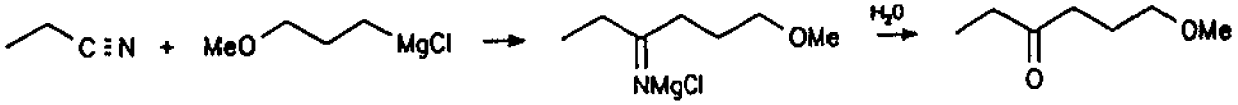



SCHÉMA 8.19

Lithiumkarboxyláty nereagují s organohořečnatými sloučeninami, reagují však s organolithnými sloučeninami a poskytují stabilní geminální dioláty, které po hydrolýze vodou přecházejí na ketony:

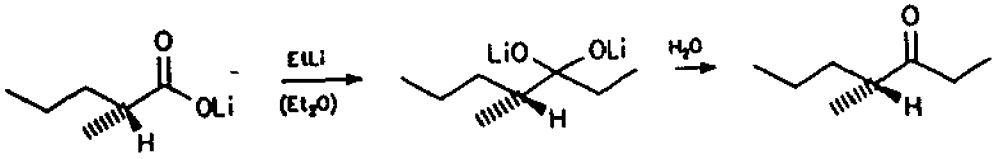



SCHÉMA 8.20

Druhý způsob rozpojení "1,1-C–C" v molekulách ketonů vede k acylovému $d^1$-syntonu *(III)* a alkylačnímu a-syntonu. Synteticky ekvivalentními činidly $d^1$-syntonu jsou mj. nitroalkany (schéma 8.1). Alkylací nitromethanu vznikají relativně snadno 1-nitroalkany, které mohou být převáděny na 2-nitroalkany další alkylací nebo kondenzací s aldehydy a redukcí vzniklých nitroalkanů tetrahydroboritanem sodným. Primární a sekundární nitroalkany poskytují účinkem hydroxidu sodného sodnou sůl odpovídající acinitroformy, která působením silné minerální kyseliny přechází na aldehyd či keton za současného vzniku oxidu dusného. Redox-přeměnu uvedených nitroalkanů na aldehyd či keton lze uskutečnit také účinkem chloridu titanitého. Pracuje se s ním za mírnějších reakčních podmínek a získávají se vyšší výtěžky karbonylových sloučenin:

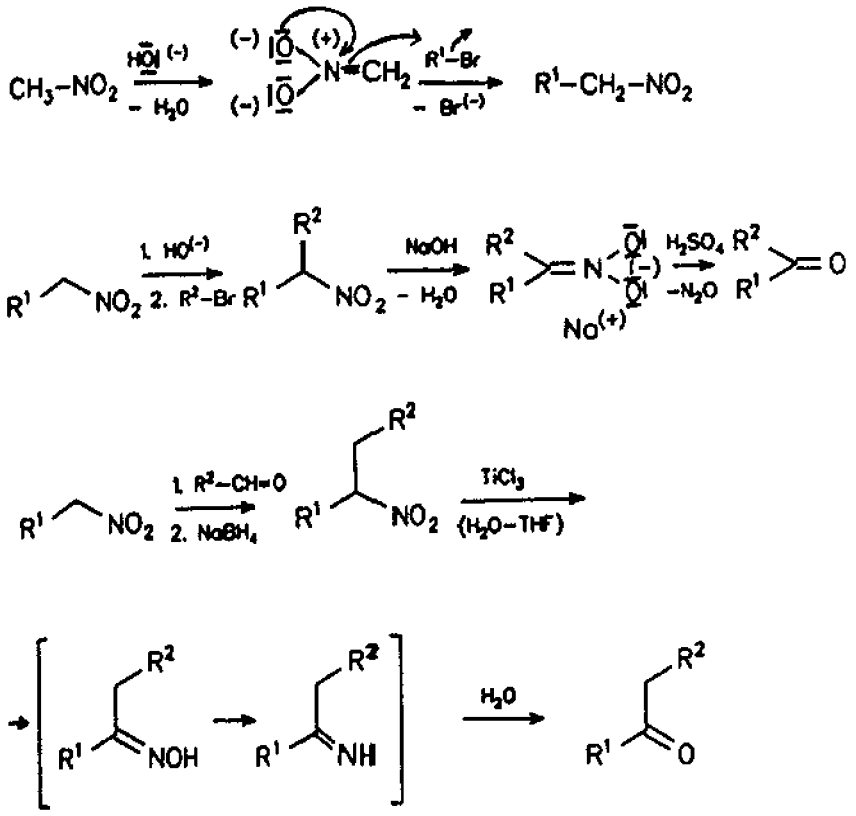


SCHÉMA 8.21

1-Alkiny se připravují alkylací acetylidového aniontu. Kyselou hydrolýzou lyzovanou $Hg^{2+}$-solemi přecházejí na alkylmethylketony. Proto je acetylidový n synteticky ekvivalentním syntonem aniontu acetylového.

Jako příklad lze uvést návrh syntézy 2-heptanonu *(XIX)*, který voní po karafiátu a používá se ýrobě parfémů.

**Analýza:**

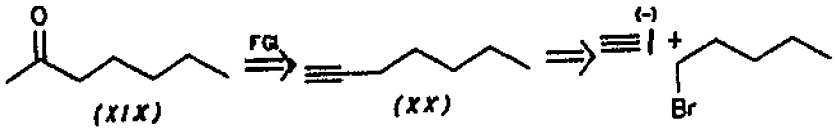


SCHÉMA 8.22

**Syntéza:**

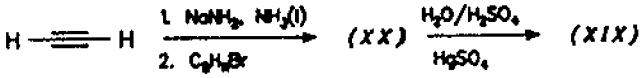


SCHÉMA 8.23

Lithium-2-alkyl-1,3-dithian-2-idy se získávají "přepólováním" aldehydů $a^1 \rightarrow d^1$. Mohou být alkylovány alkylhalogenidy na odpovídající 2,2-dialkyl-1,3-dithiany, které katalyzovanou hydrolýzou přecházejí na ketony:

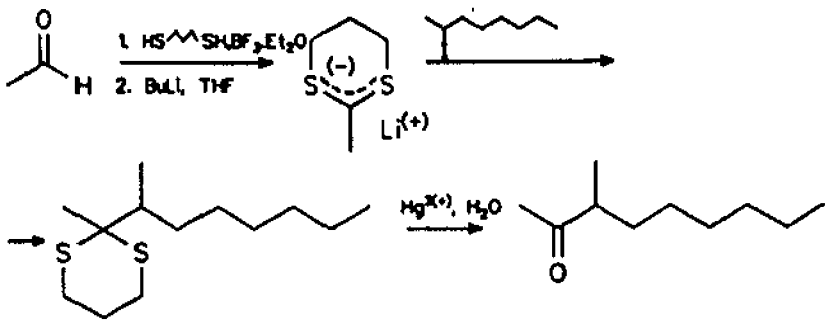


SCHÉMA 8.24

Průmyslová přeměna alkenů na aldehydy se nazývá *hydroformylace* a spočívá v reakci alkenů se směsí oxidu uhelnatého a vodíku v přítomnosti homogenních katalyzátorů složených z centrálního atomu Co, Rh, Ru a ligandů CO, $PR_3$:

$$Co(CO)_8 + H_2 \rightleftharpoons 2\ H\text{–}Co(CO)_4 \rightleftharpoons 2\ H\text{–}Co(CO)_3 + 2\ CO$$

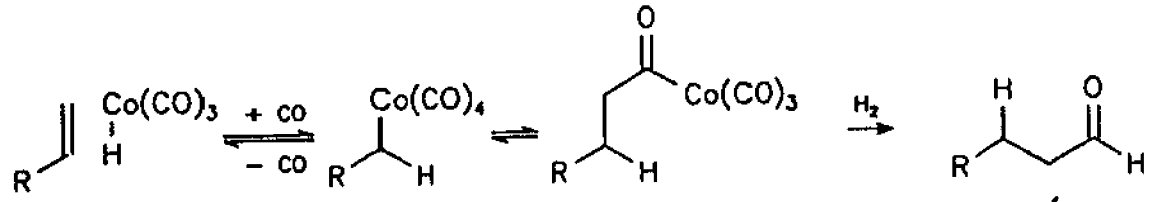


SCHÉMA 8.25

Laboratorní modifikace této reakce výhodně využívá nukleofility ligandů C=O v tetrakarbonylferridu sodném, který je komerčně dostupný; připravuje se reakcí pentakarbonylželeza s amalgamem sodíku podle rovnice:

$$Fe(CO)_5 + NaHg_x \xrightarrow{THF,\ N_2} Na_2Fe(CO)_4$$

Uvedené činidlo může být alkylováno nebo acylováno odpovídajícími halogenidy nebo anhydridy kyselin za vzniku nukleofilního acylového syntonu vázaného k $Fe^{-I}$. Vzniklá organokovová sloučenina poskytne *a)* protonizací aldehyd, *b)* reakcí s ethyljodidem alkylethylketon, *c)* reakcí s alkyljodidy nebo ethyltosyláty alkylmethylketon:

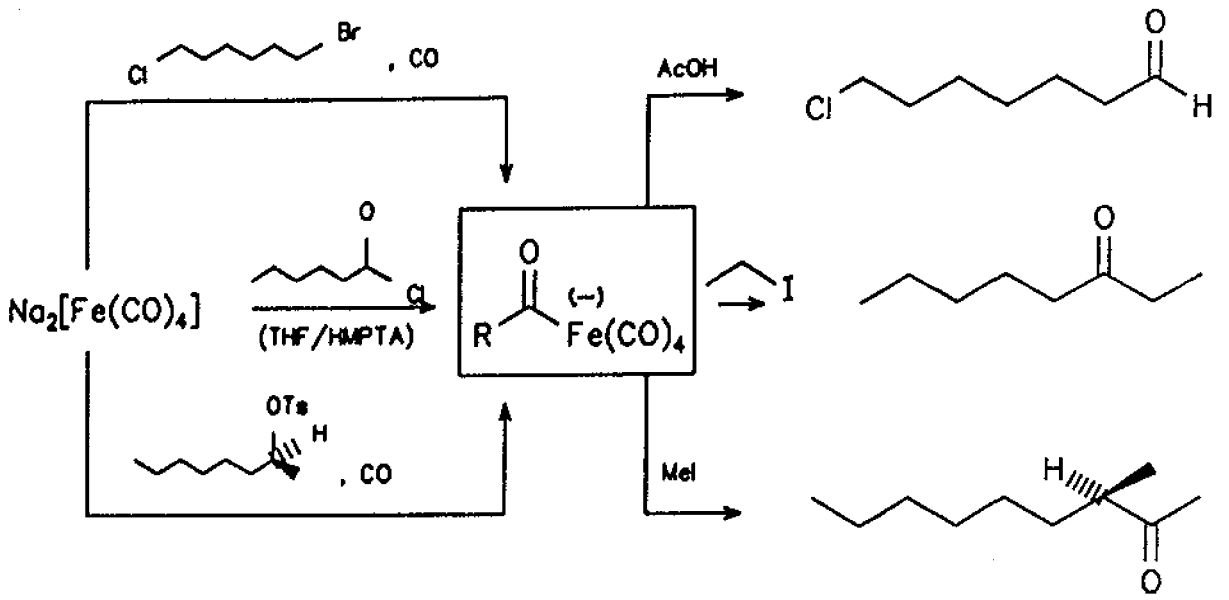


SCHÉMA 8.26

Molekuly kyselin *(XXI)* poskytnou transformací "1,1-C–C" dva páry syntonů:

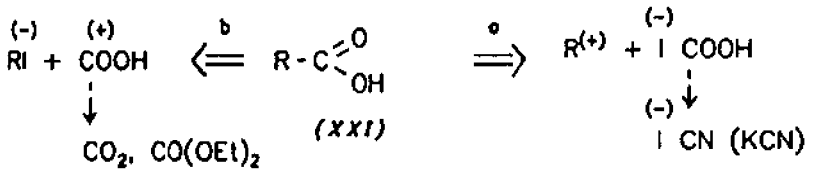


SCHÉMA 8.27

Rozpojení ad *a)* odpovídá ve směru syntézy reakce alkylhalogenidů s kyanidovým iontem. Tato tzv. nitrilová metoda je vhodná pro přípravu kyselin z reaktivních allyl-, benzyl- nebo alkylhalogenidů. Kyselou nebo alkalickou hydrolýzou nitrilů se připraví kyseliny, ethanolýzou vznikají odpovídající estery:

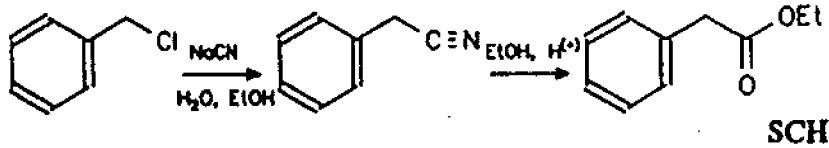


SCHÉMA 8.28

Molekuly kyselin *(XXI)*, u nichž R = terc. alkyl nebo aryl, jsou rozpojovány transformací ad *b)* (schéma 8.27), které ve směru syntézy odpovídá reakce organokovových sloučenin s oxidem uhličitým. Je tomu tak proto, že kyanidový ion reaguje s terc. alkylhalogenidy jako báze a způsobuje dehydrohalogenaci; arylhalogenidy jsou zase při nukleofilní substituci málo reaktivní:

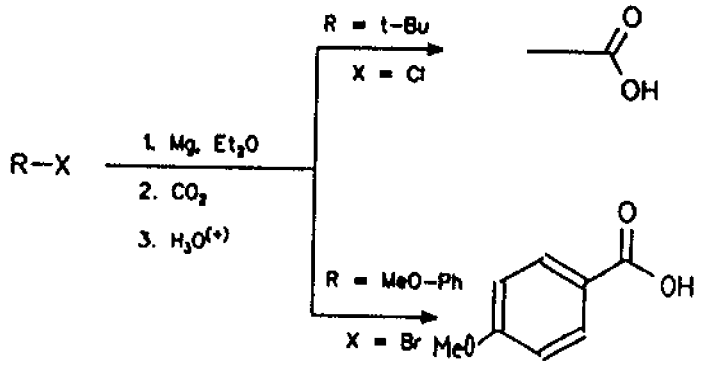



SCHÉMA 8.

Přeměna ketonů na nitrily kyselin zahrnuje formálně tři reakční stupně:

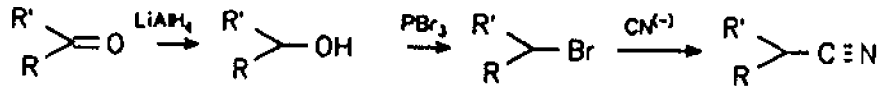



SCHÉMA 8.

V jednom stupni ji lze uskutečnit reakcí ketonů s *p*-toluensulfonylmethylis kyanidem (TosMIK), činidlem, které se připravuje z kyseliny *p*-toluensulfinov formaldehydu a formamidu:

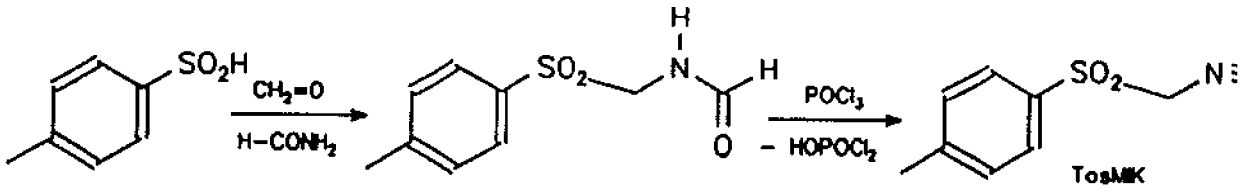



SCHÉMA 8.

Např. 2-adamantanon byl účinkem činidla TosMIK v jednom stupni přeměněn na adamantankarbonitril:

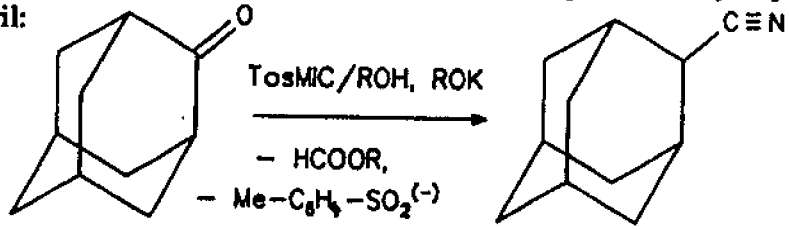



SCHÉMA 8.

Vlastní reakce zahrnuje 1,3-dipolární cykloadici aniontu činidla na karbonylovou skupinu a ved k přechodnému vzniku oxazolinového meziproduktu:

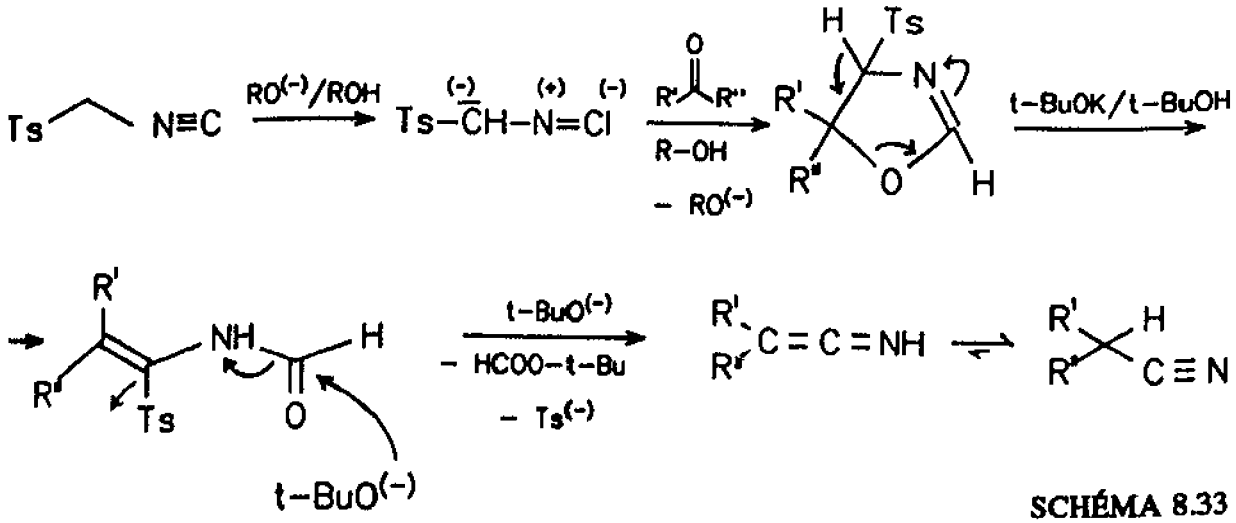
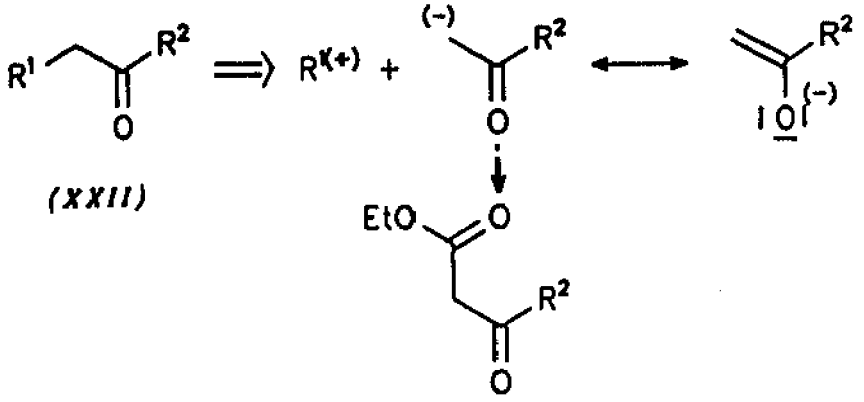


SCHÉMA 8.33

Rozpojení "1,2-C–C" v molekulách ketonů *(XXII)* odpovídá ve směru syntézy alkylace enolů nebo enolátových iontů alkylhalogenidy:



*(XXII)*

SCHÉMA 8.34

Alkylace ketonů však nastoluje problém "selektivní reakce jedné specifické části molekuly, a ne jiné", který se nazývá *regioselektivita.*

Problém regioselektivity alkylace odpadá u symetrických nebo jednoznačně enolizujících ketonů; v závislosti na reakčních podmínkách lze připravovat mono- nebo i dialkylované produkty, jak je patrné z alkylace cyklohexanonu:

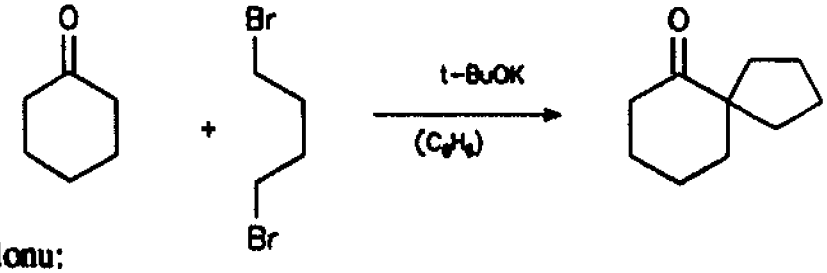


SCHÉMA 8.35

a 1-tetralonu:

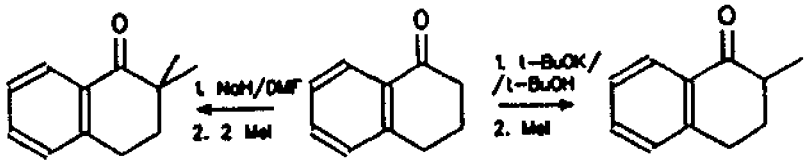


SCHÉMA 8.36

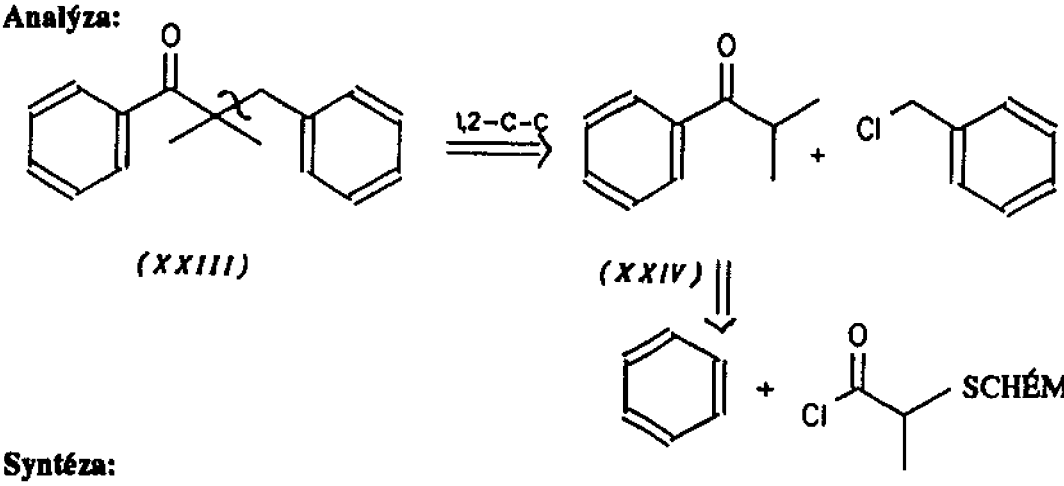
Vhodnými substráty pro monoalkylace jsou rovněž enaminy ketonů, zejména pyrrolidinové enaminy cyklopentanonu a cyklohexanonu (reagenty $d^1$-syntonů). Alkylace se provádějí alkylhalogenidy a probíhají za mírných reakčních podmínek; vzniklé iminiové soli přecházejí hydrolýzou na α-alkylované ketony:



SCHÉMA 8.37

Také při antitezi molekuly ketonu *(XXIII)* se dospěje k jednoznačně enolizujícímu isobutyrofenonu *(XXIV)*, který transformací "1,1-C–C" poskytne edukty - benzen a isobutyrylchlorid.

**Analýza:**



*(XXIII)* *(XXIV)*

SCHÉMA 8.38

**Syntéza:**

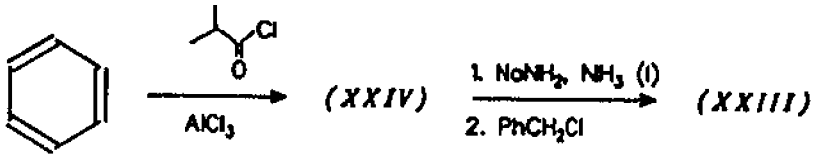


SCHÉMA 8.39

Obecně je však tato reakce nepoužitelná; produkt vzniký alkylací výchozího ketonu může být dále alkylován nebo může podléhat aldolizačním reakcím. Regioselektivní enolizace ketonů lze docílit volbou reakčních podmínek (kineticky a termodynamicky řízené enolizace). Jiný přístup spočívá v zavedení aktivujících skupin do molekuly substrátu, které na rozdíl od chránících skupin zvyšují reaktivitu atomu, na kterém jsou lokalizovány, a které, stejně jako chránící skupiny, musí být z produktu snadno odstranitelné. Pro selektivní alkylaci ketonů je to ethoxykarbony-

lová (obecně alkoxykarbonylová) skupina na α-uhlíkovém atomu v molekule výchozího ketonu. Její účinek spočívá ve schopnosti stabilizovat enolátový anion konjugací tak, že oxoester *(XXV)* může být působením ekvivalentu báze ($EtO^{(-)}$) zcela přeměněn na enolátový ion *(XXVI)*. Tím je také znemožněna reakce oxoesteru *(XXV)* s jeho enolátem *(XXVI)*. Alkalickou hydrolýzou alkylovaného produktu *(XXVII)* a následujícím okyselením vzniká 3-oxokyselina *(XXVIII)*, která dekarboxylací přechází na keton *(XXII)*:

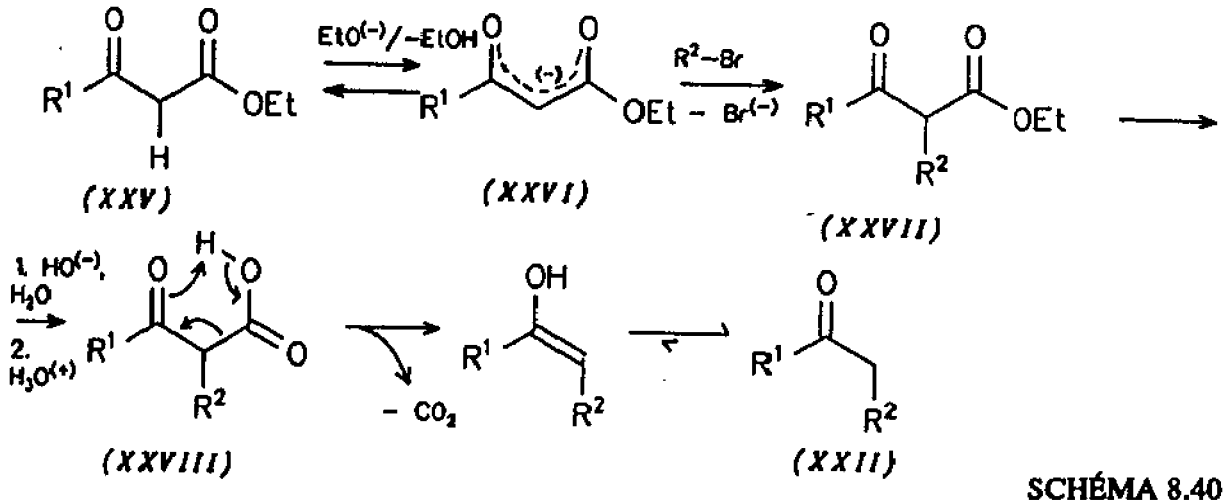



SCHÉMA 8.40

Nejdostupnějším 3-oxoesterem je ethylacetoacetát, který je syntetickým ekvivalentem acetonenolátu a používá se pro jednoznačnou syntézu methylketonů. Antiteze cílových molekul 2-alkanonů začíná proto transformací FGA (adice ethoxykarboxylové skupiny na α-uhlík), po níž následuje rozpojení "1,2-C–C"; alternativní antiteze vychází ze skutečnosti, že ethylacetoacetát je syntetickým ekvivalemtem acetonenolátu, a proto se v cílové molekule ketonu přímo rozpojuje vazba 1,2-C–C.

Obě možnosti jsou ukázány na návrhu syntézy 4-fenyl-2-butanonu *(XXIX)*, který voní po gardénii.

**Analýza:**

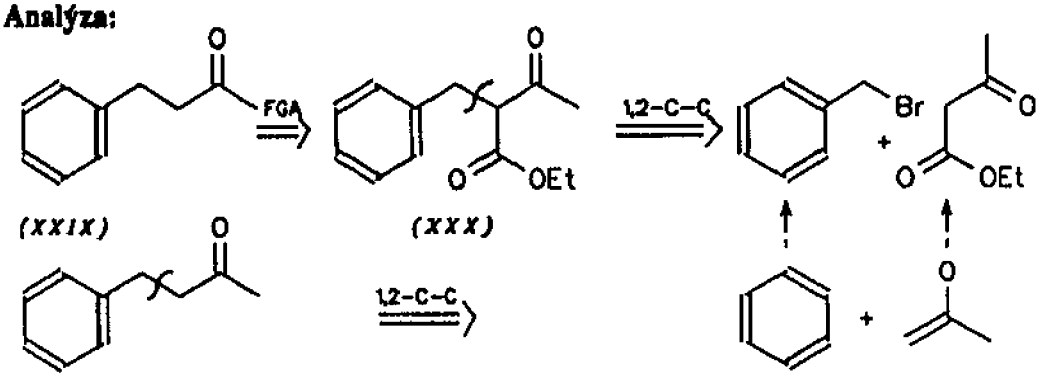



SCHÉMA 8.41

**Syntéza:**

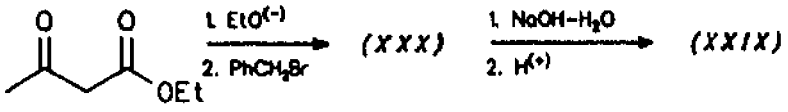



SCHÉMA 8.

Regioselektivní dvojnásobné alkylace ethylacetoacetátu lze využít k syntéz methylalkylketonů větvených na α-uhlíku. Molekula 3-benzyl-2-hexanonu *(XXX* poskytne při transformaci "1,2-C–C" 2-hexanon *(XXXII)* a benzylbromid. Reakcí ob komponent však neproběhne selektivní alkylace na methylenovém uhlíku. Proto nutné pokračovat v antitezi a dalším rozpojením "1,2-C–C" v hexanonu se dospě k ethylacetoacetátu - reagentu acenonenolátového syntonu:

**Analýza:**

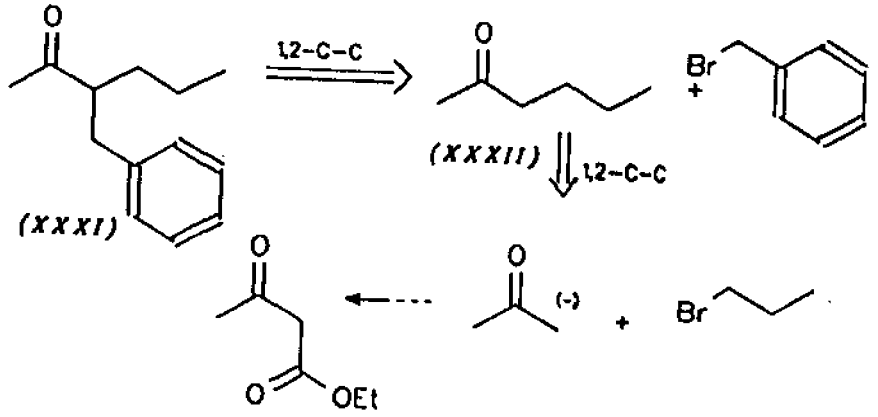



SCHÉMA 8.

**Syntéza:**

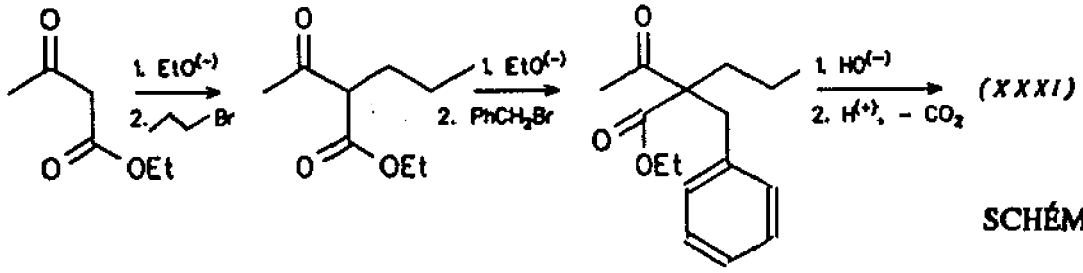



SCHÉMA 8.

Zatímco alkylace monoaniontů ethylacetoacetátu nastává výhradně methylenové skupině, v případě jeho dianiontu dochází k selektivní alkylaci methylové skupině (Hauserovo pravidlo):

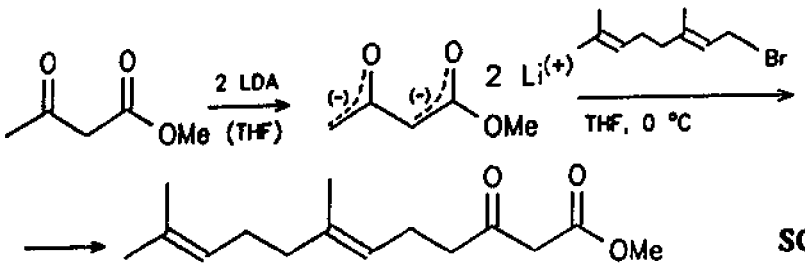
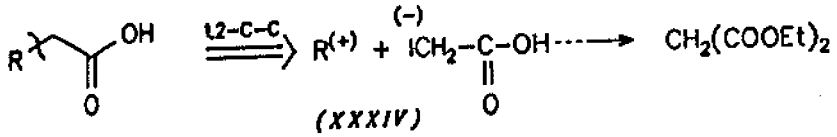



SCHÉMA 8.45

Rozpojení "1,2-C–C" lze aplikovat také při antitezi molekul karboxylových kyselin *(XXXIII)*. Dospěje se k alkylačnímu a-syntonu a ke karboxymethylovému $d^2$-syntonu *(XXXIV)*:




*(XXXIII)* *(XXXIV)*

SCHÉMA 8.46

Přímá alkylace je reálná jen v případě esterů kyselin větvených na α-uhlíku; k deprotonaci je nutno použít silné báze:

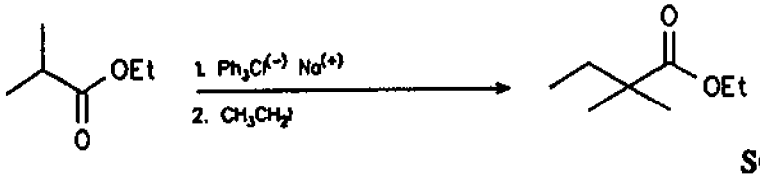
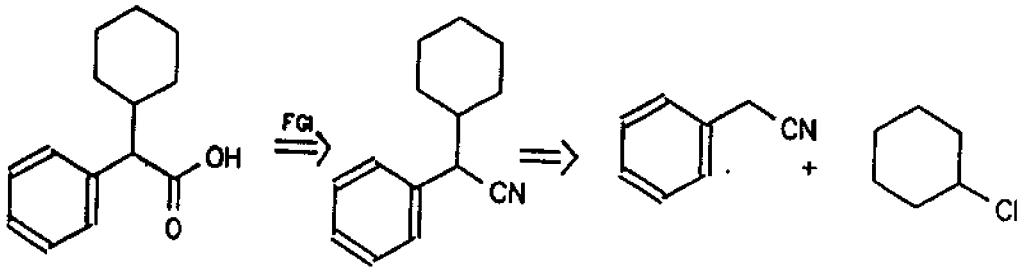



SCHÉMA 8.47

Výhodnější je proto převést molekuly kyselin transformací FGI na nitrily a ty dále transformovat rozpojením vazby 1,2-C–C. Výchozí nitrily použité pro syntézu lze přímo alkylovat za předpokladu použití silné báze. Popsaný postup je patrný z návrhu syntézy kyseliny *(XXXV)*.

**Analýza:**




*(XXXV)*

SCHÉMA 8.48

**Syntéza:**

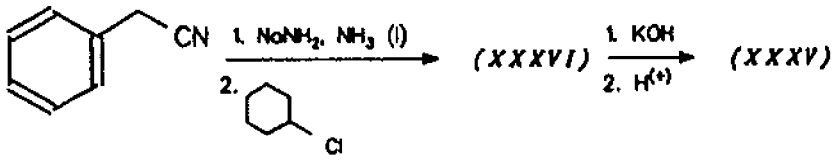



SCHÉMA 8.49

Synteticky nejschůdnější jsou však postupy založené na alkylaci diethylmalonátu, který je syntetickým ekvivalentem karboxymethylového syntonu *(XXXIV)*. Reakce je známá pod názvem ***malonesterová syntéza karboxylových kyselin*** a byla použita např. při syntéze kyseliny *(XXXVII)*, potřebné pro syntézu poplachového feromonu mravenců.

Výchozí látkou pro syntézu je opticky aktivní 2-methylbutanol *(XXXVIII)*, který je vedlejším produktem alkoholového kvašení.

**Analýza:**

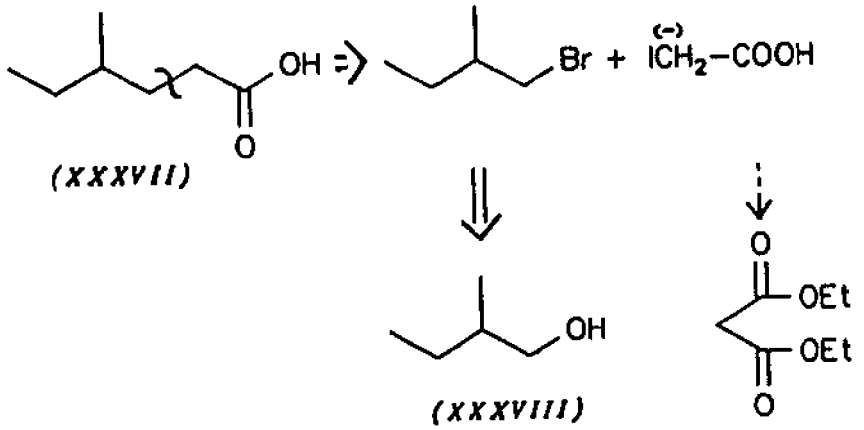



SCHÉMA 8.50

**Syntéza:**

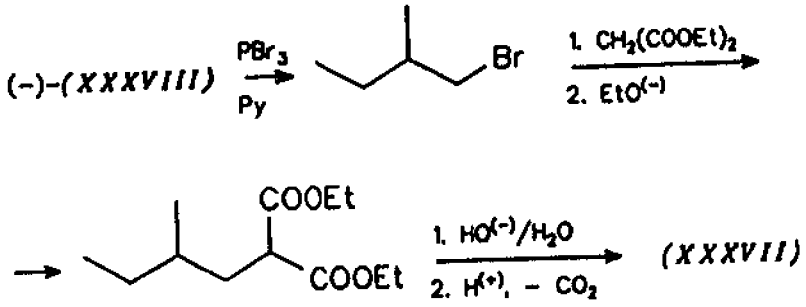



SCHÉMA 8.51

Malonesterová syntéza umožňuje připravovat kyseliny větvené na α-uhlíku, např.

yseliny *(XXXIX)*:

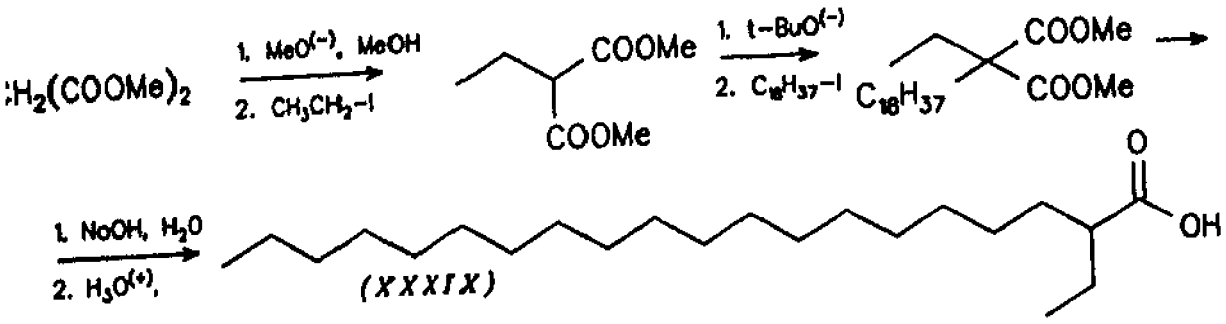
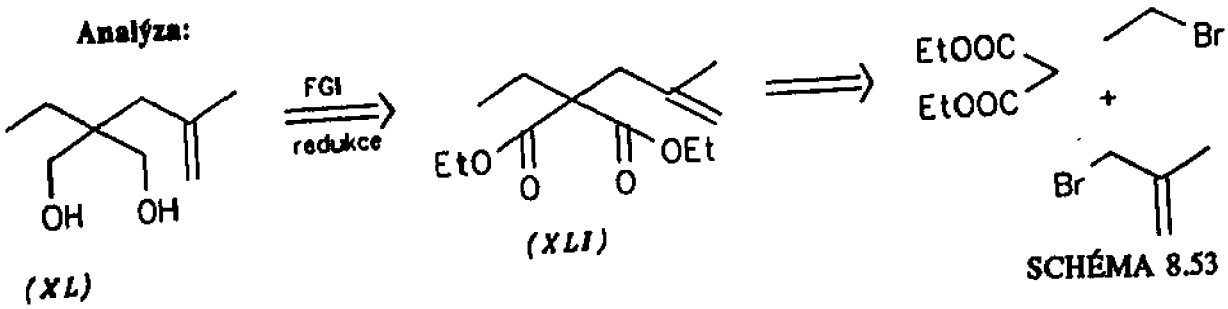



SCHÉMA 8.52

Pořadí alkylací malonátu není příliš rozhodující; jako druhý v pořadí se zpravidla používá alkylhalogenid, který je reaktivnější nebo stericky objemnější.

Dvojnásobná alkylace alkylmalonátu byla rovněž aplikována při syntéze 1,3-propandiolu *(XL)*.

**Analýza:**




*(XL)*

*(XLI)*

SCHÉMA 8.53

**Syntéza:**

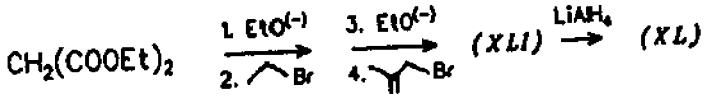



SCHÉMA 8.54

Alkylace jednoznačně enolizujících malonátů se využívá k syntéze dialkylketonů větvených na α-uhlíku. Touto reakcí se vybuduje větvený alkyl a vzniklá kyselina se převede na chlorid, který reakcí s odpovídající organokovovou sloučeninou poskytne keton.

Popsaný postup je patrný z návrhu syntézy 1-fenyl-2-methyl-3-hexanonu *(XLII)*.

**Analýza:**

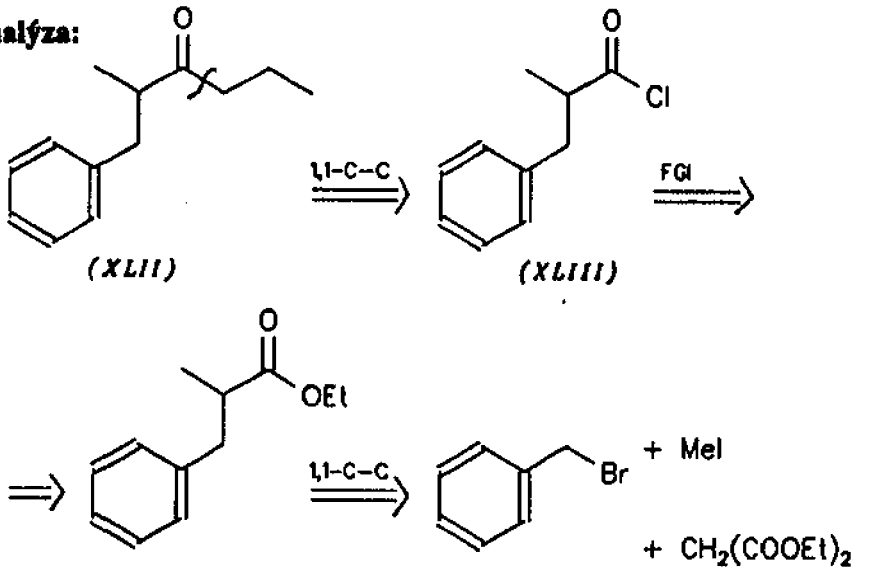



SCHÉMA 8.55

**Syntéza:**

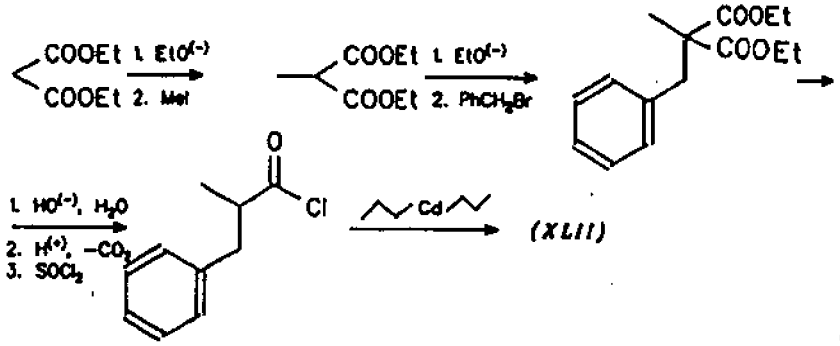



SCHÉMA 8.56

Rozpojením "1,3-C–C" se dospěje z cílových molekul ketonů *(XLIV)* k adici karbaniontů (organokovových sloučenin) na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny:

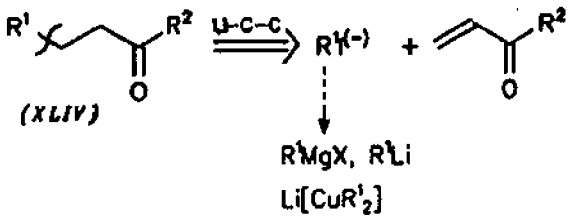



SCHÉMA 8.57

Také při této reakci se vyskytuje problém regioselektivity - konkurence mezi přímou 1,2-adicí na karbonylovou skupinu nebo konjugovanou (Michaelovou) 1,4-adicí:

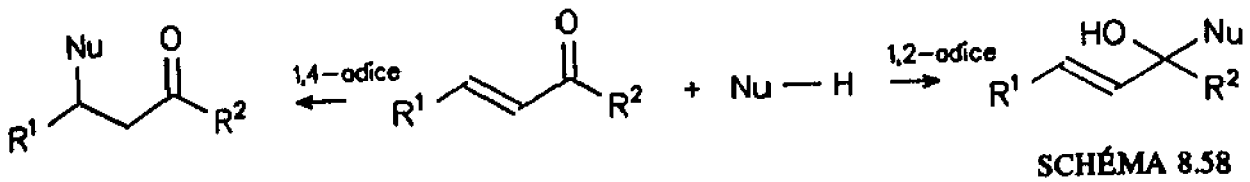



SCHÉMA 8.58

Regioselektivita uvedené reakce je určována jak charakterem nukleofilu, tak i akceptoru (α,β-nenasycené sloučeniny). Pravděpodobný průběh 1,2-adice (vznik "kinetického" produktu) lze očekávat u α,β-nenasycených aldehydů a chloridů kyselin ("tvrdých" elektrofilů):

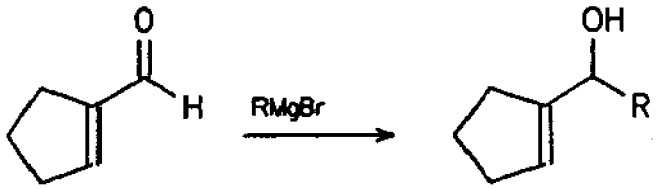



SCHÉMA 8.59

nebo při adici "tvrdých" nukleofilů (RLi, $NH_2^{(-)}$, $RO^{(-)}$, $H^{(-)}$).

Naproti tomu konjugovaná adice (tvorba "termodynamického" produktu) bude preferována při reakci "měkčích" nukleofilů (RMgBr, aminů, $RS^{(-)}$, stabilních karbaniontů) s "měkčím" elektrofilem - β-uhlíkovým atomem v molekulách α,β-nenasycených ketonů a esterů:

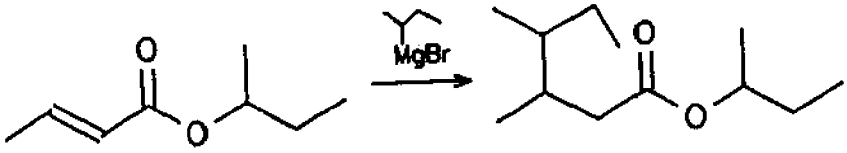
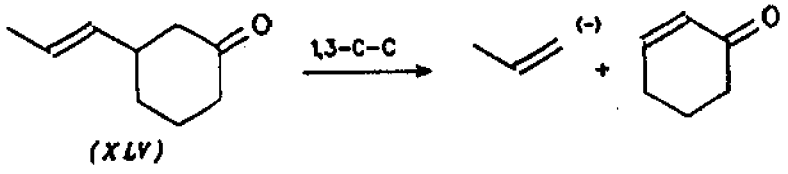



SCHÉMA 8.60

Spolehlivá metoda, jak zabezpečit regioselektivní 1,4-adici organokovových sloučenin na α,β-nenasycené karbonylové substráty, spočívá v přeměně organohořečnatých a organolithných sloučenin na sloučeniny organoměďné. Reakci lze uskutečnit adicí předem připravených lithiumdialkylkuprátů nebo adicí organohořečnatých či organolithných sloučenin prováděnou v přítomnosti katalytického množství $Cu^I$-solí.

Pro antitezi molekul ketonů rozpojením "1,3-C–C" se doporučuje vyhledat β-uhlíkový atom a odpojit nejdelší alkyl nebo alkyl vázaný k cyklické části molekuly, jako je tomu např. při analýze molekuly 3-(1-propenyl)cyklohexanonu *(XLV)*.

**Analýza:**




*(XLV)*

SCHÉMA 8.61

**Syntéza:**

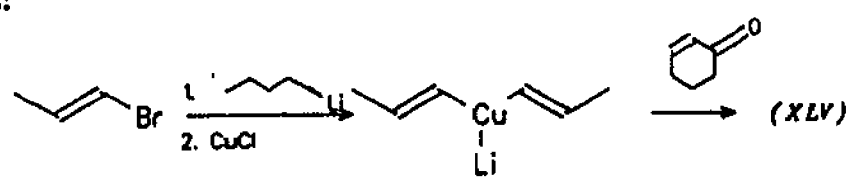



SCHÉMA 8.62

Adice karbaniontů na substituované deriváty 2-cyklohexenonu je vysoce stereoselektivní; činidlo přistupuje *trans* vůči substituentu na cyklohexanovém kruhu:

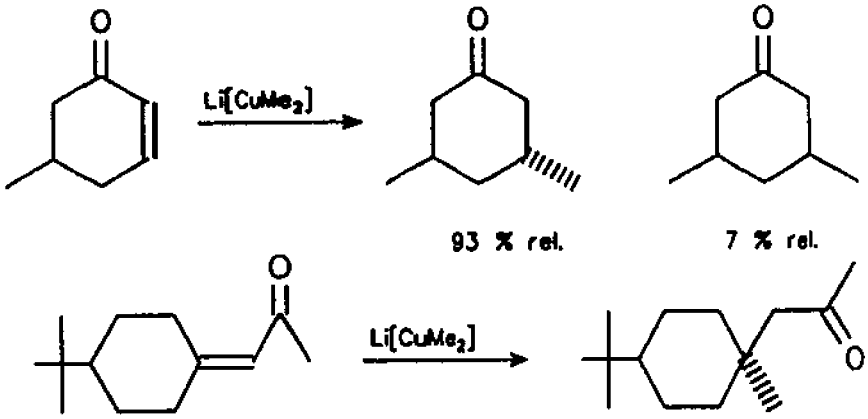
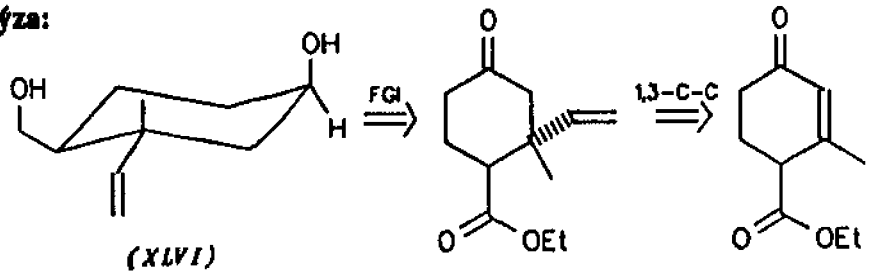



SCHÉMA 8.63

Proto je při antitezi cyklických molekul nutné respektovat ralitivní konfiguraci substituentů na cyklohexanovém kruhu.

Jako příklad lze uvést návrh syntézy diolu *(XLVI)*, který byl použit při syntéze steroidních sloučenin. Antiteze jeho molekuly začíná transformací FGI a následující transformací "1,3-C–C" se dospěje ke snadno dostupnému tzv. Hagemannovu esteru *(XLVIII)*. Konjugovaná adice probíhá stereoselektivně ve prospěch *(XLVII)*, nežádoucí *cis*-izomer se musí před dalším reakčním stupněm oddělit.

**Analýza:**




*(XLVI)* *(XLVII)* *(XLVIII)*

SCHÉMA 8.64

**Syntéza:**

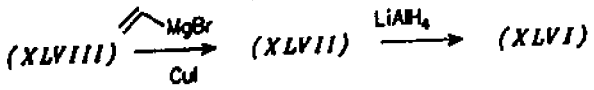



SCHÉMA 8.65

Soli $Cu^I$ mohou ovlivnit i jiné aspekty regioselektivity, jak je patrné z příkladu reakce 3-methoxybenzylmagnesiumchloridu *(XLIX)* s methylvinylketonem; v nepřítomnosti $Cu^I$-solí probíhá sice konjugovaná adice, avšak nová vazba se vytváří mezi aromatickým jádrem a β-uhlíkovým atomem akceptoru za vzniku ketonu *(L)*. Naproti tomu v přítomnosti $Cu^I$-solí nedochází k izomeraci karbaniontu a produktem je očekávaný 5-(3-methoxyfenyl)-2-pentanon *(LI)*:

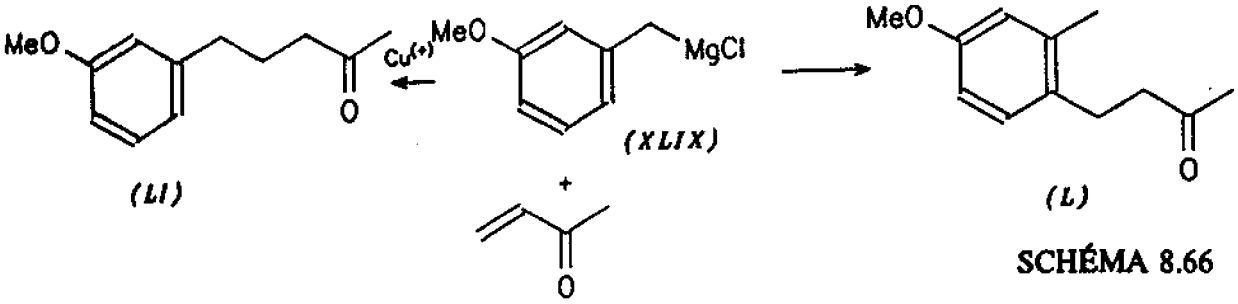



SCHÉMA 8.66

Dostatečně nukleofilní aromatické sloučeniny reagují s α,β-nenasycenými sloučeninami adičně za podmínek Friedelovy–Craftsovy reakce, jako je tomu u syntézy 3,3-difenylpropanové kyseliny *(LII)*:

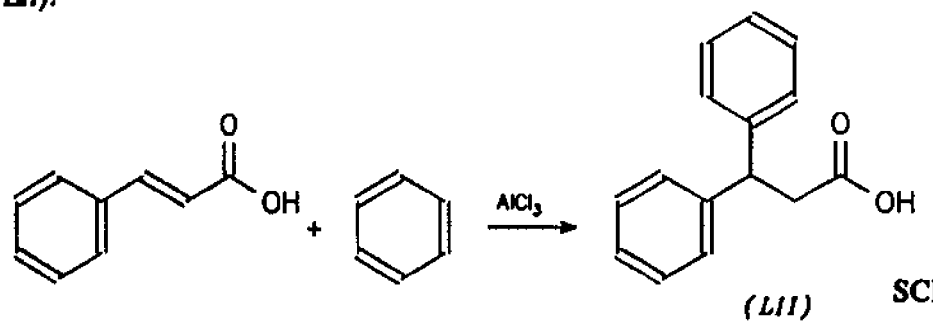



SCHÉMA 8.67

Při konjugované adici organokuprátů se efektivně využije jen jeden alkyl R, zatímco druhý se "ztrácí" - po rozkladu reakční směsi přechází na uhlovodík R–H:

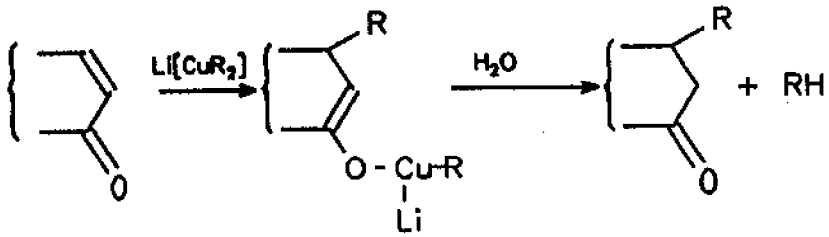



SCHÉMA 8.68

Tato nevýhoda se obchází přípravou smíšených organokuprátů typu LiCuRR', z jejichž molekuly je přenášen na substrát jen cenný alkyl R. Méně hodnotným, zato však užitečným alkylem R' je 1-pentin-1-yl, protože 1-pentin, potřebný pro přípravu odpovídajícího organokuprátu LiCuRR', je laciný, snadno dostupný a přiměřeně těkavý. Popsaný postup zobrazuje schéma:

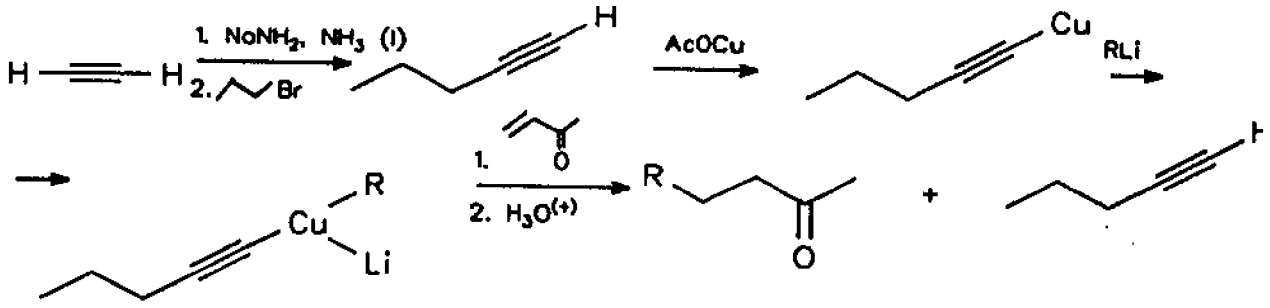



SCHÉMA 8.69

Konkrétním příkladem jeho aplikace může být tzv. tandemová adice "spodního" řetězce na cyklopentanový skelet v procesu syntézy prostaglandinového derivátu 7-oxo-PGE *(LIII)*. Přechodně vytvořený enolát může být acylován esterchloridem kyseliny heptandiové, který slouží k zavedení "horního" řetězce na cyklopentanový skelet:

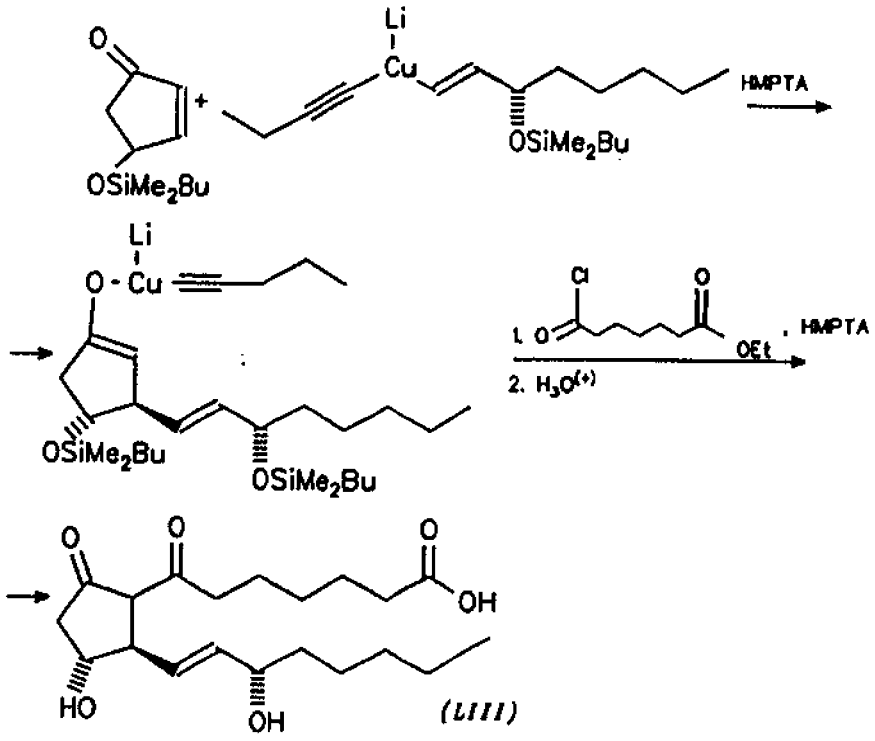



SCHÉMA 8.70

Samostatnou skupinu syntéz aldehydů a ketonů tvoří kysele katalyzované přesmyky epoxidů a 1,2-diolů (pinakolů). Syntéza terc. alkylketonů, jinak obtížně dostupných, je zpřístupněna tzv. *pinakolonovým přesmykem 1,2-diolů*:

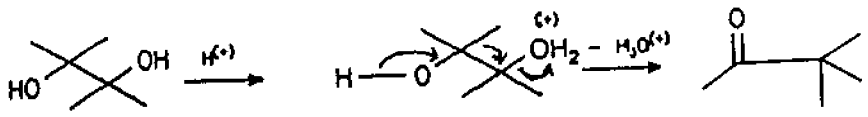


SCHÉMA 8.71

které se připravují hydroxylací alkenů nebo redukčním zdvojením ketonů.

Antiteze molekul terc. alkylketonů začíná transformací přesmykem (rearr.), kterou se převede alkylová skupina z α-polohy na uhlík karbonylové skupiny. V případě spirocyklického ketonu *(LIV)* se tak dospěje ke dvěma diolům *(LV)* a *(LVI)*. Pinakol *(LVI)* je dostupnější; připraví se redukčním zdvojením cyklopentanonu.

**Analýza:**

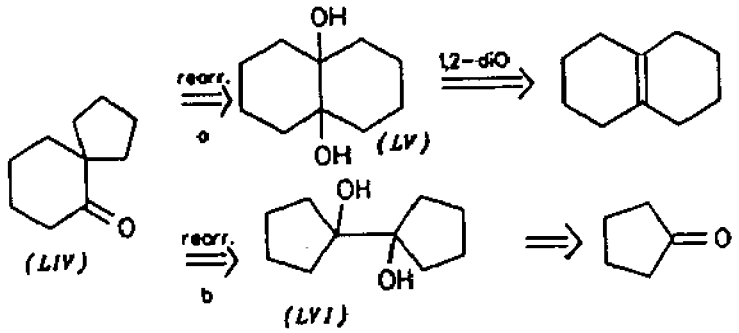


SCHÉMA 8.72

**Syntéza:**

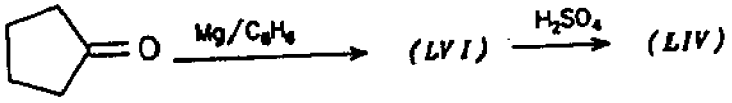


SCHÉMA 8.73

Dehydratace nesymetricky substituovaných diolů, jako např. *(LVII)*, probíhá zpravidla chemoselektivně a vede k přechodnému vzniku relativně nejstabilnějšího karbokationtu *(LVIII)*, který podléhá přesmyku na 2-fenylcyklohexanon *(LIX)*:

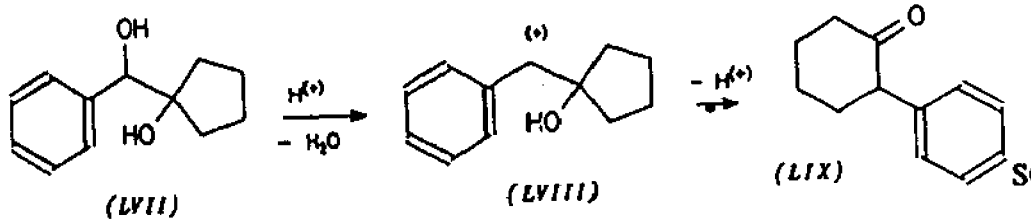
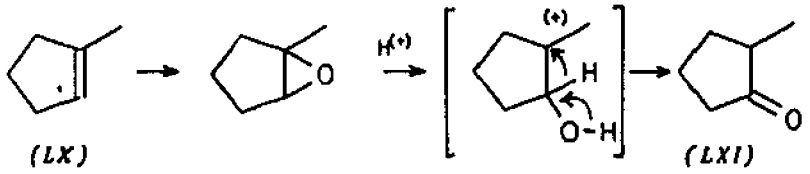


SCHÉMA 8.74

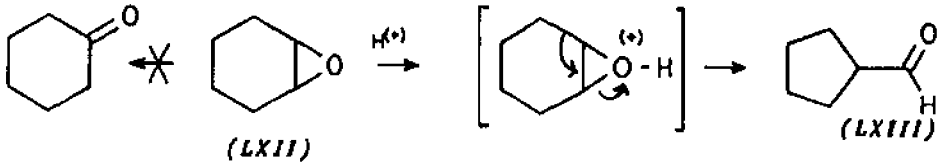
Analogicky probíhá také přesmyk oxiranů katalyzovaný protickými a Lewisovými kyselinami nebo lithnými či hořečnatými ionty. Také při otevírání epoxidu vzniká přechodně relativně nejstabilnější karbokation, který přesmykuje na karbonylovou sloučeninu. Je tomu tak např. v průběhu přeměny 1-methylcyklopentenu *(LX)* na 2-methylcyklopentanon *(LXI)*:



*(LX)* *(LXI)*

SCHÉMA 8.75

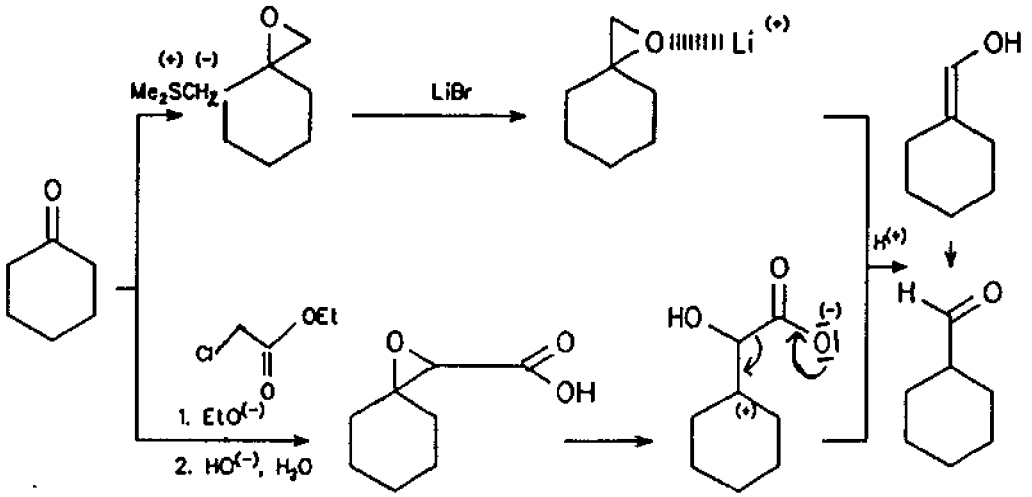
Při uvedeném přesmyku je preferována migrace vodíku před migrací alkylu. Jen v případech, kdy může vzniknout stabilnější 5členný kruh, dochází k preferované migraci alkylu; proto např. 1,2-epoxycyklohexan *(LXII)* přechází kysele katalyzovaným přesmykem na cyklopentankarbaldehyd *(LXIII)*, nikoli na cyklohexanon:



*(LXII)* *(LXIII)*

SCHÉMA 8.76

Otevírání oxiranového kruhu lze využít k přípravě homologů aldehydů a ketonů, které se v prvním stupni převedou na deriváty oxiranu; uvedený postup byl použit při přeměně cyklohexanonu na cyklohexankarbaldehyd *(LXIV)*. Alternativní postup spočívá v přeměně cyklohexanonu na oxirankarboxylovou kyselinu *(LXV)*, která se při zahřátí rozloží na karbaldehyd *(LXIV)*:



*(LXV)* *(LXIV)*

SCHÉMA 8.77

# 9 Syntézy alkenů a alkinů

Jedna z nejstarších metod přípravy alkenů spočívá v eliminaci vody z molekul alkoholů nebo v eliminaci halogenovodíků z molekul alkylhalogenidů. Dehydratace alkoholů se provádí zpravidla působením kyselých katalyzátorů (např. kyseliny sírové nebo fosforečné, oxidu fosforečného, hydrogensíranu draselného, chloridu fosforylu, arensulfonové kyseliny, kyseliny šťavelové). Společnou vlastností uvedených katalyzátorů je slabý nukleofilní charakter odpovídajících aniontů. Proto při jejich použití neprobíhá konkurenční reakce - nukleofilní substituce hydroxylové skupiny. Snadnost dehydratace závisí na struktuře alkoholu a klesá v pořadí: terc. > sek. > primární alkohol.

Ze syntetického hlediska jsou nejvhodnějšími substráty pro dehydrataci terc. alkoholy, které přecházejí v alkeny s jednoznačně lokalizovanou dvojnou vazbou, jako např. 1-alkylcykloalkanoly, alkyldiarylmethanoly:

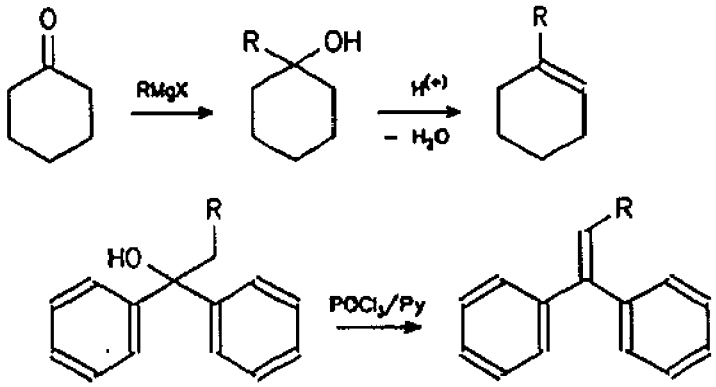
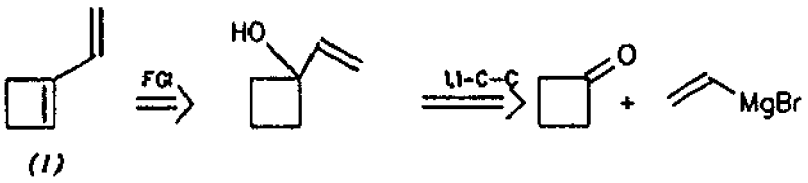



SCHÉMA 9.1

Antiteze cílových molekul alkenů začíná transformací FGI, kterou se převedou na alkoholy, a ty se dalším rozpojením "1,1-C–C" transformují na edukty - karbonylovou sloučeninu a organokovové činidlo, jak je patrné z návrhu syntézy 1-ethenylcyklobutenu *(I)*.

**Analýza:**




*(I)*

SCHÉMA 9.2

**Syntéza**

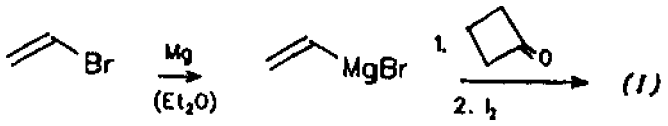



SCHÉMA 9.3

Kysele katalyzované dehydratace sek. alkoholů poskytují směs alkenů, v níž převládá více substituovaný ethen. Pokud je alkohol převeden na tosylát, lze provést eliminaci působením stericky objemných bází; ve směsi produktů potom převládá 1-alken:

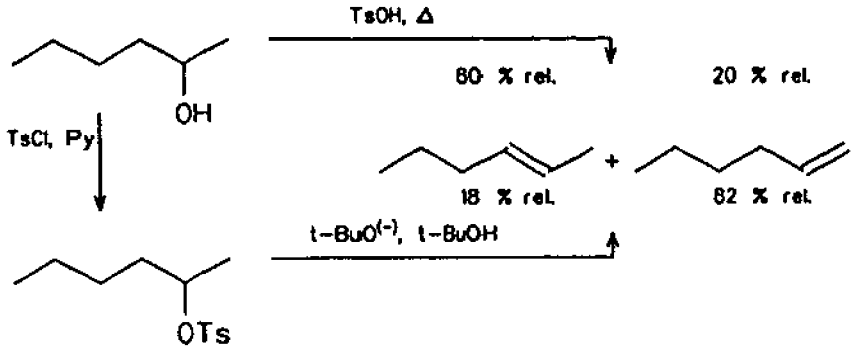



SCHÉMA 9.4

Podobná strategie platí také pro dehydrohalogenace alkylhalidů, které se z alkoholů připravují. Zvlášť pro syntézu 1-alkenů se preferuje dehydrohalogenace 1-bromalkanů prováděná působením stericky objemných bází, které favorizují eliminaci před substitucí.

**Analýza:**

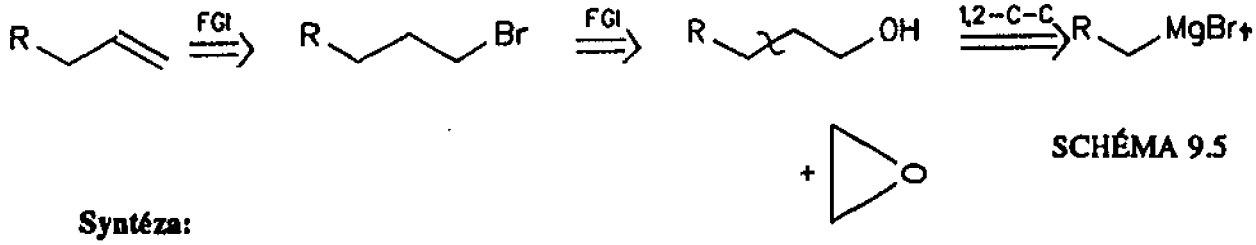



SCHÉMA 9.5

**Syntéza:**

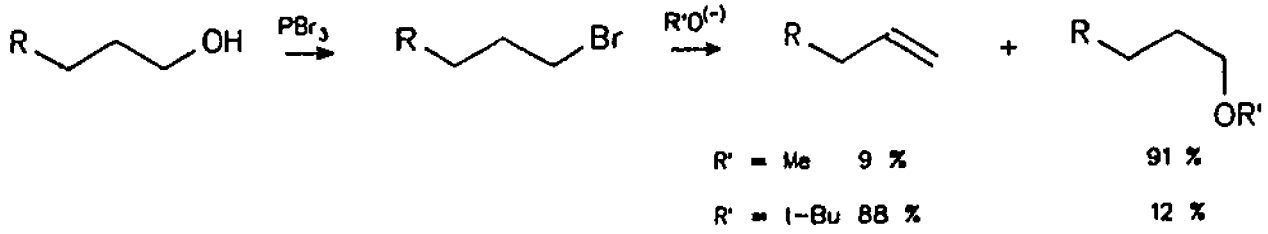
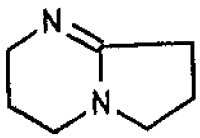
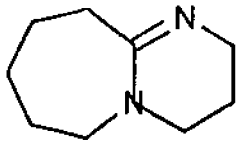



SCHÉMA 9.6

Speciálními dehydrohalogenačními činidly jsou cyklické amidinové báze, jak. např. 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-en (DBN) a 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en (DBU). Uvedená činidla jsou schopna eliminovat halogenovodík u řady derivátů, u kterých ostatní metody selhávají.

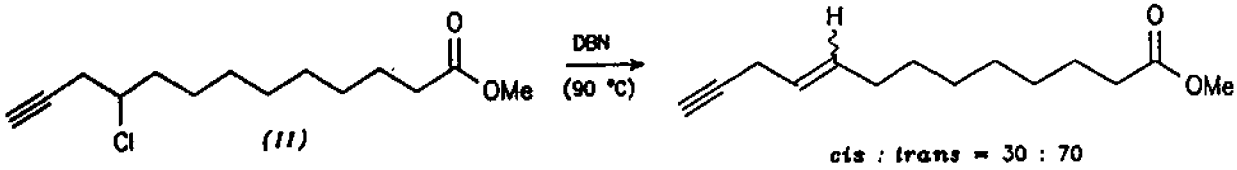


DBN



DBU

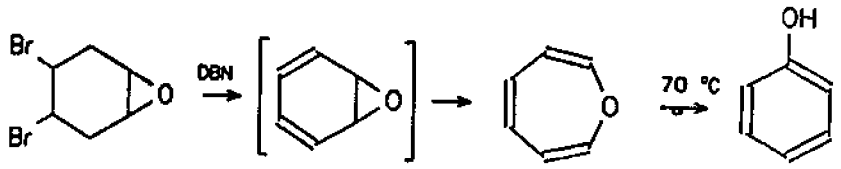
Např. dehydrochlorace methylesteru kyseliny 10-chlortridec-12-inové *(II)*, která se nezdařila reakcí s pyridinem, chinolinem nebo n,n-dimethylanilinem, proběhla úspěšně účinkem DBN:




*(II)*

SCHÉMA 9.7

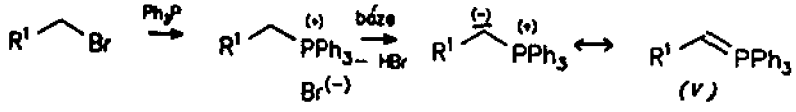
Samotný oxepin *(III)* se podařilo syntetizovat teprve dehydrobromací 4,5-dibrom-1,2-epoxycyklohexanu *(IV)*; při teplotách nad 70 °C přesmykuje oxepin na fenol:



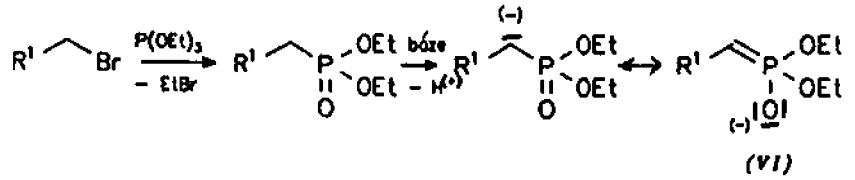

*(IV)* *(III)*

SCHÉMA 9.8

Z ostatních syntéz alkenů jsou zajímavé metody, umožňující syntetizovat alkeny s přesně lokalizovanou dvojnou vazbou (regioselektivně) a s předem požadovanou geometrií (stereoselektivně). Nejdůležitější reakcí, která umožňuje jednoznačně lokalizovat dvojnou vazbu na vznikajícím produktu a do značné míry také konstruovat potřebnou geometrii na dvojné vazbě, je *Wittigova reakce*. Alken se tvoří reakcí aldehydu nebo ketonu s alkylidentrifenylfosforany *(V)* nebo s alkylidenfosfonáty *(VI)* generovanými in situ reakcí silných bází s alkyltrifenylfosfoniovými solemi nebo alkylfosfonáty:




*(V)*



(VI)

SCHÉMA 9.9

Při reakci atakuje karbanion ylidu (d-synton) uhlík karbonylové skupiny (a-synton) za vzniku vazby C–C a kyslíkový anion atakuje intramolekulárně atom fosforu. Dvojná vazba se vytváří během eliminace trifenylfosfinoxidu, resp. diethylfosfátu; při eliminaci si atom fosforu rozšiřuje svou koordinační sféru a zvyšuje oxidační stupeň:

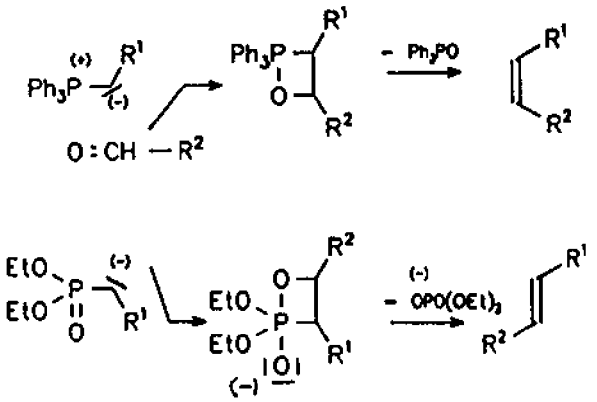
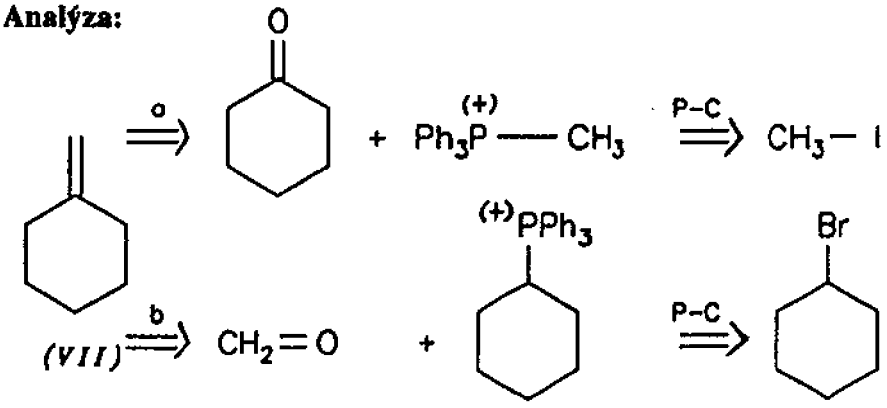


SCHÉMA 9.10

Antitetická analýza cílových molekul alkenů začíná rozpojením dvojné vazby, kterým se dospěje vždy ke dvěma párům reagentů - karbonylové sloučenině a P-ylidu, resp. jemu odpovídajícímu alkylhalogenidu. Při volbě mezi oběma páry se posuzuje jejich dostupnost, snadnost jejich přípravy, ale i požadované stereochemie na dvojné vazbě cílové molekuly alkenu.

Je tomu tak i v návrhu syntézy methylencyklohexanolu. Obě transformace vedou k reálným a dostupným reagentům, volba však připadá na cyklohexanon, se kterým se snadněji pracuje.

**Analýza:**



(VII)

SCHÉMA 9.11

**Syntéza:**

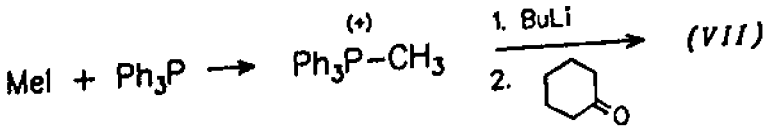



SCHÉMA 9.12

Jedna z výhod Wittigovy reakce, kromě vysokých výtěžků, mírných reakčních podmínek, regioselektivního a stereoselektivního průběhu, spočívá v tom, že Wittigova činidla nereagují s dvojnými vazbami a s esterovými funkcemi. Tato vlastnost umožňuje syntézu substituovaných alkenů.

Příkladem je návrh syntézy methylcyklohexylidenacetátu *(XIII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje k cyklohexanonu a diethylmethoxykarbonylmethylfosfonátu *(IX)*.

**Analýza:**

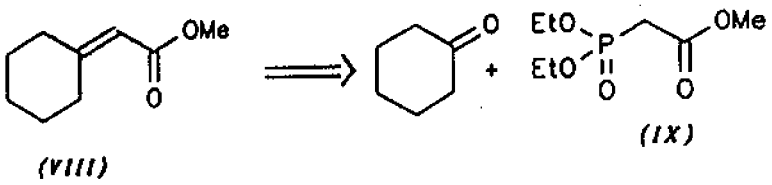



SCHÉMA 9.13

**Syntéza:**

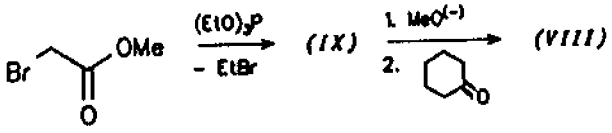



SCHÉMA 9.14

Reaktivita Wittigových činidel závisí na jejich struktuře, především na elektronovém charakteru substituentů lokalizovaných na ylidovém uhlíku. P-Ylidy, které mají na karbaniontovém uhlíku vodíky nebo alkyly ($Ph_3P{=}CR^1R^2$; $R^1$, $R^2$ = H, alkyl), jsou vysoce nukleofilní a velmi reaktivní. Reagují s vodou a kyslíkem; s aldehydy a ketony reagují již při relativně nízké teplotě. Naproti tomu v molekulách ylidů s elektronakceptorovými substituenty je negativní náboj na karbaniontovém uhlíku delokalizován, jeho nukleofilita klesá a ylidy jsou stabilnější vůči vodě - reagují přednostně s aldehydy:

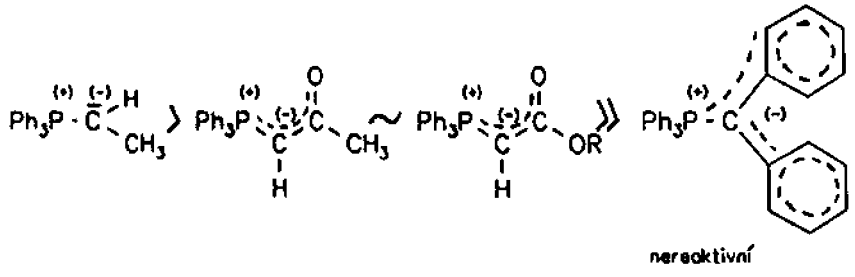



SCHÉMA 9.15

Nukleofilita karbaniontového uhlíku v alkylidenfosfonátech je obecně vyšší než u elektroneutrálních fosforanů a je způsobena delokalizací většího počtu elektronů na menším počtu atomových center:

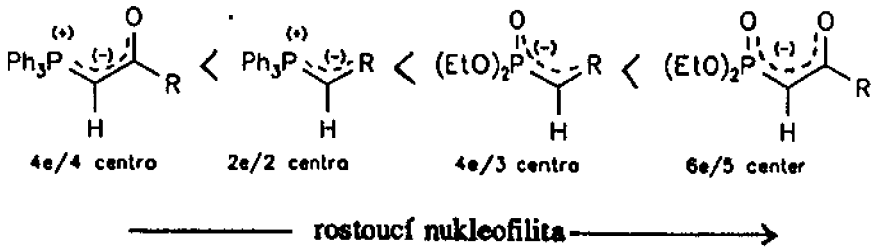



SCHÉMA 9.16

Wittigovou reakcí vzniká vždy směs geometrických (*E*)- a (*Z*)-izomerů. Preferovaná tvorba jednoho z nich je ovlivněna reakčními podmínkami a reaktivitou použitých P-ylidů:

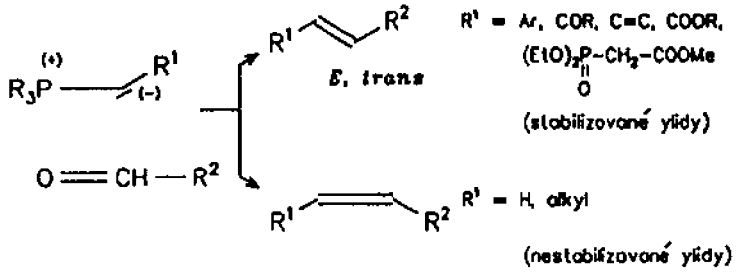



SCHÉMA 9.17

Obecně platí, že *cis*-alken se tvoří stereoselektivně (až 98 %) za podmínek tzv. kineticky řízené reakce, při aplikaci nestabilizovaných alkylidentrifenylfosforanů. Uvedený průběh reakce je podporován nízkou teplotou, použitím polárních aprotických rozpouštědel a přítomností Lewisových bází. Jako báze pro deprotonaci fosfoniových solí se doporučuje natrium bis(trimethylsilyl)amid. Naproti tomu *trans*-alken se tvoří za podmínek tzv. termodynamicky řízené reakce, která je podporována aplikací stabilizovaných ylidů nesoucích na ylidovém uhlíku elektronegativní substituenty nebo aplikací alkylidenfosfonátů; eliminace diethylfosfonátového aniontu probíhá pomalu. Reakce se provádí při vyšších teplotách v nepolárních nebo protických rozpouštědlech.

Antitezi cílových molekul alkenů je proto nutné provádět nejen s ohledem na regioselektivní, ale i na stereoselektivní průběh Wittigovy reakce.

tomu tak např. při návrhu syntézy molekuly *(X)*, která je sexuálním atraktantem pro bekyni lkohlavou.

**Analýza:**

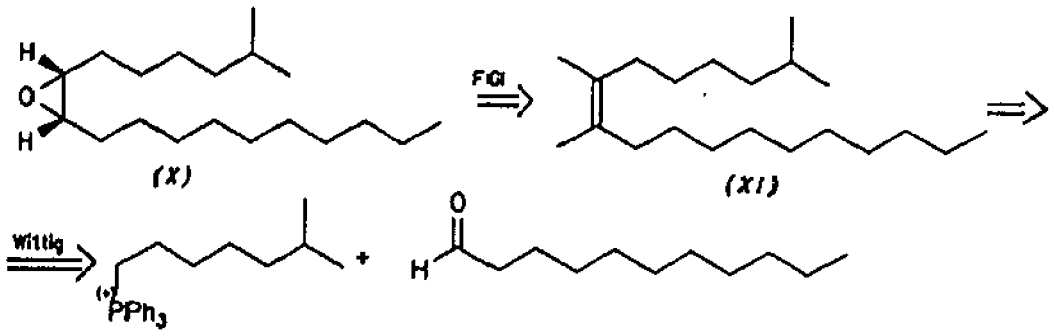



SCHÉMA 9.18

**Syntéza:**

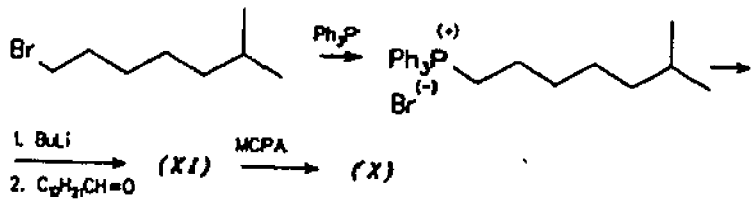
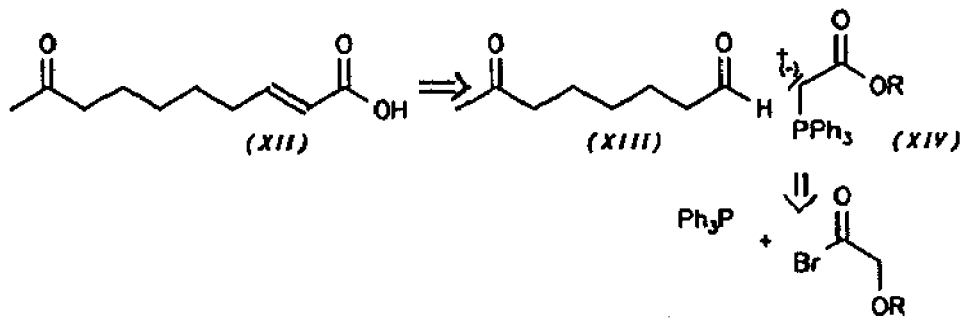



SCHÉMA 9.19

Naproti tomu při retrosyntetické analýze molekuly kyseliny 9-oxo-2-decenové *(XII)* bylo nutné spektovat (*E*)-konfiguraci dvojné vazby. Kyselina *(XII)* je hormonem vylučovaným včelí rálovnou, který zabraňuje tomu, aby dospěly vaječníky včel-dělnic. Tím je udržuje ve stavu lužebných". Rozpojením dvojné vazby se získá oxoaldehyd *(XIII)* a stabilizovaný ylid *(XIV)*. ransformací spojení (*connection*) se oxoaldehyd *(XIII)* převede na methylcyklohepten, jehož další ntéze je zřejmá.

**Analýza:**



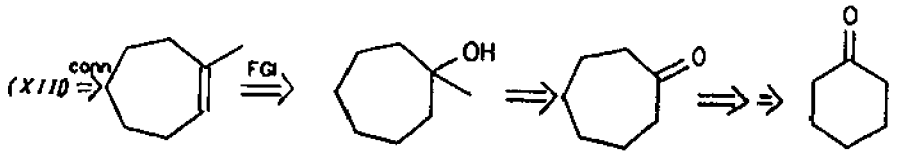



SCHÉMA 9.20

**Syntéza:**

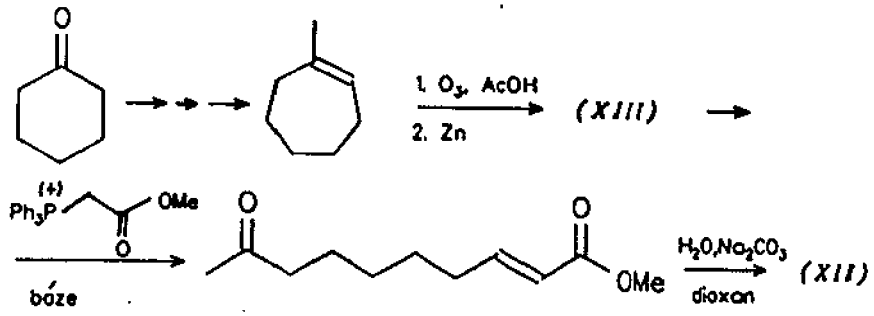
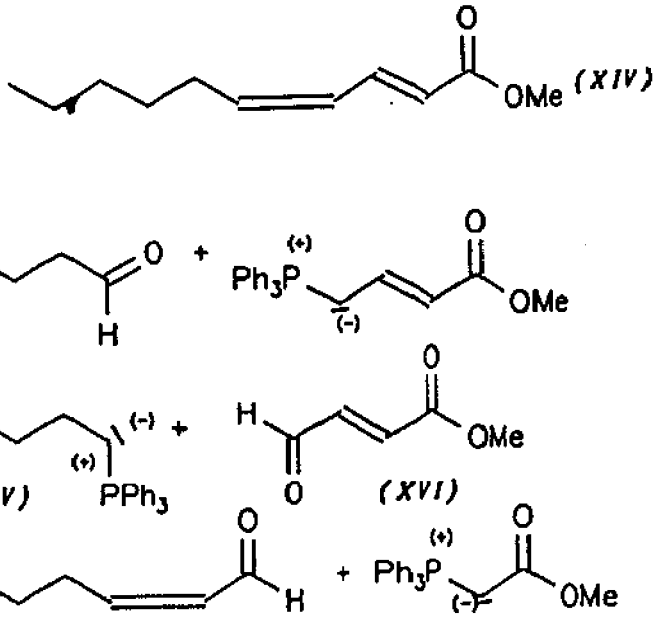



SCHÉMA 9.21

Wittigova reakce umožňuje rovněž syntézu konjugovaných dienů (obecně polyenů) s potřebnou geometrií na dvojných vazbách.

Vhodným příkladem je návrh syntézy methyl-2,4-dekadienoátu *(XIV)*, který voní a chutná po hruškách a vyrábí se průmyslově. Je zároveň ukázkou možných rozpojení a výběrem nejvhodnější syntézy z nich vyplývající:



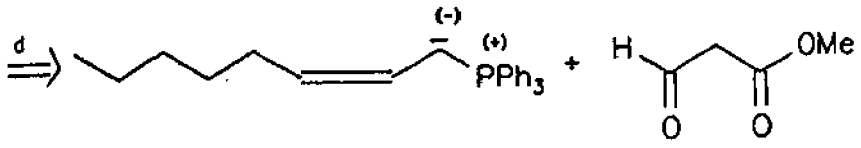


SCHÉMA 9.22

Syntéza odpovídající rozpojení ad *a)* nevede k molekule *(XIV)* s požadovanou geometrií dvojné vazby, rozpojením ad *c)* a *d)* se získávají obtížně dostupné výchozí sloučeniny. Průmyslová výroba vychází z eduktů *(XV)* a *(XVI)*.

Také průmyslová výroba acetátu vitamínu A *(XVII)* je založena na Wittigově reakci. Převažující konfigurace na vznikající dvojné vazbě je *trans*; *cis*-izomer, jehož relativní obsah činí 30 %, je převáděn fotochemicky nebo působením jodu na *all-trans*-produkt *(XVII)*:

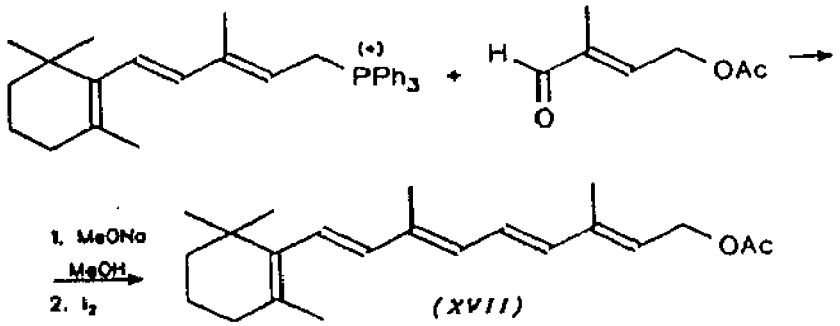


SCHÉMA 9.23

Oxidačním štěpením fosforanů vznikají aldehydy. Lze je generovat in situ a reakci využít k jednostupňové přeměně fosforanů na symetrické alkeny, jako je tomu např. u syntézy β-karotenu *(XVIII)*:

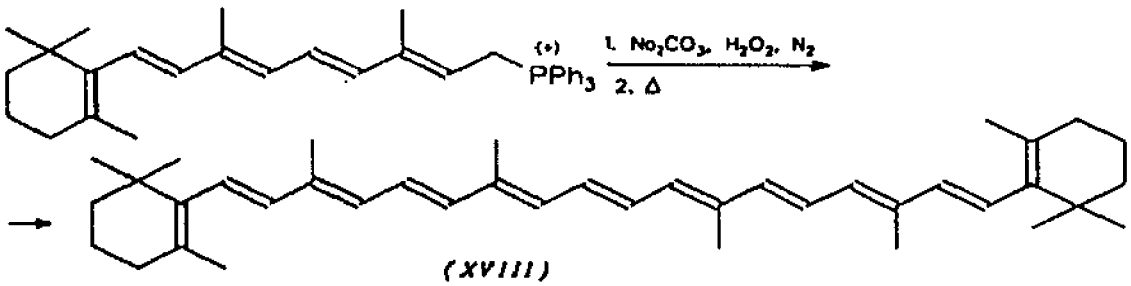


SCHÉMA 9.24

Určitou nevýhodou Wittigovy reakce je nutnost odstraňovat trifenylfosfinoxid, popř. dialkylfosfáty z reakčních směsí a také její citlivost ke sterickým zábranám v

molekule ketonu. Tuto nevýhodu překonává tzv. *Petersonova reakce* spočívající v adici trimethylsilylkarbaniontů na karbonylové sloučeniny. Při reakci se vytvářejí hořečnaté alkoholáty, které po okyselení eliminují trimethylsilanol za vzniku alkenů. Trimethylsilanol, resp. bis(trimethylsilyl)ethery jsou těkavé a lze je z reakční směsi oddestilovat:

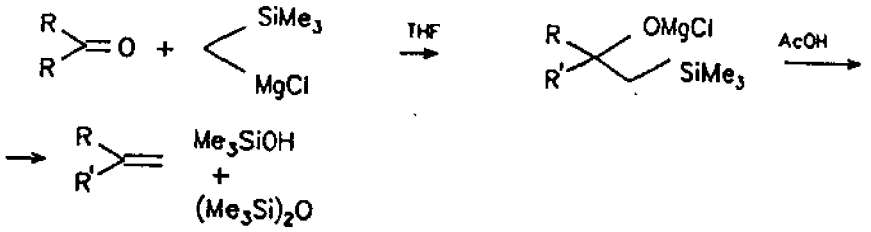



SCHÉMA 9.25

Petersonova reakce neprobíhá stereoselektivně jako reakce Wittigova, na rozdíl od ní však není citlivá ke sterickým zábranám v molekulách ketonů a lze ji aplikovat v případech, kdy Wittigova reakce selhává, např. při syntéze β-gargonenu *(XIX)*:

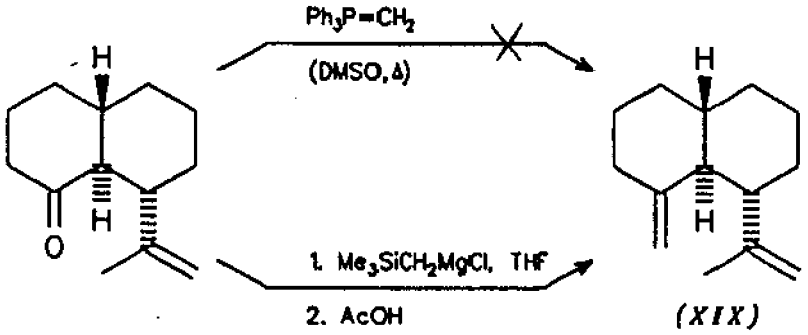
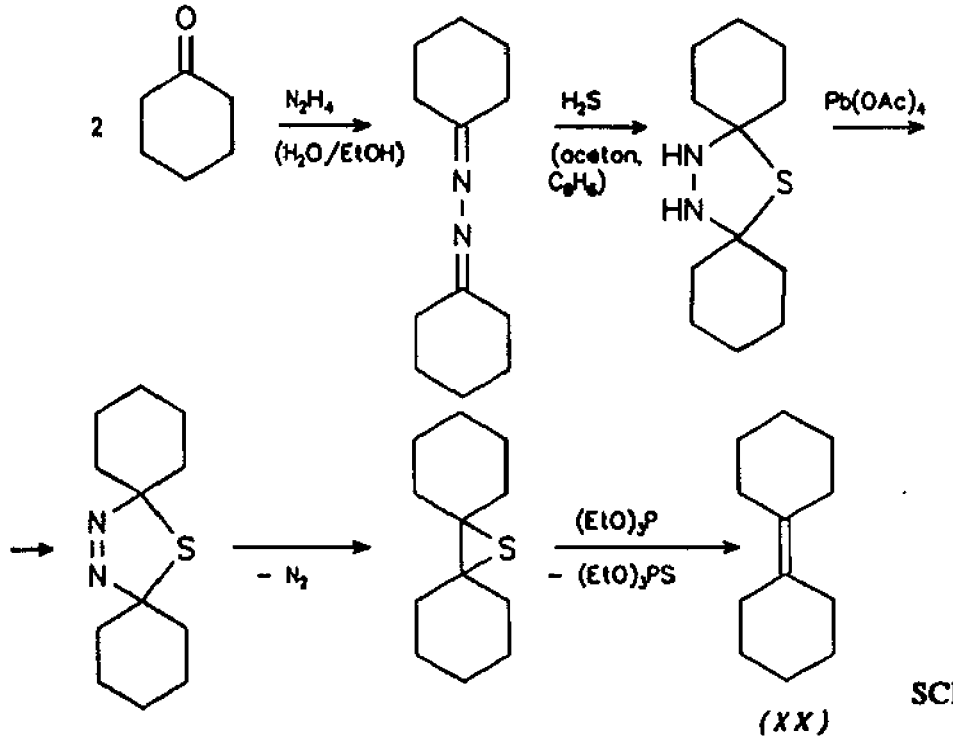



SCHÉMA 9.26

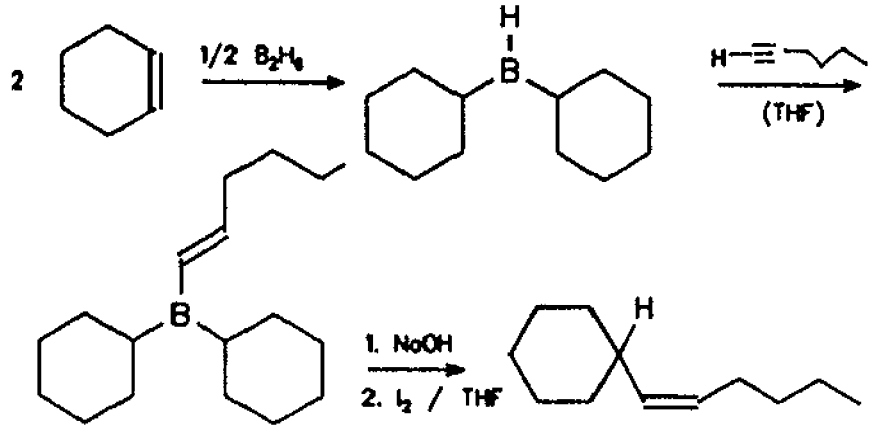
Syntéza alkenů se třemi nebo čtyřmi objemnými substituenty nemůže být prováděna aplikací ylidů (obecně reakcí), která nedovoluje "přímý" kontakt polárních (nebo radikálových) syntonů v přechodovém stavu. Obecný přístup k řešení tohoto problému formuloval ESCHENMOSER: "Probíhá-li reakce, při níž se tvoří vazba intermolekulárně, příliš pomalu a složitě, potom je nutné změnit struktury eduktů tak, aby kritický stupeň vzniku nové vazby probíhal intramolekulárně." Příkladem je syntéza cyklohexylidencyklohexanu *(XX)*:



*(XX)* SCHÉMA 9.27

Pro syntézu alkenů s předem určenou geometrií dvojné vazby lze využít hydroborace alkinů. Jako hydroboračních činidla se používají sym. dialkylboranů, z nichž během dalšího zpracování vytvořeného trialkylboranu přechází jeden alkyl do struktury vznikajícího alkenu. Při syntéze *cis*-alkenů se hydroborují alkiny (schéma 9.28), při syntéze *trans*-alkenů 1-brom-1alkiny (schéma 9.29). V obou případech se získané trialkylboranů převádějí bázemi na odpovídající alken, jak je patrné z přípravy 1-hexenylcyklohexanu *(XXI)*.

Trialkylboranů jsou $a^0$-syntony, které reagují s donory elektronů (bázemi). Atom boru tak získává negativní náboj a alkylové skupiny jsou "přepólovány" na alkylační d-syntony. Energeticky favorizovaným přesmykem alkylačního d-syntonu na vicinální akceptorový uhlík se vytvoří nová vazba C–C, jak je ukázáno u vzniku *(E)-(XXI)*.



*(Z)-(XXI)* SCHÉMA 9.28

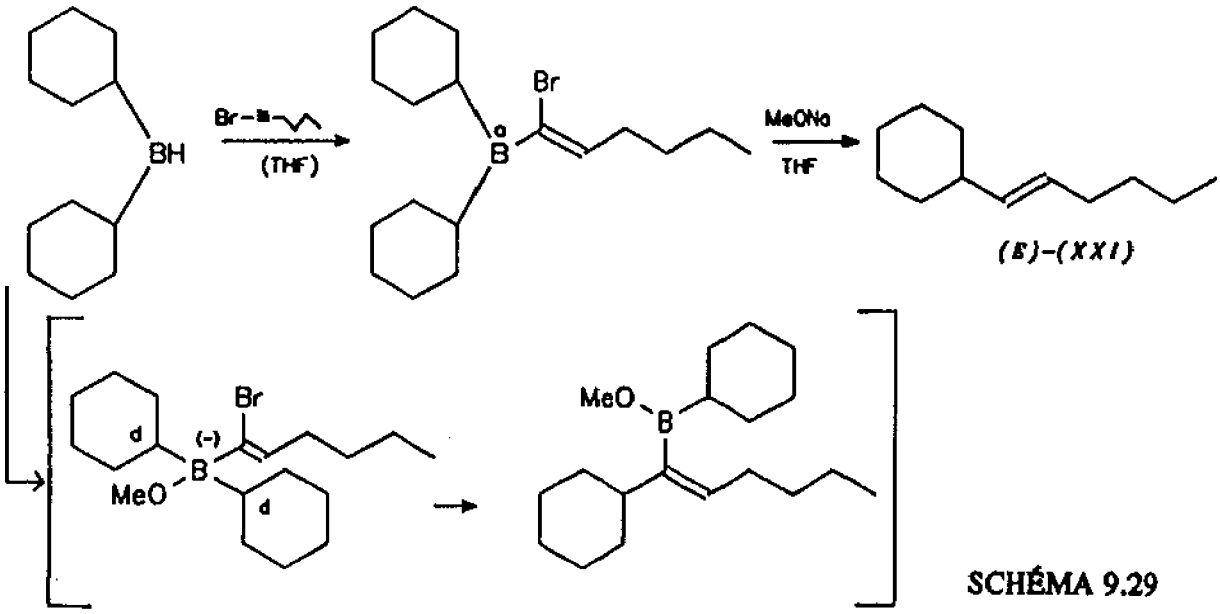



SCHÉMA 9.29

Vysokých výtěžků alkenů se dosahuje redukčním spojením aldehydů nebo ketonů čerstvě připraveným titanem. Příprava $Ti^0$ spočívá v redukci chloridu titanitého draslíkem nebo tetrahydridohlinitanem sodným. Hnací silou redukčního spojení je tvorba $TiO_2$:

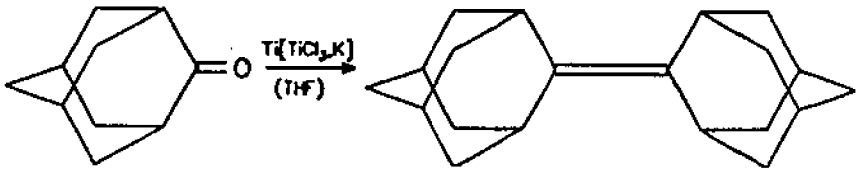



SCHÉMA 9.30

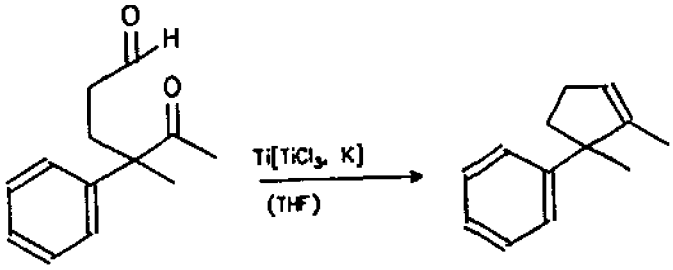
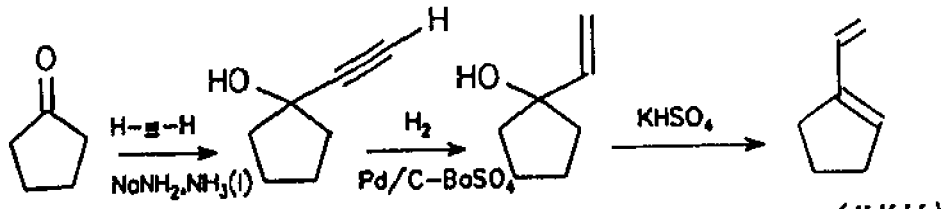



SCHÉMA 9.31

Velmi významným reagentem v organické syntéze je snadno dostupný ethin (acetylen). Působením sodíku v kapalném amoniaku přechází na ethinidový ion, který lze zavádět do molekul organických sloučenin adičními nebo substitučními reakcemi. Ethinylová skupina může být převáděna na skupinu ethenylovou hydrogenací s použitím Lindlarova katalyzátoru (Pd / C-$BaSO_4$). Proto je acetylen dalším synteticky ekvivalentním reagentem vinylového syntonu a byl uplatněn např. při syntéze 1-ethenylcyklopentenu *(XXII)*:




*(XXII)*

SCHÉMA 9.32

Alkylací acetylidu sodného vznikají 1-alkiny, které mohou být opět převedeny a natrium-1-alkinidy; ty reagují jako silné nukleofily s halogenalkany i s karbonylovými sloučeninami. V obou případech se získávají disubstituované ethiny *(XXIII)*. Jejich stereoselektivní redukce má značný syntetický význam; hydrogenací na Lindlarově katalyzátoru se tvoří *cis*-alkeny, *trans*-alkeny vznikají při redukci sodíkem v kapalném amoniaku:

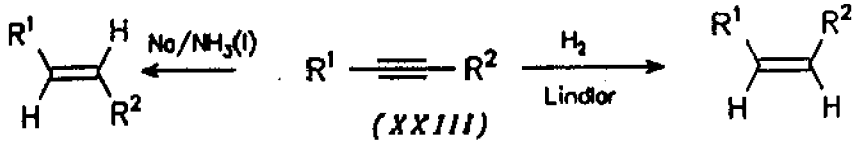



SCHÉMA 9.33

Kombinace zmíněné reakce a Wittigovy reakce byla uplatněna při syntéze bombykolu - sexuálního hormonu bource morušového *(XXIV)*. Antitezí jeho molekuly se postupně dospěje k propylbromidu ke snadno dostupnému formylesteru *(XXVIII)*.

**Analýza:**

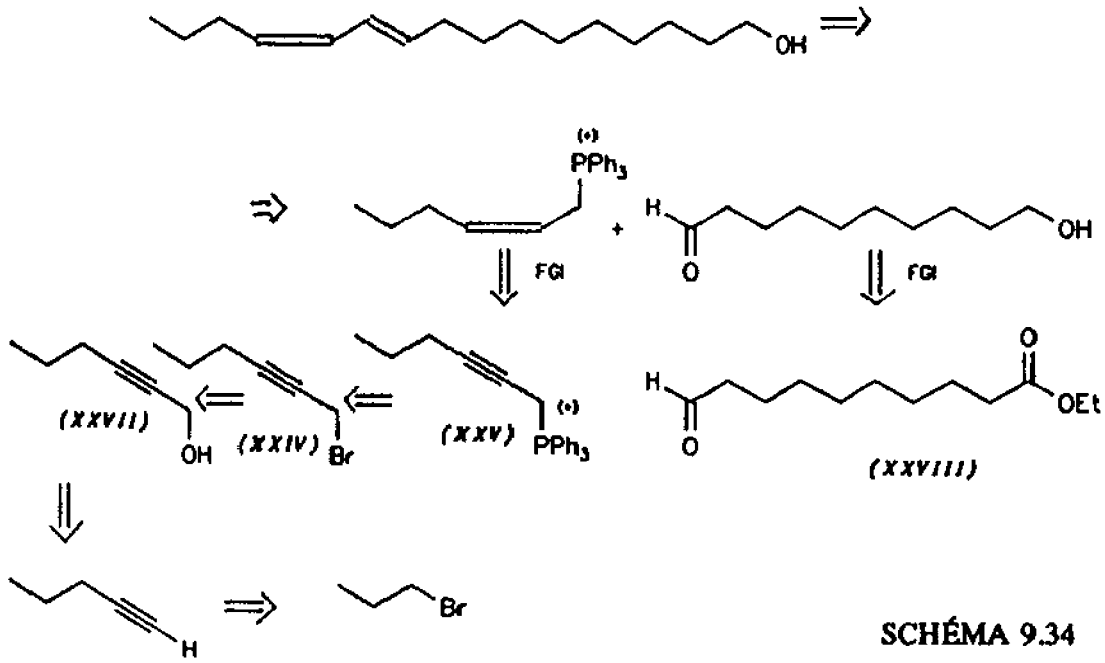



SCHÉMA 9.34

**Syntéza:**

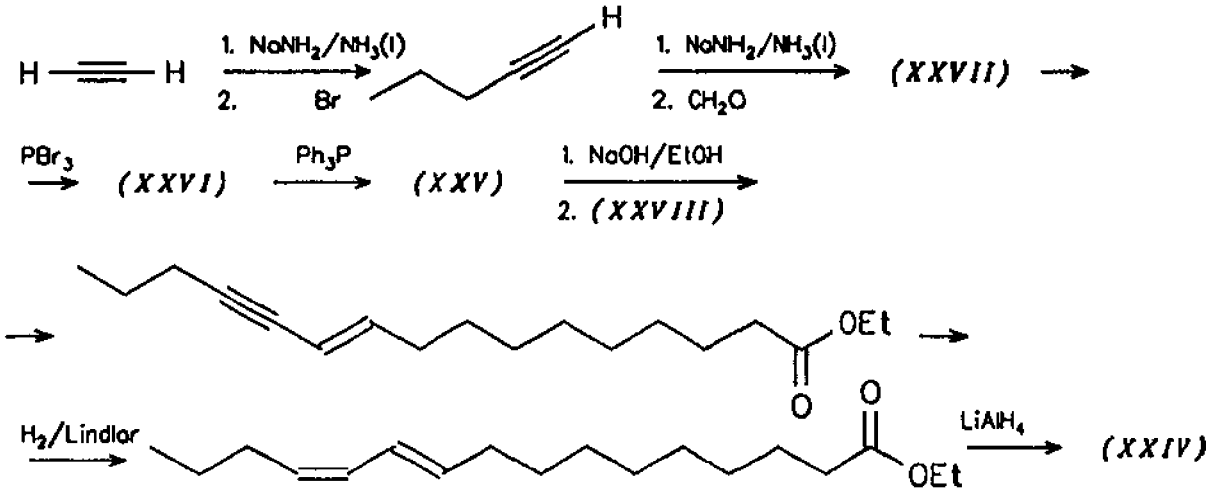



SCHÉMA 9.35

Alkinidové anionty reagují rovněž s oxirany za vzniku odpovídajících alkanolů. Reakce byla využita při syntéze obou izomerů 1-brom-3-oktenu *(XXIX)*, potřebných pro syntézu feromonů:

**Analýza:**

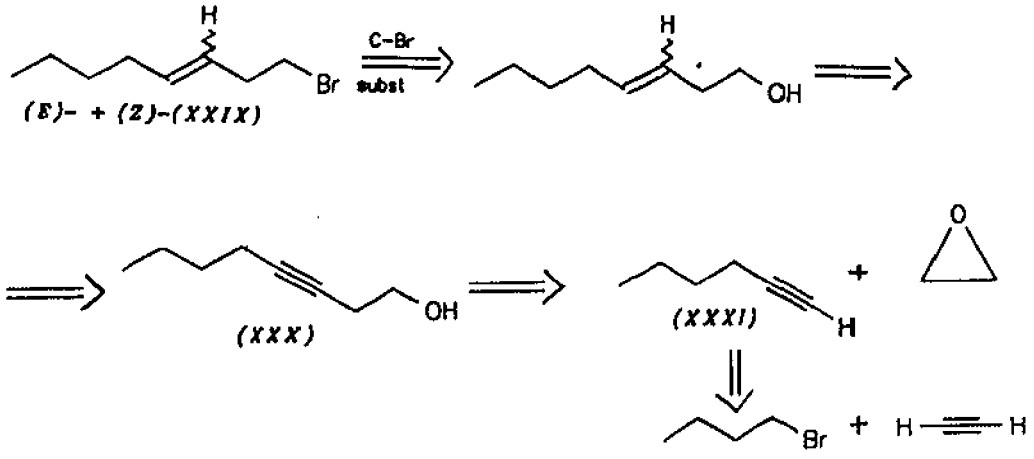
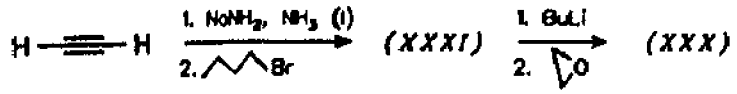



SCHÉMA 9.36

**Syntéza:**



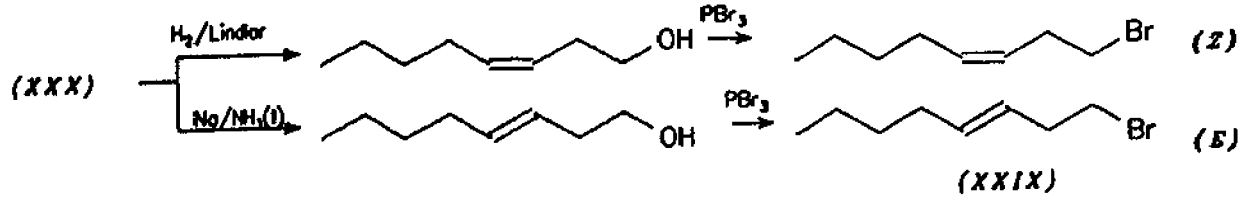




SCHÉMA 9.37

1-Alkiny lze oxidačně dimerizovat působením měďnatých solí nebo reakcí s kyslíkem v přítomnosti měďných solí na symetrické alkadiiny:

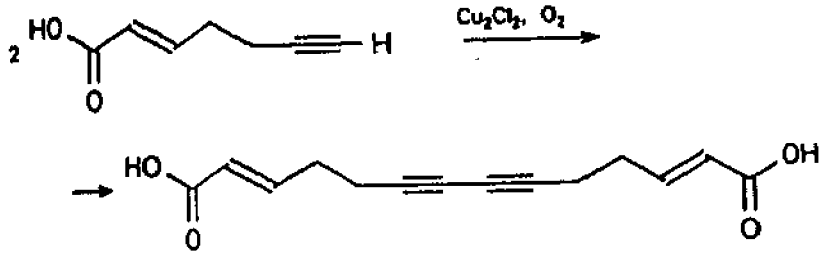



SCHÉMA 9.38

Syntéza nesymetrických alkadiinů vyžaduje změnu polarity jednoho z alkinů, která se provede bromací:

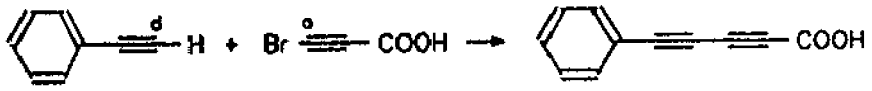



SCHÉMA 9.39

Alkeny či alkiny, vázané vazbou σ nebo π s atomy kovů, které jsou v nízkých oxidačních stupních ($Fe^0$, $Ni^0$, elektronově bohaté přechodné kovy), jsou silně aktivovány pro reakce s elektrofilními reagenty (oxidační reakce). Pokud jsou tytéž alkeny ve formě ligandů vázány s kovy ve vyšších oxidačních stupních (např. $Hg^{II}$, $Cu^{I}$, $Pd^{II}$), které snižují π-elektronovou hustotu násobné vazby uhlík–uhlík, potom jsou aktivovány pro reakce s nukleofily nebo s redukčními činidly.

Elektronová hustota centrálního atomu v organokovových koordinačních sloučeninách (chelátech) je kromě oxidačního stavu ovlivněna také typem dalších ligandů koordinačně vázaných k centrálnímu atomu (CO, $PPh_3$ atd.). Vhodnou volbou kovu a ligandů lze připravit sloučeniny s "nastavitelnou" silou vazeb C–kov, a indukovat tak různé reakce (přesmyky) v uhlíkových skeletech ligandů.

Jako příklad lze uvést reakci $Ni(CO)_4$ s alkylbromidy, při níž dochází k převrácení polarity atomů v molekulách allylbromidů (přepólování a → d). Vytvořené Ni-allylové koordinační sloučeniny lze alkylovat pomocí alkyljodidů nebo alkylbromidů, např. při syntéze α-santalenu *(XXXII)*:

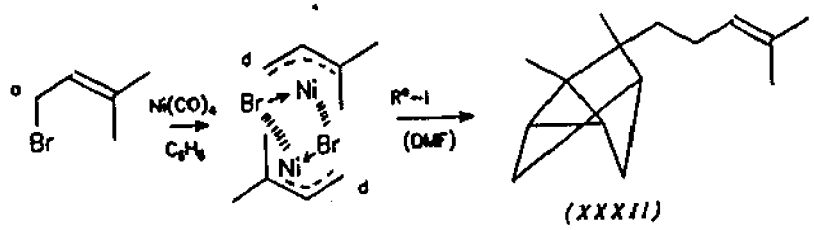



SCHÉMA 9.40

Intramolekulární modifikace uvedené reakce byla využita k syntéze makrocyklů:

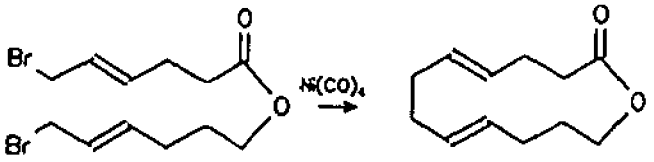



SCHÉMA 9.41

1,3-Butadien vytváří s $Ni(CO)_4$ bis π-propylenový komplex *(XXXIII)*, který je intermediátem pro cyklopolyeny; velikost kruhu a stupeň nenasycenosti závisí na druhu alkenu použitého v reakci s *(XXXIII)*:

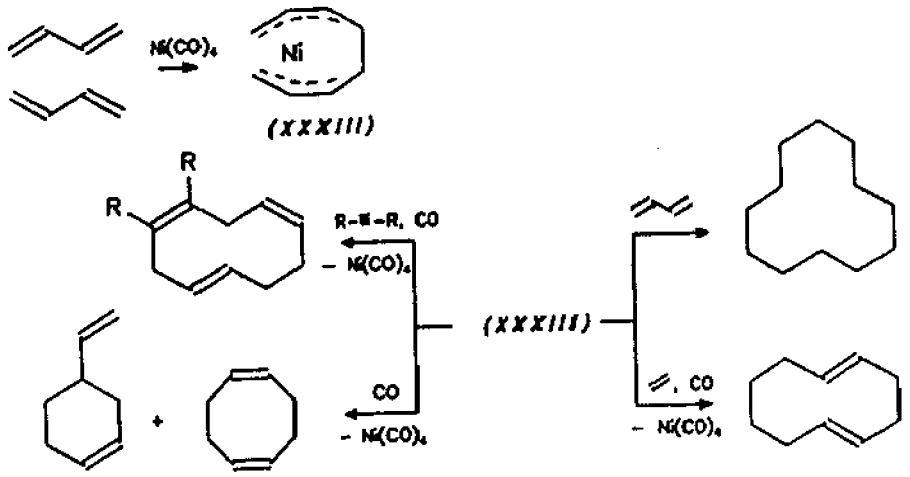



SCHÉMA 9.42

# 10 Dvouskupinová rozpojení vazeb C–C. Syntézy 1,*n*-difunkčních sloučenin

Společným rysem všech iontových reakcí, kterými se připravují monofunkční katé sloučeniny, je reakce karbaniontu (d-syntonu) s elektropozitivním uhlíkem yntonem), přičemž se aktivující skupina - atom kovu, boru, fosforu apod. - během cování "ztrácí" a nepřechází do cílové molekuly.

Naproti tomu reakce, při nichž heteroatomy obsažené v donorových a potorových syntonech přecházejí do reakčních produktů, poskytují difunkční vé molekuly. Podle počtu uhlíkových atomů oddělujících funkční skupiny kají 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5- nebo 1,6-difunkční sloučeniny. Pro syntézu molekul, ve ých jsou funkční skupiny odděleny pěti a více afunkčními uhlíkovými atomy, se zpravidla individuální syntézy s difunkčními edukty.

Funkční skupiny v cílových molekulách 1,*n*-difunkčních sloučenin jsou ozovány od alkoholů, aldehydů, ketonů a karboxylových kyselin. Mohou být emně přeměňovány substitučními, adičními nebo eliminačními reakcemi nebo cemi oxidačně-redukčními (srov. tab. 4.4). Z této skutečnosti také vychází obecný up při antitezi difunkčních cílových molekul: Transformacemi FGI a rozpojením b uhlík–heteroatom (C–X) se postupně dospěje k cílové molekule, která obsahuje lkladním skeletu jen funkční skupiny ve správném oxidačním stupni. Antiteze vých molekul potom pokračuje transformacemi označovanými jako dvouskupino- rozpojení vazeb uhlík–uhlík; nad znaménkem transformace se uvádí typ ojované sloučeniny, např. "1,3-diO" pro dihydroxy- nebo hydroxykarbonylové čeniny nebo "1,5-diCO" pro sloučeniny dikarbonylové.

Při rozpojení vazeb C–C v molekulách 1,3- a 1,5-difunkčních sloučenin se pěje ke dvěma logickým syntonům a a d, 1,2- a 1,4-difunkční cílové molekuly pří stejné transformaci poskytují jeden logický a jeden nelogický synton. Proto v uvedeném pořadí probírány antiteze i syntézy difunkčních cílových molekul.

## 10.1 1,3-DIFUNKČNÍ SLOUČENINY

Transformace rozpojení vazeb C–C lze provádět v molekulách 1,3-difunkčních čenin nacházejících se v oxidačním stupni 1,3-dikarbonylových sloučenin nebo idačním stupni β-hydroxykarbonylových sloučenin. Ve stejném oxidačním stupni β-hydroxykarbonylové sloučeniny se nacházejí také α,β-nenasycené karbonylo- loučeniny, které z nich vznikají dehydratací.

Transformací rozpojení vazeb C–C se při antitezi 1,3-dikarbonylových sloučenin lospěje k enolátovému $d^2$- *(II)* a k acylačnímu $a^1$-syntonu *(III)*. Ve směru syntézy ak provádí acylace enolátového aniontu estery či halogenidy kyselin, která je

v literatuře označována jako *Claisenova kondenzace*:

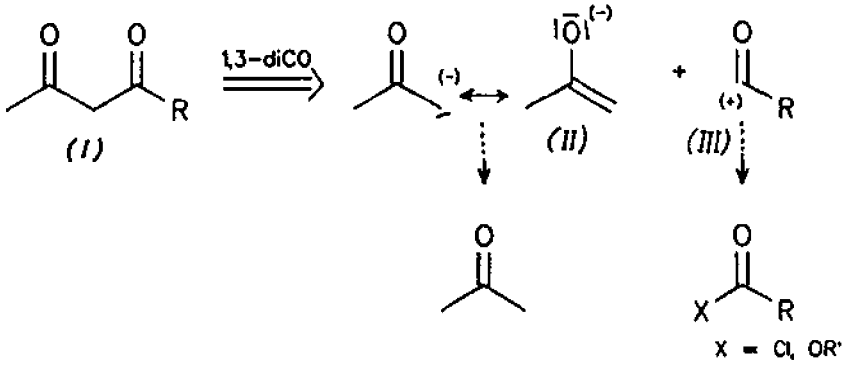



SCHÉMA 10.1.1

*Příklad:* Návrh syntézy 1-fenyl-1,3-butandionu *(IV)*, který voní po balzámu a používá se při výrobě parfémů. Enolátový anion *(VI)* se generuje z karbonylové sloučeniny (acetofenonu) působením dostatečně silné báze, zpravidla ethoxidu sodného. Adicí enolátu na ethylacetát vzniká diketon *(IV)*. Oba reakční stupně jsou rovnovážné, "hnací silou" reakce je však vznik více delokalizovaného, a tím i stabilnějšího enolátu *(VII)*, ze kterého se molekula 1,3-dikarbonylové sloučeniny *(IV)* uvolní okyselením.

**Analýza:**

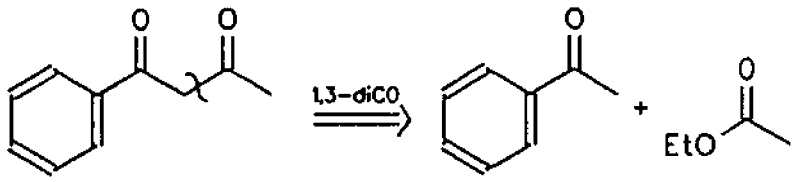



SCHÉMA 10.1.2

**Syntéza:**

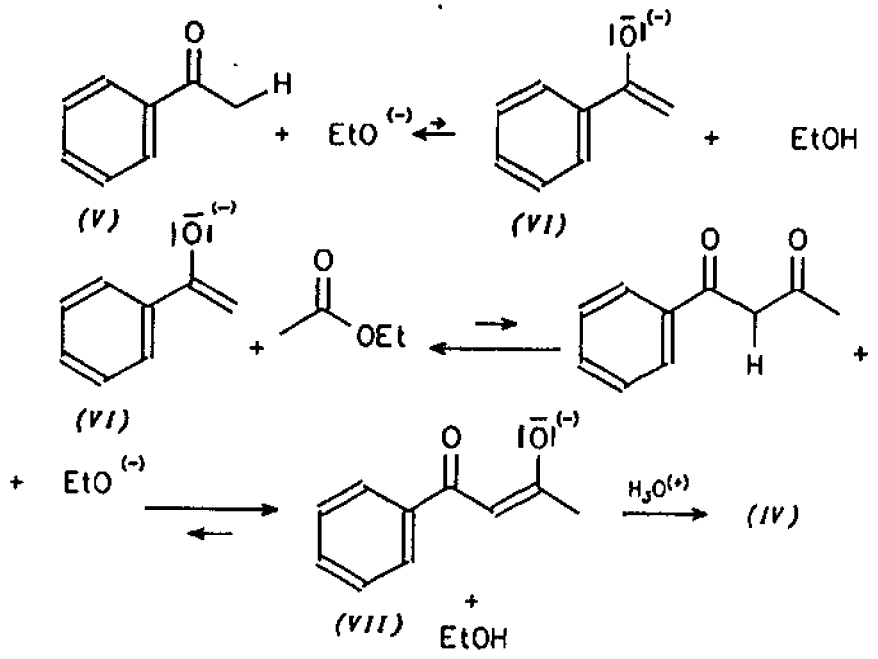



SCHÉMA 10.1.3

Také antitezí molekul 3-oxoesterů *(VIII)* se dospěje k acylačnímu $a^1$-syntonu a k esterenolátovému $d^2$-syntonu *(IX)*. Ve směru syntézy se provádí Claisenova kondenzace spočívající v zahřívání esteru s bází, nejčastěji s ethoxidem sodným.

**Analýza:**

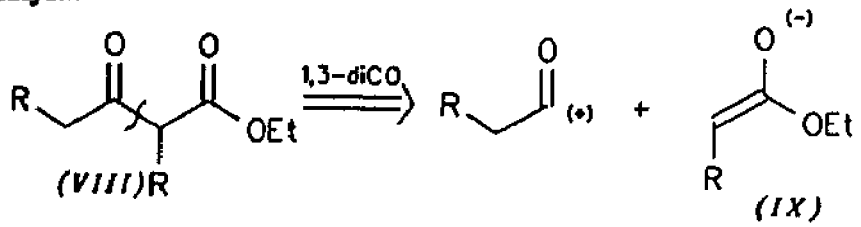



SCHÉMA 10.1.4

**Syntéza:**

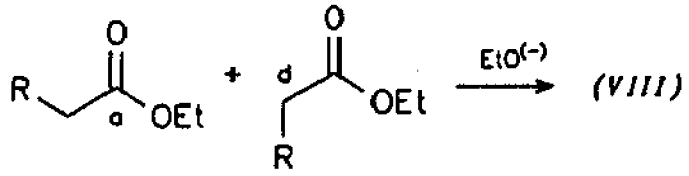



SCHÉMA 10.1.5

Při antitezi molekul 1,3-diketonů a 3-oxoesterů se může dospět ke dvěma alternativním syntézám. Z nich je potom preferována ta, která vychází z nejjednodušších eduktů a zahrnuje nejmenší počet reakčních stupňů.

*Příklad:* Návrh syntézy triketonu *(X)*, používaného k hubení krys. Syntéza odpovídající rozpojení ad *b)* vychází z dostupných eduktů - diethylftalátu *(XII)* a pinakolonu *(XIII)* - a je zároveň ukázkou intermolekulární smíšené kondenzace esteru s ketonem, po které následuje intramolekulární kondenzace vzniklého meziproduktu *(XI)*; ta je usnadňována tvorbou cyklopentandionového skeletu.

**Analýza:**

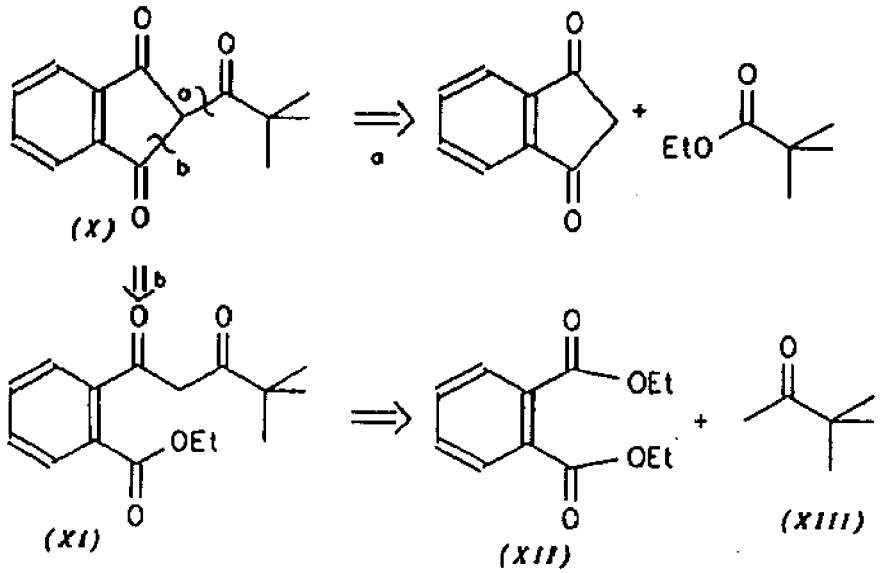



SCHÉMA 10.1.6

**Syntéza:**

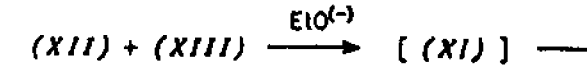



SCHÉMA 10.1.7

Také antiteze molekul esterů 2-oxocykloalkankarboxylových kyselin nabízí alternativní syntézy:

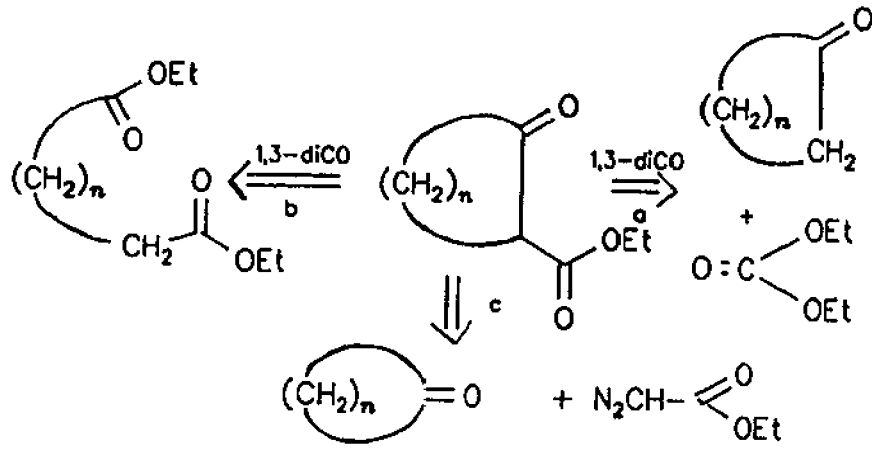



SCHÉMA 10.1.8

Z nich je pro dostupnost reagentů i snadnost průběhu reakce pro přípravu ethyl-2-oxocyklopentankarboxylátu preferována intramolekulární *Dieckmannova kondenzace* diethyladipátu:

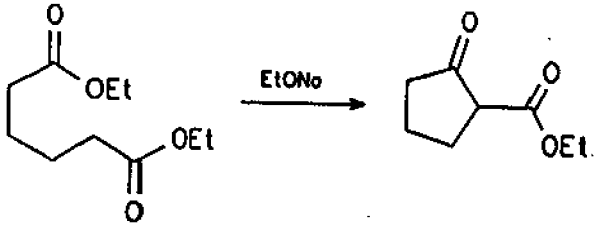



SCHÉMA 10.1.9

pro syntézu ethyl-2-oxocyklohexankarboxylátu smíšená kondenzace cyklohexanonu s diethylkarbonátem:

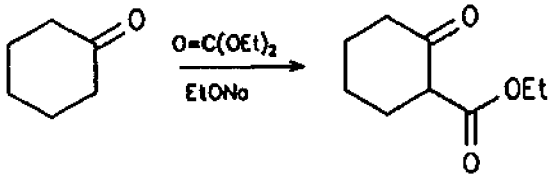



SCHÉMA 10.1.10

Syntéza vyšších homologů 2-oxocykloalkankarboxylátů zpravidla spočívá v reakci cykloalkanonů s ethyldiazoacetátem, která je doprovázena přesmykem, při němž dochází k expanzi kruhu:

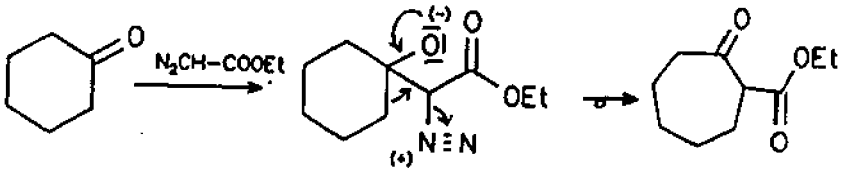



SCHÉMA 10.1.11

Hydrolýzou 3-oxoesterů se získávají 3-oxokyseliny, které snadno dekarboxylují. Tato reakce se využívá k syntéze symetrických i asymetrických ketonů.

Antitetická analýza molekul symetrických ketonů proto začíná transformací FGA, kterou se keton převede na 3-oxoester, a ten se rozpojuje na vazbě C–C tak, aby se získaly symetrické, snadno dostupné nebo snadno syntetizovatelné edukty.

*Příklad:* Návrh syntézy 1-methyl-4-piperidonu *(XV)*. Antiteze jeho molekuly založená na rozpojení "1,3-diX" (*a*)) je logická, vede však k nestálému divinylketonu *(XVI)*. Proto je výhodnější retroanalýza ad *b)*, začínající transformací FGA, kterou se dospívá k 3-oxoesteru *(XVII)*. Ester *(XVII)* vzniká Dieckmannovou kondenzací symetrického esteru *(XVIII)*; ten lze získat Michaelovou adicí methylaminu na ethylakrylát.

**Analýza:**

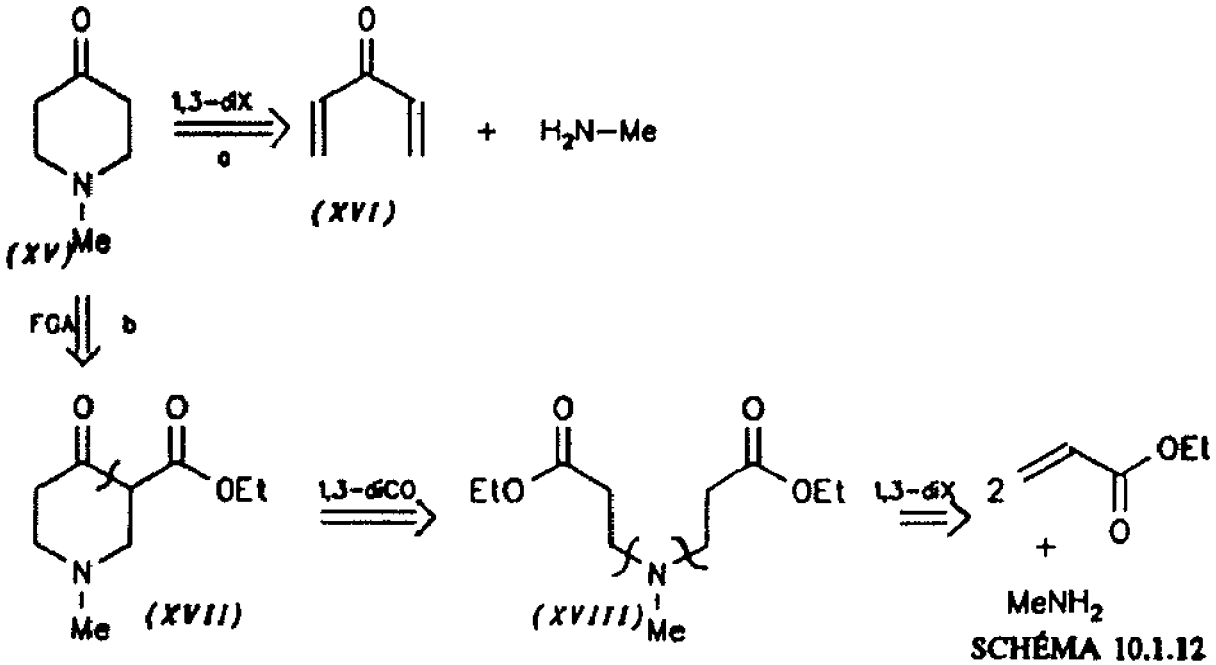



SCHÉMA 10.1.12

**Syntéza:**

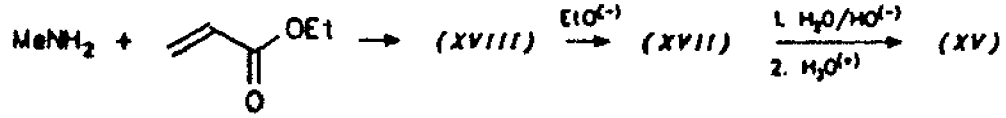



SCHÉMA 10.1.13

Molekuly nesymetrických ketonů mohou být zcela analogicky antitezí převáděny postupně až na 3-oxoestery, které lze jednoznačně syntetizovat reakcí neenolizovatelných, dostatečně elektrofilních esterů (reagujících výlučně jako $a^1$-syntony) s enolizovatelnými estery, jež reagují jako $d^2$-syntony.

*Příklad:* Návrh syntézy 1-(2-pyridyl)tetradekan-1-onu *(XIX)*, který je výchozí látkou pro syntézu odpovídajícího oximu *(XX)* - látky s vlastnostmi chelatačního tenzidu a micelárního katalyzátoru. Antitezí molekuly ketonu se dospěje až k alkylaci ethyl-3-(2-pyridyl)-3-oxopropanoátu *(XXI)*, který je dostupný smíšenou kondenzací ethyl-2-pikolinátu s ethylacetátem.

Při vlastní syntéze není nutné izolovat 3-oxoester *(XIX)*; odpovídající natriumenolát lze izolovat a alkylovat 1-bromdodekanem.

**Analýza:**

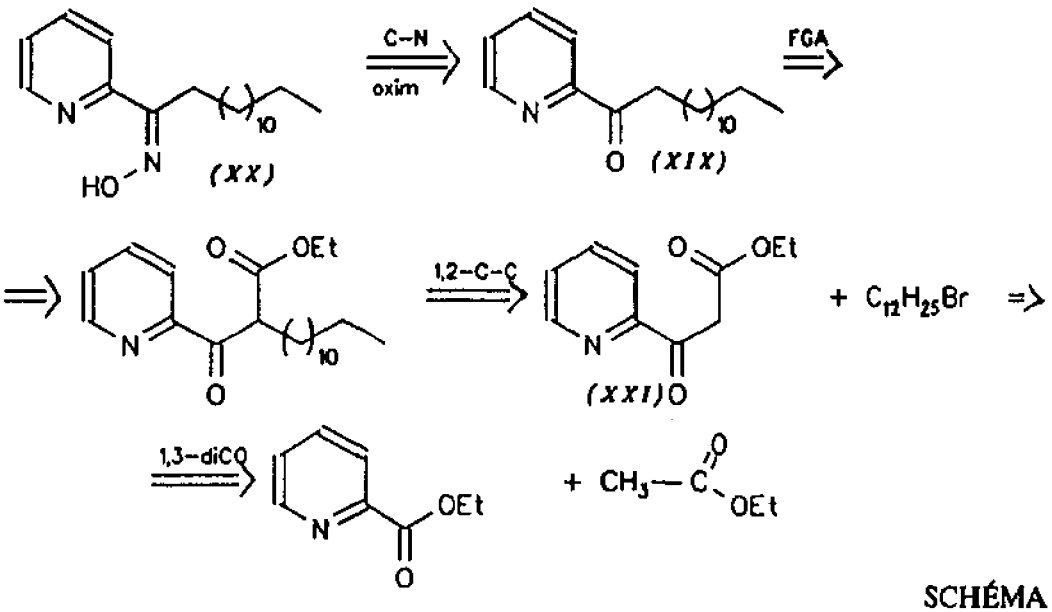



SCHÉMA 10.1.14

**Syntéza:**

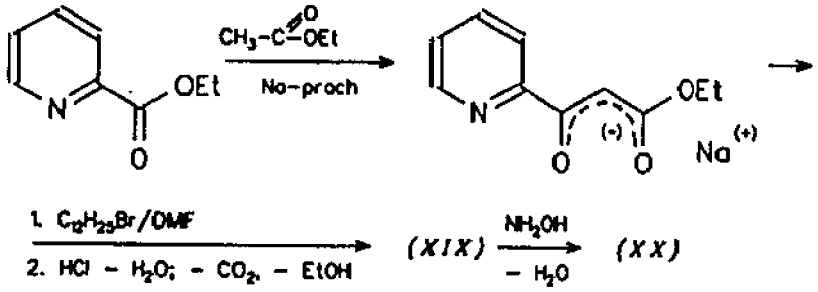



SCHÉMA 10.1.15

Syntéza nesymetrických 1,3-diketonů je založena na acylaci enolátů esterů 3-oxokyselin jejich reakcí s halogenidy kyselin; ethoxykarbonylová skupina zde plní funkci aktivující skupiny (srov. syntézu ketonů, str. 98). Sodné a draselné enoláty však podléhají neužitečné O-acylaci. Chemoselektivní C-acylaci lze provést za použití hořečnatých enolátů, ve kterých jsou kyslíkové atomy koordinačně vázány s atomem hořčíku:

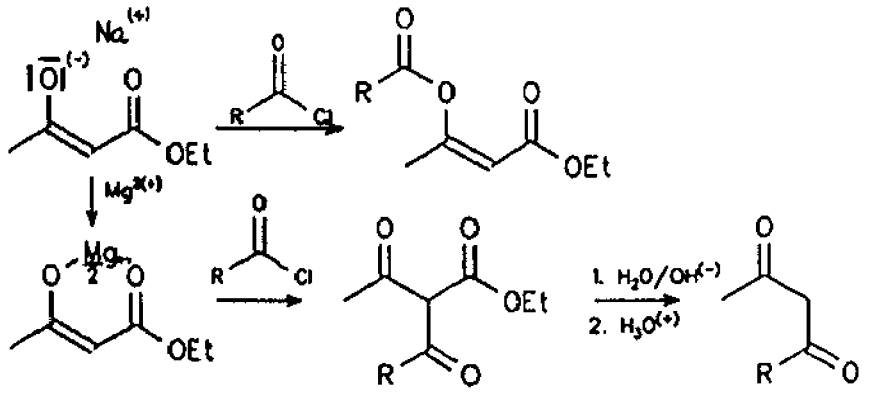


SCHÉMA 10.1.16

Uvedený typ acylace byl uplatněn při syntéze dihydropyranu *(XXII)*, jenž byl potřebný jako srovnávací látka při identifikaci přírodního produktu bullatenonu.

**Analýza:**

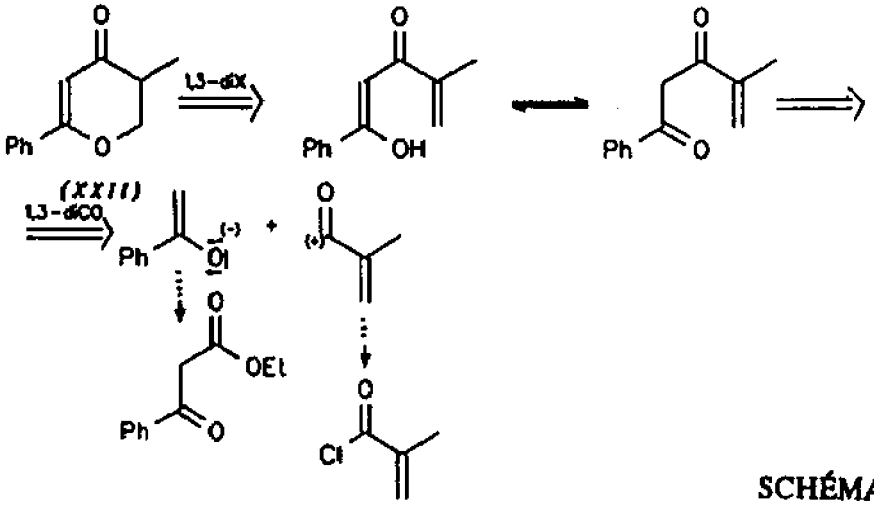
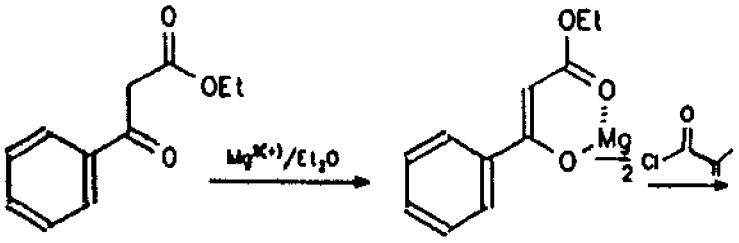


SCHÉMA 10.1.17

**Syntéza:**



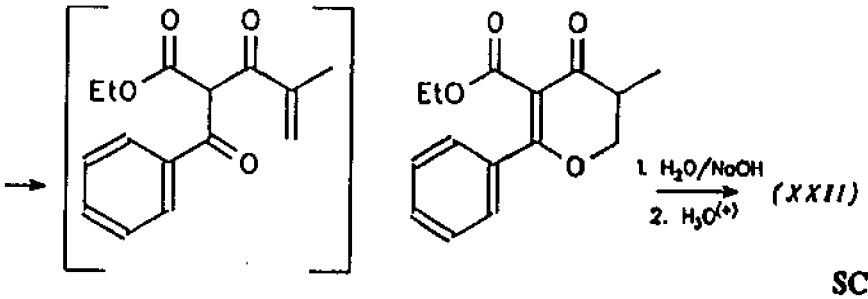



SCHÉMA 10.1.18

Synteticky ekvivalentními reagenty enolátů jsou enaminy, které mohou být acylovány, a převedeny tak na 1,3-dikarbonylové sloučeniny.

*Příklad:* Návrh syntézy oxoaldehydu *(XXIII)*.

**Analýza:**

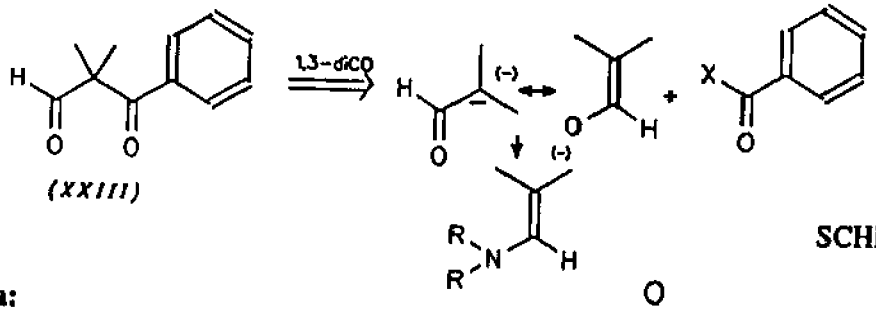



SCHÉMA 10.1.19

**Syntéza:**

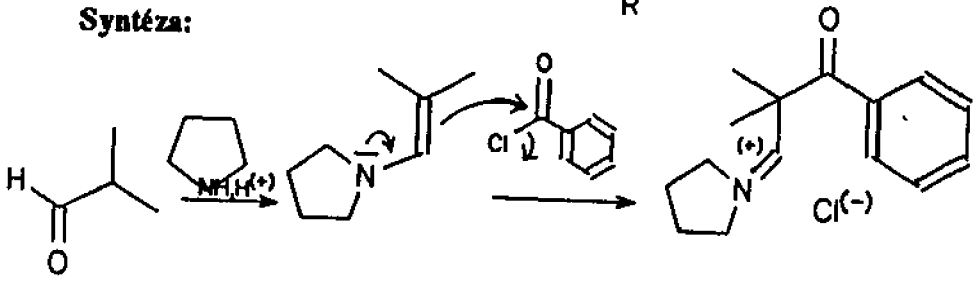



SCHÉMA 10.1.20

Ethylchloroformiát a diethylkarbonát reagují jen jako reagenty $a^1$-syntonů. Této vlastnosti se využívá při jejich reakci s reagenty $d^2$-syntonů k zavádění ethoxykarbonylové skupiny do molekul ketonů (schéma 10.1.10) nebo k syntéze arylmalonových kyselin, které nelze připravit malonesterovou syntézou z arylhalogenidů:

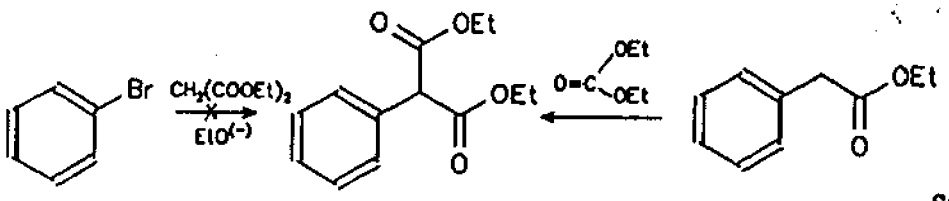



SCHÉMA 10.1.21

Při antitezi molekul β-hydroxykarbonylových sloučenin se volí stejná strategie jako u 1,3-diketonů. Na rozdíl od nich je rozpojení vazby C–C jednoznačné a vede

k enolátovému $d^2$-syntonu a k $a^1$-syntonu. Ve směru syntézy se provádí bazicky či kysele katalyzovaná aldolizace dvou molekul aldehydů nebo ketonů.

*Příklad:* Návrh syntézy hydroxyketonu *(XXIV)*.

**Analýza:**

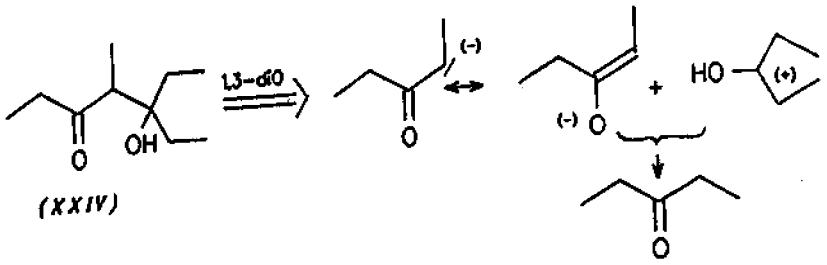



SCHÉMA 10.1.22

**Syntéza:**

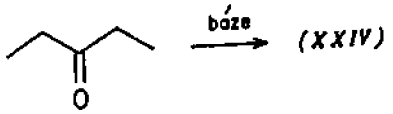



SCHÉMA 10.1.23

Molekuly 1,3-difunkčních sloučenin v oxidačním stupni 1,3-diolů se nejprve transformací FGI převedou na β-hydroxyketony, které jsou dále rozpojovány na vazbě C–C.

*Příklad:* Návrh syntézy 2-methyl-2,4-pentandiolu *(XXV)*.

**Analýza:**

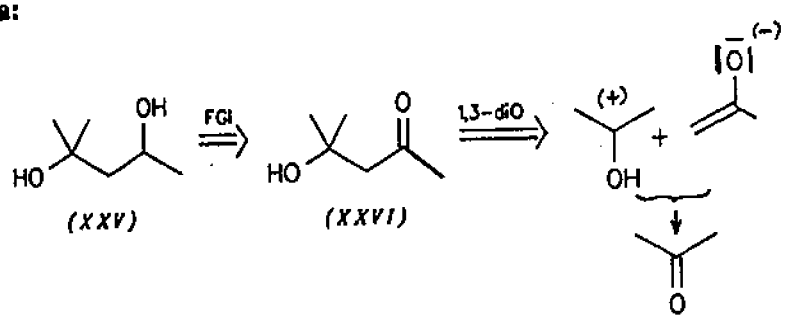



SCHÉMA 10.1.24

**Syntéza:**

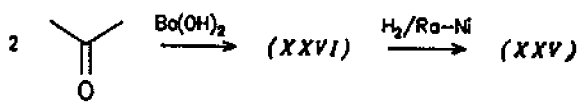



SCHÉMA 10.1.25

Někdy může být výhodnější připravovat 1,3-dikarbonylové sloučeniny oxidací 3-hydroxyketonů. Tento přístup byl použit např. při syntéze β,γ-nenasyceného ketonu *(XXVII)*. Antitezí jeho molekuly se získá 1,3-dikarbonylová sloučenina *(XXVIII)*, která je transformací "1,3-diCO" převedena na edukty - ethyl-2-methylpropanoát *(XXIX)* a 2-methylpropanal *(XXX)*. Oba edukty mají stejný uhlíkový skelet, a proto bude výhodnější provést jednoznačně probíhající aldolovou kondenzaci 2-methylpropanalu a vzniklý 3-hydroxyaldehyd *(XXXI)* oxidovat na 3-oxoaldehyd *(XXVIII)*. Následující Wittigova reakce probíhá chemoselektivně i stereoselektivně (vznik *trans*-izomeru):

**Analýza:**

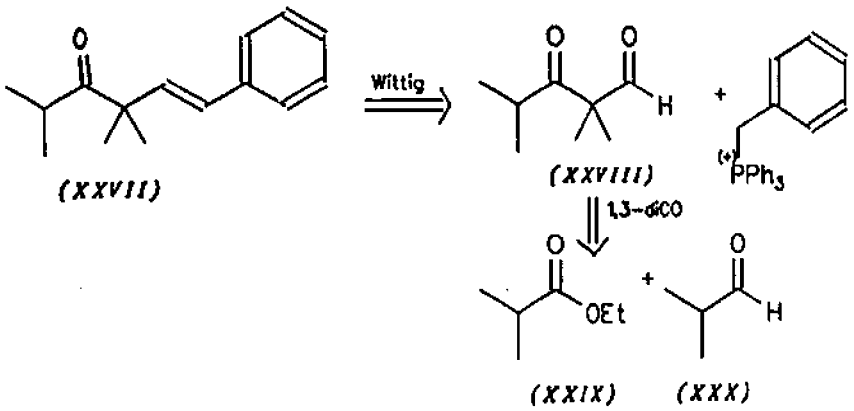



SCHÉMA 10.1.26

**Syntéza:**

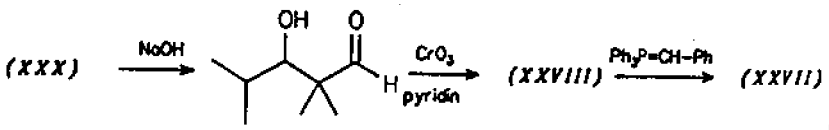



SCHÉMA 10.1.27

α,β-Nenasycené karbonylové sloučeniny vznikají velmi snadno dehydratací β-hydroxykarbonylových sloučenin (eliminace enolického vodíku, vznik konjugovaného systému dvojných vazeb). Antiteze jejich molekul je velmi jednoduchá: rozpojí se dvojná vazba a k β-uhlíkovému atomu se připojí kyslíkový atom.

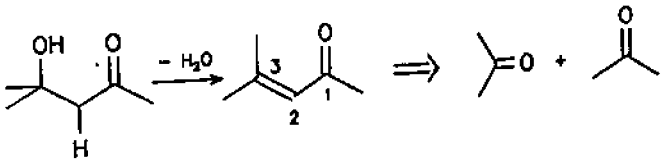
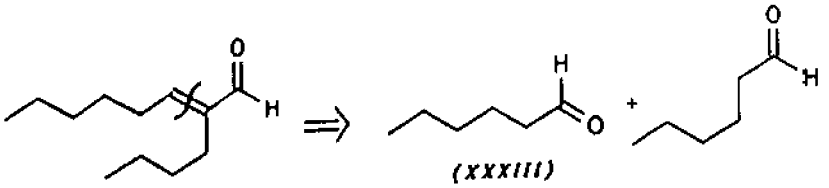



SCHÉMA 10.1.28

Aldehyd *(XXXII)* je jednou ze složek potřebných pro syntézu elasminu - inhibitoru enzymů. Antitezí jeho molekuly se dospěje k aldolizaci hexanalu *(XXXIII)*, která je katalyzována kyselinou fosforečnou; vznikající voda se oddestilovává ve formě azeotropické směsi s xylenem:

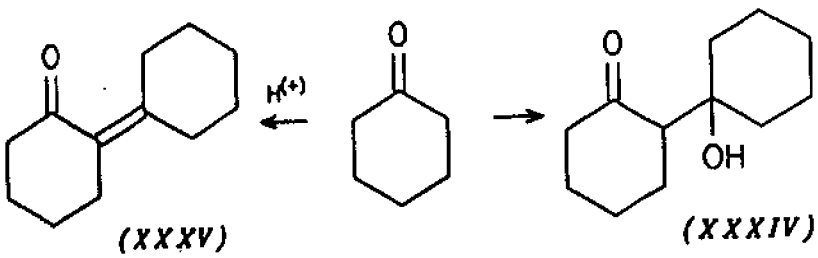


(XXXII) (XXXIII)

SCHÉMA 10.1.29

Nevýhodou karbonylových koncenzací je skutečnost, že s rostoucí enolizovatelností karbonylové sloučeniny roste také elektrofilita uhlíkového atomu karbonylové skupiny. Při reakci dvou karbonylových komponent odlišné struktury je nutné zvažovat otázku chemoselektivity (která sloučenina enolizuje, a je tedy reagentem $d^2$-syntonu, a která je elektrofilem - reagentem $a^1$-syntonu), a dále otázku regioselektivity (jakým směrem enolizace probíhá).

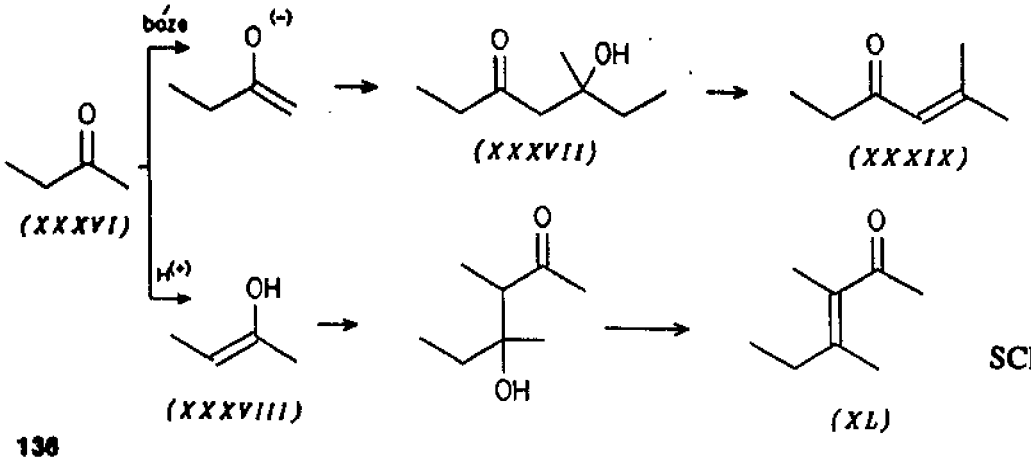
Problém chemoselektivity i regioselektivity odpadá při autokondenzaci aldehydů nebo symetrických ketonů; v obou případech vznikají produkty jednoznačné struktury. Je tomu tak i u aldolové reakce cyklohexanonu, která v závislosti na reakčních podmínkách poskytuje hydroxyketon *(XXXIV)* nebo α,β-nenasycený keton *(XXXV)*:



(XXXV) (XXXIV)

SCHÉMA 10.1.30

Při aldolové reakci nesymetrických ketonů se nevyskytuje problém chemoselektivity, zůstává však problém regioselektivity enolizace. Směr enolizace lze ovlivnit volbou reakčních podmínek, jak je patrné z příkladu 2-butanonu *(XXXVI)*. Působením bází dochází k rychlejší deprotonaci méně stericky stíněného a navíc kyselejšího protonu z methylové skupiny; vzniká kinetický enolát *(XXXVII)*. V kyselém prostředí se rychle ustavuje rovnováha mezi ketonem a termodynamicky stabilnějším více substituovaným enolem *(XXXVIII)*. Proto se v kineticky řízené reakci izoluje jako hlavní produkt keton *(XXXIX)*, zatímco v termodynamicky řízené reakci vzniká keton *(XL)*:



(XXXVI) (XXXVII) (XXXIX)

(XXXVIII) (XL)

SCHÉMA 10.1.31

Mnohem častějšími případy karbonylových kondenzací jsou *smíšené aldolové reakce*. Samostatnou skupinu v nich tvoří intramolekulární reakce. Také u nich se může vyskytovat problém chemoselektivity a regioselektivity. U diketonu *(XLI)* jsou uvažovány všechny 4 možné enolizace a cyklizace vzniklých enolů na produkty *(XLII)* až *(XLV)*:

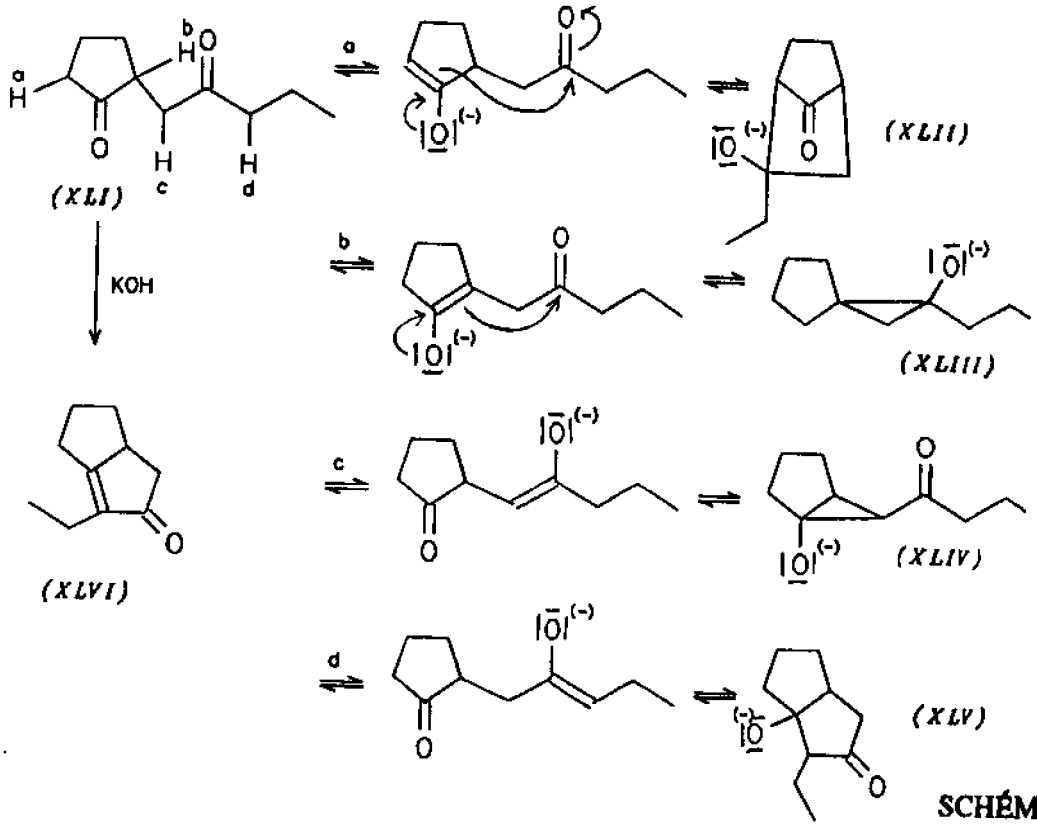



SCHÉMA 10.1.32

Rovnovážný charakter aldolových kondenzací způsobuje vznik α,β-nenasyceného ketonu *(XLVI)* jako hlavního produktu. Průběh reakce a struktura produktu jsou řízeny preferovanou tvorbou 5členného kruhu a dále schopností hydroxyketonu *(XLV)* eliminovat vodu a přecházet na stabilní α,β-nenasycený keton *(XLVI)*.

Jednoznačně probíhá aldolová kondenzace mezi molekulou regioselektivně enolizovatelné karbonylové sloučeniny ($d^2$-synton) a molekulou karbonylové sloučeniny, která neenolizuje za předpokladu, že neenolizovatelná komponenta je silnějším elektrofilem než enolová. K uvedenému typu reagentů se dospěje např. při antitezi molekul chalkonů:

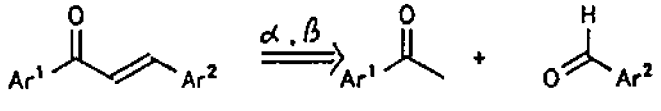
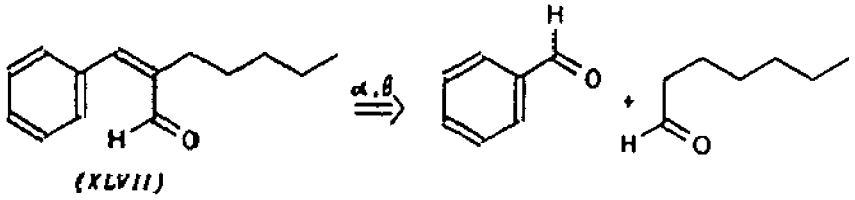



SCHÉMA 10.1.33

*Příklad:* Syntéza aldehydu *(XLVII)*, který je vonnou složkou parfémů. Rozpojením dvojné vazby se při antitezi dospěje k aldolizaci benzaldehydu a heptanalu, která se provádí v přebytku

benzaldehydu, aby se minimalizovala autokondenzace heptanolu.

**Analýza:**



(XLVII)

SCHÉMA 10.1.34

**Syntéza:**

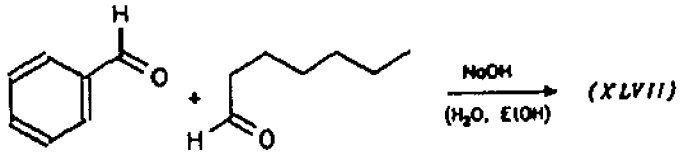


SCHÉMA 10.1.35

Regioselektivní enolizaci 2-butanonu při jeho aldolové kondenzaci s neenolizovatelným ethylglyoxylátem zajišťuje kyselá katalýza:

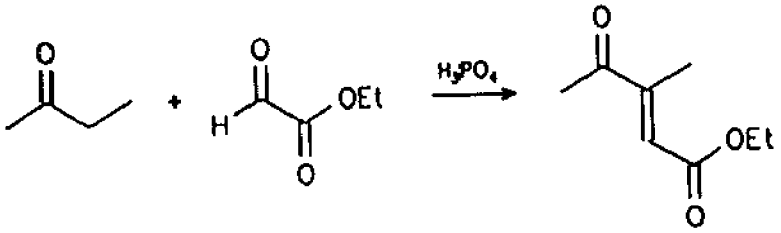
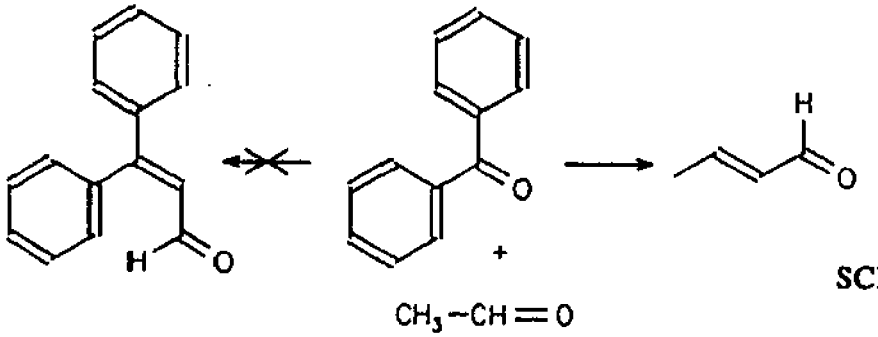


SCHÉMA 10.1.36

Pokud jsou neenolizovatelné karbonylové komponenty příliš slabými elektrofily, dochází k autokondenzaci enolizovatelné složky, jako je tomu např. při reakci benzofenonu s acetaldehydem:



$CH_3-CH=O$

SCHÉMA 10.1.37

Velmi reaktivní neenolizovatelnou karbonylovou sloučeninou je formaldehyd. Při reakci s aldehydy reaguje opakovaně s α-vodíkovými atomy. V alkalickém prostředí může působit i redukčně a převádět produkty aldolizace na alkoholy (*Cannizzarova reakce*):

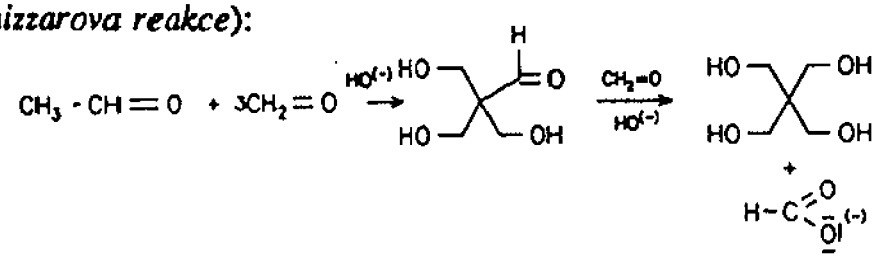


SCHÉMA 10.1.38

V kyselém prostředí zase dochází ke vzniku 1,3-dioxanů:

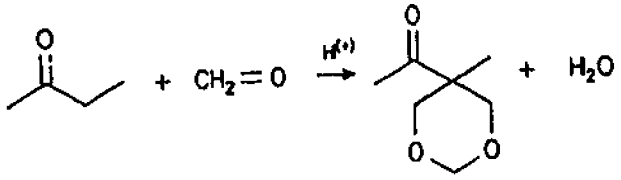


SCHÉMA 10.1.39

Synteticky ekvivalentními méně reaktivními reagenty formaldehydu jsou iminiové soli, které vznikají reakcí formaldehydu se sek. aminy v kyselém prostředí a v přítomnosti karbonylové sloučeniny reagují ve smyslu tzv. *Mannichovy reakce* - kysele katalyzované regioselektivní kondenzace aldolového typu, při níž vznikají β-dialkylaminoketony:

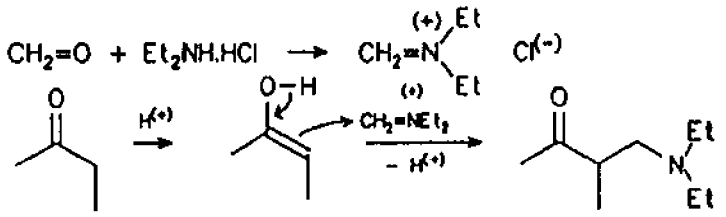


SCHÉMA 10.1.40

Z předchozího příkladu je zřejmé, že nesymetrické ketony reagují přednostně na více substituovaném α-uhlíku, avšak sterická zábrana může tuto regioselektivitu obrátit:

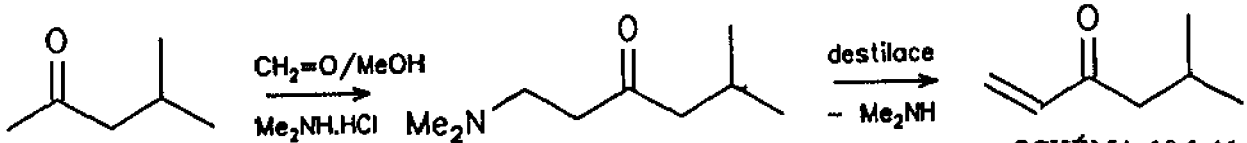


SCHÉMA 10.1.41

Tyto Mannichovy báze mohou být izolovány, čištěny a v této formě i přechovávány. Vakuovou destilací (schéma 10.1.41) nebo alkylací a následujícím působením báze:

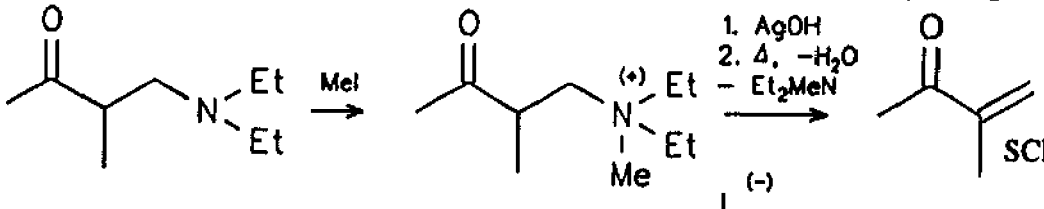


SCHÉMA 10.1.42

dochází k eliminaci aminu a ke vzniku α,β-nenasycených ketonů.

Jiný přístup k přípravě Mannichových bází je založen na reakci terminálních alkinů s formaldehydem a aminem a na hydrataci vzniklých produktů:

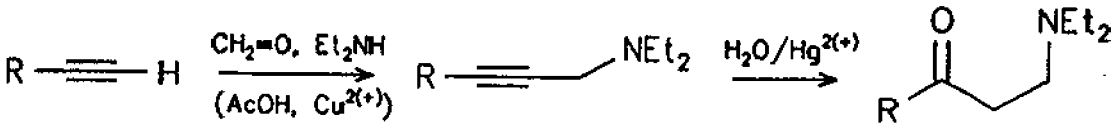


SCHÉMA 10.1.43

*Příklad:* Návrh syntézy trienu *(XLVIII)*, kde byla uplatněna Mannichova reakce.

**Analýza:**

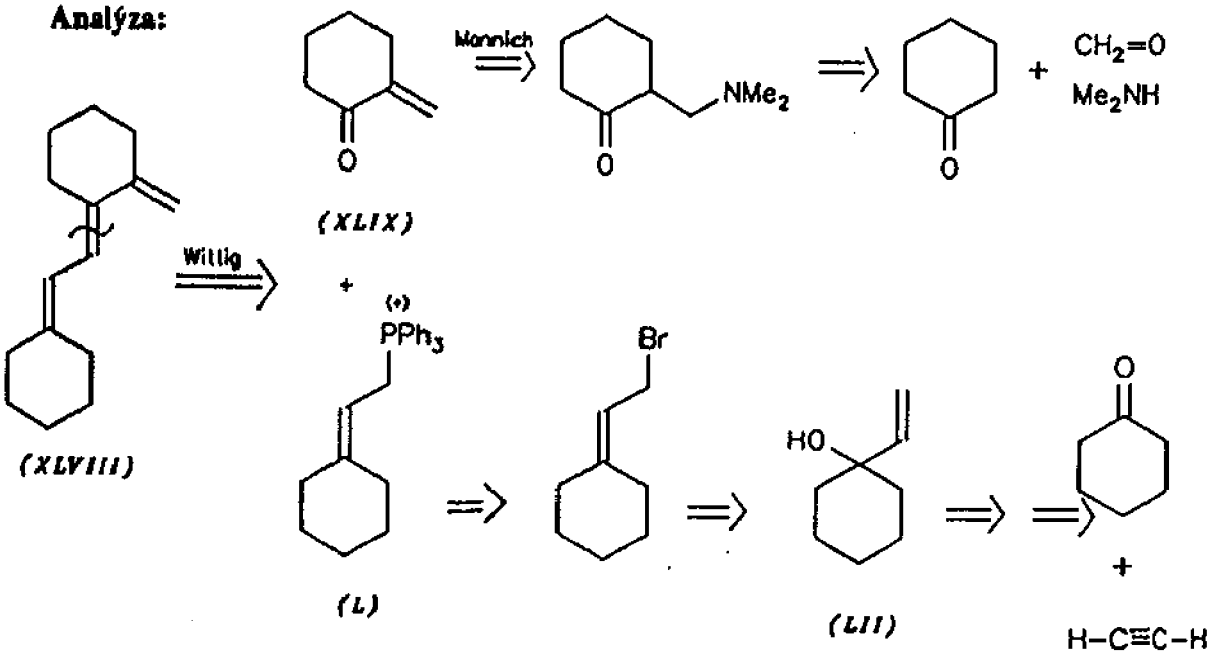


SCHÉMA 10.1.44

**Syntéza:**

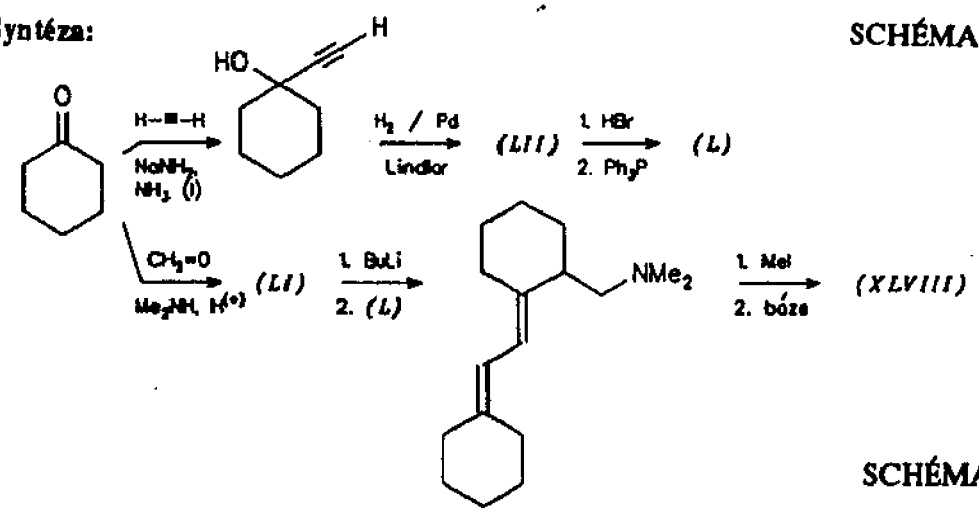


SCHÉMA 10.1.45

Karbonylová skupina aldehydů je silnějším elektrofilem než tato skupina v ketonech. Enoláty ketonů však naopak mají nukleofilnější atom uhlíku ($d^2$-synton) než enoláty aldehydů. Této skutečnosti lze při vhodné volbě reakčních podmínek využít k chemoselektivní smíšené aldolové reakci ketonů a aldehydů. Např. je-li butanal pomalu přidáván k alkalickému roztoku acetonu, vzniká pouze β-hydroxyke-

ton, nikoli β-hydroxyaldehyd:

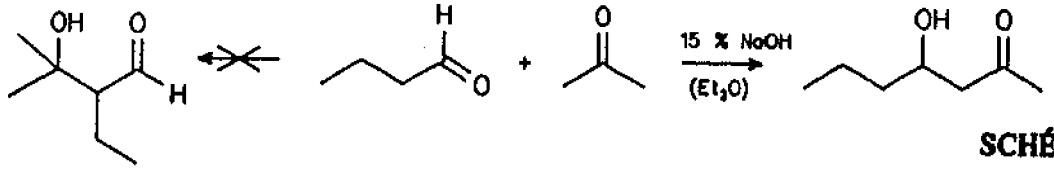



SCHÉMA 10.1.46

Obecná strategie, která řeší současně problém regioselektivity i chemoselektivity, je založena na přípravě specifických ekvivalentů enolů - reagentů, z nichž každý se chová jako regiospecifický enol jedné konkrétní karbonylové sloučeniny, zatímco druhá komponenta zůstává v reakční směsi ve formě karbonylové sloučeniny. Je tomu tak např. při "obrácení" průběhu smíšené aldolizace aldehydu s ketonem, kterého se docílí snížením elektrofilního charakteru uhlíku formylové skupiny. Reakcí aldehydů s cyklohexylaminem vznikají N-alkylidencyklohexylaminy *(LIII)* s dostatečně kyselými α-vodíkovými atomy a téměř nereaktivní iminoskupinou. Deprotonací se tvoří odpovídající lithné soli *(LIV)*, které jsou při laboratorní teplotě stálé a nepodléhají výměně proton–kov s přidanými aldehydy či ketony. Proto v reakční směsi dochází k jednoznačné adici vysoce nukleofilního lithiumenamidu *(LIV)* na karbonylovou skupinu aldehydu či ketonu:

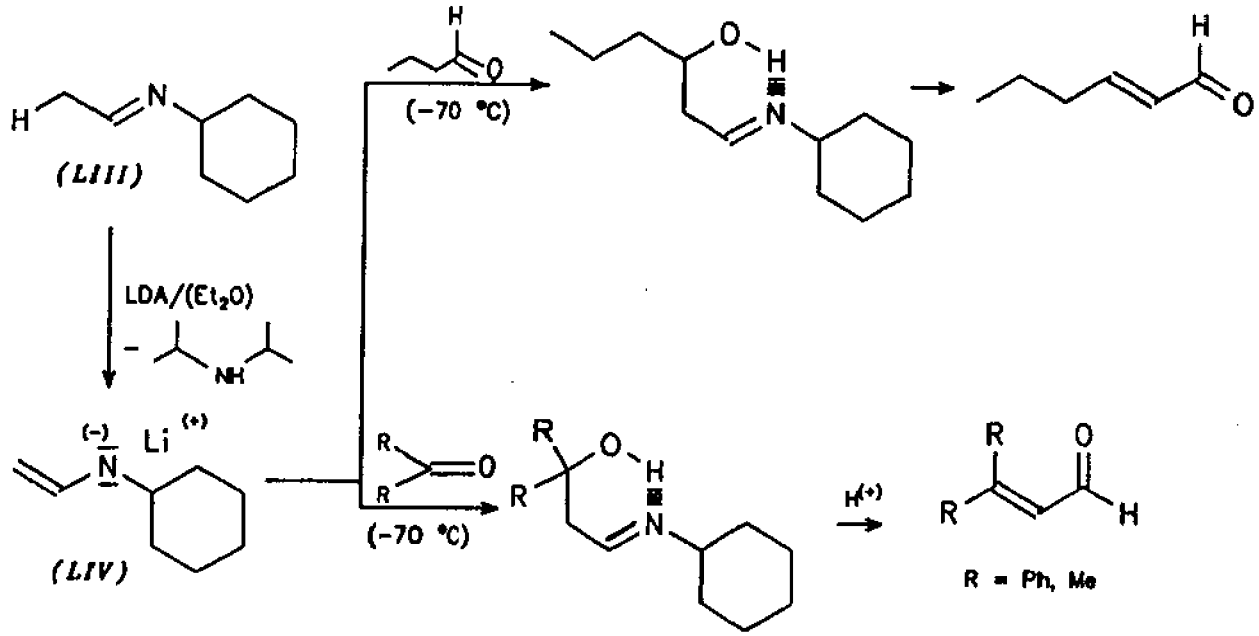



SCHÉMA 10.1.47

"Kinetické" lithiumenoláty lze připravit při nízkých teplotách v téměř kvanitativním výtěžku; s aldehydy a ketony reagují řízenou aldolizací, aniž by reakci předcházela výměna vodík–kov:

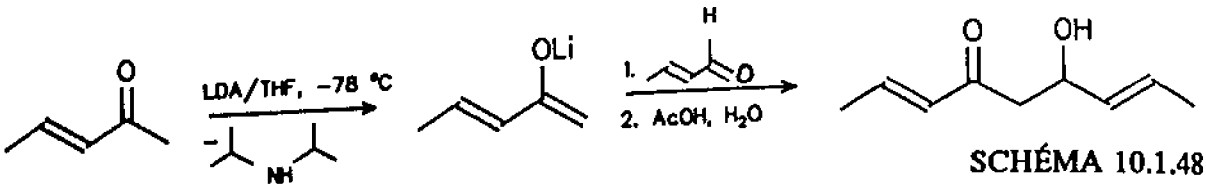



SCHÉMA 10.1.48

Regioselektivně probíhá rovněž aldolová kondenzace O-silylenolů a enolacetátů s aldehydy, která je katalyzována Lewisovými kyselinami. Dokonce i snadno enolizující fenylacetaldehyd reaguje jako $a^1$-synton:

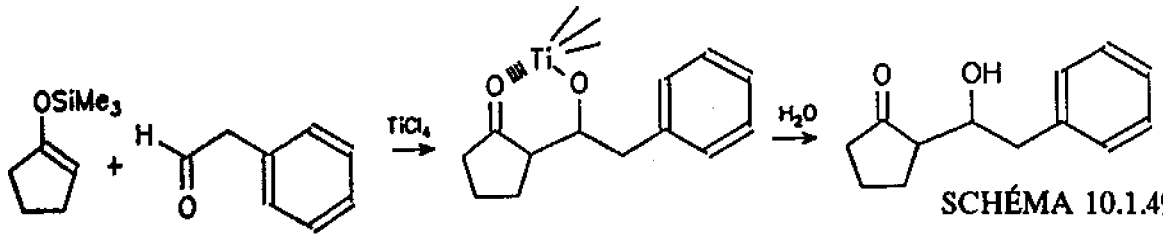



SCHÉMA 10.1.49

Snad nejlepšími specifickými enolovými ekvivalenty aldehydů a ketonů jsou enaminy, které se připraví kysele katalyzovanou reakcí karbonylové sloučeniny se sekundárním aminem. Lze je izolovat v čistém stavu a použít pro reakci stejně jako enoly. Antitezí enonu *(LV)* se dospěje ke kondenzaci cyklopentanonu s 3-methylbutanalem, která se uskuteční reakcí enaminu odvozeného od méně reaktivního ketonu s aldehydem.

**Analýza:**

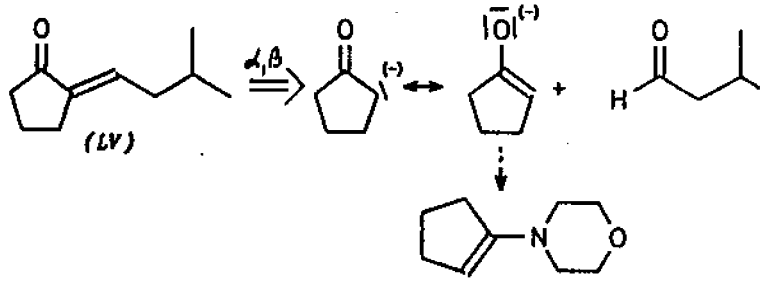



SCHÉMA 10.1.50

**Syntéza:**

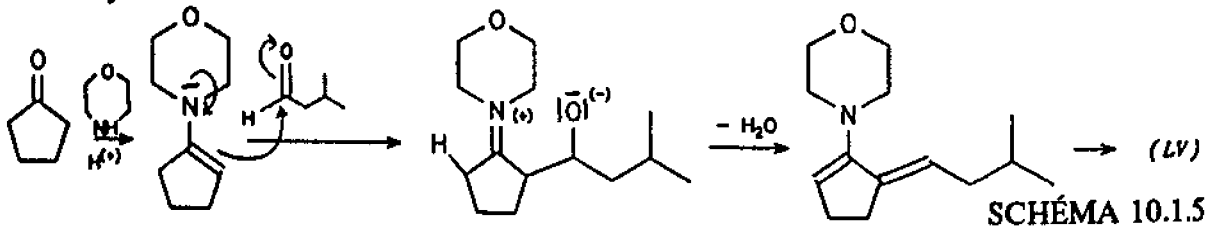



SCHÉMA 10.1.51

Použijí-li se k acylaci enaminů halogenidy kyselin jako elektrofily, získávají se 1,3-diketony (str. 133).

Klasický způsob regioselektivní syntézy derivátů α,β-nenasycených kyselin spočívá v reakci aldehydů nebo ketonů s enoláty derivátů kyseliny malonové. Smíšené aldolové kondenzace aldehydů s estery kyselin neprobíhají, protože aldehyd v alkalickém prostředí je reaktivnější jako reagent $d^2$- i $a^1$-syntonu; proto např. při reakci acetaldehydu s ethylacetátem nevzniká ethyl-2-butenoát - produkt smíšené aldolové kondenzace -, nýbrž 2-butenal - produkt aldolové kondenzace samotného acetaldehydu:

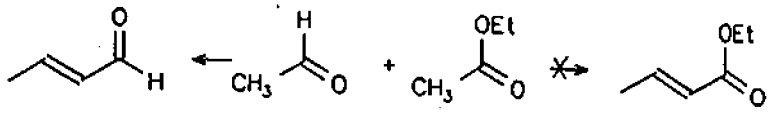


SCHÉMA 10.1.52

Enoláty derivátů kyseliny malonové mohou být generovány působením směsi slabé báze a slabé kyseliny. Při těchto relativně nízkých pH nedochází k enolizaci aldehydů či ketonů, nýbrž pouze derivátů kyseliny malonové; druhá ethoxykarbonylová skupina plní funkci aktivnější skupiny. Tato tzv. *Knoevenagelova kondenzace* umožňuje připravit alkylidenmalonáty, které mohou být hydrolyzovány a dekarboxylovány na deriváty α,β-nenasycených kyselin:

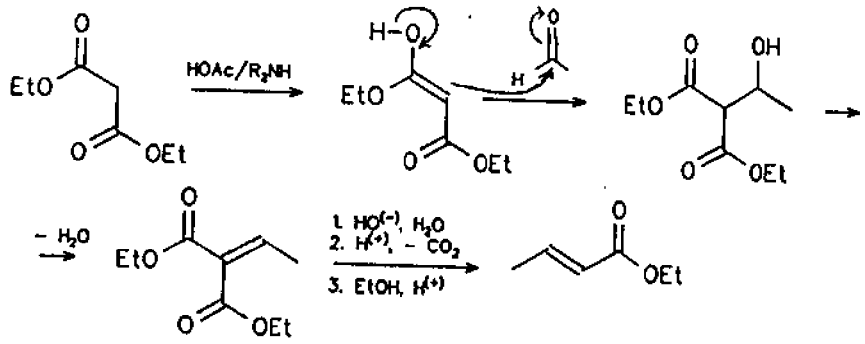


SCHÉMA 10.1.53

Syntézu skořicových kyselin lze jednoduše provádět kondenzací aromatických aldehydů s kyselinou malonovou, která enolizuje stejně jako její ester. K dekarboxylaci vzniklé arylidenmalonové kyseliny dochází už za těchto reakčních podmínek:

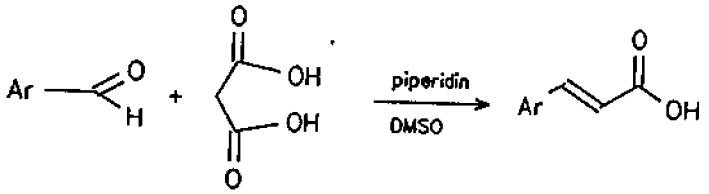
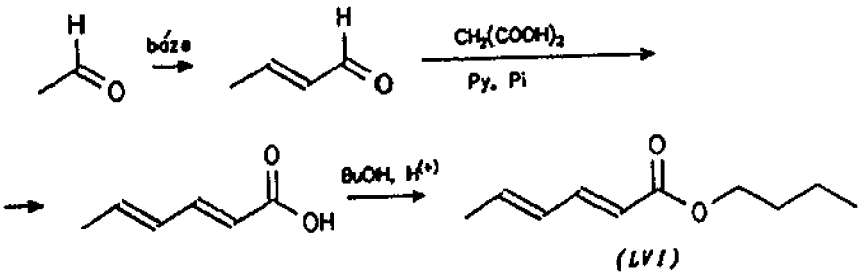


SCHÉMA 10.1.54

Reakce byla využita k syntéze butylesteru kyseliny sorbové *(LVI)*, který je syntetickým feromonem používaným jako vábidlo v lapačích chroustů:

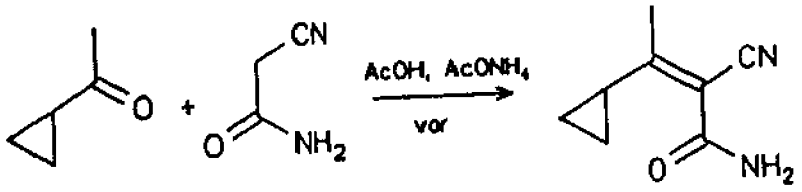



*(LVI)*

SCHÉMA 10.1.55

Pro uvedený typ reakce mohou být použity jakékoli deriváty kyseliny malonové, v jejichž molekule jsou kombinovány skupiny COOH, COOR, CN, $CONH_2$.

*Příklady:* Syntéza nitrilamidu *(LVII)*.




*(LVII)*

SCHÉMA 10.1.56

Syntéza nitrilesteru *(LVIII)*, který slouží jako herbicid.

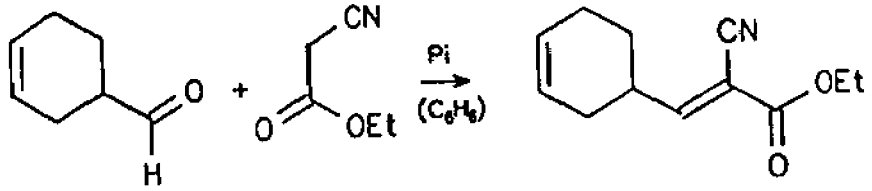
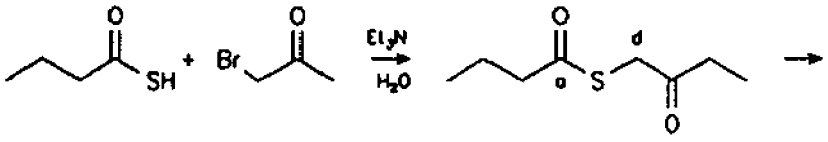



SCHÉMA 10.1.57

Také acylthioskupina může být použita jako aktivující skupina k zajištění regioselektivní deprotonace. α-Acylthioketony se snadno připraví reakcí thiokarboxylátů s α-halogenketony. Působením báze deprotonizují a intramolekulární aldolovou kondenzací vznikají thiirany, které desulfurací poskytují 1,3-diketony:



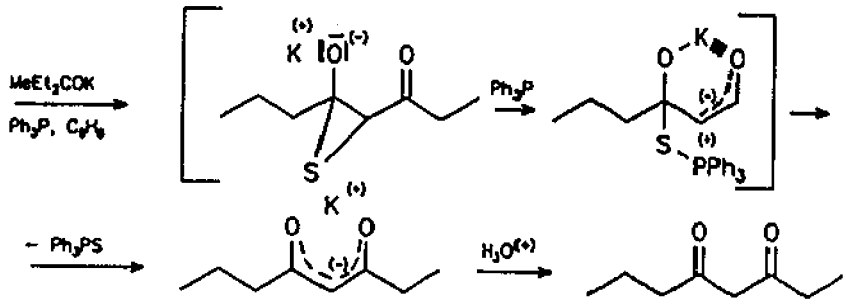


SCHÉMA 10.1.58

Jinou skupinu specifických enolekvivalentů umožňujících přípravu α,β-nenasycených esterů tvoří *Wittigova činidla* (str. 112):

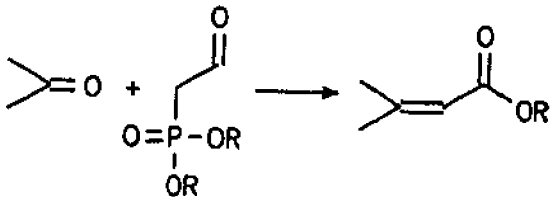


SCHÉMA 10.1.59

Specifickými enoláty esterů jsou dále organozinečnatá činidla připravovaná reakcí esterů α-halogenkyselin se zinkem. Reagují jen s aldehydy a ketony, nereagují s estery. Reakce se nazývá *Reformatského syntéza* a používá se k přípravě esterů β-hydroxykyselin. Při antitezi jejich molekul se rozpojují vazby stejně jako u β-hydroxyketonů, jak je patrné z návrhu syntézy hydroxyesteru *(LIX)*.

**Analýza:**

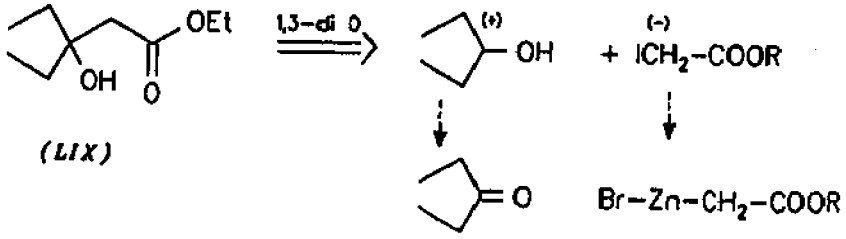


SCHÉMA 10.1.60

**Syntéza:**

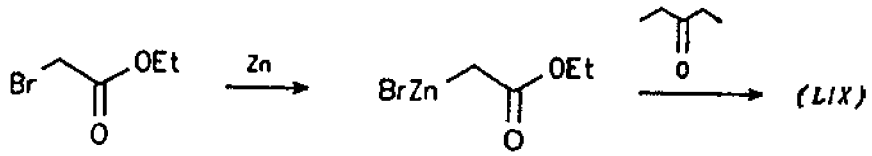


SCHÉMA 10.1.61

Složitějším příkladem je návrh syntézy laktonu kyseliny mevalonové *(LX)*. Kyselina mevalonová *(LXI)* je důležitým biosyntetickým intermediátem. Při syntéze *(LX)* bylo využito Mannichových bází i Reformatského reakce.

**Analýza:**

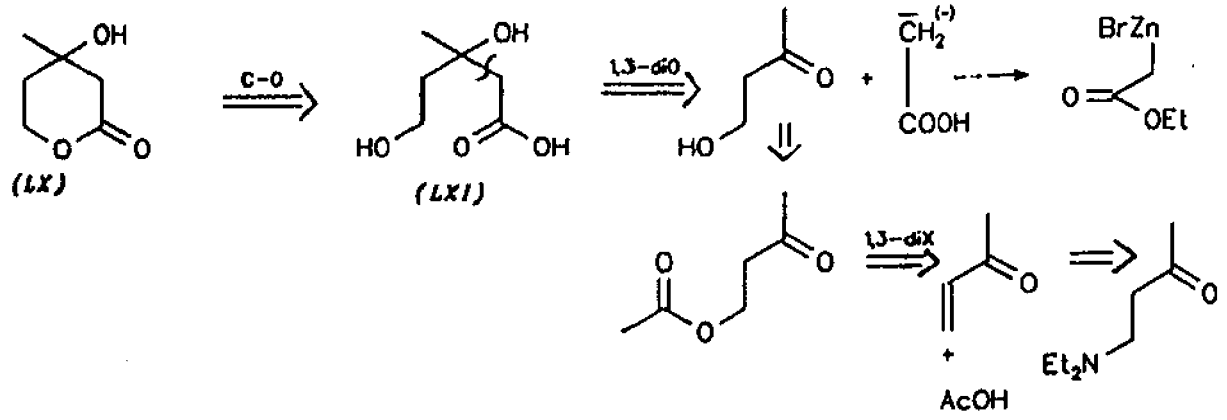



SCHÉMA 10.1.62

**Syntéza:**

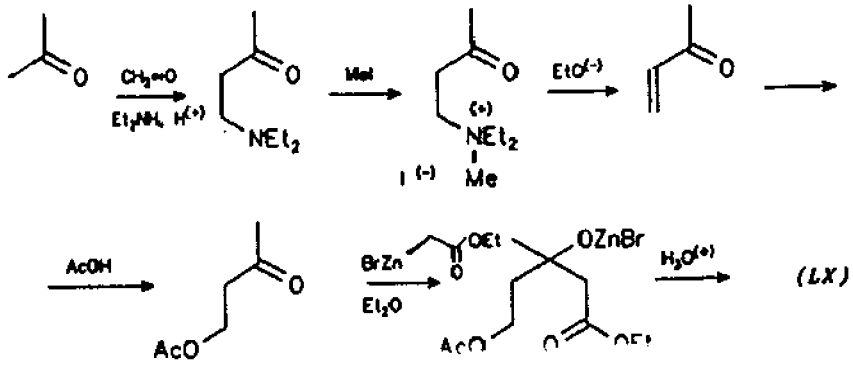



SCHÉMA 10.1.63

Regioselektivního průběhu při smíšených aldolových kondenzacích, při nichž jsou všechny produkty v rovnováze s edukty, může být dosaženo, pokud jeden z produktů je nevratně přeměňován např. dehydratací na α,β-nenasycený keton:

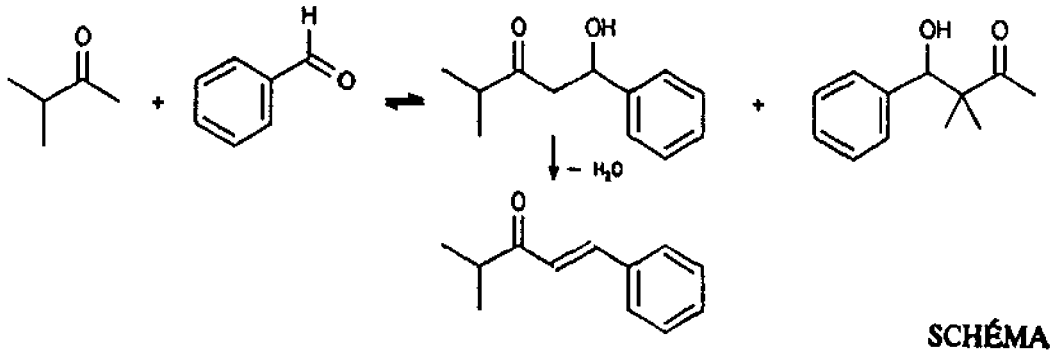


SCHÉMA 10.1.64

nebo pokud vytváří stabilizovaný β-dikarbonylový anion:

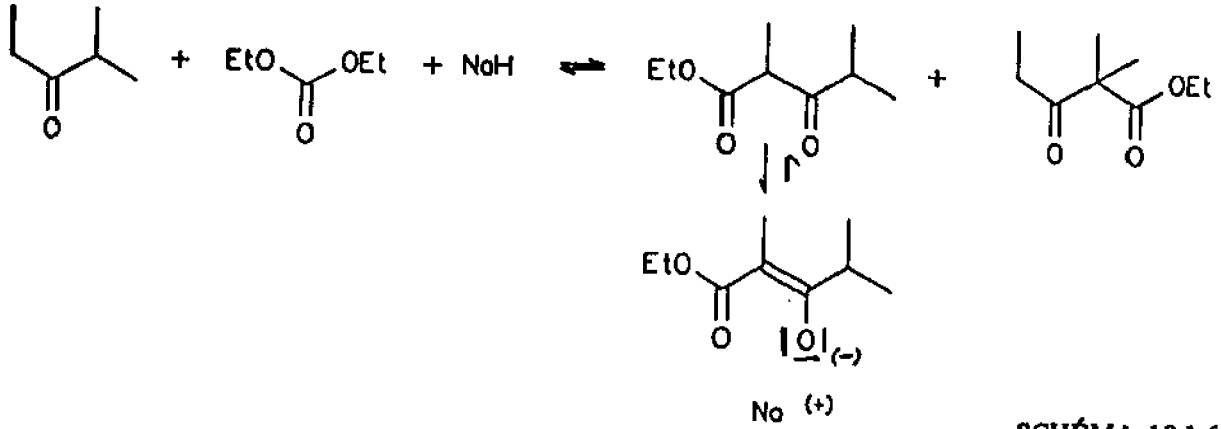


SCHÉMA 10.1.65

## 10.2 1,5-DIFUNKČNÍ SLOUČENINY

1,5-Difunkční sloučeniny *(I)* poskytnou při rozpojení kterékoli vazby α,β-C–C $d^2$-synton *(II)* a $a^3$-synton *(III)*. Kombinaci těchto syntonů ve směru reakce odpovídá Michaelova adice enolátových aniontů na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny:

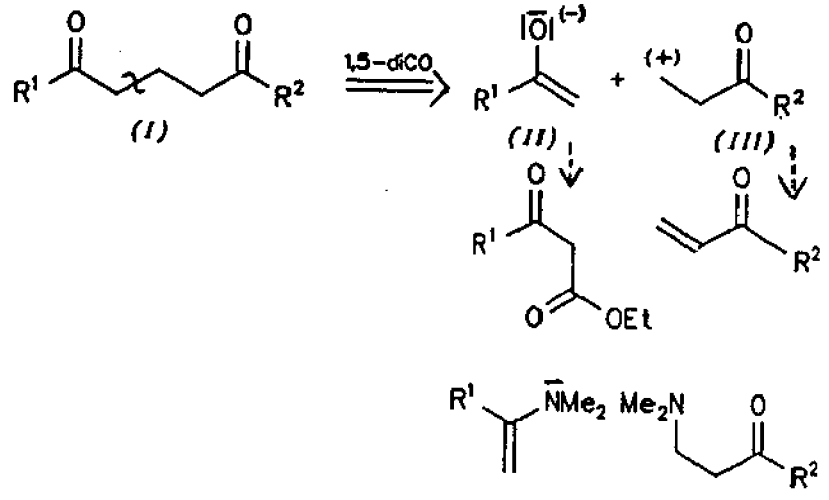


SCHÉMA 10.2.1

Regioselektivní enolizace karbonylových reagentů se zajišťuje přípravou specifických enolátů, podobně jako je tomu při smíšených aldolových a esterových kondenzacích (použití 1,3-diketonů, 3-oxoesterů, malonátů, enaminů, lithiumenolátů apod.).

Při jejich aplikaci je preferována konjugovaná (Michaelova) adice před přímou adicí na karbonylovou skupinu α,β-nenasycených karbonylových sloučenin; ty mohou být použity jako takové, nebo mohou být uvolňovány v reakční směsi z odpovídajících Mannichových bází.

K zajištění regioselektivní deprotonace α-vodíkových atomů v karbonylovém reagentu se nejčastěji používá ethoxykarbonylová skupina.

*Příklad:* Návrh syntézy oxokyseliny *(IV)*. Nejvhodnější rozpojení vazby α,β-C–C je to, kterým se zároveň oddělí cyklická a lineární část molekuly. Reagentem získaného $d^2$-syntonu je diethylmalonát. Při adici vzniká diethyl-3-oxocyklohexylmalonát *(V)*, který se převádí na oxokyselinu *(IV)* hydrolýzou a dekarboxylací.

**Analýza:**

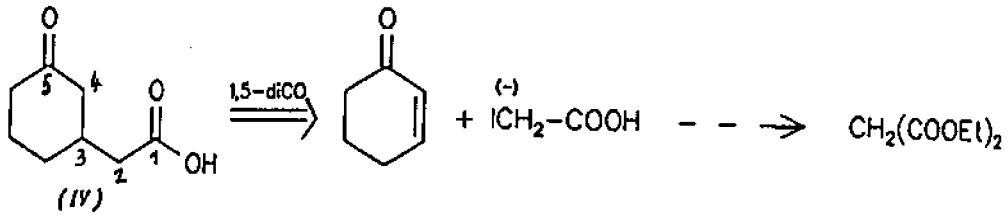



SCHÉMA 10.2.2

**Syntéza:**

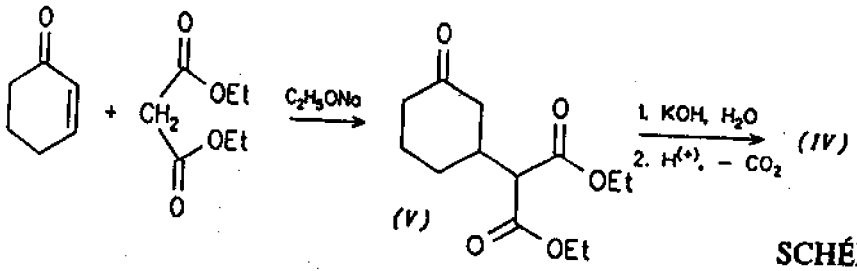
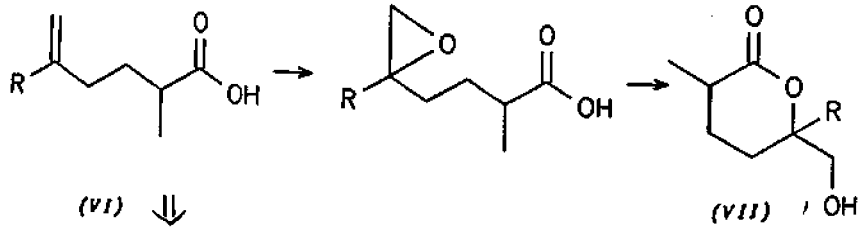



SCHÉMA 10.2.3

Složitějším příkladem může být návrh syntézy kyseliny *(VI)*, z níž se připravuje lakton *(VII)*. Jednoznačnou strukturu α,β-nenasyceného ketonu *(IX)* nelze zajistit Mannichovou reakcí, a je proto výhodnější připravovat jej Grignardovou reakcí a následující oxidací vzniklého alkoholu *(X)*.

**Analýza:**



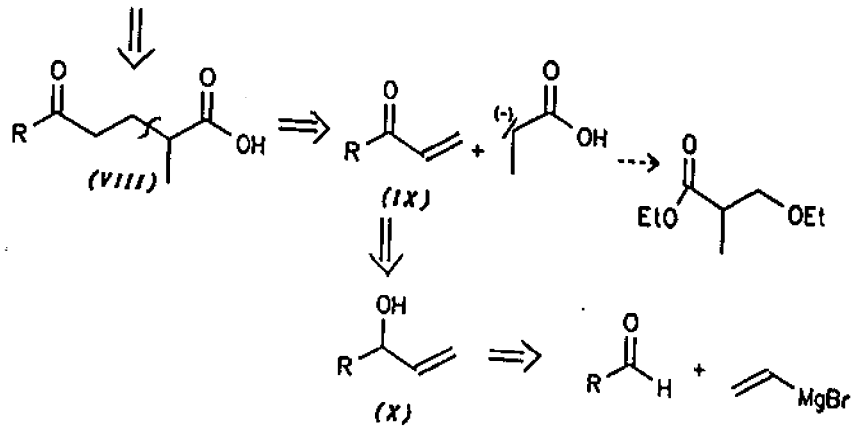


SCHÉMA 10.2.4

**Syntéza:**

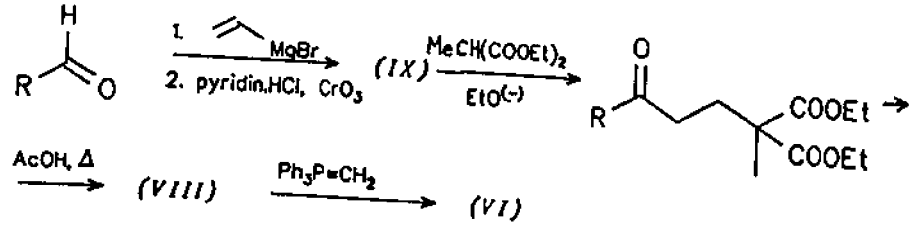


SCHÉMA 10.2.5

Při Michaelově adici dimethylalkylmalonátů *(XI)* [R = alkyl] na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny stačí k zajištění průběhu reakce (katalytického cyklu) jen katalytické množství báze tehdy, jestliže enolátový anion vznikající při adici [produkt-anion *(XIII)*] je dostatečně silnou bází, aby mohl reakcí s výchozím malonátem *(XI)* generovat nový edukt-anion *(XII)* a poskytnout produkt adice *(XIV)*. Při adici samotného malonátu se musí počítat se spotřebou 1 mol báze k přeměně adičního produktu na stabilní anion *(XV)*:

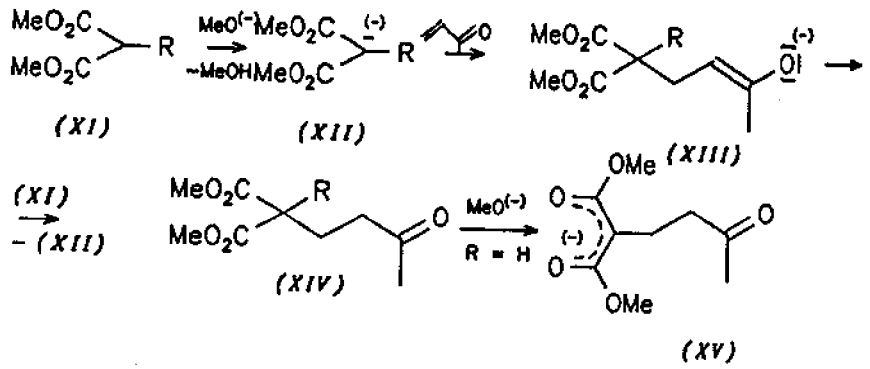


SCHÉMA 10.2.6

Totéž pak platí pro konjugovanou adici nesubstituovaných a 2-substituovaných 1,3-diketonů.

Na rozdíl od aldolové reakce je Michaelova adice zpravidla méně citlivá ke sterickým zábranám, jak je patrné z příkladu adice 2-ethyl-1,3-cyklopentandionu na α,β-nenasycený keton *(XVI)* vedoucí ke vzniku 1,5-dikarbonylové sloučeniny *(XVII)*:

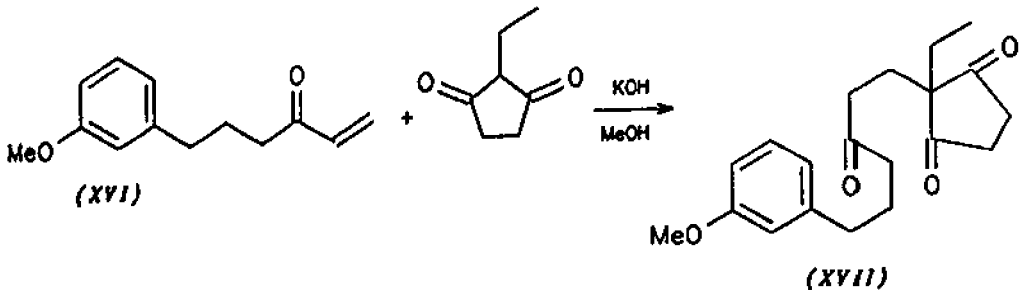



SCHÉMA 10.2.7

Také nitrily α,β-nenasycených kyselin reagují jako elektrofilní akceptory pro enolátové anionty. Zmíněná reakce byla použita při syntéze diaminu *(XVIII)*. Antiteze diaminu *(XVIII)* začíná transformacemi (FGI a rozpojením vazby α,β-C–C), kterými se nejprve převede na novou 1,5-difunkční molekulu *(XIX)*, jež je transformací "1,5-diCO" převáděna na výchozí reagenty - akrylonitril a isobutyraldehyd.

**Analýza:**

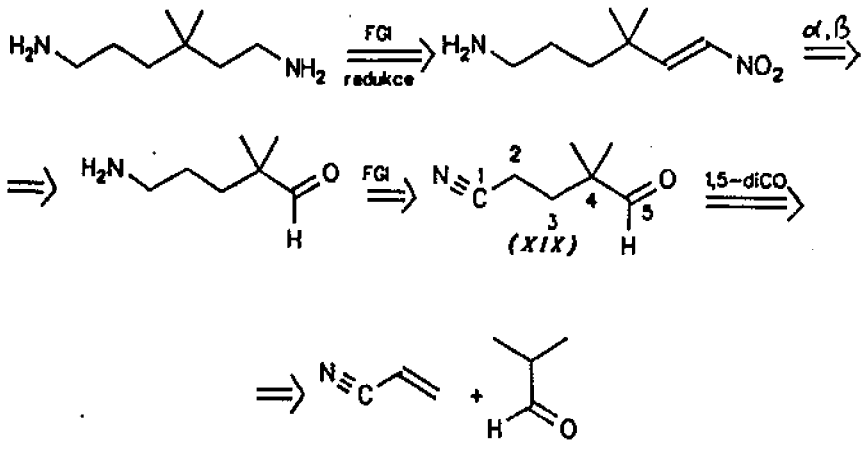
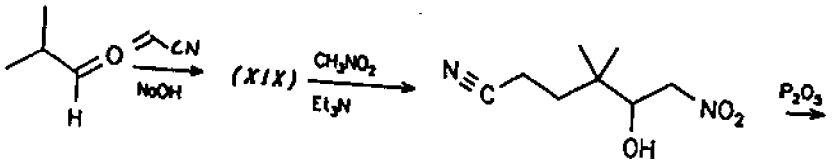



SCHÉMA 10.2.8

**Syntéza:**



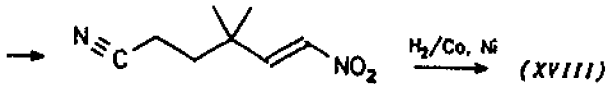


SCHÉMA 10.2.9

Rozpojením vazeb α,β-C–C v molekulách nesymetrických 1,5-dikarbonylových sloučenin se získávají dva páry $d^2$- a $a^3$-syntonů. Při volbě mezi reakcemi, které odpovídají jejich kombinaci, se opět posuzuje dostupnost odpovídajících reagentů a snadnost provedení reakce.

*Příklad:* Návrh syntézy kyseliny 3-(2-oxocyklohexyl)propanové *(XX)* a jejích esterů. Rozpojení ad *a)* vede k reakci cyklohexanonenolátu *(XXI)* s ethylakrylátem. Postup syntézy vycházející z ethyl-2-oxocyklohexankarboxylátu *(XXII)* je patrný z 1. syntézy. Specifickým ekvivalentem syntonu *(XXI)* je 1-(1-cyklohexenyl)pyrrolidin *(XXIII)*, který byl rovněž použit při 2. syntéze cílové molekuly *(XX)*.

**Analýza 1:**

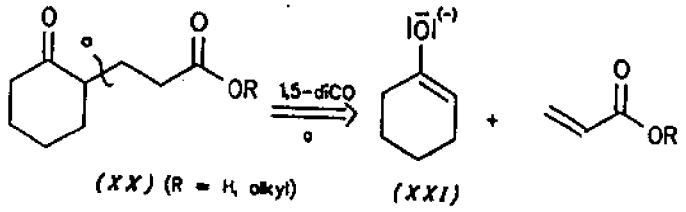


SCHÉMA 10.2.10

**Syntéza 1:**

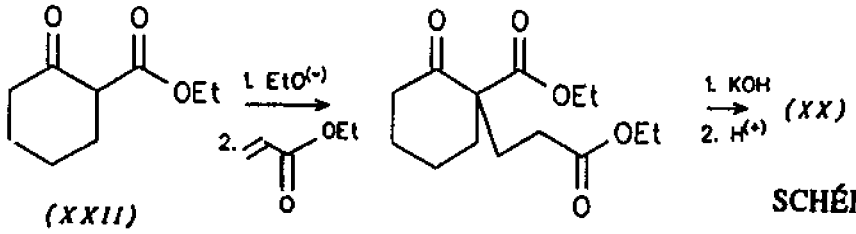


SCHÉMA 10.2.11

**Syntéza 2:**

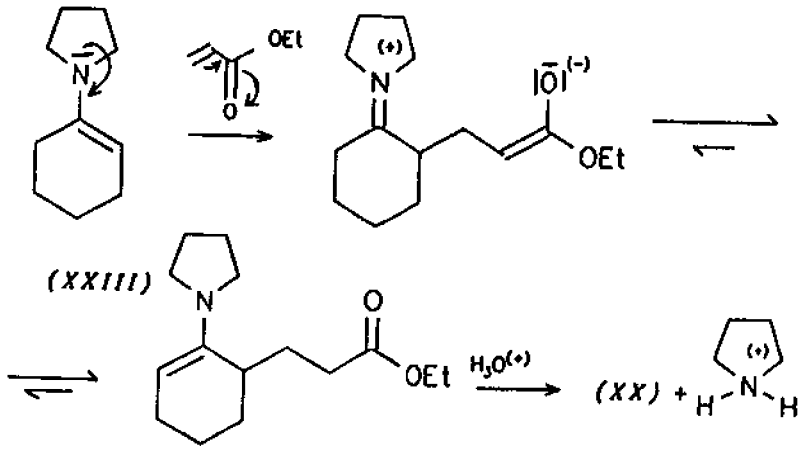


SCHÉMA 10.2.12

Antitezí esteru *(XX)* ad *b)* se dospěje k 2-methylencyklohexanonu *(XXIV)* s diethylmalonátem. Exocyklická methylenová skupina v α,β-nenasycených cyklických ketonech je vysoce elektrofilní. Proto je výhodné uvolňovat α,β-nenasycený keton *(XXIV)* z odpovídajíécí Mannichovy báze *(XXV)* přímo v reakční směsi, aby se zabránilo vedlejším reakcím (polymeračním, cykloadičním atd.).

**Analýza 2:**

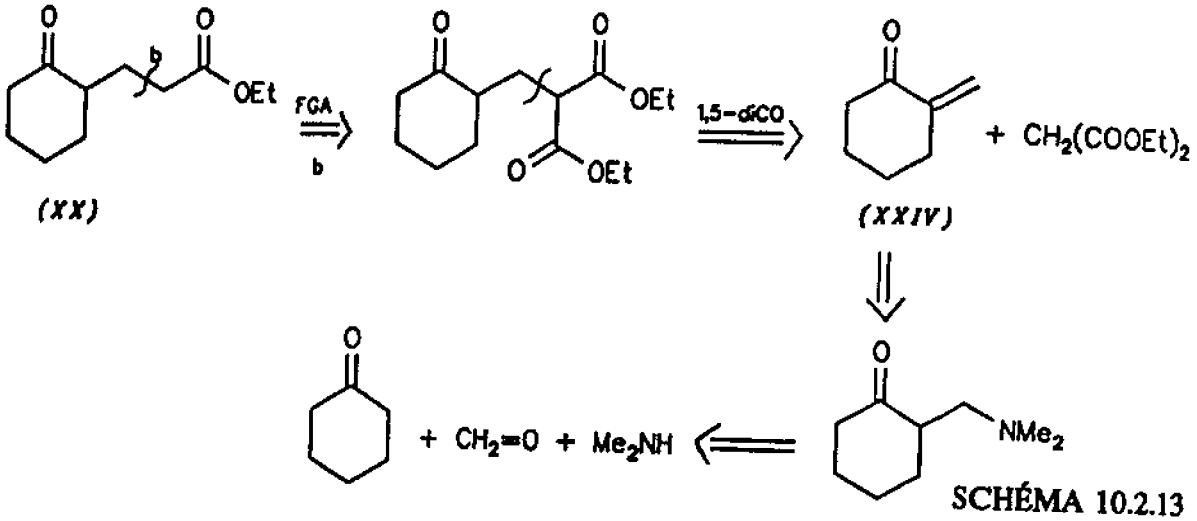



SCHÉMA 10.2.13

**Syntéza 3:**

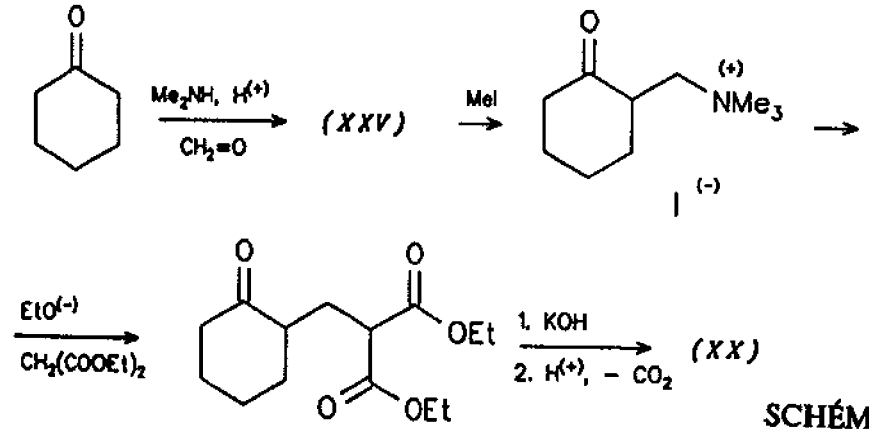



SCHÉMA 10.2.14

Syntézy asymetrických 1,5-diaryl-1,5-alkandionů, spočívající ve Friedelově–-Craftsově acylaci, jsou prakticky nereálné:

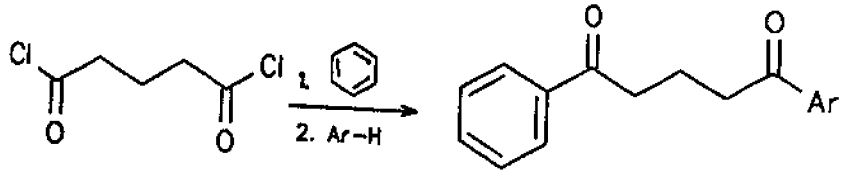



SCHÉMA 10.2.15

*Příklad:* Návrh jednoznačné syntézy diketonu *(XXVI)* musí proto vycházet z antiteze začínající rozpojením vazby α,β-C–C v místě nejvějšího větvení. Ve směru syntézy se uskuteční reakce odpovídajícího enaminového reagentu *(XXVII)* s α,β-nenasyceným ketonem *(XXVIII)* uvolňovaným v reakční směsi z Mannichovy báze.

**Analýza:**

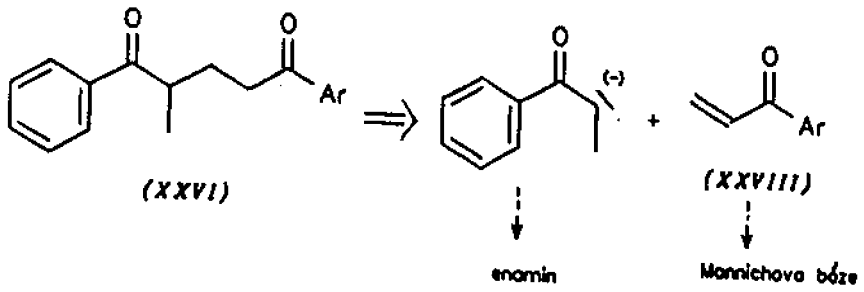



SCHÉMA 10.2.16

**Syntéza:**

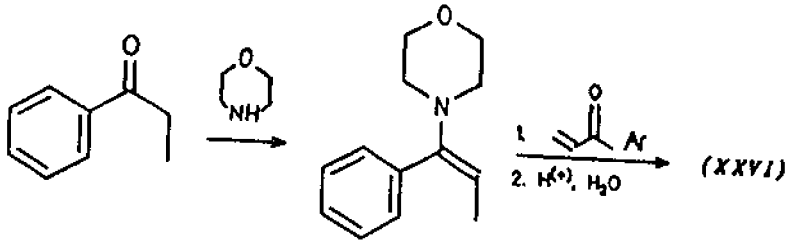



SCHÉMA 10.2.17

1,5-Dikarbonylové sloučeniny vznikající konjugovanou adicí enolátů ketonů a 1,3-diketonů k α,β-nenasyceným aldehydům a ketonům mohou opět enolizovat a podléhat intramolekulární aldolové kondenzaci, při které vznikají zpravidla deriváty 2-cyklohexenonu. Jejich antitezí se proto dospěje k 1,5-dikarbonylovým sloučeninám, které se dále transformují rozpojením "1,5-diCO" na výchozí reagenty. Uvedený postup antiteze i syntézy je patrný z přípravy piperitonu *(XXIX)*, jedné z vonných složek máty peprné.

**Analýza:**

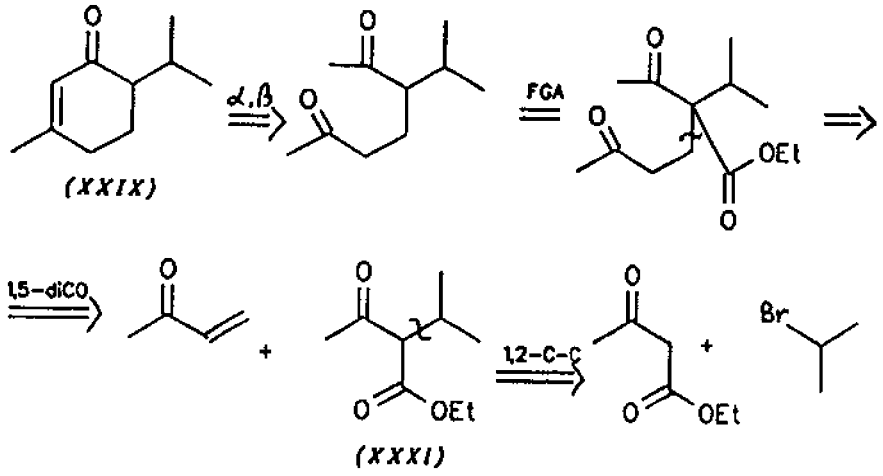



SCHÉMA 10.2.18

**Syntéza:**

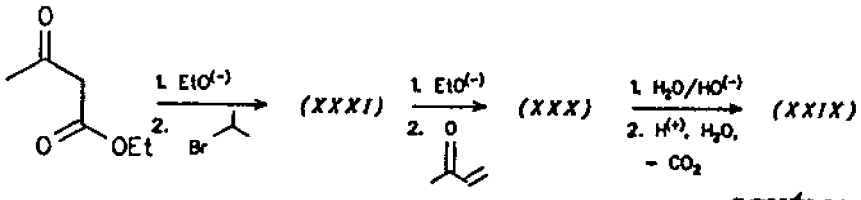
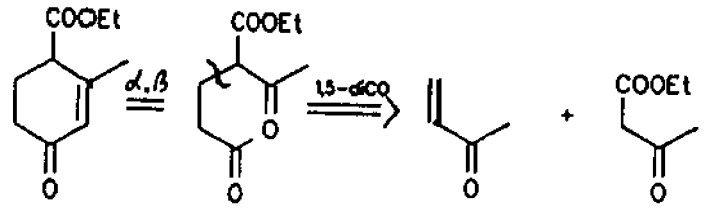



SCHÉMA 10.2.19

Dalším příkladem může být návrh syntézy ethyl-(2-methyl-4-oxo-2-cyklohexen)karboxylátu *(XXXII)*, důležitého intermediátu v organické syntéze, uváděného pod označením Hagemannův ester. Antitezí jeho molekuly se dospěje k adici ethylacetoacetátu na methylvinylketon, který se může připravit Mannichovou reakcí. Výhodnější je však použít pro syntézu methylvinylketonu místo acetonu ethylacetoacetát ("aceton s aktivující skupinou"), protože se zjednoduší edukty. V jednom reakčním stupni postupně proběhnou Mannichova reakce, Michaelova adice i intramolekulární kondenzace. Vytvořený 3-oxoester *(XXXIII)* se hydrolýzou a dekarboxylací převede na Hagemannův ester *(XXXII)*.

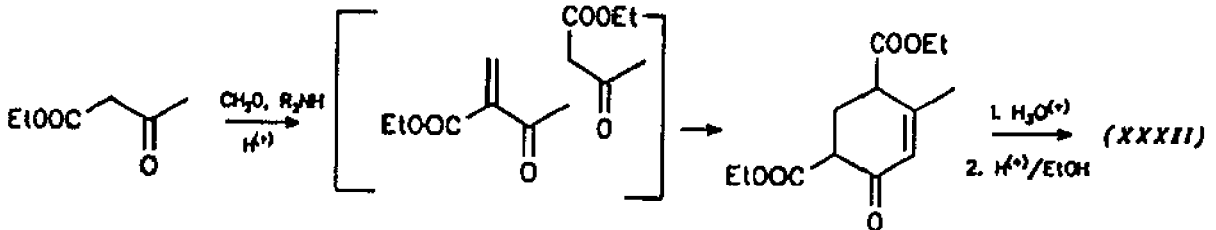
**Analýza:**




*(XXXII)*

SCHÉMA 10.2.20

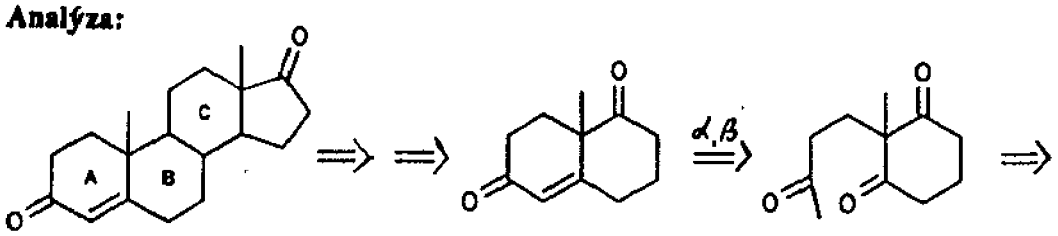
**Syntéza:**



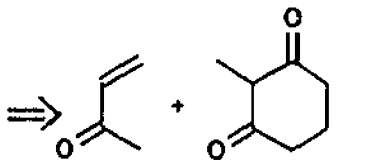

*(XXXIII)* SCHÉMA 10.2.21

Popsaná intramolekulární aldolová cyklizace 1,5-diketonů je důležitou reakcí v syntéze polycyklických sloučenin a nazývá se *Robinsonova anelace* (z lat. *anellus* = malý kruh). Bicyklický diketon *(XXXIV)* je ideálním meziproduktem v syntéze steroidů *(XXXV)*, protože nekonjugovaná karbonylová skupina umožňuje správné připojení kruhu C. Antitezí molekuly ketonu *(XXXIV)* se dospěje k reakci methylvinylketonu s 2-methyl-1,3-cyklohexandionem *(XXXVI)*, kterou lze uskutečnit působením pouze katalytického množství hydroxidu draselného, nebo adice může probíhat prakticky v neutrálním prostředí (toluen) za katalýzy slabě bazickým, nukleofilním fluoridovým iontem. Přechodně vzniklý 1,5-diketon *(XXXVII)* jednoznačně enolizuje a vytváří bicyklický keton *(XXXIV)*.

**Analýza:**



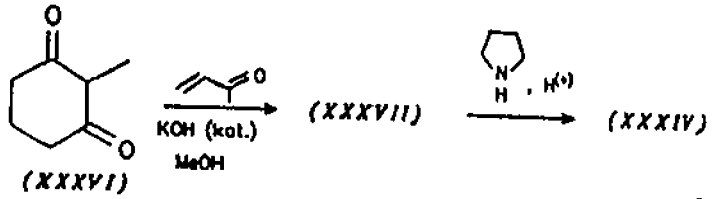

*(XXXV)* *(XXXIV)* *(XXXVII)*



(XXXVI)

SCHÉMA 10.2.22

**Syntéza:**




(XXXVI)

SCHÉMA 10.2.23

V závislosti na struktuře enolátového aniontu a α,β-nenasyceného akceptoru lze připravovat bicyklické sloučeniny o různé velikosti kruhů:

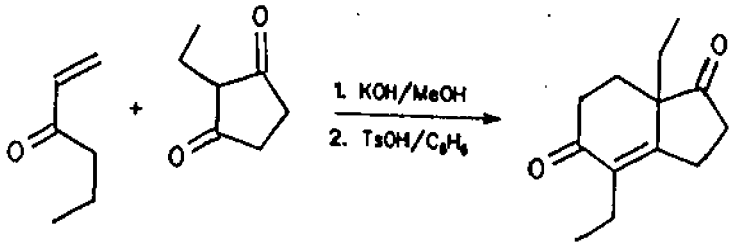



SCHÉMA 10.2.24

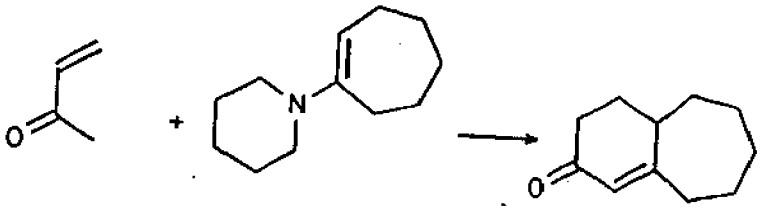


SCHÉMA 10.2.25

nebo heterocyklické sloučeniny s isochinolinovým skeletem:

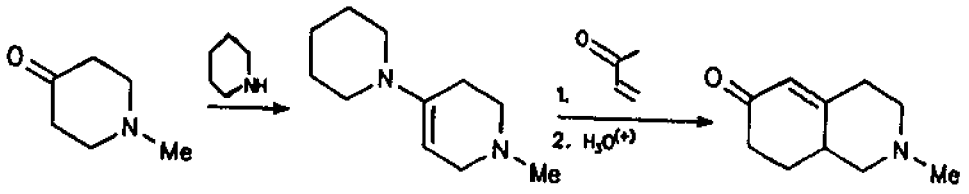



SCHÉMA 10.2.26

popř. polycyklické sloučeniny opakovanou anelací vzniklých meziproduktů:

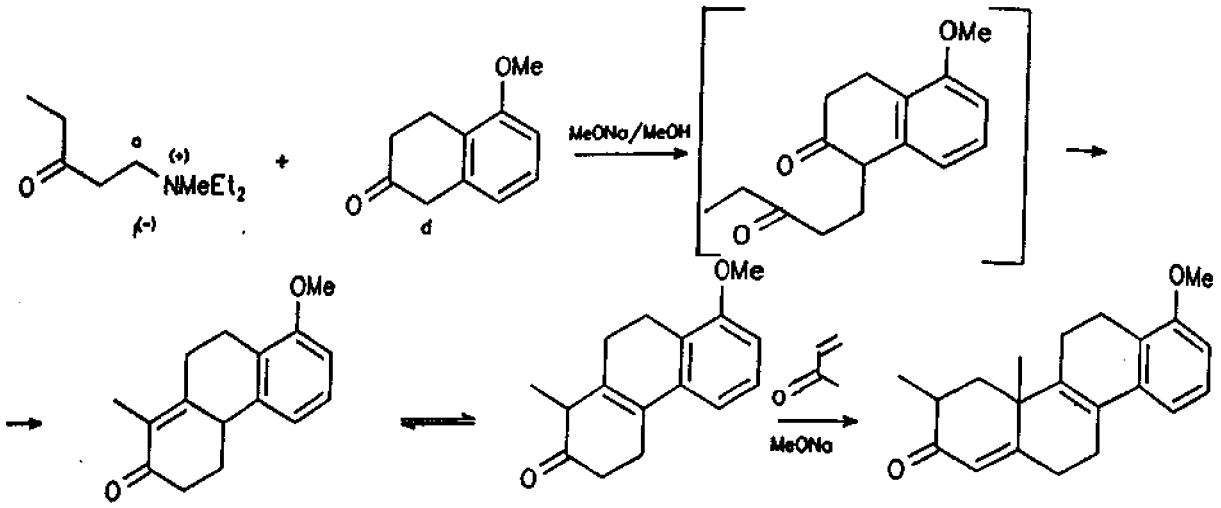



SCHÉMA 10.2.27

Robinsonovy anelace nesymetrických ketonů o blízké aciditě α-protonů předpokládají prvotní přípravu čistých enolátů. Musí se pracovat při nízkých teplotách, aby se vyloučila ekvilibrace. Ke zvýšení reakční rychlosti se proto doporučuje zvýšit elektrofilitu $a^3$-syntonu zavedením elektronegativní trimethylsilylskupiny na $C_2$-uhlík vinylketonu. Z adičního produktu se odstraní trimethylsilylová skupina hydroxidem sodným, který zároveň katalyzuje aldolovou adici:

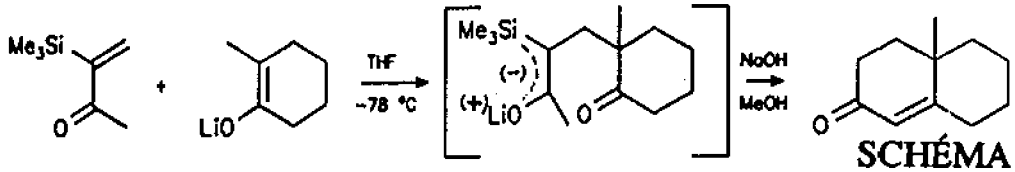
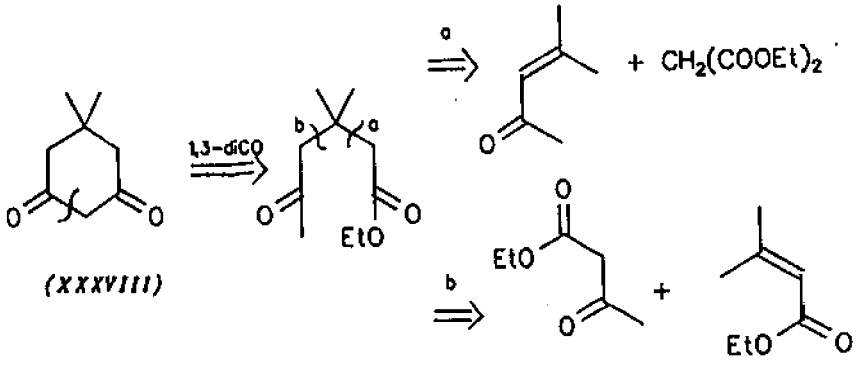



SCHÉMA 10.2.28

Podobně jako cyklizují 1,5-diketony, i estery 5-oxokyselin přecházejí intramolekulární esterovou kondenzací na 1,3-cyklohexandiony. K cyklizaci dochází zpravidla již za reakčních podmínek adiční reakce.

*Příklad:* Syntéza dimedonu *(XXXVIII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje ke dvěma syntézám, z nichž je výhodnější syntéza ad *a)*, odpovídající reakci mesityloxidu s diethylmalonátem, a to pro snadnější dostupnost reagentů.

**Analýza:**




*(XXXVIII)*

SCHÉMA 10.2.29

**Syntéza:**

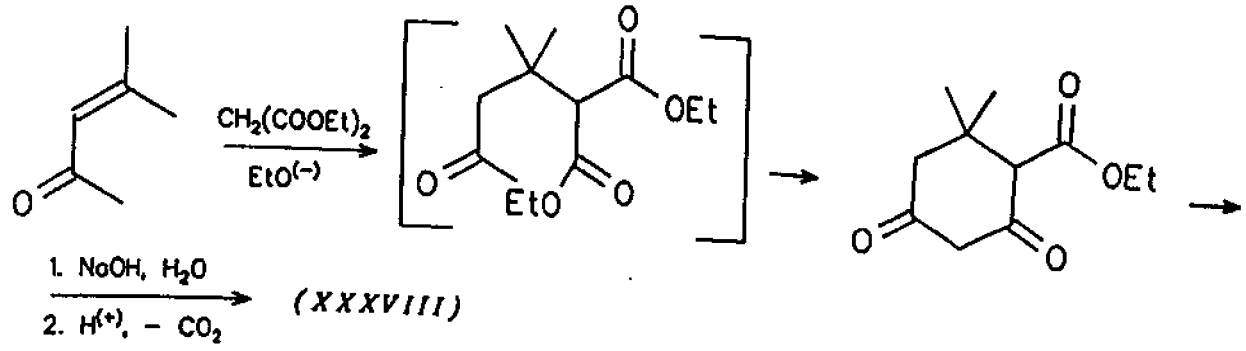



SCHÉMA 10.2.30

γ,δ-Nenasycené karbonylové sloučeniny lze řadit také do skyupiny 1,5-difunkčních sloučenin. Mohou být syntetizovány *3,3-sigmatropními přesmyky* allylvinyletherů.

Obecně patří sigmatropní přesmyky do skupiny pericyklických reakcí. 3,3-Sigmatropní přesmyky jsou monomolekulární reakce, při kterých dochází k migraci "konjugované" jednoduché vazby na koncové uhlíkové atomy dvojných vazeb. Poloha nové jednoduché vazby vůči poloze původní se udává číselným označením:

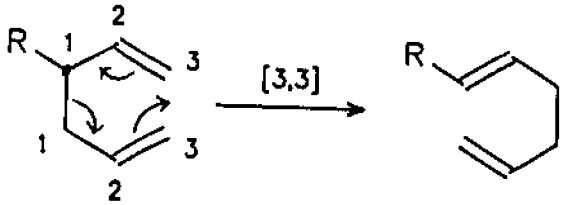



SCHÉMA 10.2.31

Přesmyky allylvinyletherů jsou zpravidla uváděny pod označením *Claisenův*, *Copeho* a *Carrolův přesmyk*. Původní Claisenův přesmyk představuje přeměnu allylfenyletherů na 2-allylfenoly; v tomto případě můžeme vinylovou skupinu považovat za součást aromatického jádra:

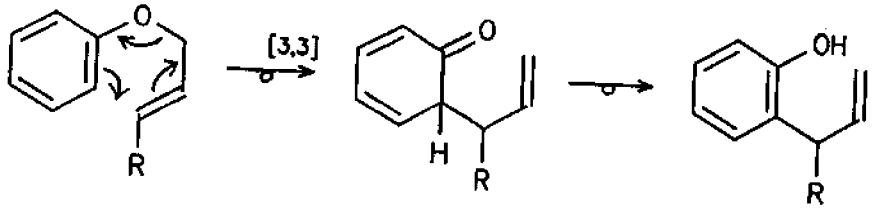



SCHÉMA 10.2.32

Přeměny allylvinyletherů jsou vlastně Copeho "alifatickou" verzí uvedeného přesmyku. Jsou to vysoce selektivní přesmyky, při nichž zaniká vazba C–O a vytváří se vazba C–C; probíhají přes "tetrahydropyranový" tranzitní stav, ve kterém se substituenty orientují přednostně do ekvatoriálních poloh. Proto v reakčních produktech převládá *trans*-konfigurace na vzniklé dvojné vazbě:

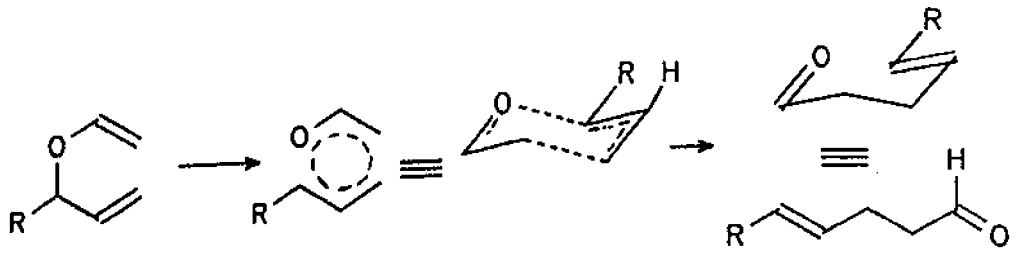


SCHÉMA 10.2.33

Při antitezi cílových molekul γ,δ-nenasycených karbonylových sloučenin *(XXXIX)* se heterolyticky rozpojí vazba α,β-C–C. Získají se tak dva syntony *(XL)* a *(XLI)*, které se nejprve přesmyknou na stabilnější karbokation *(XLII)* a na enolátový anion *(XLIII)*. Spojením syntonů *(XLII)* a *(XLIII)* se vytvoří vazba C–O, a dospěje se tak k nové cílové molekule - allylvinyletheru *(XLIV)*, který se další transformací převede na allylalkohol *(XLV)*, popř. na reagenty, z nichž se tento allylalkohol připraví:

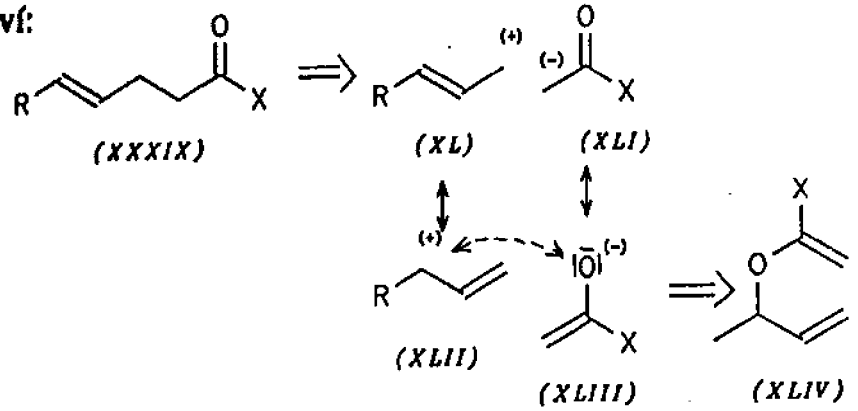


SCHÉMA 10.2.34

Ve směru syntézy se provádí přeměna allylalkoholů *(XLV)* na allylvinylethery jejich reakcí s ethylvinyletherem nebo ethylorthoacetátem. V prvním případě se přesmykem vzniklých etherů získávají γ,δ-nenasycené aldehydy *(XLVI)*, ve druhém estery γ,δ-nenasycených kyselin *(XLVII)*:

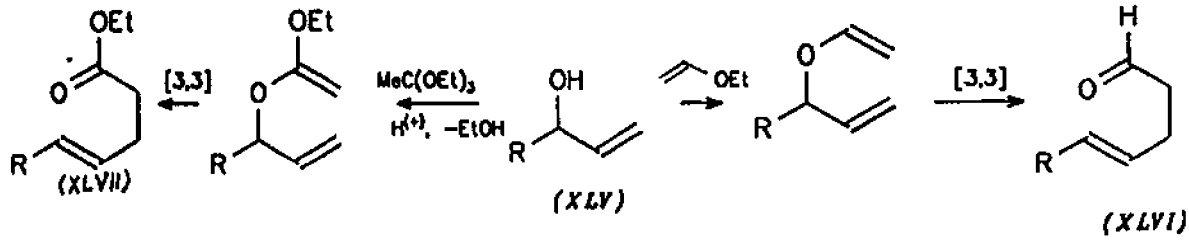


SCHÉMA 10.2.35

Antiteze cílových molekul, které nejsou v oxidačním stupni karbonylových sloučenin, začíná transformací FGI.

*Příklad:* Návrh syntézy 7-chlor-3-heptenu *(XLVIII)*.

**Analýza:**

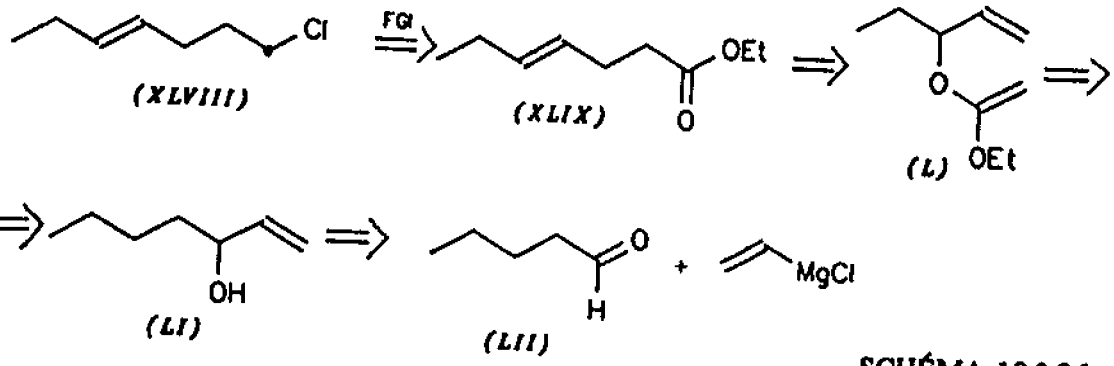



SCHÉMA 10.2.36

**Syntéza:**

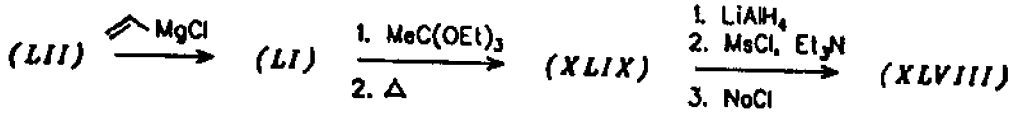



SCHÉMA 10.2.37

Syntézu γ,δ-nenasycených methylketonů umožňuje Carrolova modifikace Claisenovy–Copeho reakce.

*Příklad:* Alternativní syntéza 6-methyl-5-hepten-2-onu *(LIII)*. Retro-3,3-sigmatropní transformací se přes syntony *(LIV)* a *(LV)* dospěje k allylvinyletheru *(LVI)*. Při Carrolově modifikaci se jako reagent acetonenolátového syntonu *(LV)* používá ethylacetoacetát nebo dimer ketenu. Ve směru syntézy podléhá 3,3-sigmatropnímu přesmyku enolforma odpovídajícího acetoacetátu *(LVII)*; vzniká při něm 3-oxokyselina, která po eliminaci oxidu uhličitého poskytne cílovou molekulu *(LIII)*.

**Analýza:**

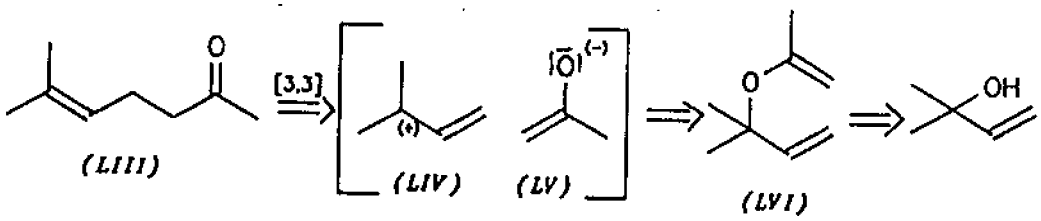
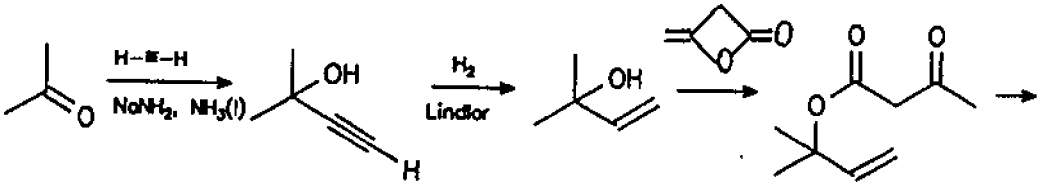
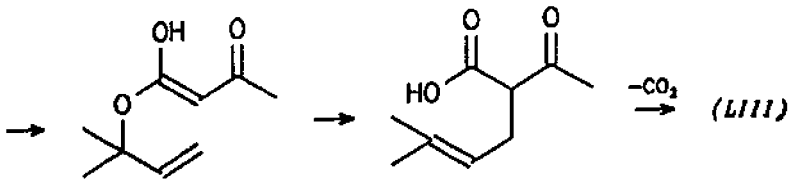



SCHÉMA 10.2.38

**Syntéza:**

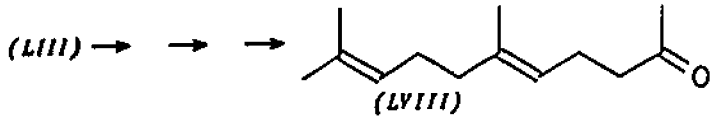





(LVII)

SCHÉMA 10.2.39

Opakováním uvedeného sledu reakcí s ketonem *(LII)* se dospěje k přírodnímu produktu geranylacetonu *(LVIII)*:

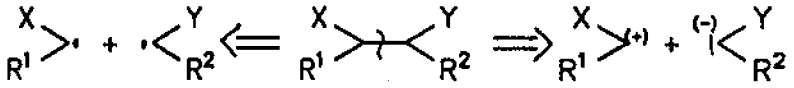



(LVIII)

SCHÉMA 10.2.40

## 10.3 1,2-DIFUNKČNÍ SLOUČENINY

Na rozdíl od syntéz 1,3- a 1,5-difunkčních sloučenin není pro přípravu 1,2-difunkčních látek obecná sjednocující strategie. Heterolytickým rozpojením vazby C–C v cílových molekulách 1,2-difunkčních sloučenin *(I)* se dospěje k logickému $a^1$-syntonu *(II)* a nelogickému $d^1$-syntonu *(III)*. Pro jejich syntézu se proto hledají reakce umožňující kombinaci $a^1$- a $d^1$-syntonů nebo jiné alternativní syntézy. Mezi ně patří také *rekombinační reakce* radikálových $r^1$-syntonů *(IV)*, *(V)*, ke kterým se dospěje při antitezi 1,2-difunkčních sloučenin homolytickým rozpojením vazby C–C:



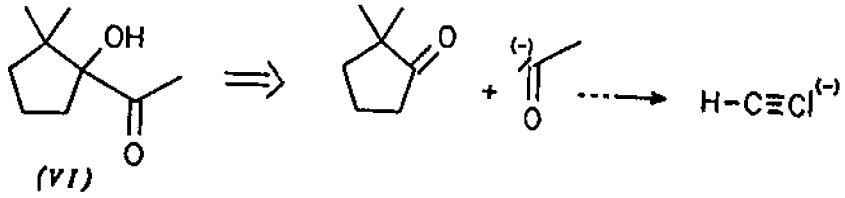

(IV) (V) (I) (II) (III)

SCHÉMA 10.3.1

Obecně platí, že nalezení správné strategie syntézy cílové molekuly 1,2-difunkční sloučeniny bývá obtížné, a proto se každá molekula posuzuje samostatně podle strukturních rysů, aby se našla správná metoda její syntézy.

Antitezí molekul α-hydroxykarbonylových sloučenin se dospěje k reakci aldehydů či ketonů s reagenty, které jsou syntetickými ekvivalenty acylových aniontů. Z nich bývá nejčastěji používán acetylidový anion, který byl použit např. v prvním stupni syntézy hydroxyketonu *(VI)*, meziproduktu při pokusech o přípravu kafru, terpenického ketonu obsaženého v dřevě kafrovníku.

**Analýza:**




*(VI)*

SCHÉMA 10.3.2

**Syntéza:**

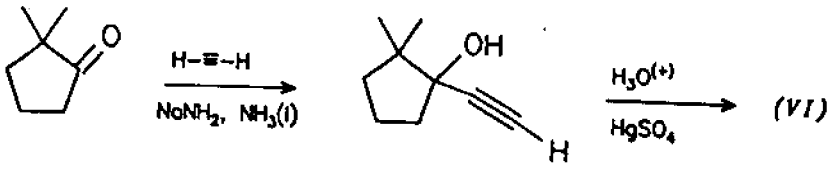



SCHÉMA 10.3.3

U symetricky substituované trojné vazby odpadá problém regioselektivity hydratace a acetylen může být použit i pro syntézy jiných sloučenin, jako např. *(VIII)*. Za podmínek hydratace diolu *(X)* dochází zároveň k cyklizaci přechodně vzniklého dihydroxyketonu *(IX)* na cílovou molekulu *(VIII)*.

**Analýza:**

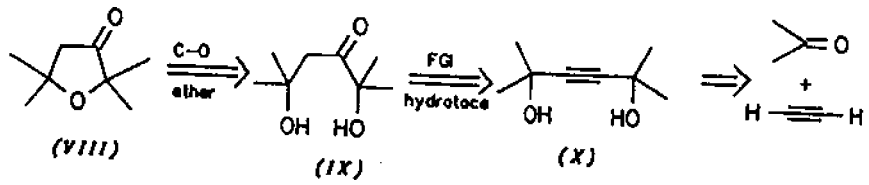



SCHÉMA 10.3.4

**Syntéza:**

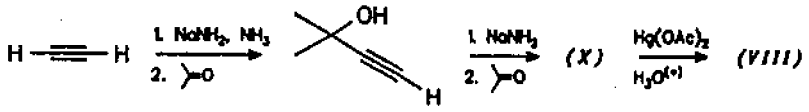
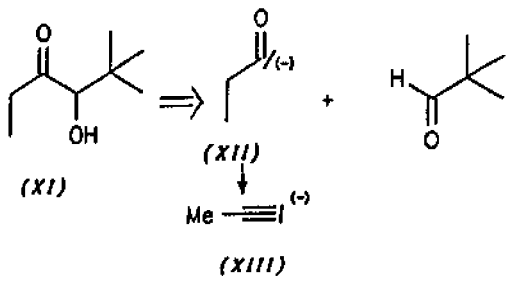



SCHÉMA 10.3.5

Obecně mohou být jako reagenty acylových aniontů použity vinylethery.

*Příklad:* Syntéza hydroxyketonu *(XI)*, jehož antitezí se dospěje k adici propanoylového karbaniontu *(XII)* na 2,2-dimethylpropanal. V tomto případě nelze použít propinid *(XIII)* jako ekvivalent karbaniontu, protože hydratace propinylové skupiny neprobíhá regioselektivně. Jednoznačný průběh reakce však zajistí aplikace methylpropenyletheru, jehož anion *(XIV)* je reagentem pro synton *(XII)*.

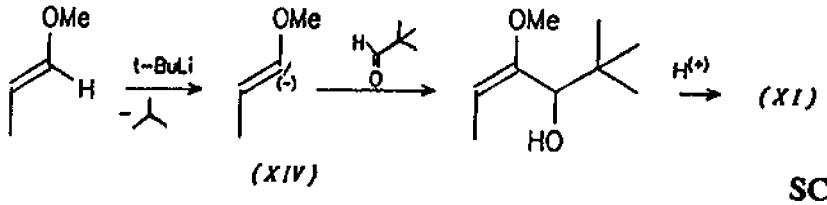
**Analýza:**



*(XI)* *(XII)* *(XIII)*

SCHÉMA 10.3.6

**Syntéza:**



*(XIV)* *(XI)*

SCHÉMA 10.3.7

2-Hydroxy- a 2-aminokyseliny mohou být posuzovány také jako 1,2-disubstituované sloučeniny. Pro jejich přípravu lze použít reakci karbonylových sloučenin s kyanidovým aniontem, který je ekvivalentem syntonu $^{(-)}$COOH:

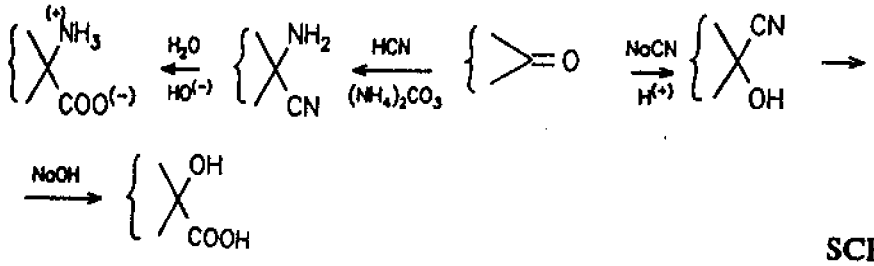
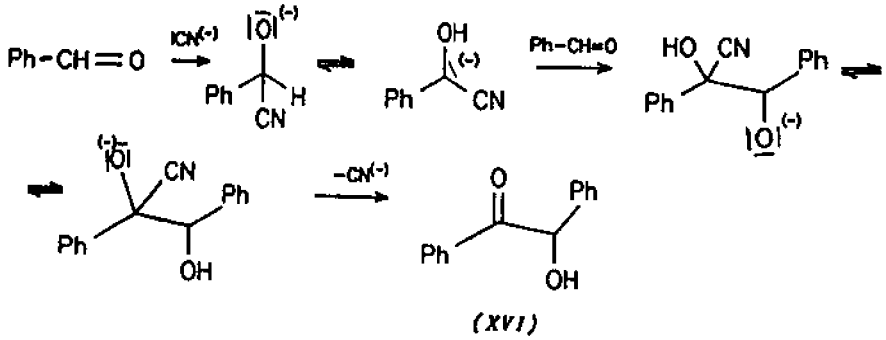


SCHÉMA 10.3.8

Kyanidový anion umožňuje "přepólování" neenolizovatelných, zejména aromatických aldehydů tím, že je převádí na ekvivalenty acylových aniontů *(XV)*, které reakcí s další molekulou aldehydu poskytují v konečném stupni α-hydroxyketony (benzoiny). Reakce se nazývá *benzoinová kondenzace*. Z benzaldehydu tak vzniká benzoin *(XVI)*:



*(XVI)*

SCHÉMA 10.3.9

Změny polarity karbonylové skupiny se docílí také přeměnou aldehydů na odpovídající 1,3-dithian-2-idy. Jejich reakcí s aldehydy se získají rovněž acyloiny; protože s ketony dávají nízké výtěžky acyloinů, je pro jejich přípravu preferována reakce s acetylidy:

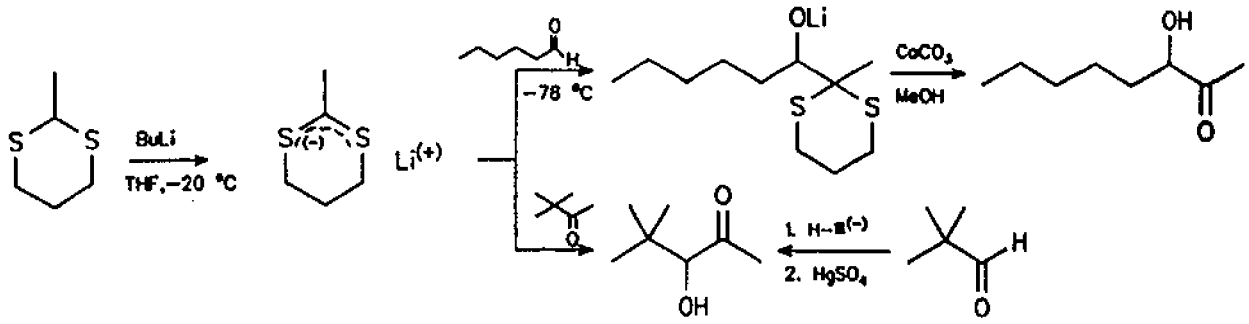


SCHÉMA 10.3.10

Adice halogenů ($X_2$), hypohalokyselin (XOH) a hydroxylační reakce dvojné vazby jsou další metody přípravy 1,2-difunkčních sloučenin. Hydroxylace prováděná oxidem osmičelým byla použita např. při syntéze diolu *(XVII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje až k reakci fenylmagnesiumbromidu s ethylhexanoátem.

**Analýza:**

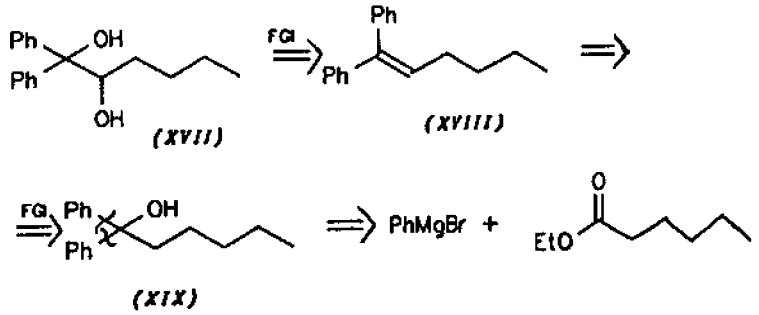


SCHÉMA 10.3.11

**Syntéza:**

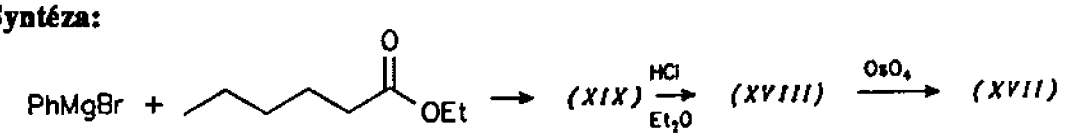


SCHÉMA 10.3.12

Jiný přístup k syntéze 1,2-difunkčních sloučenin je založen na funkcionalizaci α-polohy v ketonech a derivátech kyselin, která se provádí halogenací nebo oxidací.

Halogenace byla diskutována dříve; její aplikaci lze ukázat při přeměně ketonu *(XX)* na α-hydroxyketon *(XXI)*:

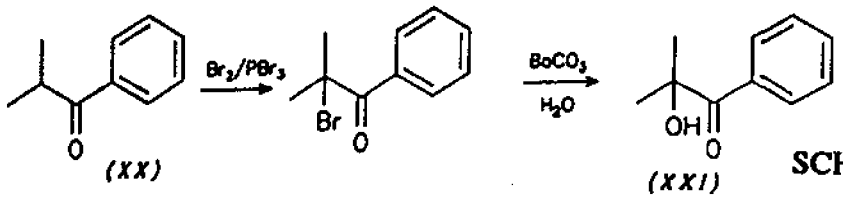



SCHÉMA 10.3.13

Oxidace enolizovatelných ketonů na α-diketony se provádí oxidem seleničitým nebo nitrosací. Při nitrosaci vzniká isonitrososloučenina, která hydrolýzou přechází na α-diketon:

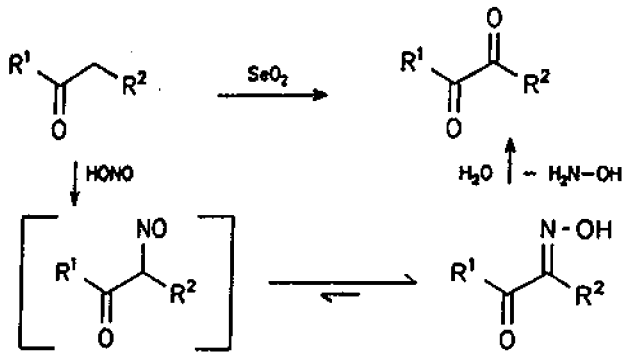



SCHÉMA 10.3.14

Funkcionalizace oxidem seleničitým byla použita při syntéze aminoalkoholu *(XXII)*. Hydroxylové skupiny na aromatickém jádře se chrání ve formě methyletheru. Připravený α-oxoaldehyd *(XXIII)* reaguje chemoselektivně s isopropylaminem, protože formylová skupina je elektrofilnější než ketoskupina.

**Analýza:**

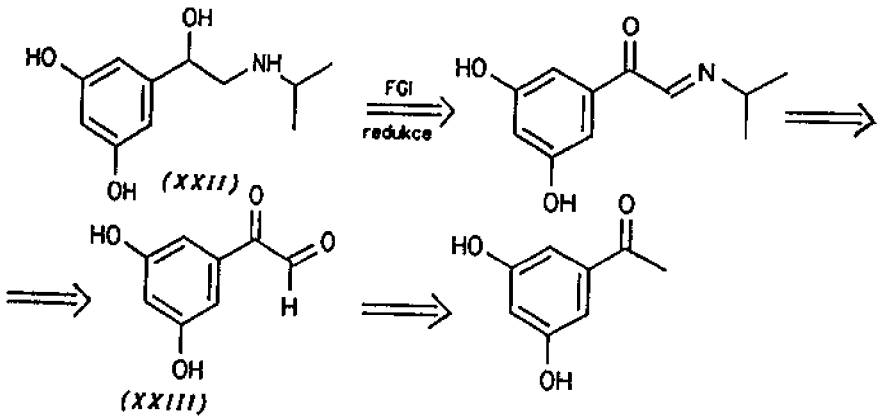



SCHÉMA 10.3.15

**Syntéza:**

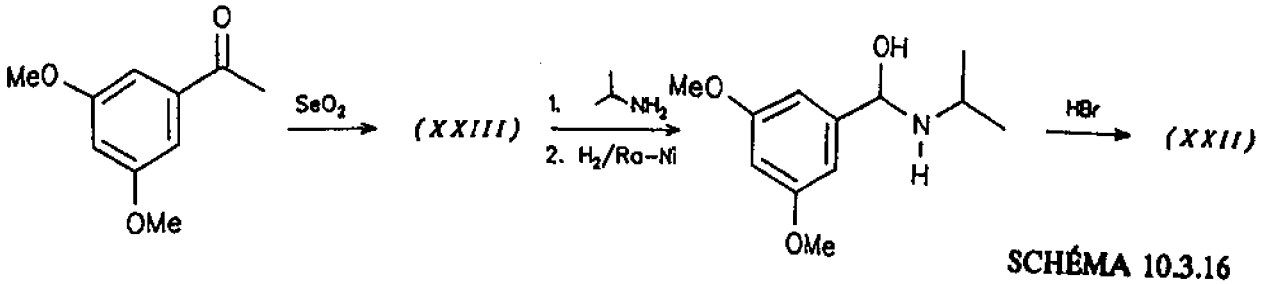



SCHÉMA 10.3.16

Rekombinaci radikálových $r^1$-syntonů *(IV)*, *(V)* za vzniku vazby C–C odpovídají reakce, kterými se připravují 1,2-dioly (pinakoly) a α-hydroxyketony (acyloiny). Nejdůležitější $r^1$-syntony se získávají redukcí karbonylové skupiny kovy.

Při syntéze pinakolů probíhá redukční zdvojení aldehydů a ketonů účinkem amalgamů (Mg, Zn), jak je zřejmé z příkladu přípravy 2,3-dimethyl-2,3-butandiolu:

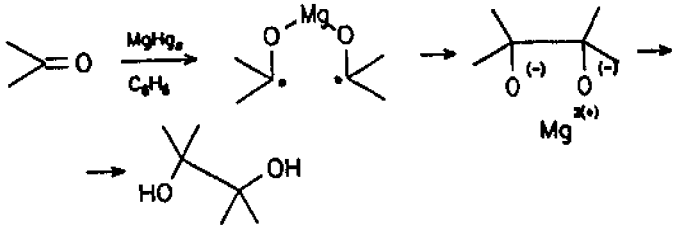



SCHÉMA 10.3.17

Z ostatních postupů lze uvést velmi účinné redukční zdvojení aldehydů a ketonů účinkem chloridu titanatého připravovaného in situ redukcí $Ti^{4+}$-solí kovy:

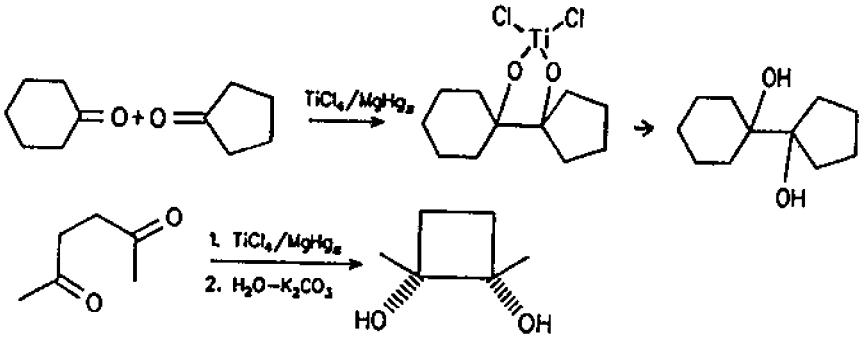



SCHÉMA 10.3.18

Velmi elegantní je také elektrochemická redukce ketonů prováděná na katodách o různém vodíkovém přepětí, vedoucí ke vzniku pinakolů:

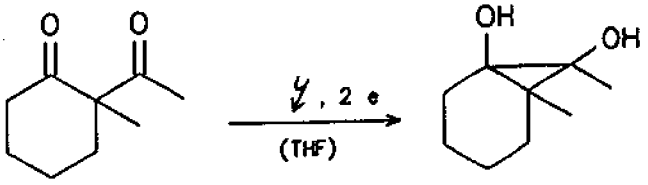



SCHÉMA 10.3.19

Při acyloinové reakci dochází ke zdvojení radikálů ($r^1$-syntonů) vznikajících redukcí esterů sodíkem:

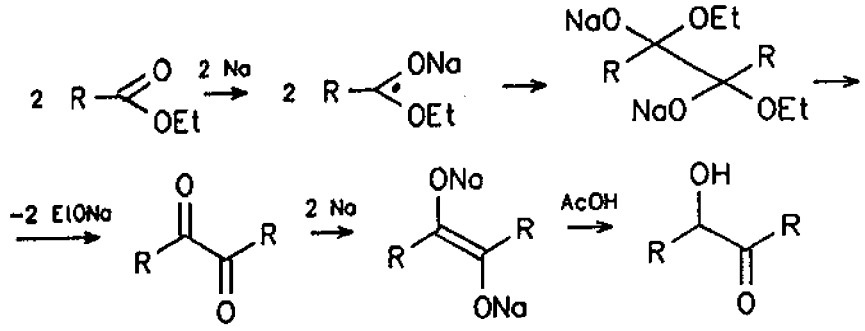


SCHÉMA 10.3.20

Reakce byla použita zejména pro syntézu cyklických sloučenin s velkými kruhy. Přítomnost trimethylsilylchloridu v reakční směsi zabraňuje průběhu vedlejších reakcí (aldolizaci, dehydrataci) tím, že trimethylsilylchlorid váže dianionty za vzniku odpovídajících bis-trimethylsilyletherů a také tím, že váže ethoxidové anionty uvolňované z esterových funkcí. Silylované ethery se snadno hydrolyzují na acyloiny, které se tak získávají ve vyšších výtěžcích:

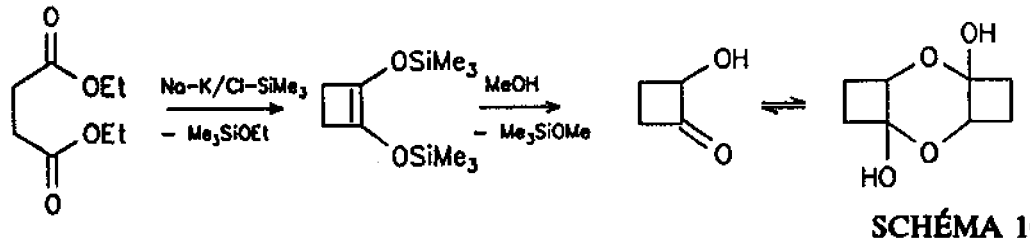


SCHÉMA 10.3.21

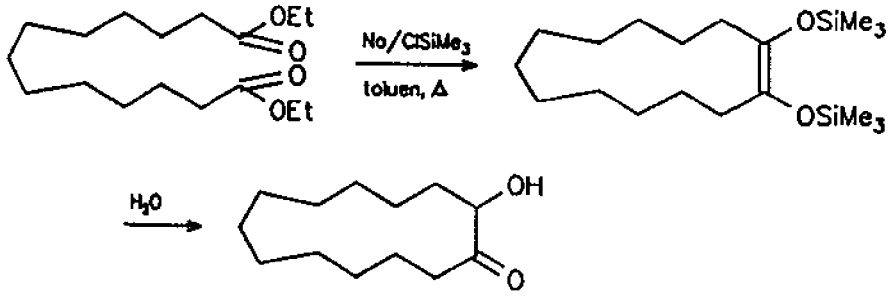


SCHÉMA 10.3.22

Oxidací benzoinů a acyloinů se získávají 1,2-diketony, které lze převést redukcí triethylfosfitem nebo nepřímo přes odpovídající bis-hydrazony na acetyleny, zejména diarylacetyleny, jež není možné připravit arylací acetylidů:

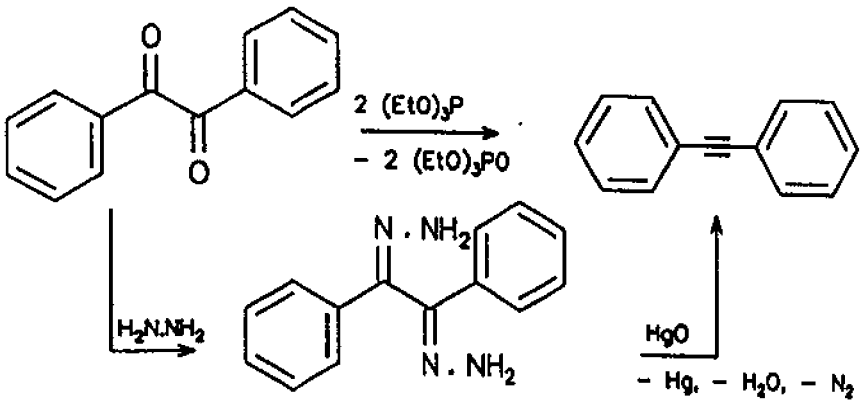



SCHÉMA 10.3.23

Uvedený postup byl aplikován také při syntéze 4,4,7,7-tetramethylcyklooktinu *(XXIV)*.

**Analýza:**

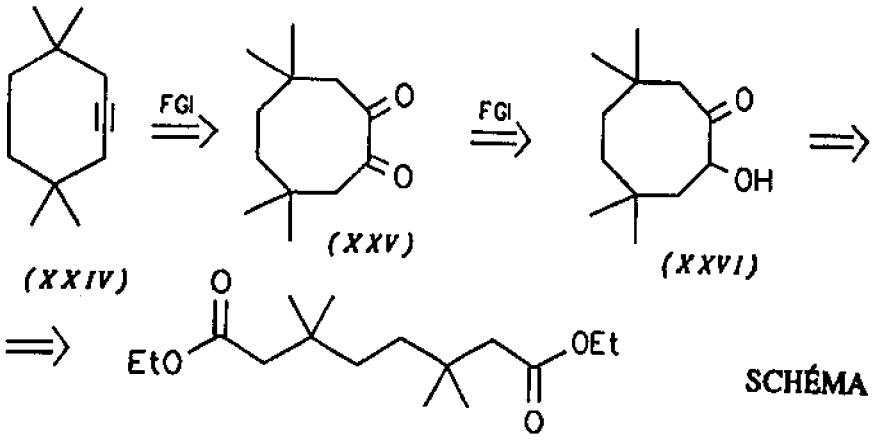



SCHÉMA 10.3.24

**Syntéza:**

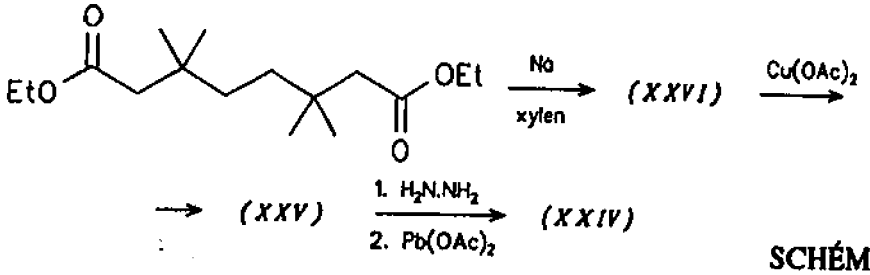
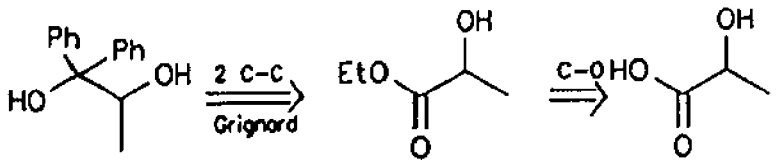



SCHÉMA 10.3.25

Velmi rozumnou strategií syntézy 1,2-difunkčních sloučenin je strategie vycházející z jednoduchých 1,2-difunkčních eduktů, které vyrábí průmysl nebo produkuje příroda. Antiteze cílových molekul se potom provádí tak, aby se k takovým eduktům dospělo. Přehled dostupných 1,2-difunkčních sloučenin uvádí tab. 10.3.1. Popsaná strategie byla aplikována např. při syntéze diolu *(XXVI)*. Při antitezi jeho molekuly se rozpojením vazby 1,1-C–C dospěje ke kyselině mléčné *(XXVII)*. Při vlastní syntéze se kyselina mléčná převádí nejprve na laktid *(XXVIII)*.

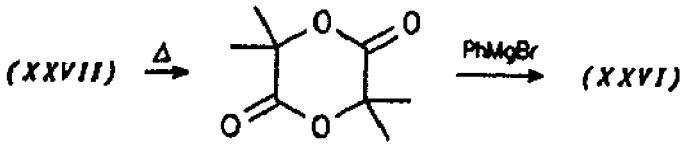
**Analýza:**




*(XXVI)* *(XXVII)*

SCHÉMA 10.3.26

**Syntéza:**




*(XXVIII)*

SCHÉMA 10.3.27

Jiným příkladem může být návrh syntézy tosylátu *(XXIX)* použitého ke studiu participace N-atomu při substitučních reakcích. Transformace alkoholu *(XXX)* na epoxid nevede k cíli, protože regioselektivita reakce piperidinu s epoxidem je obrácená. Proto je nutné převést alkohol *(XXX)* transformací FGI na kyselinu *(XXXI)*, kterou lze připravit z kyseliny 2-brompropanové nebo z α-alaninu, přírodní aminokyseliny.

**Analýza:**

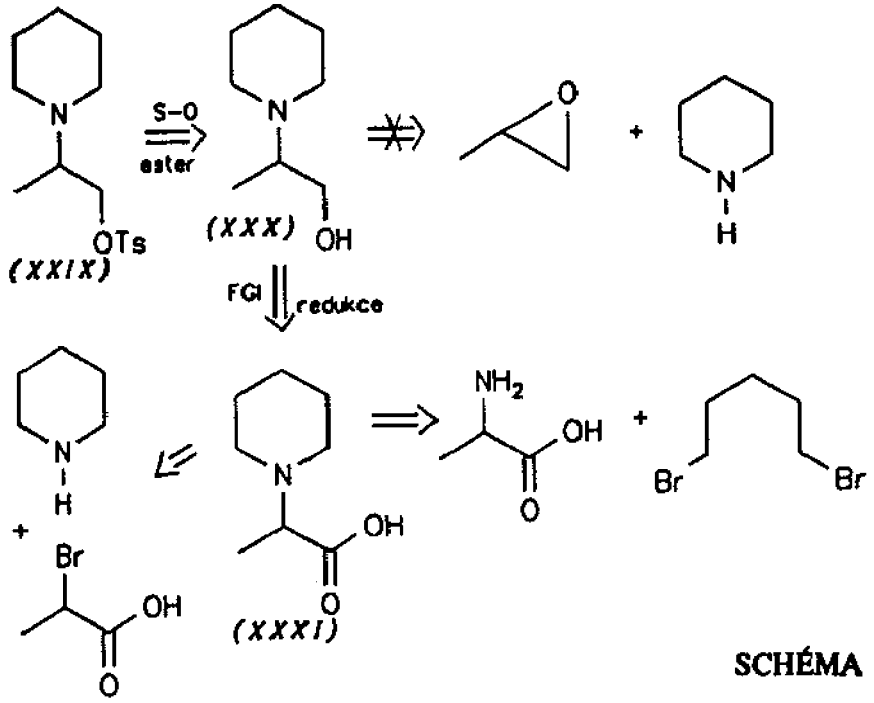



SCHÉMA 10.3.28

**Syntéza:**

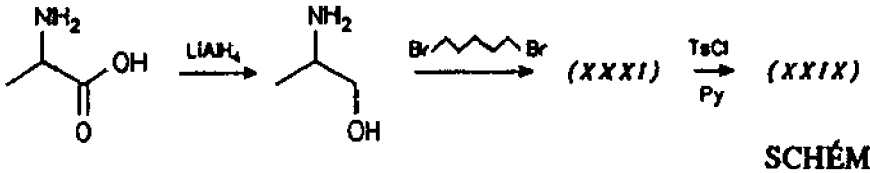
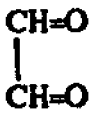
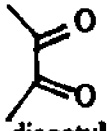
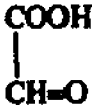
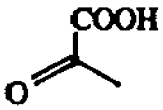
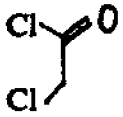
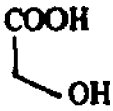
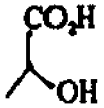
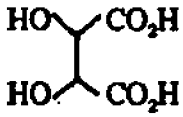
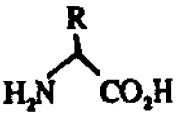
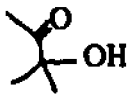
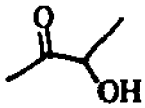
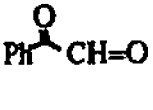
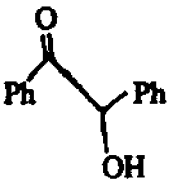
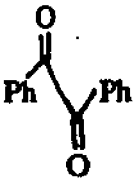
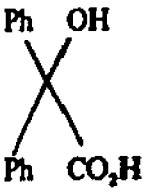



SCHÉMA 10.3.29

*Tab. 10.3.1. Některé dostupné 1,2-difunkční sloučeniny*

| | | | |
|---|---|---|---|
|  kyselina šťavelová |  glyoxal |  diacetyl |  kyselina glyoxylová |
|  kyselina pyrohroznová |  chloracetyl-chlorid |  kyselina glykolová |  kyselina mléčná |
|  kyselina vinná (hroznová) |  α-aminokyseliny | | |
|  3-hydroxy-3-methyl--2-butanon |  acetoin |  fenylglyoxal | |
|  benzoin |  benzil |  kyselina benzilová | |
|  1,2-ethandiol |  2-aminoethanol |  1,2-ethandiamin | |

## 10.4 1,4-DIFUNKČNÍ SLOUČENINY

Cílové molekuly 1,4-difunkčních sloučenin se mohou vyskytovat v oxidačních stupních derivátů 4-oxokyselin, 1,4-diketonů, 4-hydroxyketonů a 1,4-diolů. Antitezí jejich molekul založenou na heterolytickém rozpojení vazeb C–C se ve všech případech dospěje ke dvojici složené z jednoho logického a jednoho nelogického syntonu.

1,4-Diketony *(I)* poskytnou při rozpojení centrální vazby C–C logický, donorový $d^2$-synton *(II)* a nelogický, akceptorový $a^2$-synton *(III)*:

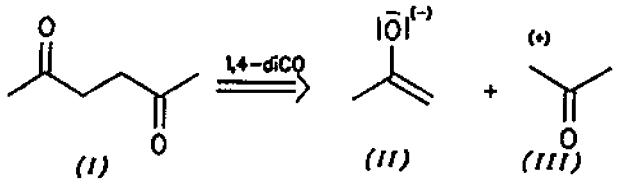



SCHÉMA 10.4.1

Kombinaci obou syntonů odpovídá nukleofilní substituce halogenu (chloru, bromu) v α-halogenkarbonylových sloučeninách (reagentech $a^2$-syntonů) enolátovými anionty ($d^2$-syntony).

*Příklad:* Návrh syntézy oxoesteru *(IV)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje k reakci cyklopentanonového enolátu *(V)* s estery 2-halogenoctové kyseliny.

**Analýza:**

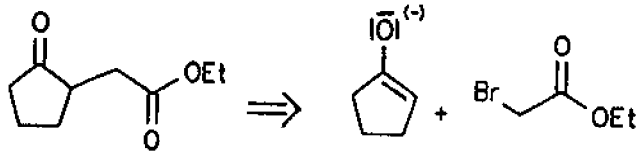



SCHÉMA 10.4.2

Reagentem $d^2$-syntonu *(V)* nemůže být samotný cyklopentanon. α-Vodíkové atomy v halogenesteru jsou kyselejší než v cyklopentanonu; účinkem báze proto snadněji deprotonizují a vzniklé chlorenolátové ionty *(VI)* reagují adičně s karbonylovou skupinou v ketonech ve smyslu *Darzensovy reakce* za vzniku derivátů oxiranu *(VII)*:

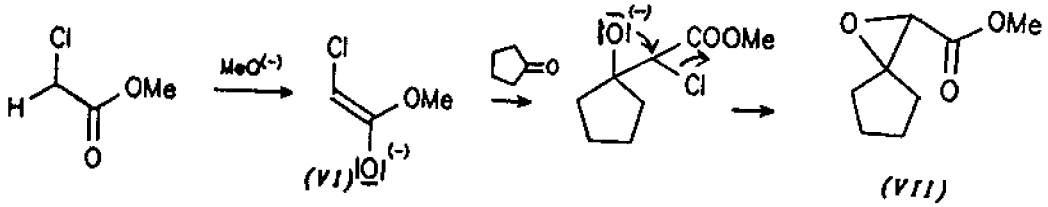



SCHÉMA 10.4.3

Proto se jako synteticky ekvivalentní reagenty cyklopentanonového enolátu *(V)* používají ethyl-2-oxocyklopentankarboxylát *(VIII)* nebo 4-(1-cyklopentenyl)morfolin *(IX)*.

**Syntéza 1:**

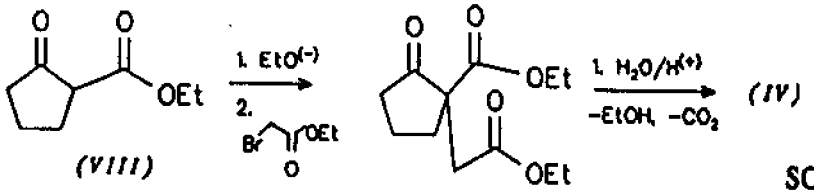



SCHÉMA 10.4.4

**Syntéza 2:**

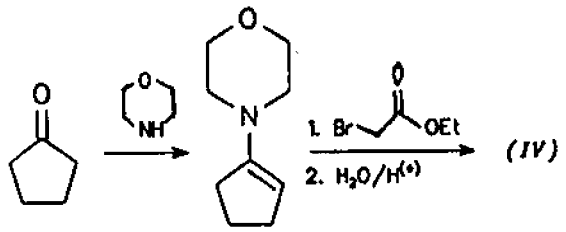



SCHÉMA 10.4.5

1,4-Diketony podléhají bazicky katalyzované intramolekulární aldolové kondenzaci. Při této "pětičlenné" verzi Robinsonovy anelace vznikají deriváty 2-cyklopentenonů, důležité meziprodukty v organické syntéze. Proto se cílové molekuly 2-cyklopentenonových derivátů převádějí při antitezi nejprve rozpojením dvojné vazby na 1,4-dikarbonylové sloučeniny, které se dále transformují na výchozí edukty.

*Příklad:* Příprava cyklopentenonkarboxylátu *(X)*, který je meziproduktem při syntéze antibiotika methylenomycinu *(XI)*.

**Analýza:**

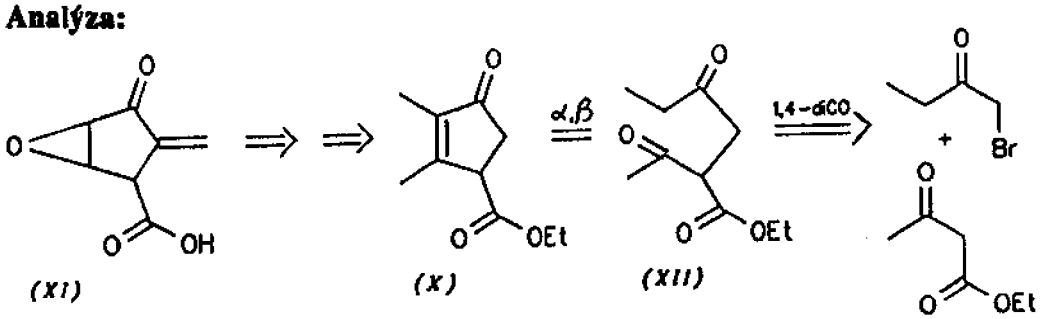



SCHÉMA 10.4.6

**Syntéza:**

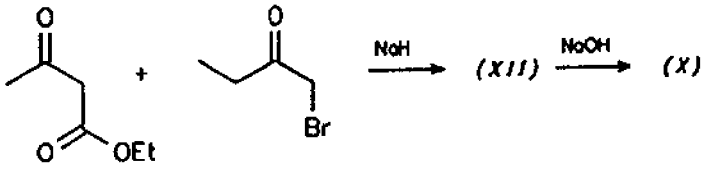



SCHÉMA 10.4.7

Jiná varianta uvedené strategie syntézy 1,4-dikarbonylových sloučenin spočívá v alkylaci enolátových aniontů *(II)* allylhalogenidy *(XIII)*, *(XIV)* nebo propargylhalogenidy *(XV)*. Produkty alkylace se převádějí oxidačními nebo hydrolytickými

reakcemi na 1,4-dikarbonylové sloučeniny:

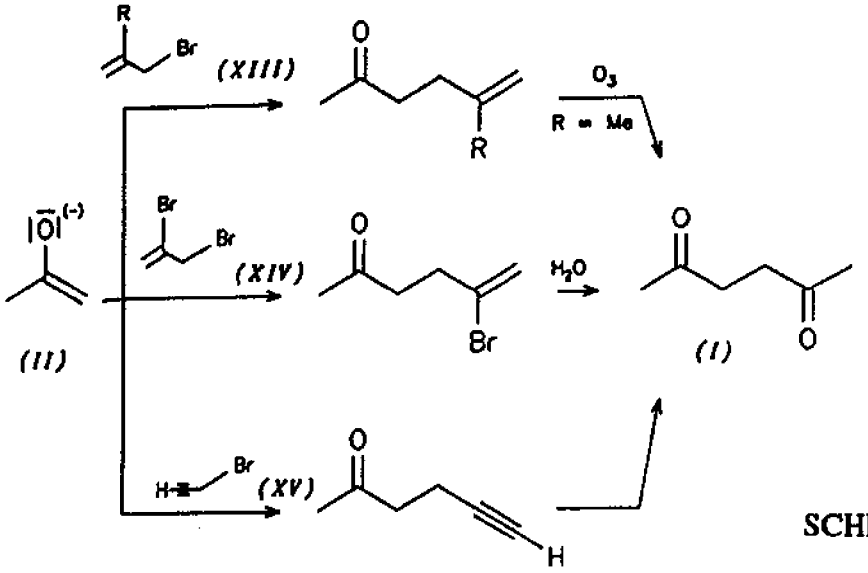


SCHÉMA 10.4.8

Proto jsou uvedené bromidy *(XIII)* až *(XV)* synteticky ekvivalentními reagenty α-halogenketonů a odpovídající 2-propenylové [*(XVI)*, *(XVII)*] a 2-propinylové karbokationty *(XVIII)* jsou považovány za skryté (latentní) a-syntony, které jsou ekvivalentní $a^2$-syntonům - α-oxokarbokationtům *(III)*.



*(XVI)* *(XVII)* *(XVIII)* *(III)*

Dvojná vazba v alkenylových skupinách se převádí na skupinu karbonylovou ozonolýzou; následuje-li po ozonolýze redukční zpracování reakční směsi se zinkem nebo s dimethylsulfidem či s pyridinem, lze v případě odpovídající substituce dvojné vazby získat aldehydy. Pokud se reakční směs zpracovává oxidačně se vzniklým peroxidem vodíku, přecházejí uhlíkové atomy dvojné vazby až do oxidačního stavu karboxylových skupin. Oxidační štěpení dvojné vazby lze provádět také tak, že se oxidací oxidem osmičelým nebo manganistanem připraví nejdříve diol, který se dále štěpí na aldehydy či ketony reakcí např. s alkalickým jodistanem:

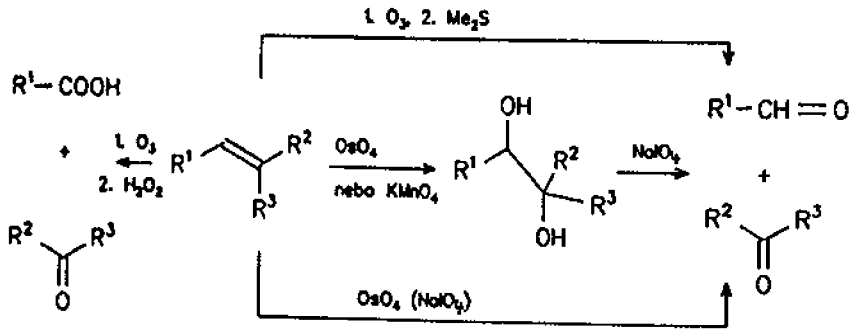


SCHÉMA 10.4.9

Antiteze cílových molekul, při jejichž syntéze se plánuje využití oxidačního rozštěpení dvojné vazby, se provádí tak, že se v místě požadované karbonylové skupiny lokalizuje vhodně substituovaná dvojná vazba, která po oxidaci vytvoří karbonylovou skupinu v požadovaném oxidačním stupni aldehydu, ketonu či kyseliny. Tento myšlenkový postup, kterým se při antitezi převádí karbonylová skupina nejprve na dvojnou vazbu C=C, se označuje *transformace "spojení"* (*connection*) [str. ]. Popsaná strategie byla použita např. při syntéze acetamidu *(XIX)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje nejprve k 1,4-pentandionu *(XX)*, v jehož molekule se formylová skupina přemění transformací spojení na skupinu ethenylovou. Další antitezí vytvořeného 5-hexen-2-onu *(XXI)* se dospěje až k reakci ethylacetoacetátu s allylbromidem. Vlastní syntéza však vychází z heptenonu *(XXII)*, který je komerčně dostupný a používá se jako meziprodukt v řadě organických syntéz.

**Analýza:**

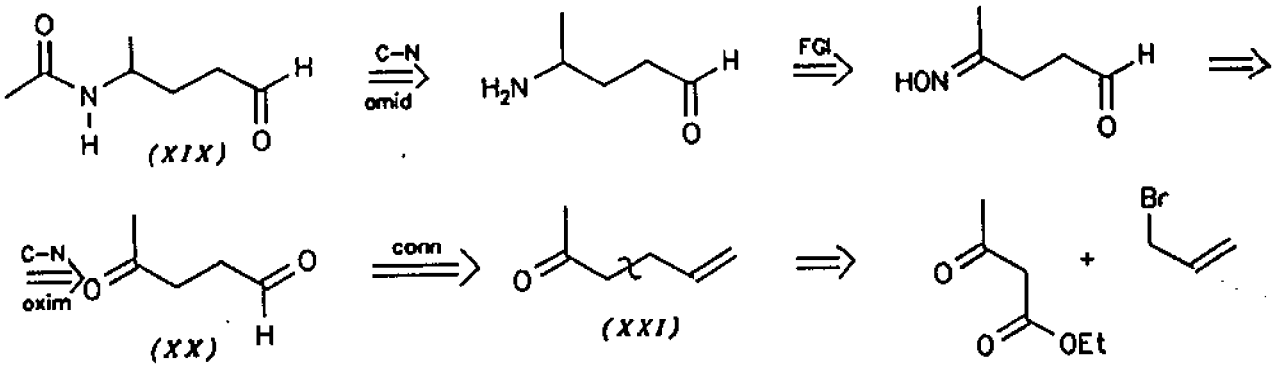



SCHÉMA 10.4.10

**Syntéza:**

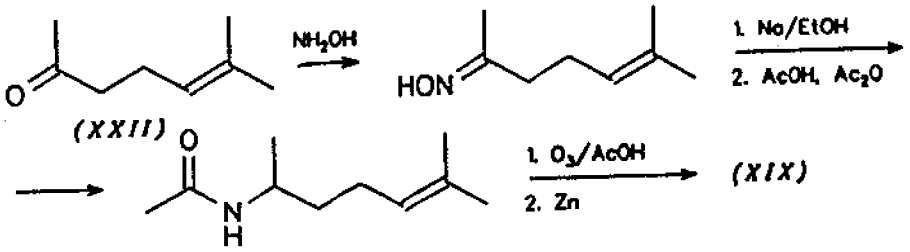
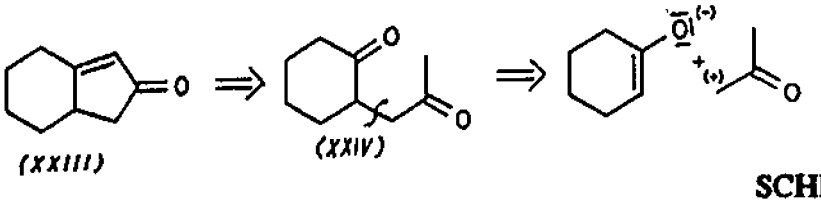



SCHÉMA 10.4.11

Propargylbromid je synteticky ekvivalentním reagentem chlor- nebo bromacetonu a byl uplatněn při syntéze bicyklického ketonu *(XXIII)*. Antitezí cílové molekuly *(XXIII)* se získá 1,4-diketon *(XXIV)*, který lze připravit reakcí 1-(1-cyklohexenyl)pyrrolidinu s bromacetonen (schéma 10.4.13) nebo reakcí ethyl-2-oxocyklohexankarboxylátu s propargylbromidem (schéma 10.4.14). V tomto případě dochází k hydrolýze oxoesteru *(XXV)*, k dekarboxylaci vzniklé kyseliny a k cyklizaci přechodně

vzniklého diketonu *(XXIV)* na bicyklický keton *(XXIII)* v jednom reakčním stupni.

**Analýza:**



*(XXIII)* *(XXIV)*

SCHÉMA 10.4.12

**Syntéza 1:**

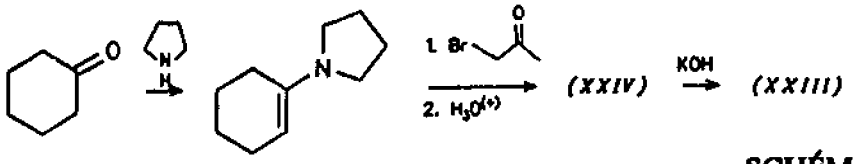
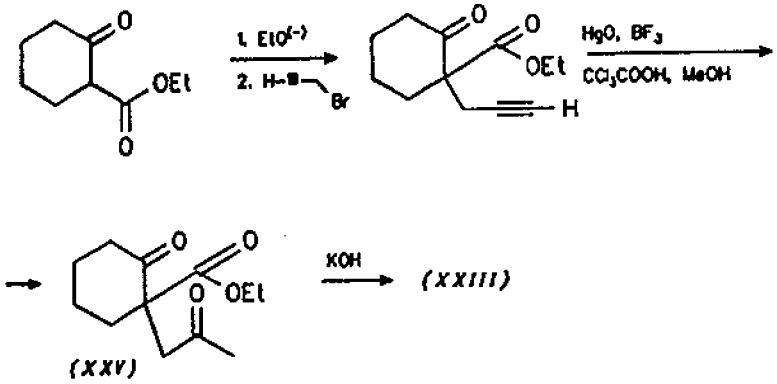


SCHÉMA 10.4.13

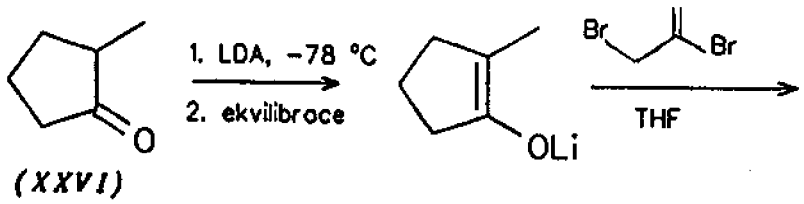
**Syntéza 2:**



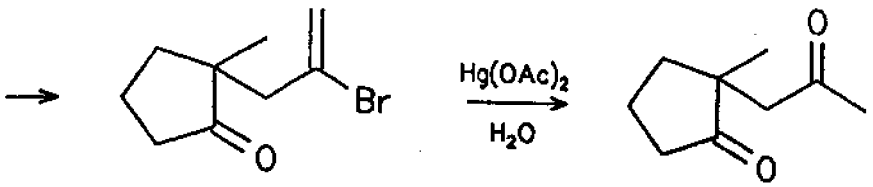
*(XXV)*

SCHÉMA 10.4.14

Ve stejném oxidačním stupni jako propargylbromid se nacházejí rovněž 2,3-dihalogenpropeny a jsou také jako ekvivalentní reagenty halogenacetonu používány. 2,3-Dibrompropen *(XIV)* byl např. použit při termodynamicky řízené alkylaci 2-methylcyklopentanonu *(XXVI)*. Hydrolýzou 2-brom-2-propenylové skupiny ve vzniklém produktu *(XXVII)* se získá odpovídající 1,4-diketon *(XXVIII)*:



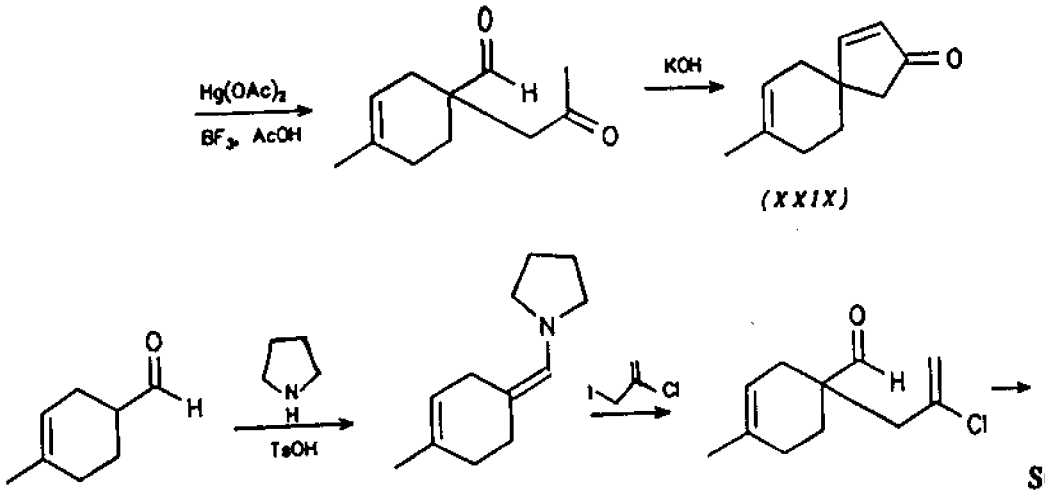
*(XXVI)*




*(XXVII)* *(XXVIII)*

SCHÉMA 10.4.15

2-Chlor-2-jodpropen byl analogicky aplikován při syntéze spirocyklického ketonu *(XXIX)*:




*(XXIX)*

SCHÉMA 10.4.16

Alternativní heterolytické rozpojení vazby C–C v molekulách 1,4-dikarbonylových sloučenin vede ke kombinaci $a^3$-syntonů *(XXX)* s nelogickými $d^1$-syntony *(XXXI)*. Této kombinaci odpovídá Michaelova adice synteticky ekvivalentních reagentů $d^1$-syntonů na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny:

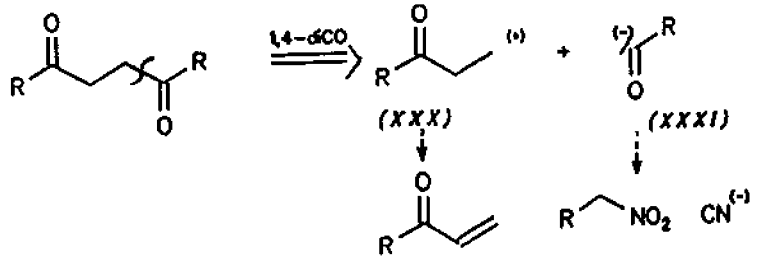



SCHÉMA 10.4.17

Nejdostupnějším ekvivalentem $d^1$-syntonů je kyanidový ion. Jeho adice na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny vede k syntéze 4-oxokyselin *(XXXII)*:

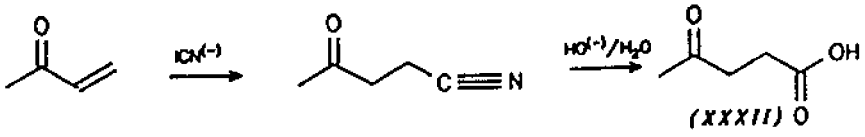



SCHÉMA 10.4.18

Reakce byla využita např. při syntéze imidu *(XXXIII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje až k adici kyanidového iontu na kyselinu skořicovou *(XXXIV)*. Tato reakce však probíhá velmi pomalu. Zvýšení reaktivity dvojné vazby se docílí "přídavkem" další aktivující skupiny (COOEt, CN, $CONH_2$). V uvedeném případě se proto vychází z benzylidenkyanoctanu ethylnatého.

**Analýza:**

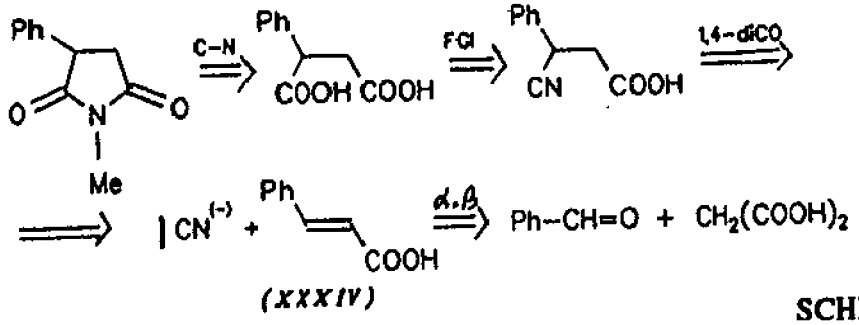



SCHÉMA 10.4.19

**Syntéza:**

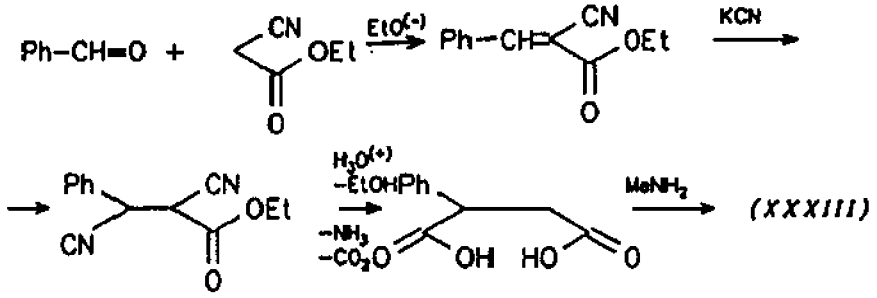



SCHÉMA 10.4.20

Příkladem použití nitroalkenů jako reagentů $d^1$-syntonů pro syntézu 1,4-diketonů může být návrh syntézy 2,3-dimethyl-2-cyklopentenonu *(XXXV)*.

**Analýza:**

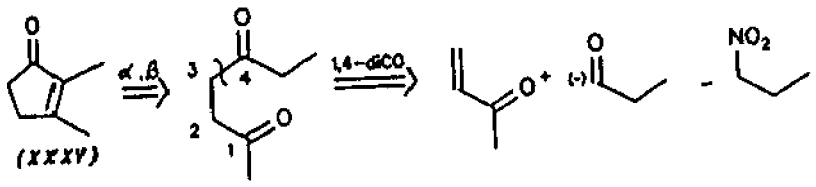



SCHÉMA 10.4.21

**Syntéza:**

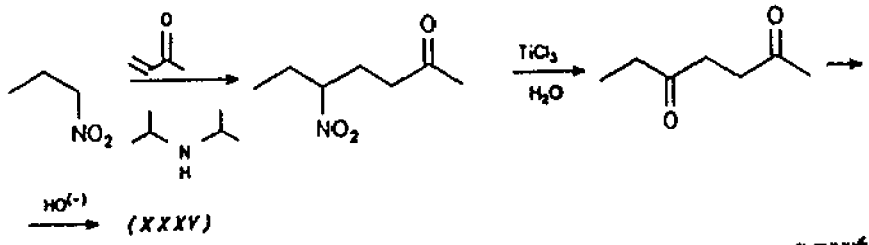



SCHÉMA 10.4.22

V některých případech je syntéza 1,4-diketonů odpovídající kombinaci $a^3$- a $d^1$--syntonů výhodnější než syntéza spočívající v kombinaci $a^2$- a $d^2$-syntonů. Je tomu tak např. při syntéze 1,4-diketonu *(XXXVI)*. Antiteze jeho molekuly vedoucí ke kombinaci $a^2$ a $d^2$-syntonů je nevýhodná, protože ani enolát *(XXXVII)*, ani bromketon *(XXXIX)* se nepřipravují snadno:

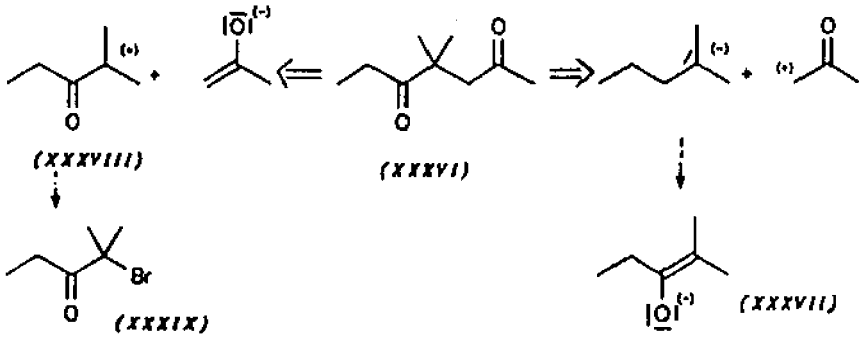



SCHÉMA 10.4.23

Mnohem výhodnější je rozpojení, které vede k adici propanoylového aniontu *(XL)* na mesityloxid *(XLI)*. Reagentem acylového $d^1$-aniontu *(XL)* je 1-nitropropan, který se aduje na α,β-dvojnou vazbu už působením slabých bází. K přeměně nitromethinové skupiny v adičním produktu *(XLII)* na skupinu karbonylovou postačí již podmínky *Nefovy reakce*.

**Analýza:**

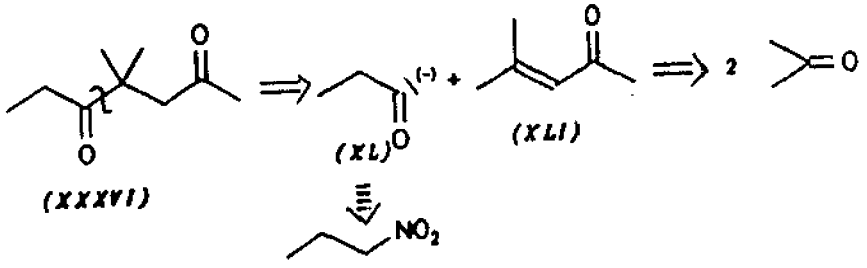



SCHÉMA 10.4.24

**Syntéza:**

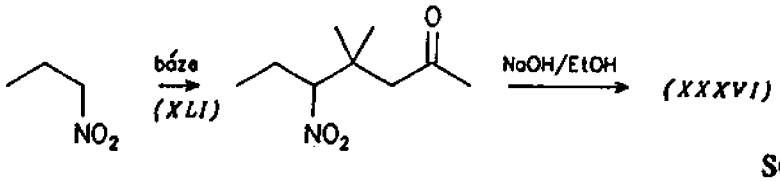



SCHÉMA 10.4.25

4-Hydroxykarbonylové sloučeniny *(XLIII)* se při antitetické analýze rozpojují na α,β-vazbě C–C. Dospěje se tak k nukleofilnímu otevření oxiranového kruhu (reagenty $a^2$-syntonů) účinkem enolátových aniontů ($d^2$-syntony):

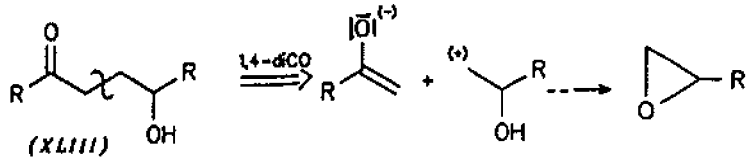



SCHÉMA 10.4.26

Uvedený typ reakce byl aplikován např. při syntéze 5-hydroxy-2-pentanonu *(XLIV)*, který byl využit v organické syntéze jako intermediát při přípravě cyklopropylmethylketonu nebo pro syntézu 2,2'-azobis(5-hydroxy-2-methylpentannitrilu) *(XLV)*, azoiniciátoru používaného pro výrobu tzv. telechelických polymerů *(XLVI)*; jsou to polymery a kopolymery butadienu, zakončené funkčními (např. hydroxylovými) skupinami, a lze z nich připravit vulkanizovatelné polyurethany odolné proti oděru a obrušování. Antitezí molekuly hydroxypentanonu *(XLIV)* se dospěje k reakci "aktivovaného acetonenolátového aniontu" reprezentovaného ethylacetoacetátem s oxiranem. Ve skutečnosti se při reakci vytváří lakton *(XLVII)*, který se v dalším reakčním stupni hydrolyzuje za současné dekarboxylace vzniklé 3-oxokyseliny.

**Analýza:**

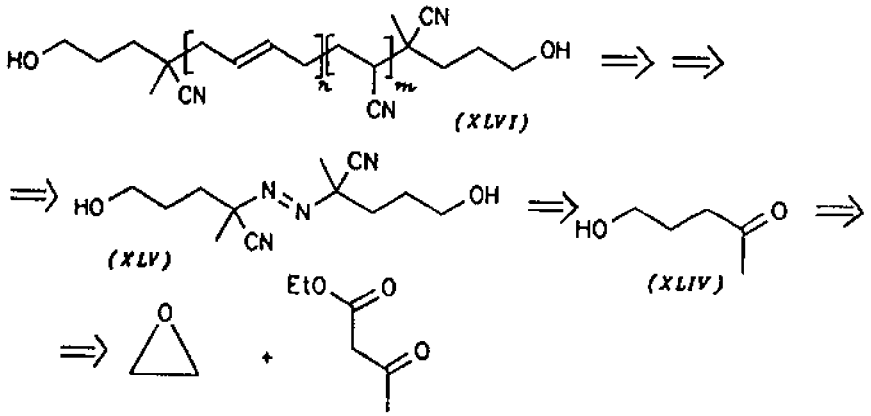



SCHÉMA 10.4.27

**Syntéza:**

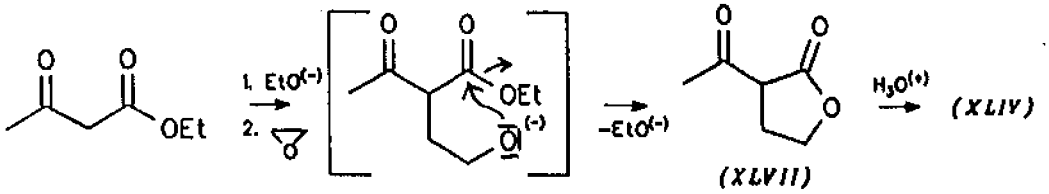



SCHÉMA 10.4.28

Syntéza hydroxyketonu *(XLVIII)* je příkladem reakce, při níž dochází k regioselektivnímu otevření substituovaného oxiranu enaminem:

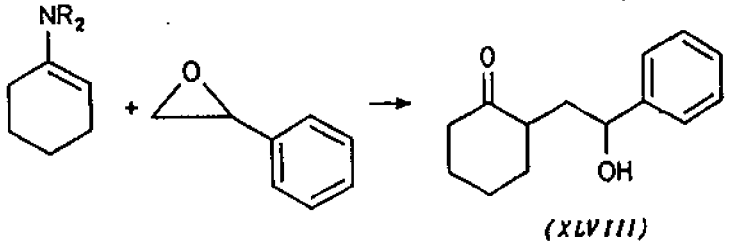



SCHÉMA 10.4.29

Reakce malonátových $d^2$-syntonů s epoxidy je metodou syntézy 4-hydroxykyselin nebo odpovídajících laktonů (butanolidů); byla použita např. při syntéze *trans*-hydroxykyseliny *(XLIX)*.

**Analýza:**

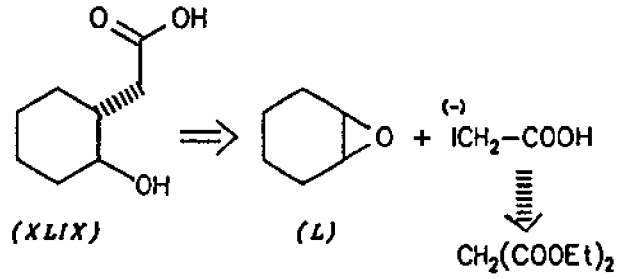



SCHÉMA 10.4.30

**Syntéza:**

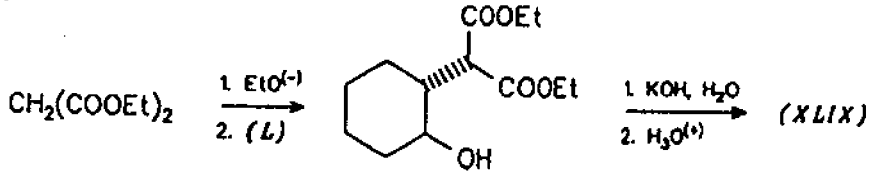



SCHÉMA 10.4.31

Rovněž dianionty karboxylových kyselin byly aplikovány jako $d^2$-syntony pro reakci s epoxidy, kterou se připravují 4-hydroxykyseliny nebo 4-butanolidy:

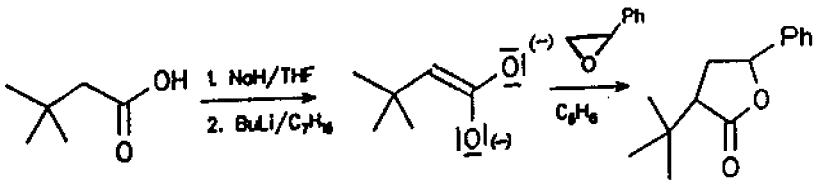


SCHÉMA 10.4.32

Vhodná strategie syntézy 1,4-difunkcionalizovaného uhlíkového skeletu je založena na reakci acetylenu se 2 mol karbonylové sloučeniny. Antiteze molekul 1,4-diolů *(LI)* proto začíná transformací FGA, kterou se dospěje k uvedené reakci. 2-Butin-1,4-dioly *(LII)* se katalytickou hydrogenací převedou na 1,4-butandioly *(LI)*:

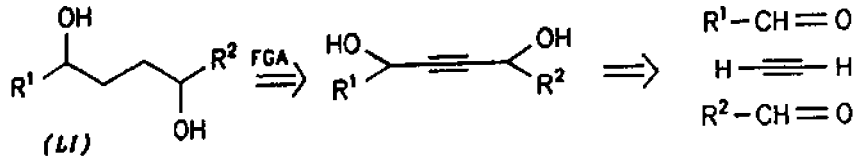


SCHÉMA 10.4.33

Syntéza 4-alkyl-1-butenolidů *(LIII)* je rovněž založena na "acetylenové" strategii a využívá toho, že acetylen lze postupně hydroxyalkylovat reakcí odpovídajícího acetylidu s acetaldehydem i karboxylovat jeho reakcí s oxidem uhličitým.

**Analýza:**

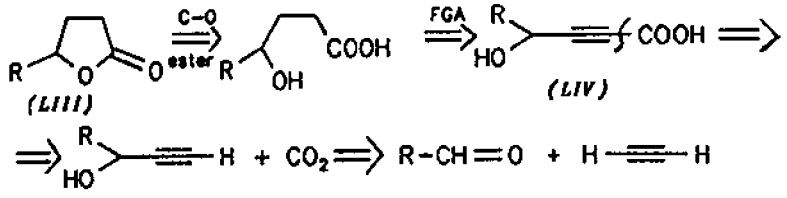


SCHÉMA 10.4.34

**Syntéza:**

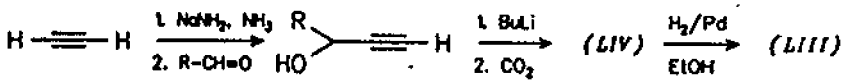


SCHÉMA 10.4.35

Reakce acetylidových iontů získaných z kyseliny propiolové s alkyloxirany nabízí zajímavé syntetické přeměny vzniklých 5-hydroxy-2-alkinových kyselin:

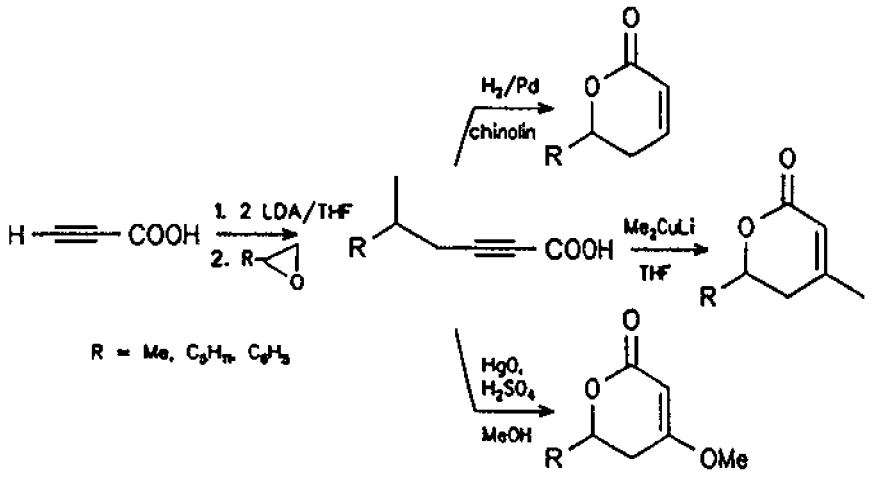
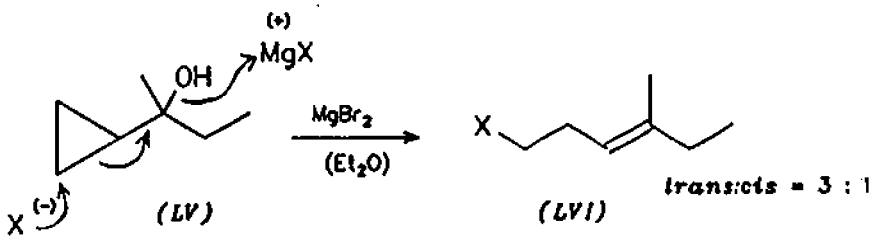



SCHÉMA 10.4.36

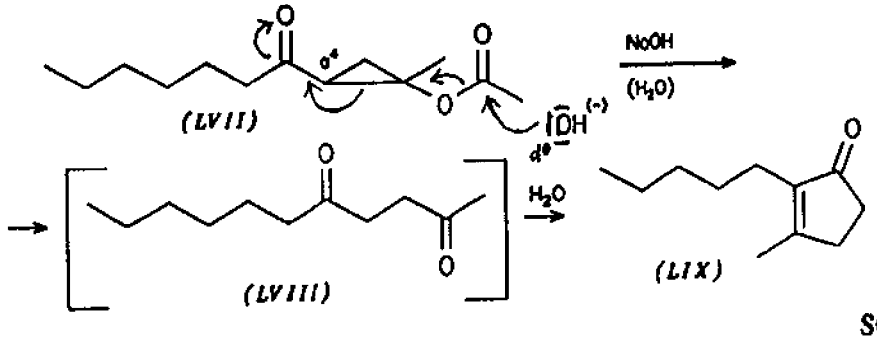
Deriváty cyklopropanu substituované hydroxyalkylovou nebo alkylkarbonylovou skupinou jsou reprezentanty $a^4$-syntonů. Při jejich reakci s $d^0$-syntony (hydroxidovými či halogenidovými anionty) se otevírá cyklopropanový kruh a vznikají 1,4-disubstituované deriváty; 1-hydroxyalkyl- nebo 1-halogenalkylcyklopropany *(LV)* přesmykují na homoallylhalogenidy *(LVI)*:




*(LV)* *(LVI)*

SCHÉMA 10.4.37

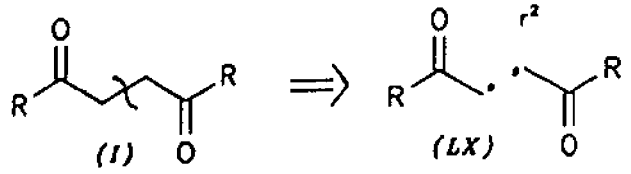
Reakce alkylkarbonylcyklopropanů, např. *(LVIII)*, vede ke vzniku 1,4-diketonu *(LVIII)*, který za reakčních podmínek cyklizuje na cyklopentenonový derivát *(LIX)*:




*(LVII)* *(LVIII)* *(LIX)*

SCHÉMA 10.4.38

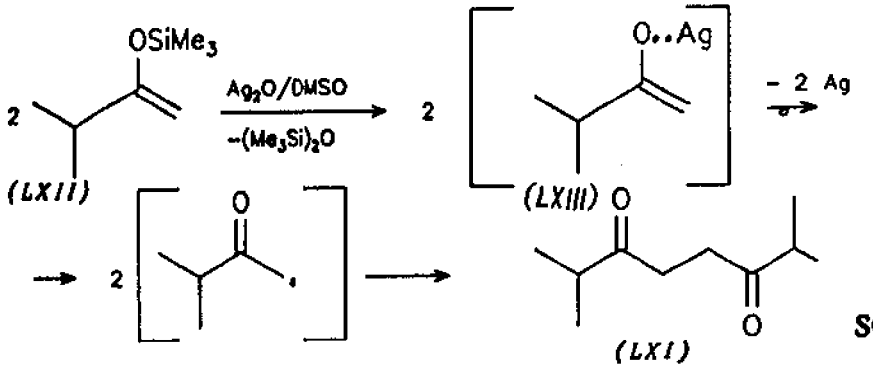
Také při syntéze 1,4-difunkčních sloučenin lze využít radikálové reakce, a to rekombinační nebo adiční. Antitezí jejich molekul spočívající v homolytickém štěpení centrální vazby C–C se dospěje ke dvěma radikálovým $r^2$-syntonům *(LX)*:



*(I)* *(LX)*

SCHÉMA 10.4.39

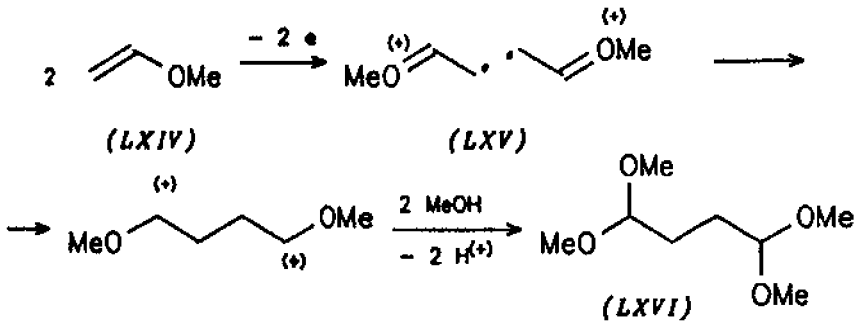
Uvedenému rozpojení odpovídá ve směru syntézy rekombinace radikálů, které mohou být generovány chemicky, nebo elektrochemicky. K chemické tvorbě radikálů ($r^2$-syntonů) dochází např. při syntéze 2,7-dimethyl-3,6-oktandionu *(LXI)*; reakcí trimethylsilylenoletheru *(LXII)* s oxidem stříbrným se přechodně tvoří enolát stříbrný *(LXIII)*, který se rozkládá a vznikající radikály dimerují na oktandion *(LXI)*:



*(LXII)* *(LXIII)* *(LXI)*

SCHÉMA 10.4.40

K elektrochemické tvorbě $r^2$-syntonů dochází při anodické oxidaci enoletherů, např. methylvinyletheru *(LXIV)*, které se provádějí na grafitové nebo platinové elektrodě v methanolickém roztoku a v přítomnosti pomocných elektrolytů ($NaClO_4$, NaI). Jednoelektronovou oxidací dvojné vazby v enoletherech vznikají kationty-radikály *(LXV)*, které dimerují. Vytvořené dikationty přecházejí reakcí s methanolem na odpovídající tetramethylacetaly 1,4-dialdehydů nebo 1,4-diketonů; v uvedeném příkladu vzniká tetramethylacetal 1,4-butandiolu *(LXVI)*:



*(LXIV)* *(LXV)* *(LXVI)*

SCHÉMA 10.4.41

Podle složení elektrolytu mohou být uvedeným způsobem připravovány přímo 1,4-dikarbonylové sloučeniny:

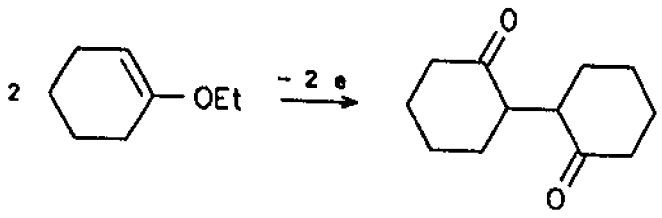


SCHÉMA 10.4.42

Aplikace radikálové adice pro syntézu 1,4-difunkčních sloučenin může být předvedena na přípravě 4-oxopentylacetátu *(XLVII)*. Homolytickým rozpojením vazby CO–C se dospěje k radikálovým $r^1$- *(LXVIII)* a $r^3$-syntonům *(LXIX)*, jejichž kombinaci odpovídá radikálová adice acetaldehydu na allylacetát *(LXX)*:

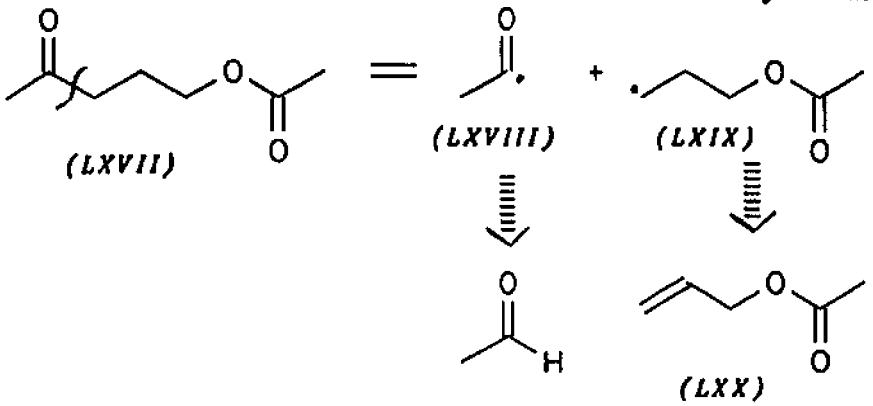
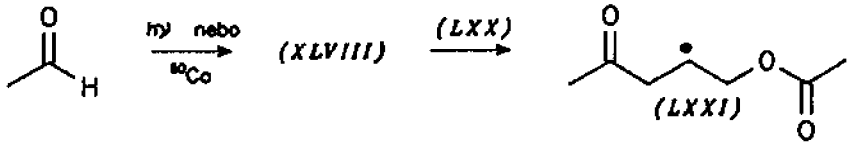


SCHÉMA 10.4.43

Reakce je iniciována organickými iniciátory, např. dibenzoylperoxidem nebo ultrafialovým či γ zářením $^{60}Co$. Účinkem záření se homolyticky štěpí vazba C–H v acetaldehydu za vzniku acetylového radikálu *(LXVIII)*, který adicí na dvojnou vazbu esteru *(LXX)* poskytne tzv. adukt 1 : 1, adukt-radikál *(LXXI)*. Ten přenosem řetězce na acetaldehyd (obecně telogen) vytváří adukt 1 : 1 - 4-oxopentylacetát *(LXVII)* - a nový acetylový radikál (obecně solvent-radikál) *(LXVIII)*. Radikál *(LXXX)* může také reagovat adičně s dalšími molekulami allylacetátu *(LXX)* (obecně taxogenu) a vytvářet tzv. telomer-radikály 1 : *n* *(LXXIII)*, z nichž každý přenosem řetězce přechází v odpovídající telomer 1 : *n* *(LXXIV)* [$n \geq 2$]. Reakce se nazývá *telomerace*. Poměr aduktu 1 : 1 *(LXVII)* a telomerů 1 : *n* *(LXXIV)* závisí mj. na molárním poměru eduktů. Obecně platí, že s rostoucím molárním poměrem telogenu (acetaldehydu) vůči taxogenu (allylacetátu) je preferován přenos řetězce v aduktu-radikálu 1 : 1 (a tím i tvorba aduktu 1 : 1) před telomerací:



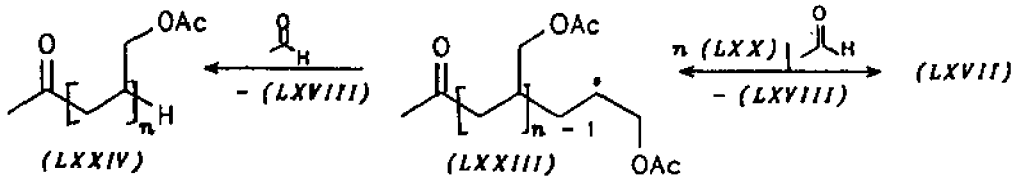



SCHÉMA 10.4.44

V uvedeném případě lze připravit 4-oxopentylacetát *(LXVII)* s výtěžkem přes 80 % při molárním poměru acetaldehyd : allylacetát 40 : 1. Proto je uvedený typ reakce vhodný pro syntézy, ve kterých je adovaná komponenta (telogen) laciná, snadno dostupná a snadno odstranitelná, popř. regenerovatelná z reakční směsi.

Do skupiny radikálových reakcí používaných k syntéze 1,4-difunkčních sloučenin lze zařadit také adice hydroxyalkylradikálů generovaných katodickou redukcí aldehydů a ketonů na nenasycené sloučeniny. Adicí na allylalkohol vznikají 1,4-butandioly, při adici na estery kyseliny akrylové se tvoří přechodně 4-hydroxyalkanoáty, které za reakčních podmínek laktonizují na odpovídající 4-butanolidy:

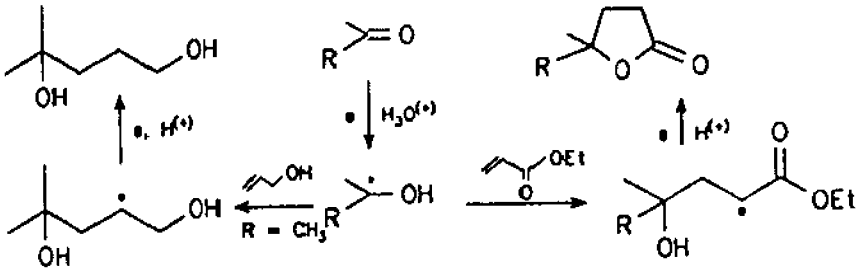



SCHÉMA 10.4.45

Alkalickou nebo kyselou hydrolýzou 4-oxopentylacetátu *(LXVII)* se získá 5-hydroxy-2-pentanon *(XLIV)*, který byl připraven i jiným postupem a který lze syntetizovat s využitím další vhodné strategie založené na snadno dostupných sloučeninách, v jejichž molekule jsou funkční skupiny lokalizovány v relativní poloze 1,4-. Přehled vybraných vyráběných nebo přírodních 1,4-difunkčních sloučenin uvádí tab. 10.4.1.

U 5-hydroxy-2-pentanonu *(XLIV)* se antitezí jeho molekuly, začínající přeměnou na tautomerní formu 2-hydroxy-2-methyltetrahydrofuranu *(LXXV)*, dospěje postupně přes 4,5-dihydro-2-methylfuran *(LXXVI)* a sylvan *(LXVII)* až k furfuralu *(LXXVIII)*, který se vyrábí z přírodního materiálu (otrub, kukuřičné slámy, dřeva), bohatého na pentosany, zahříváním se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Selektivními hydrogenacemi se z furfuralu získá nejprve dihydrofuran *(LXXVI)*, který jako enolether snadno aduje vodu v kyselém prostředí a přechází na tautomerní směs *(XLIV)* a *(LXXV)*.

**Analýza:**

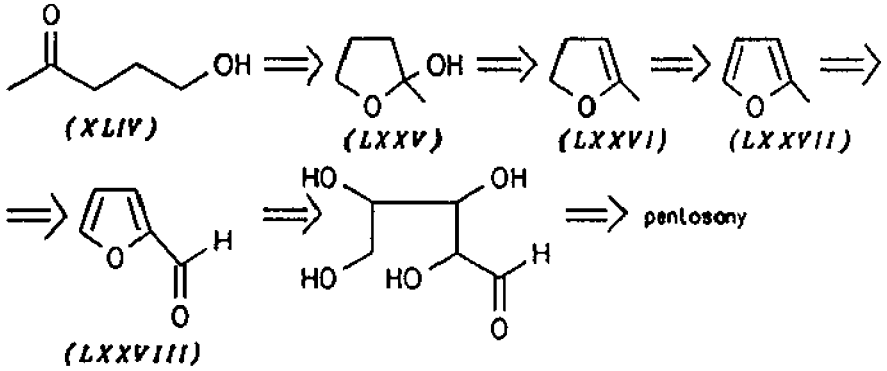



SCHÉMA 10.4.46

**Syntéza:**

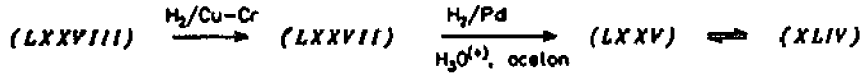
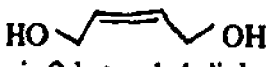
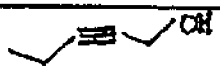
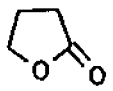
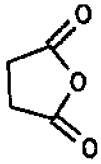
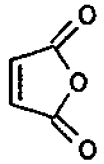
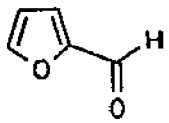
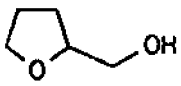
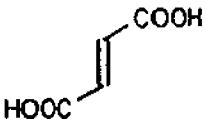
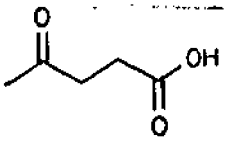
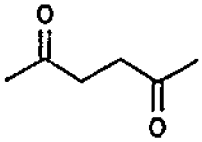
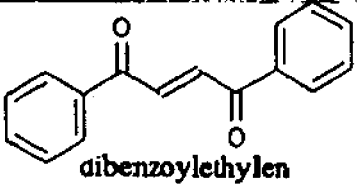



SCHÉMA 10.4.47

*Tab. 10.4.1. Některé dostupné 1,4-difunkční sloučeniny*

| | | |
|---|---|---|
|  1,4-butandiol |  *cis*-2-buten-1,4-diol |  2-butin-1,4-diol |
|  4-butanolid |  kyselina glutamová |  kyselina jantarová |
|  anhydrid kyseliny jantarové |  maleinanhydrid |  furfural |
|  tetrahydrofurfurylalkohol |  kyselina fumarová |  kyselina levulová |
|  acetonylaceton |  dibenzoylethylen | |

## 10.5 1,6-DIFUNKČNÍ SLOUČENINY

Také při antitezi molekul 1,6-difunkčních sloučenin *(I)* se dospěje heterolytickým rozpojením vazeb C–C k reakcím typu $a^3 + d^3$ nebo $a^2 + d^4$, které odpovídají kombinaci vždy jednoho logického [$a^3$-synton *(II)* nebo $d^2$-synton *(III)*] a jednoho nelogického [$d^2$-synton *(IV)* nebo $a^4$-synton *(V)*] syntonu. Je proto nutné hledat často obtížně dostupné reagenty pro nelogické syntony nebo volit jiné, alternativní strategie syntézy:

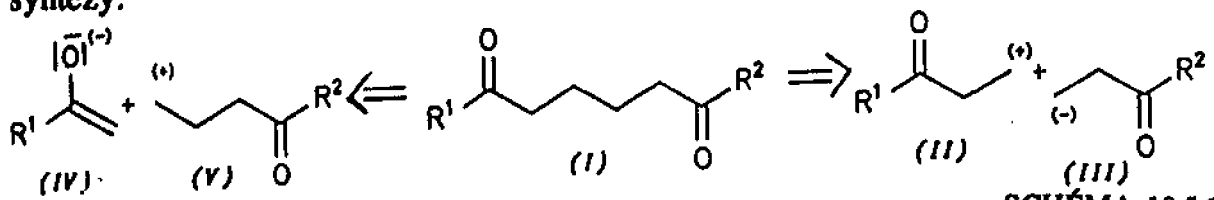


SCHÉMA 10.5.1

*Příklad:* Aplikace reakce odpovídající kombinaci $a^3 + d^3$ - syntéza oxoesteru *(VI)*, k jehož struktuře se dospěje transformací "1,3-diCO" bicyklo[3,3,0]oktan-2,8-dionu *(VII)*. Další transformací "1,6-diCO" se molekula *(VI)* přemění na dva páry syntonů: *(VIII)* a *(IX)*, nebo *(X)* a *(XI)*.

**Analýza:**

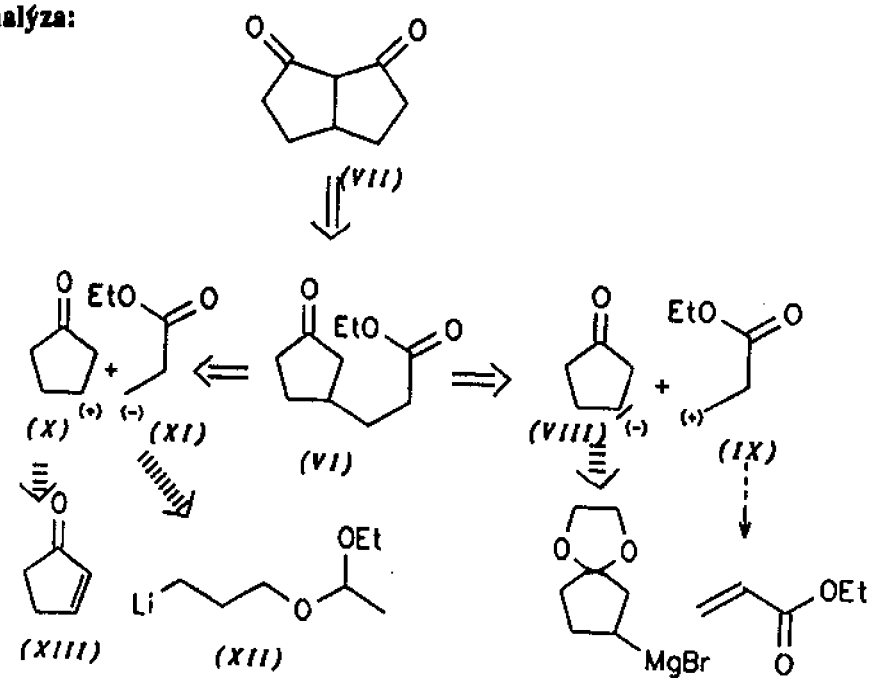


SCHÉMA 10.5.2

Reakce odpovídající kombinaci uvedených dvojic syntonů jsou reálné, jestliže se najde způsob přípravy reagentů, které jsou synteticky ekvivalentní nelogickým syntonům *(VIII)* a *(XI)*. Jeden z publikovaných postupů přípravy oxoesteru *(VI)* používá jako reagenty syntonu *(XI)* organokovovou sloučeninu *(XII)*, v jejíž molekule je "skryta" karboxylová skupina ve formě hydroxymethylové skupiny. Na rozdíl od ethoxykarbonylové skupiny lze skupinu hydroxymethylenovou chránit pro danou reakci jejím převedením na acetal. Po konjugované adici *(XII)* na cyklopentenon *(XIII)* se ve vzniklém produktu *(XIV)* odstraní acetalové seskupení hydrolýzou a následující oxidací a esterifikací se připraví oxoester *(VI)*, který působením methoxidu sodného

cyklizuje na bicyklický keton *(VII)*.

**Syntéza 1:**

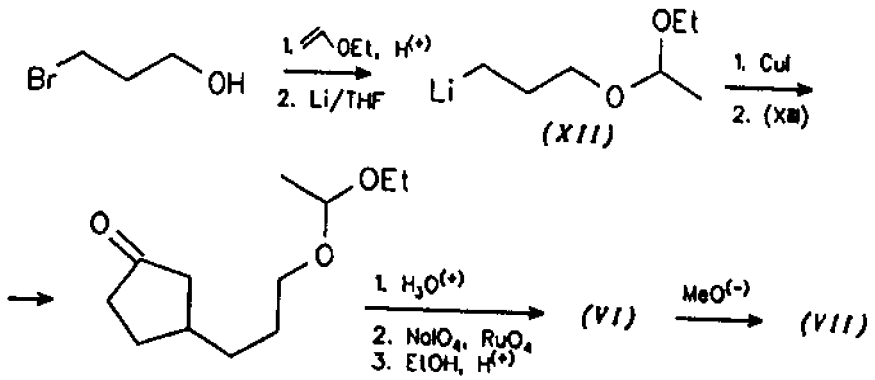


SCHÉMA 10.5.3

Rozumnou strategií může být postup spočívající v převedení problému syntézy 1,6-dikarbonylové sloučeniny na syntézu 1,5-dikarbonylové sloučeniny, která je dostupná kombinací logických syntonů a prodloužením řetězce se převede na 1,6-dikarbonylovou sloučeninu. Tomu odpovídá syntéza bicyklického ketonu *(VII)*, vycházející z Michaelovy adice diethylmalonátu na 2-cyklopentenon a zahrnující "nitrilovou" výstavbu uhlíkového řetězce.

**Syntéza 2:**

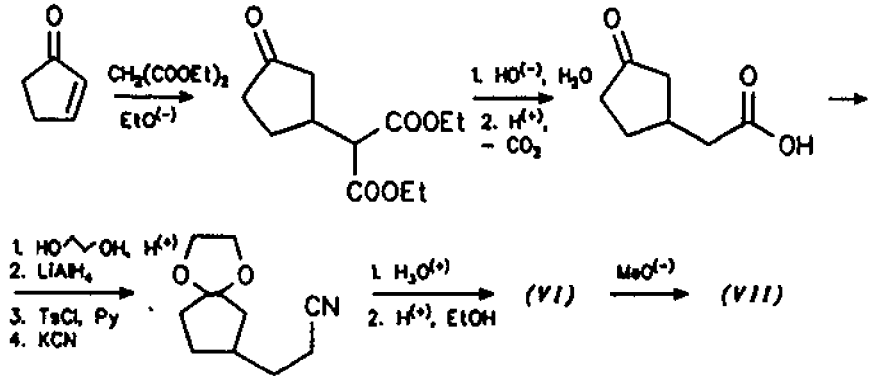
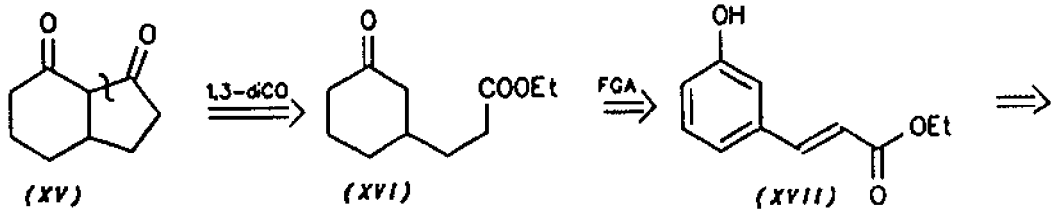


SCHÉMA 10.5.4

Předcházející postup lze aplikovat rovněž na syntézu homologického diketonu *(XV)*. V tomto případě lze však "délku" syntézy odpovídajícího esteru 6-oxokyseliny *(XVI)* podstatně zkrátit alternativní strategií; ta převádí transformací FGA problém její syntézy *(XVI)* na syntézu *m*-hydroxyskořicové kyseliny *(XVII)*, spočívající v reakci dostupného 3-hydroxybenzaldehydu s diethylmalonátem.

**Analýza:**



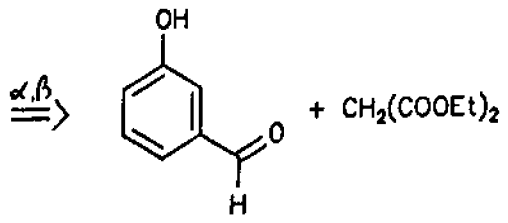



SCHÉMA 10.5.5

**Syntéza:**

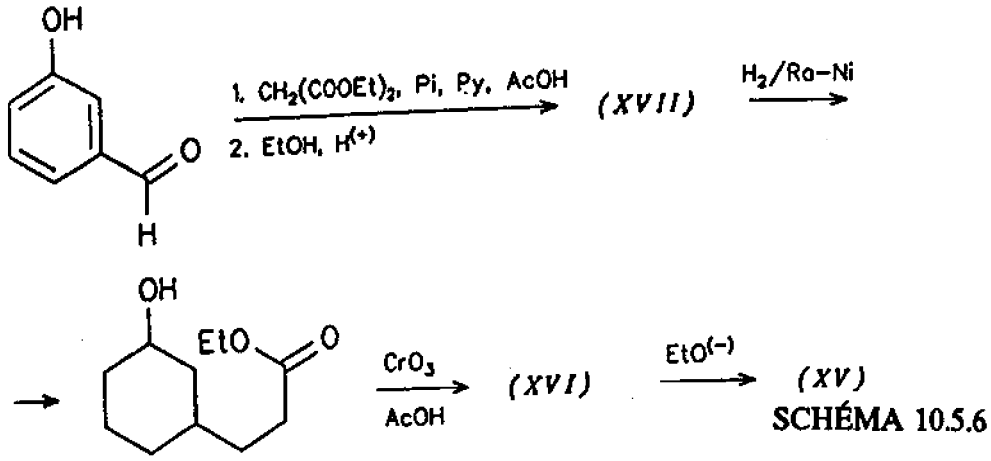



SCHÉMA 10.5.6

Strategie syntézy odpovídající kombinaci syntonů $d^2 + a^4$ [syntony typu *(IV)* a *(V)*] byla použita při přípravě spiro[4,4]nonan-1,9-dionu *(XVIII)*. Transformací "1,3-diCO" se diketon *(XVIII)* převede na ethylester 6-oxokyseliny *(XIX)* a ten dále transformací "1,6-diCO" přechází na syntony *(XX)* a *(XXI)*, jejichž kombinaci odpovídá reakce ethyl-2-oxocyklopentankarboxylátu *(XXII)* s ethyl-4-brombutanoátem *(XXIII)*. Brombutanoát lze připravit otevřením dostupného 4-butanolidu kyselinou bromovodíkovou v ethanolickém roztoku. Vlastní cyklizaci na diketon *(XVIII)* podléhá volná oxokyselina *(XXIV)* už působením polyfosforečné kyseliny (PPA).

**Analýza:**

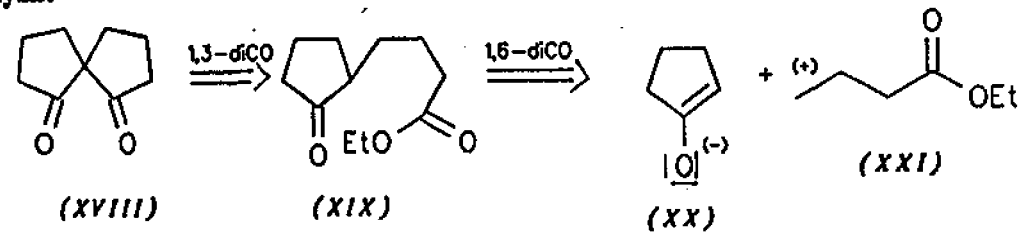
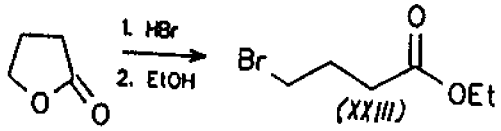



SCHÉMA 10.5.7

**Syntéza:**



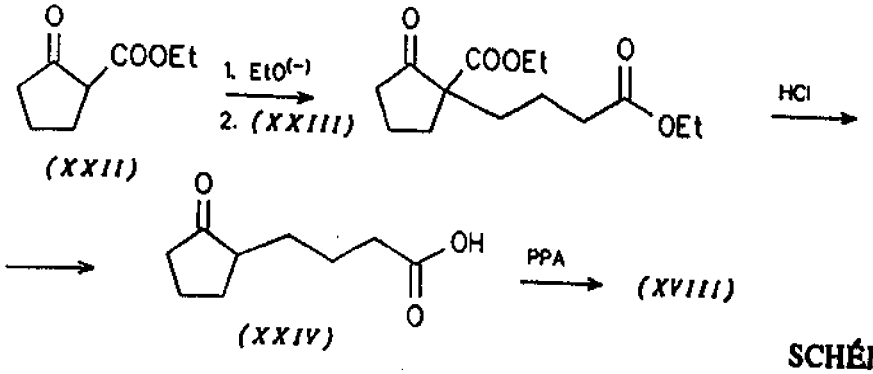



SCHÉMA 10.5.8

Antiteze 1,6-dikarbonylových sloučenin *(I)*, založená na homolytickém rozpojení centrální vazby C–C, vede k radikálovým rekombinačním reakcím vzniklých $r^3$-syntonů *(XXV)* - radikálů nebo radikálů-iontů:

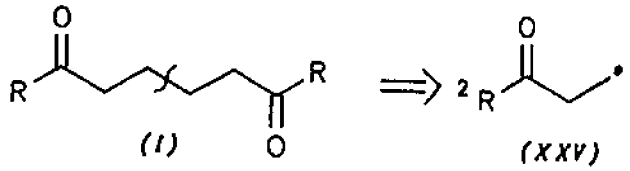



SCHÉMA 10.5.9

$r^3$-Syntony se výhodně generují elektrochemickou oxidací nebo redukcí vhodných substrátů. Pro anodickou oxidaci se používají sodné nebo draselné soli 4-oxokyselin.

*Příklad:* Syntéza 2,7-oktandionu *(XXVI)* elektrochemickou oxidací levulanu draselného *(XXVII)*:

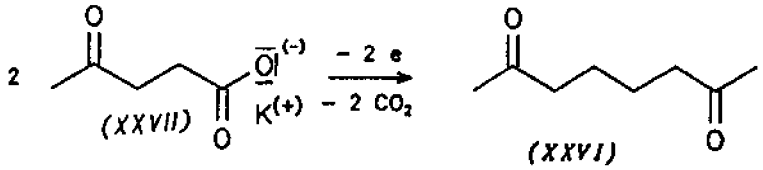
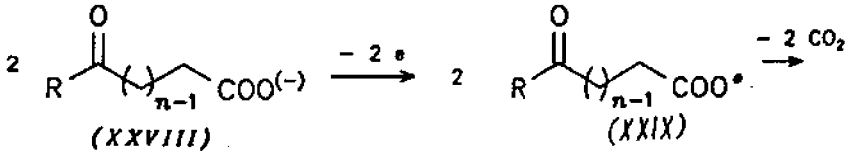
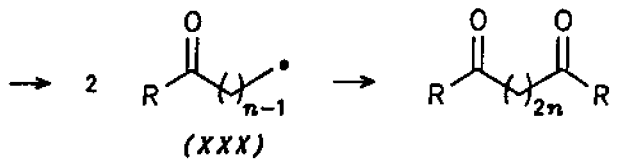



SCHÉMA 10.5.10

Obecně se anodická oxidace karboxylátových iontů (*Kolbeho reakce*) provádí na platinové anodě při proudových hustotách nad 10 mA $cm^{-2}$ ve vodných nebo vodně-methanolických roztocích v přítomnosti hydroxidů či methoxidů sodných nebo draselných jako pomocných elektrolytů. Za těchto podmínek je preferována jednoelektronová oxidace karboxylátových iontů *(XXVIII)* na acyloxylové radikály *(XXIX)*, které eliminují oxid uhličitý, a vzniklé radikály *(XXX)*, adsorbované na anodě, dimerují. Reakce byla široce využita pro syntézu řady symetrických molekul, zejména alkanů o různé délce řetězce. Lze ji však využít obecně k syntéze 1,2*n*-dikarbonylových sloučenin z odpovídajících oxokyselin:



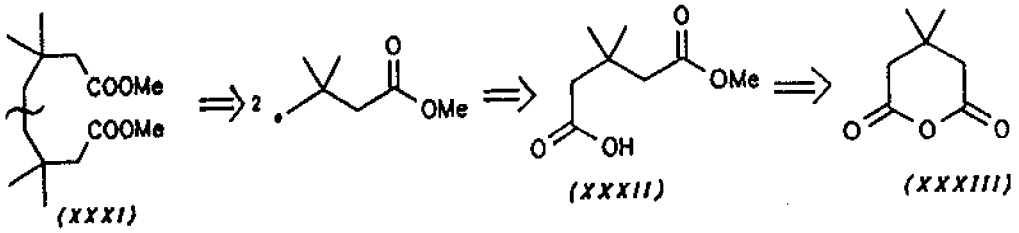


(XXX)

SCHÉMA 10.5.11

*Příklad:* Využití Kolbeho reakce při syntéze dimethyl-3,3,6,6-tetramethyloktandioátu *(XXXI)* (1,8-difunkční sloučenina), který je meziproduktem v procesu přípravy 4,4,7,7-tetramethylcykloktinu. Antitezí molekuly *(XXX)* se dospěje až k anhydridu 3,3-dimethylglutarové kyseliny *(XXXIII)*. Vlastní syntéza vychází z dimedonu *(XXXIV)* a uplatní se při ní retroaldolová reakce, haloformová reakce přechodně vzniklé oxokyseliny *(XXXV)* a chemoselektivní esterifikace anhydridu *(XXXIII)* na ethylhydrogen-3,3-dimethylpentandioát *(XXXII)*.

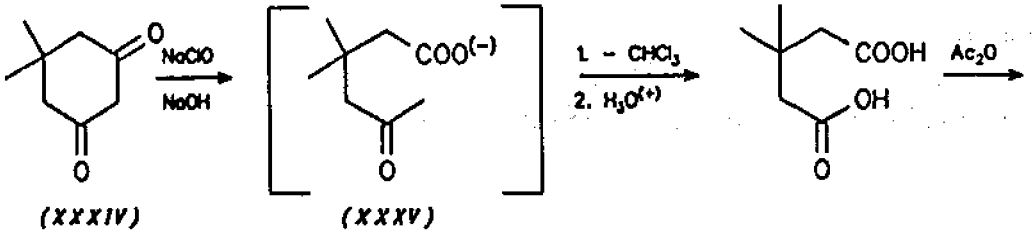
**Analýza:**



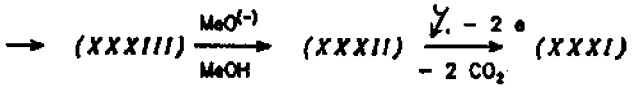
(XXXI) (XXXII) (XXXIII)

SCHÉMA 10.5.12

**Syntéza:**



(XXXIV) (XXXV)



(XXXIII) (XXXII) (XXXI)

SCHÉMA 10.5.13

V průmyslovém měřítku se využívá např. Kolbeho reakce k výrobě diethyldekandioátu (1,10-difunkční sloučeniny):

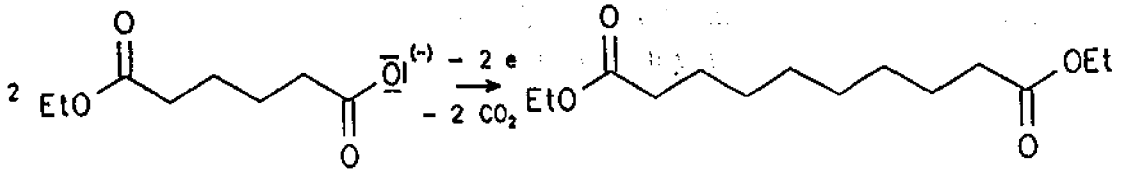


SCHÉMA 10.5.14

Anionty-radikály se generují katodickou redukcí α,β-nenasycených karbonylových sloučenin a nitrilů. Jejich dimerací vznikají 1,6-difunkční sloučeniny; tato reakce bývá označována *elektroredukční hydrodimerace*. Největšího uplatnění dosáhla při výrobě adiponitrilu *(XXXVI)*, meziproduktu výroby 1,6-hexandiaminu *(XXXVII)*, aminové složky polyamidu typu Nylon 66. Antitezí molekuly diaminu *(XXXVII)*, zahrnující transformaci FGI a homolytické rozpojení centrální vazby C–C v adiponitrilu *(XXXVI)*, se dospěje k radikálům *(XXXVIII)*, které jsou chemicky ekvivalentní s anionty-radikály *(XXXIX)*, vznikajícími katodickou redukcí akrylonitrilu.

**Analýza:**

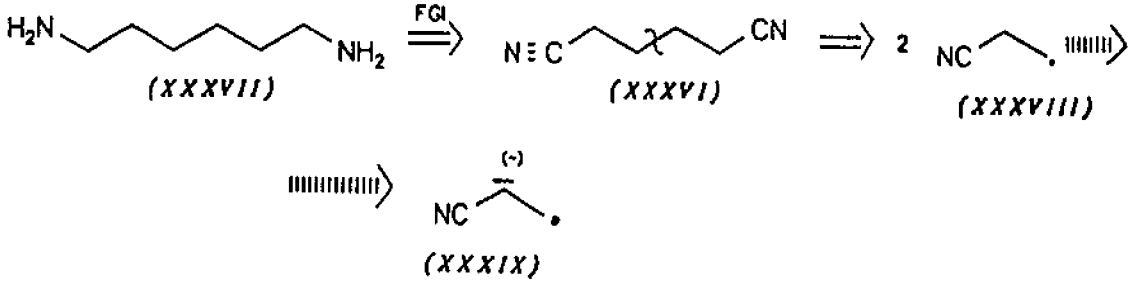



SCHÉMA 10.5.15

**Syntéza:**

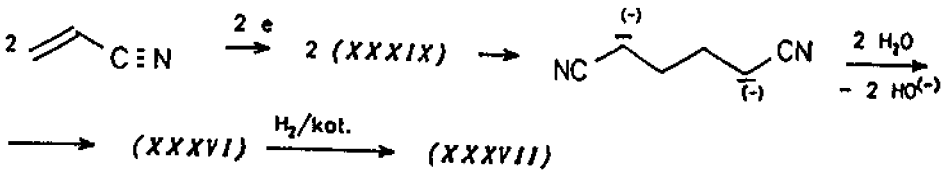



SCHÉMA 10.5.16

Katodická redukce akrylonitrilu na dinitril *(XXXVI)* se prováděla v dělených celách na Pb-katodách v přítomnosti tosylátu nebo ethylsulfátu tetraethylamonia. Tetraethylamoniové ionty zabraňují redukci akrylonitrilu na propannitril, zaručují vysokou vodivost a zvyšují rozpustnost akrylonitrilu v elektrolyzovaném roztoku. Ekonomičnost provozu se podstatně zvýší prací v nedělených celách s použitím vysoce selektivních C-katod a hexamethylenbis(dibutylethylamonium)-fosfátu jako pomocného elektrolytu.

Jiný příklad syntetické aplikace uvedené reakce je syntéza perhydrofenanthrenového skeletu intramolekulární hydrodimerací α,β-nenasycených ketonů:

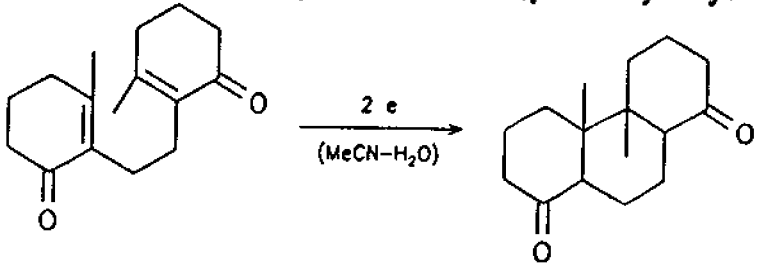



SCHÉMA 10.5.17

Snad nejoblíbenější strategie syntézy 1,6-dikarbonylových sloučenin je založena na oxidačním štěpení dvojné vazby ve snadno dostupných cyklohexenových derivátech, která se provádí zpravidla ozonolýzou. V závislosti na jejím provedení a na substituci dvojné vazby se získávají 1,6-difunkční sloučeniny v oxidačním strupni 1,6-dialdehydů, 6-oxoaldehydů, 6-oxokyselin, 1,6-diketonů nebo hexandiových kyselin:

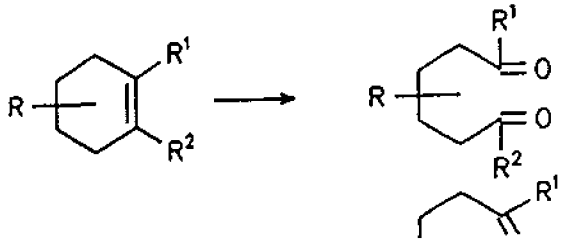


SCHÉMA 10.5.18

Uvedený postup je obecný pro přípravu 1,*n*-dikarbonylových sloučenin. Např. oxidací cykloheptenů se získávají 1,7-dikarbonylové sloučeniny, cyklookteny poskytují 1,8-difunkční molekuly.

Chemoselektivního oxidačního štěpení dvojné vazby lze dosáhnout řízenou epoxidací nenasycené sloučeniny, po níž následuje oxidace vzniklého epoxidu kyselinou jodistou.

*Příklad:* Reakce cyklooktadienu, poskytující 4-oktendial.

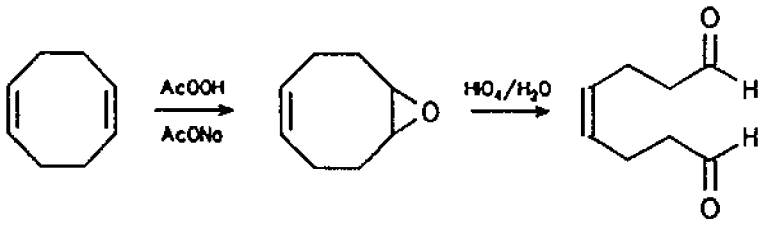
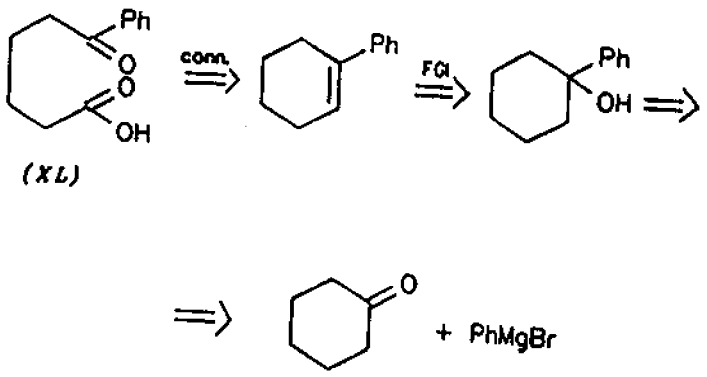



SCHÉMA 10.5.19

Antiteze cílových molekul 1,6-dikarbonylových sloučenin připravovaných uvedenou strategií proto začíná transformací "spojení", kterou se dospívá k cyklohexenovému derivátu. Postup byl uplatněn např. při návrhu syntézy 5-benzoylpentanové kyseliny *(XL)*. Antitezí molekuly kyseliny se dospěje až k reakci cyklohexanonu s fenylmagnesiumbromidem. Oxidačního stupně karboxylové skupiny se docílí "oxidačním zpracováním" přechodně vzniklého oxidu *(XLI)*.

**Analýza:**




(XL)

SCHÉMA 10.5.20

**Syntéza:**

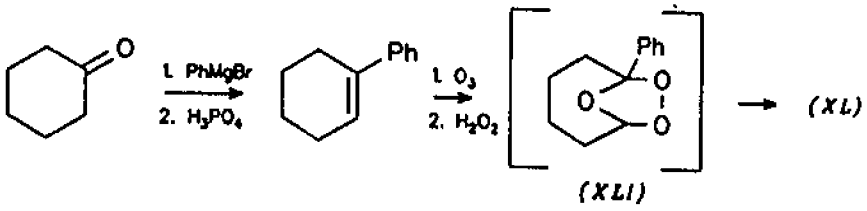
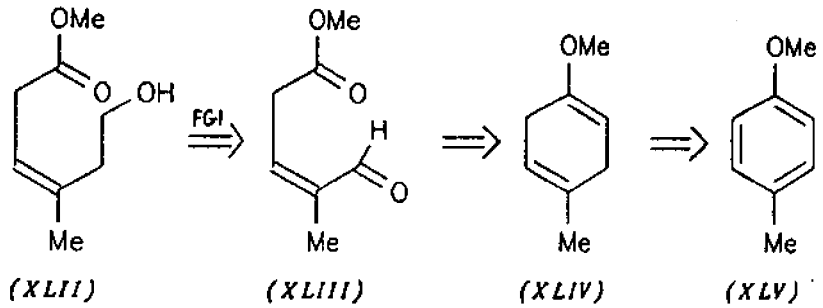



SCHÉMA 10.5.21

Jiný způsob syntézy cyklohexenových derivátů je založen na parciální redukci derivátů benzenu sodíkem v kapalném amoniaku (*Birchova redukce*). Tato reakce byla využita např. při návrhu syntézy nenasyceného hydroxyesteru *(XLII)*. Transformací FGI se molekula esteru *(XLII)* převede nejprve ze sloučeniny "1,6-diO" na "1,6-diCO" *(XLIII)*, kterou již lze transformací "spojení" převést na 1-methoxy-4-methyl-1,4-cyklohexadien *(XLIV)* a ten je dostupný reakcí 4-methylanisolu *(XLV)*. Ve směru syntézy dochází k chemoselektivní ozonolýze elektronově bohatší dvojné vazby v molekule *(XLIV)*.

**Analýza:**




(XLII) (XLIII) (XLIV) (XLV)

SCHÉMA 10.5.22

**Syntéza:**

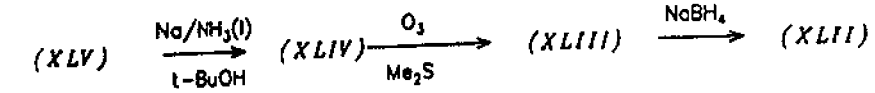
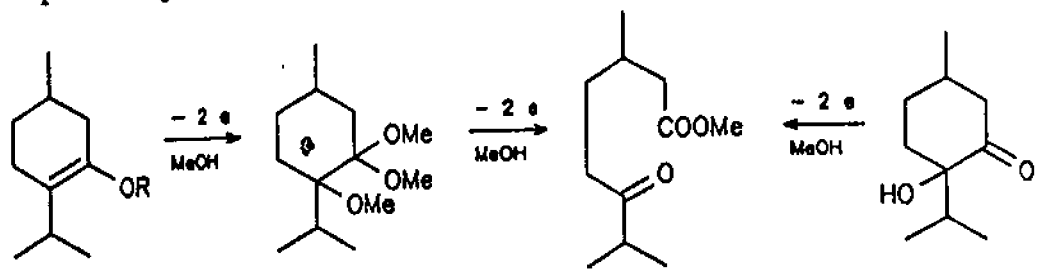



SCHÉMA 10.5.23

Anodickou oxidací enoletherů nebo enolacetátů *(XLVI)* v methanolickém roztoku vznikají dimethylacetaly α-methoxykarbonylových sloučenin *(XLVII)*, které jsou ve stejném oxidačním stupni jako odpovídající acyloiny *(XLVIII)*. Proto oba typy sloučenin přecházejí další anodickou oxidací až na estery 6-oxokyselin *(XLIX)*:




*(XLVI)* R = Me, Ac *(XLVII)* *(XLIX)* *(XLVIII)*

SCHÉMA 10.5.24

Snad nejdůležitější reakcí vedoucí k cyklohexenovým derivátům je tzv. *Dielsova–Alderova reakce*. Pokud elektrofilní složka (dienofil) obsahuje v molekule karbonylovou skupinu, získávají se cyklohexenové deriváty, které po ozonolýze dvojné vazby vedou ke sloučeninám, v jejichž molekulách se karbonylové skupiny nacházejí v relativních polohách 1,4-, 1,5- a 1,6-:

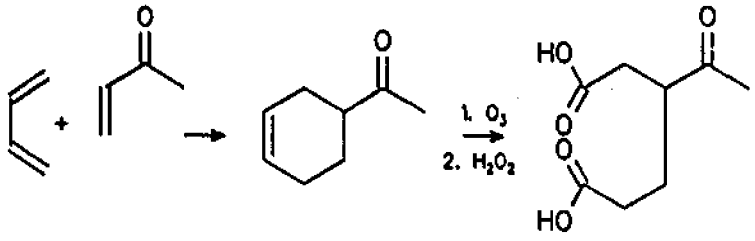



SCHÉMA 10.5.25

Proto se při antitezi cílových molekul 1,6-difunkčních sloučenin vždy zkoumá možnost aplikace retrodienové transformace cyklohexenového derivátu na reaktivní pár dien–dienofil. Lze-li tuto strategii aplikovat, má zpravidla přednost před alternativními syntézami, ke kterým se dospěje transformací "1,4-diCO" nebo "1,5--diCO".

*Příklad:* Návrh syntézy dioxoesteru *(L)*, potřebného pro přípravu 1,3-diketonu *(LI)*. Porovnáním syntonů a reagentů získaných transformacemi "1,4-diCO" a "1,5-diCO" s reagenty,

ke kterým se dospěje transformací "1,6-spojení" s následující retrodienovou transformací, je zřejmé, že poslední antiteze nejvíce zjednodušuje syntézu, protože vede ke snadno dostupným eduktům - 2,3-dimethyl-1,3-butadienu a methylmethakrylátu.

**Analýza:**

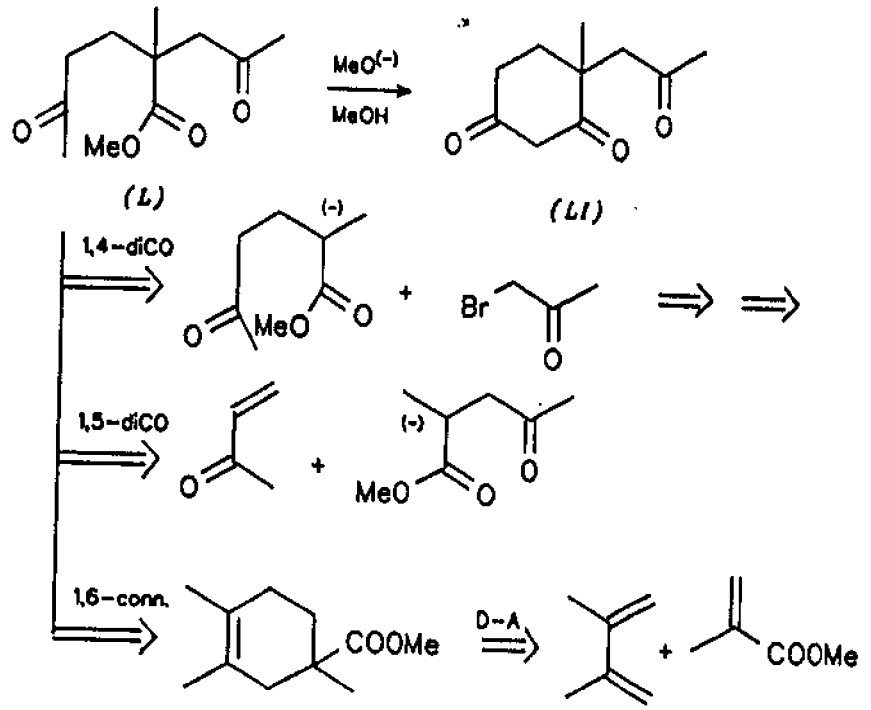



SCHÉMA 10.5.26

**Syntéza:**

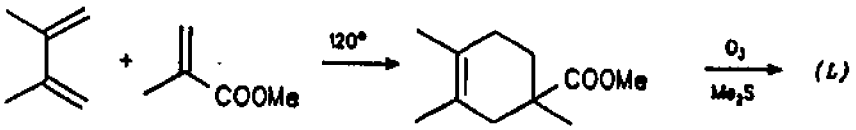



SCHÉMA 10.5.27

Jiným příkladem je antiteze molekuly α,β-nenasyceného aldehydu *(LII)*, kterou se přes 6-oxoaldehyd *(LIII)* dospěje k limonenu *(LIV)* - produktu dienové syntézy isoprenu. Ve směru syntézy lze vycházet z dostupného přírodního produktu (−)-limonenu *(LV)* a jeho přeměna na oxoaldehyd *(LIII)* se uskuteční chemoselektivní ozonolýzou elektronově bohatší dvojné vazby nebo přes epoxid *(LVI)* a diol *(LVII)*. Ve druhém případě dochází rovněž k chemoselektivní epoxidaci elektronově bohatší dvojné vazby v molekule limonenu.

**Analýza:**

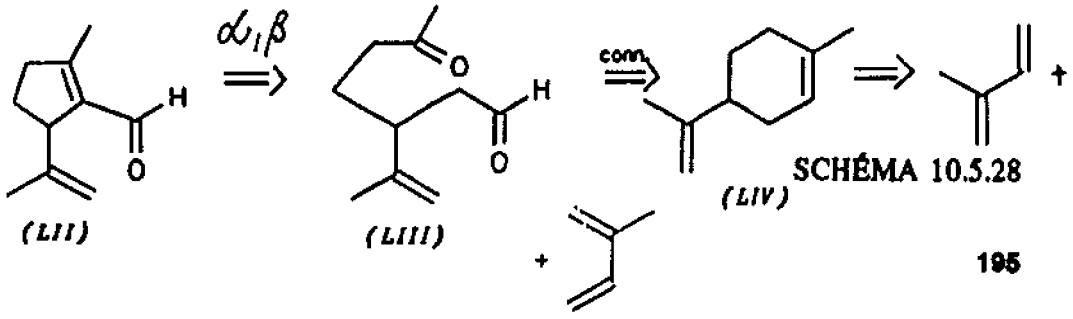



SCHÉMA 10.5.28

**Syntéza:**

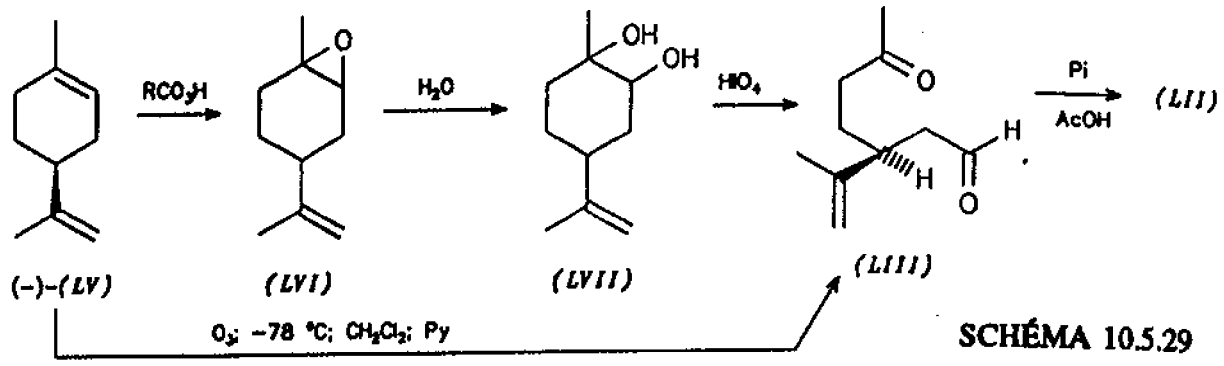



SCHÉMA 10.5.29

6-Hexanolidy se nacházejí v oxidačním stupni 6-hydroxyalkanových kyselin. Lze je připravit oxidací cyklohexanonu organickými peroxykyselinami. Při této tzv. *Baeyerově–Villigerově reakci* dochází k nukleofilnímu přesmyku přechodně vzniklé peroxysloučeniny, který probíhá regioselektivně (migruje více substituovaný uhlík) a stereospecificky (se zachováním konfigurace na migrujícím uhlíku). Tuto skutečnost je nutné respektovat i při antitezi diastereoizomerů cílových 6-hydroxykarbonylových sloučenin. Je tomu tak i při antitezi hydroxyketonu *(LVIII)*, který se transformací "spojení" přemění nejprve na 6-hexanolid *(LIX)*, ten retro-Baeyerovou–Villigerovou reakcí na *cis*-2,3-dimethylcyklohexanon *(LX)*. Dalšími transformacemi FGI se dospěje k 2,3-dimethylfenolu. Ve směru syntézy se proto musí chromatograficky oddělit dvojice diastereomerních racemátů cyklohexanolů *(LXI)*, které se oxidací převedou na diastereomer dimethylcyklohexanonu *(LX)*. Průběh oxidace ketonu kyselinou 3-chlorperoxybenzoovou (MCPBA) na hexanolid *(LIX)* je zřejmý ze schématu syntézy.

**Analýza:**

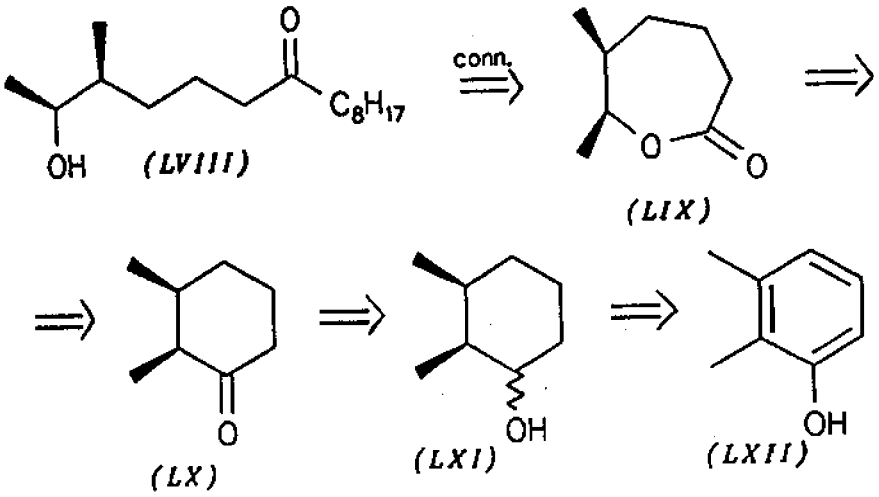



SCHÉMA 10.5.30

**Syntéza:**

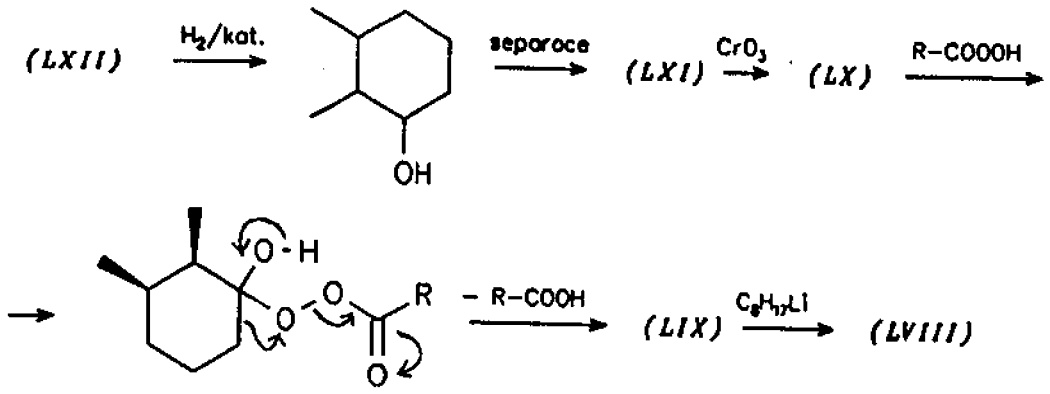



SCHÉMA 10.5.31

Baeyerova–Villigerova reakce je také součástí další alternativní strategie syntézy oxoesteru *(VI)* vycházející z bicyklo[3,2,1]oktan-2-onu *(LXIII)*:

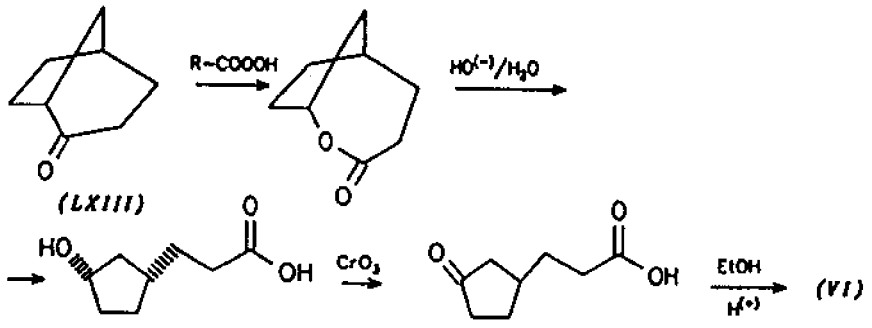



SCHÉMA 10.5.32

Oxidace cyklických ketonů peroxykyselinami má obecnou platnost. Cyklopentanony při ní přecházejí na 1,5-difunkční sloučeniny. Reakce byla využita např. v jednom reakčním stupni syntézy prostaglandinů:

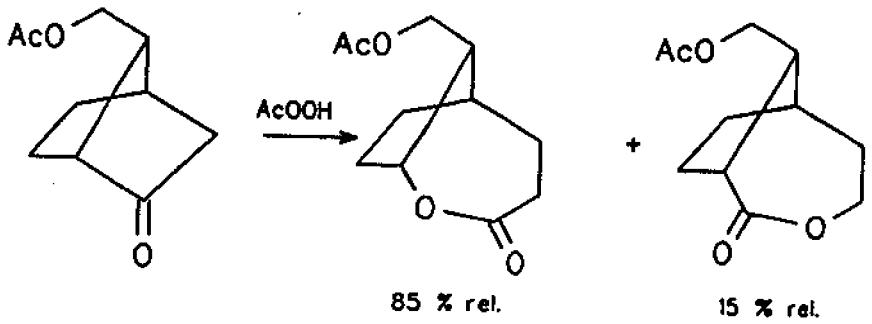



SCHÉMA 10.5.33

K cílovým molekulám 6-oxokyselin lze dospět také bazicky katalyzovaným retroaldolovým štěpením 2-acylcyklopentanonů, které se připravují reakcí chloridů kyselin s odpovídajícími 1-cyklopentenylaminy.

*Příklad:* Syntéza 6,13-dioxooktadekandiové kyseliny *(LXIV)*.

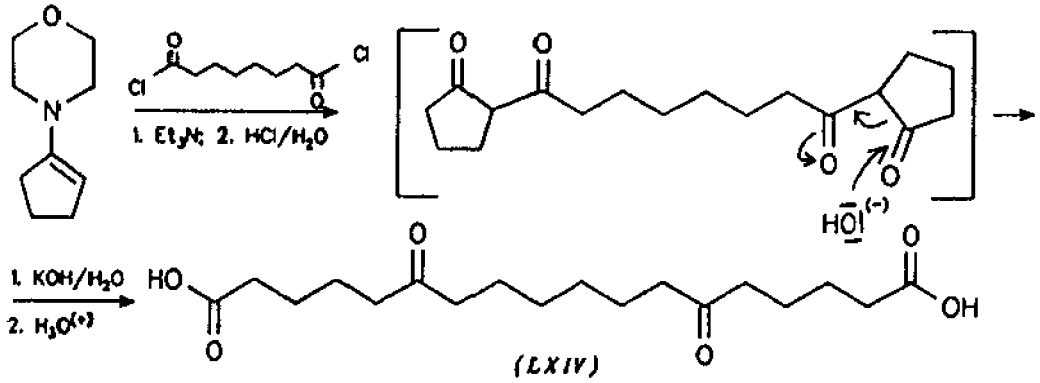



SCHÉMA 10.5.34

Na příkladu návrhu syntézy cyklopentanonového derivátu *(LXV)* lze aplikovat několik zásad, které je nutné dodržovat při antitezi složitějších molekul a které lze shrnout do těchto bodů:

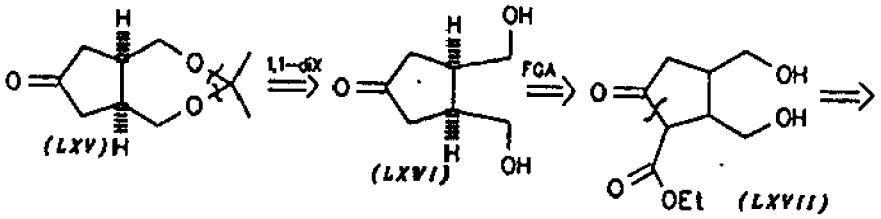
*1.* Transformacemi FGI a rozpojením vazeb C–X (heteroatom) vybudovat uhlíkový skelet nové cílové molekuly tak, aby obsahovala jen skupiny HO, CO, COOH.

*2.* Porovnat vzájemnou polohu funkčních skupin a v případě potřeby provést úpravu jejich oxidačních stupňů tak, aby se mohla zkoušet vhodná rozpojení typu 1,1- až 1,*n*- "di-O" nebo "di-CO", dokud se nenajde vhodná syntéza.

*3.* V případě potřeby zavést do molekuly jinou funkční skupinu nebo aktivující skupinu (transformací FGA), nebo prodloužit či zkrátit uhlíkový řetězec. Získá se tak molekula s potřebnou relativní polohou funkčních skupin, vhodnou pro požadované rozpojení.

*4.* Reakční stupně s nízkými výtěžky nebo vyžadující dělení stereoizomerů provádět v prvních stupních syntézy. Antitezí molekuly *(LXV)*, která je meziproduktem při syntéze prostaglandinů, se transformací FGI dospěje k diolu *(LXVI)* s 1,4- a 1,5-polohou funkčních skupin. Transformacemi "1,4-diO", resp. "1,5-diO" i "di-CO" by se narušila symetrie molekuly, a proto se volí vhodnější strategie spočívající v zavedení aktivující skupiny COOEt do α-polohy ke karbonylové skupině. Transformací vytvořeného β-oxoesteru *(LXVII)* se dospěje k cílové molekule *(LXVIII)* s 1,4-, 1,5- a 1,6-uspořádáním funkčních skupin. Z řady možných transformací je to transformace "spojení 1,6-diCO", která syntézu podstatně zjednodušší a kterou se dospěje až k dienové syntéze butadienu s maleinanhydridem.

**Analýza:**



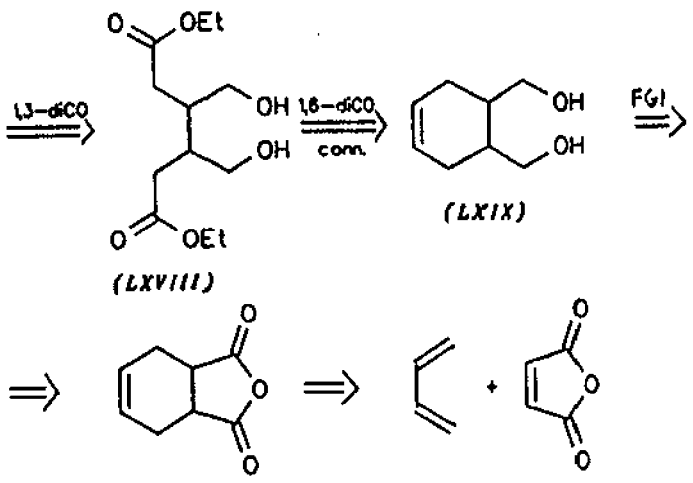



SCHÉMA 10.5.35

**Syntéza:**

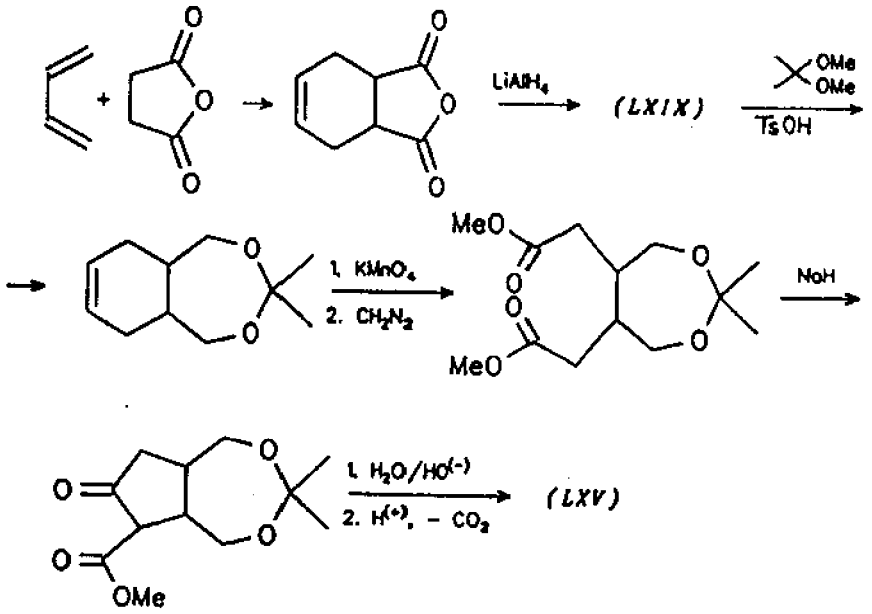



SCHÉMA 10.5.36

# 11 Cyklické sloučeniny

V této kapitole budou probrány syntézy karbocyklických a heterocyklických sloučenin, které se provádějí dvěma základními typy reakcí: *a)* intramolekulárními substitučními nebo kondenzačními reakcemi, *b)* cykloadičními reakcemi.

*Intramolekulární reakce* jsou ve srovnání s intermolekulárními kineticky preferovány, protože výchozí reagent obsahuje v molekule současně a-synton (A) i d-synton (D). Nejvýznamněji se kinetický faktor uplatňuje při tvorbě 3členných kruhů, protože v molekulách eduktů *(I)* jsou syntony A a D k sobě nejblíže. Příznivě působí kinetické faktory také při tvorbě 5- a 6členných kruhů; v molekulách eduktů *(II)* a *(III)* se obě reakční centra mohou vhodným konformačním uspořádáním řetězce přiblížit na vazebnou vzdálenost:

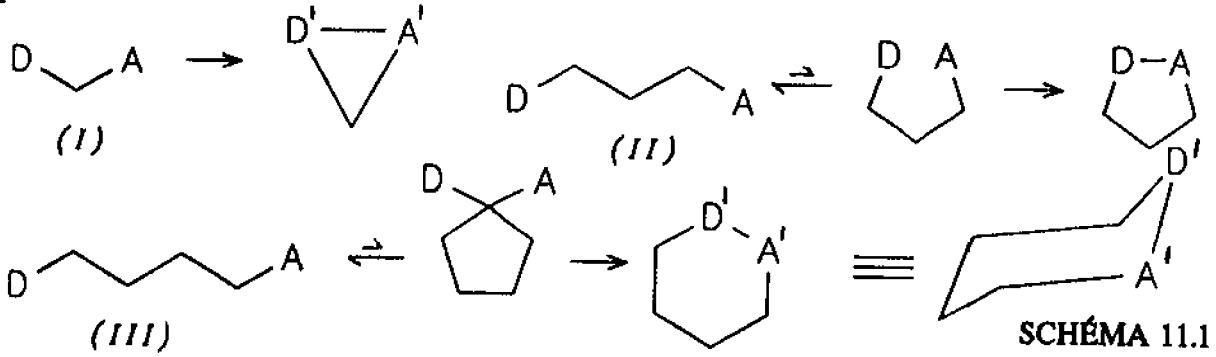


SCHÉMA 11.1

Nejpomaleji se tvoří 4členné kruhy, protože konformace výchozích eduktů *(IV)* je taková, že obě reakční centra jsou příliš vzdálena, a to i v nejbližší *syn*-periplanární konformaci:

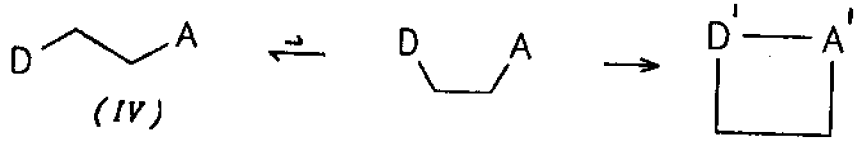


SCHÉMA 11.2

Ke stabilizaci 5- a zejména 6členných kruhů přispívají také termodynamické faktory, jako např. vytvoření stabilní židličkovité konformace cyklohexanového kruhu. Molekuly 3- a 4členných kruhů jsou termodynamicky nestálé v důsledku silného pnutí, které je způsobeno valenčními úhly 60° a 90°, místo úhlu 109° pro $sp^3$- a 120° pro $sp^2$-hybridizované uhlíkové atomy.

Pro účely syntézy lze konstatovat, že 5-, 6- a 7členné cyklické molekuly se tvoří relativně snadno a jsou stabilní, 3členné cyklické molekuly se tvoří rovněž snadno, může však docházet k otevírání tříčlenného kruhu, často už za reakčních podmínek. Molekuly se 4člennými kruhy se tvoří nejpomaleji a často se pro jejich syntézu volí speciální metody přípravy, např. cykloadiční reakce.

Velmi instruktivní je reakce 1,*n*-dibromalkanů *(V)* s diethylmalonátem, při níž vznikají ve všech případech 1,1-cykloalkandikarboxyláty v dobrých výtěžcích, i když

cyklobutandikarboxylát [*(VI)*, $n = 3$] vzniká velmi pomalu. Také při reakci s ethylacetoacetátem se tvoří 1-acetylcykloalkankarboxyláty *(VII)*; výjimku tvoří 1,3-dibrompropan [*(V)*, $n = 3$], který poskytuje výhodnější cyklizační produkt - ethyl-2-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrankarboxylát *(VIII)*:

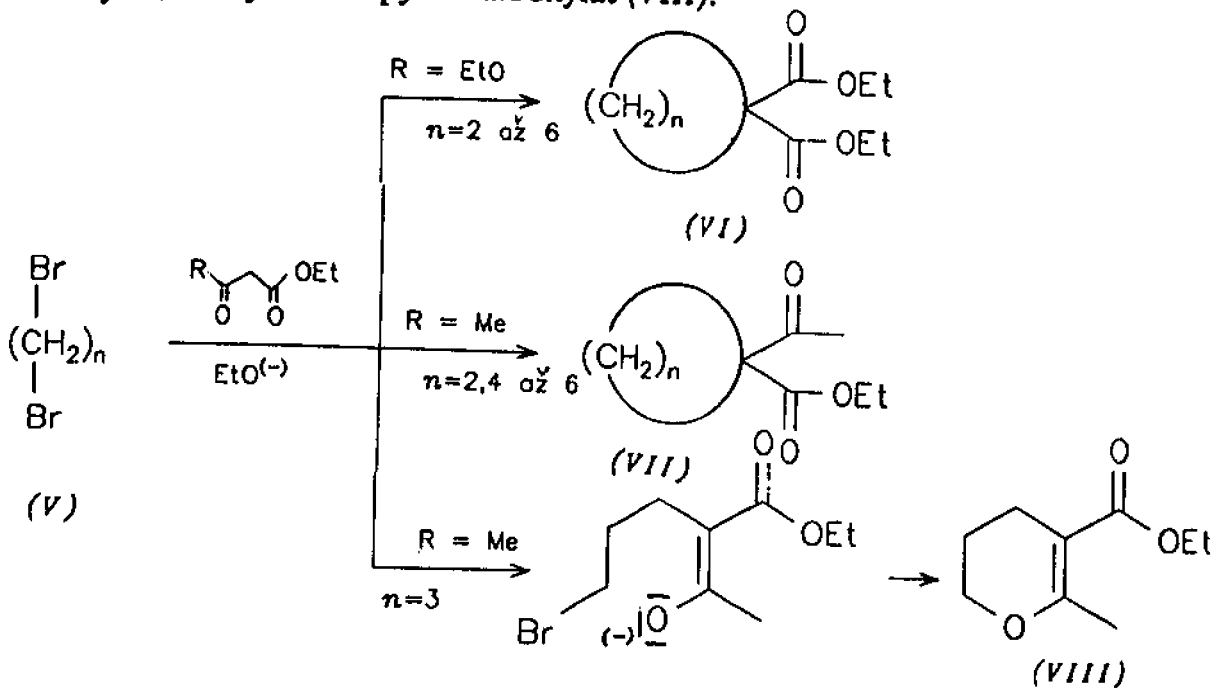



SCHÉMA 11.3

Pro kvalitativní posouzení relativní snadnosti vzniku různých kruhů formuloval BALDWIN tři empirická pravidla. Cyklizační proces formálně popisuje číslem, které vyjadřuje počet atomů vznikajícího kruhu, a dále kombinacemi předpon **exo-** a **endo-** s předponami **tet-**, **trig-** nebo **dig-**.

První dvojice předpon vyjadřuje relativní polohu zanikající vazby vůči vznikajícímu kruhu v tranzitním stavu, resp. v produktu; *exo*-vazba zaujímá polohu mimo vznikající kruh, *endo*-vazba zůstává součástí kruhu:

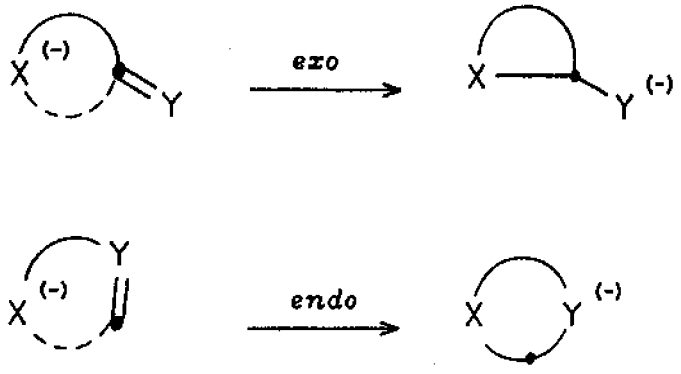



SCHÉMA 11.4

Zbývající předpony vyjadřují hybridizaci uhlíkového atomu (a-syntonu), který podléhá ataku d-syntonem a stává se součástí kruhu (tet- = tetraedrální, $sp^3$; trig- =

trigonální, $sp^2$; dig- = digonální, sp).

Proces cyklizace jednotlivých typů substrátů je označován jako *příznivý* nebo *nepříznivý*. Označení "nepříznivý" neznamená, že reakce je nereálná; vyjadřuje jen, že tento proces nemůže soutěžit s příznivým procesem. Úpravou reakčních podmínek, např. zvýšením teploty, fotochemickou excitací, se mohou vytvořit nové konformace, a proces se stane "příznivým".

P r a v i d l o 1

*V tetraedrálních systémech ve schématu 11.5 jsou za* příznivé *považovány procesy 3- až 7-exo-tet- a za* nepříznivé *procesy 5- a 6-endo-tet-.*

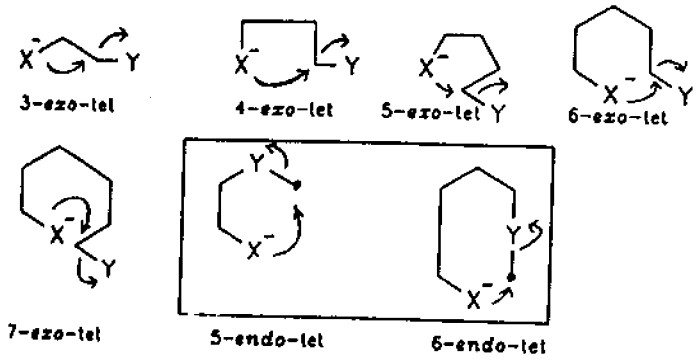
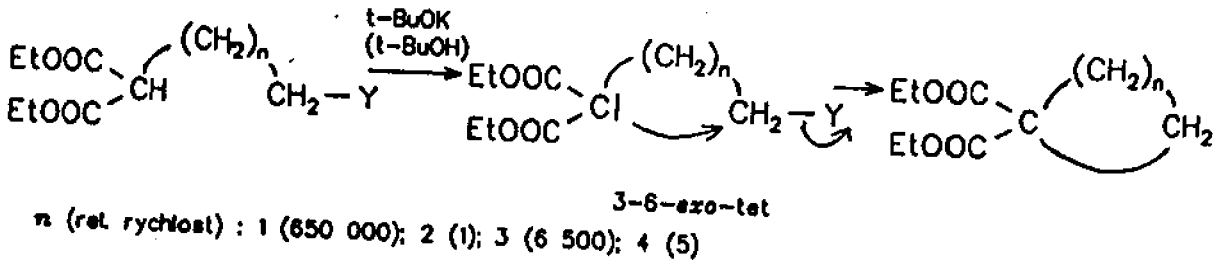



SCHÉMA 11.5

Následující reakce jsou konkrétními příklady intramolekulárních "příznivých" cyklizačních reakcí.




n (rel. rychlost) : 1 (650 000); 2 (1); 3 (6 500); 4 (5)

SCHÉMA 11.6

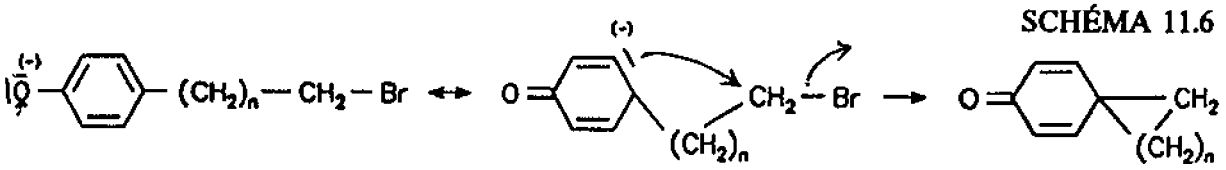


SCHÉMA 11.7

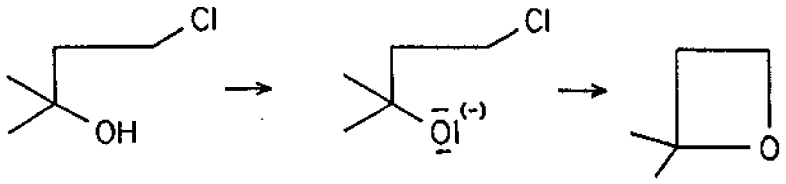


SCHÉMA 11.8

Naopak bylo prokázáno, že bazicky katalyzovaná methylace methyl-2-tosylmethylbenzensulfonátu *(IX)* probíhá na methylenové skupině intermolekulárně, a nikoli intramolekulárně (6-*endo*-tet-):

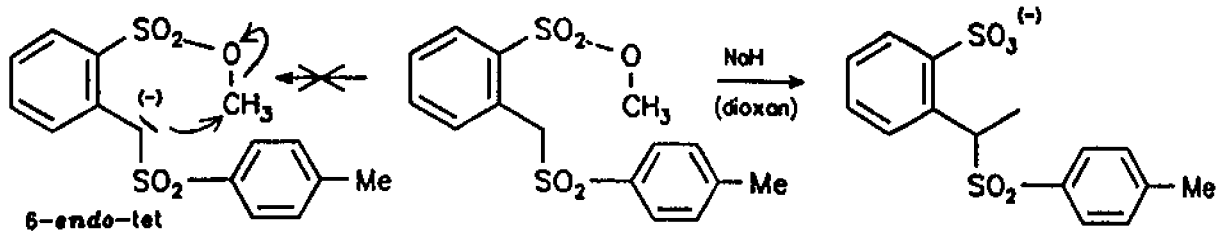



SCHÉMA 11.9

## P r a v i d l o 2

*V trigonálních systémech ve schématu 11.10 jsou za* příznivé *považovány procesy 3- až 7-exo-trig- a 6- a 7-endo trig- a za* nepříznivé *procesy 3- až 5-endo-trig-.*

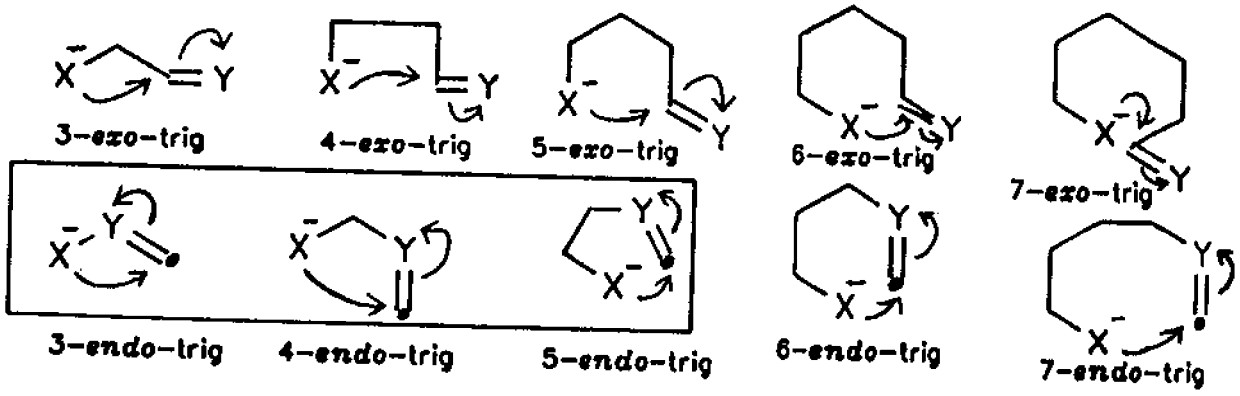



SCHÉMA 11.10

Do skupiny "příznivých" *exo*-trig-procesů patří např. vznik laktonů a laktamů:

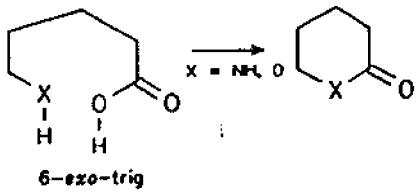



SCHÉMA 11.11

nebo Dieckmannovy kondenzace alkandioátů:

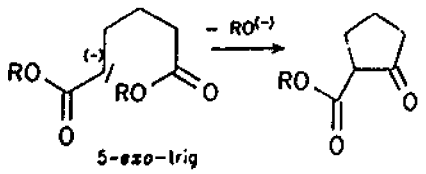



SCHÉMA 11.12

Do skupiny *endo*-trig-procesů spadá např. intramolekulární adice fenoxidového iontu na α,β-nenasycený keton (6-*endo*-trig-):

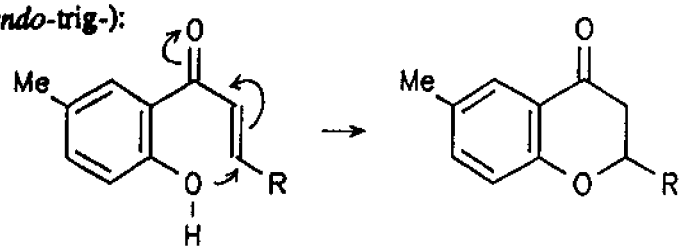



SCHÉMA 11.13

Přeměna α,β-nenasyceného ketonu *(XVII)* na spirocyklický keton *(XVIII)* nemůže proběhnout bazicky katalyzovaným "nepříznivým" 5-*endo*-trig-procesem. Teprve účinkem *p*-toluensulfonové kyseliny se změní struktura meziproduktu tak, že reakce může proběhnout příznivým 5-*exo*-trig-procesem:

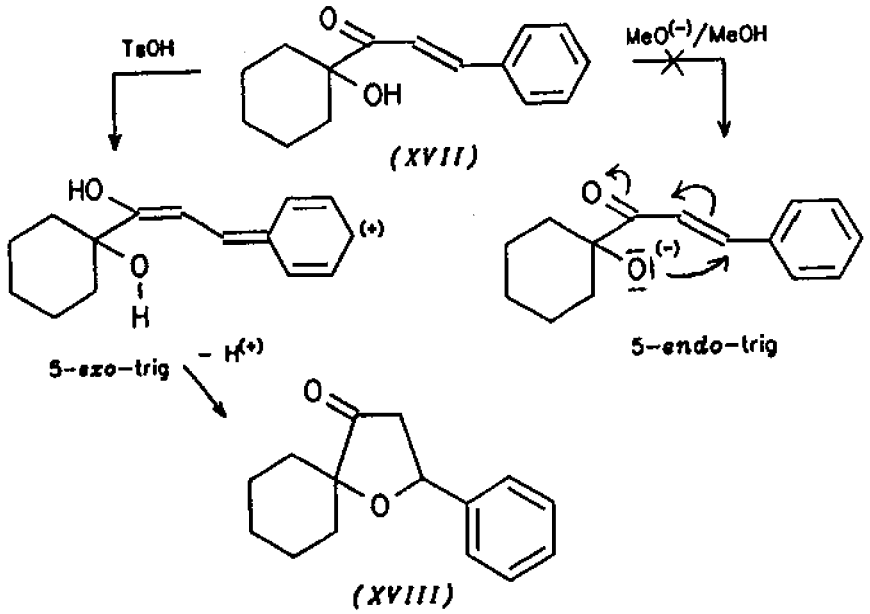



SCHÉMA 11.14

## Pravidlo 3

*V digonálních systémech ve schématu 11.15 jsou za* příznivé *považovány procesy 3- až 7-endo-dig- a 5- až 7-exo-dig, za* nepříznivé *procesy 3- a 4-exo-dig-.*

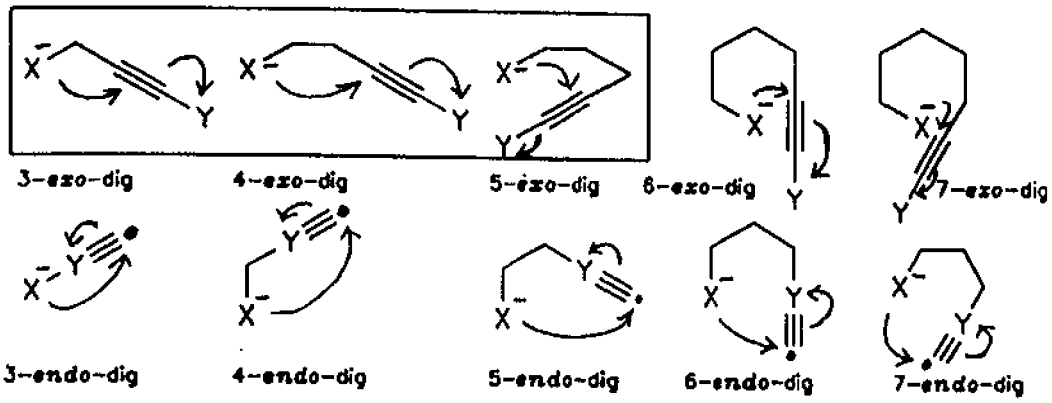



SCHÉMA 11.15

*Příklad:* Přípustná 5-*exo*-dig-cyklizace - syntéza dibenzofulvenu *(XIX)*:

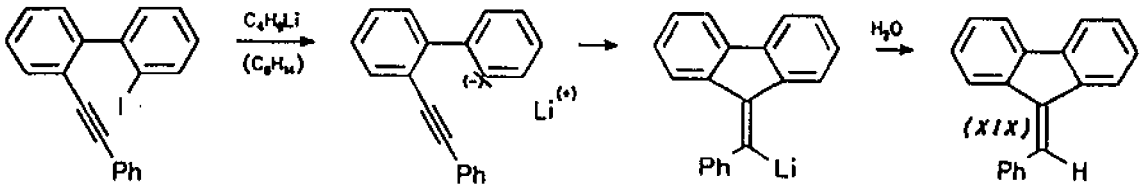
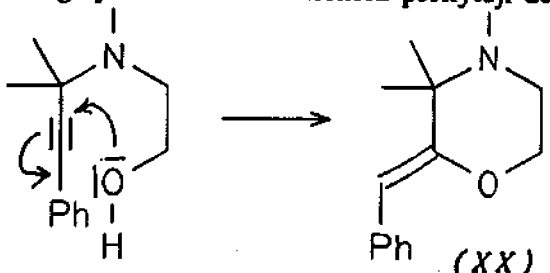



SCHÉMA 11.16

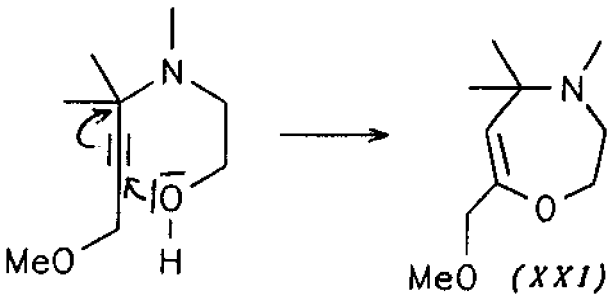
Intramolekulární 5-*exo*-dig-cyklizace aminoalkoholů poskytují deriváty morfolinu *(XX)*:




*(XX)*

SCHÉMA 11.17

7-*endo*-dig-Procesy vedou k derivátům oxazepinu *(XXI)*:




*(XXI)*

SCHÉMA 11.18

Baldwinova pravidla lze aplikovat jen pro substráty, v jejichž molekulách jsou atomy X z druhé krátké periody Mendělejevovy periodické tabulky prvků (C, N, O). V důsledku větších atomových poloměrů a vazebných vzdáleností mohou molekuly s atomy X ze třetí krátké periody (S) překonat geometrická omezení v tranzitních stavech a původně "nepříznivé" procesy se mohou stát "příznivými".

*Příklad:* Cyklizace ethyl-2-(2-hydroxyethyl)-2-propenoátu *(XXII)*, která neprobíhá "nepříznivým" 5-*endo*-trig-procesem, nýbrž 5-*exo*-trig-procesem za vzniku 2-methylen-4-butanolidu *(XXIII)*. Naproti tomu pro ethyl-2-(2-merkaptoethyl)-2-propenoát *(XXIV)* se už stal 5-*exo*-trig-proces "příznivým" (v důsledku interakce neobsazených 3d-orbitalů síry s elektrony obsazeného π-orbitalu dvojné vazby) a při cyklizaci se tvoří ethyl-3-thiofenkarboxylát *(XXV)*:

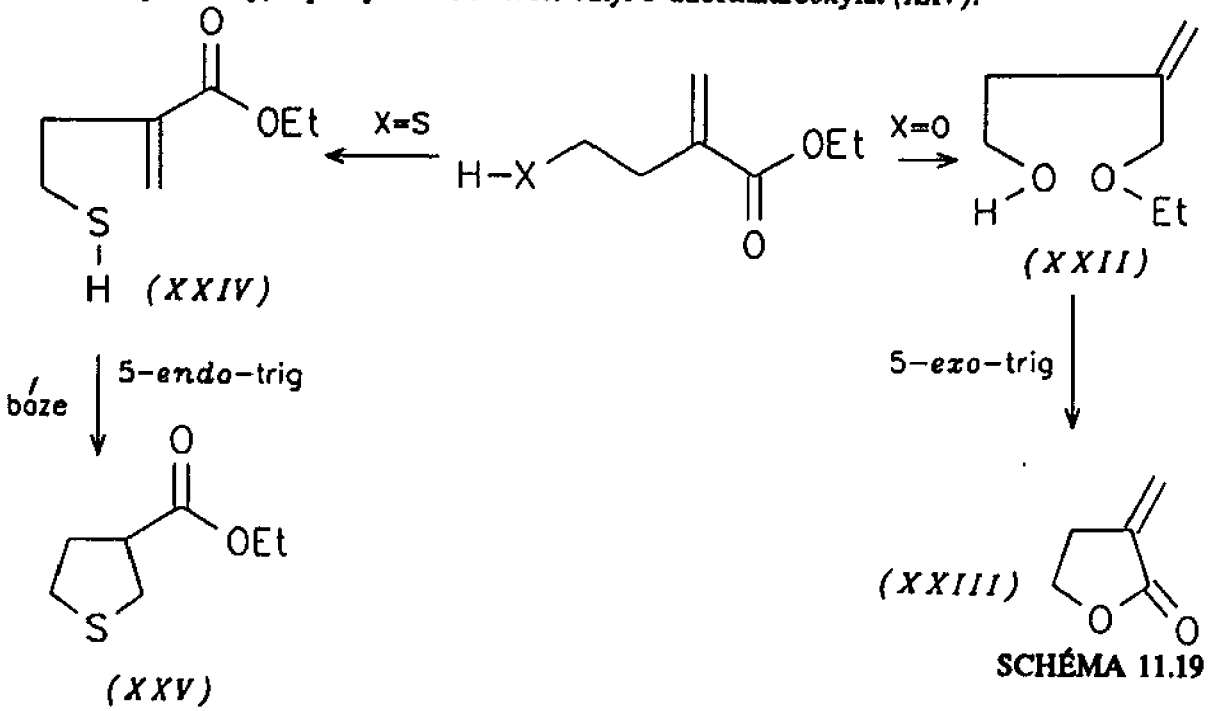
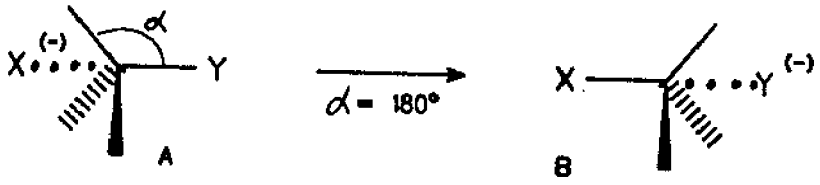
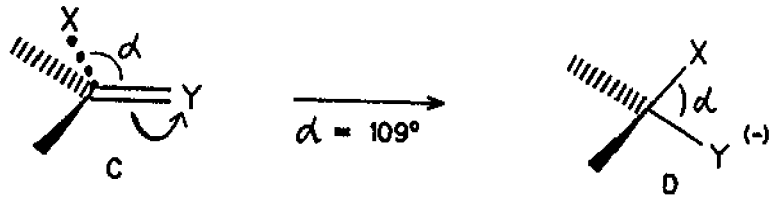



SCHÉMA 11.19

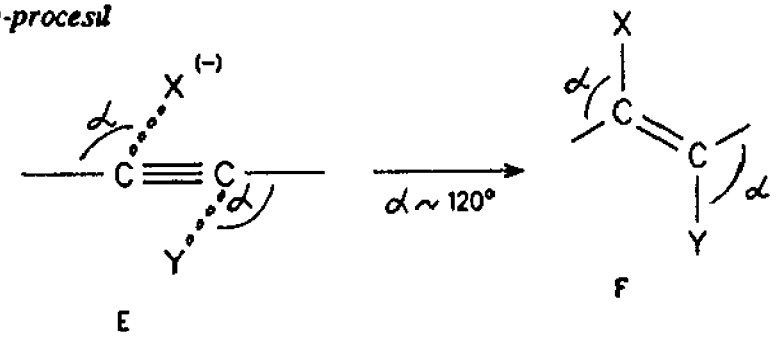
Fyzikální podstata pravidel spočívá ve stereochemických nárocích tranzitních stavů pro jednotlivé tet-, trig- a dig-cyklizační procesy. Povaha a délka řetězce a z toho vyplývající velikost kruhu určují, zda atomy X a Y dosáhnou takové geometrie tranzitního stavu, resp. reakční trajektorie, aby bylo možné uzavření kruhu. Reakční trajektorie tet-procesů přeměny A → B uvádí obr. 11.1 (jde o klasický *Waldenův zvrat* při reakcích $S_N2$). Obr. 11.2 uvádí trajektorii trig-procesů přeměny C → D, obr. 11.3 trajektorii dig-procesů přeměny E → F.




*Obr. 11.1. Reakční trajektorie tet-procesů*




*Obr. 11.2. Reakční trajektorie trig-procesů*

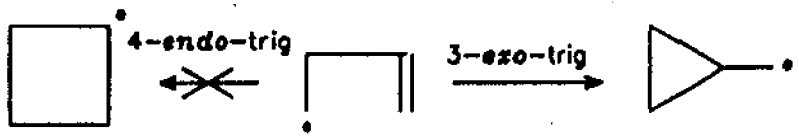



*Obr. 11.3. Reakční trajektorie dig-procesů*

Za "příznivé" jsou tedy považovány takové procesy, kdy povaha vazeb a délka řetězce umožní, aby terminální atomy dosáhly požadované trajektorie, tj. aby se pohybovaly po drahách, při kterých jsou zachovány protilehlé úhly v tranzitním stavu (A, C, E) i v produktu (B, D, F). Při "nepříznivých" procesech je k dosažení požadované trajektorie nutná značná distorze vazebných úhlů a vzdáleností; proto jsou uzavírání kruhů obtížná, reakce potom probíhají jiným mechanismem, který je "příznivým" procesem, nebo probíhají alternativní reakce.

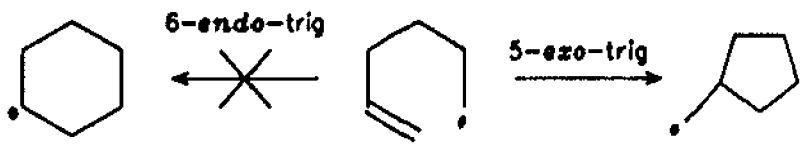
Baldwinova pravidla lze aplikovat nejen pro diskutované reakce $S_N$, ale i pro homolytické a karboiontové procesy. Nelze je používat pro elektrocyklické reakce, při nichž probíhají jiné geometrické změny než inverze.

*Příklad:* Cyklizace 3-butenylového radikálu *(XXVI)* probíhá 3-*exo*-trig-procesem na cyklopropylmethylový radikál *(XXVII)*, a nikoli 4-*endo*-trig-procesem na cyklobutylový radikál *(XXVIII)*:



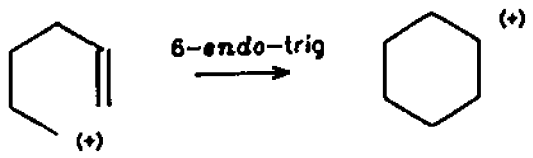

*(XXVIII)* *(XXVI)* *(XXVII)* SCHÉMA 11.20

Také při cyklizaci 5-hexenylového radikálu *(XXIX)* dochází ke vzniku termodynamicky méně stabilního radikálu *(XXX)* "příznivým" 5-*exo*-trig-procesem, a nikoli ke vzniku cyklohexylového radikálu *(XXXI)*:




*(XXXI)* *(XXIX)* *(XXX)* SCHÉMA 11.21

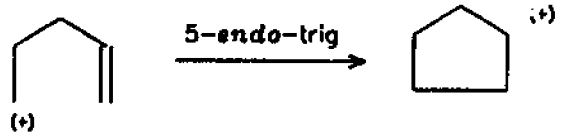
Příkladem "příznivé" cyklizace karbokationtů může být 6-*endo*-trig-přeměna 6-hexenylového karbokationtu *(XXXII)* na cyklohexylový karbokation *(XXXIII)*:




*(XXXII)* *(XXXIII)*

SCHÉMA 11.22

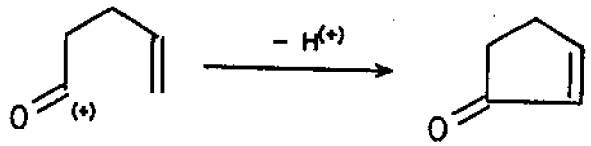
Každá pravidla, Baldwinova nevyjímaje, mají své výjimky, které je potvrzují. "Nepříznivý" cyklizační 5-*endo*-trig-proces 4-pentenylových karbokationtů *(XXXIV)* platí jen pro jednoduché karbokationty:




*(XXXIV)*

SCHÉMA 11.23

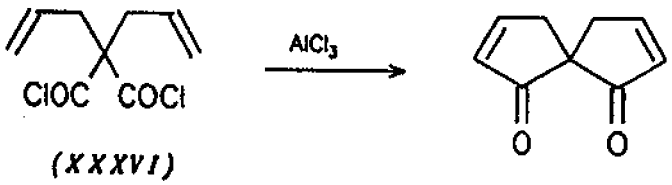
Jeho obecná platnost je v literauře popírána popisem cyklizačních reakcí acyliových iontů *(XXXV)* generovaných z γ,δ-nenasycených kyselin na deriváty cyklopentenonu:




*(XXXV)*

SCHÉMA 11.24

*Příklad:* Syntéza spirocyklického diketonu *(XXXVII)* z dichloridu diallylmalonové kyseliny *(XXXVI)*:




*(XXXVI)* *(XXXVII)*

SCHÉMA 11.25

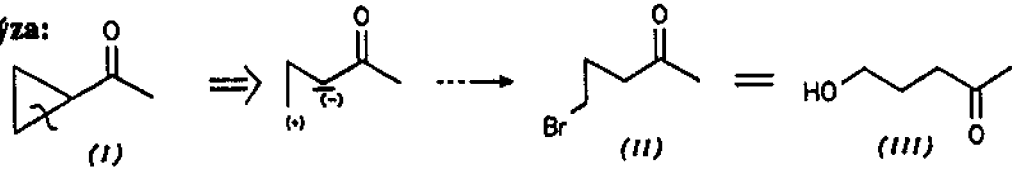
Baldwinova pravidla pro uzavírání kruhů jsou - přes jejich empirický charakter a možné výjimky - velmi užitečná pro chemiky, kteří plánují syntézy nebo hledají vysvětlení neúspěchů, resp. vhodné změny reakčních podmínek pro neúspěšné syntézy. V další části 11. kapitoly uvedeme řadu příkladů, na nichž si může čtenář ověřovat jejich platnost.

# 11.1 DERIVÁTY CYKLOPROPANU

Tříčlenný kruh je termodynamicky nestálý, a proto cyklopropanové deriváty nelze syntetizovat aldolovými kondenzacemi, které jsou rovnovážné. Mnohem výhodnější jsou intramolekulární alkylace karbonylových sloučenin, které jsou kineticky podporovány a jsou nevratné.

*Příklad:* Návrh syntézy cyklopropylmethylketonu *(I)*. Rozpojením α,β-vazby C–C se dospěje k 5-brom-2-pentanonu *(II)*, který lze připravit z 5-hydroxy-2-pentanonu *(III)*.

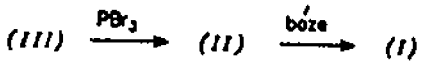
**Analýza:**




*(I)* *(II)* *(III)*

SCHÉMA 11.1.1

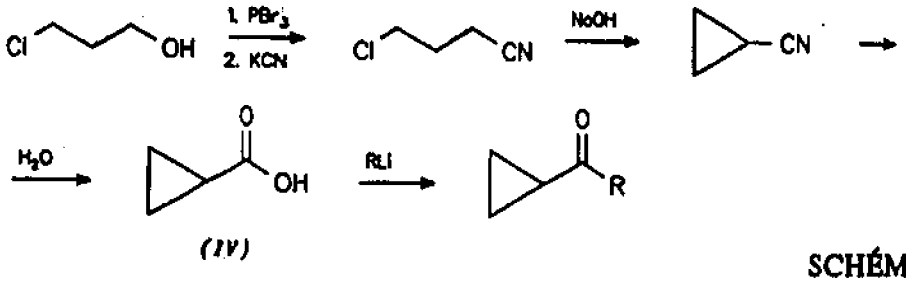
**Syntéza:**




*(III)* *(II)* *(I)*

SCHÉMA 11.1.2

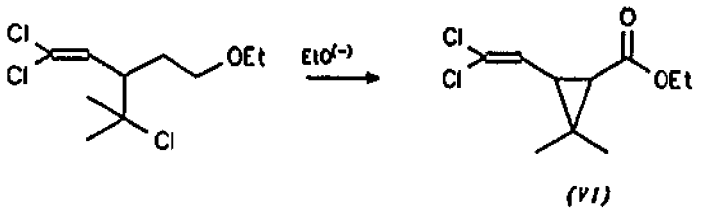
Obecný postup pro přípravu cyklopropankarboxylových kyselin *(IV)* a z nich alkylcyklopropylketonů *(V)* spočívá v intramolekulární alkylaci 4-chlorbutannitrilu:




*(IV)*

SCHÉMA 11.1.3

Reakce byla rovněž využita v jednom reakčním stupni syntézy insekticidu *Permethrinu*:

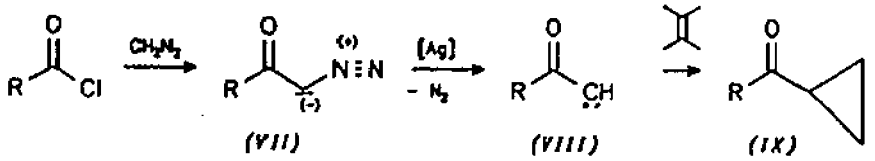



*(VI)*

SCHÉMA 11.1.4

Většina preparativních metod používaných k syntéze cyklopropanových derivátů spočívá v adici karbenů na alkenickou dvojnou vazbu. Zdrojem karbenů bývají nejčastěji diazosloučeniny nebo halogenketony.

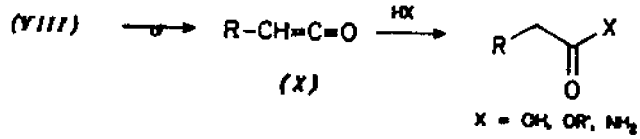
Diazoketony *(VII)* se používají k syntéze alkylcyklopropylketonů. Připravují se reakcí chloridů kyselin s diazomethanem. Účinkem kovů (Cu, Ag) nebo působením ultrafialového záření se rozkládají a vytvořené acylmethyleny *(VIII)* podléhají cykloadiční reakci s alkeny za vzniku alkylcyklopropylketonů *(IX)*:



*(VII)* *(VIII)* *(IX)*

SCHÉMA 11.1.5

V nepřítomnosti nenasycené sloučeniny podléhá karben přesmyku na alkylketen *(X)*, který další reakcí s odpovídajícími nukleofily poskytuje kyseliny a jejich deriváty. Tato tzv. *Arndtova–Eistertova reakce* je vedle nitrilové syntézy alternativní metodou přípravy homologických karboxylových kyselin:

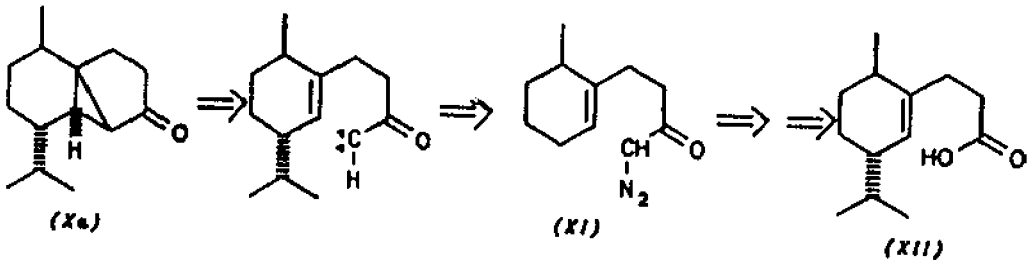


*(X)*

SCHÉMA 11.1.6

Antiteze molekul α-oxocyklopropanů začíná obvykle rozpojením cyklopropanového kruhu v cílové molekule, např. *(Xa)*, a formulací struktury odpovídajícího diazoketonu *(XI)*, resp. karboxylové kyseliny *(XII)*.

**Analýza:**



*(Xa)* *(XI)* *(XII)*

SCHÉMA 11.1.7

**Syntéza:**

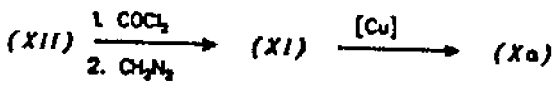


SCHÉMA 11.1.8

Ethyldiazoacetát se připravuje nitrosací hydrochloridu ethylesteru glycinu a je zdrojem ethoxykarbonylmethylenu, který po adici na dvojnou vazbu poskytuje odpovídající cyklopropankarboxyláty. Reakce byla rovněž využita v posledním stupni jedné ze syntéz *Permethrinu (VI)*. Syntéza vychází z reakce isobutenu s chloralem. Vzniklý chloralkohol *(XIII)* se ve formě acetátu *(XIV)* podrobí dehalogenaci na dien *(XV)*, který podléhá chemoselektivní cykloadici s ethyldiazoacetátem za vzniku ethylesteru 3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny *(VI)*:

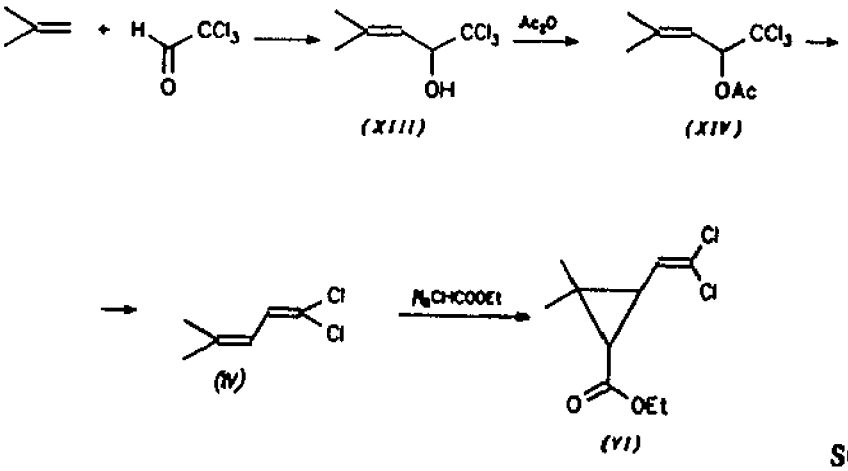


SCHÉMA 11.1.9

Samotný diazomethan může také sloužit jako zdroj methylenu pro adice na dvojné vazby a k přípravě derivátů cyklopropanu:

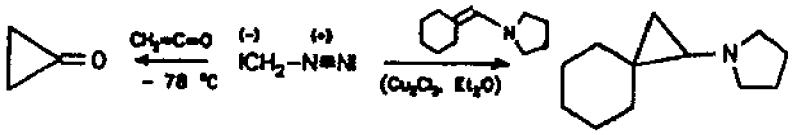
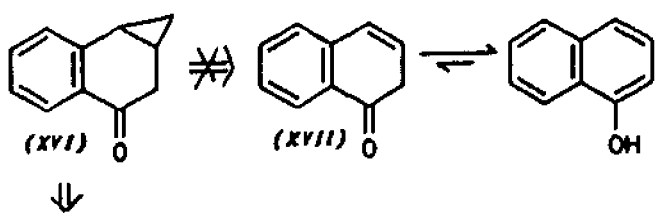


SCHÉMA 11.1.10

Antiteze molekuly ketonu *(XVI)* rovněž "svádí" k adici samotného methylenu na keton *(XVII)*. Tato reakce však není reálná, protože keton *(XVII)* je stálý jen v tautomerní formě 1-naftolu. Proto je výhodnější začít antitezi *(XVI)* retro-Friedelovou–Craftsovou transformací, kterou se dospěje ke kyselině *(XVIII)*. Dalšího zjednodušení se docílí zkrácením alifatického řetězce; tím se získá ester 2-fenylcyklopropankarboxylové kyseliny *(XIX)*, dostupný adicí diazoacetátu na styren. Ve směru syntézy se alifatický řetězec prodlužuje Arndtovou–Eistertovou homologizací a cyklizace probíhá účinkem polyfosforečné kyseliny (PPA):

**Analýza:**



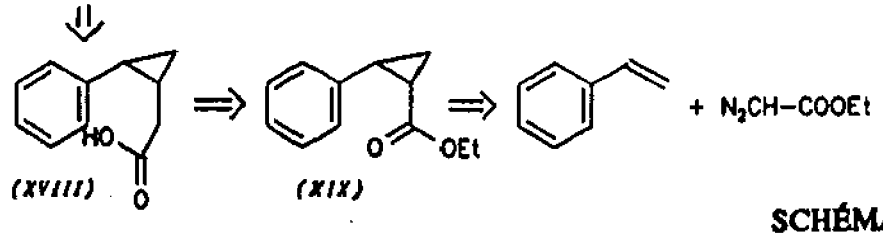



SCHÉMA 11.1.11

**Syntéza:**

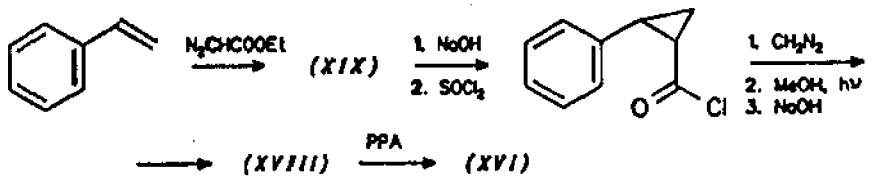



SCHÉMA 11.1.12

Jedním z nejlepších zdrojů methylenu je jodmethylzinkjodid, který se získává reakcí methylenjodidu se zinkem aktivovaným mědí. V etherickém roztoku je relativně stabilní, avšak po přidání dostatečně elektronově bohaté alkenické komponenty se rozkládá a vzniklý methylen se aduje na dvojnou vazbu za vzniku cyklopropanového derivátu (*Simmonsova–Smithova reakce*):

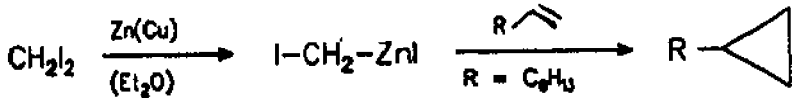



SCHÉMA 11.1.13

Nízká reaktivita methylenu s aktivovanými alkeny musí být respektována také při antitezi cílových molekul.

*Příklad:* Antiteze ketonu *(XX)* začíná transformací FGI, aby se získal alkohol *(XXI)*, který je dostupný adicí karbenu na reaktivní 1-(2-methylcyklohexenyl)ethanol *(XXII)*.

**Analýza:**

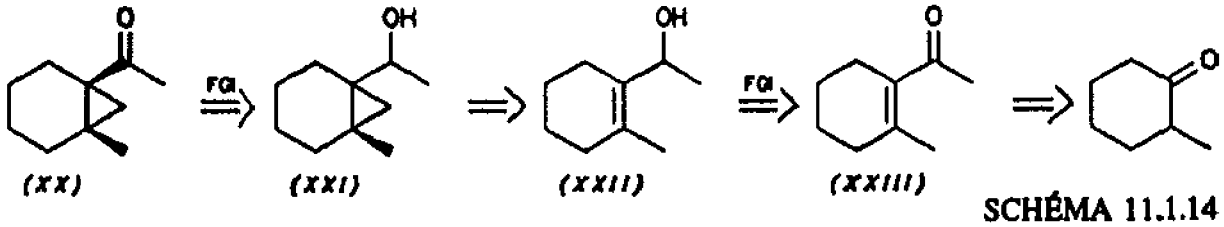



SCHÉMA 11.1.14

**Syntéza:**

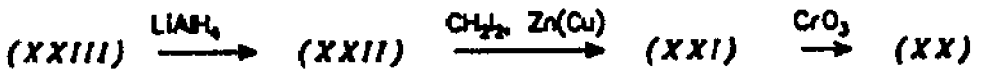



SCHÉMA 11.1.15

Klasická Simmonsova–Smithova reakce může být modifikována i pro adici substituovaných methylenů, zejména pro alkeny, které snadno kationtově polymerují. V takových případech se používá směs geminálního dijodalkanu a diethylzinku nebo diethylkadmia:

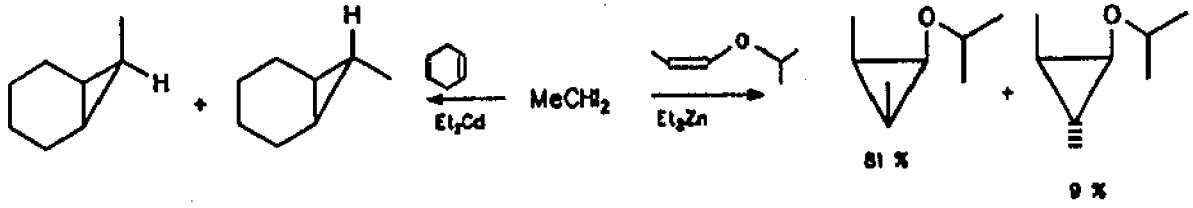



SCHÉMA 11.1.16

Methylen z diazomethanu lze "zabudovat" rovněž do halogenidů rtuti nebo zinku. Získají se tak bis(brommethyl)rtuť *(XXIV)* nebo bis(jodmethyl)zinek *(XXV)*. Obě organokovové sloučeniny slouží jako bezpečný zdroj methylenu pro jeho adice na dvojné vazby:

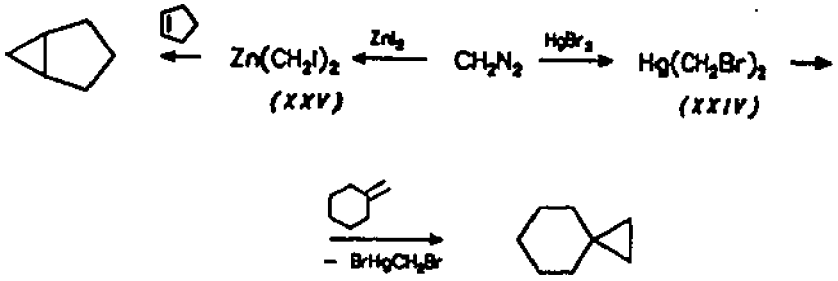



SCHÉMA 11.1.17

Uvedené adice methylenů probíhají stereospecificky, tzn. *cis*-alkeny poskytují *cis*-1,2-disubstituované a *trans*-alkeny poskytují *trans*-1,2-disubstituované cyklopropany:

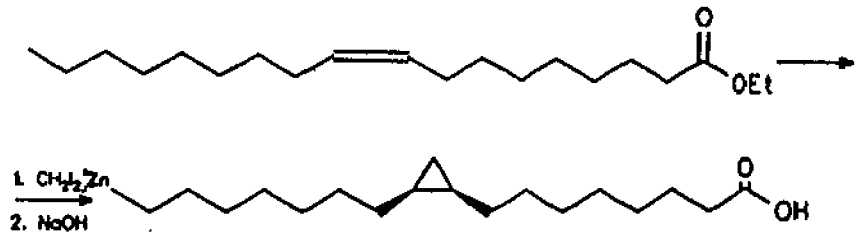



SCHÉMA 11.1.18

Hlavními zdroji dichlor- a dibromkarbenů jsou haloformy. Působením bází (t-BuOK) vzniká trihalogenmethylový karbanion, který přechází na dihalogenkarben. Reakce se provádí v pentanu a v přítomnosti alkenů vznikají gem. dihalogencyklopropany:

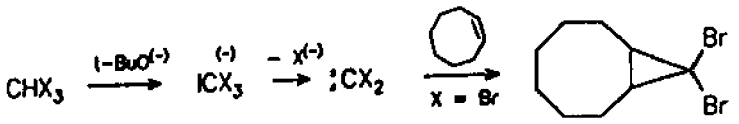



SCHÉMA 11.1.19

Adice dihalogenkarbenů na nenasycené sloučeniny obsahující skupiny citlivé k alkáliím se provádějí nepřímo. Jako přenašeče dihalogenkarbenů se používají např. fenylmerkuribromid, který reakcí s dihalogenkarbenem přechází na fenyl(bromdichlormethyl)rtuť *(XXVI)* a ta varem s nenasycenou sloučeninou uvolňuje dihalogenkarben a poskytuje cyklopropanový derivát:

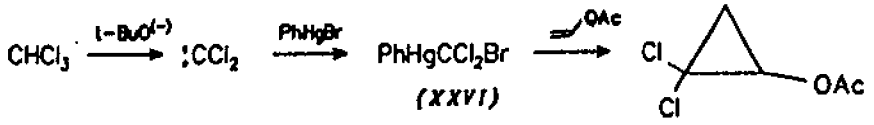



SCHÉMA 11.1.20

Synteticky lze využít adiční produkty dihalogencyklopropanů např. k homologizaci a zároveň k funkcionalizaci cykloalkenů, ke které dochází při reakci dihalogencyklopropanů se stříbrnými solemi:

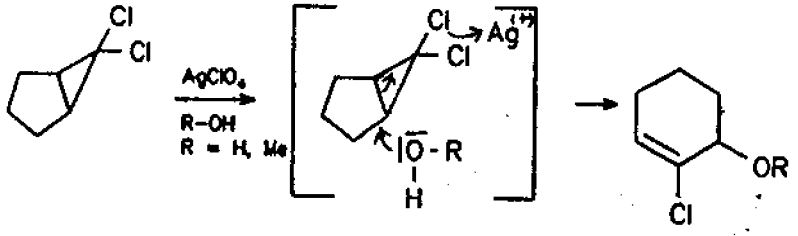
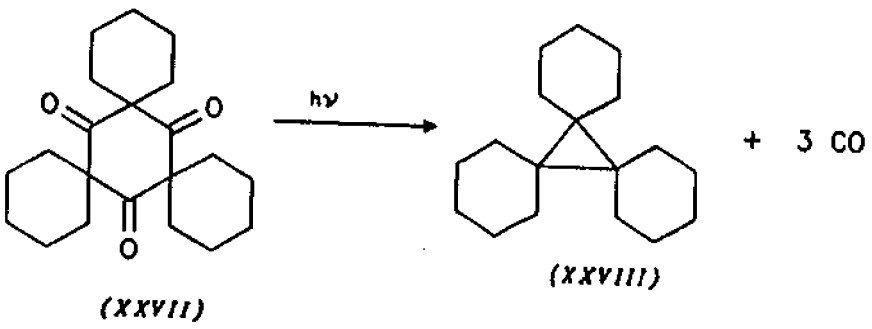



SCHÉMA 11.1.21

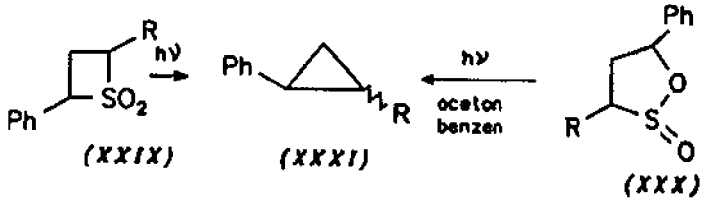
Netradiční strategie syntézy cyklopropanových kruhů je založena na kontrakci větších kruhů. Používá se zpravidla k přípravě kuriózních struktur. Ke kontrakci 6členného kruhu dochází např. při fotochemicky iniciované eliminaci (extruzi) oxidu uhelnatého z molekuly cyklohexantrionu *(XXVII)*, při níž vzniká trispiro[5,0;5,0;5,0]-pentadekan *(XXVIII)*:




*(XXVII)* *(XXVIII)*

SCHÉMA 11.1.22

Jinými příklady jsou fotochemicky iniciované extruze oxidu siřičitého ze 4členného sulfonu *(XXIX)* nebo z 5členného sultonu *(XXX)*; v obou případech vzniká cyklopropanový derivát *(XXXI)*:



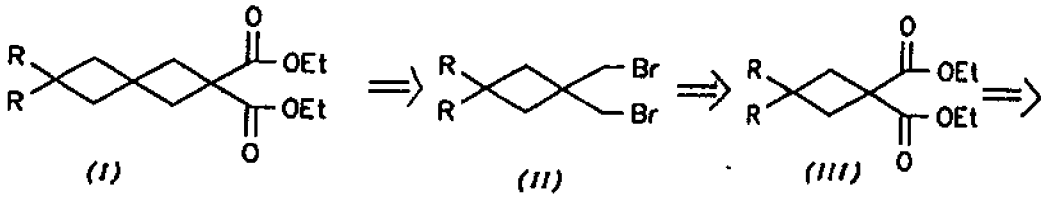

*(XXIX)* *(XXXI)* *(XXX)*

SCHÉMA 11.1.23

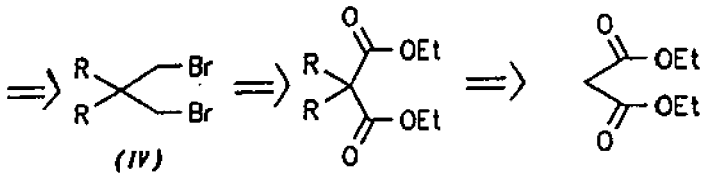
## 11.2 DERIVÁTY CYKLOBUTANU

Alkalické cyklizace 1,3-dibrompropanů s diethylmalonáty je jednou z mála spolehlivých iontových reakcí vedoucích k derivátům cyklobutanu. Reakce byla využita dvojnásobně při syntéze diethyl-spiro[3,3]heptan-2,2-dikarboxylátu *(I)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje k diethylmalonátu.

**Analýza:**




*(I)* *(II)* *(III)*



*(IV)* *(V)*

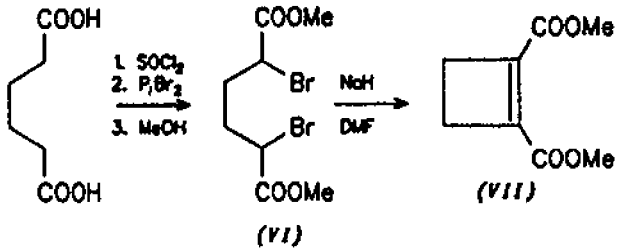
SCHÉMA 11.2.1

**Syntéza:**



SCHÉMA 11.2.2

Výjimečně dobře probíhá cyklizace dimethyl-2,5-dibromhexandioátu *(VI)* na dimethyl-1-cyklobuten-1,2-dikarboxylát *(VII)*:



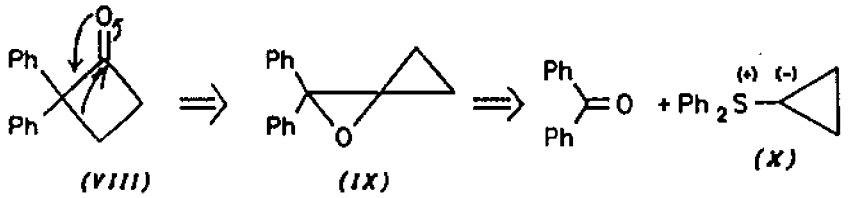
*(VI)* *(VII)*

SCHÉMA 11.2.3

Deriváty cyklobutanonu musí být připravovány kysele katalyzovaným přesmykem spirocyklických oxiranů, při kterém dochází k expanzi silně pnutého tříčlenného kruhu.

*Příklad:* Syntéza 2,2-difenylcyklobutanonu *(VIII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje k oxaspiropentanu *(IX)*, který je dostupný reakcí benzofenonu s cyklopropylkarbenem generovaným z odpovídajícího difenylsulfoniumpropylidu *(X)*.

**Analýza:**



*(VIII)* *(IX)* *(X)*

SCHÉMA 11.2.4

**Syntéza:**

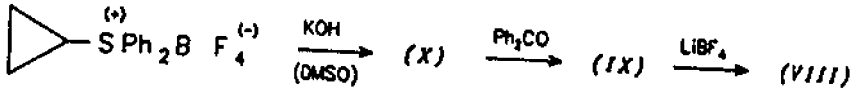



SCHÉMA 11.2.5

Opačná strategie syntézy cyklobutanů spočívá ve zmenšení 5- nebo 6členných kruhů, ke kterému dochází při eliminaci malých molekul.

*Příklad:* Syntéza benzocyklobutanu *(XI)* tepelnou eliminací oxidu uhličitého z laktonu *(XII)* nebo eliminací oxidu siřičitého ze sulfonu *(XIII)*.

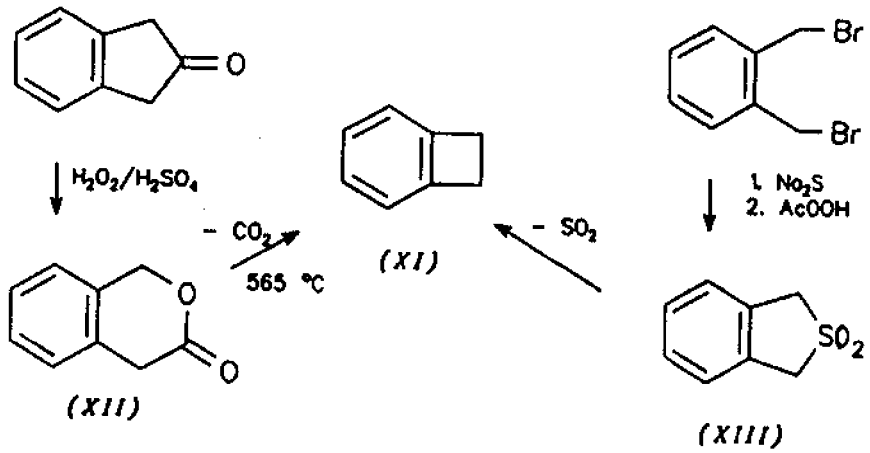



SCHÉMA 11.2.6

Syntéza 2-hydroxycyklobutanonů acyloinovou kondenzací byla uvedena v kapitole o 1,2-difunkčních sloučeninách.

Většina syntéz derivátů cyklobutanu je založena na (2 + 2)-cykloadičních reakcích nenasycených sloučenin.

Cyklodimerace dvou molekul alkenů jsou podle Woodwardových–Hoffmannových pravideł termicky zakázané a probíhají za iniciace ultrafialovým zářením. Při fotochemické cyklodimeraci reaguje molekula alkenu v excitovaném stavu s molekulou téhož alkenu v základním stavu za vzniku derivátů cyklobutanu. Reakce, při nichž dimerují dvě odlišné alkenické komponenty, se označují jako *cykloadice*.

*Příklad:* Fotodimerace acenaftylenu *(XIV)*, při které vzniká směs *syn-* *(XV)* a *anti*-dimerů *(XVI)*. Relativní obsah *anti*-dimeru lze zvýšit senzibilací nebo využitím tzv. efektu těžkého atomu (ozařování v rozpouštědlech s těžkým atomem - ethylbromid, ethyljodid).

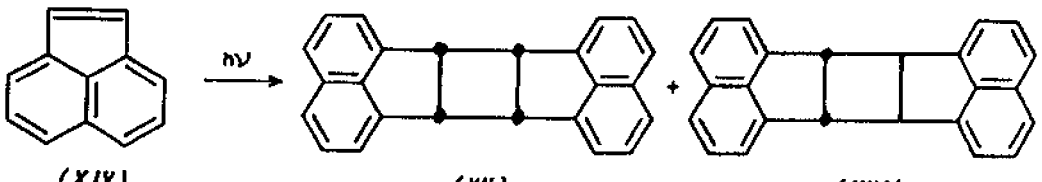



SCHÉMA 11.2.7

Předpokladem úspěšného průběhu (2 + 2)-cykloadičních reakcí jsou dostatečně odlišné absorpční charakteristiky (pásy v ultrafialových spektrech) reagujících eduktů. V takových případech dochází k selektivní excitaci jednoho druhu molekul, zatímco molekuly druhé komponenty, použité zpravidla v přebytku, vykonávají funkci "lapače". Zvýší se tak kvantový výtěžek reakce a zároveň se zabrání dimeračním reakcím.

Velmi snadno probíhá cykloadice mezi dvěma nenasycenými edukty, jestliže jeden z nich má dvojnou vazbu konjugovanou s karbonylovou skupinou. Ke dvojici takových eduktů se dospěje antitezí molekuly bicyklického ketonu *(XVII)*. Ve směru syntézy se provádí fotocykloadice ethenu s cyklohexenonem *(XVIII)*, který je dostupný z acetonu.

**Analýza:**

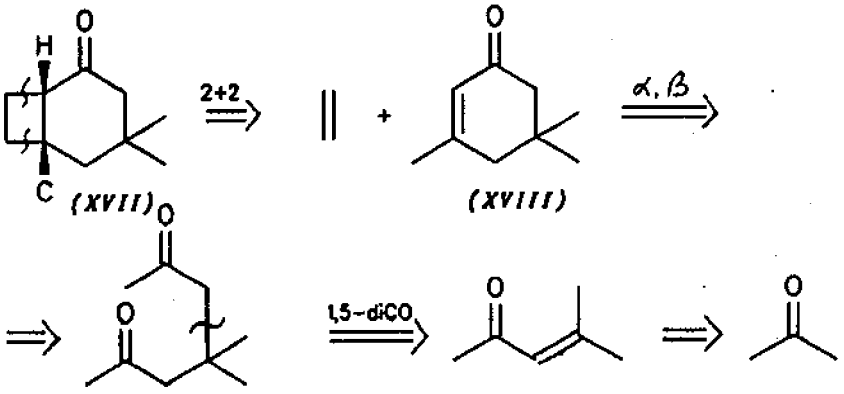



SCHÉMA 11.2.8

**Syntéza:**

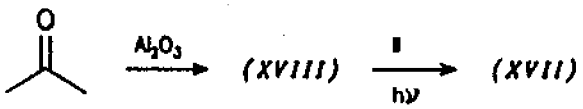



SCHÉMA 11.2.9

Vhodnými edukty pro cykloadiční reakce jsou nenasycené sloučeniny s elektrondonorovými substituenty. Z nich doznaly syntetického uplatnění adice vinylenkarbonátů s různými alkeny:

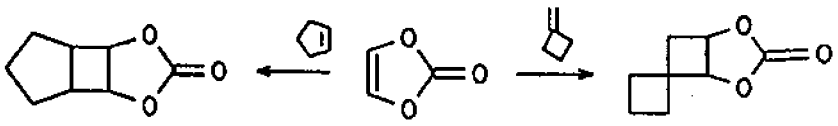



SCHÉMA 11.2.10

Získané karbonáty 1,2-cyklobutandiolů mohou být převedeny např. na různě substituované jantarové kyseliny:

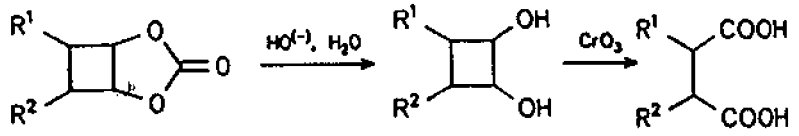


SCHÉMA 11.2.11

Při antitezi molekul derivátů cyklobutanu se dospívá k alternativním syntézám. Z nich se volí ta, která vychází z jednodušších eduktů. Je tomu tak i při návrhu syntézy bicyklického aldehydu *(XIX)*. Ze dvou možností *a)* a *b)* vede antiteze ad *b)* k intramolekulární cykloadici aldehydu *(XX)*, který je dostupný aldolovou kondenzací acetaldehydu s 6-methyl-5-hepten-2-onem.

**Analýza:**

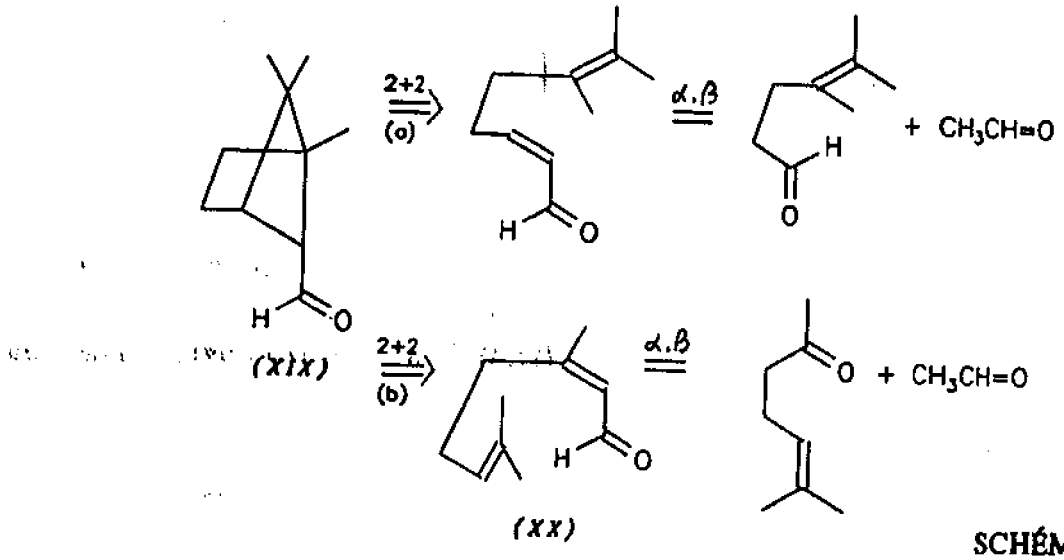


SCHÉMA 11.2.12

**Syntéza:**

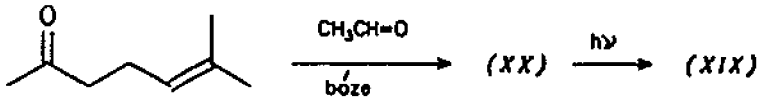
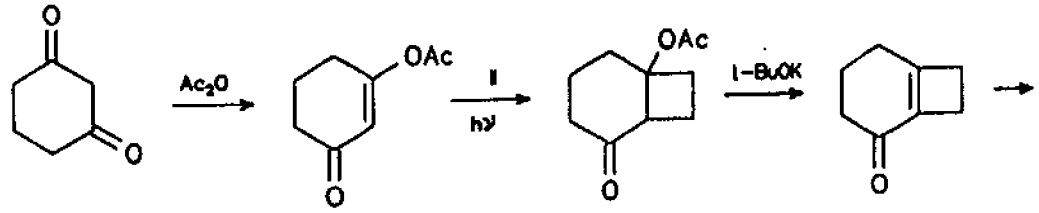
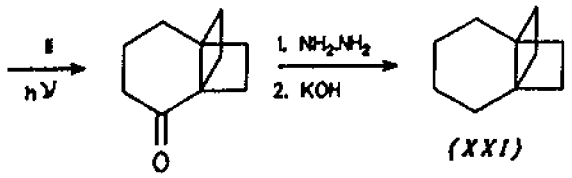


SCHÉMA 11.2.13

Syntézu molekul propellanů lze uskutečnit jak intermolekulárními fotocyklizačními reakcemi, jako např. syntézu (4,2,2)-propellanu *(XXI)*:

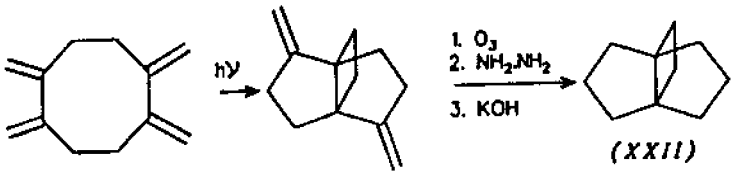





(XXI)

SCHÉMA 11.2.14

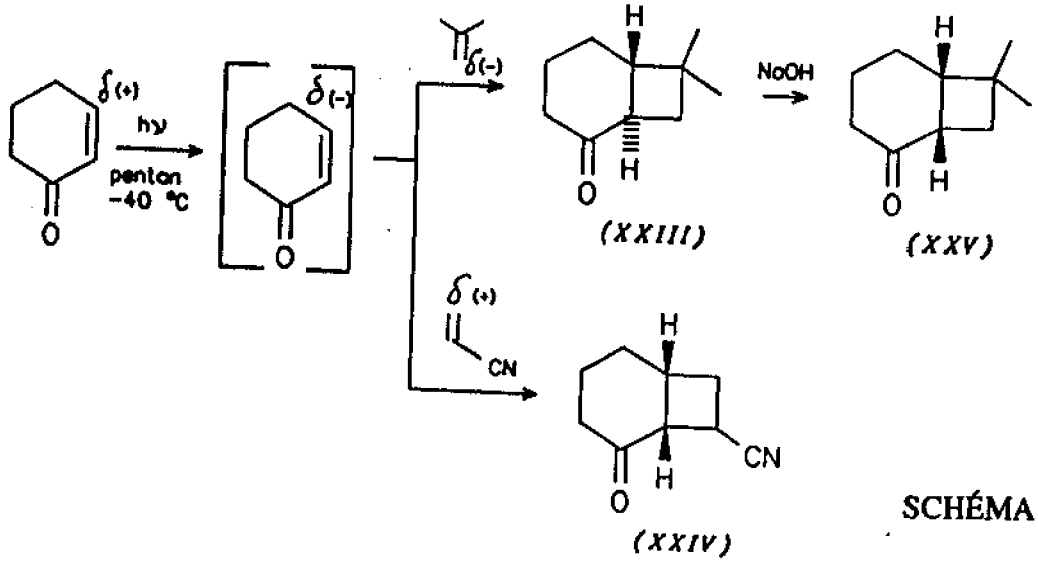
tak intramolekulárními fotodimeračními reakcemi, jako např. syntézu (3,3,2)-propellanu *(XXII)*:




(XXII)

SCHÉMA 11.2.15

Fotocykloadiční reakce, podobně jako fotodimerace, jsou značně regioselektivní, avšak méně stereospecifické. Pro posouzení regioselektivního průběhu cykloadičních reakcí, jakož i při návrhu struktury očekávaného cykloproduktu, se musí vycházet z toho, že reakční složka, která absorbuje ultrafialové záření, mění přechodem do excitovaného stavu svou přirozenou polaritu. Vznikající vazby se pak vytvářejí mezi opačně polarizovanými reakčními centry molekuly v základním stavu a druhé molekuly ve stavu excitovaném (formálně mezi stejně polarizovanými reakčními centry eduktů v základním stavu). Proto např. při cykloadici 2-cyklohexenonu s isobutylenem vzniká bicyklický keton *(XXIII)* a při reakci s akrylonitrilem se tvoří bicyklický oxonitril *(XXIV)*:




(XXIII) (XXV) (XXIV)

SCHÉMA 11.2.16

Konfigurace na uhlících, na nichž dochází k větvení bicyklického systému, může být *cis*-, nebo *trans*-. Obecně platí, že při adici cyklopentenů a cykloalkenů s menším kruhem vznikají cykloprodukty pouze konfigurace *cis*-; stejně je tomu i při adici cyklohexenů, při nichž se už příležitostně mohou objevovat i produkty s konfigurací *trans*-. Cykloheptény a vyšší cykloalkeny poskytují směsi *cis*- a *trans*-cyklobutanových derivátů. Podobně je tomu i při cykloadici enonů. 2-Cyklopentenony poskytují produkty výhradně konfigurace *cis*-, zatímco 2-cyklohexenony mohou vytvářet produkty o konfiguraci *cis*- a *trans*-; zatím je obtížné předpovídat jednoznačný stereochemický průběh. Na základě experimentů lze zobecnit, že elektronově bohaté alkeny (např. isobutylen) poskytují při adici s cyklohexenony cyklobutanové deriváty konfigurace *trans*- [viz např. keton *(XXIII)*, který však lze epimerací převést na stabilnější konfiguraci ketonu *(XXV)*]. Naopak elektronově chudé alkeny (akrylonitril) vytvářejí produkty konfigurace *cis*- [např. oxonitril *(XXIV)*]. Další empirický poznatek říká, že substituce na β-uhlíku v enonu zvyšuje obsah produktů s konfigurací *cis*-:

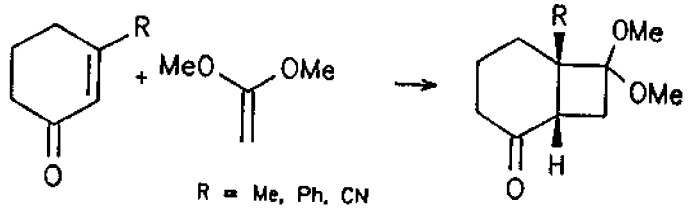
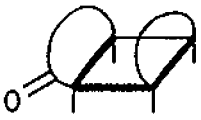



SCHÉMA 11.2.17

Fotocykloadicí dvou cyklických eduktů se tvoří tricyklické deriváty, které se mohou vyskytovat ve formě dvou konfiguračních izomerů: *cis-anti-cis (XXVI)* a *cis-syn-cis (XXVII)*.




*(XXVI)*




*(XXVII)*

Při většině cykloadicí vznikají převážně *anti*-izomery *(XXVI)*, i když poměr *(XXVI)* : *(XXVII)* nelze vždy odhadnout a závisí na struktuře eduktů.

*Příklad:* Cykloadice 2-acetoxycyklopentenonu *(XXVIII)* s 4,4-dimethylcyklopentenem *(XXIX)* poskytuje výhradně *anti*-adukt *(XXX)*, zatímco s 2,3-dihydrofuranem *(XXXI)* vzniká téměř ekvivalentní směs *anti*-aduktu *(XXXII)* a *syn*-aduktu *(XXXIII)*:

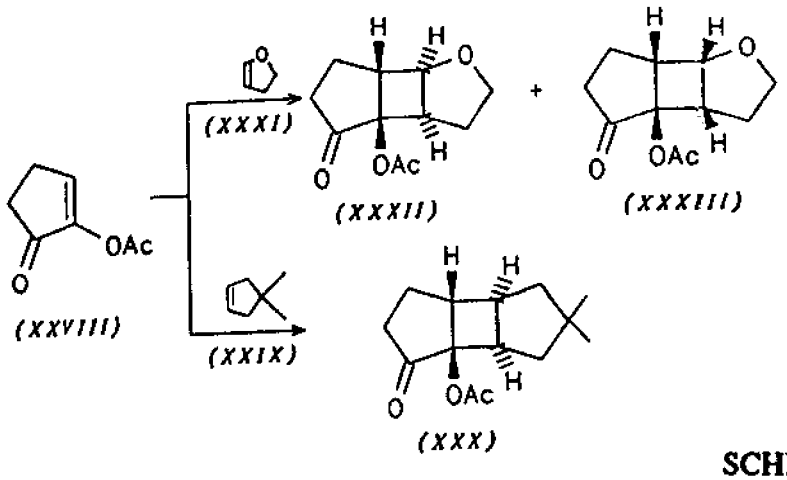



SCHÉMA 11.2.18

Úvahy o regioselektivním a stereoselektivním průběhu fotocykloadicí se musí promítnout do návrhu syntézy cílových molekul cyklobutanů. Při jejich antitezi se za nejlepší považuje transformace, kterou se rozpojují vazby formálně spojující - ve směru syntézy - místa shodné polarity mezi jednotlivými edukty v základním stavu.

*Příklad:* Návrh syntézy oxoesteru *(XXXIV)*. Zmíněnou (2 + 2)-transformací se získávají správně orientované edukty - cyklobutenkarboxylát *(XXXV)* a 2-cyklopentenon *(XXXIV)* -, protože ve směru syntézy se vytváří vazba mezi shodně polarizovanými atomy. Také konfigurace oxoesteru *(XXXIV)* odpovídá převažujícím strukturám s uspořádáním cyklů *cis-anti-cis-*, které při cykloadicích vznikají.

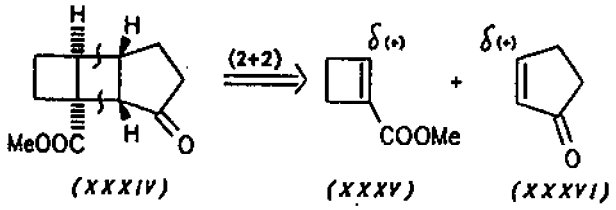
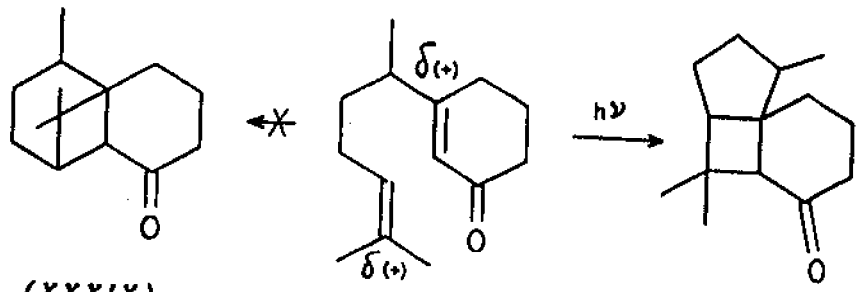



SCHÉMA 11.2.19

Uvedené pravidlo o tvorbě vazeb mezi shodně polarizovanými atomy v molekulách výchozích reagentů při fotocykloadičních reakcích lze jednoznačně aplikovat jen u intermolekulárních reakcí. Intramolekulární fotocykloadice se tímto pravidlem nemusí řídit, protože výchozí molekule se "nepodaří" zaujmout potřebnou konformaci.

*Příklad:* Intramolekulární fotocykloadice ketonu *(XXXVII)*, při níž vzniká stericky méně pnutý tricyklický keton *(XXXVIII)* místo ketonu *(XXXIX)*.



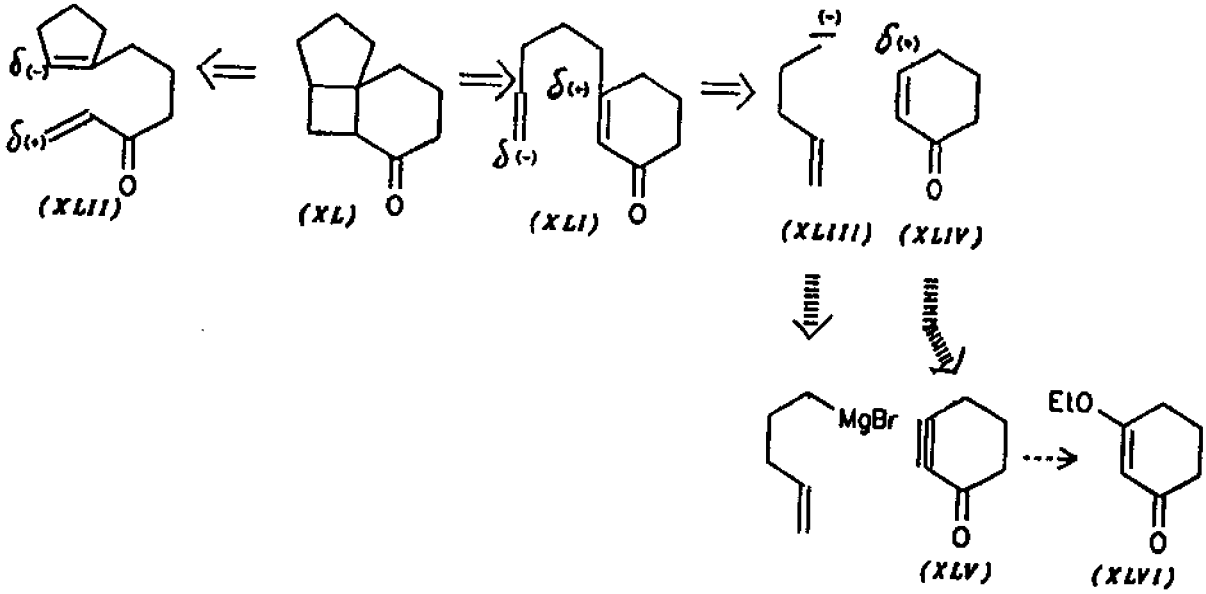
(XXXIX) (XXXVII) (XXXVIII)

SCHÉMA 11.2.20

Ovšem i při intramolekulárních fotocykloadicích je vždy jistější syntéza, jestliže vyplývá z antiteze, při níž se získává nová cílová molekula se shodně polarizovanými násobnými vazbami.

*Příklad:* Antiteze tricyklického ketonu *(XL)*, kterou se dospěje k nové cílové molekule *(XLI)*, výhodnější pro další antitezi než alternativní struktura *(XLII)*. Další transformace *(XLI)* vede ke kombinaci dvou syntonů *(XLIII)* a *(XLIV)*. Této kombinaci odpovídá adice 4-pentenylmagnesium-bromidu s nereálnou molekulou 2-cyklohexinonu *(XLV)*. Proto se pro syntézu použije synteticky ekvivalentní reagent 3-ethoxy-2-cyklohexenon *(XLVI)*, který se připraví ze snadno dostupného 1,3-cyklohexandionu.

**Analýza:**



(XLII) (XL) (XLI) (XLIII) (XLIV) (XLV) (XLVI)

SCHÉMA 11.2.21

**Syntéza:**

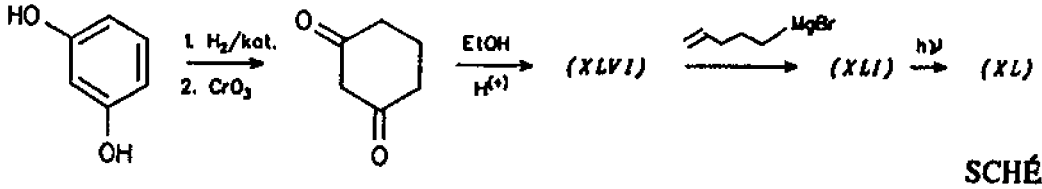


SCHÉMA 11.2.22

Silně elektrofilní nenasycené sloučeniny jako 1,1-difluoralkeny, akrylonitril a keteny podléhají tepelně iniciovaným (2 + 2)-cykloadicím. Cyklodimerace 1,1-difluordichlorethylenu byla využita při syntéze tzv. čtvercové kyseliny *(XLVII)*. Regioselektivita cykloadice se vysvětluje přechodnou tvorbou relativně nejstabilnějšího biradikálu *(XLVIII)*. Sledem reakcí - dehalogenací, substitucí a hydrolýzou - se převede vzniklý 1,1,2,2-tetrachlortetrafluorcyklobutan *(XLIX)* na kyselinu *(XLVII)*. Přitom se využívá toho, že difluormethylenové skupiny se nacházejí v oxidačním stavu karbonylových skupin a hydrolýzou na ně přecházejí:

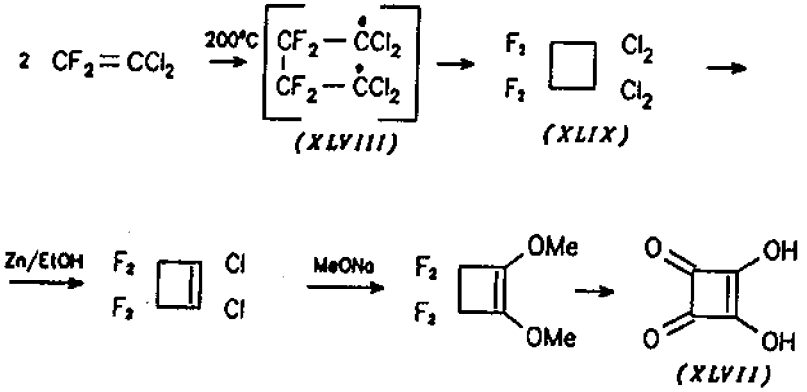


SCHÉMA 11.2.23

Akrylonitril vytváří při cyklodimeraci ekvimolární směs *cis*- a *trans*-izomerů dinitrilu 1,2-cyklobutankarboxylové kyseliny *(L)*:

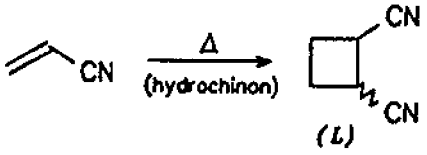


SCHÉMA 11.2.24

Smíšená cyklodimerace halogenethenů byla využita např. při syntéze kyseliny difluorjantarové *(LI)*:

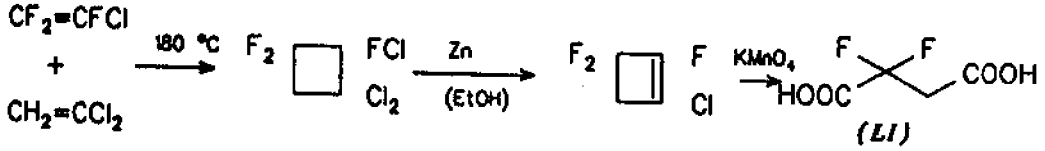
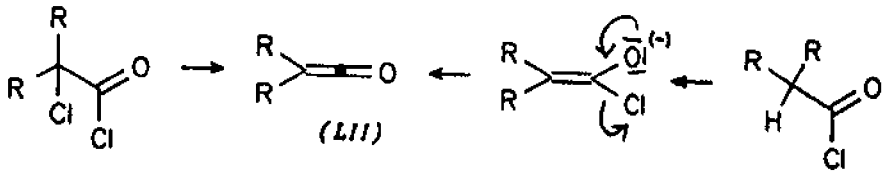


SCHÉMA 11.2.25

Keteny *(LII)* se připravují dehalogenací chloridů 2-chloralkenových kyselin nebo "in situ" dehydrochlorací alkanoylchloridů účinkem terc. aminů:



*(LII)*

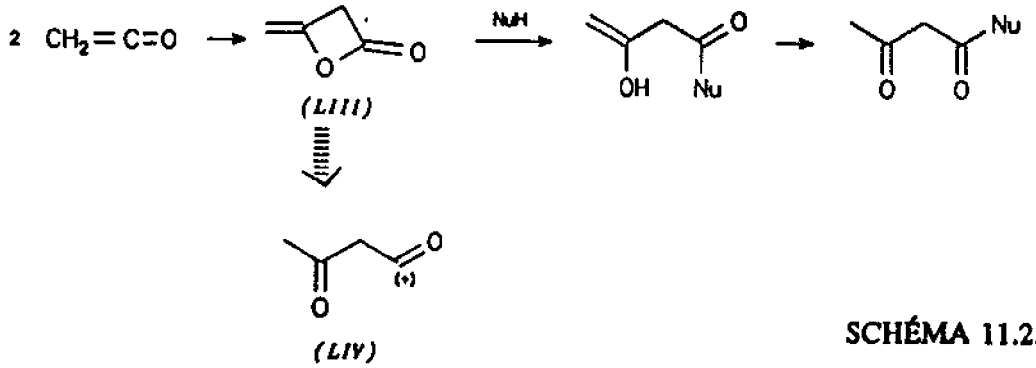
SCHÉMA 11.2.26

Uhlík karbonylové skupiny je vysoce elektrofilní a keteny podléhají třem hlavním typům reakcí. V přítomnosti protických nukleofilů přecházejí na kyseliny a jejich deriváty:



SCHÉMA 11.2.27

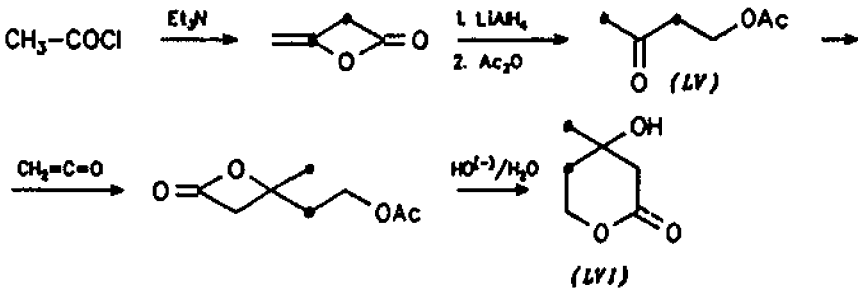
Samy o sobě dimerují. Keten přechází cyklodimerací na propiolakton *(LIII)*, který je důležitým reagentem acylačního syntonu *(LIV)*; reakcí s nukleofily přechází na deriváty kyseliny acetoctové:



*(LIII)* *(LIV)*

SCHÉMA 11.2.28

Smíšená cykloadice ketenu a 4-acetoxy-2-butanonu *(LV)* byla využita při syntéze izotopicky značeného laktonu kyseliny mevalonové *(LVI)*:

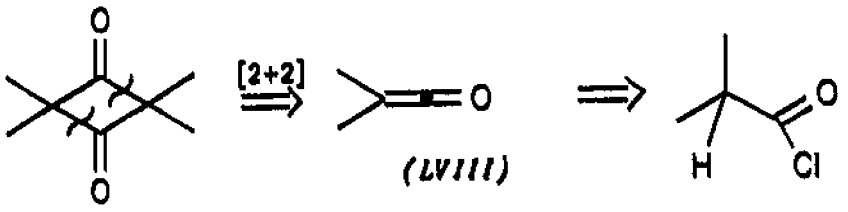


*(LV)* *(LVI)*

SCHÉMA 11.2.29

Monoalkylketeny poskytují vzájemnou cyklodimeraci zpravidla směs propiolaktonů a 1,3-cyklobutandionů, dialkylketeny jen 1,3-cyklobutandiony. Proto se např. při antitezi 2,2,4,4-tetramethyl-1,3-cyklobutandionu *(LVII)* dospěje přes dimethylketen *(LVIII)* postupně až k dehydrochloraci isobutyrylchloridu.

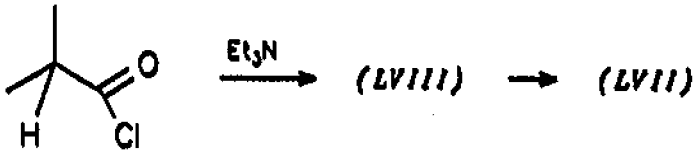
**Analýza:**




*(LVII)* *(LVIII)*

SCHÉMA 11.2.30

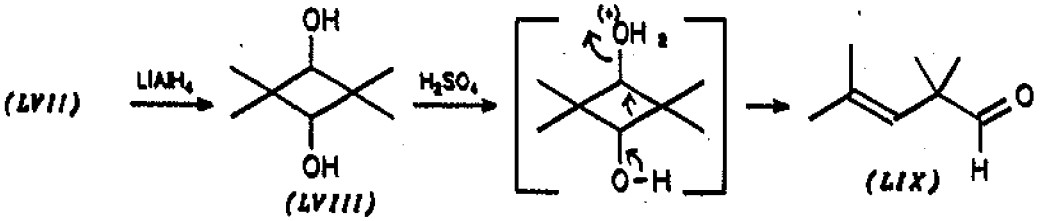
**Syntéza:**




*(LVIII)* *(LVII)*

SCHÉMA 11.2.31

Dion *(LVII)* byl synteticky využit k přípravě β,γ-nenasyceného aldehydu *(LIX)* postupem zahrnujícím redukci a kysele katalyzovaný přesmyk vzniklého 1,3-cyklobutandiolu *(LVIII)*:




*(LVIII)* *(LIX)*

SCHÉMA 11.2.32

V přítomnosti alkenů se keteny adují na dvojnou vazbu a vytvářejí deriváty cyklobutanonu. Synteticky jsou v tomto směru využívány zejména chlorketen a dichlorketen *(LX)*.

*Příklad:* Při návrhu syntézy laktonu *(LXI)*, důležitého meziproduktu při syntéze prostaglandinů, se retro-Baeyerovou–Villigerovou transformací jeho molekuly dospěje k bicyklickému ketonu *(LXII)*, který lze získat cykloadicí ketenu na cyklopentadien. Ve směru syntézy se používá dichlorketen *(LX)*; vzniká bicyklický α,α-dichlorketon *(LXIII)*, ve kterém se atomy chloru "odredukují" zinkem. Regioselektivita cykloadice se odvozuje z přirozené polarity eduktů - nukleofilní atom alkenu se spojuje s elektrofilním atomem ketenu.

**Analýza:**

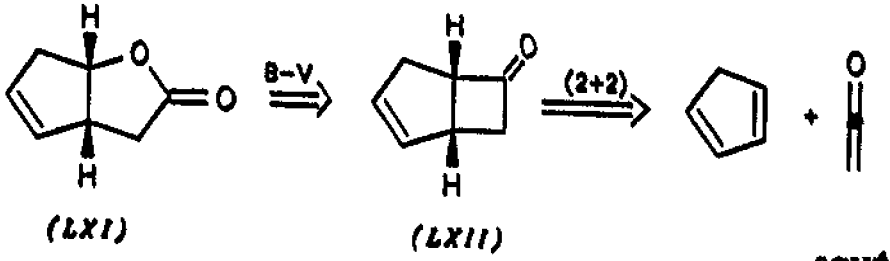



SCHÉMA 11.2.33

**Syntéza:**

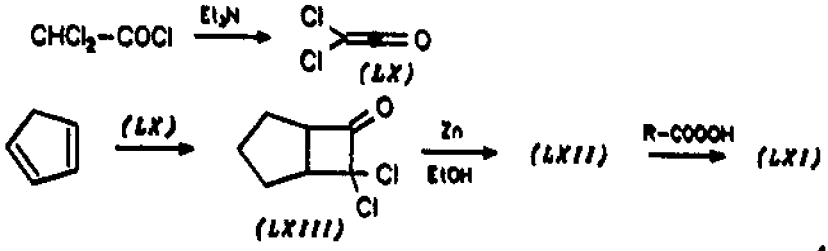



SCHÉMA 11.2.34

Velmi snadno probíhá cykloadice mezi chlorketeny a elektronově bohatými alkeny či alkiny. Adice dichlorketenu *(LX)* s ethoxyethinem byla využita k syntéze "jednosytné čtvercové kyseliny" *(LXIV)*:

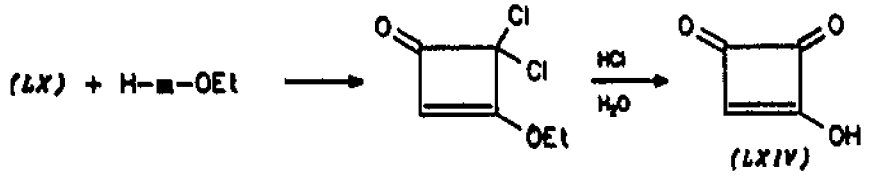



SCHÉMA 11.2.35

## 11.3 DERIVÁTY CYKLOPENTANU

Při syntézách derivátů cyklopentanu se využívá jak termodynamické, tak kinetické "podpory" vzniku 6členných kruhů. Znamená to, že při jejich přípravě lze - na rozdíl od 3- a 4členných kruhů - aplikovat intramolekulární aldolové či esterové kondenzace 1,4-, 1,5- nebo 1,6-dikarbonylových sloučenin. Proto se při antitezi cílových molekul derivátů 2-cyklopentenonu a cyklopentanonu dospívá k uvedeným typům sloučenin, jejichž antiteze, syntéza i syntetické přeměny na cyklopentanové deriváty byly probírány v přecházejících částech.

Synteticky významné jsou tzv. *cyklopentaanelační reakce.*

*Příklad:* Aplikace cyklopentaanelační reakce na syntéze bicyklického ketonu *(I)*. Antitezí jeho molekuly ad *a)* nebo *b)* se dospěje ke dvěma alternativním syntézám. Z nich byl pro přípravu zvolen postup odpovídající antitezi ad *b)*, při níž se triketon *(II)* rozpojuje transformací "1,5-diCO" na logické syntony a ve směru reakce se potom využívá konjugovaná adice oxoesteru *(V)* [aktivované formy diacetylu *(III)*] na 5,5-dimethyl-2-cyklopentenon *(IV)*.

**Analýza:**

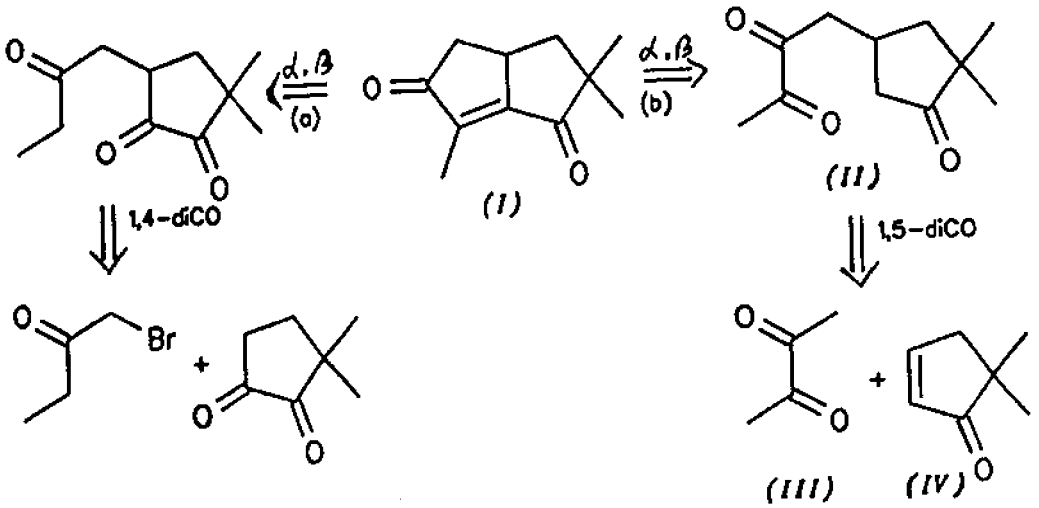



SCHÉMA 11.3.1

**Syntéza:**

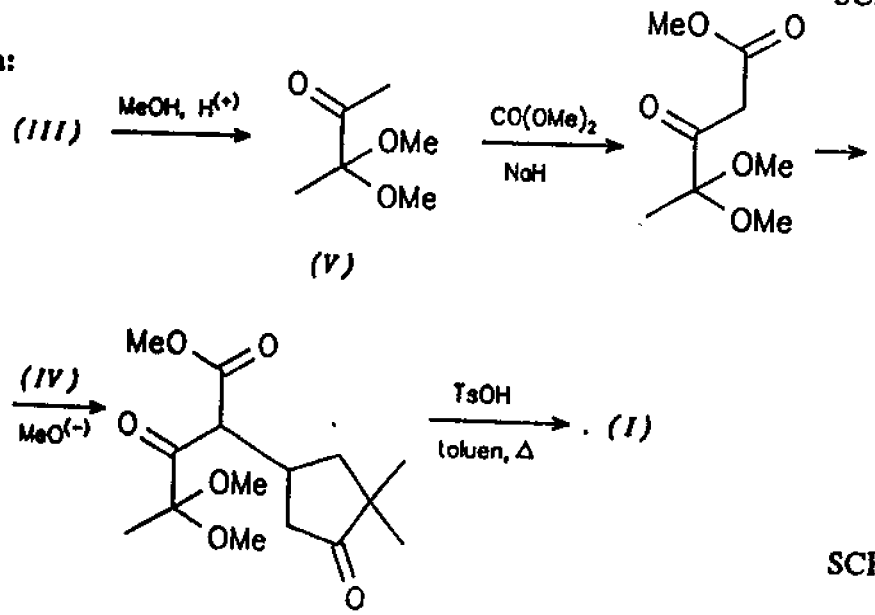



SCHÉMA 11.3.2

Návrh syntézy cyklopentenonu *(IV)* lze vypracovat na základě antiteze (analýza 1), kterou se přes oxoaldehyd *(VI)* dospěje k adici nitroethanu [reagentu nelogického acylového syntonu *(VII)*] na 3-methyl-2-butenal *(VIII)*.

Podstatného zjednodušení syntézy *(IV)* se dosáhne alternativní antitezí jeho molekuly, kterou se získá chlorid 2,2-dimethyl-4-pentenové kyseliny *(IX)* [analýza 2].

Dalšími transformacemi chloridu *(IX)* se dospěje až k alkylaci 2-methylpropanové kyseliny. V konečném stupni syntézy dochází k intramolekulární acylaci dvojné vazby účinkem chloridu hlinitého na chlorid kyseliny *(IX)*.

**Analýza 1:**

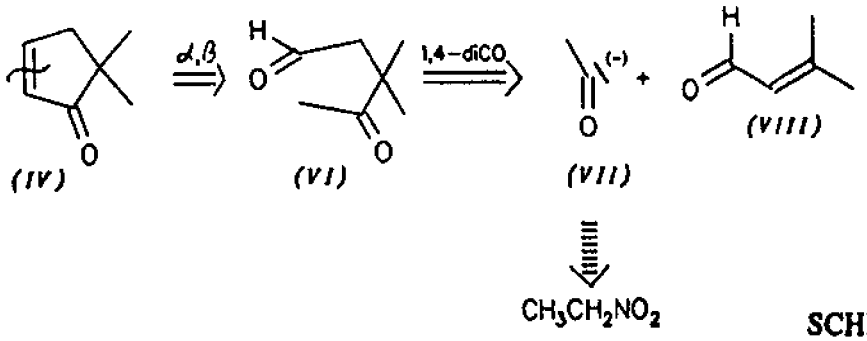



SCHÉMA 11.3.3

**Analýza 2:**

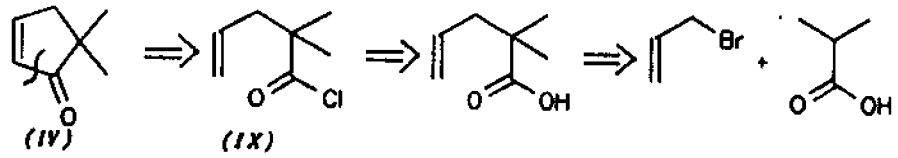



SCHÉMA 11.3.4

**Syntéza:**

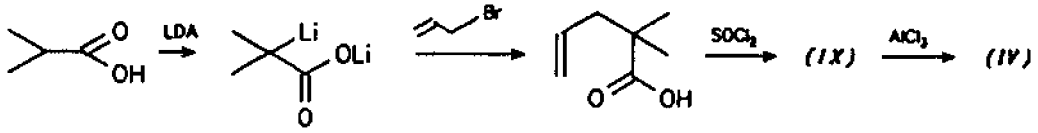



SCHÉMA 11.3.5

Samotný cyklopentanon a jeho α-substituované deriváty mohou být připravovány intramolekulární Dieckmannovou kondenzací diethylhexandioátu a následující dekarboxylací nebo alkylací a dekarboxylací získaných 3-oxoesterů:

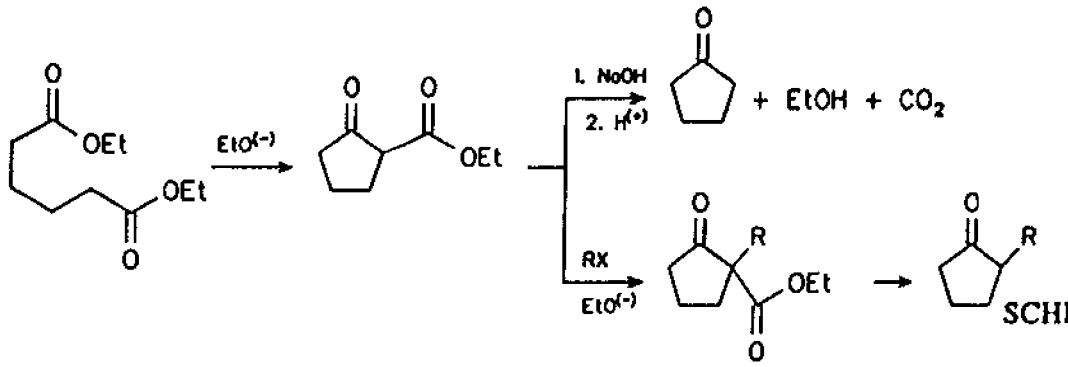



SCHÉMA 11.3.6

Provádí-li se analogická cyklizace s 4-oxoestery, získávají se deriváty 1,3-cyklopentadionu. Důležitou reakcí je intramolekulární acylace dianionty diethylpropionylsukcinátu *(X)*, která se provádí účinkem terc. butoxidu draselného ve vroucím xylenu; následující hydrolýzou a dekarboxylací se získá 2-methyl-1,3-cyklopentandion *(XI)*:

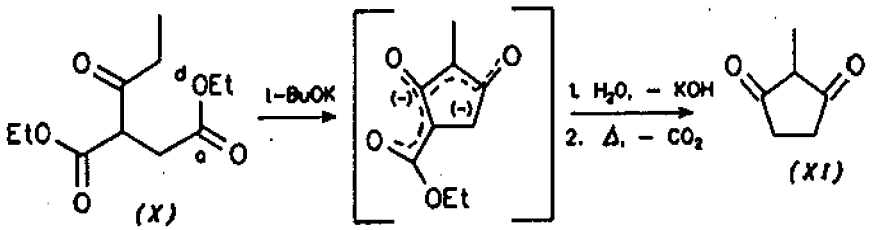



SCHÉMA 11.3.7

Rovněž alkylace 1,3-dikarbonylových sloučenin 1,4-dibrombutany a intramolekulární acyloinové kondenzace esterů pentandiových kyselin jsou využívány k syntéze 5členných cyklů. Obě tyto reakce byly využity při syntéze spiro[4,4]nonan-2,3-dionu *(XII)*:

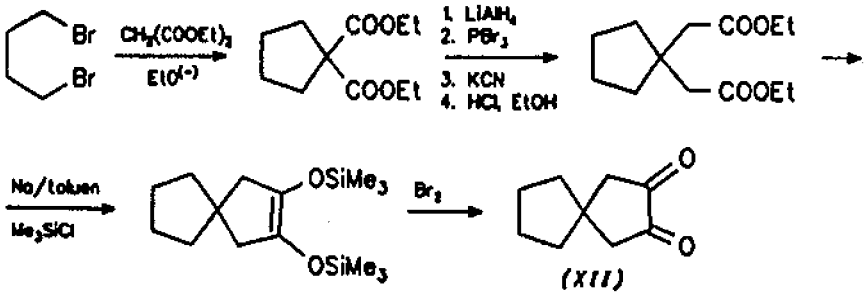



SCHÉMA 11.3.8

Relativně snadno jsou dostupné deriváty α,α-dichlorcyklobutanonu (str. 227). Reakcí s diazomethanem podléhají regioselektivní expanzi kruhu a z vytvořených α,α-dichlorcyklopentanonů se atomy chloru odredukují zinkem v kyselině octové:

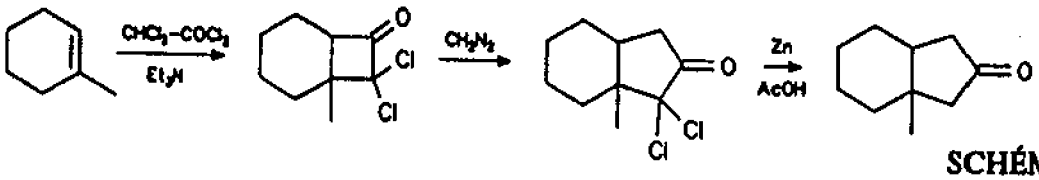



SCHÉMA 11.3.9

Jiná užitečná metoda syntézy cyklopentankarboxylátů využívá Favorského přesmyku snadno dostupných α-halogencyklohexanonů:

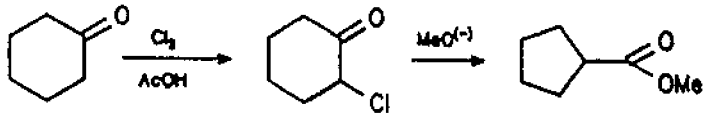


SCHÉMA 11.3.1(

Pokud jsou pro uvedenou reakci použity α,β-dibromketony, dochází k selektivnímu otevírání přechodně vzniklých cyklopropanonů, při kterém vznikají deriváty β,γ-nenasycených karboxylových kyselin:

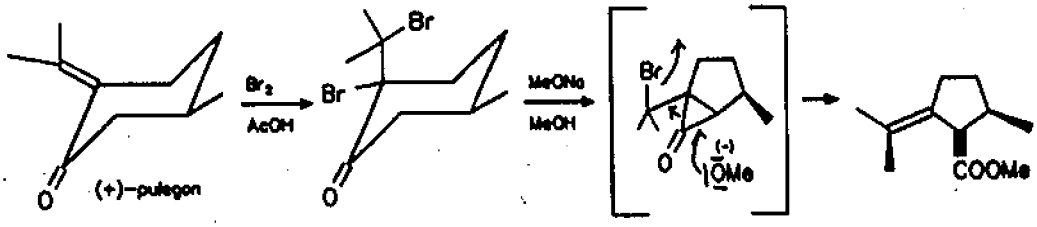


SCHÉMA 11.3.11

Samostatnou skupinu metod syntézy derivátů cyklopentanu tvoří pericyklické reakce dienonů a vinylcyklopropanů. Reakce dienonů *(XIII)* patří do skupiny tzv. elektrocyklických přesmyků. Obecně to jsou rovnovážné reakce, při nichž se tvoří nová σ-vazba na koncových $sp^2$-uhlících konjugovaného π-systému. Dienony *(XIII)* mohou podléhat zmíněné reakci až po protonizaci, kterou přecházejí na divinylkarbokationty *(XIV)*; ty poté termicky cyklizují na hydroxycyklopentylové kationty *(XV)*, které deprotonací přecházejí na cyklopentenony *(XVI)*:

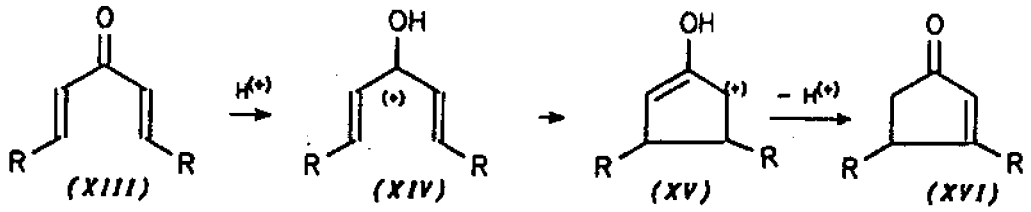


SCHÉMA 11.3.12

Při antitezi cílových molekul cyklopentenonů, např. indanonového derivátu *(XVII)*, se proto rozpojí σ-vazba proti karbonylové skupině v 5členném kruhu a získaný dienon, α,β-nenasycený keton *(XVIII)*, se dále transformací převádí až na reakci 2,4-dimethylacetofenonu *(XIX)* s benzaldehydem. Keton *(XVIII)* je příkladem "dienu", v němž je jedna dvojná vazba jakoby "součástí" aromatického jádra. Tento typ sloučenin - chalkonů - je na rozdíl od divinylketonů snadno dostupný.

**Analýza:**

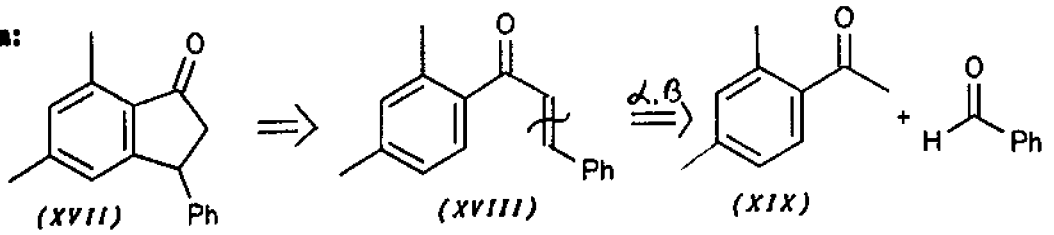



SCHÉMA 11.3.13

**Syntéza:**

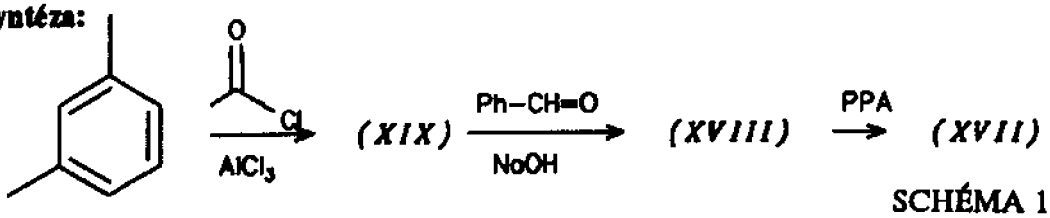



SCHÉMA 11.3.14

Vinylcyklopropany podléhají při zahřátí na poměrně vysokou teplotu (300 až 500 °C) tzv. 1,3-sigmatropnímu přesmyku a přecházejí na deriváty cyklopentenu:

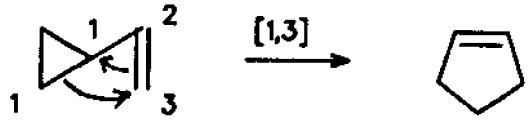



SCHÉMA 11.3.15

Při antitezi cílových molekul cyklopentenů se "vyčerpají" obě možnosti rozpojení; zvolený postup vychází z dostupnějších eduktů.

*Příklad:* Návrh syntézy fenylacetylcyklopentenonu *(XX)*. Vlastní syntéza vychází z reakce fenylacetonitrilu s 1,2-dibromethanem a zahrnuje redukci nitrilu diisobutylaluminiumhydridem (DIBAL) na aldehyd *(XXII)* a jeho reakci s diethylethoxykarbonylmethylfosfonátem.

**Analýza:**

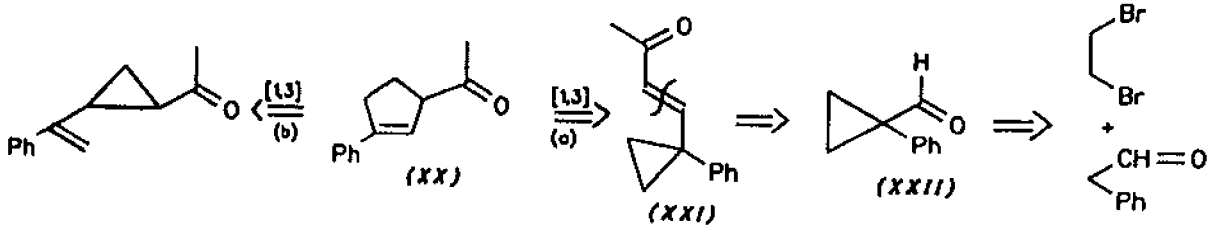
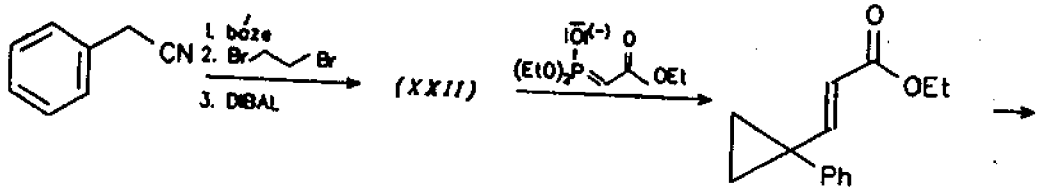



SCHÉMA 11.3.16

**Syntéza:**



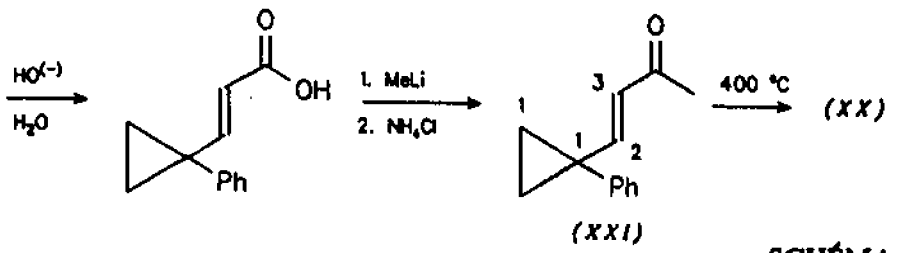



SCHÉMA 11.3.17

Také při antitezi bicyklo[3,3,0]oktan-2-onu *(XXIII)* se dospěje k aplikaci 1,3-sigmatropního přesmyku, jestliže se jeho molekula nejprve převede na odpovídající enolether *(XXIV)*, který je poté postupně transformován až na 1-acetylcyklopenten *(XXVI)*. Ve směru syntézy se keton *(XXVI)* převádí na trimethylsilylether, který chemoselektivně aduje karben na elektronově bohatší dvojné vazbě za vzniku *(XXV)*. Tepelným přesmykem *(XXV)* vzniká enolether *(XXIV)*, který hydrolýzou přechází na keton *(XXIII)*.

**Analýza:**

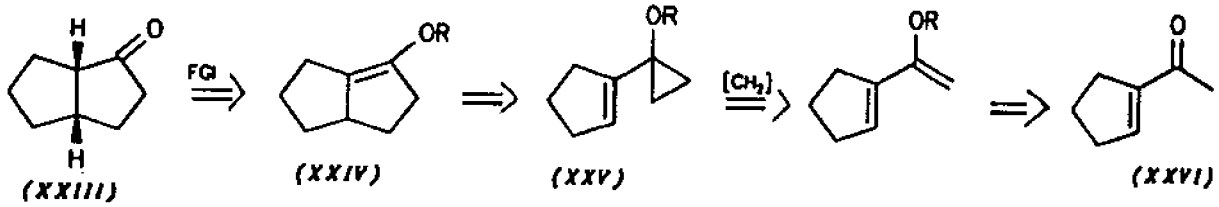



SCHÉMA 11.3.18

**Syntéza:**

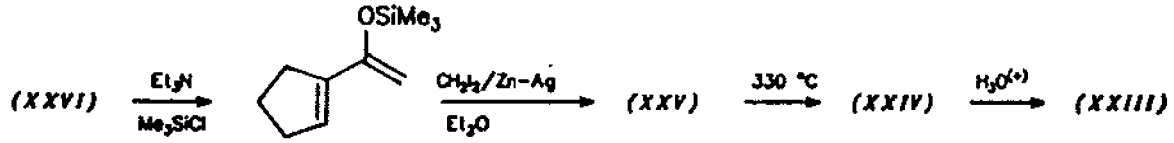



SCHÉMA 11.3.19

Alternativní metoda syntézy ketonu *(XXIII)* je založena na intramolekulárním otevření cyklopropanového kruhu malonátovým aniontem, po němž následuje Dieckmannova kondenzace a dekarboxylace vzniklého oxoesteru:

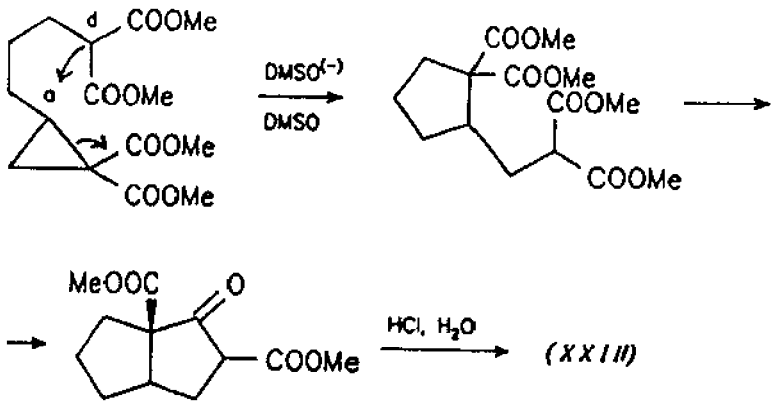



SCHÉMA 11.3.20

## 11.4 DERIVÁTY CYKLOHEXANU A CYKLOHEXENU

Syntéza 6členných karbocyklů je podporována jak kinetickými, tak i termodynamickými faktory. Spočívá ve třech základních typech reakcí, kterými se získávají cyklohexenové a cyklohexanové deriváty s rozličnými substituenty: *a)* intramolekulárních karbonylových kondenzacích, *b)* dienových syntézách, *c)* redukcích aromatických sloučenin.

Intramolekulárními karbonylovými kondenzacemi 1,5-dikarbonylových sloučenin se připravují deriváty 2-cyklohexenonu. Reakce jsou uváděny jako *Robinsonovy anelace* a byly již diskutovány v souvislosti se syntézou a syntetickým využitím uvedeného typu sloučenin:




SCHÉMA 11.4.1

Při antitezi molekul 2-cyklohexenonů se tedy dospěje k 1,5-dikarbonylovým sloučeninám. Intramolekulární aldolová kondenzace byla aplikována např. při syntéze methylencyklohexadienu *(I)*. Retro-Wittigovou transformací se cílová molekula *(I)* převede na cyklohexadienon *(II)*, jehož oxidační stupeň se upraví transformací FGI. Získá se tak 2-cyklohexenon *(III)*, z něhož se známými transformacemi dospěje až ke konjugované adici 2-methylpropanalu na methylvinylketon.

Oxidaci cyklohexenonu *(III)* na dienon *(II)* lze uskutečnit účinkem 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinonu *(IV)* [DDQ] nebo oxidem seleničitým.

**Analýza:**

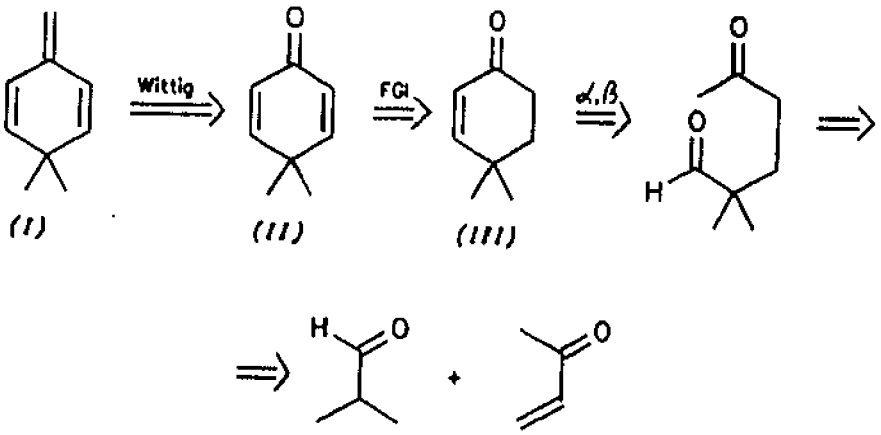



SCHÉMA 11.4.2

**Syntéza:**

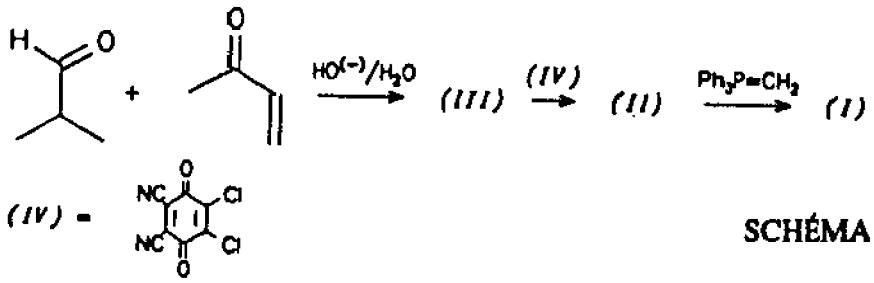



SCHÉMA 11.4.3

Dielsovy–Alderovy reakce (dienové syntézy) spočívají v 1,4-adici alkenické nebo acetylenické sloučeniny (dienofilu) na konjugovanmý dien za tvorby 6členného hydroaromatického kruhu:

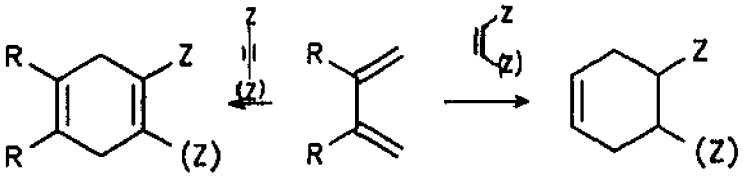



SCHÉMA 11.4.4

Jsou to pericyklické (4 + 2)-cykloadiční reakce, které probíhají přes cyklický tranzitní stav součinným mechanismem, tzn. edukty přecházejí na produkt v jednom stupni bez tvorby reakčních intermediátů (iontů, radikálů). Reakční podmínky adicí závisí na struktuře obou reagujících složek. Proto se reakční teplota pohybuje v rozmezí −10 až 300 °C, popř. se používají katalyzátory (Lewisovy kyseliny). Velmi reaktivní jsou cyklické dieny (cyklopentadien, 1,3-cyklohexadien, furan), protože v jejich molekulách jsou dvojné vazby fixovány do konformace příhodné pro (4 + 2)-cykloadici. Alkylové, alkoxylové, obecně elektrondonorové substituenty na uhlících $C_2$, resp. $C_2$, $C_3$ zvyšují reaktivitu acyklických dienů, zatímco substituce v koncové poloze dvojné vazby reaktivitu snižuje; proto např. reaktivita dienů klesá v pořadí

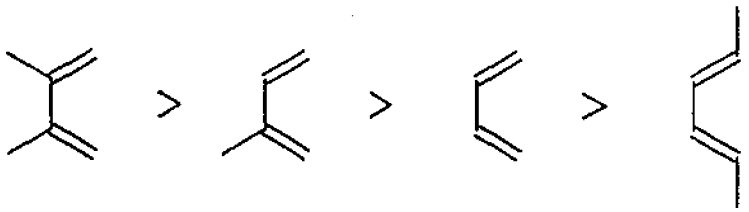


SCHÉMA 11.4.5

Nejreaktivnějšími dienofily jsou sloučeniny, které mají násobnou vazbu konjugovanou s elektronakceptorovou skupinou, jako např. α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny - aldehydy, estery, kyseliny a jejich nitrily, nitroalkeny atd. (Z = CH=O, $COCH_3$, COOH, COOEt, CN, $NO_2$ ...). Jako dienofily lze použít také trifenylvinylfosfoniové bromidy. Jejich cykloadicí s dieny vznikají z relativně jednoduchých symetrických molekul sloučeniny jinými postupy obtížně syntetizovatelné:

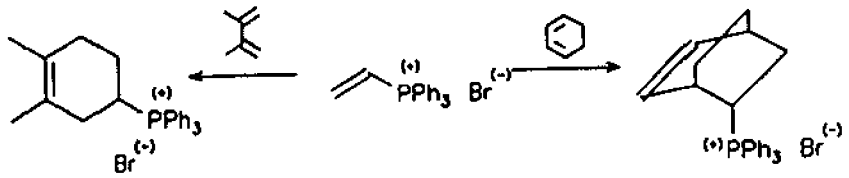
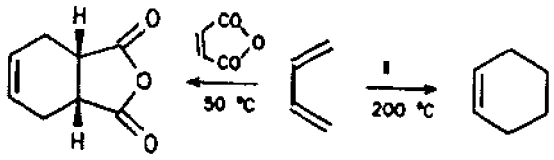


SCHÉMA 11.4.6

Aktivace dvojné vazby v dienofilu není podmínkou nutnou. Samotný ethylen reaguje rovněž s 1,3-butadienem, ovšem za tlaku a při teplotách 200 °C; naproti tomu reakce s maleinanhydridem probíhá už v benzenovém roztoku při teplotě 50 °C a téměř kvantitativním výtěžkem anhydridu kyseliny 1,2,3,6-tetrahydroftalové *(IV)*. Lze konstatovat, že čím větší je rozdíl v polaritě mezi elektronově bohatým dienem a elektronově deficitním dienofilem, tím snadněji reakce probíhá:



*(IV)*

SCHÉMA 11.4.7

Dielsovy–Alderovy reakce jsou snad nejdůležitější cykloadiční reakce vůbec, protože probíhají stereospecificky, stereoselektivně a regioselektivně; v jednom reakčním stupni se vytvářejí dvě vazby C–C a ve vznikající molekule se zvyšuje počet kruhů, počet center chirality, popř. počet funkčních skupin.

*Příklad:* Cykloadice propenalu *(V)* a bicyklického dienu *(VI)* má všechny uvedené příznaky dienové syntézy.

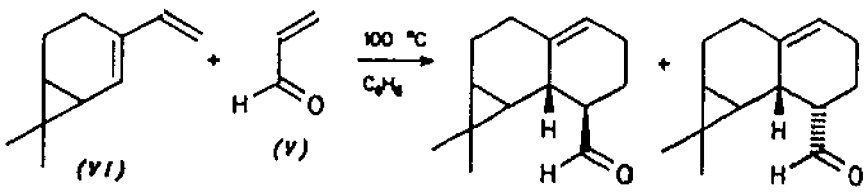



SCHÉMA 11.4.8

Dielsovy–Alderovy reakce jsou tak vhodné reakce, že je výhodné využívat jejich předností všude, kde se naskytne příležitost. Je proto logické, že antiteze cílových molekul, na první pohled třeba i složitých, ve kterých lze identifikovat cyklohexenový kruh a elektronakceptorovou skupinu ve správné relativní poloze nebo lze k tomuto seskupení dospět potřebnými transformacemi, směřuje k aplikaci retrodienové transformace, resp. ve směru syntézy k využití Dielsovy–Alderovy reakce.

*Příklad:* Návrh syntézy bicyklického etheru *(VII)*, který se postupnými transformacemi převede až na anhydrid *(VIII)*, produkt (4 + 2)-cykloadiční reakce isoprenu s maleinanhydridem.

**Analýza:**

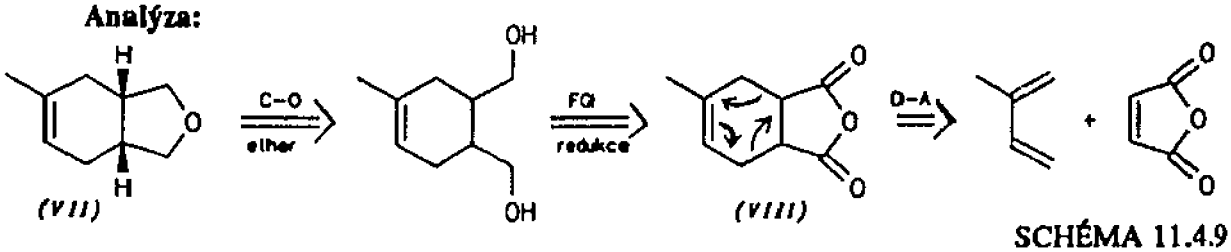



SCHÉMA 11.4.9

**Syntéza:**

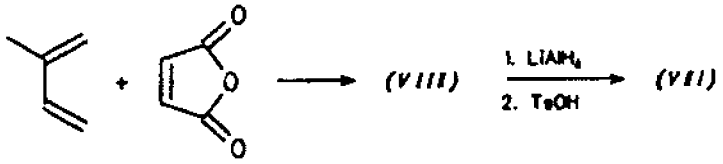



SCHÉMA 11.4.10

K posouzení správné polohy elektronakceptorového substituentu na cyklohexenovém kruhu v cílové molekule pro možnost aplikace retro-Dielsovy–Alderovy transformace je nutné znát regioselektivitu cykloadice, tj. orientaci obou nesymetrických eduktů - dienu a dienofilu - při tvorbě tranzitního stavu. Pro účely organické syntézy lze u většiny (4 + 2)-cykloadicí (nikoli u všech) vycházet z přirozené polarity eduktů a vytvářet vznikající vazby C–C mezi nejvíce elektrofilním uhlíkem dienofilu a nejvíce nukleofilním uhlíkem dienu. Podle tohoto přístupu lze odhadnout správnou strukturu "1,2-disubstituovaného" cyklohexenu *(IX)* vznikajícího při reakci 1,3-pentadienu ("1-substituovaného dienu") s methylvinylketonem:

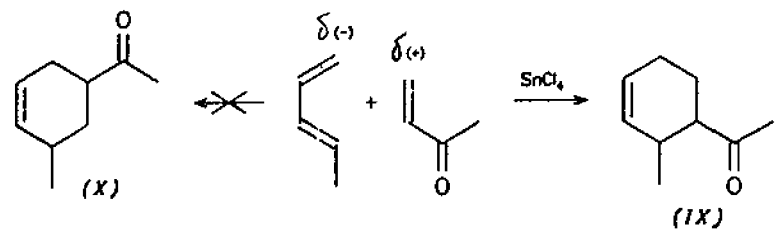



SCHÉMA 11.4.11

a zcela analogicky lze odhadnout strukturu "1,4-disubstituovaného" cyklohexenu *(XI)*, který vzniká při reakci isoprenu ("2-substituovaného butadienu") s methylvinylketonem:

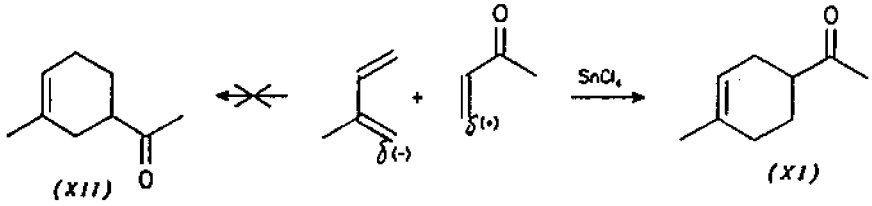



SCHÉMA 11.4.12

Lze tedy konstatovat, že při Dielsových–Alderových reakcích nevznikají "1,3-disubstituované" cyklohexeny, v uvedených případech ketony *(X)* a *(XII)*.

Stojíme-li před úkolem syntetizovat 1,3-disubstituovaný cyklohexen, potom se musí zvolit alternativní antiteze; keton *(XII)* se posuzuje jako γ,δ-nenasycený keton, a tak lze ve směru syntézy aplikovat 3,3-sigmatropní přesmyk. Proto se při transformaci ketonu *(XII)* dospěje k dihydropyranovému derivátu *(XIII)* a další jeho transformací se získá methylvinylketon. V prvním stupni syntézy reaguje methylvinylketon současně jako dien i dienofil a poskytuje dihydropyranový derivát *(XIV)*. Ten je Wittigovou reakcí převáděn na dihydropyran *(XIII)*, který tepelně přesmykuje na cílovou molekulu *(XII)*.

**Analýza:**

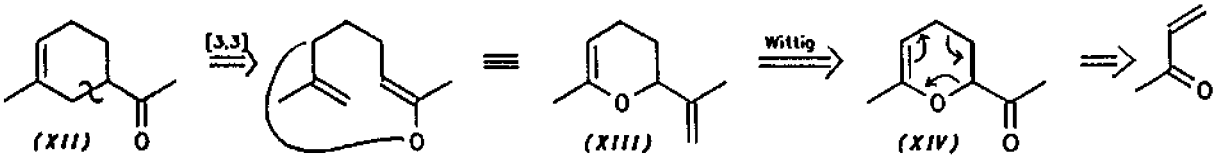



SCHÉMA 11.4.13

**Syntéza:**

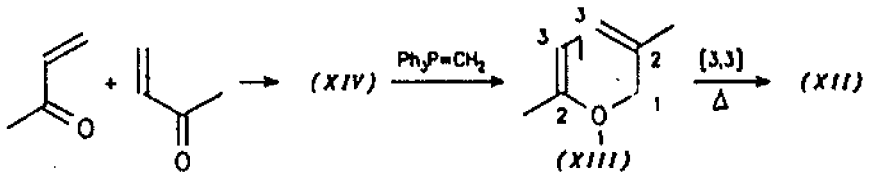


SCHÉMA 11.4.14

S uvedenými "empirickými" pravidly je rovněž v souladu regioselektivní průběh (4 + 2)-cykloadice 2-chlor-2-propenitrilu *(XV)* na 1-methoxy-4-methyl-1,3-cyklohexadien *(XVI)*. Reakčním produktem je bicyklooktenový derivát *(XVII)* s latentní karbonylovou skupinou, který lze hydrolýzou převést na odpovídající bicyklooktenon *(XVIII)*:

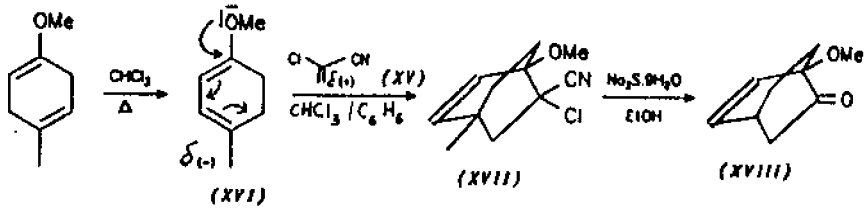


SCHÉMA 11.4.15

Adice *(XV)* je zároveň příkladem elegantní nepřímé cykloadice ketenu, který samotný - jako dienofil - s dieny nereaguje.

Skutečnost, že Dielsova-Alderova reakce probíhá součinným mechanismem přes cyklický tranzitní stav, se odráží také ve stereochemii reakčních produktů v tom smyslu, že konfigurace jak dienu, tak dienofilu zůstává zachována také v cykloaduktu. Reakce tedy probíhá stereospecificky, tj. stereochemie produktu je určena jen stereochemií eduktů, a nikoli snadností reakční cesty.

*Příklad:* Adice dimethylmaleinátu na 1,3-butadien, při níž vzniká *cis*-disubstituovaný cyklohexen *(XIX)*, demonstruje zachování konfigurace dienofilu.

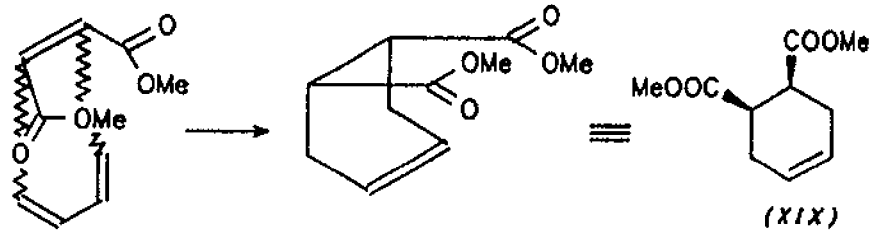


SCHÉMA 11.4.16

Příkladem ukazujícím zachování konfigurace dienu může být adice ethylenu na *trans,trans*-

2,4-hexadien, při níž vzniká *cis*-3,6-dimethylcyklohexen *(XX)*:

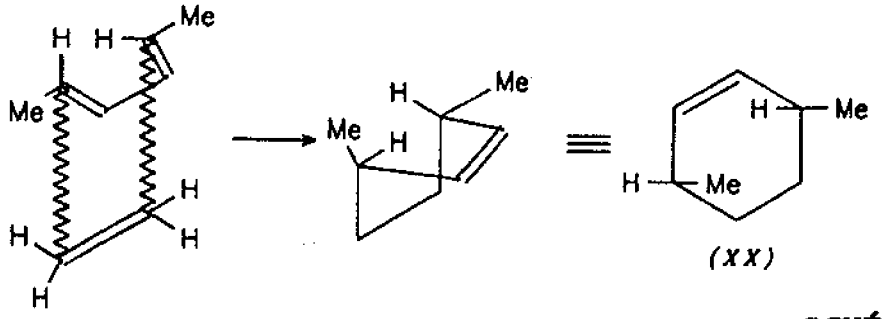



SCHÉMA 11.4.17

Proto musí být respektována konfigurace cyklohexenového kruhu už ve stadiu antiteze cílových molekul.

*Příklad:* Návrh syntézy diolu *(XXI)*; transformací FGI se dospěje k diesteru *(XXII)*, produktu (4 + 2)-cykloadice diethylfumarátu na isopren.

**Analýza:**

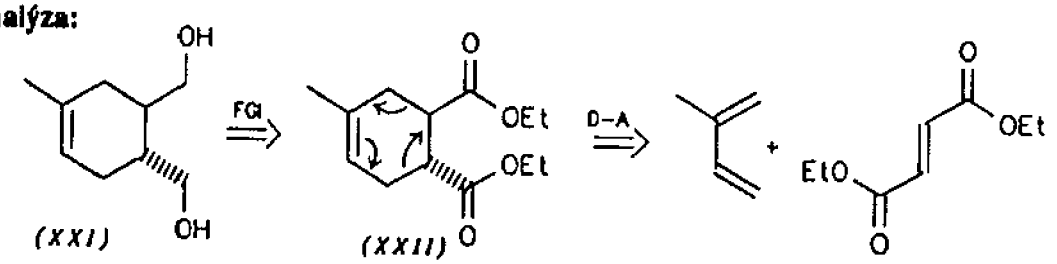



SCHÉMA 11.4.18

**Syntéza:**

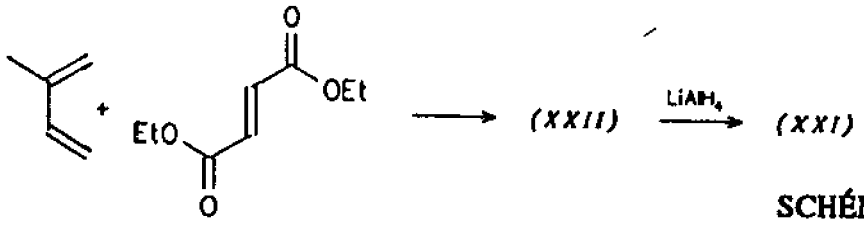



SCHÉMA 11.4.19

Při návrhu syntézy dimethylesteru 3,6-diaryl-1,4-cyklohexadien-1,2-dikarboxylové kyseliny *(XXIII)* je zase nutné respektovat konfiguraci 1,4-diaryl-1,3-butadienu *(XXIV)* [*trans,trans*-]. Reakční produkt může být oxidací vzduchem převeden na asymetricky substituované terfenyly.

**Analýza:**

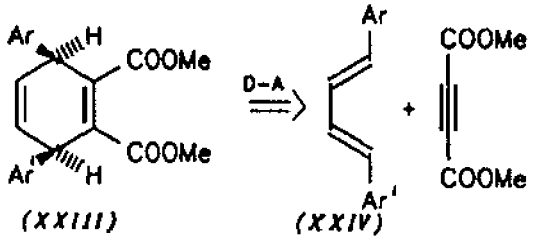



SCHÉMA 11.4.20

**Syntéza:**

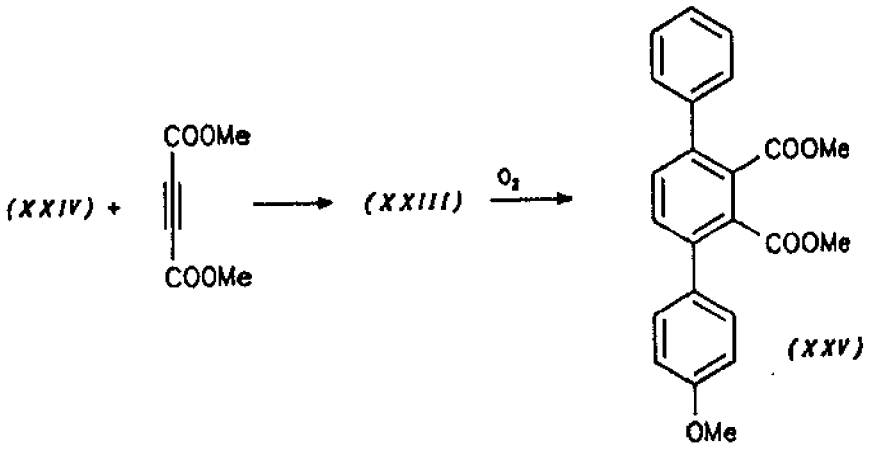



SCHÉMA 11.4.21

Ze vzájemné stereochemické orientace eduktů při (4 + 2)-cykloadici vyplývá další stereochemický aspekt reakce - stereoselektivita.

*Příklad:* Reakce maleinanhydridu s cyklopentadienem, uvádějící obě možnosti vzájemné orientace eduktů. V prvním případě se karbonylové skupiny dienofilu nacházejí na straně dvojné vazby tvořícího se cyklohexenového kruhu; v tomto uspořádání "přitahují" karbonylové skupiny dienové uspořádání a těmito sekundárními, nevazebnými interakcemi preferují *endo*-konfiguraci v tranzitním stavu. V konečném důsledku vedou ke vzniku převažujícího, termodynamicky méně stálého *endo*-produktu *(XXVI)*.

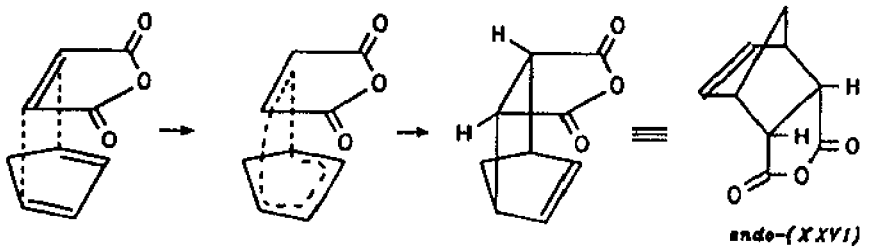
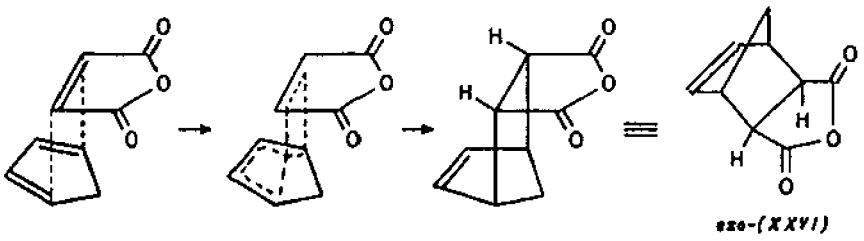



SCHÉMA 11.4.22

V případě opačné orientace obou eduktů nemůže ke zmíněným sekundárním interakcím docházet. Vznikající produkt *(XXVI)* má potom konfiguraci *exo*-. Ačkoliv je *exo*-produkt *(XXVI)* termodynamicky stálejší, vzniká při cykloadici v menším relativním zastoupení než produkt konfigurace *endo*-. Je však nutné si uvědomit, že Dielsovy–Alderovy reakce jsou rovnovážné reakce a *endo*-selektivitu lze očekávat za podmínek kineticky řízených reakcí; při vyšších teplotách a při reakční době dostatečné k dosažení rovnováhy může v reakční směsi převládat *exo*-produkt *(XXVI)*.



*exo-(XXVI)*

SCHÉMA 11.4.23

Rychlost dienové syntézy nezávisí jen na počtu a poloze $C_2$- a $C_3$-substituentů v molekule 1,3-butadienu, nýbrž i na konfiguraci dienu. Např. značně menší reaktivity *trans*-1,3-pentadienu ve srovnání s *cis*-izomerem při cykloadici s maleinanhydridem lze využít i k jejich preparativnímu rozdělení:

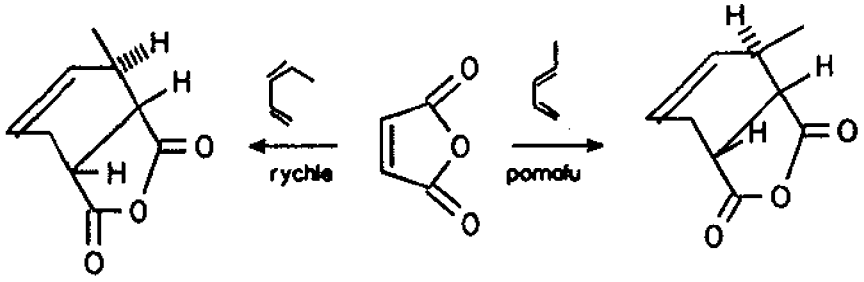
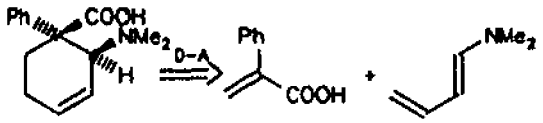



SCHÉMA 11.4.24

Také *endo*-selektivitu je nutné respektovat a cílevědomě využít jak při antitezi, tak při syntéze cílových molekul. Návrh syntézy aminokyseliny *(XXVII)* vyžaduje brát v úvahu všechny uvedené příznaky (4 + 2)-cykloadičních reakcí: stereospecifitu, stereoselektivitu i regioselektivitu. Antitezí cílové molekuly *(XXVII)* se dospěje k adici 2-fenyl-2-propenové kyseliny *(XXVIII)* na 1-dimethylamino-1,3-butadien *(XXIX)*. Regioselektivita adice odpovídá požadované struktuře *(XXVII)* a k zajištění *cis*-konfigurace skupin COOH a $NMe_2$ na uhlících $C_1$ a $C_2$ je nutné, vzhledem k *endo*-struktuře tranzitního stavu, použít pro reakci *trans*-enamin *(XXIX)*, který se připraví z krotonaldehydu a dimethylaminu.

**Analýza:**




*(XXVII)* *(XXVIII)* *(XXIX)*

SCHÉMA 11.4.25

**Syntéza:**

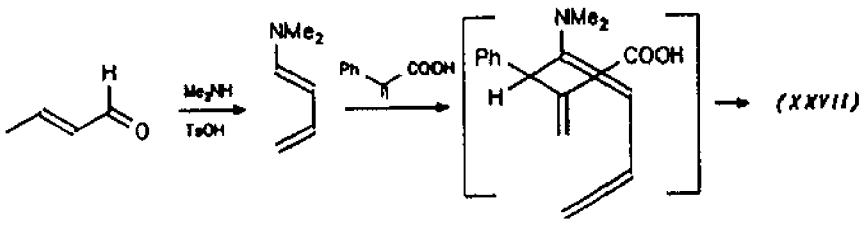



SCHÉMA 11.4.26

Několik dalších příkladů dokumentuje výhody Dielsových–Alderových reakcí, jejichž aplikací se syntézy značně zjednoduší.

Příprava diketonu *(XXX)* se může zdát na první pohled složitá. Jakmile se při její antitezi rozpojí cyklobutanový kruh, získá se nová cílová molekula *(XXXI)*, která je produktem Dielsovy–Alderovy reakce 1,4-benzochinonu a cyklopentadienu. Syntézu diketonu *(XXX)* lze tehdy uskutečnit ve dvou reakčních stupních, ve druhém stupni se provádí intramolekulární (2 + 2)-fotocykloadice.

**Analýza:**

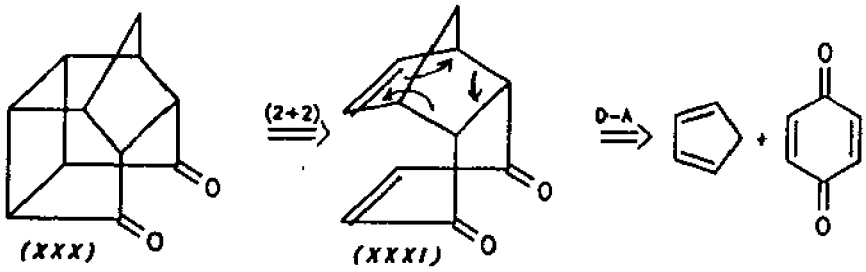



SCHÉMA 11.4.27

**Syntéza:**

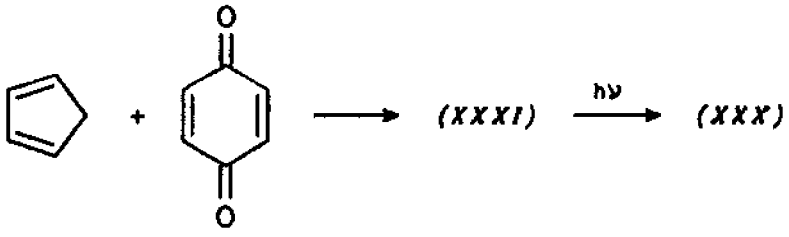
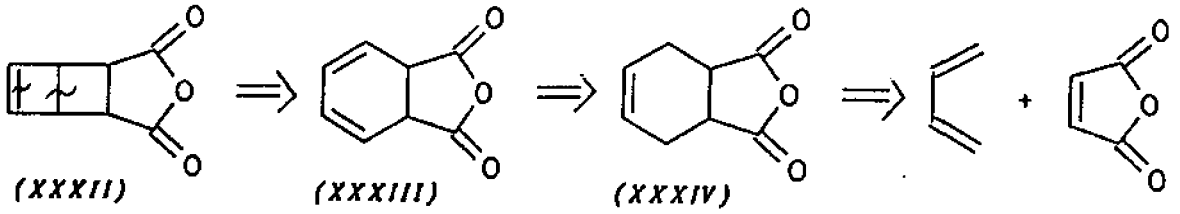



SCHÉMA 11.4.28

Při jedné ze syntéz Dewarova benzenu se použil anhydrid bicyklohexendikarboxylové kyseliny *(XXXII)*. Rozpojením cyklobutenového kruhu se při antitezi *(XXXII)* získá anhydrid cyklohexadiendikarboxylové kyseliny *(XXXIII)*. Transformací FGI, která následuje, se převede problém syntézy až na reakci 1,3-butadienu s maleinanhydridem, poskytující anhydrid cyklohexendikarboxylové kyseliny *(XXXIV)*.

**Analýza:**



*(XXXII)* *(XXXIII)* *(XXXIV)*

SCHÉMA 11.4.29

**Syntéza:**

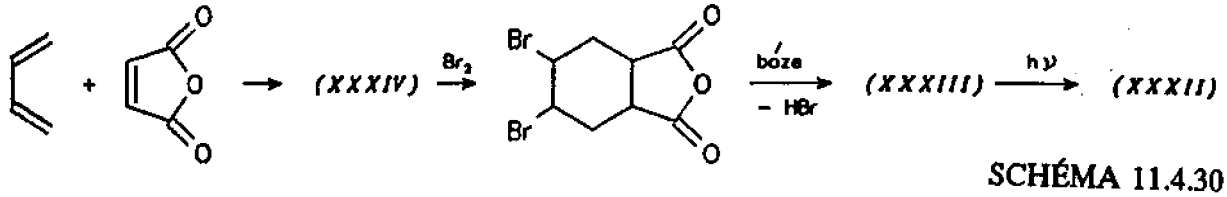


SCHÉMA 11.4.30

Jako dienofily mohou být použity také sloučeniny s násobnou vazbou mezi heteroatomy. Velmi reaktivní je např. diethylazodikarboxylát *(XXXV)*; reakcí s cyklopentadienem poskytuje adukt *(XXXVI)*, který byl postupně převeden až na bicyklo[2,1,0]pentan *(XXXVII)*. V posledním stupni syntézy dochází k extruzi molekuly dusíku za současného vzniku 3- i 4členného kruhu:

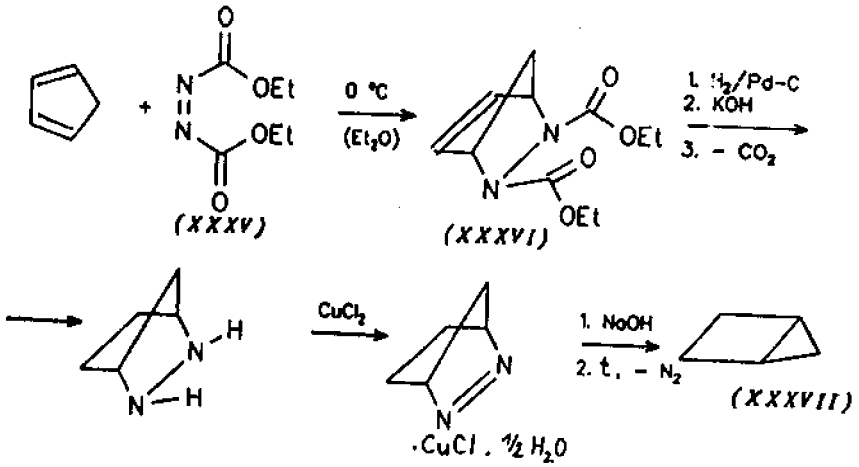


SCHÉMA 11.4.31

Rovnovážný charakter dienových syntéz se projevuje v tom smyslu, že při vyšších teplotách se adukt rozkládá zpět na dien a dienofil, např. dicyklopentadien se rozkládá na monomerní formu už při teplotě bodu varu (170 °C). Tyto tzv. retro-Dielsovy–Alderovy reakce lze cílevědomě využít k syntéze sloučenin jinými cestami obtížně dostupných, např. 3-bromfuranu *(XXXVIII)*, který je na rozdíl od 2-bromfuranu nedostupný bromací furanu. Stěžejním stupněm syntézy je adice bromu na anhydrid *(XXXIX)* - produkt dienové adice furanu s maleinanhydridem - následovaný dehydrobromací. Tou se získá anhydrid *(XL)* - formálně cykloadukt 3-bromfuranu s maleinanhydridem -, který se tepelně rozkládá na výchozí složky, ze kterých

nevznikl: dien (3-bromfuran) a dienofil (maleinanhydrid):

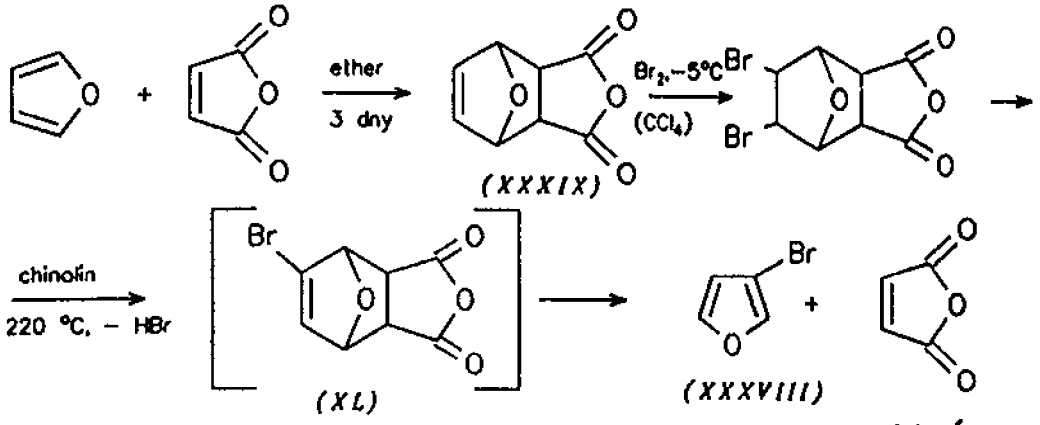



SCHÉMA 11.4.32

Také syntéza dimethyl-3,4-furandikarboxylátu *(XLI)* je založena na vtipném spojení Dielsovy–Alderovy reakce a její retro-verze. Cykloadicí furanu s dimethylacetylendikarboxylátem se získá oxabicyklooktandikarboxylát *(XLII)*, který se selektivní hydrogenací elektronově bohatší dvojné vazby přemění na dikarboxylát *(XLIII)* - formálně produkt cykloadice ethylenu s furandikarboxylátem *(XLI)*. Na tyto složky se také diester *(XLIII)* tepelně rozkládá:

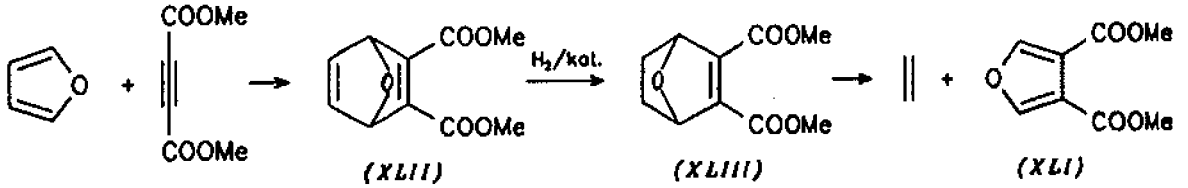



SCHÉMA 11.4.33

Redukce derivátů aromatických uhlovodíků, zejména benzenu a naftalenu, umožňují připravit celou řadu různě substituovaných derivátů cyklohexanu, protože substituenty lze zavádět do potřebných poloh před redukcí, už na aromatickém jádře, pomocí řady elektrofilních substitučních reakcí. Synteticky se využívá úplné, ale zejména částečné redukce aromatického jádra.

Úplná redukce derivátů benzenu se provádí hydrogenací za tlaku a v přítomnosti katalyzátorů. Je proto výhodnější pro technologické procesy než pro laboratorní syntézy.

Antiteze cílových molekul cyklohexanových derivátů začíná zpravidla traksformací FGA, kterou se převedou na deriváty benzenu, a ty se dále transformují s ohledem na zákonitosti elektrofilních substitučních reakcí.

*Příklad:* Návrh syntézy 4-terc.butylcyklohexanonu *(XLIV)*, používaného pro konformační studie. Transformací FGA se převede na 4-terc.butylfenol *(XLV)*, který je snadno dostupný Friedelovou–Craftsovou alkylací fenolu.

**Analýza:**

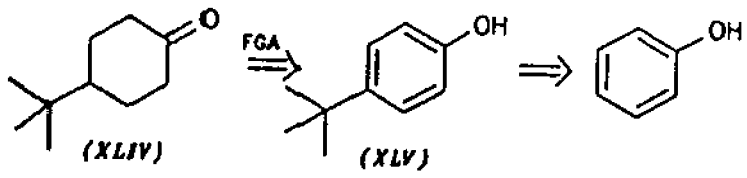



SCHÉMA 11.4.34

**Syntéza:**

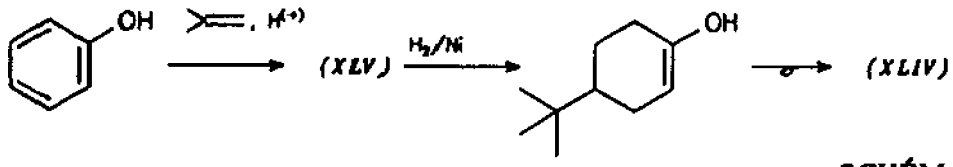



SCHÉMA 11.4.35

Jiný příklad úplné redukce benzenového jádra byl uveden u syntézy 1,6-difunkčních sloučenin.

V některých případech lze provést účelně částečnou katalytickou hydrogenaci aromátů; z resorcinolu se tak získá dienolát 1,3-cyklohexandionu *(XLVI)*, jehož methylací se připraví 2-methyl-1,3-cyklohexandion *(XLVII)*, který se používá při syntéze steroidů:

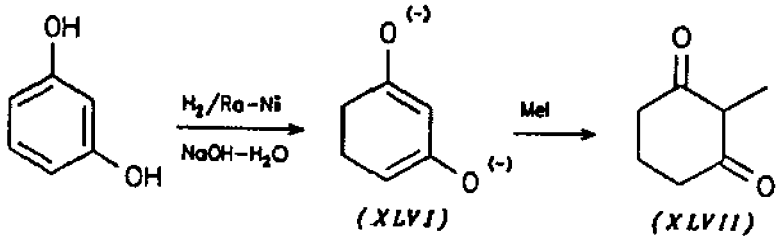



SCHÉMA 11.4.36

Elektronově bohatší aromatická jádra se redukují snadněji. Tuto skutečnost lze využít např. k přeměně 2-naftolu na 2-tetralon:

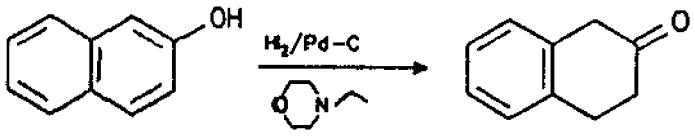



SCHÉMA 11.4.37

Synteticky významná je tzv. Birchova částečná redukce aromatických sloučenin, která se provádí účinkem sodíku v kapalném amoniaku nebo účinkem lithia v ethylaminu a v přítomnosti donorů protonu (terc.butylakoholu). Dochází při ní k "dvouelektronové" redukci benzenu za vzniku dianiontu, který protonací přechází na 1,4-cyklohexadien.

Při plánování syntézy je nutné znát rozdíl v redukci alkoxybenzenů a

alkylbenzoátů. Elektrondonorové substituenty odpuzují elektrony, a proto např. alkoxybenzeny přecházejí při redukci na odpovídající vinylethery (1-alkoxy-1,4-cyklohexadieny), sloučeniny s latentní karbonylovou skupinou:

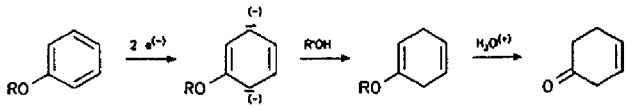


SCHÉMA 11.4.38

Při návrhu syntézy 3,3-dimethylcyklohexanonu *(XLVIII)* lze zmíněnou reakci využít. Antitezí molekuly se postupně dospěje přes cyklohexenon *(XLIX)* a vinylether *(L)* až k 3-methylanisolu *(LI)*. Ve směru syntézy dochází během hydrolýzy vinyletheru současně k přesunu dvojné vazby a ke vzniku 3-methyl-2-cyklohexenonu *(XLIX)*, který konjugovanou adicí methyllithia přechází na cílovou molekulu *(XLVIII)*.

**Analýza:**

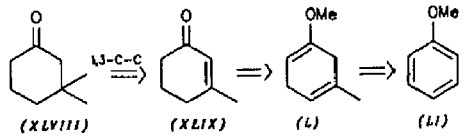


SCHÉMA 11.4.39

**Syntéza:**

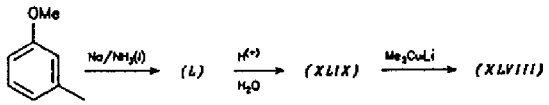


SCHÉMA 11.4.40

Elektronakceptorové substituenty přitahují elektrony, a proto např. alkylbenzoáty přecházejí při redukci na 2,5-cyklohexadienkarboxyláty:

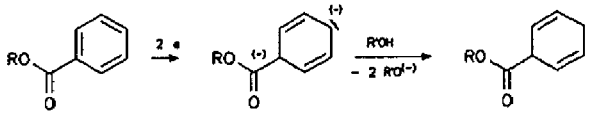
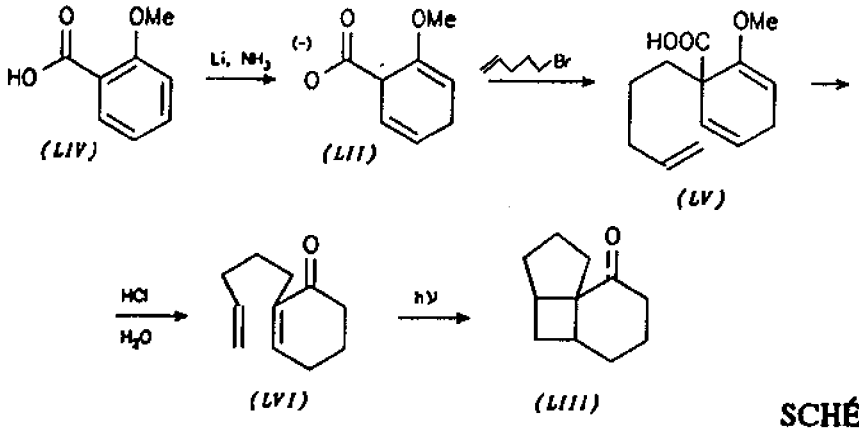


SCHÉMA 11.4.41

Tohoto průběhu redukce bylo cílevědomě využito k přípravě reagentu *(LII)*, potřebného pro syntézu tricyklického ketonu *(LIII)*. Redukcí 2-methoxybenzoové kyseliny *(LIV)* vzniká potřebný reagent *(LII)* ve formě karbaniontu, který lze přímo alkylovat a vzniklý produkt *(LV)* hydrolýzou převést na cyklohexenon *(LVI)*, který intramolekulární fotocykloadicí přechází na tricyklický keton *(LIII)*:




*(LIV)* *(LII)* *(LV)* *(LVI)* *(LIII)*

SCHÉMA 11.4.42

Selektivními redukcemi naftalenu a jejich kombinacemi lze připravit celou řadu různě hydrogenovaných produktů naftalenu, které jsou cennými meziprodukty v organické syntéze:

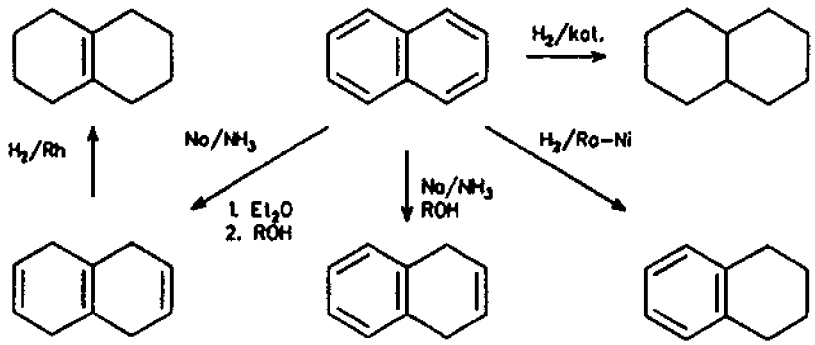



SCHÉMA 11.4.43

## 11.5 HETEROCYKLICKÉ SLOUČENINY

Naprostá většina syntéz heterocyklických sloučenin spočívá na cykloadičních reakcích a na substitučních nebo kondenzačních reakcích O-, S-, N-nukleofilů s různými typy difunkčních sloučenin.

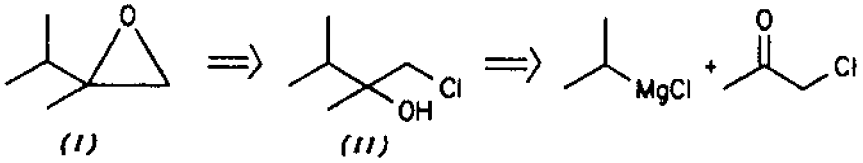
1,2-Difunkční až 1,6-difunkční sloučeniny, jejichž obecné postupy syntézy byly probrány v předcházejících částech kap. 11, jsou používány jako výchozí sloučeniny

pro syntézu 3- až 7členných heterocyklů. Struktura difunkčních sloučenin se obráží ve struktuře i klasifikaci heterocyklů. Nejdelší uhlíkový řetězec v heterocyklické sloučenině indikuje délku 1,*n*-difunkčního prekurzoru a počet násobných vazeb v heterocyklu její oxidační stupeň. 1,2-Heterocykly se tedy připravují z 1,2-difunkčních sloučenin (alkenů, *vic*-dihalogenderivátů 1,2-diketonů), 1,3-heterocykly z 1,3-difunkčních sloučenin (1,3-dibromalkanů, 1,3-dioxosloučenin) atd. Syntéza 1,4-(5členných) a 1,5- (6členných) heterocyklů je natolik termodynamicky preferována, že k cyklizaci dochází už za reakčních podmínek v přítomnosti kyselých katalyzátorů nebo oxidačních činidel.

Tab. 11.5.1 uvádí základní skelety některých typů 1,*n*-heterocyklů. Z uvedených strukturních charakteristik jednotlivých typů heterocyklů se vychází také při návrhu jejich syntézy.

Cílové molekuly oxiranů se mohou při antitezi převést rozpojením vazby C–O na *vic*-halogenhydriny. U 2-isopropyl-2-methyloxiranu *(I)* se tak získá *vic*-halogenhydrin *(II)*, který lze připravit Grignardovou reakcí s chloracetonem a který reaguje na oxiran účinkem alkálií.

**Analýza:**




*(I)* *(II)*

SCHÉMA 11.5.1

**Syntéza:**

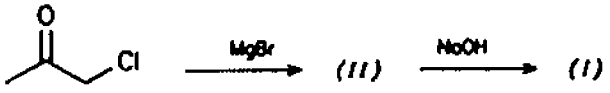
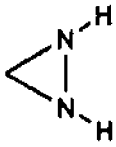



SCHÉMA 11.5.2

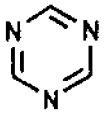
Alternativní antitezí, založenou na současném rozpojení obou vazeb C–O v molekulách epoxidů, se dospěje k epoxidaci dvojné vazby. Jde vlastně o adici syntonu "O" na dostatečně "nukleofilní" dvojnou vazbu (aktivovanou elektrondonorovými substituenty), která se provádí účinkem peroxykyselin. Epoxidace alkenů je stereospecifickou (2 + 1)-*cis*-cykloadicí a tato skutečnost se musí obrážet při antitezi cílových molekul. Proto se při návrhu syntézy oxiranu *(III)* uvedenou transformací dospěje k epoxidaci *trans*-alkenu *(IV)*.

*Tab. 11.5.1. Vybrané základní skelety hlavních typů 1, n-heterocyklů*

**1,1-Heterocykly**



diaziridin

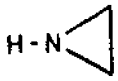


s-triazin

**1,2-Heterocykly**



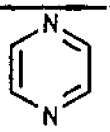
oxiran



aziridin



imidazol



pyrazin



thiazol



oxazol

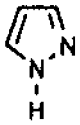
**1,3-Heterocykly**



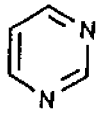
oxetan



azetidin



pyrazol



pyrimidin

**1,4-Heterocykly**



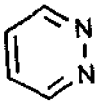
furan



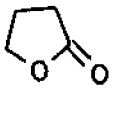
thiofen



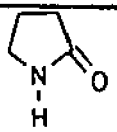
pyrrol



pyridazin

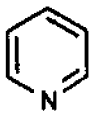


γ-lakton

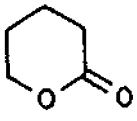


γ-laktam

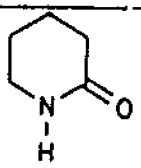
**1,5-Heterocykly**



pyridin



δ-lakton



δ-laktam

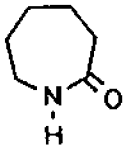
**1,6-Heterocykly**



azepin

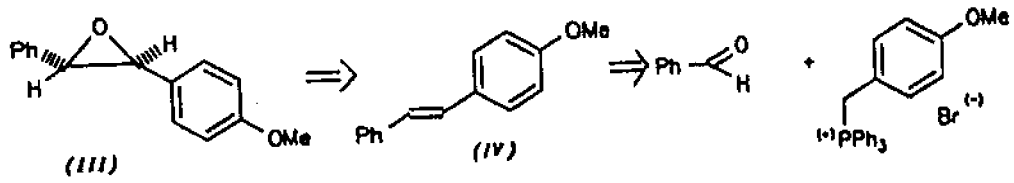


oxepan



ε-laktam

**Analýza:**



*(III)* *(IV)*

SCHÉMA 11.5.3

**Syntéza:**

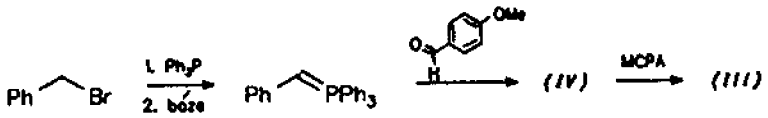


SCHÉMA 11.5.4

Pro epoxidaci "elektronově chudé" elektrofilní dvojné vazby v α,β-nenasycených karbonylových sloučeninách zpravidla nelze použít peroxykyseliny. Nukleofilním epoxidačním reagentem je pro tento účel peroxid vodíku v alkalickém prostředí:

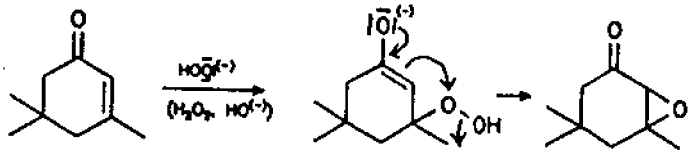
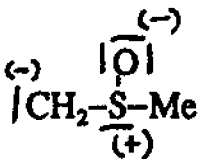
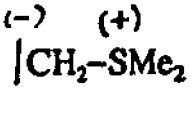


SCHÉMA 11.5.5

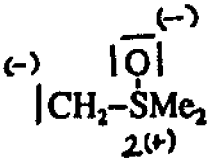
Rozpojí-li se při antitezi v molekule oxiranu současně vazba C–O a C–C, dospěje se k adici "nukleofilního" karbenu na karbonylovou skupinu aldehydů a ketonů. Reagenty takových nukleofilních methylenů "$CH_2$" jsou sulfoniové ylidy *(V)* až *(VII)*.



*(V)*



*(VI)*



*(VII)*

Rozdílná reaktivita S-ylidů a P-ylidů je vysvětlována tak, že vazba S–O je slabší než vazba PO a sirné sloučeniny jsou stabilnější v nižších oxidačních stupních ve srovnání se sloučeninami fosforu.

Rozdílná reaktivita S-ylidů *(V)* až *(VII)* se projevuje v regioselektivitě jejich reakcí s α,β-nenasycenými aldehydy a ketony. Méně stabilní a více reaktivní ylidy

*(V)* a *(VI)* s nimi reagují za vzniku oxiranů (reakce je řízena kineticky). Ylid *(VII)* je stabilnější a jeho adice na α,β-nenasycené sloučeniny je reverzibilní; proto při této termodynamicky řízené reakci dochází k adici na dvojnou vazbu C–C a ke vzniku cyklopropylketonů. Tak např. benzylidenaceton *(VIII)* reaguje s dimethylsulfoxidem v přítomnosti hydridu sodného za vzniku oxiranového derivátu *(IX)*, zatímco při reakci s dimethylsulfoniummethylidem *(VII)* vzniká 1-acetyl-2-fenylcyklopropan *(X)*:

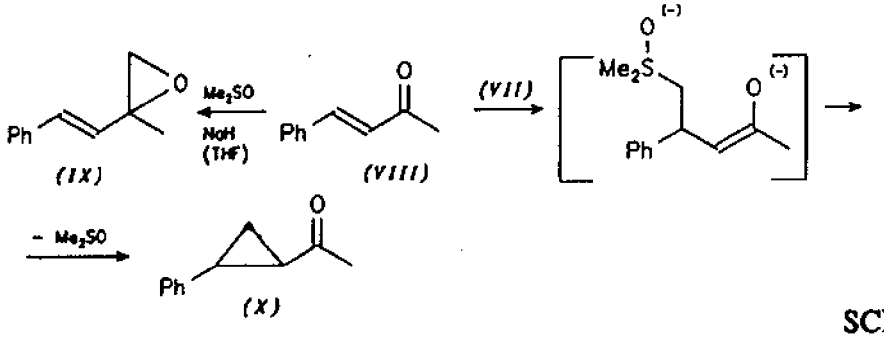



SCHÉMA 11.5.6

Také estery oxirankarboxylových kyselin, např. *(XI)*, lze při antitezi transformovat současným rozpojením vazby C–O a C–C. Dospěje se tak k adici alkoxykarbonylmethylenového syntonu "CH–COOR" na keton; reagenty uvedeného syntonu jsou estery α-halogenkyselin a reakce ve směru syntézy je označována jako *Darzensova reakce*.

**Analýza:**

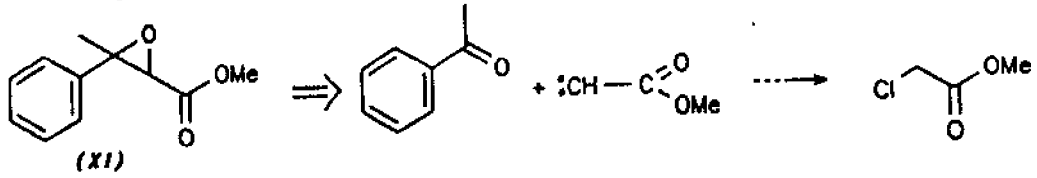



SCHÉMA 11.5.7

**Syntéza:**

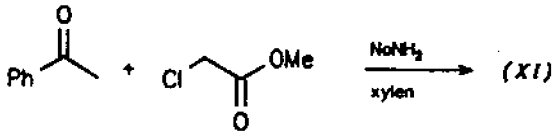



SCHÉMA 11.5.8

Molekuly oxetanů se při rozpojení vazby C–O převádějí na β-halogenalkanoly.

*Příklad:* Antitezí 3,3,4-trifluor-2,2-dimethyloxetanu *(XII)* se dospěje k terc. alkoholu *(XIII)*. Další, "iontovou" transformací *(VIII)* se postupně dospěje až k nukleofilní adici kyanidového iontu na chlortrifluorethylen. "Radikálová" transformace alkoholu *(XIII)* vede ke kratší a jednodušší syntéze - k fotochemicky iniciované adici 2-propanolu na chlortrifluorethylen. Intramolekulární

alkalická cyklizace β-halogenalkanolů probíhá relativně snadno u struktur, kde na α-uhlíku jso alkylové substituenty, které napomáhají "zamykat" oxetanový kruh. V opačném případě probíh cyklizace s malými výtěžky nebo vůbec neprobíhá.

**Analýza:**

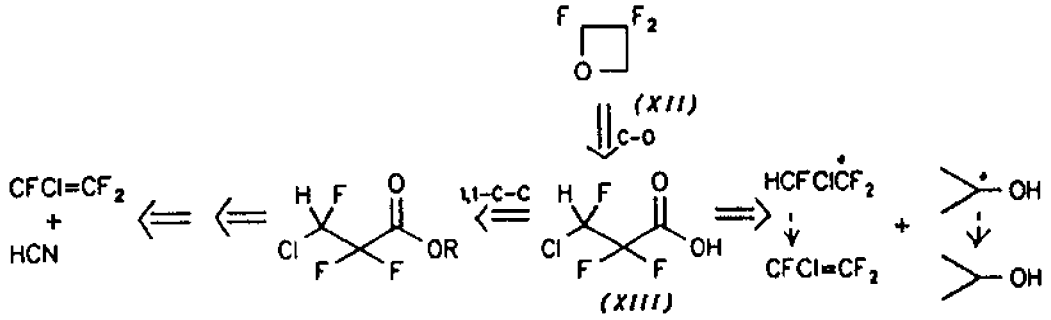



SCHÉMA 11.5.

**Syntéza:**

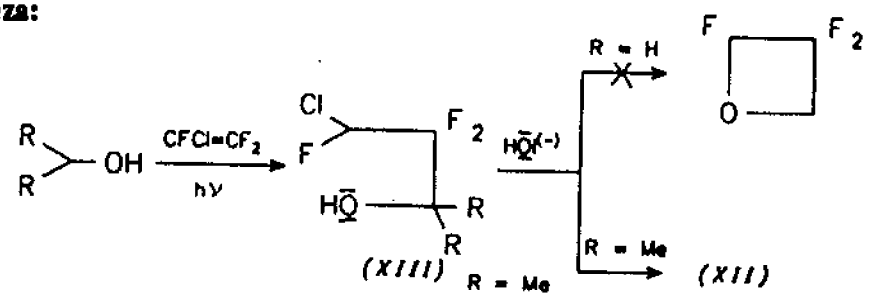



SCHÉMA 11.5.1(

Analogické cyklizaci podléhají rovněž tosyláty 1,3-diolů. Tosylát *(XIV)* lze připravi chemoselektivní tosylací stericky méně bráněné hydroxylové skupiny v molekule *cis*-2-hydroxy methylcyklopentanolu *(XV)*; působením báze dochází k cyklizaci a ke vzniku bicyklického oxetanu *(XVI)*:

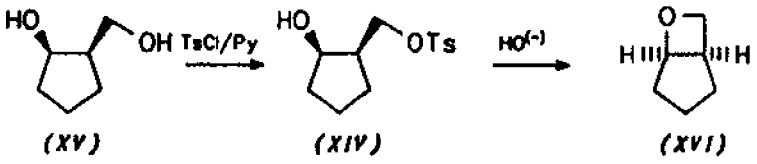



SCHÉMA 11.5.11

Diastereomerní *trans*-tosylát *(XVII)* nemůže cyklizovat a účinkem báze přechází na 5-hexenal *(XVIII)*:

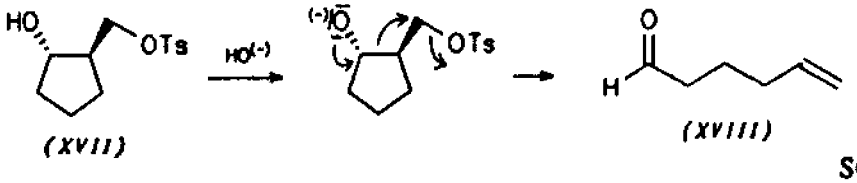



SCHÉMA 11.5.12

Alternativní transformací oxetanového kruhu spočívající v rozpojení protilehlých vazeb C–O a C–C se dospěje k cykloadici karbonylových sloučenin s alkeny:

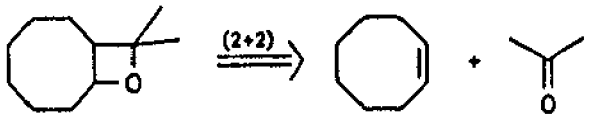



SCHÉMA 11.5.13

Tato tzv. *Paternova–Büchiho* reakce je (2 + 2)-fotocykloadiční reakcí karbonylových sloučenin v excitovaném n-$\pi^*$-stavu na alkeny v základním stavu. Skutečnost, že reakce probíhá přes biradikálový meziprodukt, se obráží v nižší regioselektivitě i stereoselektivitě.

*Příklad:* Cykloadice acetonu s alkylvinylethery.

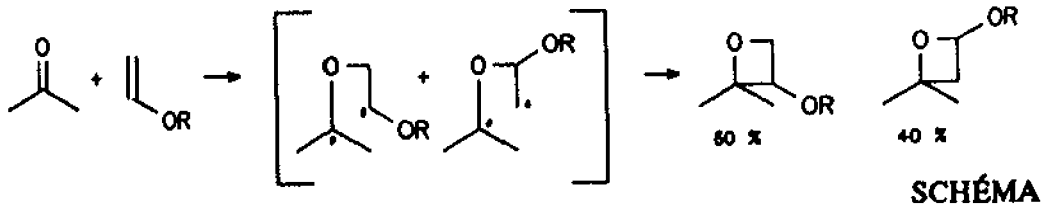



SCHÉMA 11.5.14

Oxetany jsou důležitými syntetickými intermediáty. Při tepelném rozkladu podléhají metatezi karbonyl–alken, při níž poskytují novou intramolekulární dvojici karbonyl–alken, ze které původně nevznikly. Tato reakce byla využita např. při syntéze (*E*)-6-nonenolu *(XIX)*.

Výchozí reakcí pro syntézu je fotoadice propanalu na 1,3-cyklohexadien (adice na cyklohexen neprobíhá) a získaný oxetan *(XX)* se hydrogenací převádí na nasycený bicyklický oxetan *(XXI)*, který zmíněnou metatezí přechází na 6-nonenal *(XXII)*, poskytující redukcí (*E*)-6-nonenol *(XIX)*:

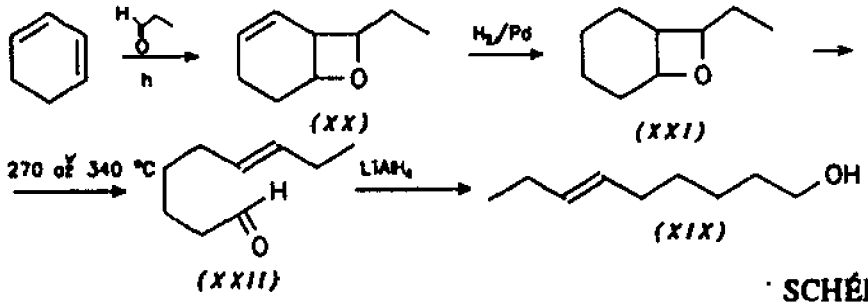



SCHÉMA 11.5.15

Deriváty azetidinu lze připravit intramolekulární cyklizací 3-halogenaminů nebo - v jednotlivých případech - cyklizací 1,3-alkandibromidů účinkem primárních aminů.

*Příklad:* Syntéza methyl-1-alkylazetidin-2-karboxylátu *(XXIII)*. Antitezí jeho molekuly se

dospěje k reakci alkylaminu s methyl-2,4-dibrombutanoátem *(XXIV)*, který se připraví bromací 4-butanolidu *(XXV)*.

**Analýza:**

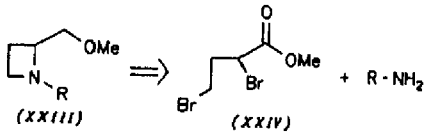



SCHÉMA 11.5.16

**Syntéza:**

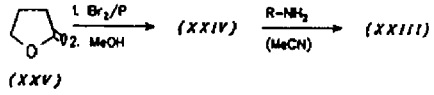



SCHÉMA 11.5.17

2-Azetidinony [β-laktamy *(XXVI)*] mohou být syntetizovány účinkem bází ($NaNH_2$, NaH) na N-substituované 3-bromalkanamidy *(XXVII)*. *exo*-Cyklická dvojná vazba karbonylové skupiny ve vznikajícím laktamu zvýhodňuje intramolekulární cyklizaci před α,β-eliminací, kterou vzniká amid α,β-nenasycené kyseliny *(XXVIII)*:

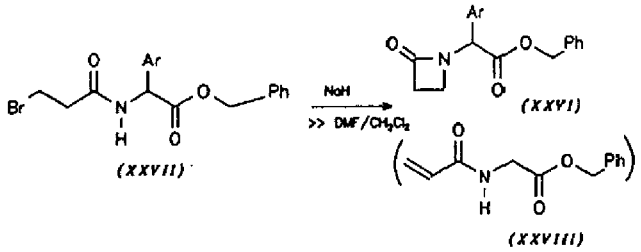



SCHÉMA 11.5.18

Z ostatních reakcí se pro syntézu β-laktamů používá tepelná (2 + 2)-cykloadiční reakce isokyanatosulfonylchloridu, např. na elektronově bohatší dvojnou vazbu v isoprenu. Reakce je vlastně nepřímou adicí heterokumulenu HN=C=O na dvojnou vazbu, protože adiční produkt *XXIX)*přechází hydrolýzou na β-laktam *(XXX)*:

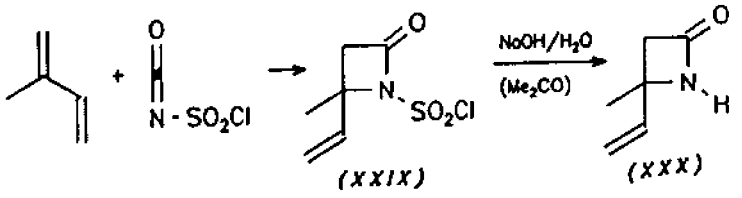



SCHÉMA 11.5.19

Praktický význam má rovněž přesmyk N-substituovaných N-chlor-1-aminocyklopropanolů, při kterém dochází k expanzi kruhu a ke vzniku N-substituovaných β-laktamů:

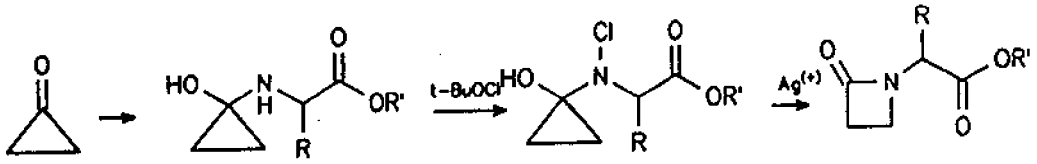



SCHÉMA 11.5.20

Tvorba 5členných kruhů je natolik kineticky i termodynamicky zvýhodněna, že i při syntéze 5členných heterocyklů lze použít všechny typy cyklizačních reakcí (alkylace, kondenzace a adice). Pyrrolidiny *(XXXI)* a thiolany *(XXXII)* jsou připravovány z 1,4-dibromalkanů účinkem amoniaku a primárních aminů nebo alkalických sulfidů, oxolany [tetrahydrofurany] *(XXXIII)* cyklodehydratací 1,4-butandiolů:

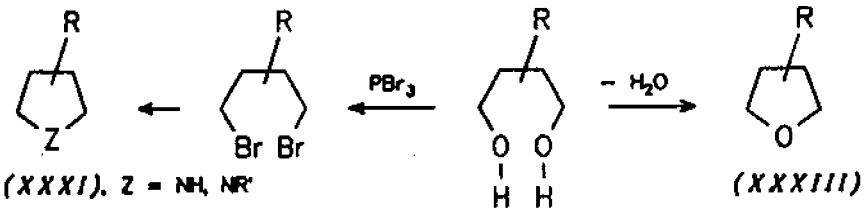



SCHÉMA 11.5.21

4-Hydroxy- a 4-merkaptokyseliny nemohou být ani izolovány, protože spontánně cyklizují na γ-laktony nebo γ-thiolaktony:

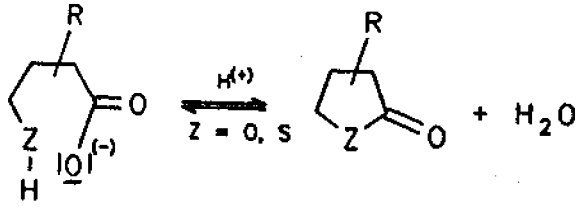



SCHÉMA 11.5.22

4-Aminokyseliny přecházejí na laktamy až při zahřátí:

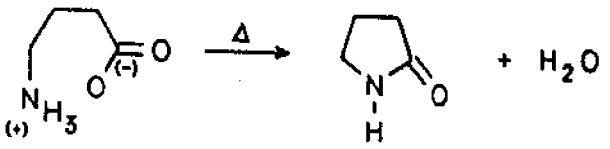


SCHÉMA 11.5.23

Při antitezi molekul 5členných heterocyklů se rozpojí obě vazby C–Z, identifikuje se elektrofilní uhlík, který se spojí s nukleofilním heteroatomem Z. Popsanou strategii lze aplikovat např. u syntézy 2,5-dihydrofuranu nebo 2,5-dihydrothiofenu.

**Analýza:**

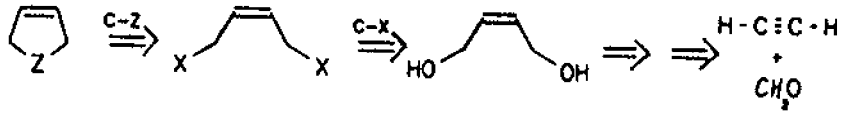


SCHÉMA 11.5.24

**Syntéza:**

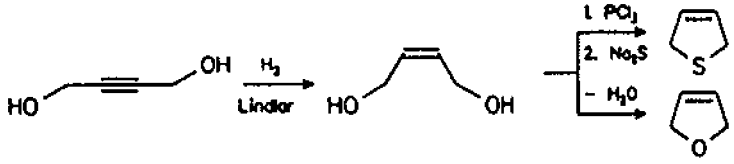
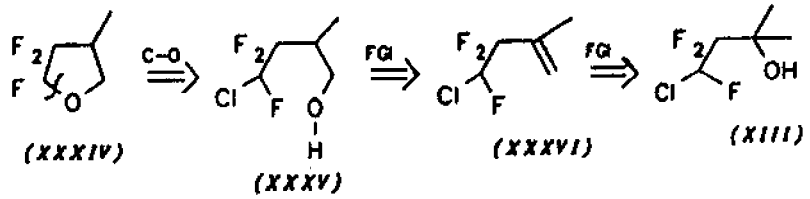


SCHÉMA 11.5.25

4-Halogenalkoholy poskytují v alkalickém prostředí intramolekulární Williamsonovou cyklizací rovněž deriváty tetrahydrofuranu.

*Příklad:* Antitezí molekuly 2,3,3-trifluor-4-methyltetrahydrofuranu *(XXXIV)* se dospěje přes meziprodukty - alkohol *(XXXV)* a alken *(XXXVI)* - až k izomernímu terc. alkoholu *(XIII)*. Ve směru syntézy se provádí přeměna terc. alkoholu na alkohol primární postupně dehydratací a následující hydroborací.

**Analýza:**



*(XXXIV)* *(XXXV)* *(XXXVI)* *(XIII)*

SCHÉMA 11.5.26

**Syntéza:**

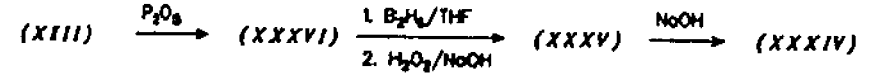



SCHÉMA 11.5.27

Kinetická podpora vzniku 5členných kruhů se obráží rovněž při přeměně N-chloraminů na deriváty pyrrolidinu. Tato tzv. *Hofmannova–Loeflerova–Freytagova reakce* se uskutečňuje záhřevem např. N-chlordibutylaminu *(XXXVI)* s minerální kyselinou nebo účinkem ultrafialového záření. Klíčovým stupněm reakce je intramolekulární 1,5-přenos vodíku v přechodně vzniklém N-kationtu-radikálu *(XXXVII)*, který vede ke tvorbě C-radikálu *(XXXVIII)* a probíhá přes 6členný tranzitní stav. C-Radikál poskytuje reakcí s dalším chloraminem 5-chloramoniový kation *(XXXIX)*, který po eliminaci vodíku přechází na hydrochlorid N-butylpyrrolidinu *(XL)*:

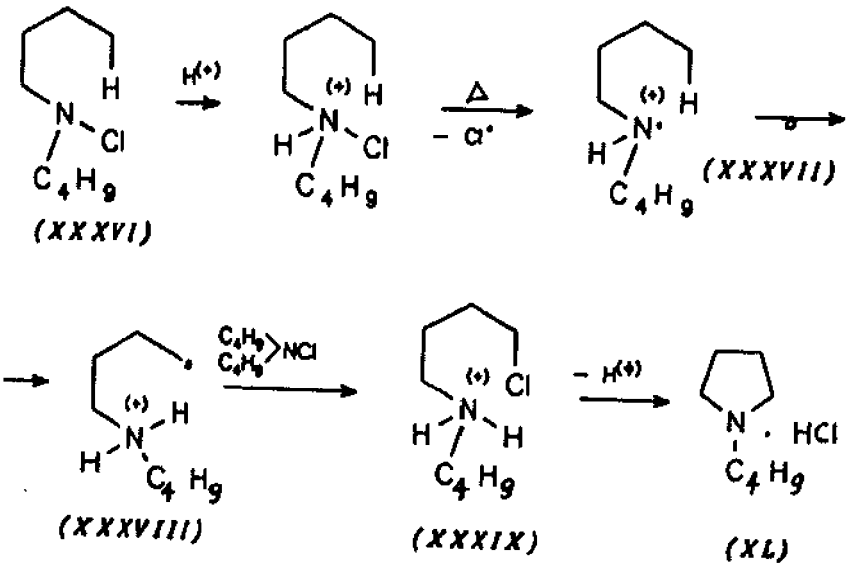



SCHÉMA 11.5.28

Reakce má preparativní význam a byla využita např. k syntéze polycyklických heterocyklů:

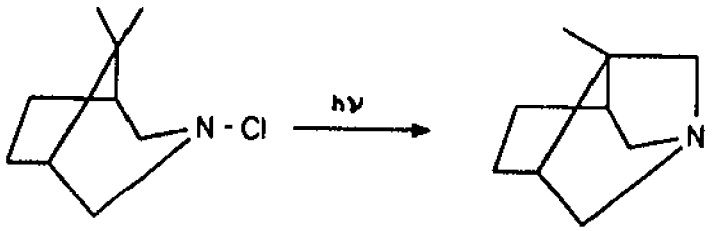


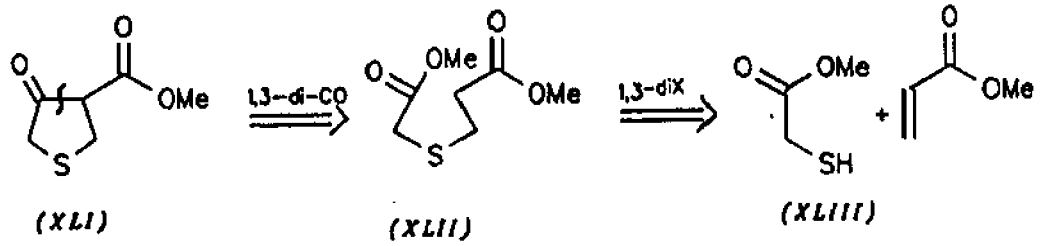

SCHÉMA 11.5.29

Ne vždy je výhodné při antitezi štěpit vazby C–heteroatom. V řadě případů se heterolytickým štěpením vazby C–C ve zbývající části molekuly dospěje k nové

cílové molekule, která dalšími transformacemi přechází na výhodné edukty.

*Příklad:* Návrh syntézy oxoesteru *(XLI)*; transformací "1,3-diCO" se získá diester *(XLII)*, který je produktem konjugované adice methylmerkaptoacetátu *(XLIII)* na methylakrylát.

**Analýza:**




*(XLI)* *(XLII)* *(XLIII)*

SCHÉMA 11.5.30

**Syntéza:**

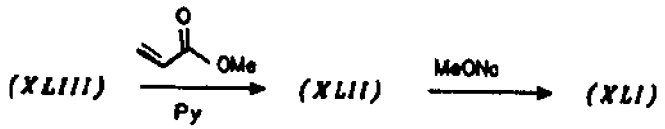
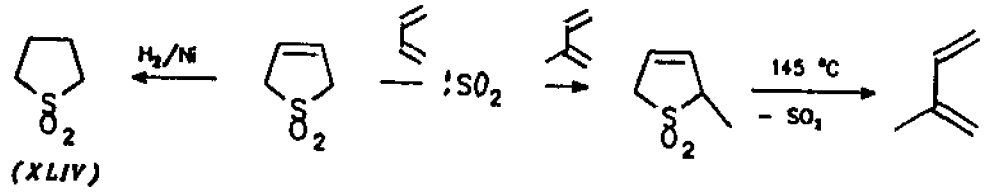



SCHÉMA 11.5.31

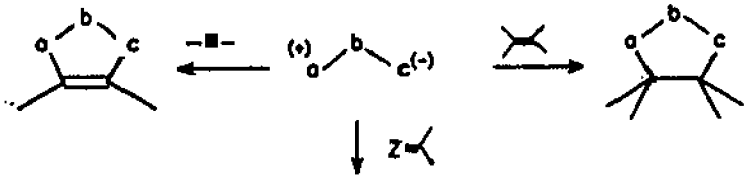
Z cykloadičních reakcí lze uvést tzv. cheletropní (4 + 1)-cykloadici oxidu siřičitého na 1,3-butadieny, která vede k cyklickým sulfonům. Reakce se využívá k čištění isoprenu nebo k syntéze sulfolanu *(XLIV)*, selektivního rozpouštědla v petrochemii:




*(XLIV)*

SCHÉMA 11.5.32

Velice široká škála různých typů 5členných heterocyklů se připravuje 1,3-dipolárními cykloadicemi. Dochází při nich k (3 + 2)-cykloadici 1,3-dipólů (sloučenin se 4 π-elektrony delokalizovanými na 3 atomech) na sloučeniny s násobnými vazbami (dipolarofily - alkeny, alkiny, aldehydy, ketony atd.). Průběh reakce vyjadřuje obecné schéma:



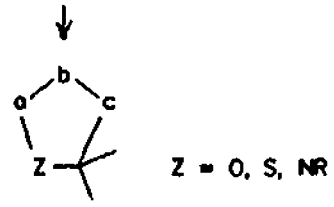
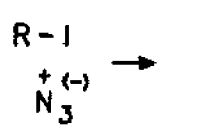
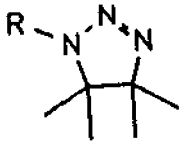
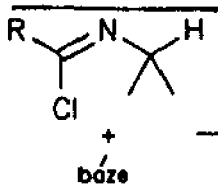
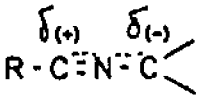
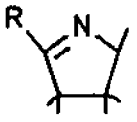
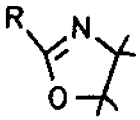
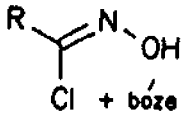
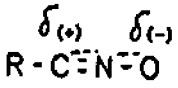
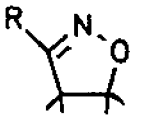
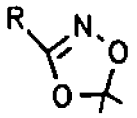
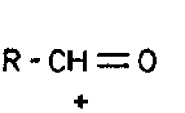
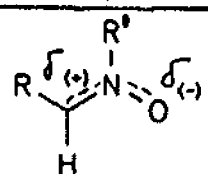
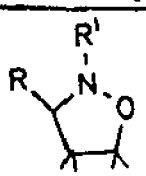



SCHÉMA 11.5.33

1,3-Dipóly se zpravidla připravují "in situ" z odpovídajících eduktů. Příklady několika 1,3-dipólů, výchozích eduktů, z nichž se připravují, a typů heterocyklů - adičních produktů, které 1,3-dipóly poskytují při adici s alkeny nebo ketony -, uvádí tab. 11.5.2.

*Tab. 11.5.2. Příklady syntéz 5členných heterocyklů 1,3-dipolárními cykloadicemi*

| Příprava 1,3-dipolárních reagentů | Produkty (3 + 2)-cykloadicí na alkeny | karbonylové sloučeniny |
|---|---|---|
|  azidy |  1,2,3-triazoliny | |
|  imidchloridy |  nitrilylidy |  pyrroliny  oxazoliny |
|  chloridy hydroxamových kyselin |  nitriloxidy |  isoxazoliny  1,4,2-dioxazoly |
|   nitrony |  isoxazolidiny | |

1,3-Dipolární cykloadice probíhají chemoselektivně, regioselektivně a stereospecificky. To se obráží v antitezi cílových molekul.

*Příklad:* Návrh syntézy esteru *(XLV)*. Antitezí se dospěje k adici 1-piperidein-1-oxidu [nitronu *(XLVI)*] na ethyl-*trans*-2-butenoát. Syntéza nitronu vychází z adičního produktu piperidinu na ethylakrylát a zahrnuje přípravu N-oxidu, jeho štěpení na 1-hydroxypiperidin *(XLVII)* a "in situ" prováděnou oxidaci *(XLVII)* na nitron *(XLVI)* elektrochemicky generovaným jodoniovým iontem nebo oxidací oxidem rtuťnatým.

**Analýza:**

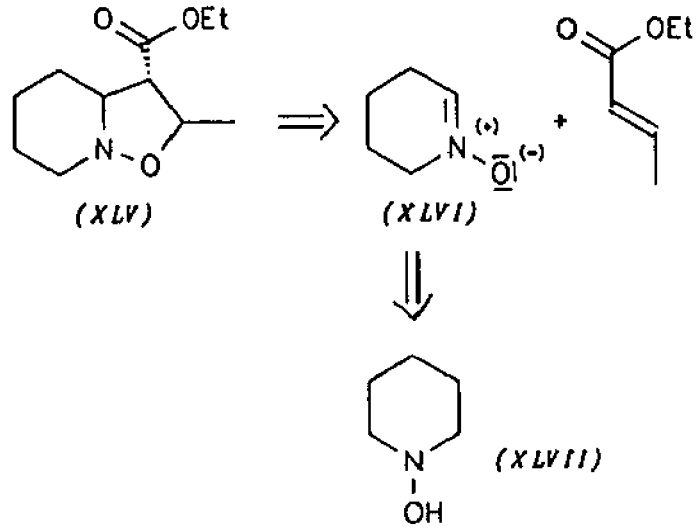



SCHÉMA 11.5.34

**Syntéza:**

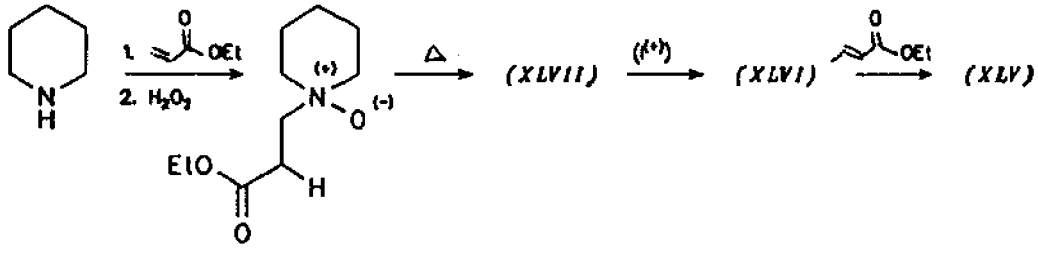



SCHÉMA 11.5.35

Pětičlenné heterocykly se dvěma heteroatomy lze připravit kondenzačními a acylačními reakcemi dvou eduktů, z nichž jeden má v molekule zabudované oba heteroatomy; může jít také o reakci *vic*-diaminů s halogenidy či s estery kyselin:

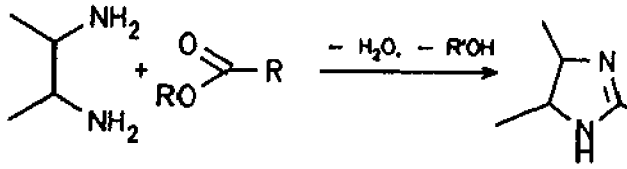



SCHÉMA 11.5.36

nebo o reakci 3-oxoesterů s deriváty hydrazinu, která probíhá chemoselektivně, protože tvorba hydrazonu nastává rychleji než "hydrazinolýza" esteru:

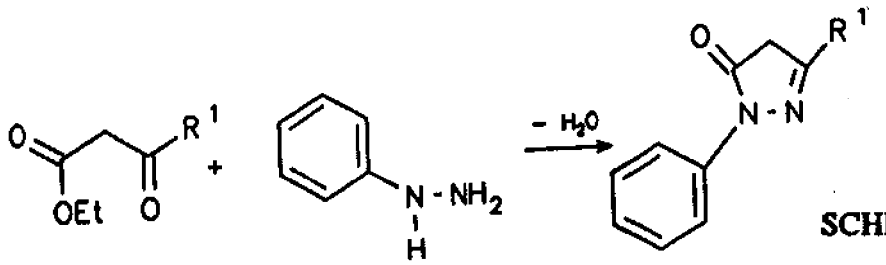
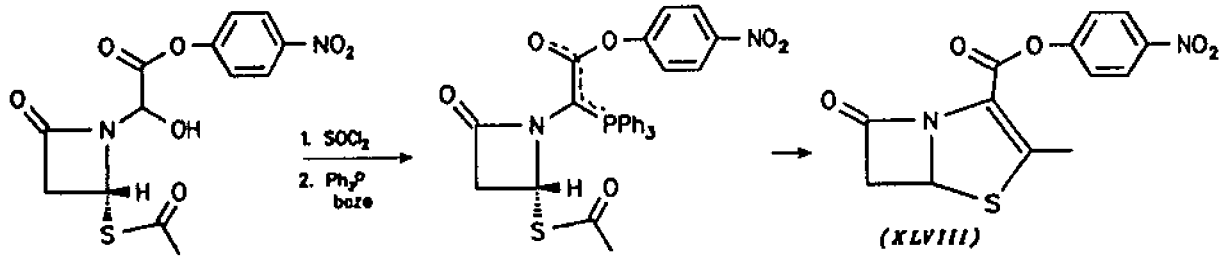


SCHÉMA 11.5.37

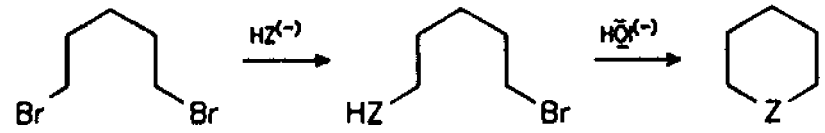
Syntéza thiazolidinového skeletu, tzv. penemu [konkrétně 4-nitrofenyl-(7*R*)-penem-3-karboxylátu *(XLVIII)*], který je součástí penicilinových antibiotik, je ukázkou aplikace Wittigovy reakce pro intramolekulární cyklizaci "alifatické" molekuly se zabudovanými heteroatomy:



*(XLVIII)*

SCHÉMA 11.5.38

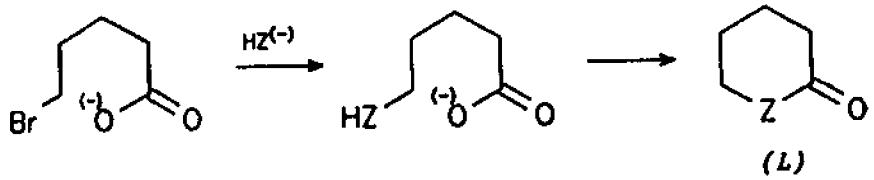
Standardní reakce alifatické chemie aplikované při syntéze 5členných heterocyklů mohou být použity rovněž pro syntézu 6členných heterocyklů *(XLIX)*, piperidinů (Z = NH), oxanů (tetrahydropyranů, Z = O) nebo thianů (pentamethylensulfidů, Z = S):



*(XLIX)*

SCHÉMA 11.5.39

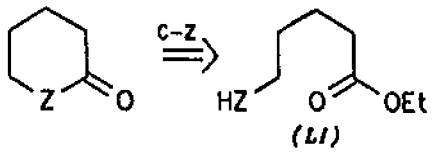
ale i jejich 2-oxoderivátů *(L)* - δ-laktamů (Z = NH), δ-laktonů (Z = O) a δ-thiolaktonů (Z = S):



*(L)*

SCHÉMA 11.5.40

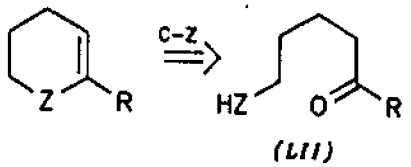
Při antitezi cílových molekul 6členných heterocyklů, při které se rozpojují zpravidla vazby C–heteroatom, je nutné respektovat oxidační stupeň uhlíkových atomů spojených s heteroatomem, aby se dospělo k odpovídajícím esterům *(LI)*:




*(LI)*

SCHÉMA 11.5.41

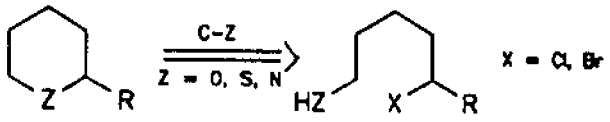
ketonům *(LII)*:




*(LII)*

SCHÉMA 11.5.42

a halogenidům *(LIII)*:

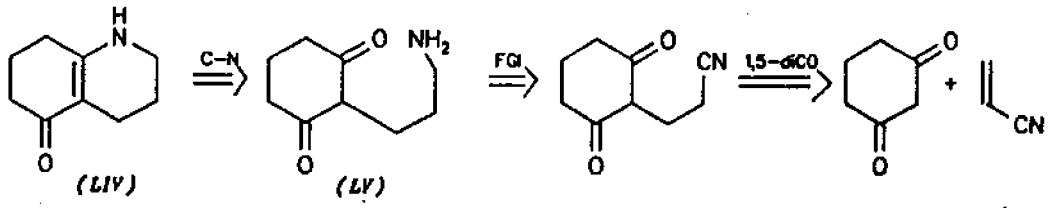



*(LIII)*

SCHÉMA 11.5.43

*Příklad:* Návrh syntézy bicyklického azaketonu *(LIV)*. Známými transformacemi se z cílové molekuly dospěje až ke konjugované adici 1,3-cyklohexandionu na akrylonitril. Ve směru syntézy dochází ke spontánní cyklizaci meziproduktu *(LV)* na azaketon *(LIV)*.

**Analýza:**




*(LIV)* *(LV)*

SCHÉMA 11.5.44

**Syntéza:**

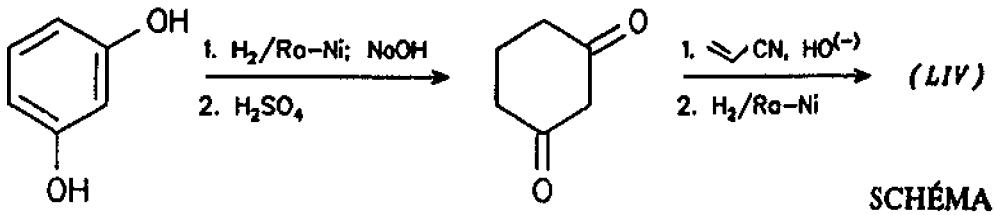
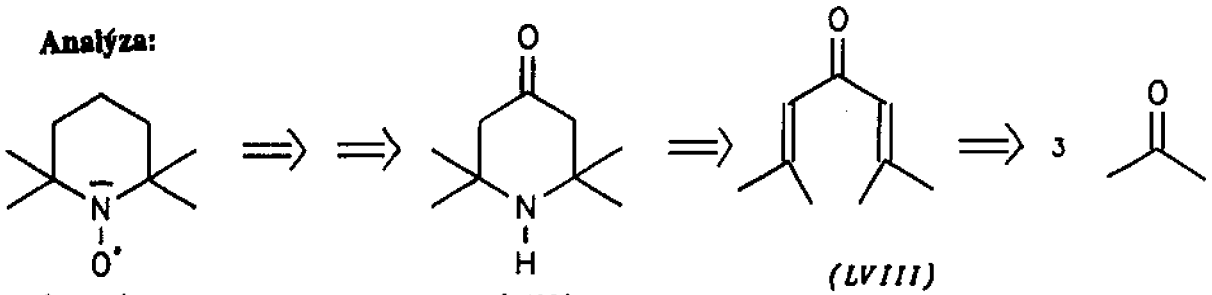



SCHÉMA 11.5.45

2,2,6,6-Tetramethyl-4-piperidon *(LVI)* je meziproduktem syntézy nitroxylu *(LVII)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje ke konjugované adici amoniaku na foron

*(LVIII)* - produkt kysele katalyzované kondenzace acetonu.

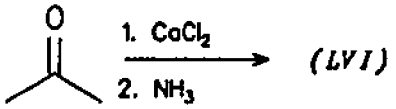
**Analýza:**



*(LVII)* *(LVI)* *(LVIII)*

SCHÉMA 11.5.46

**Syntéza:**



*(LVI)*

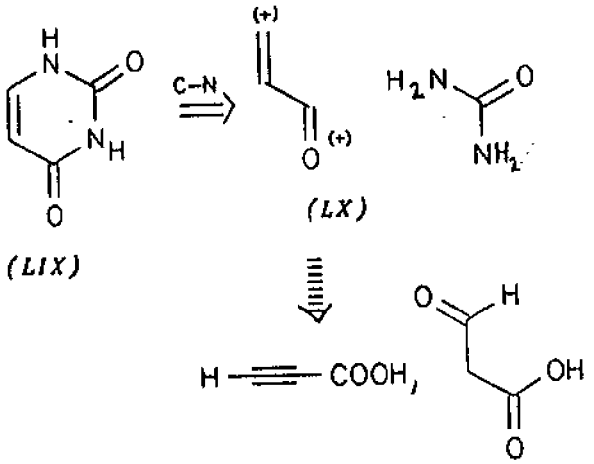
SCHÉMA 11.5.47

Návrh syntézy 1-methyl-4-piperidonu je zároveň příkladem antiteze heterocyklické sloučeniny, při níž je výhodnější rozpojovat vazby C–C místo vazby C–N.

Antiteze molekul 6členných heterocyklů se dvěma heteroatomy v molekule se provádí s přihlédnutím zejména k oxidačnímu stupni těch atomů C, které jsou v požadované relativní poloze a vytvářejí vazby s heteroatomy.

*Příklad:* Při antitezi molekuly uracilu *(LIX)* - pyrimidinové báze nukleových kyselin - se dospěje ke kondenzační reakci močoviny se sloučeninami, které jsou synteticky ekvivalentními reagenty syntonu *(LX)*; v požadovaném oxidačním stupni uvedeného syntonu se nacházejí kyselina propinová nebo formyloctová, která je dostupná kysele katalyzovaným rozkladem kyseliny jablečné.

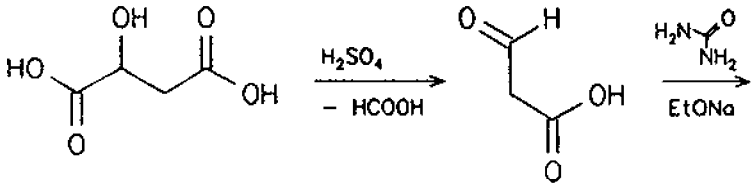
**Analýza:**



*(LIX)* *(LX)*

SCHÉMA 11.5.48

**Syntéza:**



*(LIX)*

SCHÉMA 11.5.49

Také (4 + 2)-cykloadice umožňují připravovat 6členné heterocykly, jestliže se jako dienofil použije hetero-"enová" komponenta (velmi reaktivními dienofily jsou např. nitrososloučeniny):

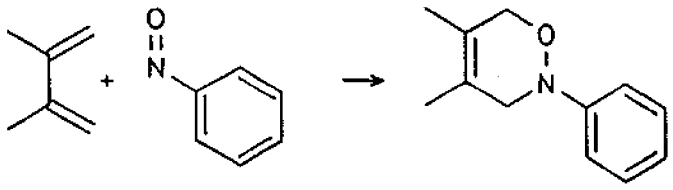


SCHÉMA 11.5.50

nebo je-li heteroatom součástí dienové komponenty:

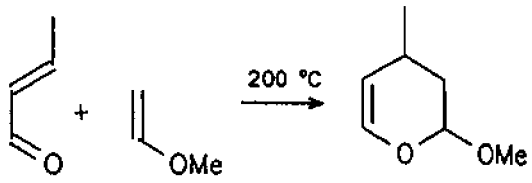
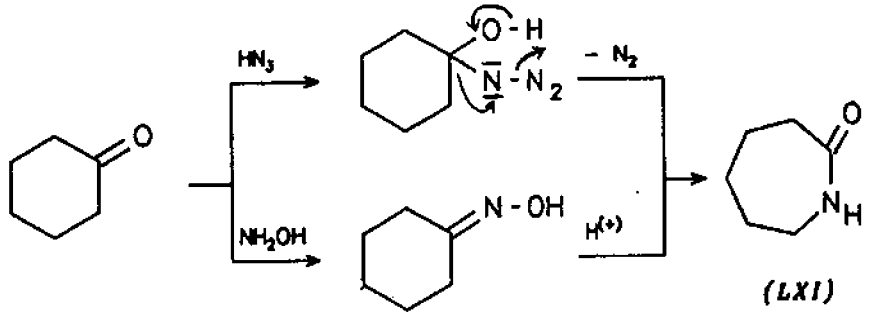



SCHÉMA 11.5.51

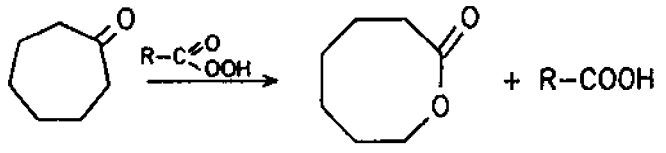
Kinetická i termodynamická podpora vzniku sedmi- a vícečlenných heterocyklů se snižuje. Proto jsou při jejich přípravě aplikovány "vsuvné" reakce, při nichž dochází k expanzi menších kruhů. Je tomu tak např. při syntéze 2-azepinonu *(LXI)* z cyklohexanonu účinkem azoimidu nebo postupem založeným na Beckmannově přesmyku cyklohexanonoximu:




*(LXI)*

SCHÉMA 11.5.52

Zcela analogicky lze připravit z cykloheptanonu (suberonu) 8členný lakton - 2-oxooxakan *(LXII)* - Baeyerovou–Villigerovou reakcí ("kyslíkatý Beckmann"):

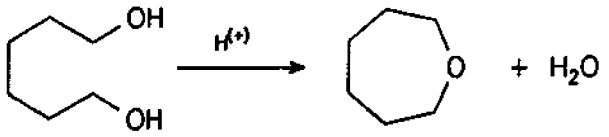



*(LXII)*

SCHÉMA 11.5.53

Intramolekulárních cyklizací 1,*n*-difunkčních sloučenin, při kterých vznikají střední a velké kruhy, se zpravidla dociluje technikou vysokého zředění substrátu.

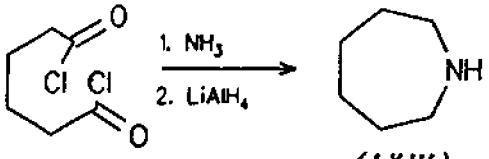
Např. dehydratací 1,6-hexandiolu může být takto připraven oxepan *(LXIII)*:



*(LXIII)*

SCHÉMA 11.5.54

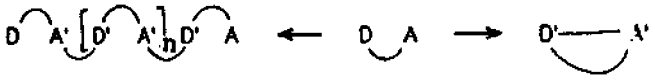
nebo z dichloridu kyseliny adipové azepin *(LXIV)*:



*(LXIV)*

SCHÉMA 11.5.55

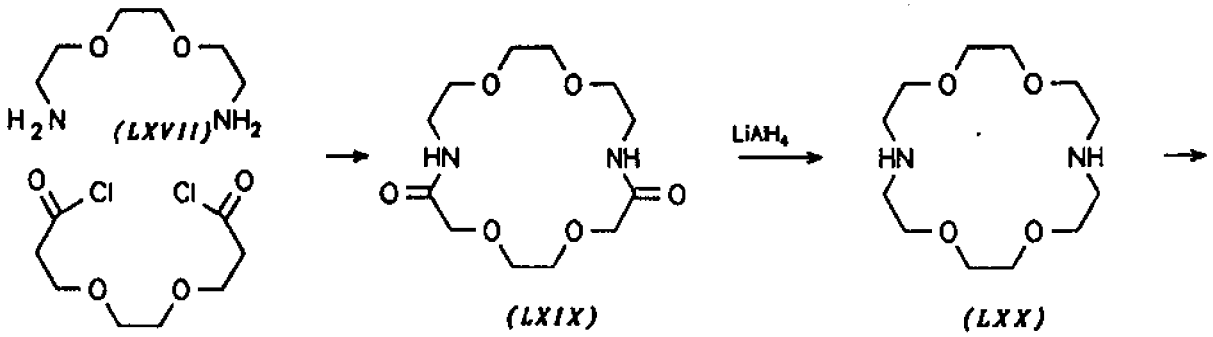
Za vysokého zředění je preferována intramolekulární interakce donorové (D) a akceptorové (A) části molekuly vedoucí ke vzniku cyklické sloučeniny *(LXV)*. V koncentrovaných roztocích převažují intermolekulárnmí interakce a vytvářejí se polymery *(LXVI)*:



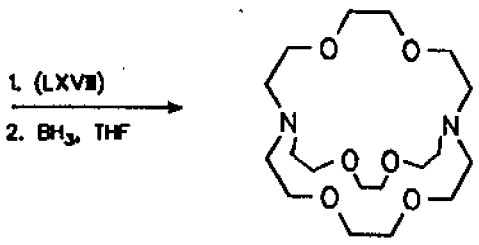
*(LXVI)* *(LXV)*

SCHÉMA 11.5.56

Obecně cyklizace vyžaduje vysoké zředění, pomalé smíchávání reagentů (8 až 27 h) a velké objemy rozpouštědel (100 l $mmol^{-1}$). Uvedená technika byla např. aplikována při reakci 1,8-diamino-3,6-dioxaoktanu *(LXVII)* s dichloridem kyseliny 4,7-dioxadekandiové *(LXVIII)*, vedoucí ke vzniku dilaktamu *(LXIX)*, který byl redukcí převeden na makroheterocyklický aminoether 18($N_2O_4$ korand) *(LXX)*. Z korandu mohou být stejnou technikou připraveny bicyklické makromolekuly zvané kryptandy, např. *(LXXI)*:



*(LXVIII)* *(LXIX)* *(LXX)*




*(LXXI)*

SCHÉMA 11.5.57

Korandy a kryptandy vytvářejí koordinační sloučeniny s ionty kovů, zvané cheláty. Tato vlastnost se využívá už ve stadiu syntézy makrocyklických etherů, která může probíhat i v koncentrovaných roztocích, jestliže je v reakční směsi přítomen vhodný kation, který v důsledku nevazebných interakcí formuje kruhové uspořádání lineárních komponent reakce a vhodně orientuje nukleofilní (D) a elektrofilní (A) část molekuly. "Organizační" působení použitého kationtu se označuje jako "templátový efekt", který navíc zabraňuje polymerační reakci.

Průběh takové reakce je patrný ze syntézy 18($O_6$ korandu) *(LXXII)*, která vychází z reakce triethylenglykolu *(LXXIII)* a jeho ditosylátu *(LXXIV)*:

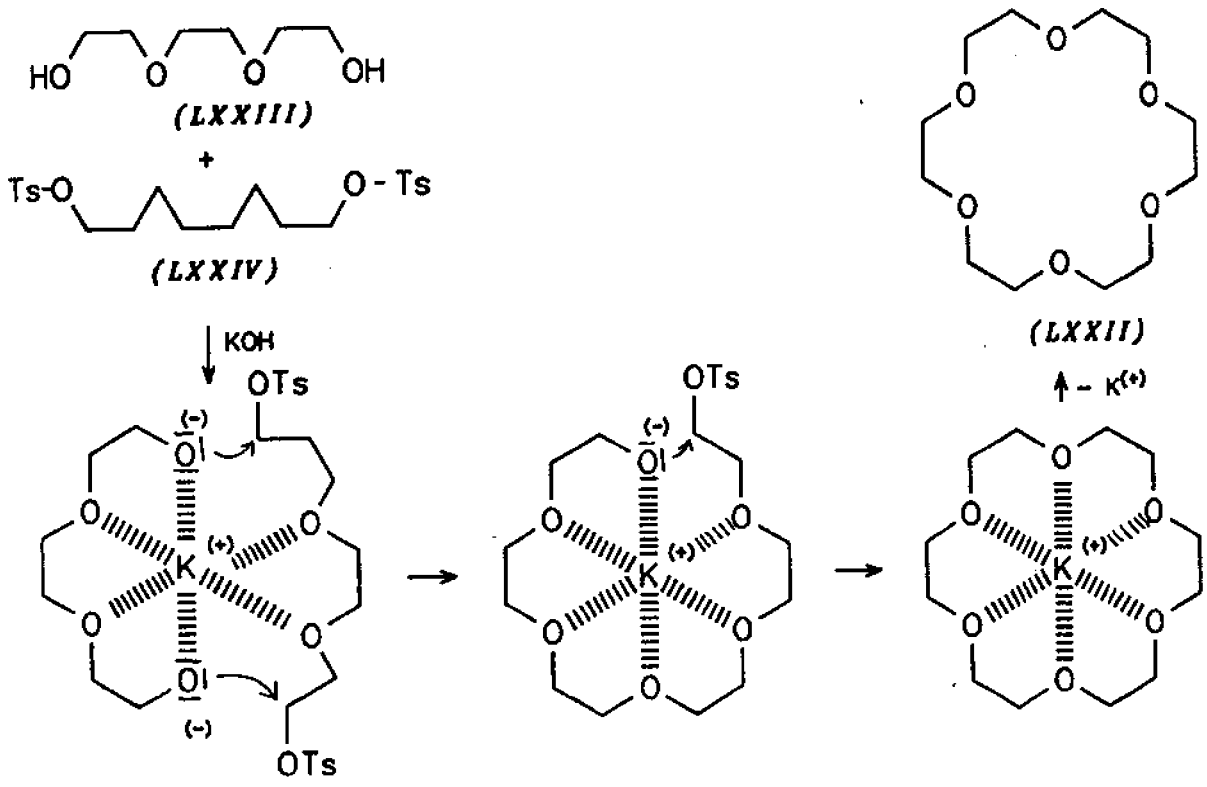



SCHÉMA 11.5.58

Velikost makroheterocyklického kruhu se řídí druhem použitého kationtu. Nevýhodou templátových reakcí může být obtížné uvolňování kovového iontu ze vzniklého chelátu.

V souvislosti se syntézou makroheterocyklů si zaslouží zmínku také tzv. *zipová reakce*, která byla objevena při studiu tepelného přesmyku alkaloidu neooncinotinu *(LXXV)* na isooncinotin *(LXXVI)*, katalyzovaného ethoxidovým iontem:

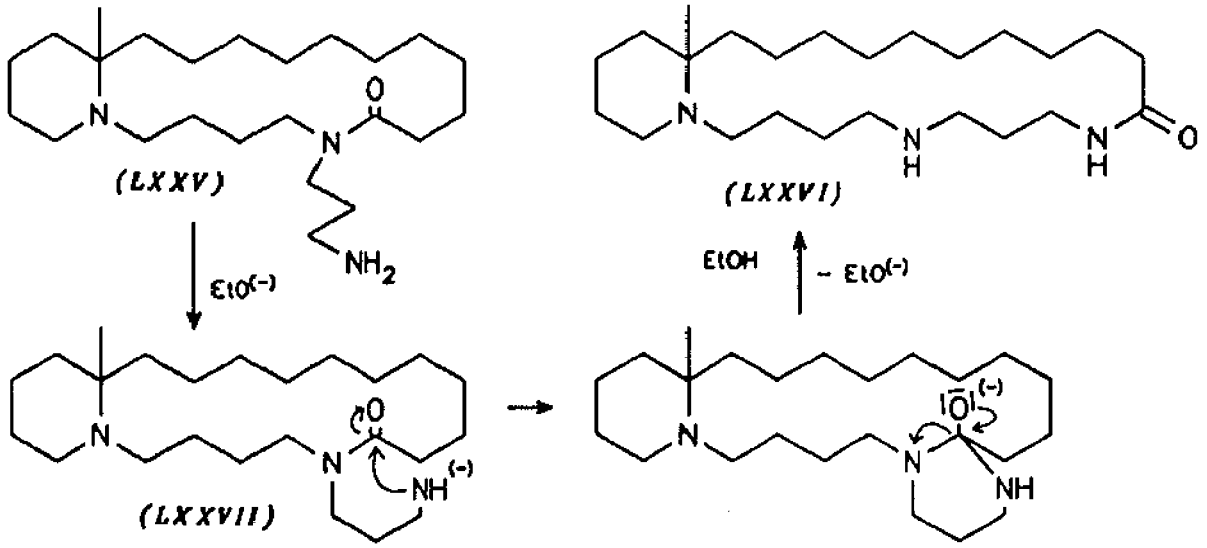



SCHÉMA 11.5.59

Ethoxidový ion byl nahrazen účinnějším kalium-3-aminopropylamidem (KAPA). Průběh reakce je vysvětlován intramolekulární transamidací vytvořeného amidového iontu *(LXXVII)*, při které se do makrocyklického kruhu zabuduje 3-aminopropylová skupina.

Zipová reakce umožnila např. syntézu 53členného laktamu *(LXXVIII)*:

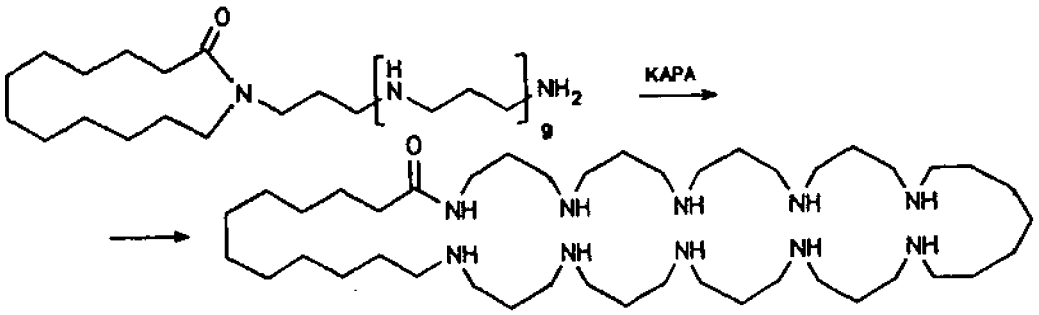
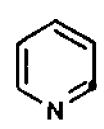


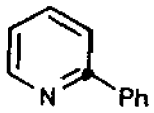

SCHÉMA 11.5.60

Samostatnou skupinu tvoří syntézy 5- a 6členných aromatických heterocyklů, které jsou značně usnadňovány termodynamickou stabilitou vznikajících aromatických kruhů. Při antitezi jejich molekul se podle potřeby rozpojí jak vazby C–heteroatom, tak vazby C–C; vždy je však třeba rozpoznat správný oxidační stupeň uhlíkových

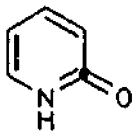
atomů. Např. v řadě derivátů pyridinu se uhlíkový atom v poloze 2 vyskytuje oxidačním stupni aldehydu *(LXXIX)*, ketonu *(LXXX)* nebo karboxylové skupin [*(LXXXI)* až *(LXXXIV)*]:



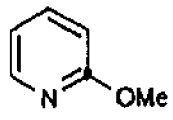

*(LXXIX)*



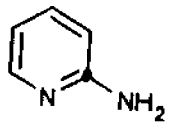

*(LXXX)*



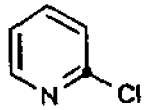

*(LXXXI)*




*(LXXXII)*




*(LXXXIII)*




*(XXXIV)*

Antitezí molekul základních 5členných heterocyklů se dospěje k 1,4-dikarbonylovým sloučeninám *(LXXXV)*, které jsou ve směru syntézy převáděny tzv. *Paalovou–Knorrovou reakcí* na deriváty furanu *(LXXXVI)*, pyrrolu *(LXXXVII)* nebo thiofenu *(LXXXVIII)*, v závislosti na použitém kondenzačním činidle.

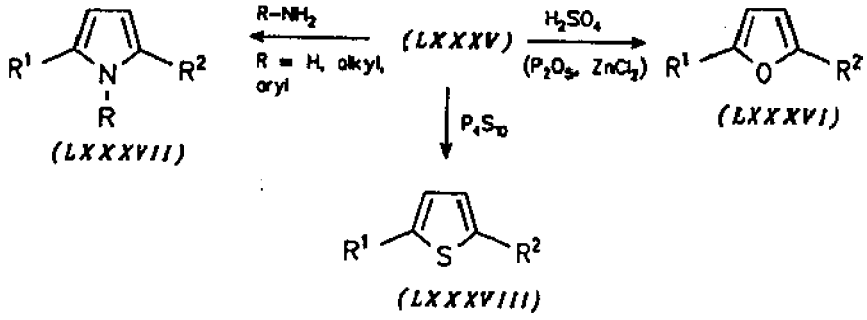
**Analýza:**




*(LXXXV)*

SCHÉMA 11.5.61

**Syntéza:**




*(LXXXVII)* *(LXXXVI)* *(LXXXVIII)*

SCHÉMA 11.5.62

*Příklad:* Uvedeným postupem byl syntetizován např. 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]furan *(LXXXIX)*. Problém jeho přípravy byl antitezí převeden na problém syntézy 2-acetonylcyklohexanonu *(XC)*.

**Analýza:**

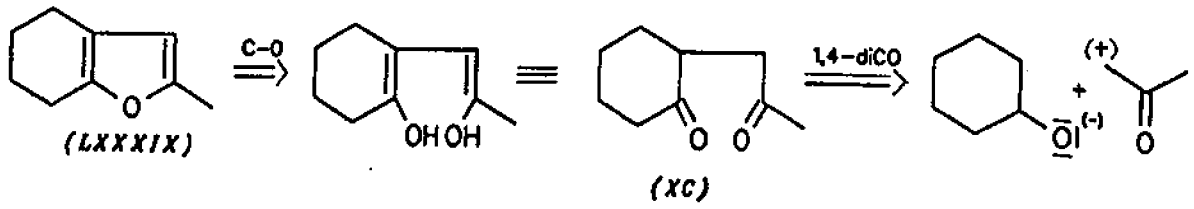



SCHÉMA 11.5.63

**Syntéza:**

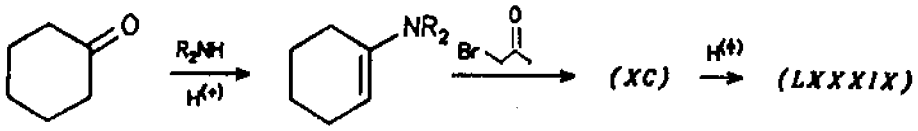



SCHÉMA 11.5.64

K cyklizaci 1,4-diketonů na furanové deriváty dochází účinkem kyselých katalyzátorů. V přítomnosti bází vznikají aldolovou kondenzací 2-cyklopentenony:

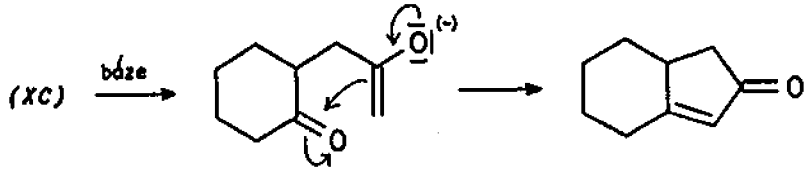



SCHÉMA 11.5.65

2-Substituované a 2,5-disubstituované deriváty 5členných heterocyklů mohou být připravovány $S_E$ -reakcemi základních skeletů, které probíhají v polohách α. Vzhledem k labilitě těchto kruhů (zejména furanu a pyrrolu) vůči kyselému prostředí mají tyto reakce preparativní význam především u kruhů dostatečně stabilních, např. u thiofenu:

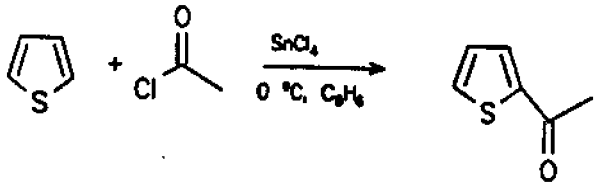



SCHÉMA 11.5.66

nebo se musí použít mírné katalyzátory:

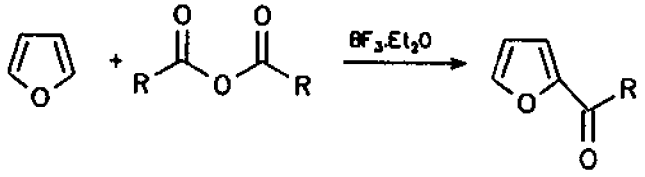



SCHÉMA 11.5.67

popř. se reakce provádí se sloučeninami, jejichž stabilita je zvýšena "dezaktivujícf" skupinou, jak je tomu např. při chlormethylaci ethyl-2-furankarboxylátu:

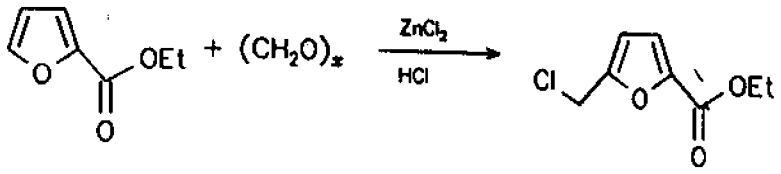


SCHÉMA 11.5.68

Pro přípravu β-substituovaných derivátů furanu je nutné volit alternativní syntézy, např. retro-Dielsovy–Alderovy reakce. Obecnou metodou syntézy β-substituovaných furanů, ale i thiofenů a pyrrolů, je tzv. *Feistova–Benaryho syntéza*, spočívající v reakci α-halogenaldehydů nebo -ketonů s 3-oxoestery a v cyklizaci takto vzniklých 1,4-dikarbonylových sloučenin. Reakce byla použita např. při syntéze ethyl-2-trifluormethyl-3-furankarboxylátu *(XCI)*. Antitezí molekuly esteru *(XCI)* se dospěje k 1,4-dioxoesteru *(XCII)*, který lze připravit reakcí chloracetaldehydu s ethyl-4,4,4-trifluor-3-oxobutanoátem *(XCIII)*. Ve směru syntézy se použije pro alkylaci esteru *(XCIII)* diethylacetalchloracetaldehyd; produkt alkylace *(XCIV)* je bez izolace přímo převáděn na cílovou molekulu *(XCI)*.

**Analýza:**

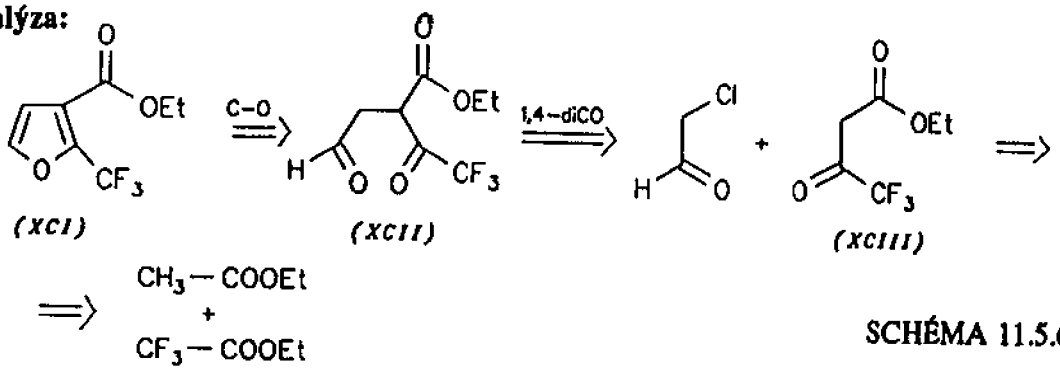


SCHÉMA 11.5.69

**Syntéza:**

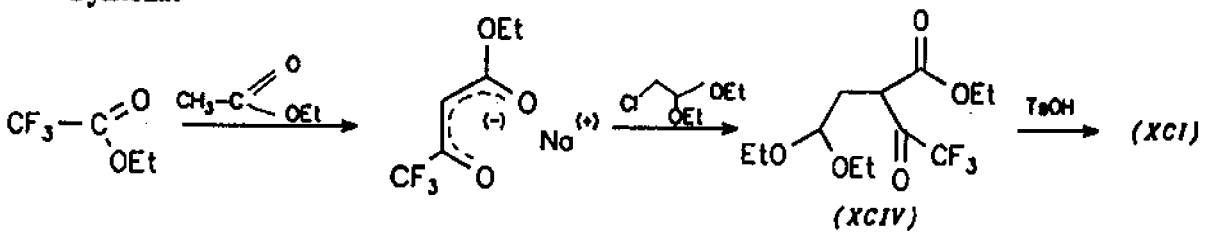


SCHÉMA 11.5.70

Heterocyklické karboxylové kyseliny zahřátím na vyšší teplotu a v přítomnosti práškové mědi dekarboxylují. Proto může být uvedená syntéza aplikována i na přípravu α-disubstituovaných furanů, nedostupných elektrofilní substitucí, jako např. 2-trifluormethylfuranu *(XCV)*, kde ethoxykarbonylová skupina v poloze 3 měla v syntéze *(XCV)* jen roli "nastrčené" aktivující skupiny:

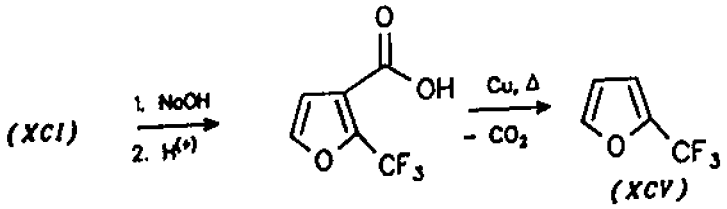



SCHÉMA 11.5.71

Ne vždy musí být výchozí edukty už v oxidačním stupni 1,4-dikarbonylových sloučenin. Oxidační stupeň lze ve směru syntézy vhodnými redox-reakcemi upravovat. Potom se při antitezi kromě rozpojení vazeb aplikují také transformace FGI a FGA.

*Příklad:* Návrh syntézy methyl-3-furankarboxylátu *(XCVI)*. Transformací FGI se ester *(XCVI)* převede na dihydrofurankarboxylát *(XCVII)*, resp. až na tetrahydro-2-methoxyfurankarboxylát *(XCVIII)*, který rozpojením vazby C–C přechází na methyl-2-formyl-4-hydroxybutanoát *(XCIX)*. Dalšími transformacemi butanoátu *(XCIX)* lze dospět *a)* k hydroxyethylaci formylacetátu, *b)* k 2-formyl-4-butanolidu *(C)*, který je dostupný formylací 4-butanolidu.

Popsaný postup vychází z reakce ethylformiátu s 4-butanolidem. Získaný formylderivát *(C)* se neizoluje; kysele katalyzovanou methanolýzou přechází na dihydrofuranový ester *(XCVII)*, jehož oxidace na cílovou molekulu *(XCVI)* spočívá v radikálové bromaci a dehydrobromaci vzniklého produktu.

**Analýza:**

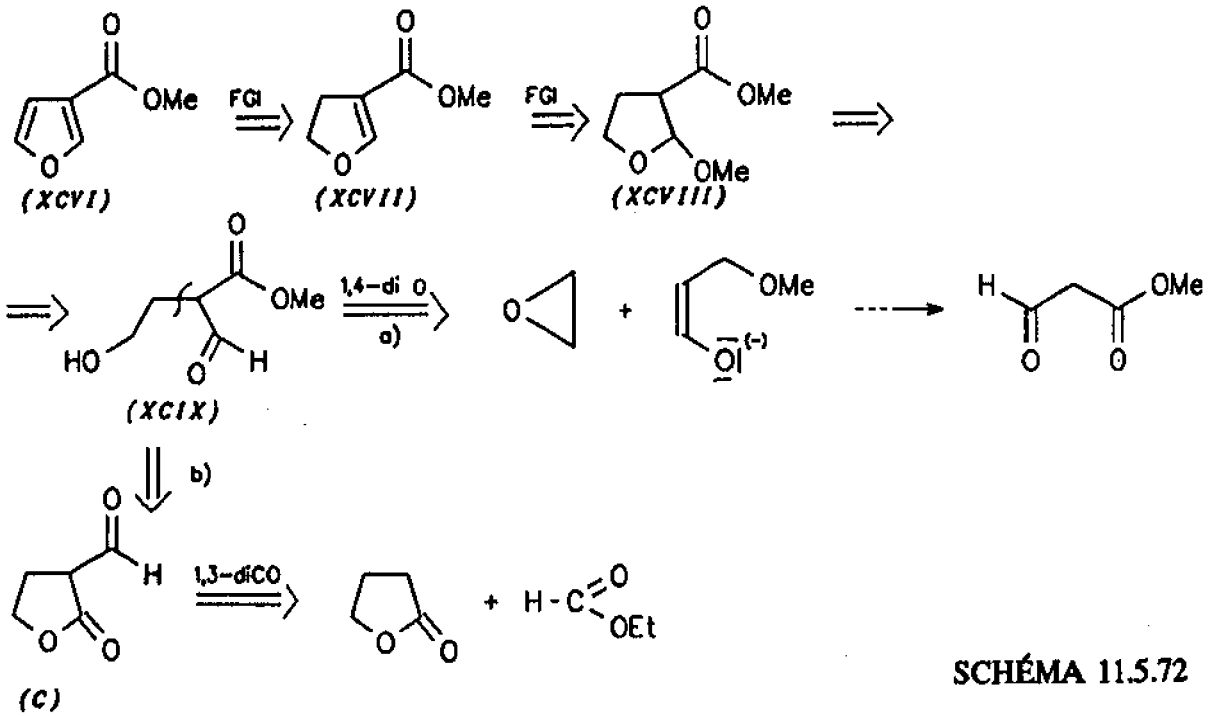



SCHÉMA 11.5.72

**Syntéza:**

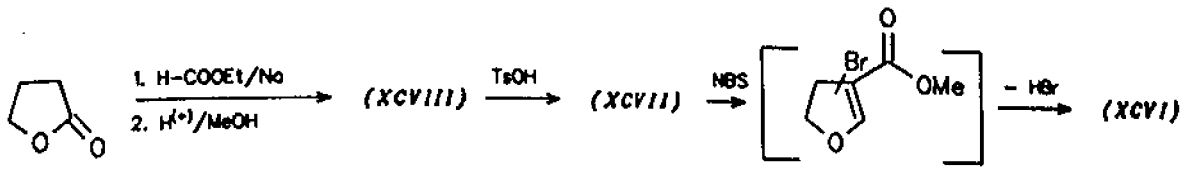



SCHÉMA 11.5.73

Pyrrolové jádro je součástí řady složitějších heterocyklických skeletů obsažených v biologicky významných typech sloučenin - hemoglobinu (porfyriny), chlorofylu (chloriny), vitamínu $B_{12}$ (koriny). Proto je pro syntézu derivátů pyrrolu vypracována řada metod, které vyplynou z alternativních transformací pyrrolového jádra.

Současným rozpojením vazby C–N a vazby 3,4-C–C v cílových molekulách pyrrolů *(CI)* se dospěje *a)* k reakci α-aminoketonu *(CII)* s karbonylovými sloučeninami *(CIII)*, *b)* k reakci α-halogenketonů *(CIV)* s enaminy *(CV)*:

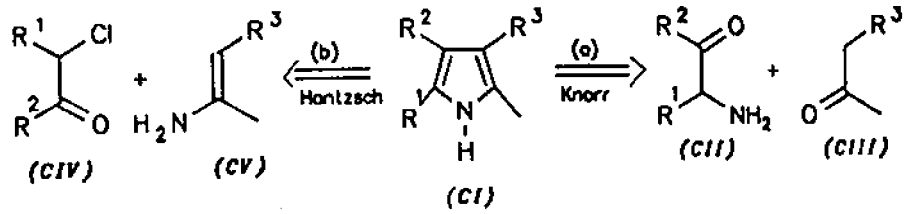



SCHÉMA 11.5.74

Snad nejdůležitější je *Knorrova syntéza*, která poskytuje uspokojivé výtěžky pyrrolů *(CI)* jen při použití "aktivovaných ketonů" *(CIII)* - 1,3-diketonů, 3-oxoesterů. Je tedy vhodná pro syntézu 3-acylpyrrolů a esterů 3-pyrrolkarboxylových kyselin. Nevýhodou uvedené reakce je možnost průběhu vedlejších reakcí. Cyklokondenzací α-aminoketonu *(CII)* na dihydropyrazinový derivát *(CVI)* lze minimalizovat udržováním nízké koncentrace aminoketonu v reakční směsi. Tvorba "abnormálního" Knorrova produktu *(CVII)* se minimalizuje prací při pH = 5, kdy je podporována cyklizace ad *a)*, vedoucí k "normálnímu" Knorrovu produktu *(CI)* [$R^3$ = CHO, COR]:

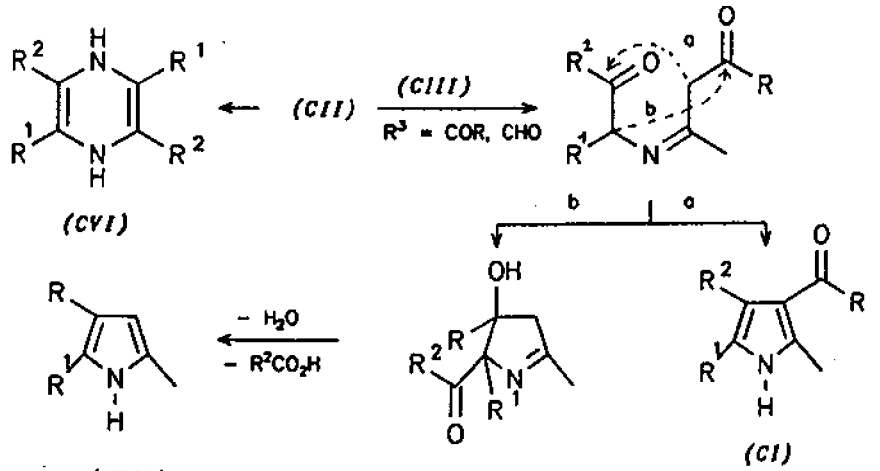



SCHÉMA 11.5.75

Přes uvedené obtíže je Knorrova metoda patrně nejrozšířenější syntézou pyrrolů, protože vychází z relativně snadno dostupných eduktů. α-Aminoketony se připravují přímo v reakční směsi redukcí odpovídajících α-isonitrosokarbonylových sloučenin.

*Příklad:* Syntéza ethyl-2,4-dimethyl-3-pyrrolkarboxylátu *(CVIII)*. Vychází se při ní z terc.butylacetoacetátu, který se přemění na 2-aminoderivát *(CIX)*, jehož kondenzací s ethylacetoacetátem se získá 2,4-dimethylpyrrol-3,5-dikarboxylát *(CX)*. Snazší hydrolýza terc.butoxykarbonylové skupiny umožní chemoselektivní přeměnu *(CX)* na hydrogendikarboxylát *(CXI)*, který dekarboxylací poskytne cílovou molekulu *(CVIII)*:

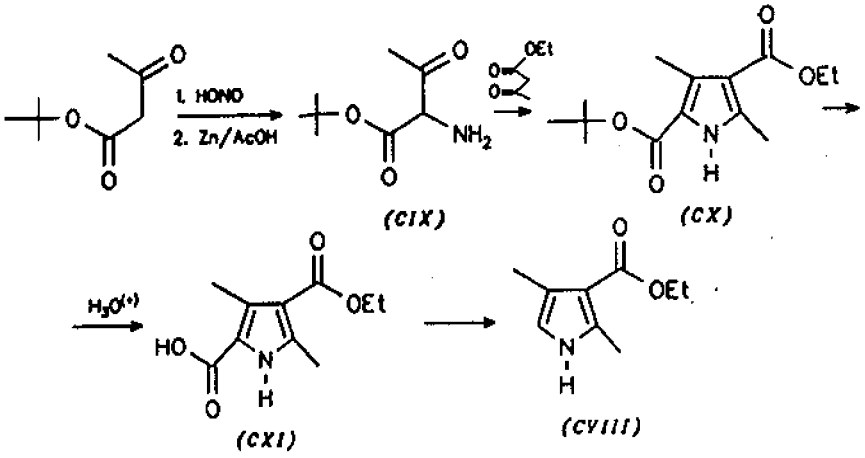



SCHÉMA 11.5.76

*Hantzschova syntéza pyrrolu* je založena na reakci α-halogenketonů s enaminy, které se připravují v reakční směsi reakcí 3-oxoesterů s amoniakem. Reakce připomíná Feistovu–Benaryovu syntézu α-substituovaných furanů, na rozdíl od ní je však obrácená regioselektivita cyklokondenzace:

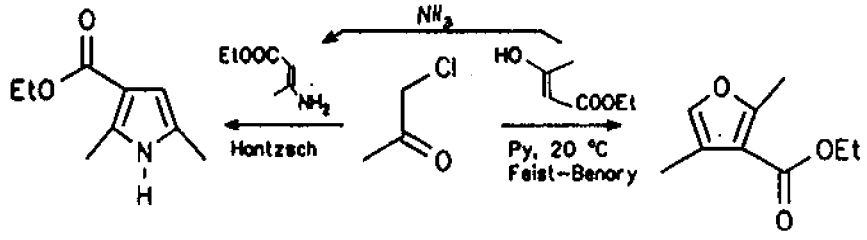



SCHÉMA 11.5.77

Rozpojením vazeb α,β-C=C v molekulách pyrrolů se dospěje ke kondenzaci derivátů (esterů, nitrilů) iminodioctové kyseliny s 1,2-diketony:

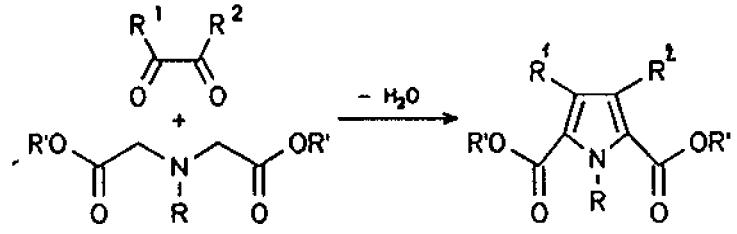



SCHÉMA 11.5.78

nebo k aplikaci 1,3-dipolární cykloadice aniontu *p*-toluensulfonylmethylisokyanidu (TOSMIK) na α,β-nenasycené karboxyláty:

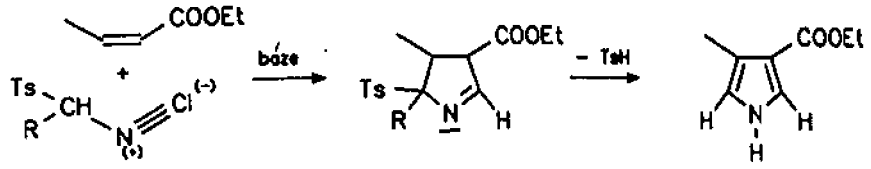


SCHÉMA 11.5.79

Ketaziny *(CXII)* ve své tautomerní formě přecházejí v silně kyselém prostředí 3,3-sigmatropním přesmykem na pyrroly. Tato *Pilotyho–Robinsonova syntéza pyrrolů* je monocyklickou verzí Fischerovy syntézy indolů:

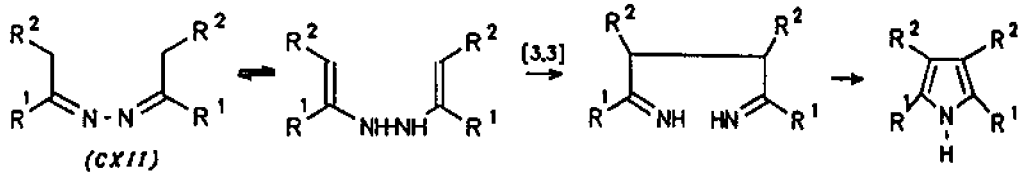


SCHÉMA 11.5.80

Také při antitezi molekul 5členných heterocyklů se dvěma heteroatomy se nejčastěji rozpojují vazby C–heteroatom. Uvedenou transformací se syntéza molekul pyrazolů *(CXIII)* převádí na reakci 1,3-dikarbonylových sloučenin s hydraziny:

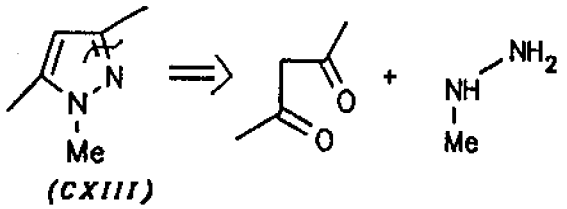


SCHÉMA 11.5.81

a z cílových molekul isoxazolů *CXIV)* se dospěje ke kondenzaci 1,3-dikarbonylových sloučenin s hydroxylaminem:

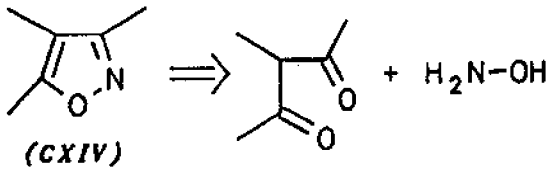


SCHÉMA 11.5.82

Ve směru syntézy probíhají uvedené reakce hladce, za mírných podmínek, s různými deriváty 1,3-diketonů.

Deriváty imidazolu jsou součástí řady přírodních látek a mnoha syntetických biologicky aktivních sloučenin. Antitezí molekul imidazolů *(CXV)* se dospěje ke dvěma typům reakcí: *a)* ke kondenzaci 1,2-dikarbonylových sloučenin s amoniakem

a s aldehydem (formaldehydem), *b)* ke kondenzaci α-halogenketonů s amoniakem a s kyselinou mravenčí (nebo s formamidem):

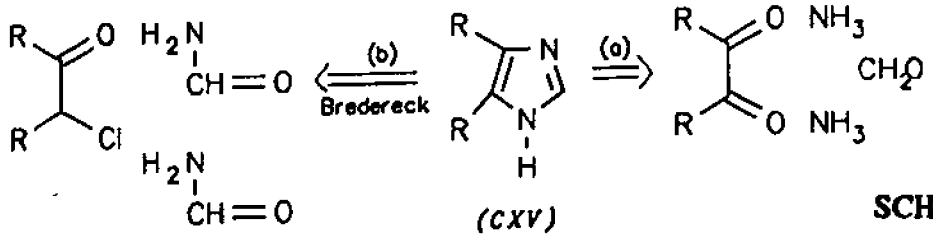



SCHÉMA 11.5.83

První typ reakce byl použit při syntéze kyseliny 4-imidazolkarboxylové *(CXVI)*, potřebné mj. pro přípravu N-dodecyl-4-imidazolkarboxamové kyseliny *(CXVII)* - micelárního katalyzátoru, jehož katalytická účinnost při hydrolýze esterů je srovnatelná s enzymatickým účinkem α-chymotrypsinu:

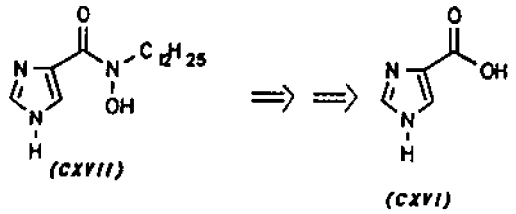



SCHÉMA 11.5.84

Při její syntéze se vychází z kyseliny vinné, která se nitrační směsí převede na odpovídající dinitrát *(CXVIII)*, ten v přebytku amoniaku přechází redox-reakcí na 2,3-dioxobutandiovou kyselinu *(CXIX)*. Dalším přebytkem amoniaku a v přítomnosti formaldehydu se získá 3,4-imidazoldikarboxylová kyselina *(CXX)*:

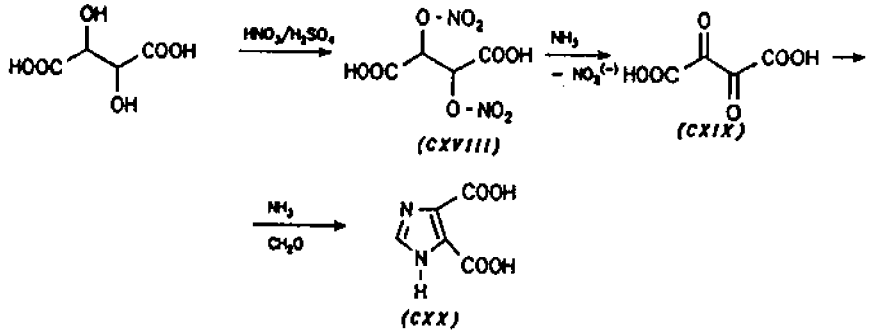



SCHÉMA 11.5.85

Kyselina *(CXX)* poskytne úplnou dekarboxylací imidazol *(CXXI)* nebo se parciální dekarboxylací, při níž se jako meziprodukt izoluje anilid *(CXXII)*, převede na kyselinu *(CXVI)*:

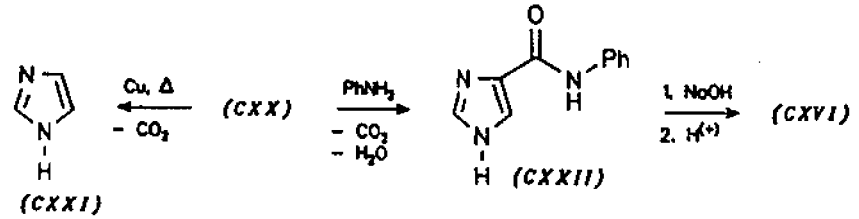
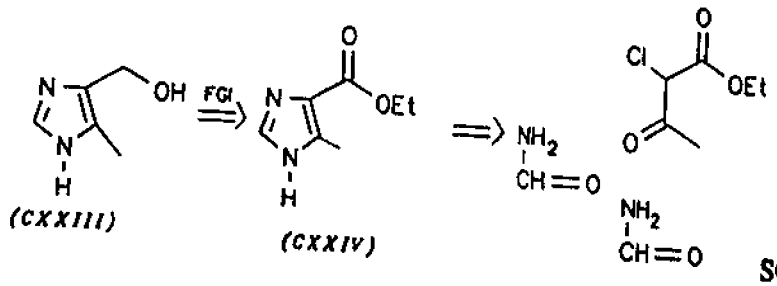



SCHÉMA 11.5.86

K aplikaci *Bredereckova postupu* se dospěje při návrhu syntézy 4-hydroxymethyl-5-methylimidazolu *(CXXIII)*.

**Analýza:**




*(CXXIII)* *(CXXIV)*

SCHÉMA 11.5.87

**Syntéza:**

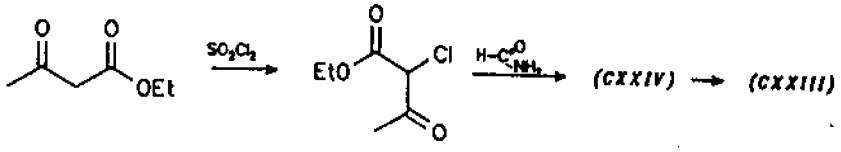



SCHÉMA 11.5.88

Jiný způsob syntézy 5členných heterocyklů se dvěma heteroatomy spočívá v aplikaci retro-Dielsovy–Alderovy reakce; např. 1,3-difenylpyrazol *(CXXV)* vzniká tepelným rozkladem adičního produktu *(CXXVI)*, vznikajícího reakcí difenylazomethiniminů s norbornadienem:

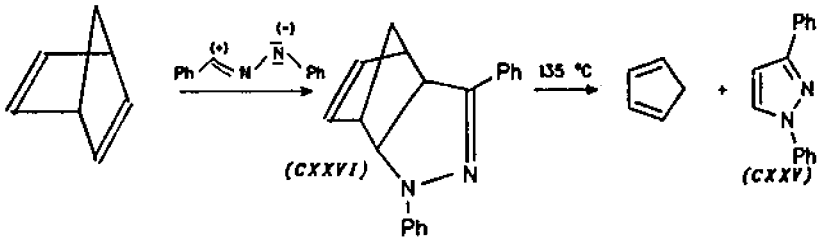



SCHÉMA 11.5.89

Samotný isooxazol *(CXXVII)* lze připravit tepelným rozkladem adičního produktu *(CXXVIII)*, vznikajícího reakcí kyseliny fulminové (obecně nitriloxidů) s norbornadienem:

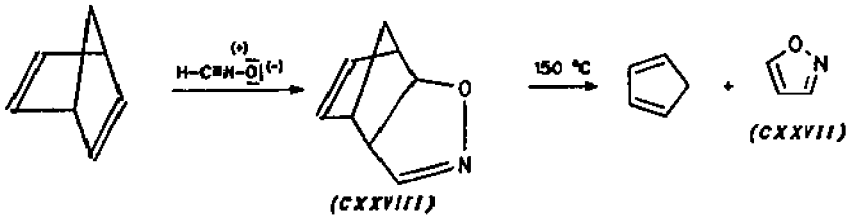



SCHÉMA 11.5.90

Antiteze molekul kondenzovaných heterocyklických sloučenin - benzofuranů, benzothiofenů a indolů - není tak jednoznačná jako antiteze základních heterocyklů.

*Příklad:* Při návrhu syntézy 2-ethylbenzofuranu *(CXXIX)* nevede antiteze ad *a)* k reálné reakci. Proto je výhodnější antiteze začínající transformací FGA, kterou se získá "α,β-nenasycený keton" *(CXXXI)*, převoditelný běžnými transformacemi na výchozí edukty: salicylaldehyd a chloraceton.

**Analýza:**

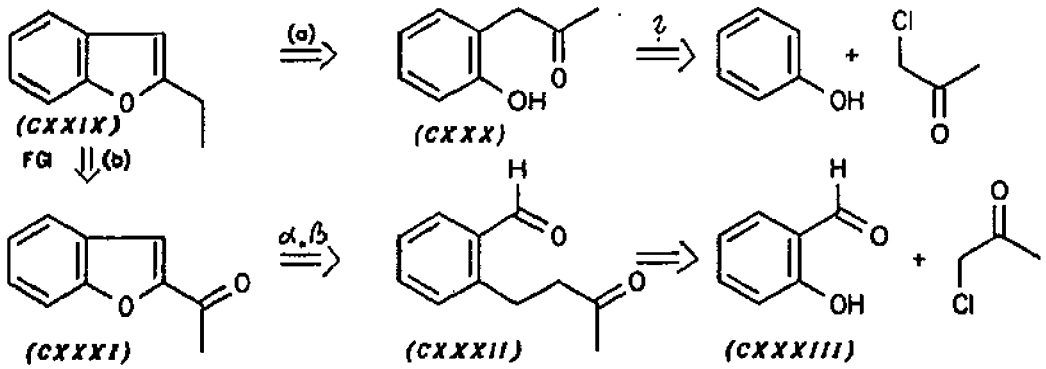



SCHÉMA 11.5.91

**Syntéza:**




SCHÉMA 11.5.92

Nejdůležitější preparativní metodou pro syntézu indolů je tzv. *Fischerova syntéza*, spočívající v zahřívání fenylhydrazonů ketonů *(CXXXIV)* s minerálními nebo Lewisovými kyselinami. Reakce je doprovázena 3,3-sigmatropním přesmykem tautomerní formy fenylhydrazonu *(CXXXV)*, při kterém se štěpí slabá vazba N–N a

vzniká pevná vazba C–C; "hnací silou" eliminace amoniaku je tvorba stabilního aromatického indolového systému:

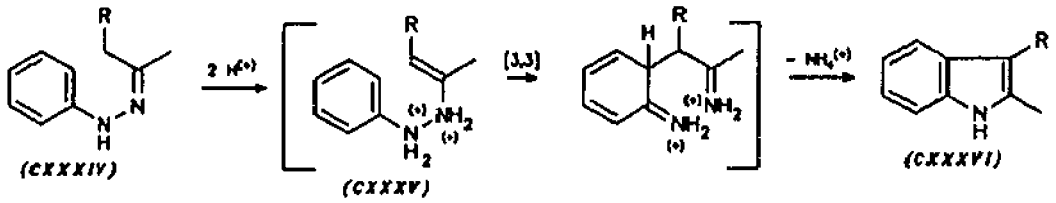



SCHÉMA 11.5.93

Při použití nesymetrického ketonu se v průběhu reakce vytváří stabilnější, tj. více substituovaný enamin; proto vzniká 2,3-disubstituovaný indol. Je tomu tak i při syntéze methylesteru 2-methyl-5-methoxy-3-indolyloctové kyseliny *(CXXXVII)*. Antitezí její molekuly se dospěje k reakci 4-methoxyfenylhydrazinu *(CXXXVIII)* s methylesterem kyseliny levulové *(CXXXIX)*.

**Analýza:**

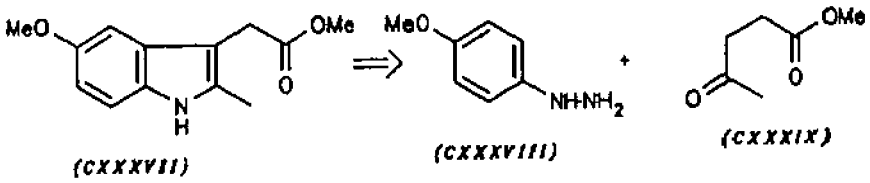



SCHÉMA 11.5.94

**Syntéza:**

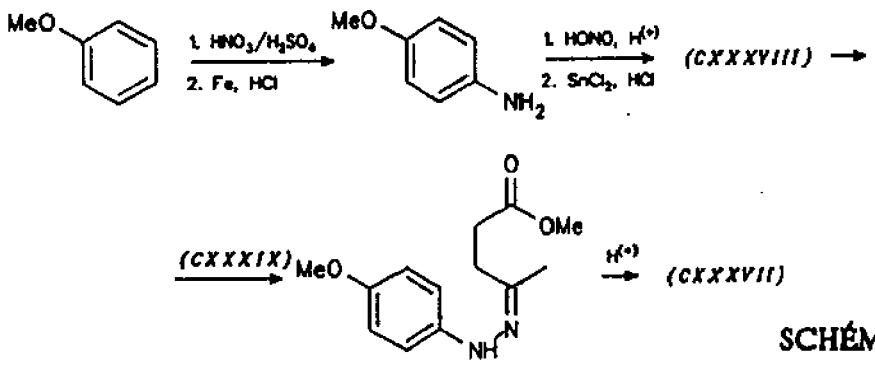



SCHÉMA 11.5.95

Rozpojením vazby C–C v pyrrolovém jádře molekul indolů se dospěje k *Bischlerově reakci* - kysele katalyzované cyklizaci fenylaminomethylketonů či aldehydů (používaných ve formě dimethylacetalů).

Analogicky se cyklizací aryloxymethyl- a arylthiomethylketonů připravují benzo[b]furany a benzo[b]thiofeny.

**Analýza:**

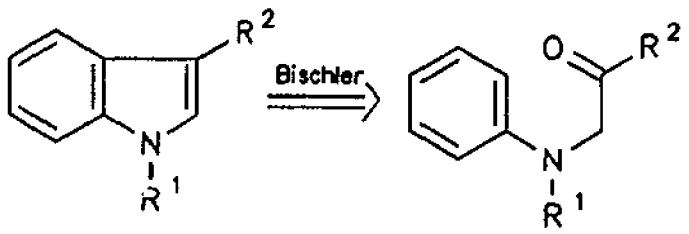



SCHÉMA 11.5.96

**Syntéza:**

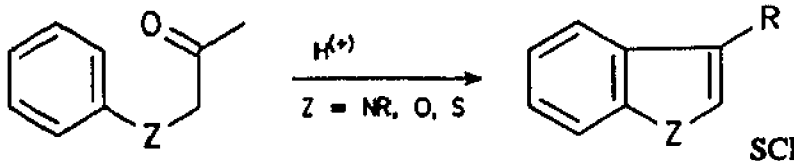



SCHÉMA 11.5.97

Zajímavá je *Reissertova syntéza indolů*, která spočívá v Claisenově kondenzaci 2-nitrotoluenu s diethyloxalátem a v následující redukci nitroskupiny. Cyklizace na ethyl-2-indolkarboxylát *(CXL)* probíhá spontánně:

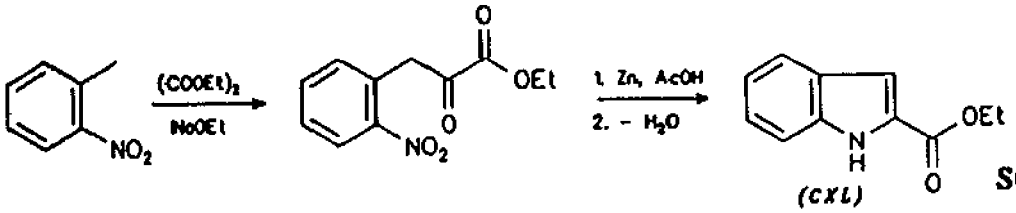
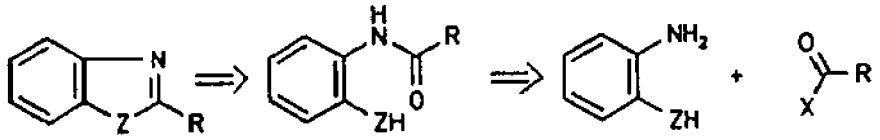



SCHÉMA 11.5.98

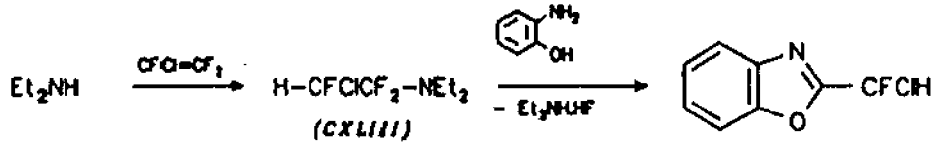
Relativně jednoduchá je syntéza molekul *(CXLI)* - benzoxazolů (Z = O), benzothiazolů (Z = S) a benzimidazolů (Z = NH). Rozpojením obou vazeb C–heteroatom se dospěje k cyklizaci 2-substituovaných anilidů kyselin nebo přímo k reakci 2-substituovaných anilinů s alkanovými kyselinami a jejich deriváty (chloridy, estery, amidy) či se sloučeninami v oxidačním stavu kyselin:




*(CXLI)*
Z = NH, S, O

SCHÉMA 11.5.99

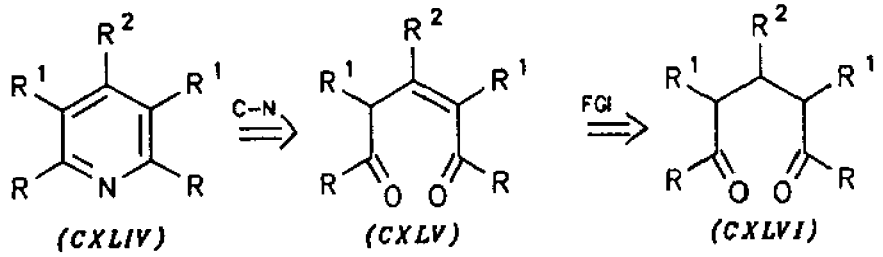
*Příklad:* Pro syntézu 2-chlorfluormethylbenzoxazolu *(CXLII)* lze aplikovat (2-chlor-1,1,2-trifluorethyl)diethylamin *(CXLIII)*, který je dostupný nukleofilní adicí diethylaminu na chlortrifluorethylen.




*(CXLII)*

SCHÉMA 11.5.100

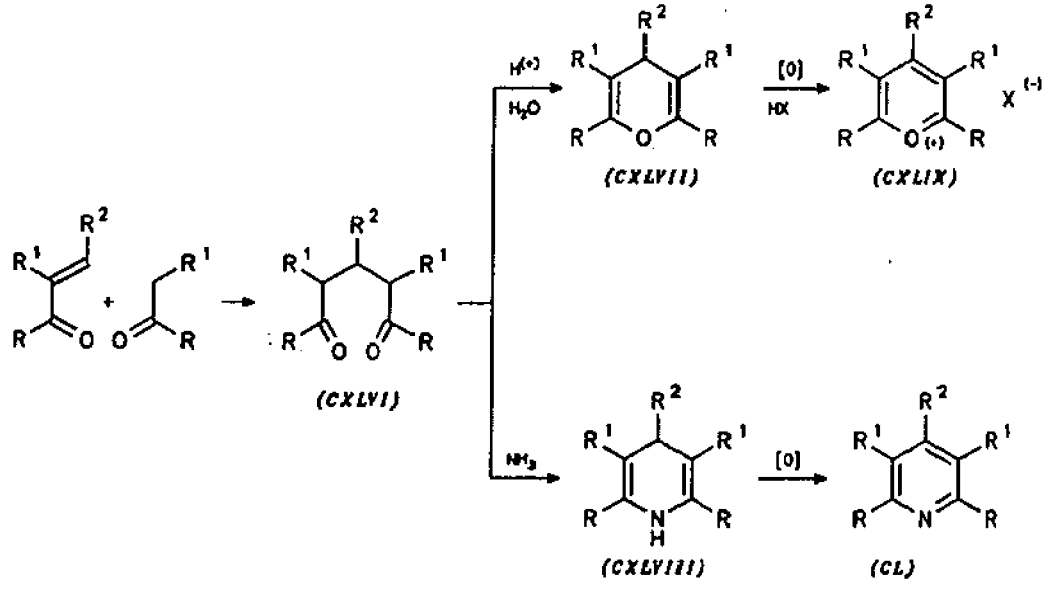
Pyridin a jeho deriváty reprezentují 6členné heterocykly s jedním heteroatomem. Antitezí jejich molekul *(CXLIV)* se po rozpojení vazby C–N dospěje ke skeletu 1,5-pentendionu *(CXLV)*, resp. k 1,5-dikarbonylovým sloučeninám *(CXLVI)*:




*(CXLIV)* *(CXLV)* *(CXLVI)*

SCHÉMA 11.5.101

1,5-Dioxosloučeniny *(CXLVI)* se syntetizují konjugovanou adicí "aktivovaných" karbonylových sloučenin na α,β-nenasycené karbonylové sloučeniny. Účinkem kyselin přecházejí na 4*H*-pyrany *(CXLVII)*, působením amoniaku na 2,4-dihydropyridiny *(CXLVIII)*. Oba typy produktů se velmi snadno oxidují - pyrany přecházejí na pyryliové soli *(CXLIX)*, dihydropyridiny poskytují deriváty pyridinu *(CL)*. Reakce je uváděna jako *Hantzschova syntéza pyridinu* a v nejjednodušším případě spočívá v kondenzaci dvou molekul 3-oxoesteru (např. ethylacetoacetátu), aldehydu a amoniaku (resp. octanu amonného), popř. v kondenzaci 3-amino-2-butenoátu s ethylacetoacetátem a s aldehydem:




*(CXLVII)* *(CXLIX)* *(CXLVI)* *(CXLVIII)* *(CL)*

SCHÉMA 11.5.102

Aromatizace dihydropyridinových meziproduktů se provádí např. oxidací kyselinou dusičnou:

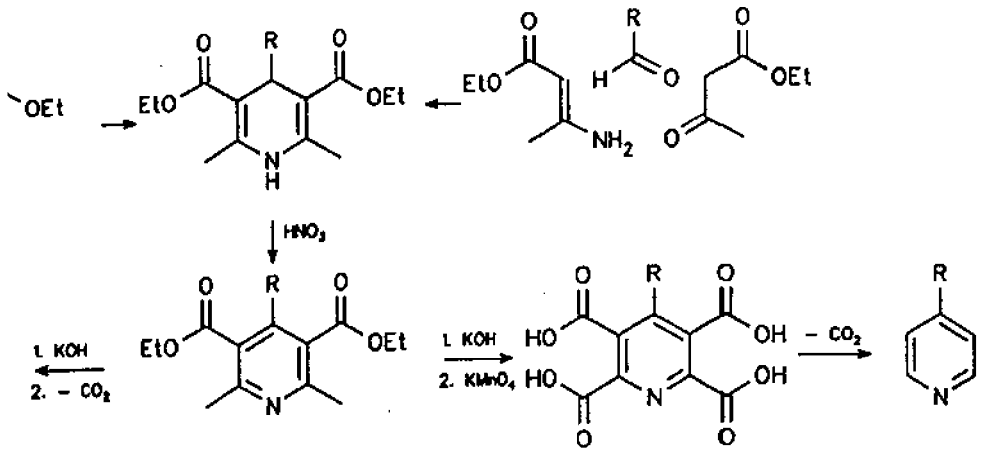


SCHÉMA 11.5.103

produkty lze dekarboxylačními reakcemi převádět na různě
riváty.
thyl-2,4,6-trimethyl-3-pyridinkarboxylátu *(CLI)* se musí zvážit puloha
,5-pentandionovém seskupení. Jen struktura *(CLIII)* umožňuje další
sformaci na 2,4-pentandion a ethylacetoacetát.

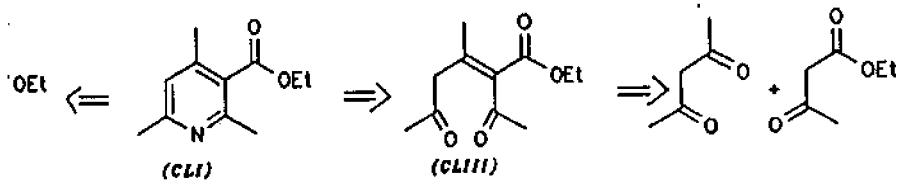


SCHÉMA 11.5.104

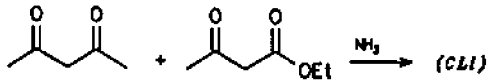


SCHÉMA 11.5.105

syntéza pyridinových derivátů vychází z 2-(1-aminoalkyl)furanů.
loučenin se dospěje např. při antitezi 2-methyl-3-hydroxypyridinu
. Rozpojením vazby C–N se získá aminodikarbonylová sloučenina
ový skelet je ve stejném oxidačním stupni jako dimethoxydihydrofu-
*(CLVI)*, relativně snadno dostupný tzv. *Clausonovou–Kaasovou*
-furyl)ethylaminu *(CLVII)*. Další transformace aminu *(CLVII)* jsou
syntézy se provádí anodická methoxylace N-acetylderivátu *(CLVIII)*

v methanolickém roztoku a v přítomnosti bromidu amonného jako pomocného elektrolytu. Stejný sled reakcí může být také při syntéze pyridoxinu [vitamínu $B_6$, *(CLIV)*, R = $CH_2OH$].

**Analýza:**

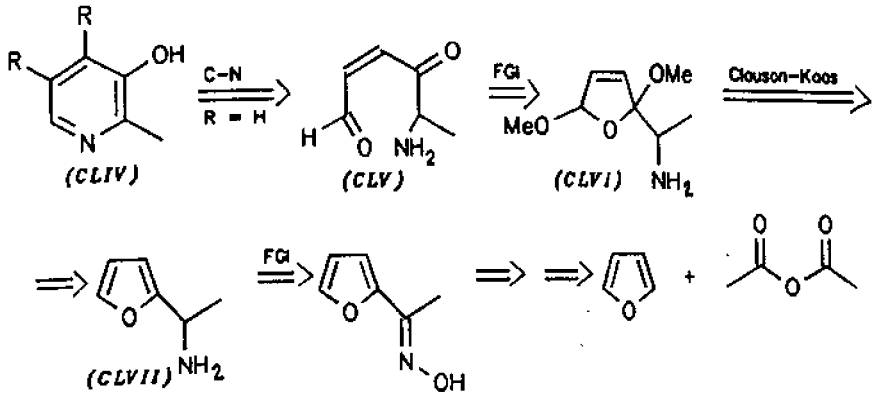



SCHÉMA 11.5.106

**Syntéza:**

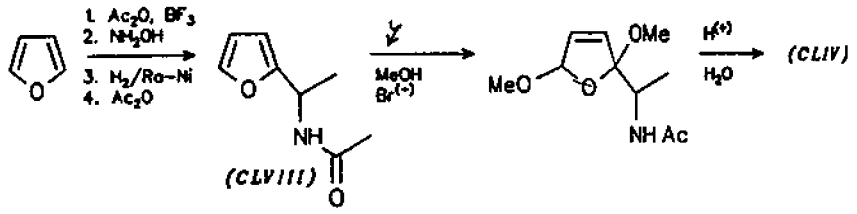
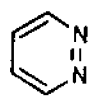
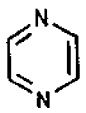


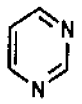

SCHÉMA 11.5.107




*(CLVIII)*



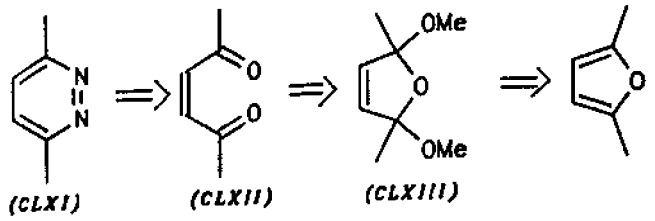

*(CLIX)*




*(CLX)*

Pyridazin *(CLVIII)*, pyrazin *(CLIX)* a pyrimidin *(CLX)* jsou představiteli 6členných heterocyklů se dvěma heteroatomy.

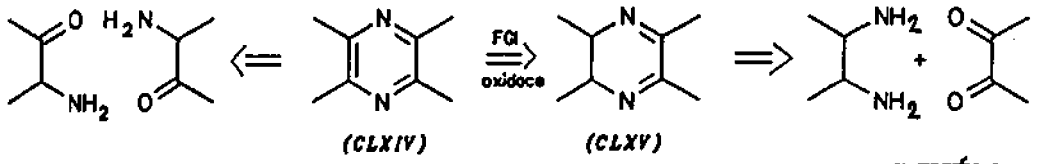
Antitezí cílových molekul s pyridazinovým jádrem *(CLXI)* se dospěje ke kondenzaci hydrazinu s deriváty maleindialdehydu *(CLXII)*, které jsou "deponovány" ve strukturách 2,5-dimethoxy-2,5-dihydrofuranů *(CLXIII)*. Dimethoxydihydrofurany se připravují oxidací furanových substrátů účinkem bromu v methanolické suspenzi uhličitanu draselného nebo elektrochemicky v přítomnosti pomocných elektrolytů (bromidu amonného, kyseliny sírové):




(CLXI) (CLXII) (CLXIII)

SCHÉMA 11.5.108

Přímým rozpojením vazeb C–heteroatom v molekulách pyrazinů *(CLXIV)* se dospěje ke vzájemné kondenzaci α-aminoketonů nebo - začne-li antiteze transformsací FGI - ke kondenzaci 1,2-alkandiaminů s 1,2-dikarbonylovými sloučeninami; v tomto případě se získané 2,3-dihydropyraziny *(CLXV)* oxidují na pyrazinové deriváty vzduchem nebo oxidem manganičitým:

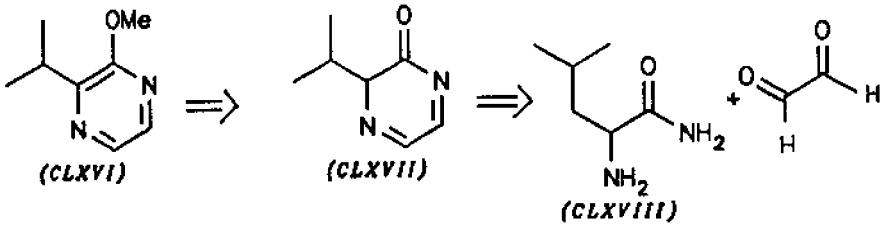



(CLXIV) (CLXV)

SCHÉMA 11.5.109

Při antitezi pyrazinového derivátu *(CLXVI)* se musí sledovat oxidační stupeň jednotlivých uhlíkových atomů. Potom se dospěje až ke kondenzaci glyoxalu s amidem leucinu. Ve směru syntézy se enolforma produktu stabilizuje "etherifikací" diazomethanem.

**Analýza:**




(CLXVI) (CLXVII) (CLXVIII)

SCHÉMA 11.5.110

**Syntéza:**




SCHÉMA 11.5.111

Ne vždy musí uvedené způsoby antiteze vést ke zjednodušení syntézy.

*Příklad:* Návrh syntézy pyrazinového derivátu *(CLXIX)*; ani jedna z běžných transformací nezaručí ve směru syntézy regioselektivní cyklokondenzaci. Proto je nutné první transformací odpojit isopentylový zbytek, aby se získala nová symetrická molekula 2,5-dimethylpyrazinu *(CLXX)*, kterou lze již jednoznačně syntetizovat z aminoacetonu. Ve směru syntézy se isopentylová skupina zavede na aromatické jádro nukleofilní substitucí účinkem isopentyllithia.

**Analýza:**

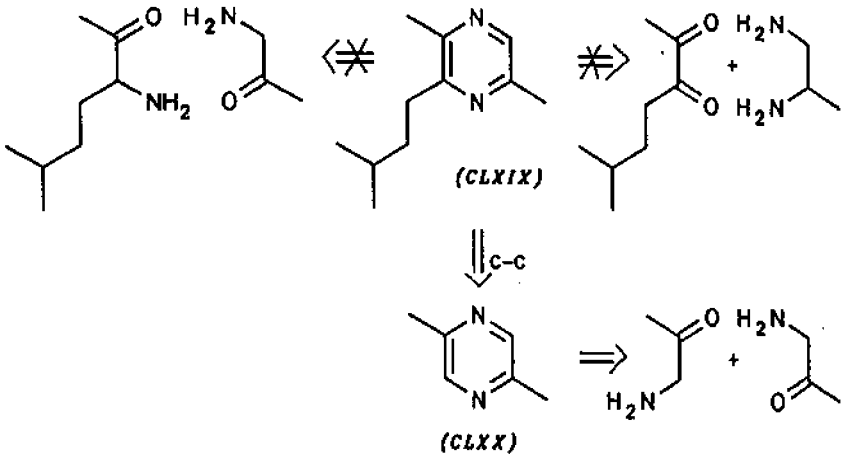



SCHÉMA 11.5.112

**Syntéza:**

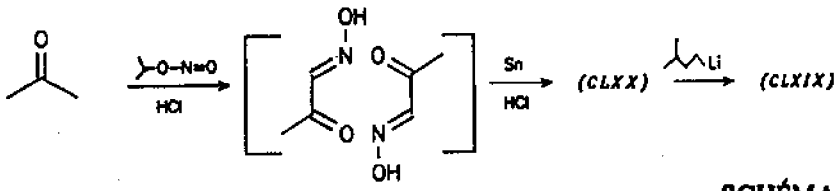



SCHÉMA 11.5.113

Nejvýznamnější mezi diaziny je pyrimidin - složka purinových zásad, nukleotidů, syntetických léčiv a vitamínů. Antitezí cílových molekul *(CLXXI)* se dospěje ke kondenzační reakci 1,3-dikarbonylových sloučenin (1,3-diketonů, 3-oxoesterů) s amidiny, močovinou, thiomočovinou, guanidinem atd.

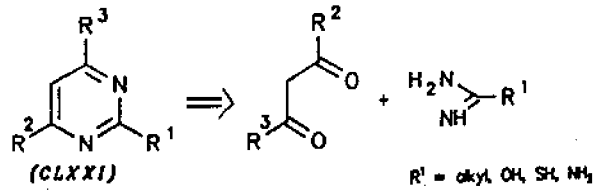



SCHÉMA 11.5.114

Základními členy kondenzovaných 6členných heterocyklů jsou chinolin a isochinolin. Antitezi molekul derivátů chinolinu lze provádět přímo z jejich oxidačního stupně současným rozpojením vazeb C–N a C–C. V případě 2-methylchinolinu *(CLXXII)* se dospěje k výchozím eduktům: 2-aminobenzaldehydu *(CLXXIII)* a acetonu. Ve směru syntézy vzniká nejprve Schiffova báze *(CXXIV)*, která přechází intramolekulární aldolovou kondenzací na 2-methylchinolin.

**Analýza:**

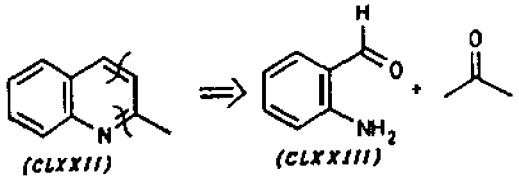



SCHÉMA 11.5.115

**Syntéza:**

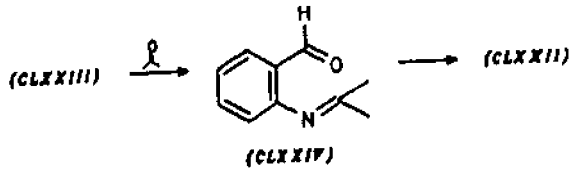



SCHÉMA 11.2.116

Alternativní antitezí chinolinového jádra, např. v molekule 4-methylchinolinu *(CLXXV)*, která začíná transformací FGI a převádí původní jádro na dihydrochinolinový skelet *(CLXXVI)*, se dospěje k tzv. *Skraupově syntéze*, spočívající v konjugované adici anilinů na methylvinylketon (obecně α,β-nenasycený aldehyd či keton). Současně probíhá cyklizace enolformy vzniklého aduktu *(CLXXVI)*, který se oxiduje na 4-methylchinolin *(CLXXV)* oxidačním činidlem přítomným v reakční směsi (nitrobenzen, *m*-nitrobenzensulfonová kyselina, oxid železitý).

**Analýza:**

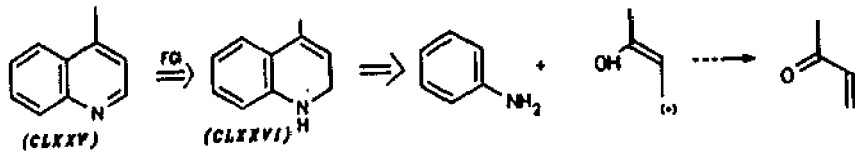



SCHÉMA 11.5.117

**Syntéza:**

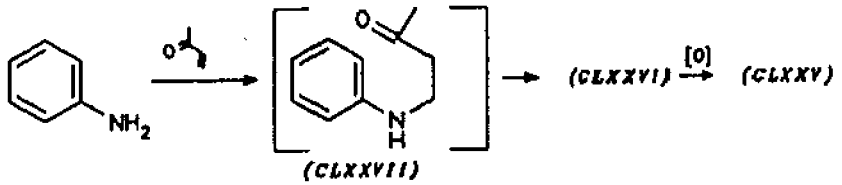



SCHÉMA 11.5.118

Isochinolinové jádro tvoří strukturní skelet řady alkaloidů. Antiteze molekul isochinolinových derivátů *(CLXXVIII)* se provádí výhodně z oxidačního stupně dihydro- *(CLXXIX)*, resp. tetrahydroisochinolinových struktur *(CLXXX)*. V prvním případě se dospěje k reakci chloridů alkanových kyselin s 2-arylethylaminy, ve druhém k intramolekulární *Mannichově reakci* aldehydů s 2-arylaminy:

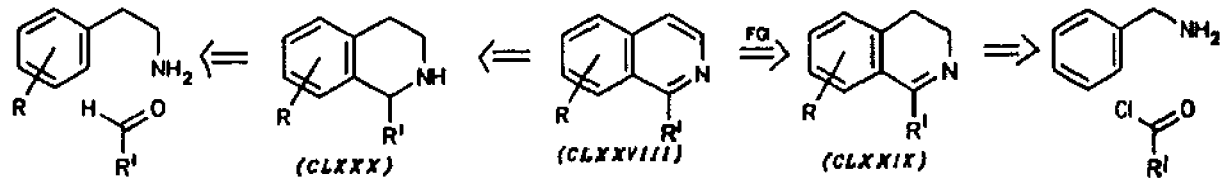



SCHÉMA 11.5.119

*Příklad:* Syntéza alkaloidu papaverinu *(CLXXXI)*. Antitezí jeho molekuly se dospěje přes meziprodukty *(CLXXXII)* až *(CLXXXV)* k výchozí reakci - chlormethylaci 1,2-dimethoxybenzenu.

**Analýza:**

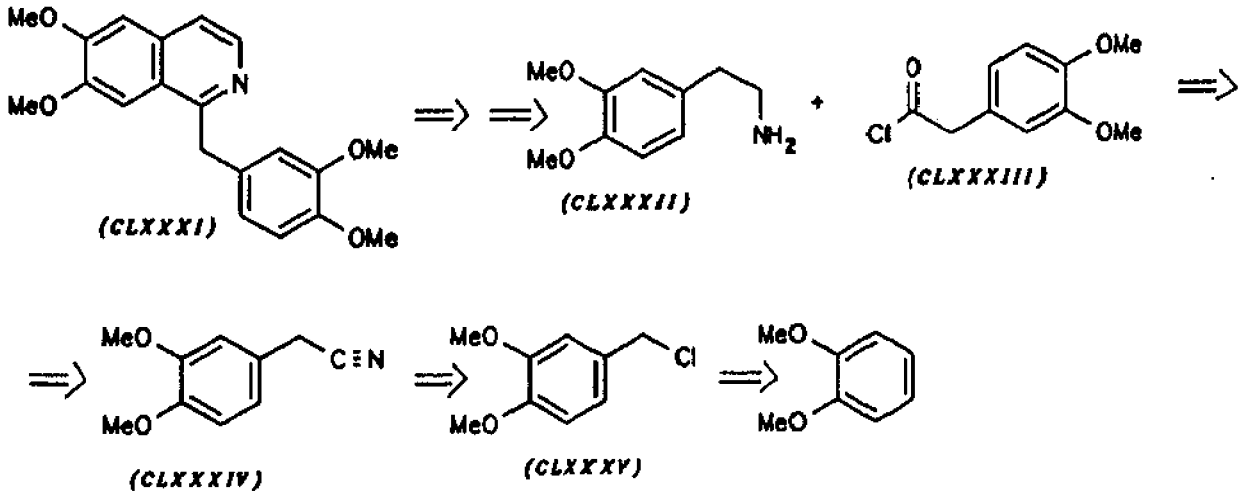



SCHÉMA 11.5.120

**Syntéza:**

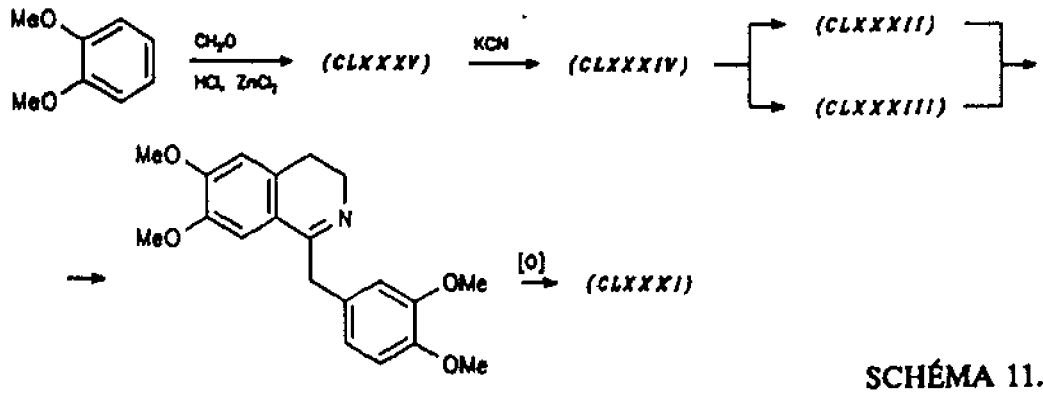



SCHÉMA 11.5.121

V rozsahu této kapitoly nelze probrat antiteze a syntézy většiny skeletů heterocyklických sloučenin s jedním i více heteroatomy. Základní typy transformací uvedených v předcházejících příkladech však lze aplikovat i u komplikovanějších struktur. Příkladem může být návrh syntézy heterocyklické báze *(CLXXXVI)*. Rozpojením 5členného kruhu od 6členného se získá nová cílová molekula *(CLXXXVII)*, jejíž antitezí se známými transformacemi dospěje přes formamid *(CLXXXVIII)* až k 2-pyridinkarbaldehydu.

**Analýza:**

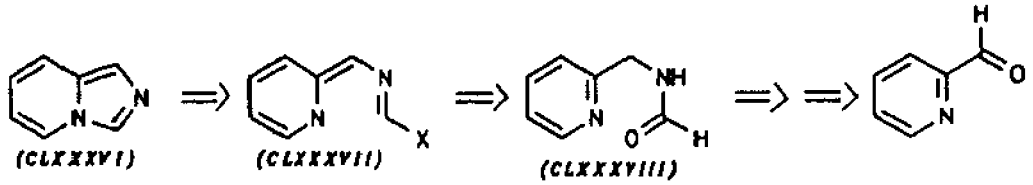



SCHÉMA 11.5.122

**Syntéza:**

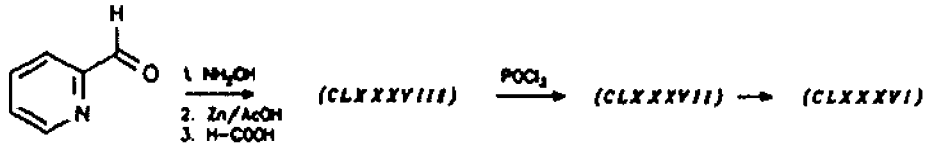
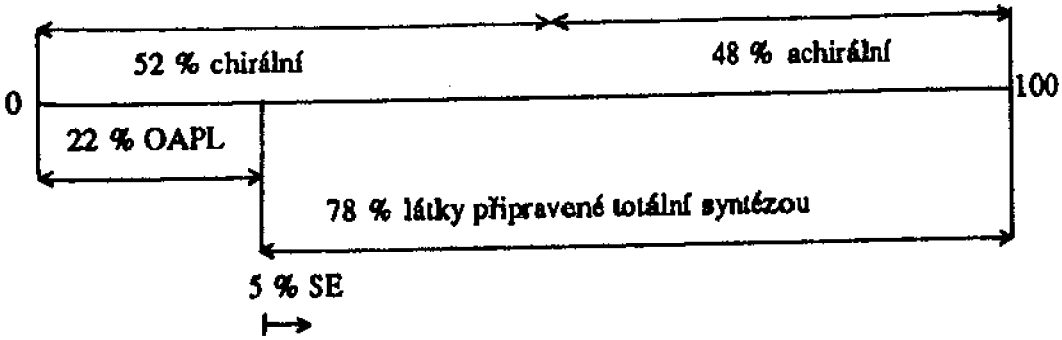



SCHÉMA 11.5.123

# 12 Stereoselektivní syntézy

Biologické vlastnosti řady organických sloučenin - léčiv, pesticidů, vitamínů, vonných látek, feromonů atd. - závisejí na jejich stereochemii. Na základě výběru 866 reprezentativních aktivních sloučenin se zjistilo, že 48 % z nich je achirálních a 52 % chirálních, obsahujících jedno centrum nebo více center chirality. 22 % sloučenin tvoří přírodní látky a produkty z nich připravené částečnými syntézami. 78 % sloučenin se připravuje totálními syntézami, ale pouze 5 % sloučenin se připravuje v enantiomerně čisté formě. Z uvedených čísel potom vyplývá, že 25 % chirálních sloučenin se aplikuje v racemické formě. Grafické znázornění této statistiky uvádí přehled:

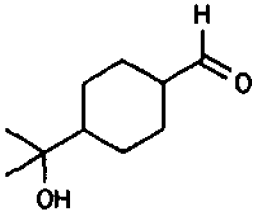



OAPL = opticky aktivní přírodní látky, SE = syntetické enantiomery

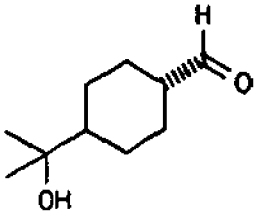
Specifická biologická aktivita může být vyhrazena jen jednomu diastereoizomeru, racemátu nebo dokonce jen jednomu enantiomeru.

Následující příklady dokumentují rozdílnou aktivitu stereoizomerů.

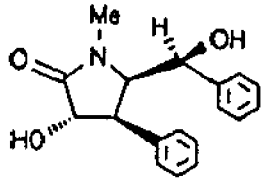
Z diastereoizomerních hydroxyaldehydů jen *cis*-izomer *(I)* příjemně voní (je vonnou složkou konvalinky vonné), zatímco *trans*-izomer *(II)* nevoní vůbec.




*(I)*




*(II)*




(±)-*(III)*

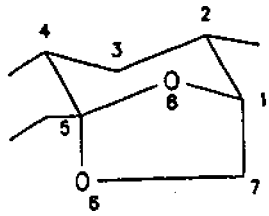
Clausenamid *(III)* je obsažen v listech rostliny *Clausena lansium*. Vodný extrakt těchto listů se používá v čínském lidovém léčitelství k léčení akutních a chronických zánětů jater. Z listů byl také izolován a rentgenovou strukturní analýzou bylo

zjištěno, že se vyskytuje ve formě racemátu jednoho diastereoizomeru struktury (3*S**,4*R**,5*R**,7*S**)-3-hydroxy-5-(α-hydroxybenzyl)-1-methyl-4-fenylpyrrolidin-2-onu. Clausenamid aktivuje cytochrom P 450, který je nezbytný pro metabolické přeměny xenobiotik.

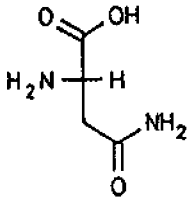
Velmi často však bývá specifická biologická aktivita vyhrazena jen jednomu enantiomeru; rozdílné chování enantiomerů vůči biologickým receptorům se vysvětluje specifickou interakcí mezi receptorem a jedním enantiomerem.

*Příklad:* Biologicky účinným stereoizomerem α-multistriatinu - feromonu kůrovce jilmu - je enantiomer (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-(−)-2,4-dimethyl-5-ethyl-6,8-dioxabicyklo[3,2,1]oktan *(IV)*.

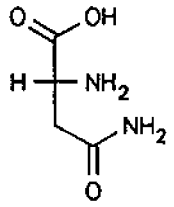
Rozdílnou biologickou aktivitu vykazují např. enantiomery asparaginu *(V)*, konterganu *(VI)* a barbiturátu *(VII)*.



*(IV)*

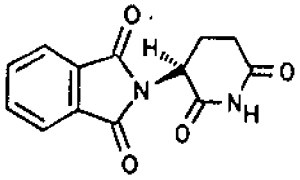


(*S*) - hořký

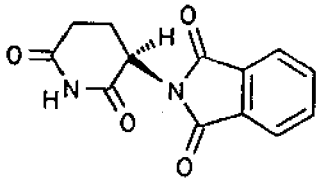


(*R*) - sladký

*(V)*

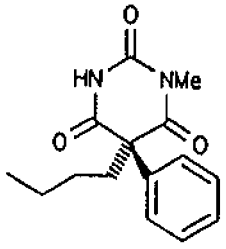


(*S*) - extrémně teratogenní

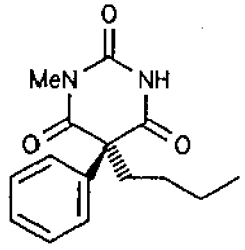


(*R*) - léčivo

*(VI)*



(*S*) - spasmolytikum



(*R*) - narkotikum

*(VII)*

Proto při syntézách bilogicky aktivních látek nestačí připravovat jen směsi diastereoizomerů, ať již racemátů, nebo enantiomerů. Často je nutné syntetizovat jeden z enantiomerů, který vykazuje žádoucí biologickou aktivitu. Syntéza biologicky aktivních látek musí tedy být *stereoselektivní*. Znamená to, že už při navrhování syntézy je nutné zvažovat stereoselektivní průběh jednotlivých reakcí.

Stereoselektivní syntéza je založena na tom, že řada organických reakcí probíhá stereoselektivně. Obecně to znamená, že při nich vzniká výlučně nebo v přebytku jeden ze dvou nebo několika možných stereoizomerů.

Nejčastěji při reakci vzniká jeden ze dvou nebo více diastereoizomerů. *Stupeň diastereoselektivity* se vyjadřuje v procentach (% ds) a udává relativní obsah určitého diastereoizomeru ve směsi dvou nebo více diastereoizomerů. Vychází-li syntéza z racemátu nebo z látek achirálních, získává se jako produkt opět racemát, který má však definovanou konfiguraci na jednotlivých centrech chirality (diastereoizomer). Z hlediska efektivnosti syntézy je žádoucí, aby požadovaný diastereoizomer vznikal v maximálním výtěžku.

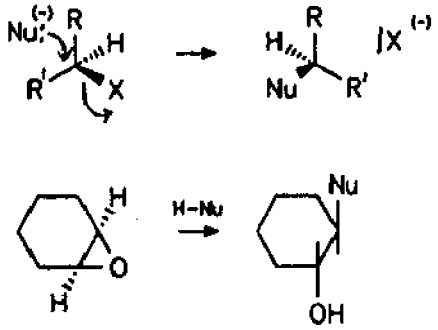
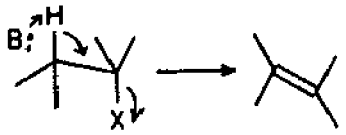
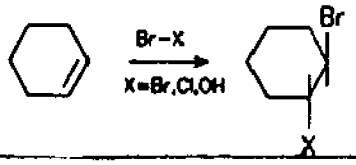
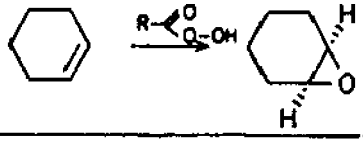
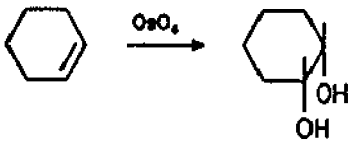
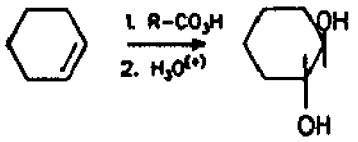
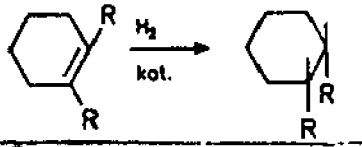
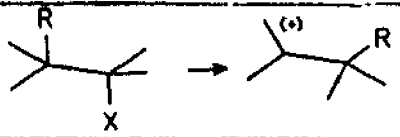
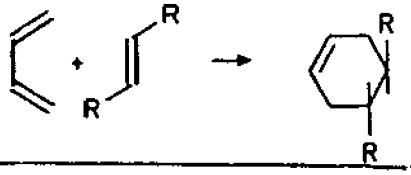
Pokud se vychází z opticky aktivního materiálu o známé absolutní konfiguraci na centru (centrech) chirality, dospěje se stereoselektivní syntézou k opticky aktivním směsím diastereoizomerů, v nichž jeden z nich převládá. Tyto syntézy bývají zahrnovány do skupiny *enantioselektivních syntéz*.

### Jaká je obecná strategie při stereoselektivních syntézách?

Dominantní roli u nich má stereochemie. Proto se při antitezi cílových molekul se dvěma a více centry chirality musí nejen rozpoznat funkční skupiny a vytipovat vazby pro vhodná rozpojení, ale i posoudit počet center chirality a jejich vzájemnou polohu, odhadnout jejich působení během celé syntézy a zvážit jejich postupné zabudování do cílové molekuly.

Vybudování nových center chirality v požadované relativní konfiguraci, často i vůči centrům chirality přítomným ve výchozím reagentu, se uskutečňuje řadou reakcí. Tyto reakce byly v předcházejícím výkladu děleny do dvou skupin - na stereospecifické a stereoselektivní reakce. Pojem *stereospecifické reakce* označuje reakce, kdy se vychází ze stereochemicky rozlišitelných sloučenin a získává se určitý stereoizomer produktu (nehledě na jeho termodynamickou stabilitu). Přehled těchto reakcí uvádí tab. 12.1.

*Tab. 12.1. Hlavní typy stereospecifických reakcí*

| | | |
|---|---|---|
| **Bimolekulární nukleofilní substituce $S_N2$** |  | inverze konfigurace na centru chirality |
| **Bimolekulární eliminace $E_2$** |  | *anti*-periplanární uspořádání HX |
| **Elektrofilní adice** | | |
| **bromace** |  | *trans*-adice |
| **epoxidace** |  | *cis*-adice |
| **hydroxylace** |  | *cis*-adice |
| |  | *trans*-adice |
| **hydrogenace** |  | *cis*-adice |
| **Molekulární přesmyky** |  | retence konfigurace na R |
| **Pericyklické reakce** |  | *cis*-adice |

Pod pojem *stereoselektivní reakce* jsou zahrnovány reakce, při nichž vzniká výlučně nebo v přebytku jeden z možných stereoizomerních produktů. Výchozí látka nemusí vykazovat určitou stereochemii. Reakce si "volí" kinetický průběh (produkt vzniká nejrychlejší reakcí), nebo termodynamický průběh (vzniká termodynamicky nejstálejší produkt). Obecně se těmito reakcemi buduje nové centrum chirality v přítomnosti ostatních.

Význam stereospecifického průběhu reakce však nebývá v literatuře vždy jednoznačně chápán. Někdy je stereospecifický průběh reakce spojován s výlučnou tvorbou jednoho stereoizomeru. Z uvedených obecných definic však vyplývá, že všechny stereospecifické reakce jsou reakcemi stereoselektivními, avšak ne všechny stereoselektivní reakce jsou stereospecifické. Objevují se proto návrhy, zda by nebylo účelné používat pouze termín stereoselektivní.

V následujících příkladech syntézy cílových molekul s centry chirality a s definovanou relativní nebo absolutní konfigurací budou konkrétně aplikovány myšlenkové postupy při jejich antitezi i strategie a taktika zvolené syntézy.

Relativně jednoduchým příkladem diastereoselektivní syntézy je příprava bis(2-kyanoethyl)etheru *threo*-2,3-butandiolu *(IX)*. Transformací "1,3-diX" se dospěje z cílové molekuly k *threo*-2,3-butandiolu *(X)*, jehož další transformace je nutné provádět s přihlédnutím k jeho konfiguraci a ke stereochemickému průběhu reakcí ve směru syntézy. Transformací podle *a)* se dospěje k *cis*-hydroxylaci *trans*-2-butenu; transformace ad *b)* vede k *trans*-hydroxylaci *cis*-2-butenu. Při syntéze vycházející z *cis*-2-butenu se stereospecifickou epoxidací (*cis*-adice) získá epoxid *(XI)*, který účinkem alkalického hydroxidu podléhá stereospecifické inverzi konfigurace za vzniku diolu *(X)*, jehož kyanoethylace vede k cílové molekule *(IX)*.

**Analýza:**

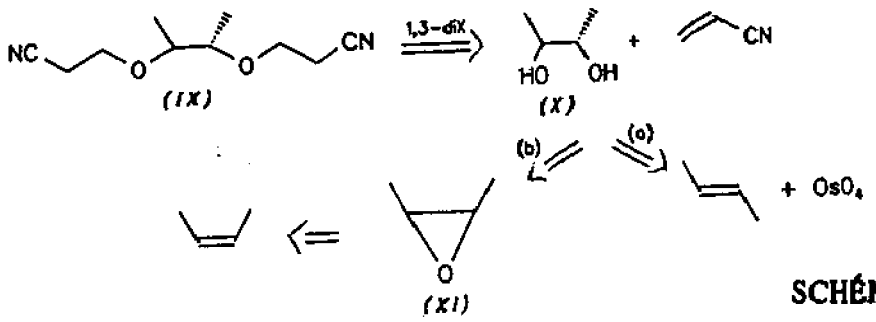



SCHÉMA 12.1

**Syntéza:**

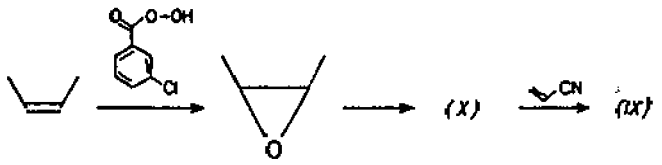



SCHÉMA 12.2

Syntéza tricyklického epoxylaktonu *(XII)* vychází z 1-methyl-3-cyklohexenkarboxylové kyseliny *(XIII)* a uplatňuje se při ní stereospecificky probíhající "jodlaktonizace" [*trans*-adice

následovaná inverzí $S_N2$, poskytující jodlakton *(XIV)*, který podléhá stereospecifické dehydrohalogenaci - *trans*-eliminaci - za vzniku nenasyceného laktonu *(XV)*]. Lakton *(XV)* je stereospecifickou epoxidací (*cis*-adicí), která v daném případě probíhá zároveň stereoselektivně, převáděn na epoxylakton *(XII)*:

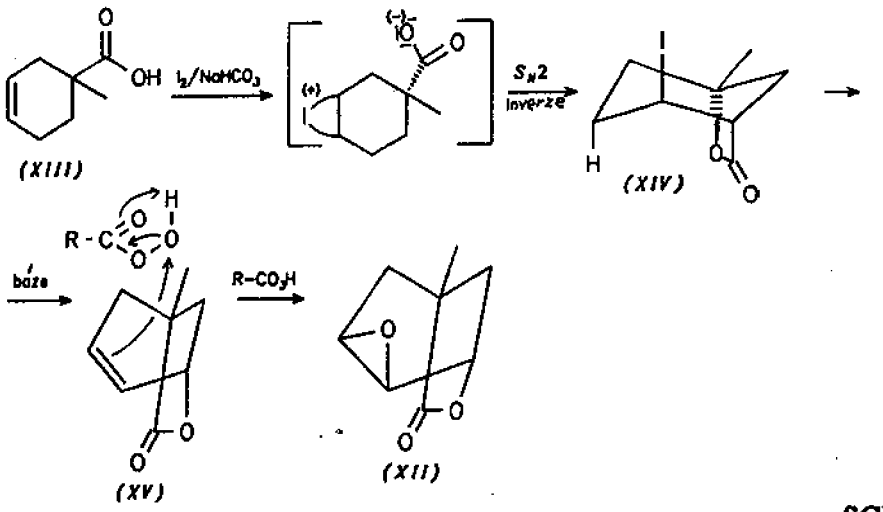



SCHÉMA 12.3

Vznik diastereomerních 4-terc.butylcyklohexanolů *(XVI)* a *(XVII)* lze řídit stereoselektivní redukcí 4-terc.butylcyklohexanonu *(XVIII)*. Pokud se redukce provádí za rovnovážných podmínek účinkem isopropylalkoholátu hlinitého, je preferován vznik stabilnějšího diekvatoriálního *trans-alkoholu* (XVI). Naopak za podmínek kinetického řízení reakce, aplikací vysoce reaktivního stericky objemného tri-terc.butoxyhydridohlinitanu lithného se tvoří přednostně *cis*-alkohol *(XVII)*:

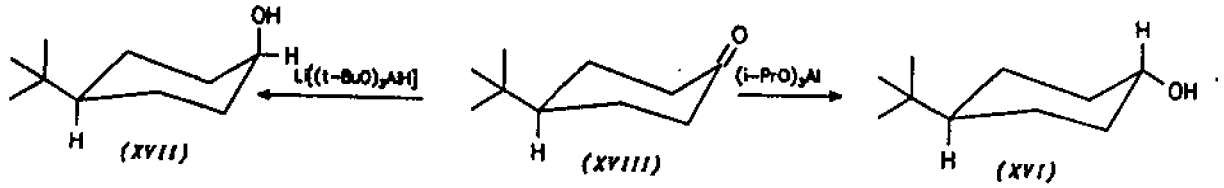



SCHÉMA 12.4

Nukleofilní adice na karbonylovou skupinu cyklohexanonů včetně redukcí jsou řízeny oběma protichůdně působícími faktory - kinetickými i termodynamickými. S tím se musí počítat při návrhu syntézy cílové molekuly, např. aminocyklohexanolu *(XIX)*. Transformacemi "1,1-C–C" a "1,3-diX" se dospěje ke konjugované nukleofilní adici dimethylaminu na 2-cyklohexenon *(XXI)*. Adice je značně selektivní z hlediska axiálního přístupu nukleofilního činidla. Produkt *(XXa)* se stabilizuje změnou konformace na ekvatoriální izomer *(XXb)*. Stereochemie cílové molekuly vyžaduje axiální adici organokovového činidla na karbonylovou skupinu z opačné strany k dimethylaminoskupině. Tento klíčový stupeň syntézy lze uskutečnit za podmínek kineticky řízené reakce aplikací vysoce reaktivního fenyllithia.

**Analýza:**

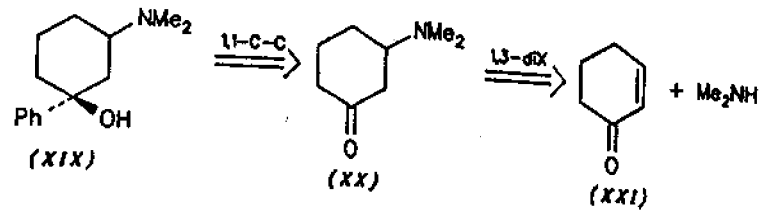



SCHÉMA 12.5

**Syntéza:**

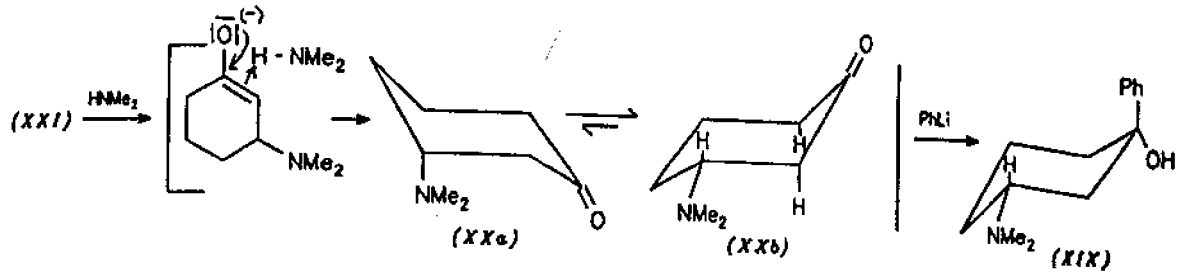
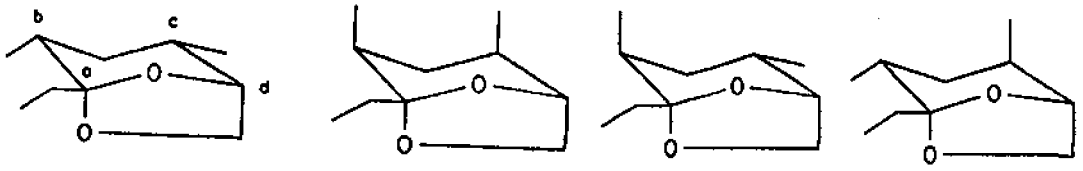



SCHÉMA 12.6

V předchozím textu (str. 9) byla uvedena syntéza α-multistriatinu, při níž byly získány 4 diastereoizomerní racemáty α, β, γ a δ v poměru 34 : 1 : 7 : 58. Ty byly rozděleny plynovou chromatografií a relativní konfigurace jim byly přisouzeny na základě rozboru spekter. Zároveň bylo prokázáno, že izomer β-*(IV)* stáním epimeruje na izomer δ-*(IV)*.




(±)-α-*(IV)* (±)-β-*(IV)* (±)-γ-*(IV)* (±)-δ-*(IV)*

Plánujeme-li syntézu diastereoizomeru α-*(IV)*, musíme při antitezi jeho molekuly zvážit důležitost jednotlivých center chirality. Relativně bezvýznamné je centrum *a*, protože při tvorbě acetalu se jiná konfigurace nemůže uplatnit. Proto se transformací "1,1-diX" dospěje k nové cílové molekule *(XXII)*, v níž zůstávají osamocena centrum *b* a dvě sousední centra *c* a *d*. Stereochemie na centru *b* se pro možnost epimerace bude řídit obtížně. Snadno lze však řídit relativní konfiguraci na centrech *c* a *d* ve stadiu syntézy diolu *(XXIII)*. Protože odstupující částice X (= I) se bude odvozovat od hydroxylové skupiny, získává se jako nová cílová molekula triol *(XXIV)* s *threo*-konfigurací na asymetrických uhlících. Její další transformací se dospěje postupně až

k 2-butin-1,3-diolu *(XXVII)*.

Ve směru syntézy jsou klíčovými stupni epoxidace 3-buten-1,4-diolu *(XXVI)*, chráněného ve formě acetonidu *(XXVIII)*, a reakce vzniklého epoxidu *(XXIX)* s lithiumdimethylkuprátem, při níž dochází k inverzi konfigurace, která určuje potřebnou relativní konfiguraci na centrech *c* a *d*. Další přeměny takto vytvořeného 1,3-dioxepanu *(XXX)* zahrnují kysele katalyzovaný přesmyk na termodynamicky stálejší 1,3-dioxolan *(XXXI)*, který se ve dvou stupních převádí na alkyljodid *(XXXII)*. Alkylací diethylketonu alkyljodidem *(XXXII)* se získá poslední meziprodukt syntézy *(XXXIII)*, který kysele katalyzovanou "reorganizací" acetalu přechází na cílovou molekulu. Touto diastereoselektivní syntézou se získává směs dvou diastereoizomerních racemátů multistriatinu α-*(IV)* a γ-*(IV)* v poměru 85 : 15. Skutečnost, že nevznikají izomery β a γ, je potvrzením stereospecifického otevření epoxidu lithiumdimethylkuprátem.

**Analýza:**

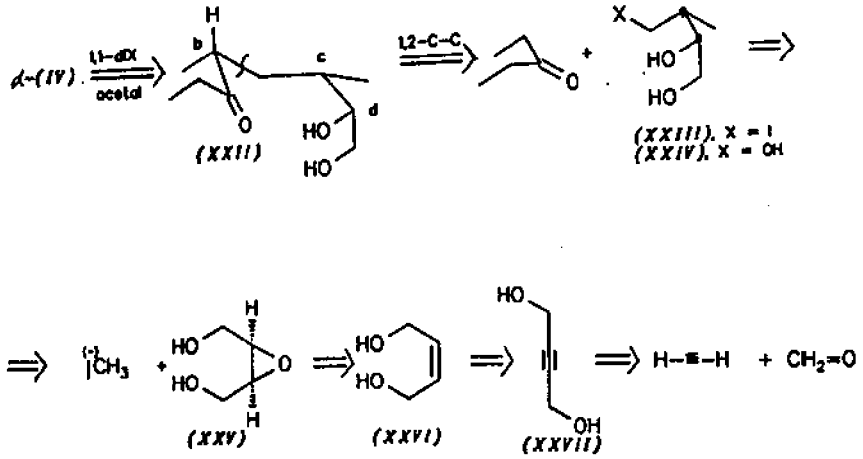
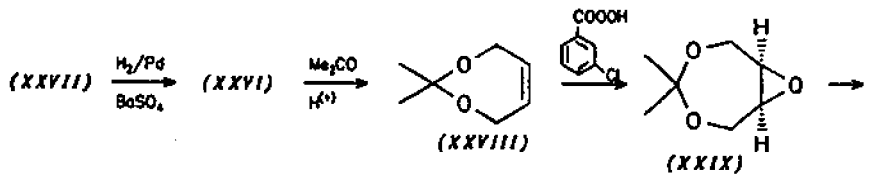



SCHÉMA 12.7

**Syntéza:**



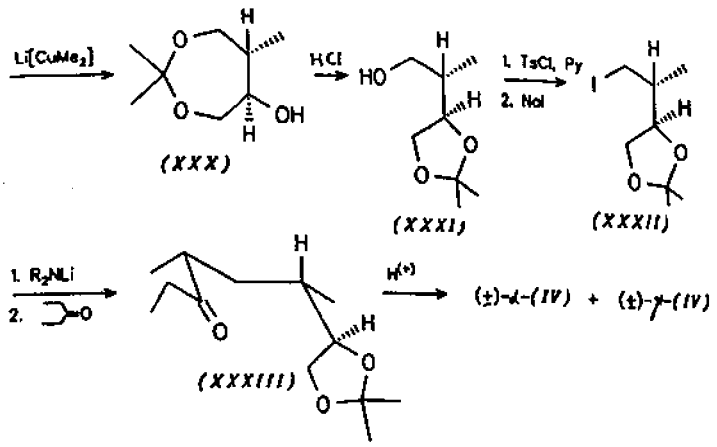



SCHÉMA 12.8

Stereoselektivně probíhají rovněž katalytické hydrogenace alkenů (obecně násobných vazeb) v důsledku toho, že při reakci musí být jedna strana dvojné vazby, stericky nejméně stíněná, v "kontaktu" s katalyzátorem. Zvlášť vhodné jsou pro tuto reakci molekuly s vynucenou konformací "mělké misky". Je tomu tak i v posledním reakčním stupni syntézy tosylátu *(XXXIV)*, která vychází z diketonu *(XXXV)*. Jeho redukce na hydroxyketon *(XXXVI)* účinkem tetrahydroboritanu sodného probíhá chemoselektivně (neredukuje se konjugovaná karbonylová skupina), ale i stereoselektivně (vznik *cis*-uspořádání skupin $CH_3$ a HO). Následující katalytická hydrogenace odpovídajícího tosylátu *(XXXVII)* požaduje, aby vnější část "misky" byla koordinována k povrchu katalyzátoru. Proto se vytváří *cis*-dekalonové seskupení a vzniká keton *(XXXIV)* s relativní konfigurací *cis-cis-cis* na asymetrických uhlících:

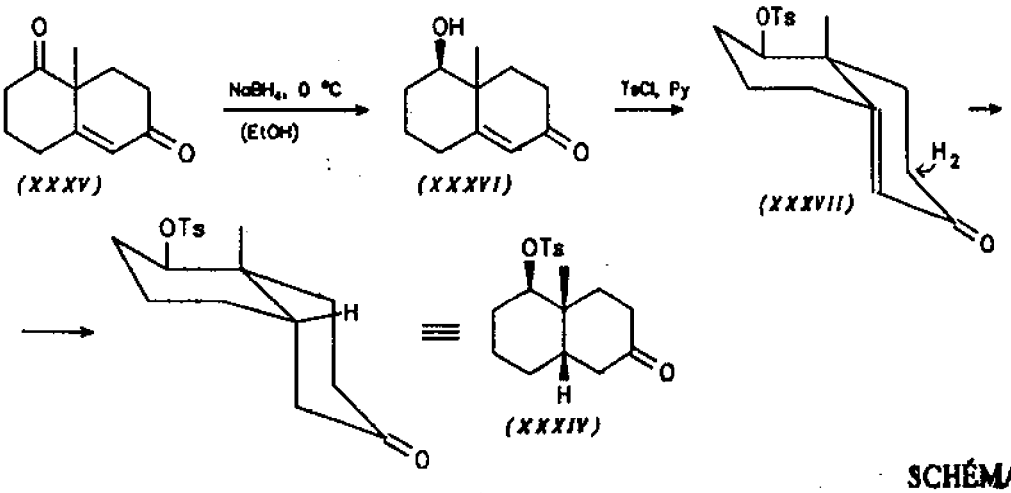
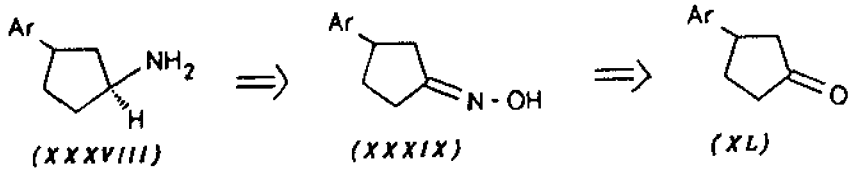



SCHÉMA 12.9

Analogickou stereochemickou úvahu lze aplikovat při návrhu syntézy *cis*-3--arylcyklopentanaminu *(XXXVIII)*. Antitezí jeho molekuly se přes odpovídající oxim *(XXXIX)* dospěje k 3-arylcyklopentanonu *(XL)*. Ve směru syntézy se zabezpečí *cis*-uspořádání substituentů (Ar, $NH_2$) katalytickou hydrogenací oximu.

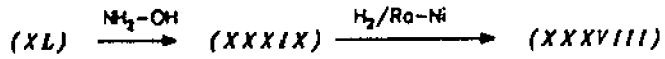
**Analýza:**




*(XXXVIII)* *(XXXIX)* *(XL)*

SCHÉMA 12.10

**Syntéza:**

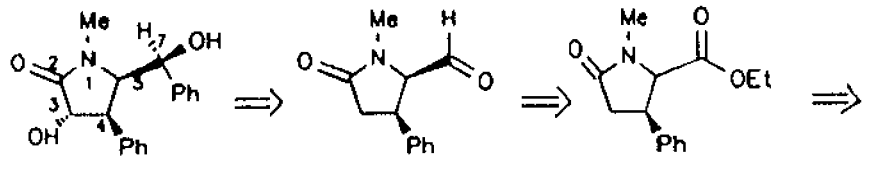



*(XL)* *(XXXIX)* *(XXXVIII)*

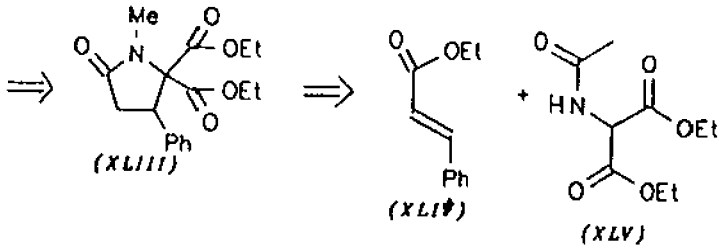
SCHÉMA 12.11

Zjištění, že přírodní forma clausenamidu *(III)* je racemát, usnadnilo i jeho totální syntézu a umožnilo připravit jej v dostatečně velkém množství pro podrobnější farmakologická studia. Retrosyntetickou analýzou cílové molekuly se postupně dospěje přes meziprodukty *(XLI)* až *(XLIII)* k výchozí reakci - Michaelově adici diethylacetamidomalonátu *(XLV)* na ethylester kyseliny skořicové *(XLIV)*. Antitetická analýza se zakládá na předpokladu, že bude možné stereoselektivně vybudovat hydroxybenzylové seskupení z aldehydické funkce v molekule *(XLI)* díky indukčnímu vlivu fenylové skupiny na $C_4$, která bude pravděpodobně řídit i vstup hydroxylové skupiny na $C_3$ do polohy *trans*-. Vysoký stupeň 4,5-*cis*-stereoselektivity lze očekávat také při vzniku esteru *(XLII)* dekarboxylací jedné z ethoxykarbonylových skupin v diesteru *(XLIII)*.

**Analýza:**



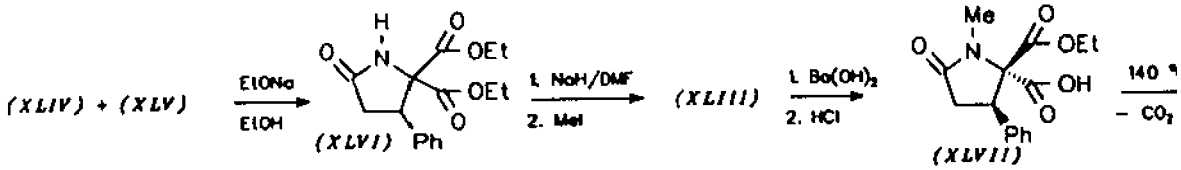

*(+)-(III)* *(XLI)* *(XLII)*



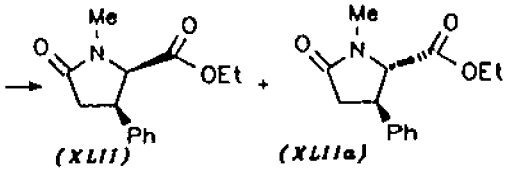
(XLIII) (XLIV) (XLV)

SCHÉMA 12.1

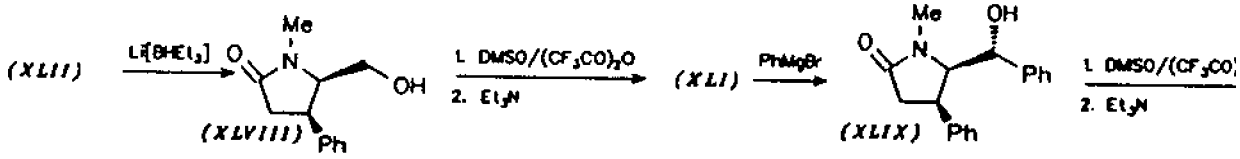
**Syntéza:**



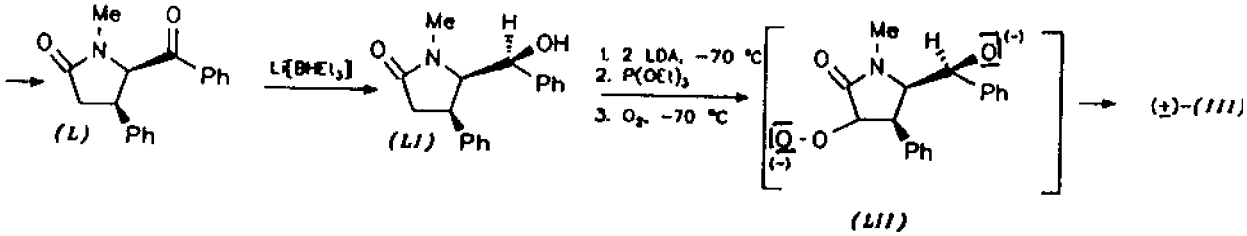
(XLIV) + (XLV) (XLVI) (XLVII)



(XLII) (XLIIa)



(XLII) (XLVIII) (XLI) (XLIX)



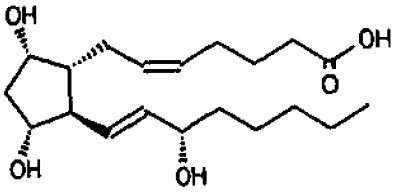
(L) (LI) (LII) (±)-(III)

SCHÉMA 12.

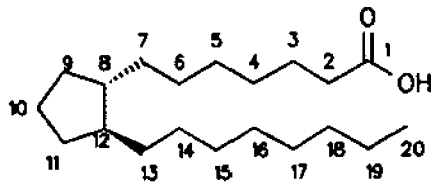
Ve směru syntézy se methyluje produkt konjugované adice *(XLVI)* a vzniklý diester *(XLIII)* je selektivně hydrolyzován na hydrogenester *(XLVII)*, jehož dekarboxylací se získá směs stereoizomerů *(XLII)* a *(XLIIa)* zastoupených v poměru 2 : 1. Převažující diastereoizomer *(XLII)* se oddělí krystalizací. Přímá redukce esteru *(XLII)* na aldehyd *(XLI)* účinkem diisobutylaluminium-hydridu (DIBAL) nebyla úspěšná a při použití tetrahydroboritanu sodného proběhla racemizace na uhlíku $C_5$. Teprve aplikací triethylhydroboritanu lithného se podařilo připravit alkohol *(XLVIII)* s požadovanou konfigurací na $C_5$; jeho oxidaci na aldehyd *(XLI)* lze uskutečnit, aniž nastane epimerace v poloze 5. Protože reakce aldehydu s fenylmagnesiumbromidem vede k alkoholu *(XLIX)* s nežádoucí konfigurací *7R*, provádí se reakce ve dvou stupních. V prvním se Swernovou reakcí připraví keton *(L)*, který redukcí triethylhydroboritanem lithným poskytne výlučně produkt s konfigurací *5R*, *7S*. V posledním stupni se provede selektivní oxidace dianiontu pyrrolidinu *(LI)* kyslíkem v přítomnosti triethylfosfitu, který redukuje přechodně vzniklý peroxidový anion *(LII)*; vzniká (±)-clausenamid *(III)*, který je totožný s přírodním vzorkem.

Uvedený příklad syntézy clausenamidu naznačuje, jak obtížně a pracně se často realizuje plán syntézy v jednotlivých reakčních stupních. Řada vyřešených stupňů, zejména při syntéze komplikovanějších struktur přírodních látek, představuje ve skutečnosti desítky pokusů, kterými se hledá to "pravé" činidlo a poté i optimální reakční podmínky. Neúspěch v některém reakčním stupni vede ke změně strategie celé syntézy.

Diastereoselektivní syntézy racemátu slouží často k ověření série reakcí pro později plánovanou syntézu enantioselektivní. Mohou však být využity i k výrobě např. humánních a veterinárních léčiv za předpokladu, že biologicky inaktivní enantiomer nevykazuje také jinou, nežádoucí aktivitu. Příkladem může být syntéza prostaglandinu $PGF_{2\alpha}$ *(LIII)*.

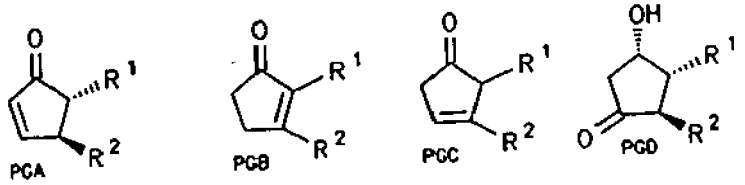



*(LIII)*




*(LIV)*

Prostaglandiny (PG) jsou deriváty kyseliny prostanové *(LIV)* a rozlišují se jednak písmeny (A až F podle funkčních skupin na cyklopentanovém kruhu), jednak číselnými indexy (podle umístění dvojných vazeb v postranních řetězcích:



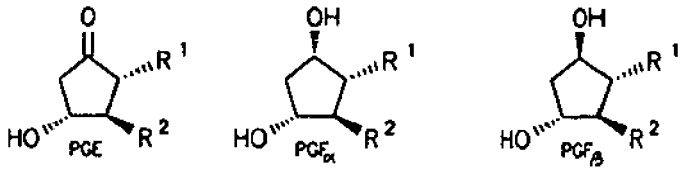


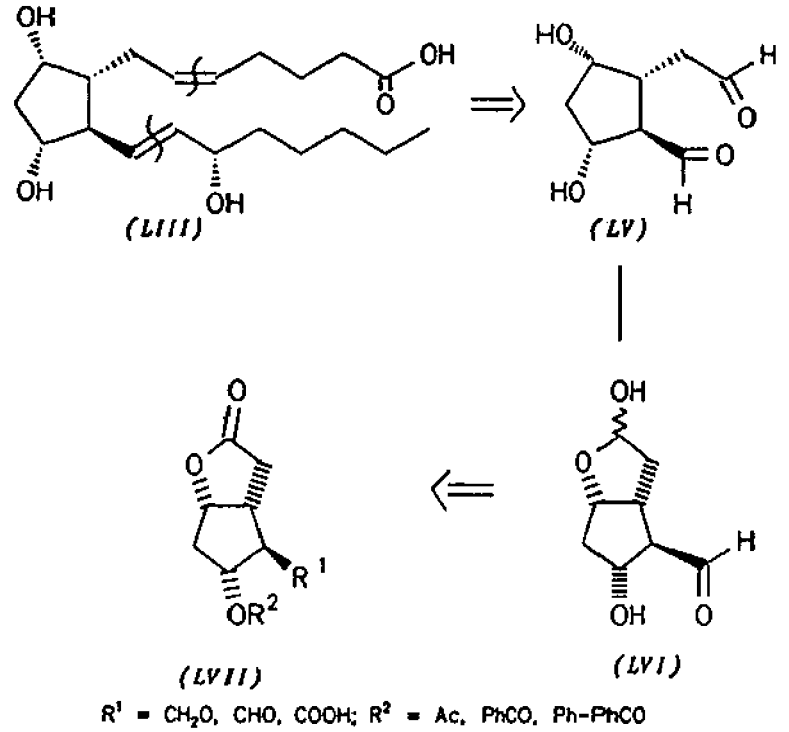
SCHÉMA 12.14

Všechny přírodní prostaglandiny mají na uhlíku $C_{15}$ hydroxylovou skupinu s konfigurací (*S*).

Prostaglandiny jsou látky s vlastnostmi tkáňových hormonů a vykazují široké spektrum biologické účinnosti; $PGE_2$ např. ovlivňuje stahy dělohy, ovulaci, stahy srdečního svalu, spinální reflex, pankreatické funkce, srážlivost krve, metabolismus tuků a působí i protizánětlivě.

V organismu jsou prostaglandiny syntetizovány z nenasycených mastných kyselin účinkem mikrosomálního enzymového systému prostaglandinsyntetázy. Jejich totální syntézy "in vitro" představují vybudování až 5 chirálních center a řady dalších, často labilních funkčních skupin. První a základní totální syntézy prostaglandinů propracoval COREY se spolupracovníky. Při návrhu syntézy $PGF_{2\alpha}$ se antitezí jeho molekuly retro-Wittigovou transformací dospěje až k tzv. Coreyho laktonu *(LVII)*, klíčovému meziproduktu syntézy prostaglandinů.

**Analýza:**



*(LIII)* *(LV)* *(LVII)* *(LVI)*

$R^1$ = $CH_2O$, CHO, COOH; $R^2$ = Ac, PhCO, Ph-PhCO

SCHÉMA 12.15

Rozpojením na $C_3$ a $C_{11}$ se dospěje k dihydroxydialdehydu *(LV)*, který existuje téměř výlučně v semiacetalové formě laktolu *(LVI)*, jehož další antitezí je transformováno laktolové seskupení a nestálé seskupení β-hydroxyaldehydu na stálejší seskupení primárního, např. alkoholu *(LVII)* [$R^1 = CH_2OH$], ve kterém je sekundární hydroxyskupina chráněna ve formě esteru [*(LVII)*, $R^2$ = Ac, PhCO ...]. Coreyho lakton může být dále transformován na jednotlivé edukty, podle nichž jsou odpovídající syntézy jmenovitě uváděny: syntéza norbornenová, norbornadienová, dichlorketenová a acetoxyfulvenová, tandemové syntézy využívající adice na konjugované cyklopentenony (schéma 12.16).

Jedna z uvedených syntéz realizovaná u nás vychází z norbornadienu, který se reakcí s formaldehydem a s kyselinou mravenčí v přítomnosti kyseliny sírové převede na tricyklický bisformiát *(LVIII)* [Prinsova reakce, adice kyseliny mravenčí, Wagnerův–Meerweinův přesmyk]. Oxidací bisformiátu podle Jonese se získá oxokyselina *(LIX)*, která adicí chlorovodíku přechází na chloroxokyselinu *(LX)*. Následující Baeyerovou–Villigerovou oxidací vzniká lakton *(LXI)*, který se reakcí s ethylchlorformiátem převede na směsný anhydrid *(LXII)*, a ten lze poté redukovat na primární alkohol. Hydroxylová skupina v alkoholu se chrání ve formě tetrahydropyranylového derivátu *(LXIII)* a potom následuje nukleofilní substituce chloru hydroxylem, prováděná účinkem hydroxidu lithného v prostředí přebytku peroxidu vodíku a probíhající s inverzí konfigurace. Za těchto podmínek dochází zároveň k přeměně δ-laktomu na γ-lakton *(LXIV)*, čímž se vytvoří Coreyho systém. Následující reakce s 4-fenylbenzoylchloridem v pyridinu a kysele katalyzované odstranění tetrahydropyranové skupiny poskytne chráněný Coreyho lakton *(LVII)* [schéma 12.17].

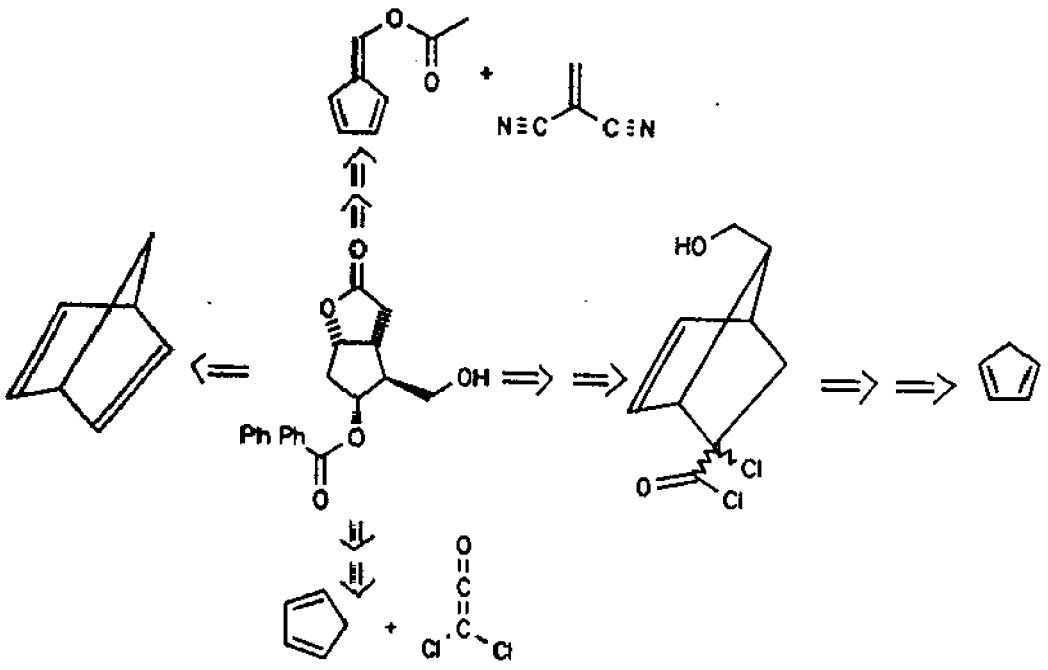



SCHÉMA 12.16

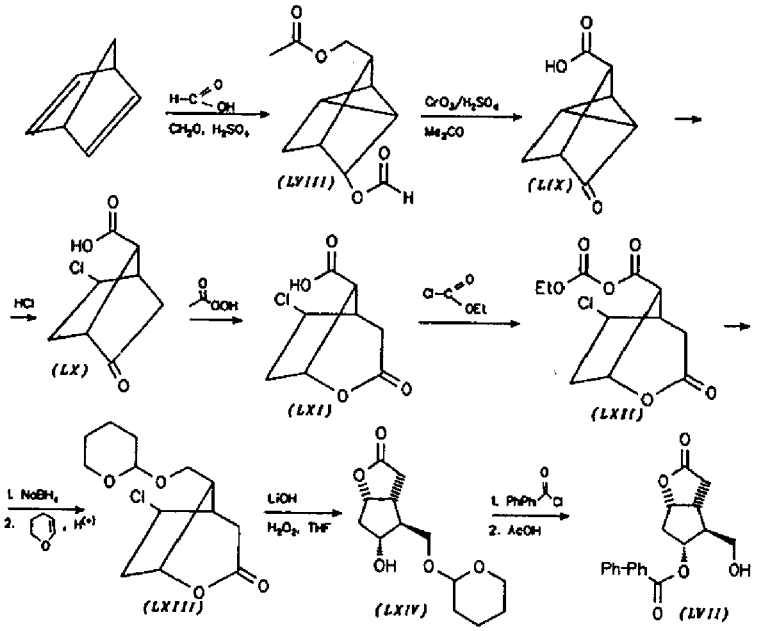


SCHÉMA 12.17

Zvládnutí syntézy Coreyho laktonu je základním předpokladem pro syntézy derivátů prostaglandinu. V další části syntézy $PGF_{2\alpha}$ je nutné *a)* převést hydroxymethylovou a karboxylovou skupinu do oxidačního stupně formylové skupiny, *b)* Wittigovými reakcemi připojit oba řetězce na Coreyho systém.

Oba řetězce se připojují ve formě odpovídajících ylidů a jejich struktura se volí podle požadované konfigurace dvojných vazeb a požadovaných strukturních modifikací v řetězcích. Při syntéze "spodního" řetězce se vychází z dimethylmethylfosfonátu, který se acyluje hexanoylchloridem. Ze vzniklého fosfonátu se potřebný ylid generuje účinkem hydridu sodného nebo butyllithia:

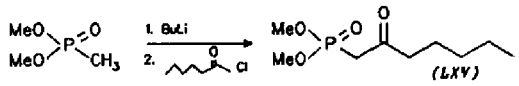


SCHÉMA 12.18

Ylid "horního" řetězce *(LXVI)* se připravuje působením hydridu sodného na fosfoniovou sůl

vznikající reakcí trifenylfosfinu s 5-brompentanovou kyselinou:

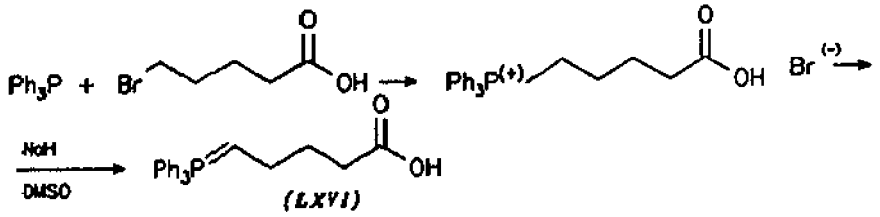
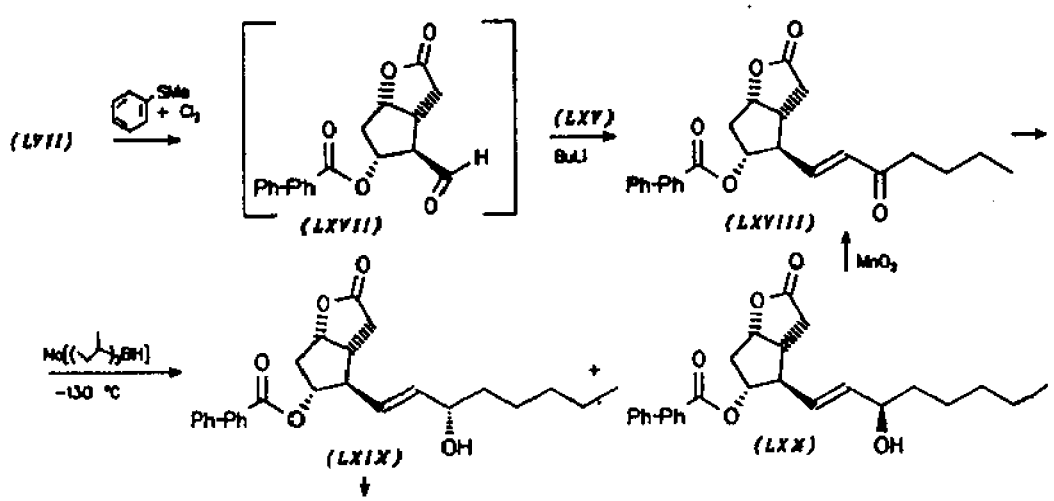


SCHÉMA 12.19

Coreyho lakton *(LVII)* se nejprve oxiduje komplexem chloru a thioanisolu na aldehyd *(LXVII)*, který je nestálý a ihned po izolaci se používá pro připojení spodního řetězce, prováděné tzv. Hornerovou–Emmonsovou modifikací Wittigovy reakce. Provedení přes ylid *(LXV)* vede k *trans*-konfiguraci na dvojné vazbě $C_{13}$–$C_{14}$. Nenasycený keton *(LXVIII)* se dále redukuje tris(1--methylpropyl)hydroboritanem sodným při teplotě −130 °C. Za těchto podmínek se zřejmě omezí rotace kolem vazby $C_{12}$–$C_{13}$ a interakcí π-systému enonu s 4-fenylbenzoylovou skupinou se zabrání přístupu redukčního činidla z jedné strany, čímž vzniká směs enantiomerních alkoholů konfigurace (*S**) a (*R**) v poměru 4 : 1. Alkohol nežádoucí konfigurace *(LXX)* se oddělí a vrací se zpět do syntézy tím, že se oxiduje na aldehyd *(LXVII)*. Z diastereoizomeru požadované konfigurace *(LXIX)* se odstraní 4-fenylbenzoylová skupina reesterifikací methanolem a hydroxylové skupiny v diolu *(LXXI)* se chrání ve formě bistetrahydropyranového derivátu *(LXXII)*. Následující redukce laktonu se provádí diisobutylaluminiumhydridem (DIBAL) a vzniklý laktol *(LXXIII)* lze použít přímo pro připojení horního řetězce Wittigovou reakcí. Aplikace ylidu *(LXVI)* zajišťuje *cis*-konfiguraci na $C_5$ a $C_6$. V posledním stupni se z kyseliny *(LXXIV)* odstraní chránící skupiny a racemický $PGF_{2\alpha}$ se izoluje chromatograficky:



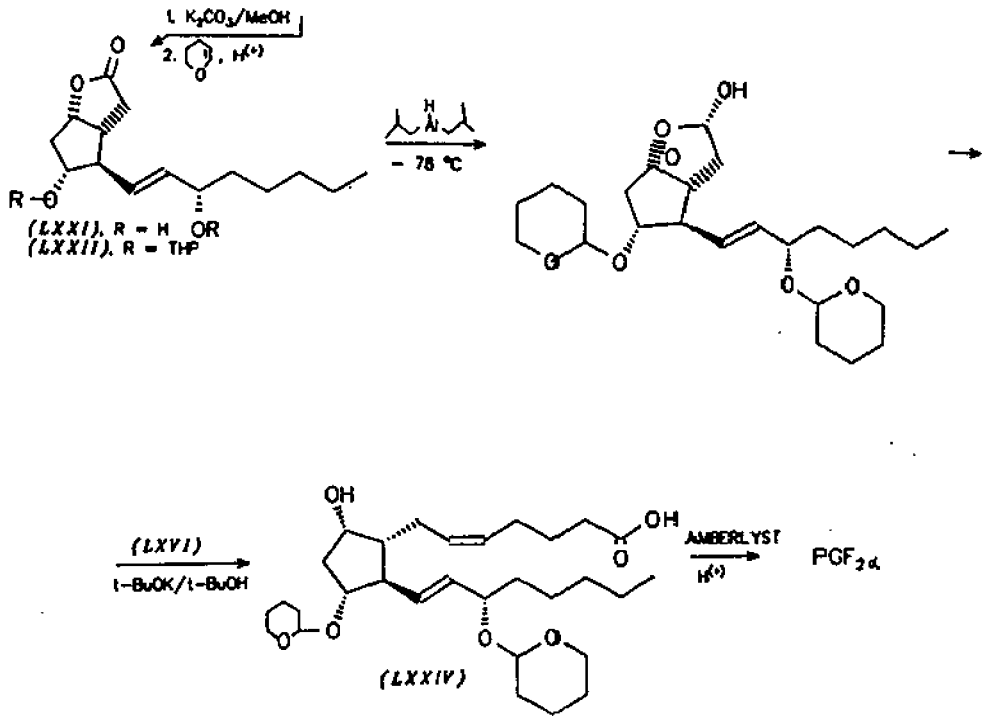



SCHÉMA 12.20

Na cyklickém uhlíkovém řetězci se stereochemie vznikajících substituentů řídí mnohem snadněji než na řetězci acyklickém. Na tom je založena jedna ze strategií syntézy acyklických sloučenin s více centry chirality: Požadovaná relativní konfigurace se "vybuduje" při syntéze rigidní cyklické sloučeniny, která se poté otevře na sloučeninu acyklickou.

*Příklad:* Syntéza *erythro*-5-hydroxy-3,4-dimethylpentanalu *(LXXVI)*, ke kterému se dospěje postupnou antitezí molekuly (3*S*,4*R*)-(+)-faranalu *(LXXV)*, agregačního feromonu mravenců druhu *Monomorium pharaons*. Při transformaci lineární formy hydroxyaldehydu *(LXXVI)* na jeho tautomerní formu laktolu *(LXXVII)* se původní konfigurace na $C_3$ a $C_4$ projeví jako *cis*-konfigurace na tetrahydropyranovém kruhu laktolu *(LXXVII)*, který transformací FGI přechází na *cis*-3,4-dimethyl-5-pentanolid *(LXXVIII)*. Známými transformacemi pentanolidu se přes dimethylcyklopentanon *(LXXIX)*, oxoester *(LXXX)*, diester *(LXXXI)*, dimethylcyklohexen *(LXXXII)* a anhydrid *(LXXXIII)* dospěje až k Dielsově–Alderově reakci butadienu s maleinanhydridem, kterou se zabezpečí *cis*-uspořádání karboxylových skupin na cyklohexenovém kruhu. Ve směru syntézy se karboxylové skupiny redukcí ve 3 stupních převedou na skupiny methylové. Přeměna vzniklého dimethylcyklohexenu *(LXXXII)* na pentanolid *(LXXVIII)* zahrnuje ozonolýzu, esterifikaci vzniklé dikyseliny na diester *(LXXXI)*, jeho kondenzaci na oxoester *(LXXX)*, který ketonotvorným štěpením poskytuje *cis*-3,4-dimethylcyklopentanon *(LXXIX)*, a ten Baeyerovou–Villigerovou oxidací přechází na racemát

*cis*-dimethylpentanolidu *(LXXVIII)*.

**Analýza:**

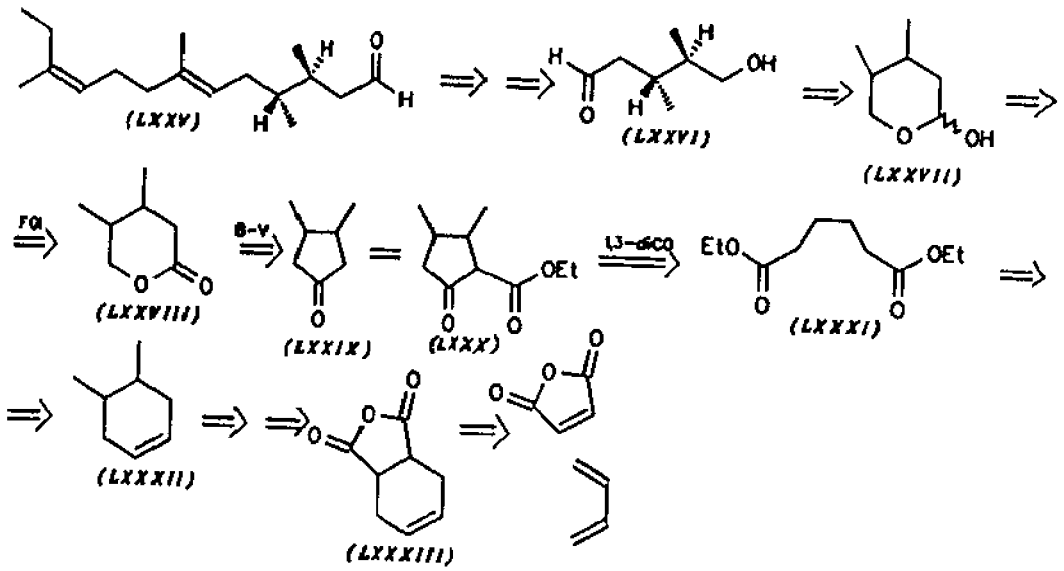



SCHÉMA 12.21

**Syntéza:**

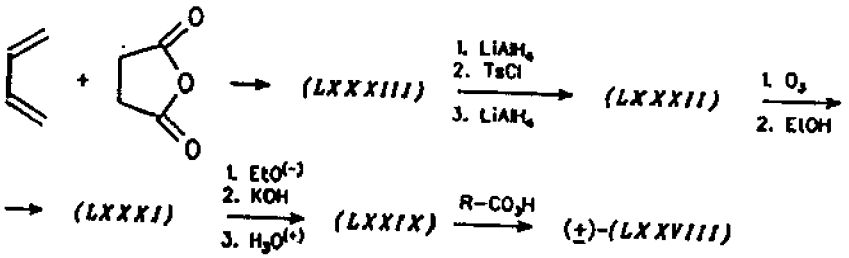



SCHÉMA 12.22

Pro syntézu přírodní opticky aktivní formy (3*S*,4*R*)-(+)-faranalu *(LXXV)* byl lakton *(LXXVIII)* hydrolyzován na racemát kyseliny *(LXXXIV)*, která byla rozštěpena na enantiomery aplikací (*R*)-(+)-2-fenylethylaminu. Zpětnou laktonizací byl získán enantiomer laktonu (3*R*,4*R*)-(+)-*(LXXVIII)*, jenž byl dále použit pro nyní již enantioselektivní syntézu (+)-faranalu:

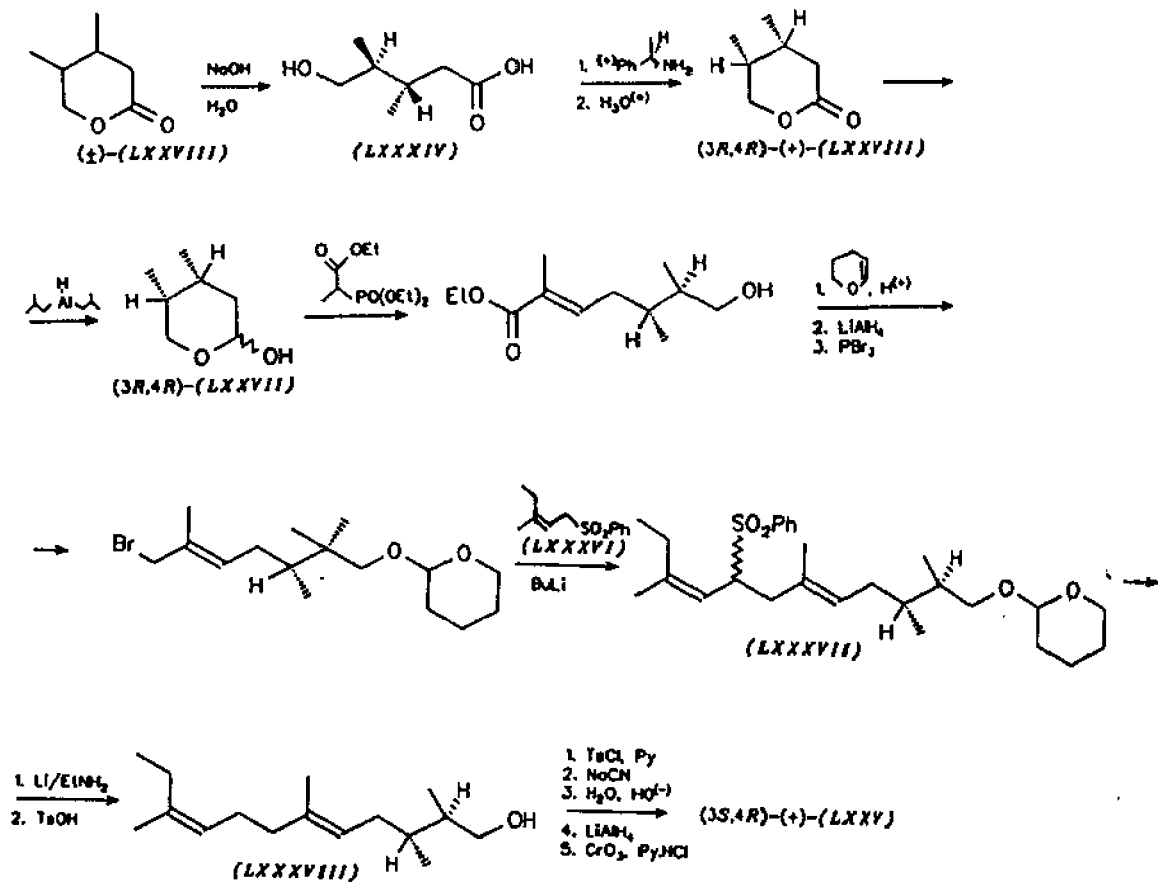


SCHÉMA 12.23

Stěžejními stupni této části syntézy jsou redukce (+)-laktonu *(LXXVIII)* na (3*R*,4*R*)-laktol *(XXVII)* a jeho kondenzace s triethyl-2-fosfonopropanoátem. Nenasycený ester *(LXXXIV)* byl poté přeměněn na alkylbromid *(LXXXV)*, a ten byl použit pro alkylaci sulfonu *(LXXXVI)*. Ve vzniklém sulfonu *(LXXXVII)* se odredukuje fenylsulfonylová skupina a v závěrečných stupních se provede výstavba uhlíkového řetězce kyanidovou metodou. Protože po zabudování opticky aktivního segmentu s absolutní konfigurací (3*S*,4*R*) do skeletu cílové molekuly nedocházelo v dalších syntetických přeměnách k reakcím na "vybudovaných" centrech chirality, získal se opticky čistý (3*S*,4*R*,6*E*,10*Z*)-(+)-3,4,7,11-tetramethyl-6,10-tridekadienal *(LXXV)*, totožný s přírodním enantiomerem.

Stejným postupem byl z (3*S*,4*S*)-(−)-laktonu *(LXXVIII)* připreaven enantiomer (3*R*,4*S*)-(−)-faranalu, který se v přírodě nevyskytuje:

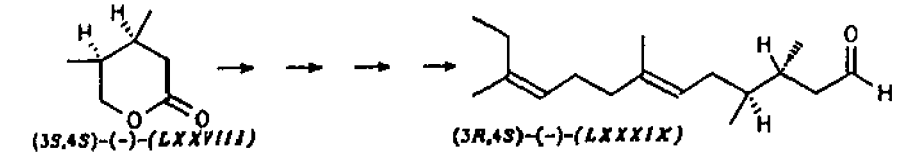



SCHÉMA 12.24

Uvedená syntéza (+)-faranalu je příkladem přechodu původně diastereoselektivní syntézy na enantioselektivní. Dochází k ní po rozštěpení racemátu na enantiomery.

Při několikastupňových syntézách opticky čistých sloučenin založených na štěpení racemátů se zpravidla požaduje, aby *a)* štěpení na enatiomery mohlo být provedeno co nejdříve v průběhu mnohastupňové syntézy, *b)* nežádoucí enantiomer mohl být chemickými reakcemi opět racemizován a štěpením mohly být opět lacino získány enantiomery, *c)* jednou zabudované chirální centrum do skeletu cílové molekuly nepodléhalo v dalších reakčních stupních racemizaci, nebo aby na něm nedocházelo ke změně konfigurace, pokud tato změna není součástí strategie syntézy.

Norbornadienová syntéza $PGF_{2\alpha}$ může být dokončena jako enantioselektivní, jestliže se v některém reakčním stupni rozštěpí racemát na enantiomery. Jeden z přístupů využívá stereoselektivní mikrobiální redukce oxoskupiny v racemizovaném oxoesteru *(XC)*. Další syntéza pokračující s enantiomerem (+)-*(XC)* poskytne již uvedeným sledem reakcí přírodní pravotočivý $PGF_{2\alpha}$:

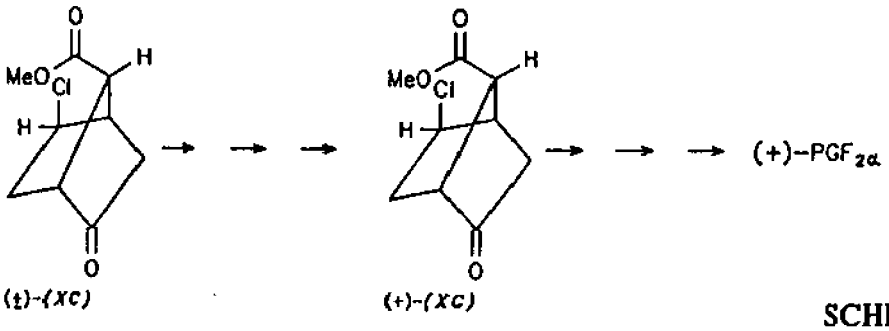



SCHÉMA 12.25

Klasickým příkladem dokumentujícím vrácení nežádoucího enantiomeru do procesu syntézy může být výroba chloramfenikolu D-(−)-*(XCIV)*, antibiotika izolovaného z *Streptomyces venezuelae*. Klíčovým stupněm syntézy vycházející z 4-nitroacetofenonu je Meerweinova–Ponndorfova redukce acetamidoderivátu hydroxyketonu *(XCI)*, která probíhá s vysokou stereoselektivitou a poskytuje výlučně diastereoizomerní racemát *threo-(XCII)*. Po deacetylaci se získá hydrochlorid (+)-aminopropandiolu *(XCIII)*, jehož preferenční krystalizací dochází ke štěpení na enantiomery. Získá se požadovaný *threo*-D-(−)-enantiomer *(XCIII)*, který se dichloracetylací převádí na D-(−)-chloramfenikol *(XCIV)*. Nežádoucí L-(+)-*threo*-enantiomer *(XCIII)* se převede na N-acetylderivát

*(XCV)*, který se oxiduje bromičnanem sodným za iniciace ultrafialovým zářením na hydroxyketon *(XCI)*:

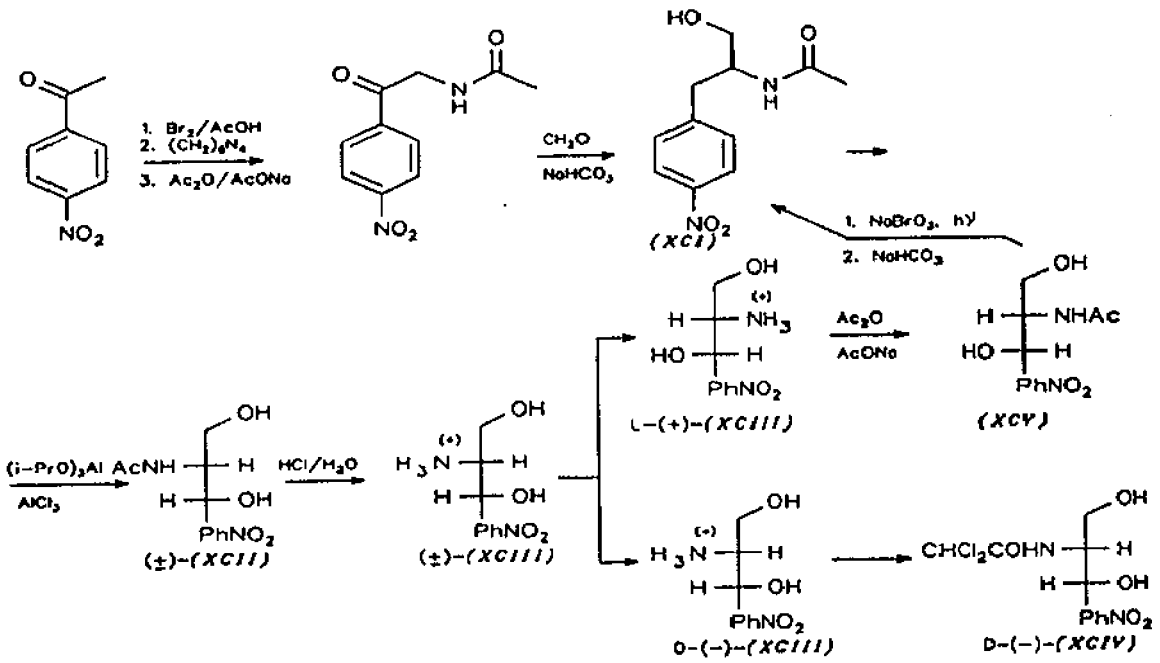


SCHÉMA 12.26

Velice výhodné jsou takové systémy, jejichž strategie je založena na antitezích, kterými se dospěje k opticky aktivním jednoduchým eduktům, u nichž absolutní konfiguraci na asymetrických uhlících vybudovala příroda. Takové edukty jsou vlastně reagenty chirálních, opticky aktivních enantiomerních syntonů, pro něž se prosazuje označení *chirony*. Nejčastějšími zdroji uvedených reagentů (*chiral pool*) jsou terpeny, aminokyseliny, hydroxykyseliny a sacharidy. Výběr hlavních reprezentantů jednotlivých tříd sloučenin uvádí tab. 12.2.

Při asymetrických syntézách (viz dále) se jako pomocná chirální složka používá (*S*)-1-amino-2-methoxymethylpyrrolidin *(XCVI)*, označovaný zkratkou SAMP. Transformacemi FGI jeho molekuly se postupně dospěje ke snadno dostupnému (*S*)-prolinu *(C)*. Ve směru syntézy je prolin redukován na (*S*)-prolinol *(XCIX)*, který je kvantitativně nitrosován alkylnitrity na (*S*)-nitrosoamin *(CVIII)*. Následujícími reakcemi - methylací hydroxyskupiny a redukcí (*S*)-nitrosoderivátu *(CVII)* - se získá opticky aktivní SAMP.

**Analýza:**

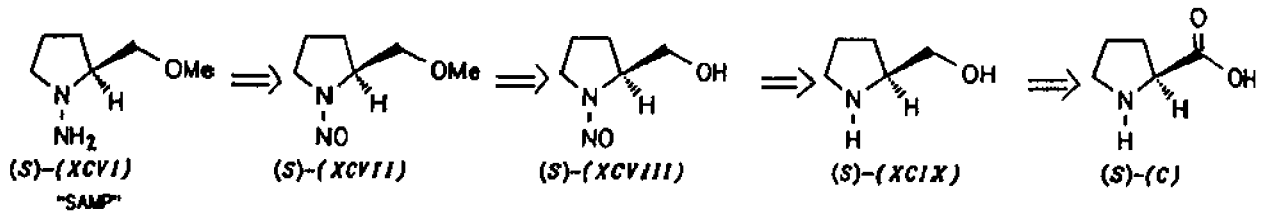



SCHÉMA 12.27

**Syntéza:**

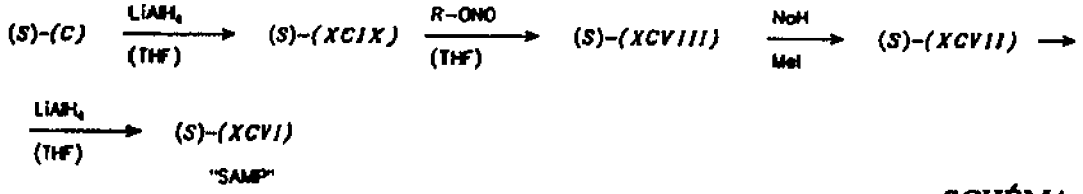
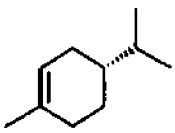
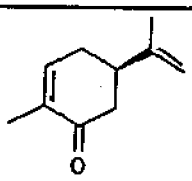
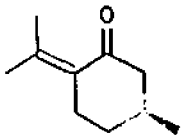
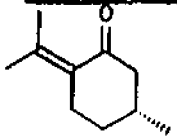
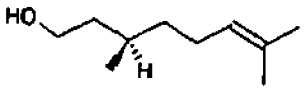
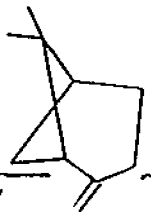
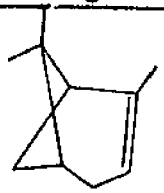
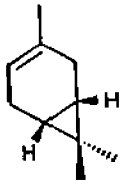
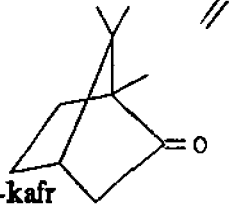
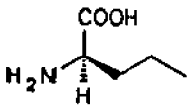



SCHÉMA 12.28

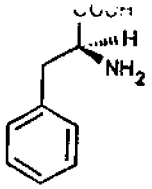
*Tab. 12.2. Příklady dostupných reagentů chirálních syntonů (chiral pool)*

| Terpeny | | |
|---|---|---|
|  |  |  |
| (*R*)-(+)-limonen | (*R*)-(–)-karvon | (*S*)-(–)-pulegon |
|  |  |  |
| (*R*)-(+)-pulegon | (*R*)-(+)-citronellol | (–)-β-pinen |
|  |  |  |
| (+)-α-pinen | (+)-3-karen | (–)-kafr |

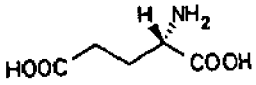
## Aminokyseliny



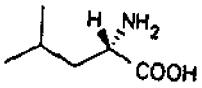
(*R*)-(−)-norvalin



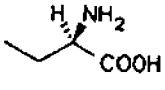
(*S*)-(−)-fenylalanin



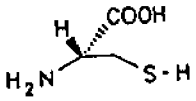
(*S*)-(+)-glutamová kyselina



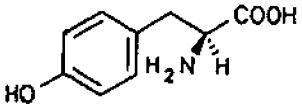
(*S*)-(+)-leucin



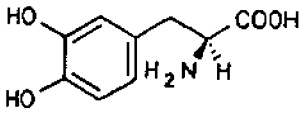
(*R*)-(−)-2-aminomáselná kyselina



(*R*)-(+)-cystein

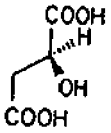


(*S*)-(+)-tyrosin

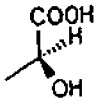


(*S*)-(−)--DOPA

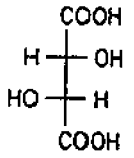
## Hydroxykyseliny



(*S*)-(−)-jablečná kyselina

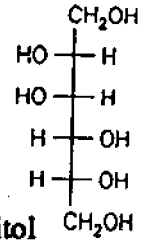


(*S*)-(−)-mléčná kyselina

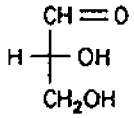


(2*R*,3*R*)-(+)-vinná kyselina

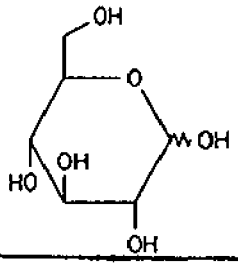
## Cukry



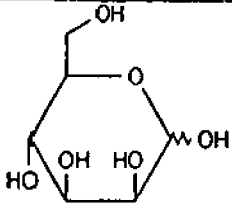
D-(+)-mannitol



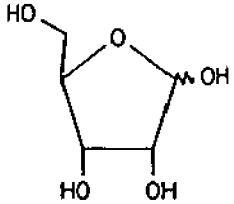
(*R*)-(+)-glyceraldehyd



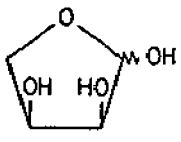
D-glukosa



D-mannosa



D-(−)-ribosa



L-erythrosa

Analogickým sledem reakcí se z (*R*)-prolinu připraví (*R*)-1-amino-2-methoxykarbonylpyrrolidin (*R*)-*(XCVI)*, označovaný RAMP. Vysokou cenu nepřírodní formy (*R*)-prolinu lze obejít syntézou, k níž se dospěje, jestliže se při antitezi RAMP transformuje α-methylenová skupina v pyrrolidinolu [(*R*)-*(XCIX)*] přes oxopyrrolidinol (*R*)-*(CI)* na skupinu karbonylovou; dospěje se tak k (*R*)-5-oxopyrrolidon-2-karboxylové kyselině [(*R*)-*(CII)*], která je vlastně laktamem snadno dostupné přírodní (*R*)-glutamové kyseliny *(CIII)*.

**Analýza:**

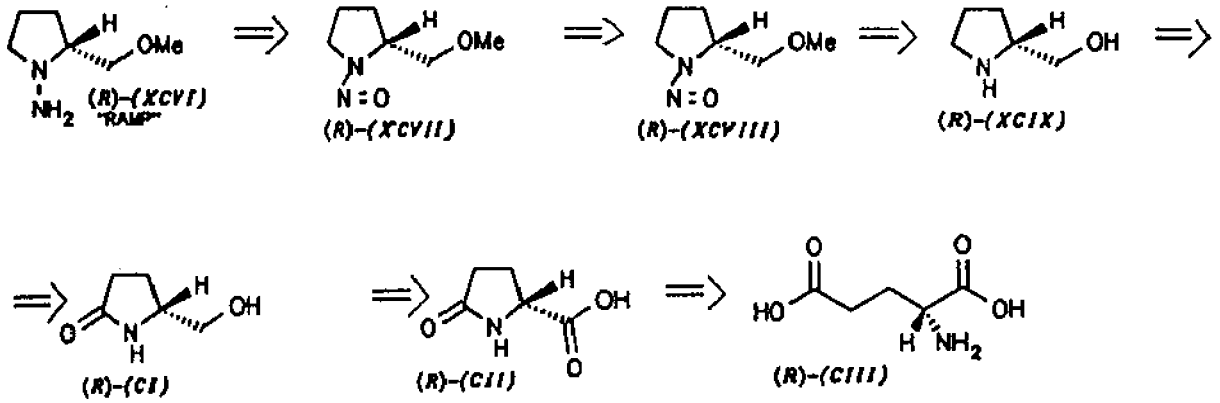



SCHÉMA 12.29

**Syntéza:**

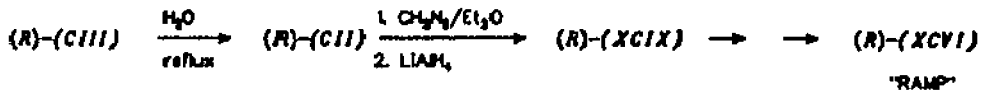



SCHÉMA 12.30

Ve směru syntézy se kyselina (*R*)-glutamová *(CIII)* převede cyklodehydratací na kyselinu (*R*)-pyroglutamovou *(CII)*, která po esterifikaci a redukci poskytne (*R*)-prolinol *(XCIX)*; ten již stejným sledem reakcí uplatněných v předcházející syntéze SAMP přechází na jeho antipod RAMP *(XCVI)*.

Vrátíme se k probírané diastereoselektivní syntéze α-multistriatinu [α-*(IV)*, str. 296]. Antiteze levotočivé přírodní formy molekuly (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-(−)-α-multistriatinu (−)-α-*(IV)*, při níž se respektuje absolutní konfigurace na centrech chiratilty, může vést k řadě syntéz. Jedna z nich vychází z (*R*)-(+)-glyceraldehydu *(CIV)*, který je snadno dostupný z D-mannitolu *(CV)*.

**Analýza:**

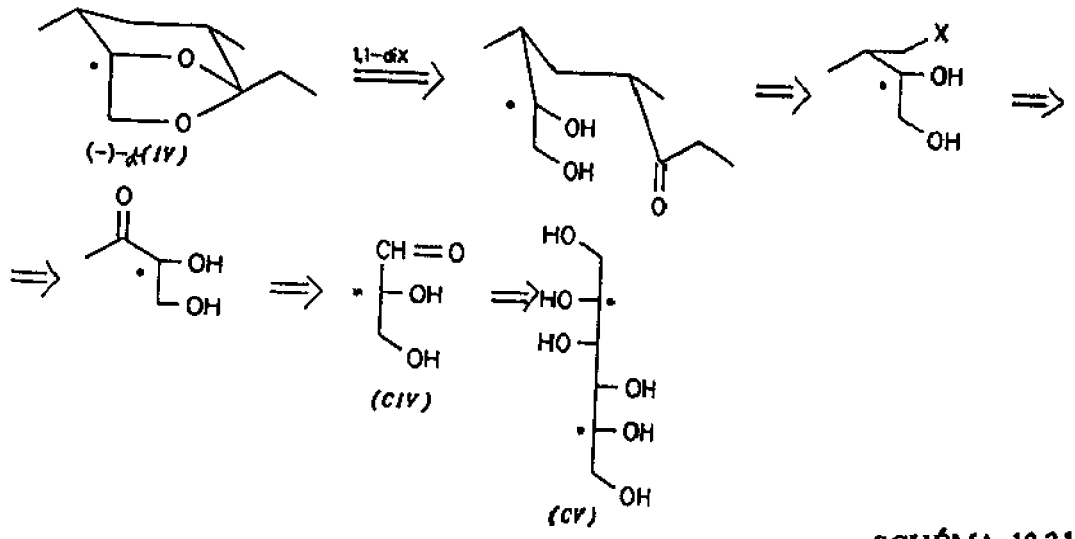



SCHÉMA 12.31

**Syntéza:**

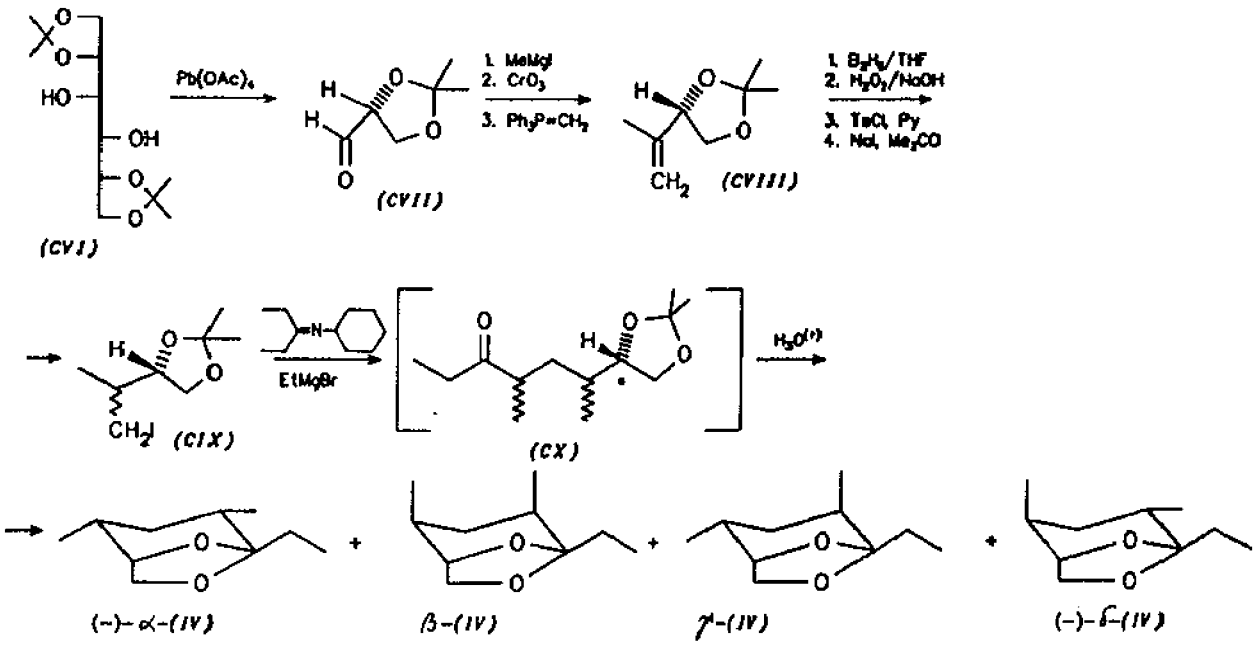



SCHÉMA 12.32

Ve směru syntézy se 1,2:5,6-di-O-isopropyliden-D-mannitol *(CVI)* oxiduje octanem olovičitým

na isopropylidenový derivát (*R*)-(+)-glyceraldehydu *(CVII)*, který se ve třech reakčních stupních převede na derivát *(CVIII)*, jehož přeměna na další meziprodukt - alkyljodid *(CIX)* - zahrnuje hydroboraci a nukleofilní substituci tosyloxyskupiny jodidovým aniontem. Alkyljodid se použije pro α-alkylaci diethylketonu, který se aplikuje ve formě karbaniontu připraveného účinkem ethylmagnesiumbromidu na N-cyklohexyl-3-pentanimin. V posledním stupni se provede kysele katalyzovaná reacetalace ketonu *(CX)*, při níž vzniká směs diastereoizomerních antipodů α- až δ-multistriatinu, ze které se (–)-α-*(IV)* izoluje chromatograficky. Je tomu tak proto, že během syntézy zůstala zachována absolutní konfigurace na chirálním uhlíkovém atomu (*) pocházejícím z (*R*)-(+)-glyceraldehydu.

Enantiomery (*R*)-(+)- a (*S*)-(–)-1,2-epoxypropanu *(CXIV)* jsou velmi užitečnými reagenty tříuhlíkových chirálních syntonů. Oba mohou být připraveny z ethylesteru přírodní levotočivé (*S*)-(–)-mléčné kyseliny *(CXI)*. Sled chemických přeměn esteru (redukce ethoxykarbonylové skupiny a tosylace hydroxylové skupiny) se volí tak, aby vznikly izomerní monotosyláty 1,2-propandiolu *(CXII)* a *(CXIII)*, které se v posledním reakčním stupni podrobí bazické eliminaci toluensulfonové kyseliny. Účinkem hydroxidu draselného na 1-tosylát *(CXII)* dochází k eliminaci se zachováním (retenci) konfigurace a vzniká (*S*)-(–)-1,2-epoxypropan *(CXIV)*. Naproti tomu analogicky provedená eliminace 2-tosylátu *(CXIII)* probíhá s inverzí konfigurace za vzniku (*R*)-(+)-1,2-epoxypropanu *(CXIV)*:

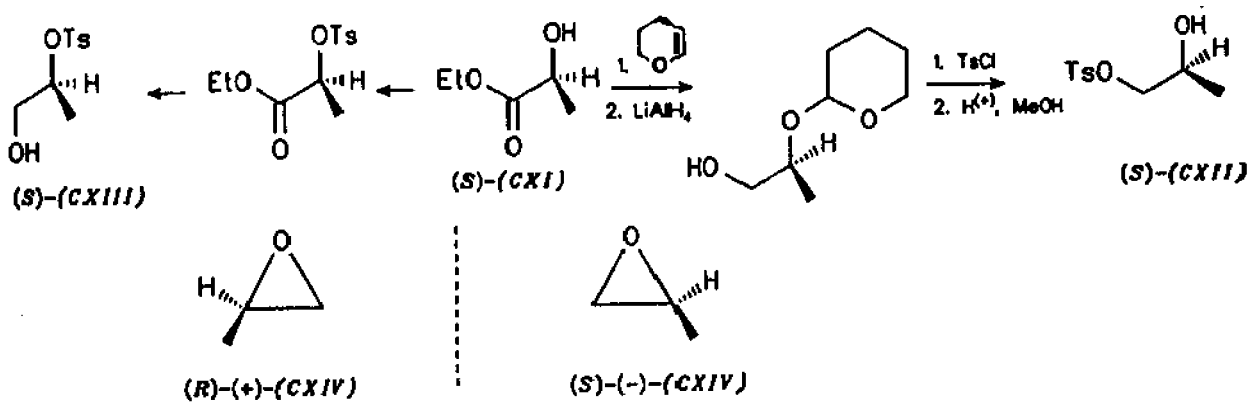
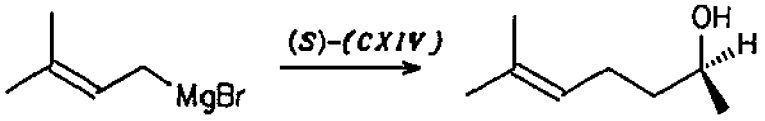



SCHÉMA 12.33

(*S*)-(–)-1,2-Epoxypropan *(CXIV)* byl použit např. při syntéze sulkatolu *(CXV)*, agregačního feromonu červotoče:




zatímco jeho (*R*)-(+)antipod byl aplikován v jednom reakčním stupni syntézy 4,11-dodekadien-2-olu *(CXVI)*, meziproduktu přípravy (*R*)-8-(*E*)-dodecen-11-olidu, tzv. (*R*)-recifeiolidu *(CXVII)*:

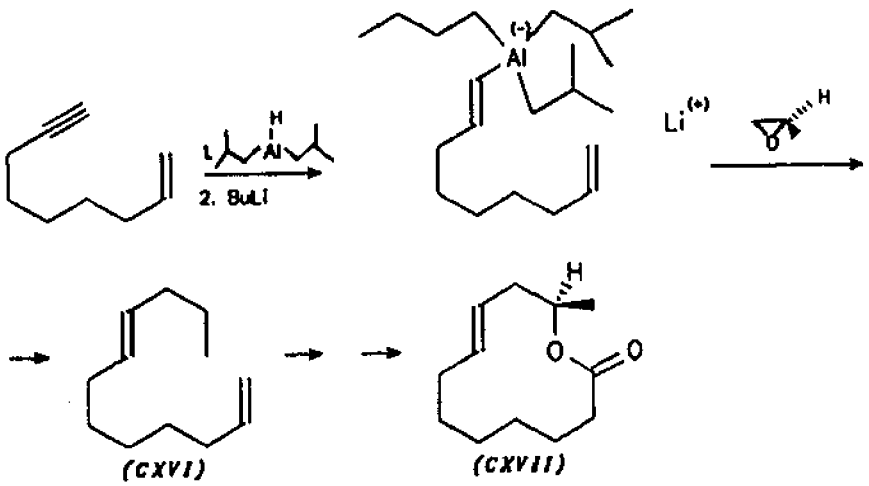
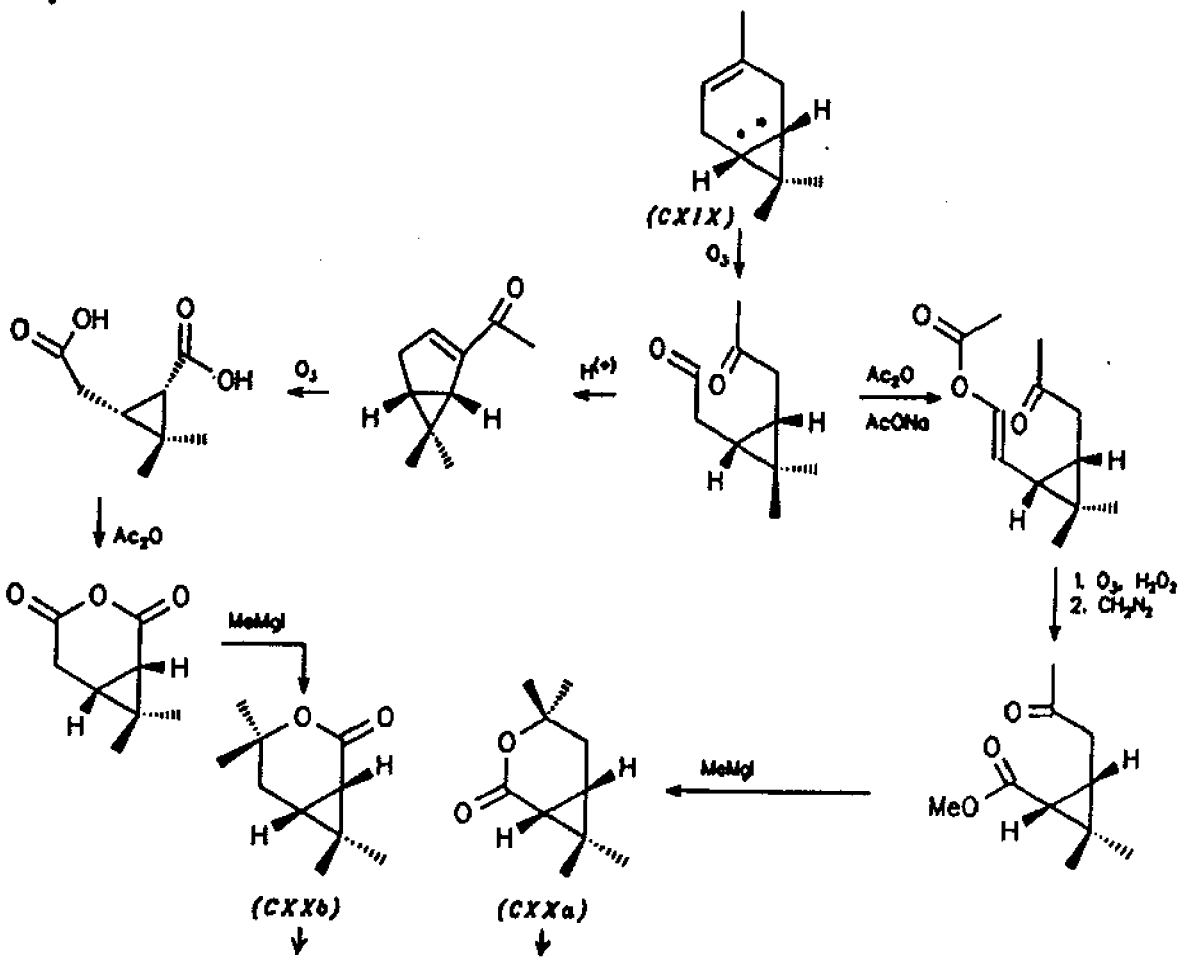



SCHÉMA 12.35

Jiným příkladem přípravy obou enantiomerů téže látky z jediného opticky aktivního prekurzoru je syntéza antipodů *trans*-chrysanthemové kyseliny *(CXVIII)* z uhlovodíku (+)-3-karenu *(CXIX)*. (+)-3-Karen je součástí terpentýnu a je oblíbeným zdrojem tříčlenného kruhu s geminálními methylovými skupinami. Chemickými přeměnami molekuly *(CXIX)* se docílí "zrcadlové" funkcionalizace 3členného kruhu; vznikají tak dva identické laktony *(CXXa,b)*, které jsou enantiomery:



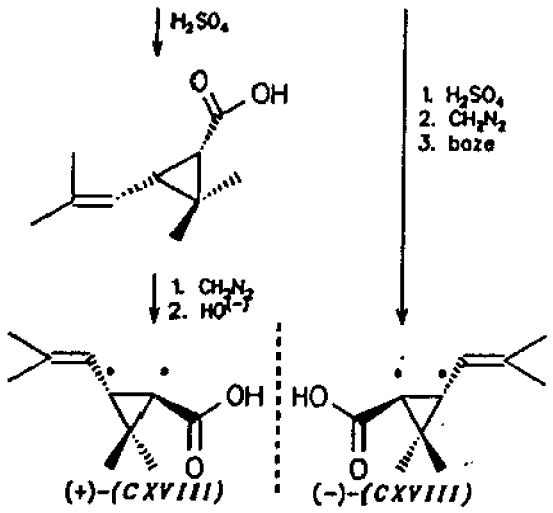



SCHÉMA 12.36

Do skupiny metod, kterými se připravují opticky aktivní sloučeniny, patří kromě již uvedeného dělení racemátů na optické antipody a syntéz vycházejících z opticky aktivních eduktů *asymetrické reakce*.[1] Průběh asymetrických reakcí je zpravidla řízen kineticky. Znamená to, že o poměrném zastoupení enantiomerů ve směsi rozhoduje rychlost, jakou vznikají, a nerozhoduje jejich termodynamická stabilita. Relativní přebytek enantiomeru se vyjadřuje v procentech (% ee, *enantiometric excess*).

Asymetrický průběh jakékoli reakce je podmíněn přítomností chirální opticky aktivní složky v reakčním systému. Z hlediska organické chemie zůstává pojem asymetrické reakce omezen na takové reakce, při nichž je element chirality vnášen do cílové molekuly charakteristickou strukturou některé složky reakční směsi, např. molekulou substrátu, činidla, katalyzátoru, rozpouštědla. Obsahuje-li edukt ve své molekule asymetrický atom o dané absolutní konfiguraci a je-li tento atom v optimální vzdálenosti - nejčastěji ve vicinální poloze - k reakčnímu centru, pak ovlivňuje vznik nového chirálního centra tzv. *asymetrickou indukcí*.

Podle dalšího osudu indukujícího chirálního centra lze asymetrické syntézy dělit do dvou skupin. Do první se řadí reakce, při nichž se indukující centrum do molekuly vnáší pomocnou chirální složkou, která se po provedené reakci z produktu nebo z redukční směsi odstraní. Je proto žádoucí, aby se tato složka po reakci dobře separovala a aby při její regeneraci nedocházelo ke snížení její enantiomerní čistoty racemizací.

---

[1] U katalyzovaných asymetrických reakcí se často používá výraz *reakce enantioselektivní*.

*Příklad:* Jako příklady lze uvést aplikace aminopyrrolidinů SAMP a RAMP pro asymetrickou syntézu karbonylových sloučenin a aminů. Opticky aktivní (*S*)-4-methyl-3-heptanon *(CXXIII)* je poplachovým feromonem mravenců z rodu *Atta texana.* Lze jej syntetizovat z diethylketonu elektrofilní alkylací, která probíhá téměř s úplnou asymetrickou indukcí, jestliže se diethylketon aplikací SAMP převede na odpovídající hydrazon *(CXXI),* a ten je ve formě karbaniontu alkylován propyljodidem při teplotě −110 °C. Produktem je diastereomerně čistý hydrazon *(CXXII),* z něhož se odstraňuje pomocná chirální složka ve dvou stupních: reakcí s methyljodidem vzniká methojodid, který hydrolýzou poskytne feromon *(CXXIII)* v optické čistotě přesahující 99 %. Vysoká optická čistota připraveného feromonu svědčí o tom, že jeden ze dvou prochirálních α-vodíkových atomů je substituován s vysokou enantioselektivitou:

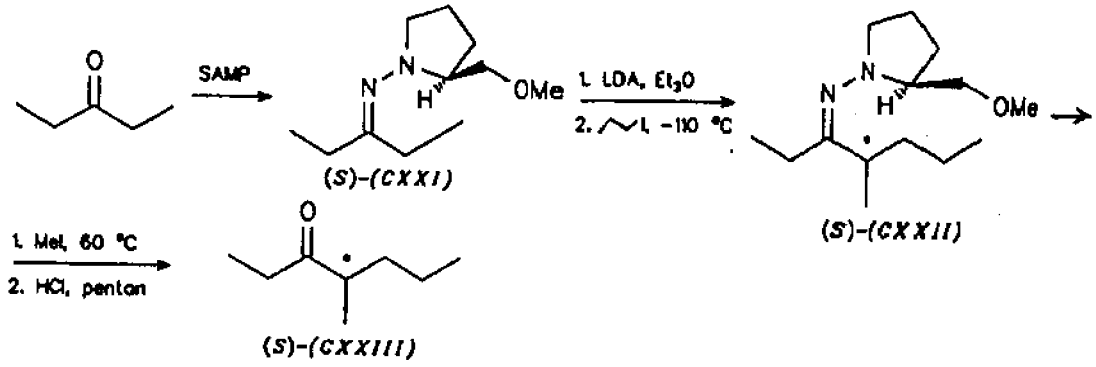



SCHÉMA 12.37

Konfiguraci nově vzniklého centra v cílové molekule lze podle potřeby "konstruovat" volbou konfigurace pomocné chirální složky.

*Příklad:* Příprava obou enantiomerů obranného sekretu pavouka sekáče - (*E*)-4,6-dimethyl-6-okten-3-onu *(CXXIV)* - v optické čistotě přesahující 95 %. Antitetickou analýzou jeho molekuly se dospěje k alkylaci diethylketonu ethylbromidem *(CXXV),* který je dostupný z kyseliny tiglinové *(CXXVII).* Enantioselektivní průběh alkylace diethylketonu se zajistí jeho převedením na hydrazon reakcí s 1-amino-2-methoxymethylpyrrolidinem; při použití SAMP se získá (*S*)-enantiomer *(CXXVII),* při použití RAMP vzniká opačný (*R*)-enantiomer *(CXXVI).* V obou případech je stejný sled operací: methalace hydrazonu *(CXXVII),* jeho alkylace bromidem *(CXXV)* a hydrolýza methojodidu odpovídajícího hydrazonu na příslušný (*S*)- nebo (*R*)-enantiomer.

**Analýza:**

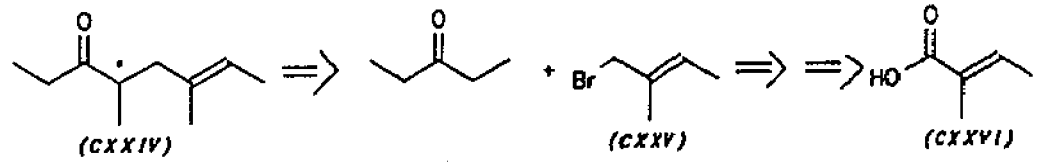



SCHÉMA 12.38

**Syntéza:**

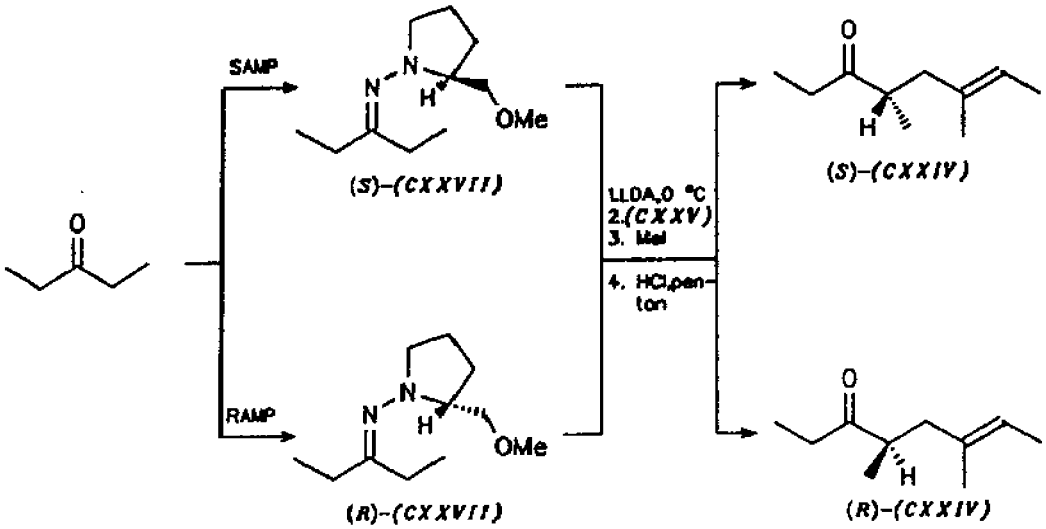



SCHÉMA 12.39

SAMP- a RAMP-hydrazony ketonů mohou být využity pro syntézu α-chirálních, resp. α,β-chirálních primárních aminů, jestliže se redukcí vazby C=N převedou nejprve na hydrazinoderiváty, které se bez izolace podrobí hydrogenolýze vazby N–N:

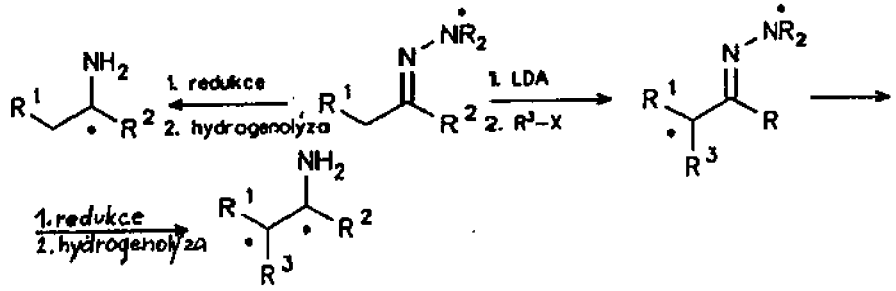



SCHÉMA 12.40

Uvedenými sledy reakcí mohou být připraveny také enantiomery β-substituovaných primárních aminů. SAMP-hydrazony výchozích aldehydů *(CXXVIII)* podléhají enantioselektivní alkylaci a poskytují hydrazony *(CXXIX)* o vysoké diastereoselektivní čistotě, které redukcí vazby C=N katecholboranem (CB) a posléze katalytickou hydrogenolýzou přecházejí na enantiomerně vysoce čisté primární aminy *(CXXX)*; při reakci vzniklý (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidin *(CXXXI)* může být po převedení na SAMP znovu použit v syntéze:

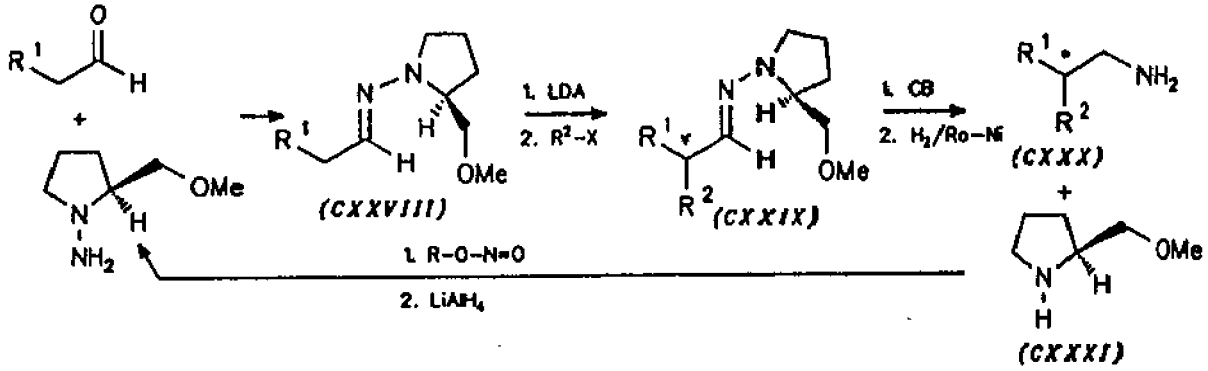



SCHÉMA 12.41

Předcházející reakci lze modifikovat pro syntézu enantiomerů primárních aminů *(CXXX)* při použití jedné chirální pomocné složky (SAMP). Změny enantioselektivity se zde docílí změnou "posloupnosti" alkylace, jak je patrné z příkladu syntézy enantiomerů 2-methyloktanaminu *(CXXXII)*; alkylací SAMP-hydrazonu propanalu *(CXXXIII)* hexylbromidem se získá (*S*)-enantiomer *(CXXXIII)*, zatímco methylací SAMP-hydrazonu oktanalu *(CXXXIV)* se připraví (*R*)-enantiomer *(CXXXII)*:

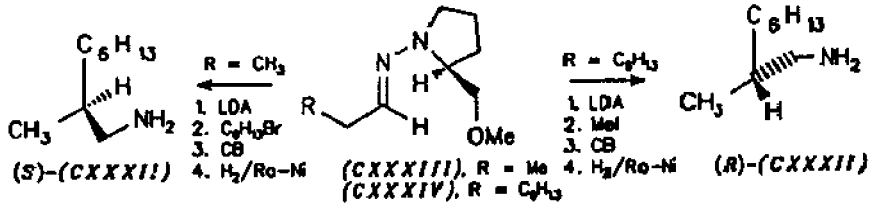
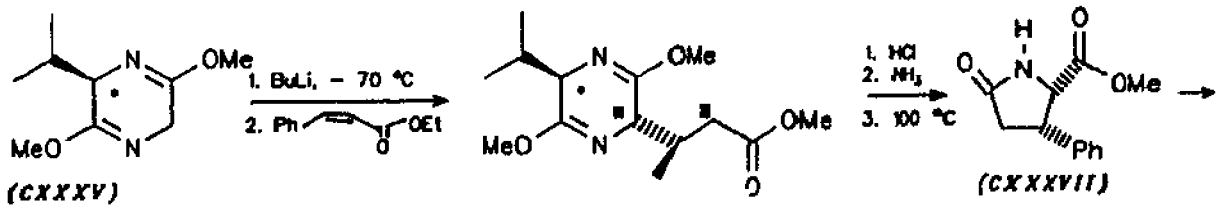



SCHÉMA 12.42

Při syntéze jednoho enantiomeru (+)-clausenamidu *(III)* se používá (2*R*)-(−)-dihydropyrazin *(CXXXV)* jako pomocná chirální složka k indukované tvorbě dvou nových chirálních center. K jejich vzniku dochází při jeho konjugované adici na *cis*-methylcinnamát účinkem butyllithia. Po hydrolytickém odstranění pomocné chirální složky z adičního produktu *(CXXXVI)* vzniká cyklizací přechodně vzniklého aminoesteru laktam *(CXXXVII)*. Ten se methylací převede na opticky aktivní pyrrolidinon *(CXXXVIII)* konfigurace (4*S*,5*S*). Aplikací dalších stereoselektivních reakcí použitých při syntéze racemického (±)-clausenamidu se z pyrrolidonu *(CXXXVIII)* dospěje k (3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-(+)-3-hydroxy-5-(α-hydroxybenzyl)-1-methyl-4-fenylpyrrolidin-2-onu, (+)-clausenamidu *(III)*:



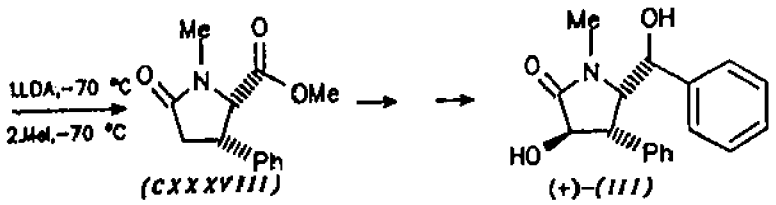



SCHÉMA 12.43

Do druhé skupiny patří asymetrické reakce, při nichž indukující centrum chirality přechází do struktury cílové molekuly. Jeho indukující účinek se programově využije k vybudování nových center chirality.

*Příklad:* Syntéza verruculotoxinu *(CXXXIX)*, produkovaného plísní *Penicillium verrukulosum*. Jako reagent chirálního syntonu se používá (*S*)-(−)-fenylalanin, z něhož se sledem reakcí připraví odpovídající amid pikolinové kyseliny *(CXL)*, který podléhá intramolekulární kondenzaci za vzniku oniové soli *(CXLI)*. Při její hydrogenaci zůstává zachováno původní centrum chirality (*), které zároveň určuje konfiguraci na nově vytvořeném asymetrickém centru (■).

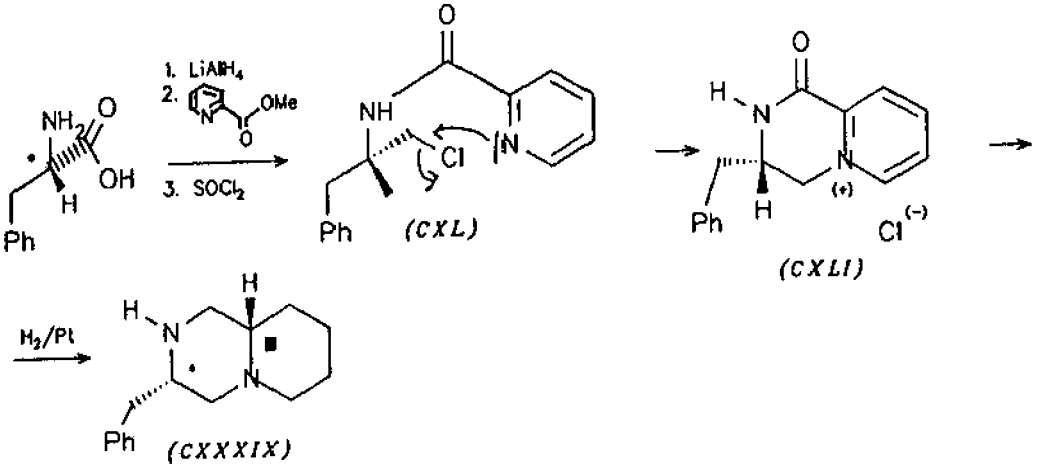



SCHÉMA 12.44

Asymetrické reakce, které vyžadují ekvimolární množství pomocné chirální sloučeniny, jsou vhodné zejména pro přípravu malých množství opticky aktivní sloučeniny. Z hlediska přípravy, resp. výroby opticky aktivních sloučenin jsou však mnohem perspektivnější katalyzované asymetrické reakce. Jejich výhoda spočívá v tom, že vyžadují minimální množství pomocné chirální složky a jejich enantioselektivita je tak velká, že často dovolují přípravu prakticky čisté opticky aktivní sloučeniny. Mezi úspěšné reakce tohoto typu patří epoxidace achirálních alkoholů allylového typu. Provádí se v bezvodém prostředí účinkem terc.butylhydroperoxidu v přítomnosti katalytického množství ethylesterů kyseliny vinné [L-(+)-DET, D-(−)-DET] nebo

isopropylesterů kyseliny vinné [L-(+)-DIP, D-(−)-DIP] a isopropylalkoholátu titaničitého. Reakce probíhá s vysokým stupněm asymetrické indukce a strana, z níž přistupuje "epoxidový" kyslík, je určena konfigurací tartarátu:

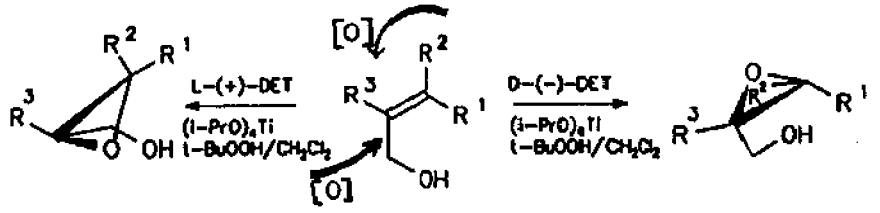
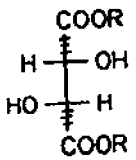
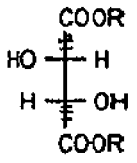


SCHÉMA 12.45



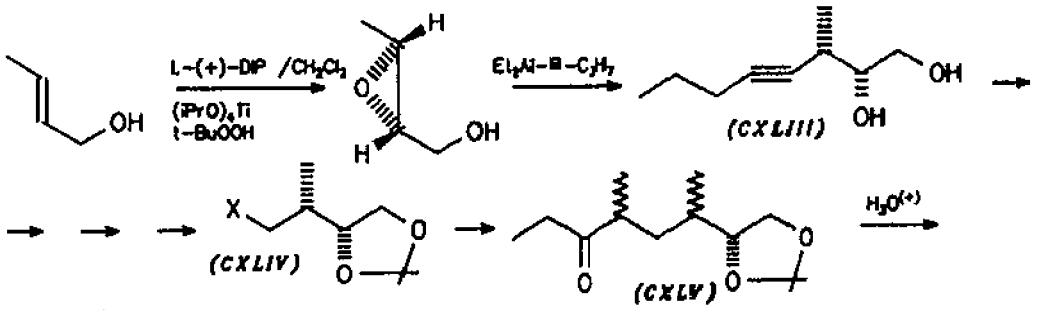
L-(+)-DET, R = Et
L-(+)-DIP, R= iPr



D-(−)-DET, R = Et
D-(−)-DIP, R = iPr

Konkrétním příkladem této tzv. *Sharplessovy epoxidace* je syntéza (+)-α-multistriatinu *(IV)*, který se nevyskytuje v přírodě.

Klíčovou reakcí je asymetrická epoxidace *trans*-krotylalkoholu katalyzovaná L-(+)-diisopropyltartarátem (DIP) a poskytující z 95 % ee epoxid *(CXLII)*, který po otevření diethyl-1-pentinyl-aluminiem vytváří diol *(CXLIII)* s požadovanou absolutní konfigurací na chirálních centrech. V dalších reakčních stupních (chránění hydroxylových skupin, parciální hydrogenace, ozonolýza, redukce, tosylace) se připraví odpovídající halogenid *(CXLIV)*, který se použije pro alkylaci diethylketenu. Získá se keton *(CXLV)*, který reacetalací poskytne směs (+)-α-multistriatinu a jeho γ-izomeru. Přírodní formu (−)-α-multistriatinu lze připravit stejným sledem reakcí, jestliže se v epoxidačním stupni aplikuje diisopropylester D-(−)-vinné kyseliny, nevyskytující se v přírodě.



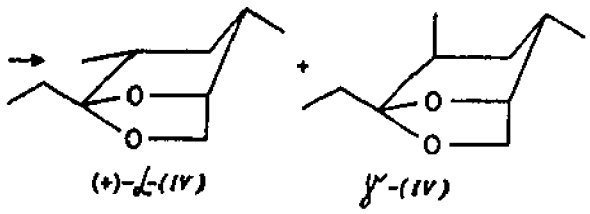



SCHÉMA 12.46

Velmi efektivními katalyzátory asymetrických reakcí jsou koordinační sloučeniny přechodných kovů, zvláště rhodia s chirálními ligandy, především s fosfiny. Z nich doznaly nejširšího uplatnění enantiomery 2,3-isopropyliden-2,3-dihydroxy-1,4-bis(difenylfosfino)butanu (DIOP). Při syntéze (−)-DIOP se vychází z přírodní kyseliny L-(+)-vinné, zatímco pro přípravu (+)-DIOP se volí (místo "nepřírodní" kyseliny D-(−)-vinné) jako výchozí chirální prekurzor D-mannitol. Sledem zřejmých reakcí se dospěje z obou eduktů k enantiomerům 2,3-O-isopropyliden-threitolu *(CXLVI)*, které jsou na enatiomery DIOP převáděny tosylací, po níž následuje reakce s natriumfenylfosfidem:

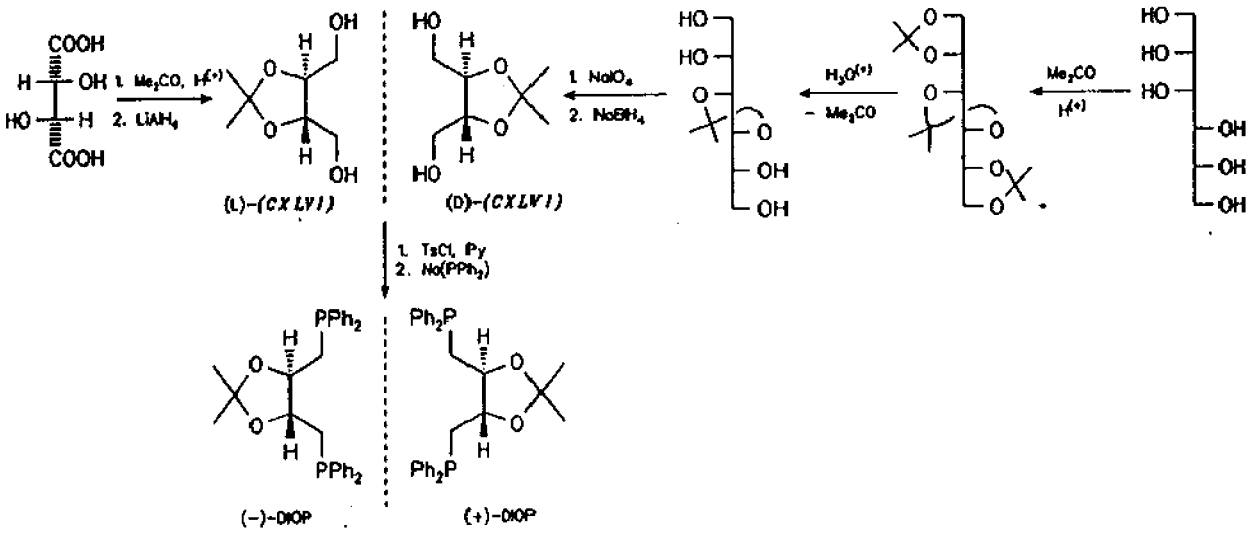



SCHÉMA 12.47

Velmi podrobně je prostudována asymetrická hydrogenace (*Z*)-izomerů substituovaných α-acylaminoakrylových kyselin, která dává větší optické výtěžky odpovídajících α-aminokyselin než hydrogenace (*E*)-izomerů. Konfigurace vznikajících aminokyselin závisí na konfiguraci DIOP; při aplikaci (−)-DIOP vznikají α-aminokyseliny konfigurace D, zatímco pro přípravu přírodních L-α-aminokyselin je nutné použít (+)-DIOP. Tato závislost mezi konfigurací chirální složky a výsledného produktu je za srovnatelných podmínek obecná.

*Příklad:* Asymetrická syntéza fenylalaninu katalytickou hydrogenací 2-acetylaminoskořicové kyseliny v přítomnosti (+)-DIOP a koordinační sloučeniny chloridu rhoditého s ethylenem.

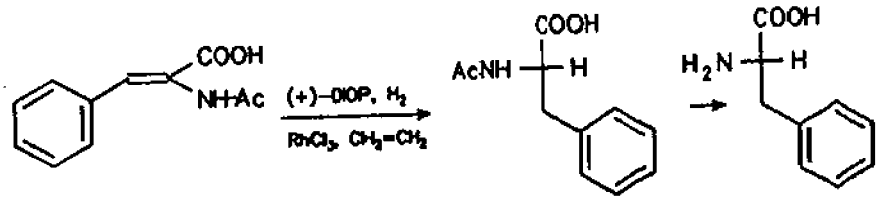



SCHÉMA 12.48

# 13 Lineární a konvergentní syntézy

Chemické výtěžky jednotlivých reakčních stupňů se promítají do celkového ıemického výtěžku cílové molekuly. Proto se snaha o dosažení maximálního ıemického výtěžku obráží také ve strategii vícestupňových syntéz. Celkový výtěžek kových syntéz se rovná součinu chemických výtěžků jednotlivých stupňů /jádřených hmotnostním zlomkem. Uvažujeme-li obecně desetistupňovou lineární ntézu s výtěžkem každého reakčního stupně 90 %, potom celkový chemický ítěžek bude činit $0{,}9^{10}.100 = 34{,}9$ %.

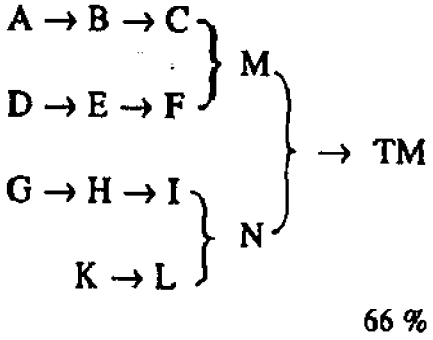
$$\underset{90\ \%}{A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \rightarrow F \rightarrow G \rightarrow H \rightarrow I \rightarrow J \rightarrow} \underset{34{,}9\ \%}{TM}$$

Zvýšení výtěžku cílové molekuly se dosahuje také změnou strategie syntézy, ıočívající v rozdělení syntézy do několika větví. V každé větvi se získávají eziprodukty, které se konvergentně spojují v cílovou molekulu. "Jedním" větvením ırostřed předcházející syntézy se výtěžek zvýší na 53 % (= $0{,}9^{6}.100$):

$$\begin{array}{l} A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \rightarrow E \\ \qquad\qquad\qquad\qquad \rightarrow K \rightarrow TM \\ F \rightarrow G \rightarrow H \rightarrow I \rightarrow J \end{array}$$

90 % 53 %

ıojnásobnou konvergencí až na 66 % (= $0{,}9^{4}.100$):




66 %

Takové větvené syntézy se nazývají *konvergentní syntézy* a zpravidla jsou :ferovány před *syntézami lineárními*, pokud nejsou znevýhodněny jinými faktory. tom případě se dává přednost syntéze lineární.

S příklady obou typů syntéz jsme se setkávali v předcházejících kapitolách. Ke nvergentní syntéze se dospívá vždy, když se při antitezi cílové molekuly rozpojují zby C–C uprostřed molekuly nebo v místech největšího větvení. Konkrétním

příkladem "lineárního" a "konvergentního" přístupu může být návrh syntézy terc. alkoholu *(I)*, používaného k léčení Parkinsonovy nemoci. Antitezí ad *a)* a *b)* se dospěje k syntézám lineárním, antiteze podle *c)* vede k syntéze konvergentní.

**Analýza:**

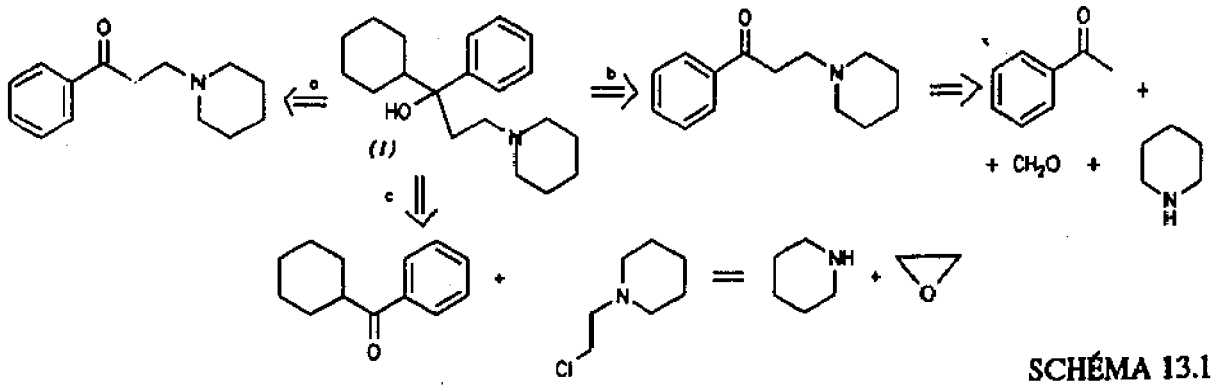


SCHÉMA 13.1

**Syntéza lineární:**

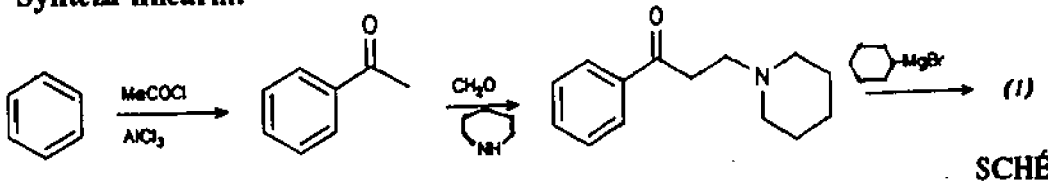


SCHÉMA 13.2

**Syntéza konvergentní:**

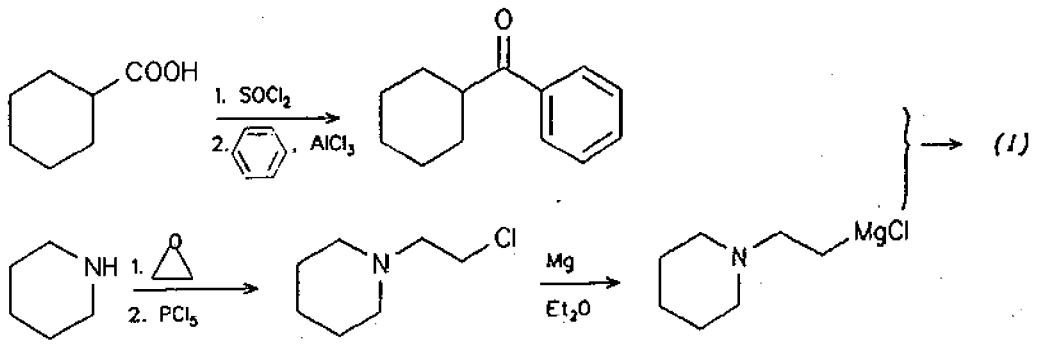


SCHÉMA 13.3

Konvergentní přístup značně zjednodušuje syntézu polycyklických skeletů.

*Příklad:* Rozpojením cyklu B v molekule ferruginolu *(II)* se dospěje k nové cílové molekule - terc. alkoholu *(III)*, která se opět výhodně rozpojuje "uprostřed a v místě největšího větvení". Dospěje se tak ke dvěma klíčovým meziproduktům trimethylcyklohexanonu *(IV)* a 4-methoxyfenyl-acetylenu *(VI)*, který je reagentem d-syntonu *(V)*. V první větvi se připraví cyklohexanon *(IV)* methylací cyklohexanonu, ve druhé větvi fenylacetylen *(VI)* z výchozího anisolu. Konvergentním

spojením obou větví se "vybuduje" základní skelet budoucí cílové molekuly. Vzniklý disubstituovaný ethin *(VII)* se hydrogenací převede na terc. alkohol *(III)*, který intramolekulární Friedelovou–Craftsovou reakcí přechází na cílovou molekulu *(II)*.

**Analýza:**

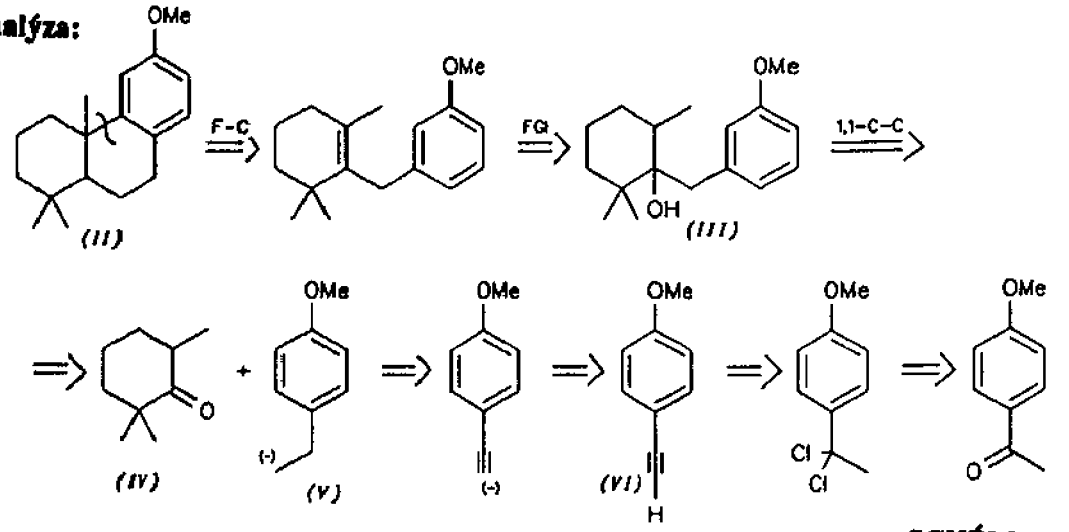



SCHÉMA 13.4

**Syntéza:**

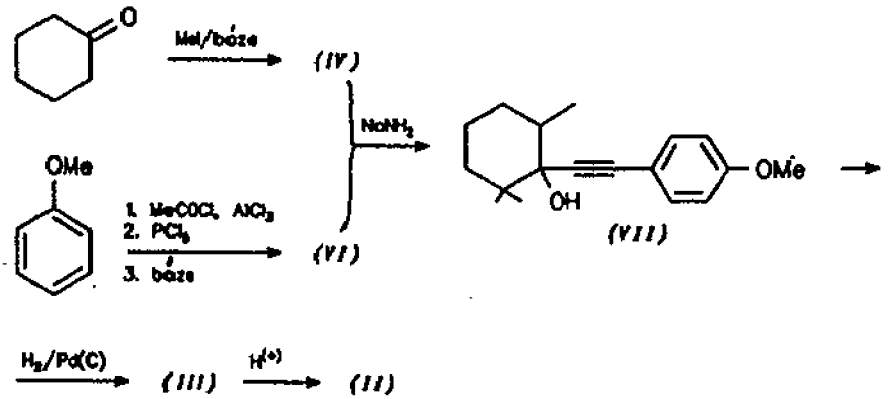
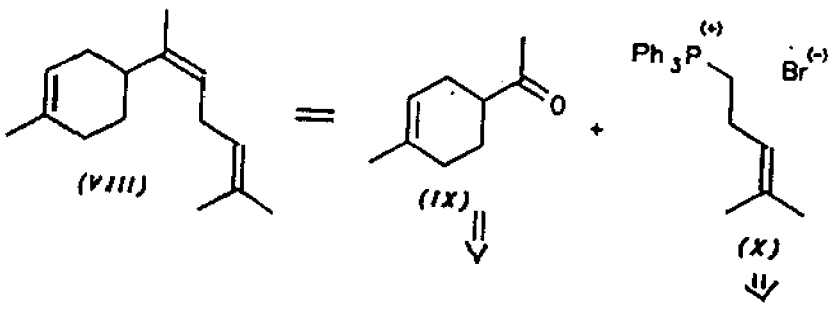



SCHÉMA 13.5

V molekule α-bisabolenu *(VIII)* jsou tři na sobě nezávisle dvojné vazby. Myšlené rozpojení centrální dvojné vazby vede k Wittigově reakci ketonu *(IX)* s fosfoniumbromidem *(X)*, která je bodem konvergence; dalšími transformacemi meziproduktů *(IX)* a *(X)* se dospěje až k isoprenu, který je výchozí látkou pro obě větve syntézy.

**Analýza:**



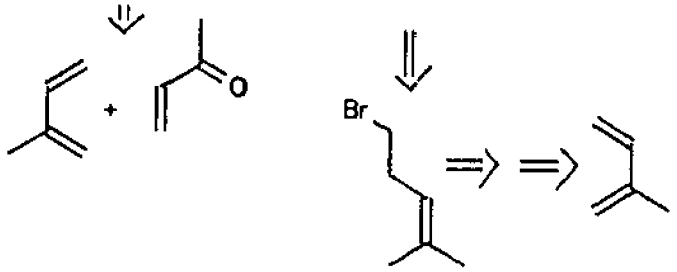



SCHÉMA 13.6

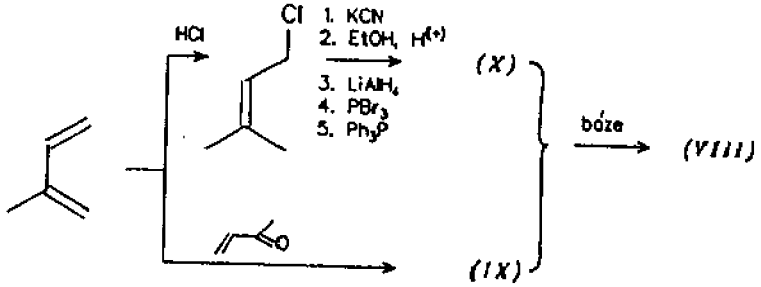
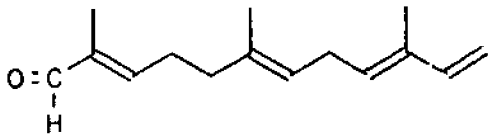
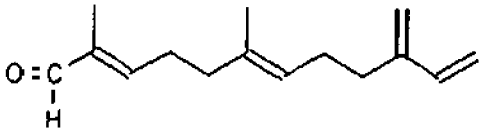



SCHÉMA 13.7

Instruktivní je srovnání lineární a konvergentní syntézy α-*(XI)* a β-sinensalu *(XII)*, vonných složek růžového oleje.




*(XI)*




*(XII)*

Antitetická analýza pro lineární syntézu začíná z pravého konce molekuly; transformací FGI se oba izomery převedou na terc. alkohol *(XIII)*, který retro-Grignardovou transformací přechází na γ,δ-nenasycený keton *(XIV)*, a ten může být retro-Carrollovou transformací převeden na terc. alkohol *(XV)*. Dalšími již známými transformacemi se z alkoholu *(XV)* dospěje přes oxoaldehyd *(XVI)* až k acetalu *(XVII)*, průmyslově vyráběnému meziproduktu pro syntézu vitamínu A.

Stěžejními reakcemi ve směru syntézy jsopu přípravy terc. alkoholů *(XVIII)*, *(XX)* a *(XXII)* a Carrollova reakce, umožňující jednostupňovou přeměnu terc. alkoholu *(XX)* na keton *(XXI)*. V závěrečné fázi syntézy se provádí dehydratace terc. alkoholu a odstranění chránící skupiny. Získává se směs obou izomerů α- a β-sinensalu:

**Analýza:**

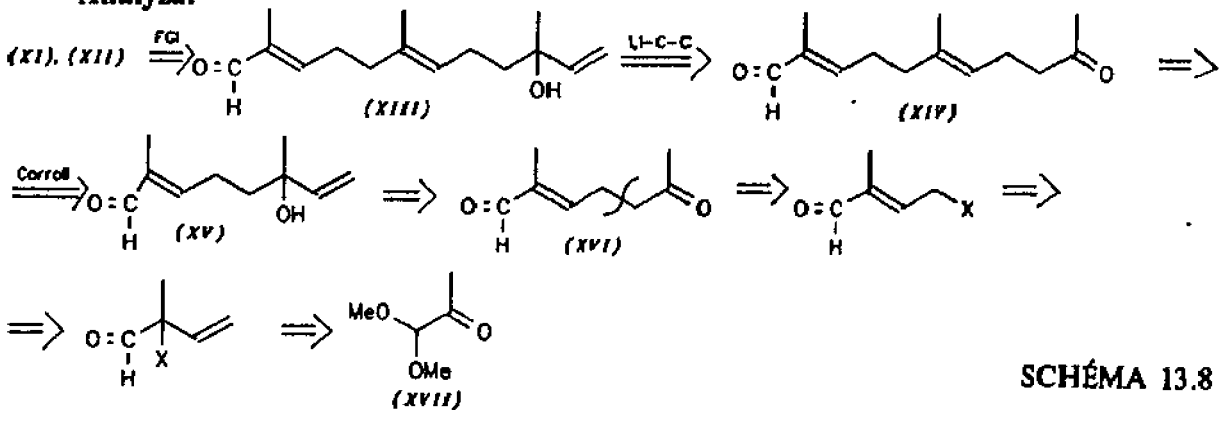



SCHÉMA 13.8

**Syntéza:**

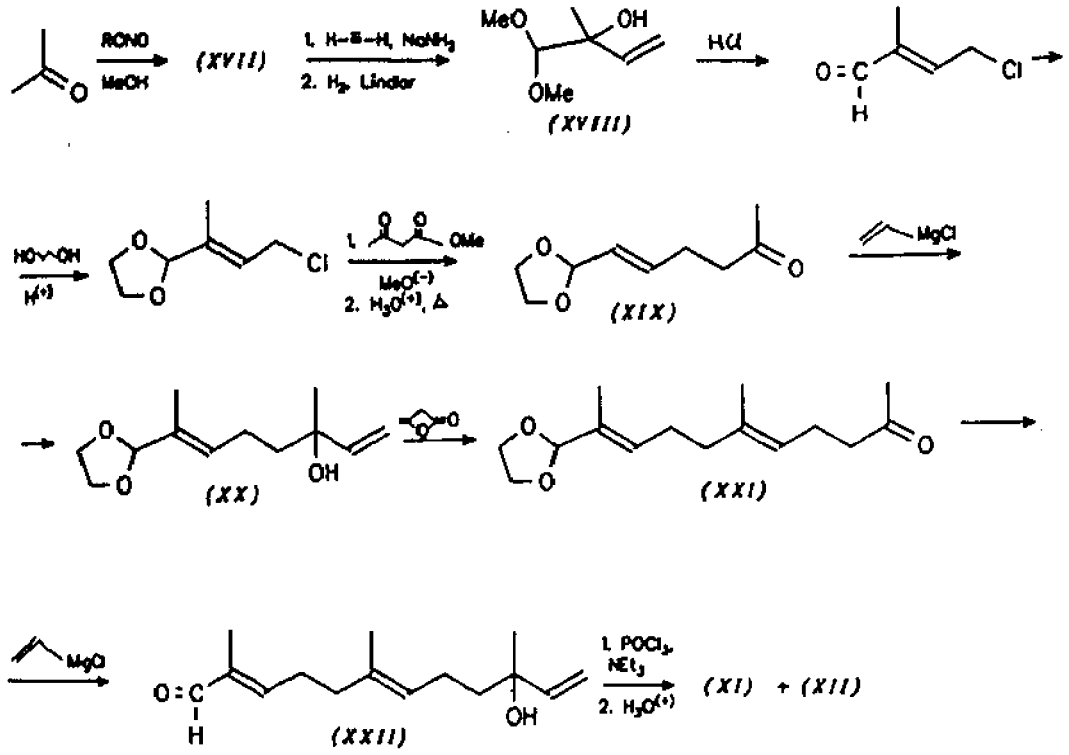


SCHÉMA 13.9

Antiteze pro konvergentní syntézu začíná rozpojením dvojné vazby ve středu molekuly α- nebo β-sinensalu a poskytne dvě konvergentní větve. V první se připraví keton *(XIX)*, který byl meziproduktem v lineární syntéze. Dalšími transformacemi fosfoniové soli *(XXIII)* se postupně dospěje až k 5-hydroxy-2-pentanonu *(XXIV)*. Wittigovou reakcí se "spojí" obě větve syntézy a po odstranění chránící skupiny se získá směs obou izomerů sinensalu.

**Analýza:**

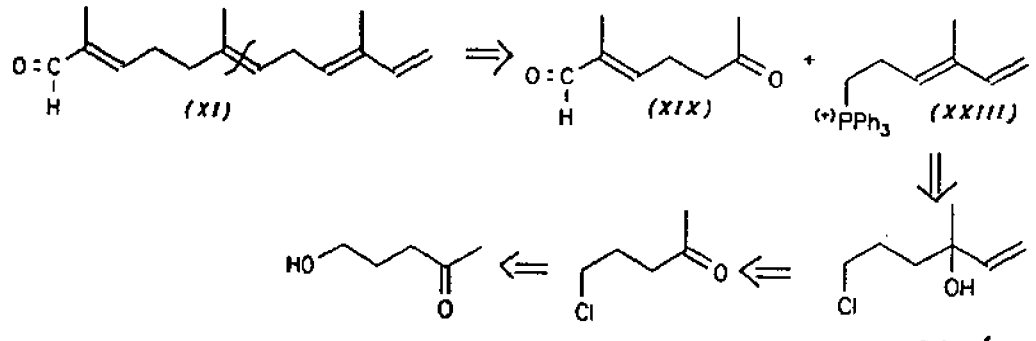


SCHÉMA 13.10

**Syntéza:**

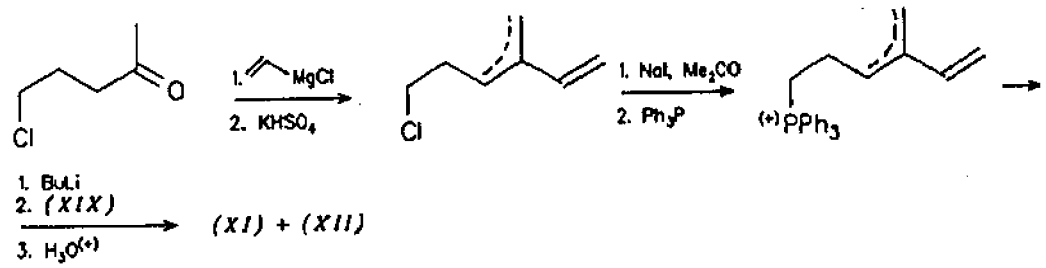



SCHÉMA 13.11

Ne vždy musí být konvergentní syntéza výhodnější než syntéza lineární. Stačí např. nízký výtěžek v konvergentním reakčním stupni, který celou syntézu znevýhodní, jako je tomu při pokusu o stereoselektivní syntézu α-multistriatinu. Konvergentní reakcí je zde Dielsova–Alderova adice *cis*-2-buten-1-olu *(XXV)* na 4-methyl-4-penten-2-on *(XXVI)*, probíhající s 5%ním výtěžkem:

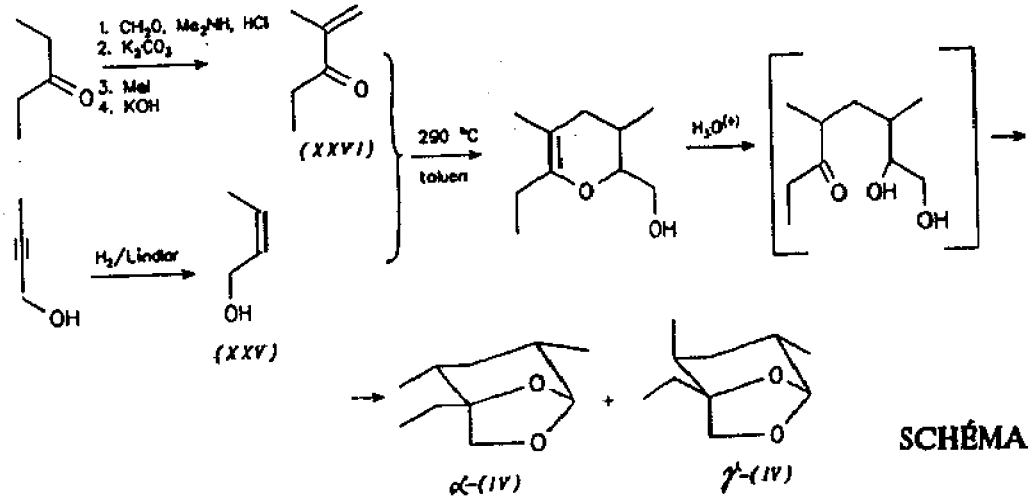



SCHÉMA 13.12

Konvergentní přístup dominuje především při syntéze složitých molekul přírodních látek, které se "skládají" z několika chirálních syntonů lišících se chemickou strukturou nebo absolutní konfigurací. Je tomu tak i při syntéze konfiguračních izomerů sexuálního feromonu pilatky borové.

Rozpojením vazby $C_2$–$C_3$ (2*R*,3*R*,7*R*)-2,3,7-trimethyl-2-pentadekanolu *(XXVII)* se získají dva chirální syntony: alkylační d-synton *(XXVIII)* a $a^2$-synton *(XXIX)*. Potřebnou konfiguraci syntonu *(XXVIII)* "zabudovala" příroda do molekuly (*R*)-(+)-citronelolu *(XXXII)*; výchozí látkou pro synton *(XXIX)* může být "nepřírodní" (2*S*,3*S*)-(−)-vinná kyselina *(XXXIII)*, která se připraví z přírodní (2*R*,3*R*)-(+)-vinné kyseliny racemizací a následujícím štěpením L-asparaginem.

**Analýza:**

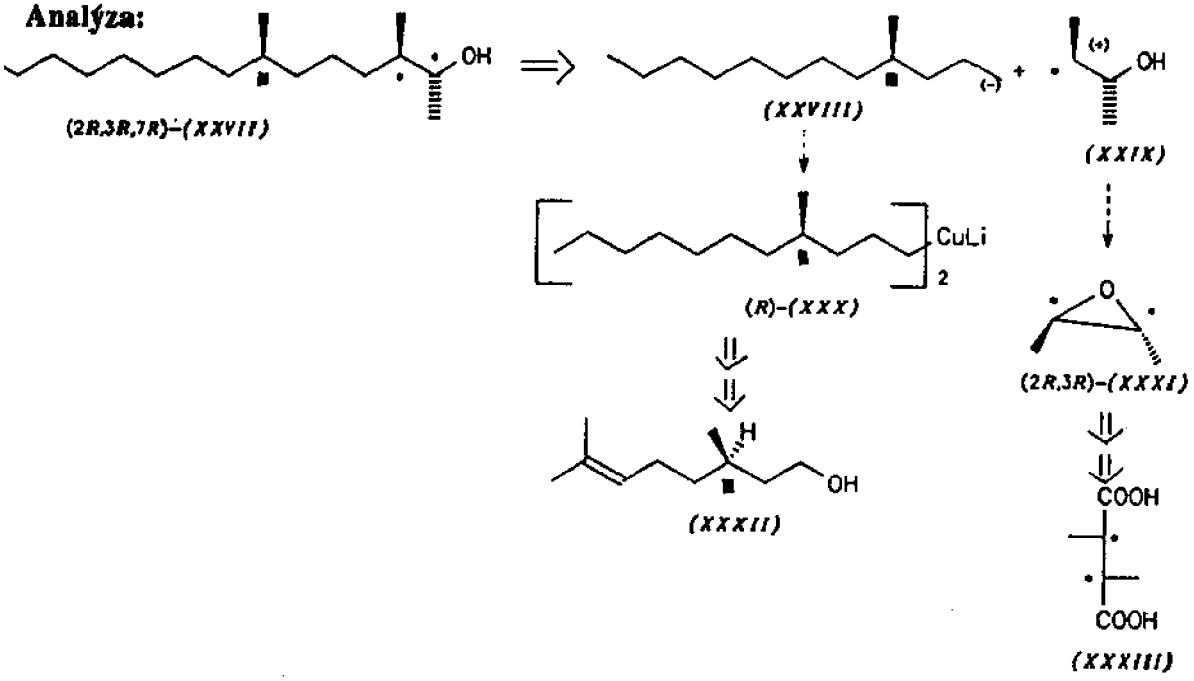



SCHÉMA 13.13

Potřebný synton z první "větve" se připraví z tosylátu (*R*)-(+)-citronelolu *(XXXIV)*; syntéza uje prodloužení pravé části molekuly o jeden uhlík a po oxidačním rozštěpení dvojné vazby eru *(XXXV)* se vzniklý oxoester *(XXXVI)* převede na tosyloxyester *(XXXVII)*. Následuje oužení levé části molekuly o pentylovou skupinu a přeměna vzniklého esteru *(XXXVIII)* až na vídající lithiumdialkylkuprát *(R)-(XXX)*. Žádná z uvedeného sledu reakcí nepostihla centrum lity přítomné ve výchozím (+)-citronelolu.

**Syntéza, 1. větev:**

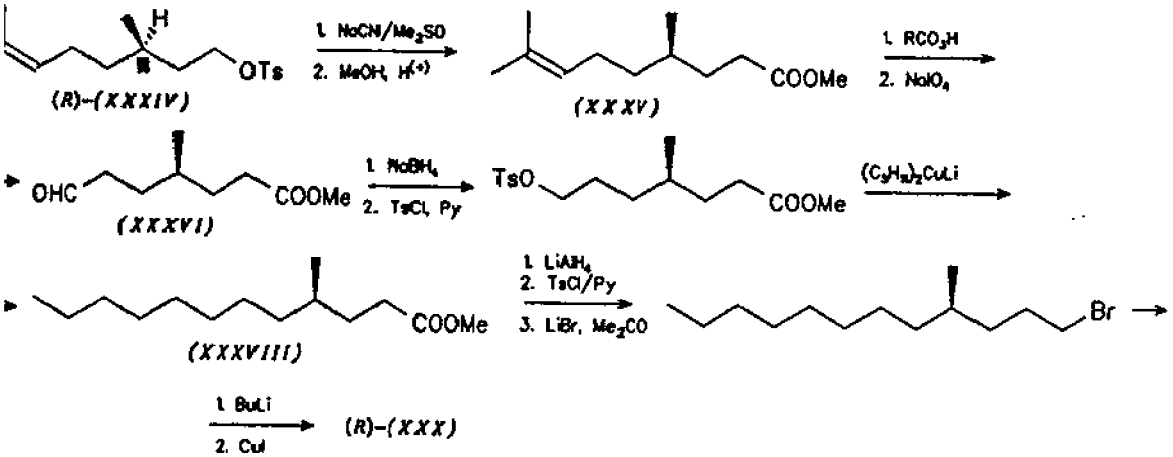



SCHÉMA 13.14

Chirální systém "druhé větve" se připraví z (2*S*,3*S*)-diethyltartarátu *(XXXIX)*. Přes klíčové meziprodukty - dioxolan *(XL)*, diol *(XLI)* a acetát bromhydrinu *(XLII)* - se získá (2*R*,3*R*)-2,3-epoxy--2-buten *(XXXI)*. Chirální centra zůsávají v tomto sledu reakcí nedotčena s výjimkou přeměny *(XLI)* na *(XLII)*, kdy se mění konfigurace na jednom z chirálních center v důsledku substituce $S_N2$ bromidovým iontem. Avšak v následujícím stupni cyklizace acetátu *(XLII)* na epoxid (2*R*,3*R*)--*(XXXI)* se konfigurace na tomto centru opět mění na původní. Konvergentní reakcí (*R*)-dialkylkuprátu *(XXX)* s (2*R*,3*R*)-epoxidem *(XXXI)* dochází při otevření oxiranového kruhu k inverzi konfigurace $S_N2$ na jednom z chirálních center epoxidu za vzniku cílové molekuly (2*R*,3*R*,7*R*)--*(XXVII)*.

**Syntéza, 2. větev:**

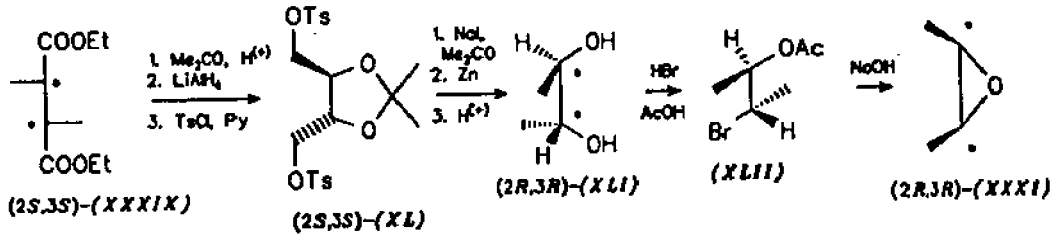
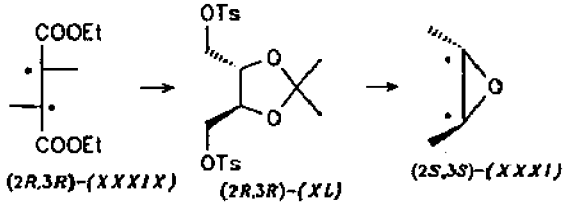



SCHÉMA 13.15

**Konvergentní spojení:**

*(R)-(XXX)* + (2*R*,3*R*)-*(XXXI)* → (2*R*,3*R*,7*R*)-*(XXVII)*

Zcela analogicky se z diethylesteru přírodní kyseliny (2*R*,3*R*)-vinné *(XXXIX)* připraví stejným sledem reakcí enantiomerní epoxid (2*S*,3*S*)-*(XXXI)*. Syntéza opačného enantiomeru dialkylkuprátu (*S*)-*(XXX)* však vychází z přírodního (*R*)-(+)-citronelolu *(XXXII)*; volbou vhodných reakcí (alkylace první části a zkrácení levé části molekuly) se upraví struktura achirálních alkylových skupin tak, že se získá enantiomer (*S*)-*(XXX)*. Konvergentní reakcí obou meziproduktů vzniká opačný enantiomer (2*S*,3*S*,7*S*)-*(XXVII)*:



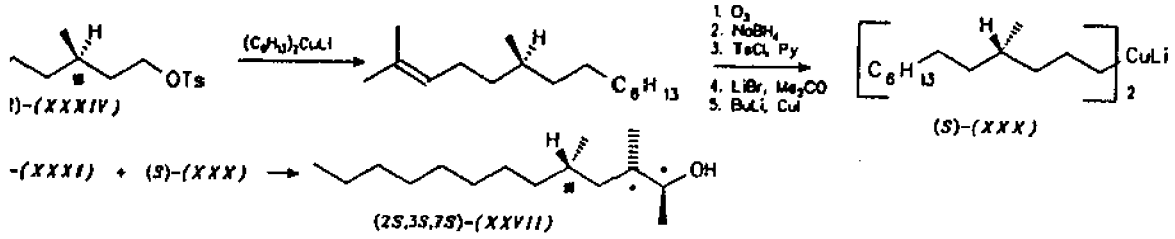
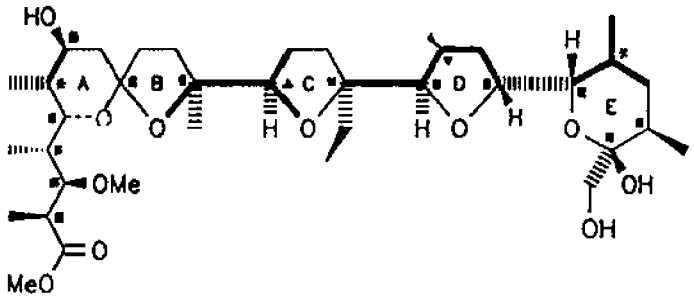


SCHÉMA 13.16

V úvodní části těchto skript bylo srovnáváno "architektonické" syntetické umění ků, připravujících přírodní látky "in vitro", s uměním živých objektů, izujících látky "in vivo". Jedním z mnoha příkladů "vyrovnání syntetického obou je syntéza antibiotika monensinu *(XLIII)*, produkovaného kmenem *tomyces cinnamonensis*. Monensin patří do skupiny přírodních polyetherových iotik, obsahuje 17 center chirality na kostře tvořené 26 uhlíkovými atomy, a proto existovat ve 131 072 stereoizomerech. Lze si proto jen stěží představit stereoselektivní syntézu bez chirálních syntonů nebo jejich reagentů. Syntéza nsinu je ukázkou lidského důvtipu a řemeslného mistrovství. Vychází ze 4 lních segmentů *(L)*, *(LVI)*, *(LXII)*, *(LXVI)*, jejichž postupným spojováním se řejí jednotlivé cykly a postupně celá molekula monensinu:



*(XLIII)*

rvní segment tvořící levou část kruhu A byl připraven z chráněného (2*R*)-3-hydroxy-2-propanolu *(XLIV)*. Stereoselektivní aldolizací z něj byl připraven silylovaný hydroxyketon který byl nejprve oxidačně rozštěpen a poté methylován za vzniku methylesteru *(XLVI)*. Po ění chránící benzyloxymethylenové skupiny a po oxidaci alkoholu byl získán aldehyd ), který stereoselektivní kondenzací poskytl lakton *(XLVIII)*. Hydrolýzou, esterifikací a ím hydroxylové skupiny vzniká nenasycený ester *(XLIX)*, který ozonolýzou přechází na l *(L)*, reagent syntonu části kruhu A. Jediné centrum chirality (*) z výchozího aldehydu indukovalo během postupu vznik dalších čtyř chirálních center (■):

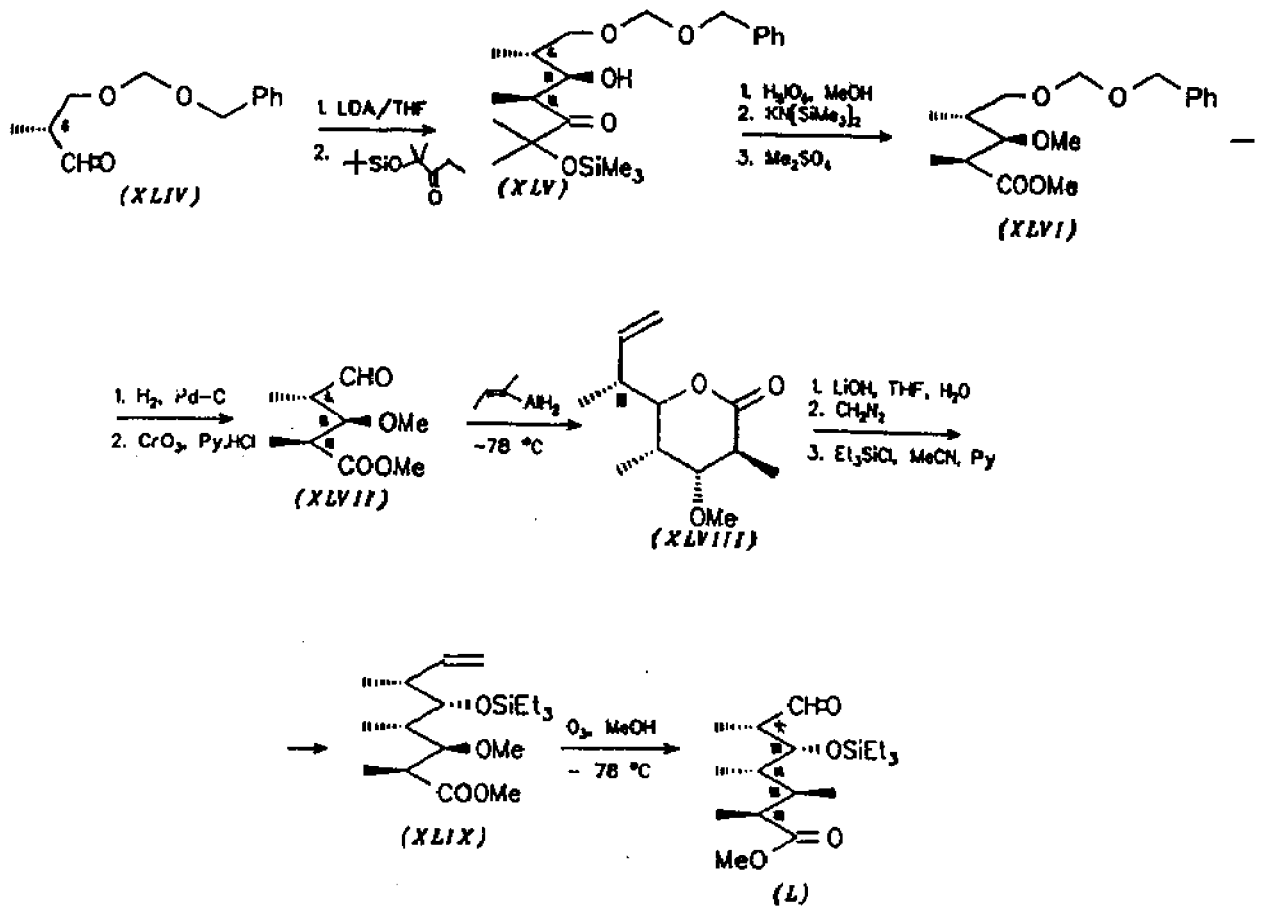
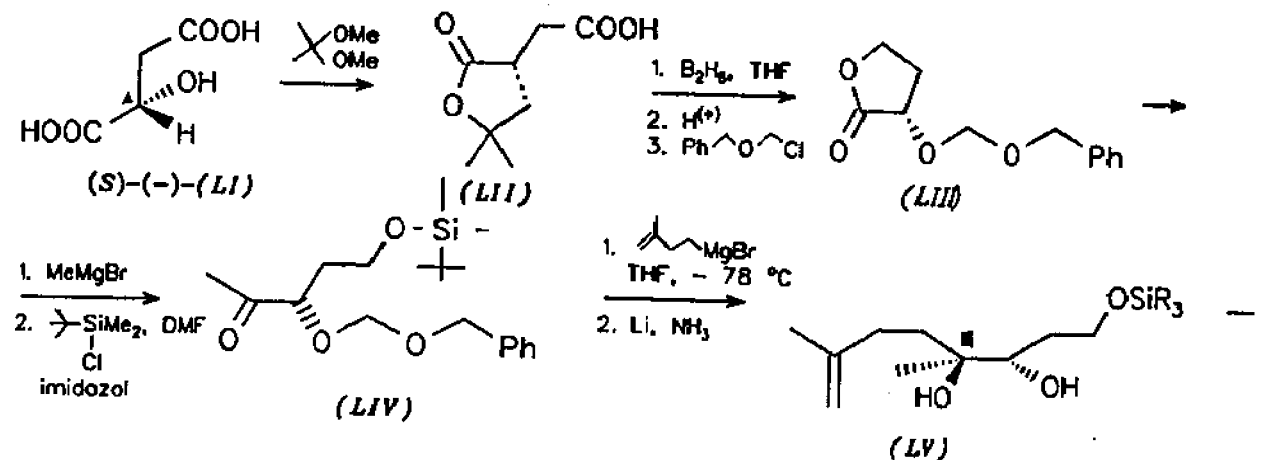
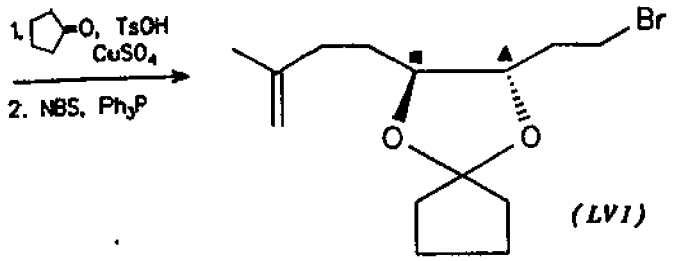


SCHÉMA 13.17

Segment levé poloviny kruhu C byl syntetizován z (*S*)-(−)-jablečné kyseliny *(LI)*, která byla chráněna reakcí s 2,2-dimethoxypropanem, volná kyselina *(LII)* byla redukována diboranem, isopropylidenová skupina byla odstraněna v kyselém prostředí za současného vytvoření α-hydroxylakonu, v němž byl hydroxyl chráněn benzoyloxymethylenovou skupinou. Vytvořený lakton *(LIII)* poskytuje reakcí s ekvivalentem methylmagnesiumbromidu hemiacetal, který silylací přechází na chráněný keton *(LIV)*. Adice Grignardova činidla následovaná redukčním odstraněním chránící skupiny vedla k diolu *(LV)*, který byl ve dvou stupních převeden na "stavební dílec" *(LVI)*. Během postupu indukovalo chirální centrum (▲) výchozí kyseliny jablečné vznik dalšího centra (■):

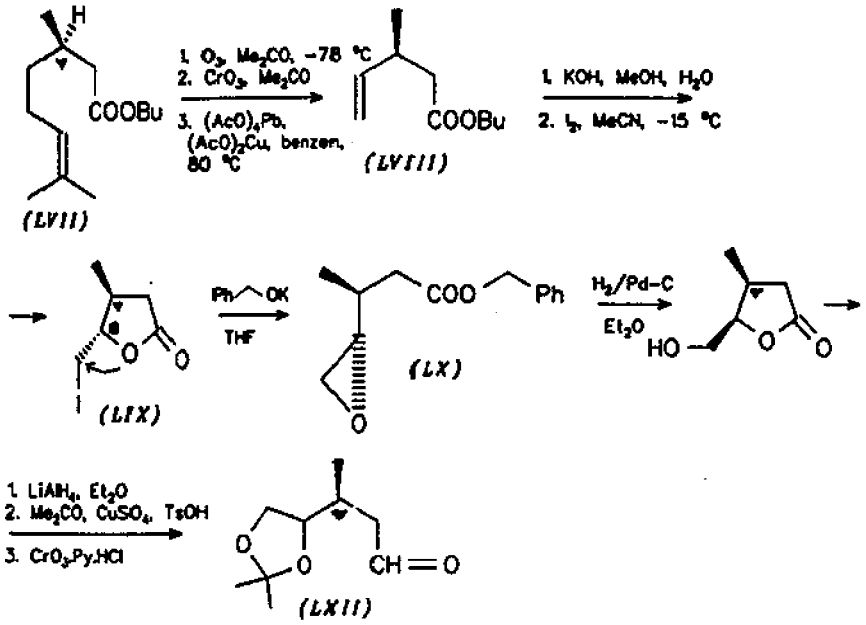





*(LVI)*

SCHÉMA 13.18

egment kruhu D byl připraven z (*R*)-butylcitronellátu *(LVIII)*. Zahrnuje jeho odbourání na ený ester *(LVIII)*, který po zmýdelnění a stereosektivní jodlaktonizaci přechází na lakton ten v bazickém prostředí vytváří epoxid *(LX)*. Hydrogenolýzou epoxidu *(LX)* se uvolní lová skupina, která působí jako interní nukleofil při štěpení oxiranového kruhu. V jednom yl takto získán hydroxylakton *(LXI)* za současné inverze konfigurace, a ten byl redukcí n na triol, který byl selektivně chráněn, a volná hydroxymethylová skupina byla oxidována yd *(LXII)*. Původní centrum chirality (▾) ve výchozím esteru *(LVII)* indukovalo vznik ího centra (■), jehož konfigurace se při přeměně *(LX)* → *(LXI)* obrátila:




*(LVII)* *(LVIII)* *(LIX)* *(LX)* *(LXII)*

SCHÉMA 13.19

Segment kruhu E byl připraven opět z (*R*)-3-hydroxy-2-methylpropanalu *(LXIII)*, ovšem chráněného tetrahydropyranovou skupinou. Jeho kondenzací s ethylpropanoátem, po níž následovalo odstranění chránící skupiny, byl připraven nenasycený lakton *(LXIV)*. V dalších stupních, zahrnujících stereoselektivní hydrogenaci a otevření kruhu jodovodíkem, byla připravena jodkyselina *(LXV)*, a ta byla převedena na fosfoniovou sůl *(LXVI)*.

Syntéza monensinu z připravených segmentů začíná vybudováním kruhů E a D. Wittigovou reakcí fosfoniové soli *(LVI)* s aldehydem *(LXII)* byla připravena *cis*-nenasycená kyselina *(LXVII)*, která stereospecifickou jodlaktonizací vytvoří kruh E. Po odstranění isopropylidenové chránící skupiny se uzavírá s inverzí konfigurace také kruh D; vzniklý lakton *(LXX)* byl dále převeden na thioester *(LXXI)*:

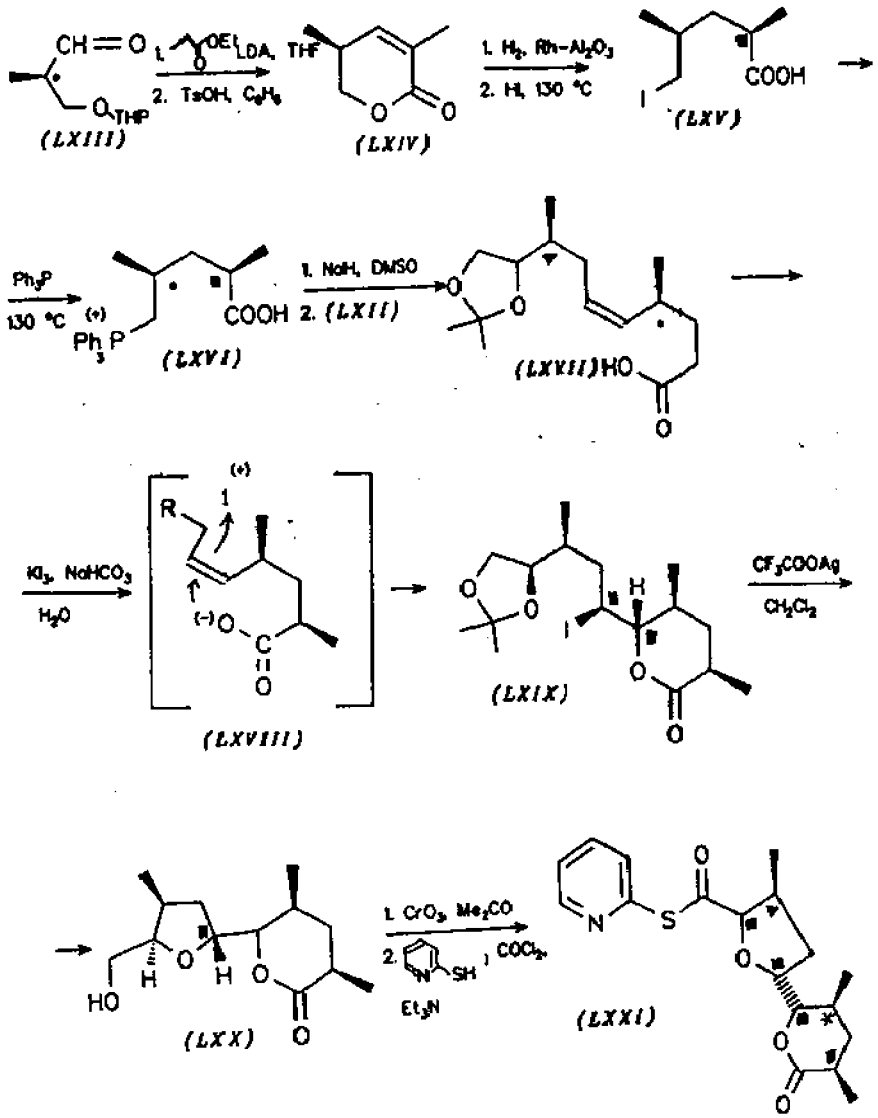
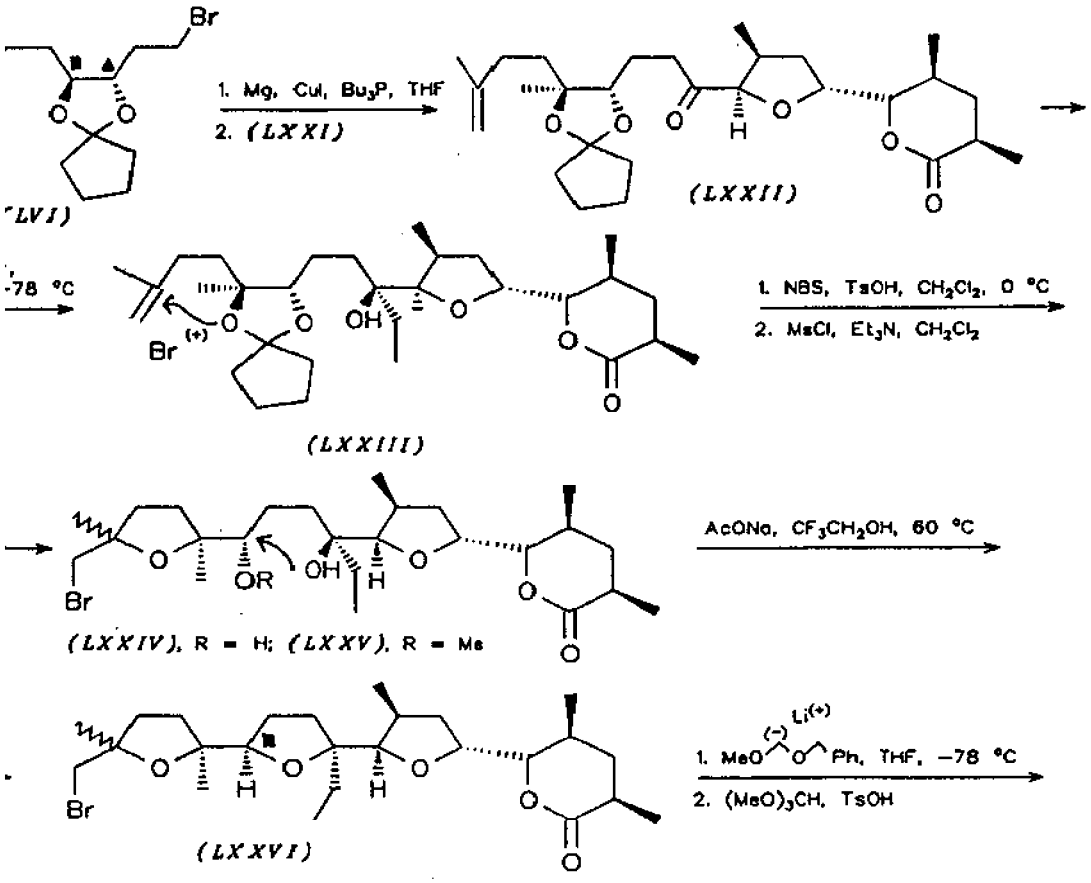



SCHÉMA 13.20

ester *(LXXI)* reakcí s Grignardovým činidlem připraveným ze segmentu *(LVI)* (střední ) poskytl keton *(LXXII)*. Reakcí *(LXXII)* s ethylmagnesiumbromidem byla do molekuly thylová skupina a na vzniklý produkt *(LXXIII)* byla adována kyselina bromná. Adice articipací sousední kyslíkaté funkční skupiny za současného odštěpení cyklopentylideno-. Uzavírá se tetrahydrofuranový kruh a ve vzniklém produktu *(LXXIV)* se potom mesyluje uvolněná sekundární hydroxylová skupina vedle terciárního hydroxylu. Vzniklý *XXV)* je selektivně cyklizován na *(LXXVI)*. Při cyklizaci se vytváří kruh C za současné chirálním centru (■). V následujících dvou stupních byl dokončen skelet kruhu E a ve produktu *(LXXVII)* byla provedena redukční eliminace bromhydrinového seskupení. hydroxyl byl chráněn silylací. Ozonolýzou vytvořené dvojné vazby vznikl keton který stereoselektivně aldolizuje s prvním segmentem *(L)* za vzniku látky *(LXXXIX)*. Při lyzovaném odstranění chránících skupin dochází k intramolekulární cyklizaci, při níž se lední chirální centrum a současně se uzavírají kruhy A a B. Tím byla dokončena syntéza *(XLIII)*, který byl identický s přírodním monensinem včetně optické rotace. Během celé lo s pomocí čtyř výchozích center chirality [(▲), (▼) a dvou (■)] vytvořeno celkem 13



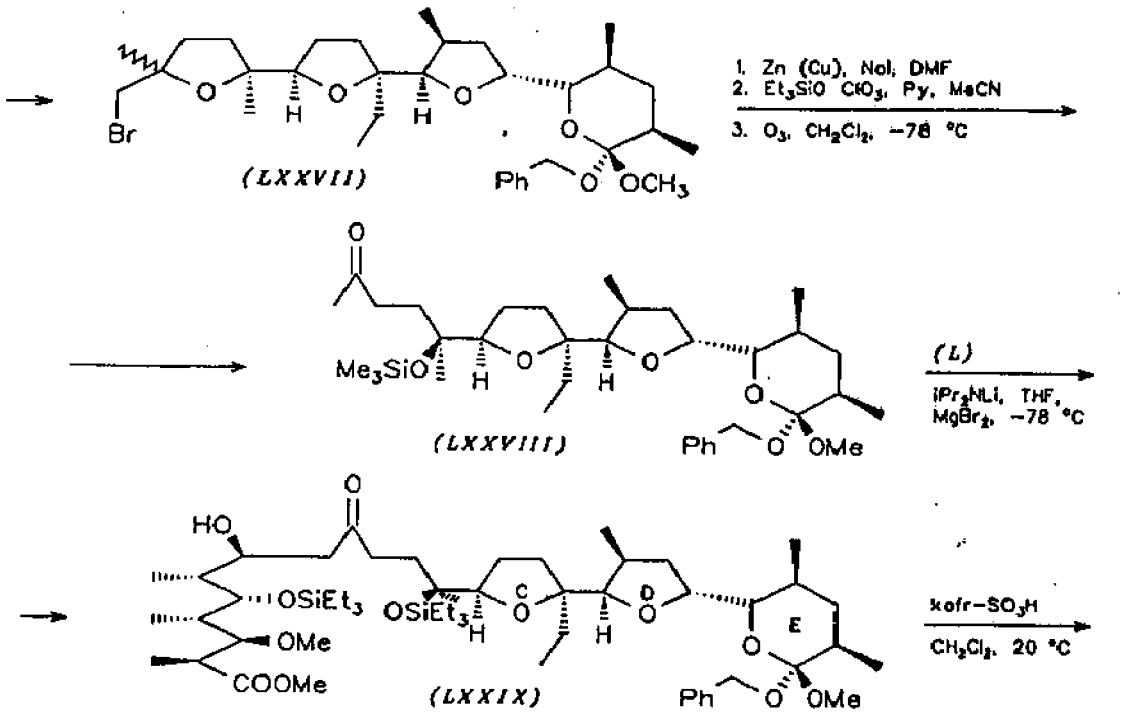

1. Zn (Cu), NaI, DMF
2. Et3SiO ClO3, Py, MeCN
3. O3, CH2Cl2, −78 °C
(LXXVII)
(LXXVIII)
(L)
iPr2NLi, THF,
MgBr2, −78 °C
(LXXIX)
kofr−SO3H
CH2Cl2, 20 °C

**SCHÉMA 13.21**

# Literatura


Kolektiv: *Organická syntéza/Organikum.* Academia, Praha 1971

Krogl J., Liška F., Valenta M.: *Organická syntéza.* Skriptum VŠCHT. SNTL, Praha 1972.

Fleming I.: *Selected Organic Synthesis. A Guidebook for Organic Chemists.* Wiley, London 1973.

March J.: *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure.* McGraw–Hill, New York 1977.

Warren S.: *Designing Organic Synthese. A Programmed Introduction to the Synthon Approach.* Wiley, Chichester 1978.

Hrnda M., Bláha K., Stibor I.: *Bioorganická chemie.* Skriptum VŠCHT. SNTL, Praha 1981.

Warren S.: *Organic Synthesis: The Disconnection Approach.* Wiley, Chichester 1982.

Warren S.: *Workbook for Organic Synthesis: The Disconnection Approach.* Wiley, Chichester 1982.

*Selection from the Aldrichimica Acta 1968–1982, Aldrich.*

Kováč J., Krutošíková A., Kada R.: *Chémia heterocyklických zlúčenín.* Vydavateľstvo SAV, Bratislava 1982.

Ješetický L. a kol.: *Organická syntéza.* Skriptum PřF UK. SPN, Praha 1983.

Hanessian S.: *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach.* Pergamon Press, Oxford 1983.

Hirhop J., Penzlin G.: *Organic Synthesis. Concepts, Methods, Starting materials.* Verlag Chemie, Weinstein 1983.

Shono T.: *Elektroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis.* Springer-Verlag, Berlin 1984.

Hrvinka O.: *Enantioselektivní reakce v organické chemii.* Academia, Praha 1985.

Katritzky A. R.: *Handbook of Heterocyklic Chemistry.* Pergamon Press, Oxford 1985.

Ročkov A. F., Smit V. A.: *Organičeskij sintez. Celi, metody, taktika, strategija.* Nauka, Moskva 1987.

Holý P., Kočovský P., Krechl J., Liška F., Paleček J., Stibor I., Toma Š.: *Nové reakce v organické chemii.* 14. sv. cyklu *Organická chemie.* Edice MACRO 16, Praha 1987.

Winterfeldt E.: *Principien und Methodem der Stereoselektiven Synthese.* Vieweg, Braunschweig 1988.

Seebach D., Kolb M.: Umpolung (Dipole Inversion) of Carbonyl Reactivity. Chem. Ind. *1974*, 687.

21. Posner G. H.: Conjugate Addition Reactions of Organosopper Reagents. Org. React. *22*, 253 (1977).
22. Corey E. J.: General Methods for the Construction of Complex Molecules. Pure Appl. Chem. *14*, 19 (1977).
23. Toma Š.: Využitie niektorých zlúčenín prechodných kovov v organickej syntéze. Chem. Listy *73*, 1049 (1979).
24. Seebach D.: Methods of Reactivuty Umpolung. Angew. Chem., Int. Ed. *18*, 239 (1979).
25. Arlt D., Jantelat M., Lantzsch R.: Synthesen von Pyrethroidsäuren. Angew. Chem. *93*, 719 (1981).
26. Kočovský P.: Chirální synthony a intermediáty v organické syntéze. Chem. Listy *76*, 1147 (1982).
27. Kočovský P., Černý M.: Chirální synthony a intermediáty v organické syntéze II. Chem. Listy *76*, 1147 (1982).
28. Kočovský P.: Problém stereoselektivity v syntéze přírodních látek. Chem. Listy *77*, 800 (1983).
29. Deslongchamps P.: The Concept of Strategy in Organic Synthesis. Aldrichimica Acta *17*, 59 (1984).
30. Yamamoto Y.: Selective Synthesis by Use of Lewis Acids in the Presence of Organocopper and Reated Reagents. Angew. Chem., Int. Ed. *25*, 947 (1986).
31. Seebach D., Imwinkelried R., Weber T.: EPC Synthesis with C,C Bond Formation via Acetals and Enamines. Modern Synthetic Methods *4*, 128 (1986).
32. Enders D.: Asymmetric Synthesis of Carbonyl Compounds and Primary Amines. In: *Selectivity - a Goal for Synthetic Efficiency.* (Edits Bartmann W., Trost B.) Workshop Conference, Hoechst, 1986.
33. Zefirov N. S.: An Approach to Systemization and Design of Organic Reactions. Acc. Chem. Res. *20*, 237 (1987).
34. Lipshutz B. H.: Applications of Higher-Order Mixed Organocuprates to Organic Synthese. Synthesis *1987*, 325.
35. Corey E. J.: Retrosynthetic Thinking - Essentials and Examples. Chem. Soc. Rev. *17*, 111 (1988).
36. Baldwin J. E.: Rules for Ring Closure. J. Chem. Soc., Chem. Commun. *1976*, 734.
37. Hartwig W., Born L.: Diastereoselective and Enantioselective Total Synthesis of the Hepatoprotective Agent Clausenamide. J. Org. Chem. *52*, 4352 (1987).
38. Corey E. J., Xue-Min Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis.* J. Wiley, New York 1989.