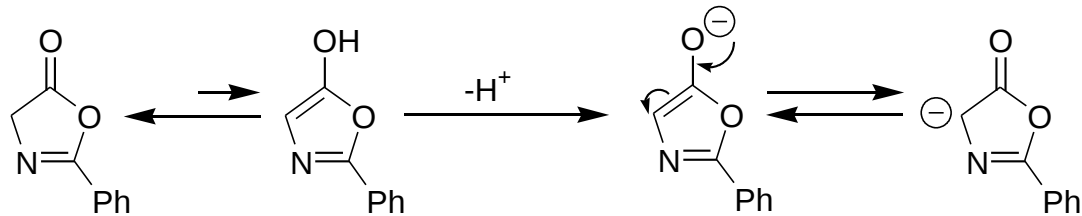
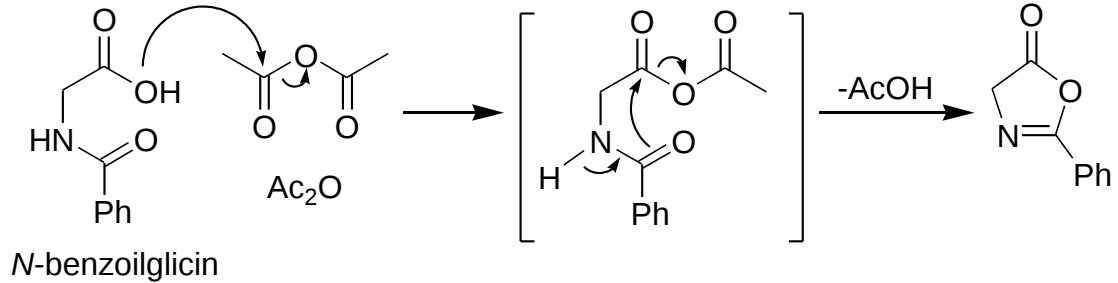
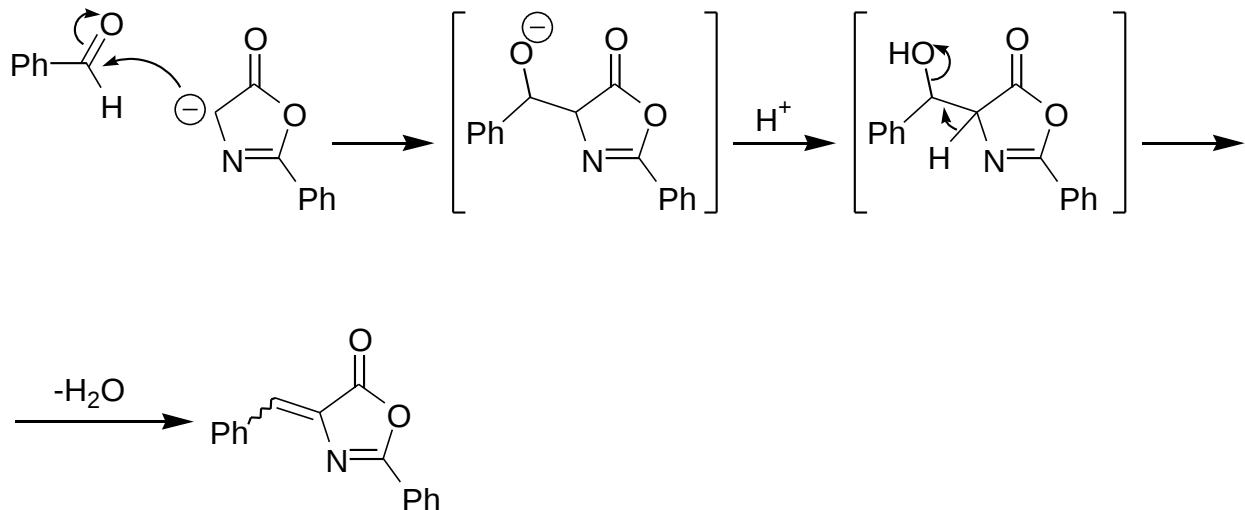


4-Benziliden-2-fenil-5(4H)-oksazolon

Ciklodehidracija *N*-benzoilglicina (hipurne kisline) v 2-fenil-5(4H)-oksazolon. Tautomerne strukture in deprotonacija oksazolona:



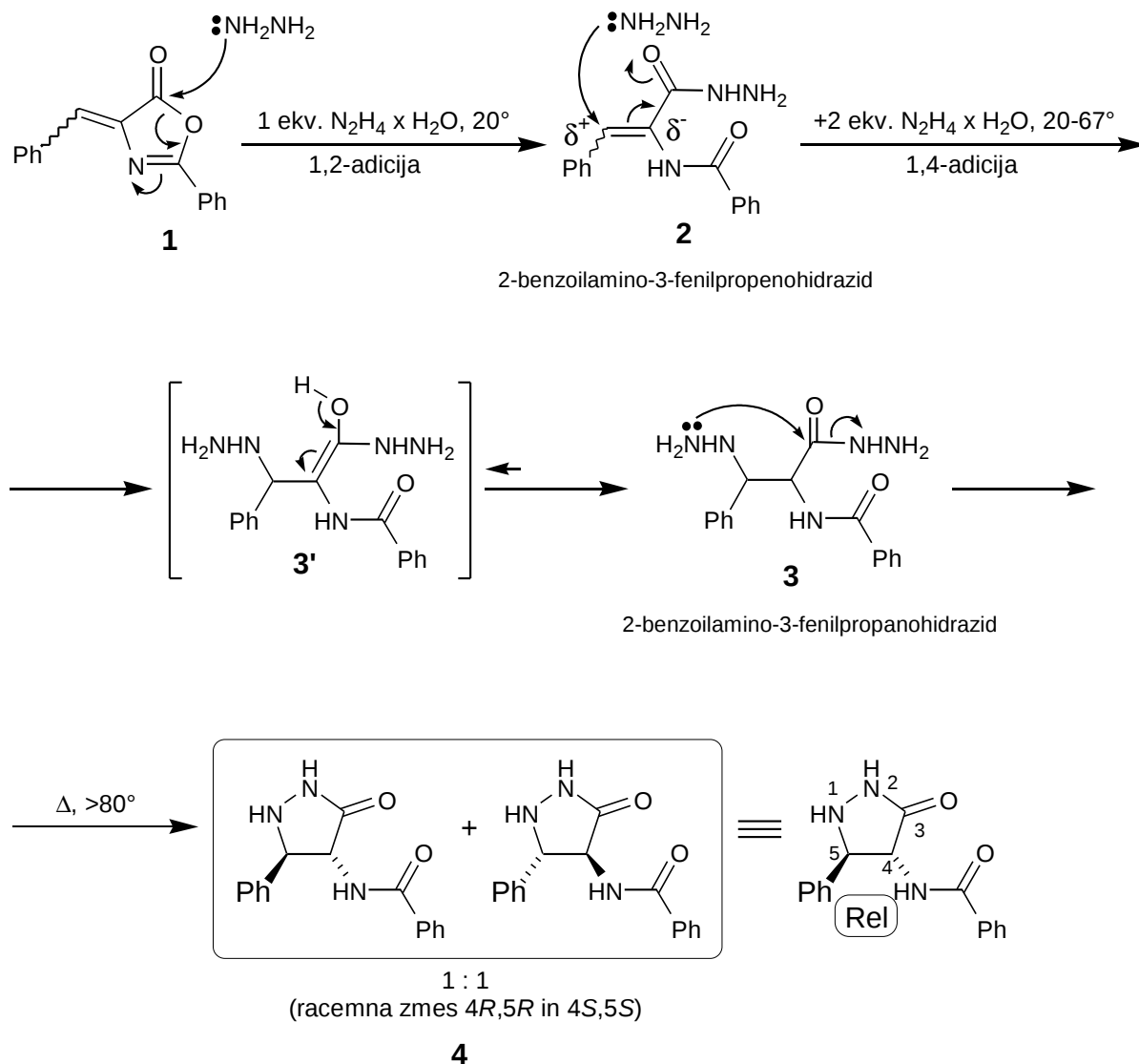
Kondenzacija 2-fenil-5(4H)-oksazolona z benzaldehidom:



Tip reakcije:

Erlenmeyerjeva sinteza azlaktonov. Gre za različico aldolne kondenzacije sorodno Knoevenagelovi oz. Perkinovi kondenzaciji. Azlaktoni so intermediati pri sintezi 3-arilalaninov. Kot izhodne spojine lahko uporabljamo tudi sorodne *N*-acilglicine. Od karbonilnih spojin poleg aromatskih aldehydov uporabljamo tudi alifatske aldehyde in ketone (vendar ne tako uspešno). Aromatski ketoni ne reagirajo.

rel-(4*R*,5*R*)-4-Benzoilamino-5-fenil-3-pirazolidinon



Tip reakcije:

1 → 2: Substitucija (adicija s sledečo eliminacijo) na sp^2 hibridiziranem C–atomu. Poteče v prisotnosti enega ekvivalenta hidrazin hidrata pri sobni temperaturi. Stehiometrično gledano gre za 1,2-adicijo, saj pri odprtju oksazolonskega obroča izstopajoča skupina ostane v molekuli produkta.

2 → 3: Konjugativna (Michaelova, 1,4-) adicija na polarizirano C=C vez. Poteče v prisotnosti prebitka (vsaj trije ekvivalenti) hidrazin hidrata pri sobni ali rahlo povišani temperaturi.

3 → 4: Intramolekularna ciklizacija poteče pri povišani temperaturi ($> 80^\circ\text{C}$) kot substitucija (adicija s sledečo eliminacijo) na sp^2 hibridiziranem C–atomu. Izstopi molekula hidrazina.

Predlagani stereokemijski potek pretvorbe:

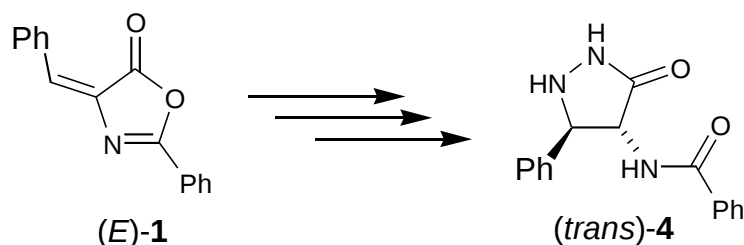
Varianta 1: reakcija poteče z ohranitvijo relativne *trans*-konfiguracije.

Literaturni podatki o strukturi 4-benziliden-2-fenil-5(4*H*)-oksazolona so precej nekonsistentni. Za določitev relativne konfiguracije si lahko pomagamo z ¹H-NMR spektroskopskimi podatki: kemijski premik δ benzilidenskega (Ph-CH=C) protona je 7.25 ppm (spekter na str. 175!). Izračunane vrednosti δ pa so (ChemDraw Pro 4.5):

7.6 ppm za *Z* (cis) izomer

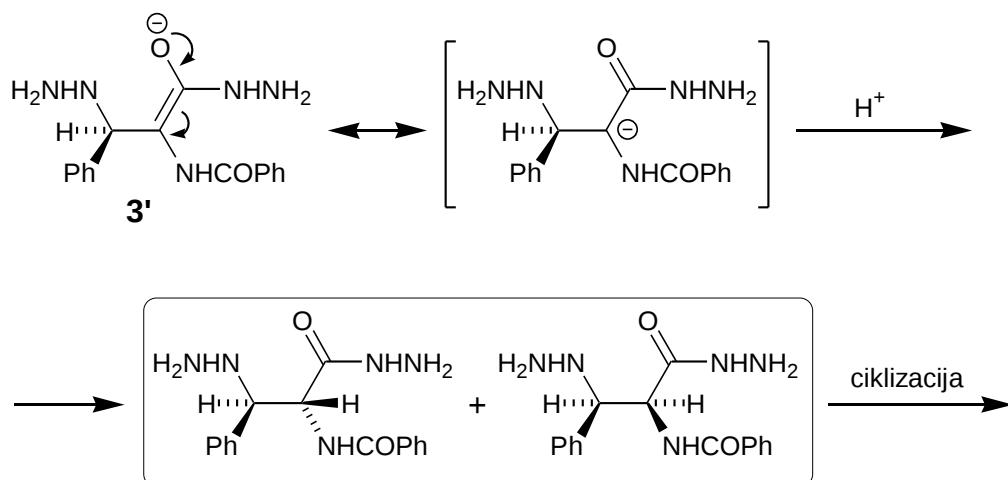
7.1 ppm za *E* (trans) izomer

Če je torej konfiguracija oksazolona *Z* (*trans*), potem poteče pretvorba z ohranitvijo relativne konfiguracije (*trans*-**1** → **2** → **3** → *trans*-**4**). Pri varianti 1 torej konfiguracija oksazolona **1** pogojuje relativno konfiguracijo pirazolidinona **4**.

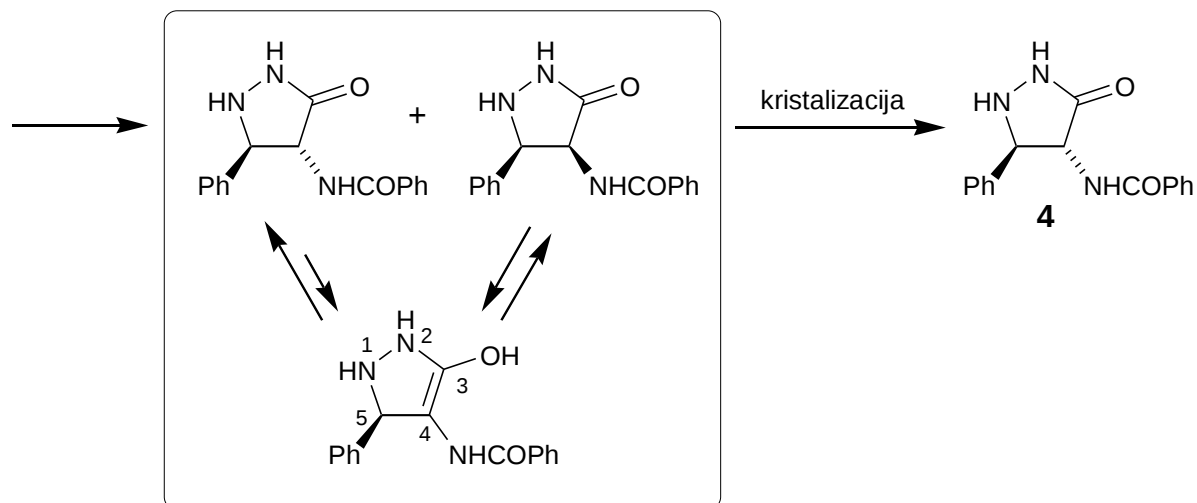


Varianta 2: reakcija poteka z izomerizacijo, kar pomeni, da sta v reakcijski zmesi prisotna oba (*trans* in *cis*) izomera. Izomerizacija lahko poteče bodisi že pri intermediatu **3'** (še pred nastankom pirazolidinona **4**) ali pa kot epimerizacija na položaju C-4 pri pirazolidinonu **4**. Prednostni nastanek *trans*-izomera lahko razložimo s favorizacijo zaradi sterično ugodnejše orientacije substituentov na položajih 4 in 5. Možna je tudi selektivna kristalizacija *trans*-diastereoizomera iz reakcijske zmesi (hipotetično: zaradi bistveno manjše topnosti v primerjavi s *cis*-izomerom). Pri varianti 2 torej konfiguracija oksazolona **1** ne pogojuje stereokemijskega poteka pretvorbe.

Varianta 1: izomerizacija intermedijata **3'**

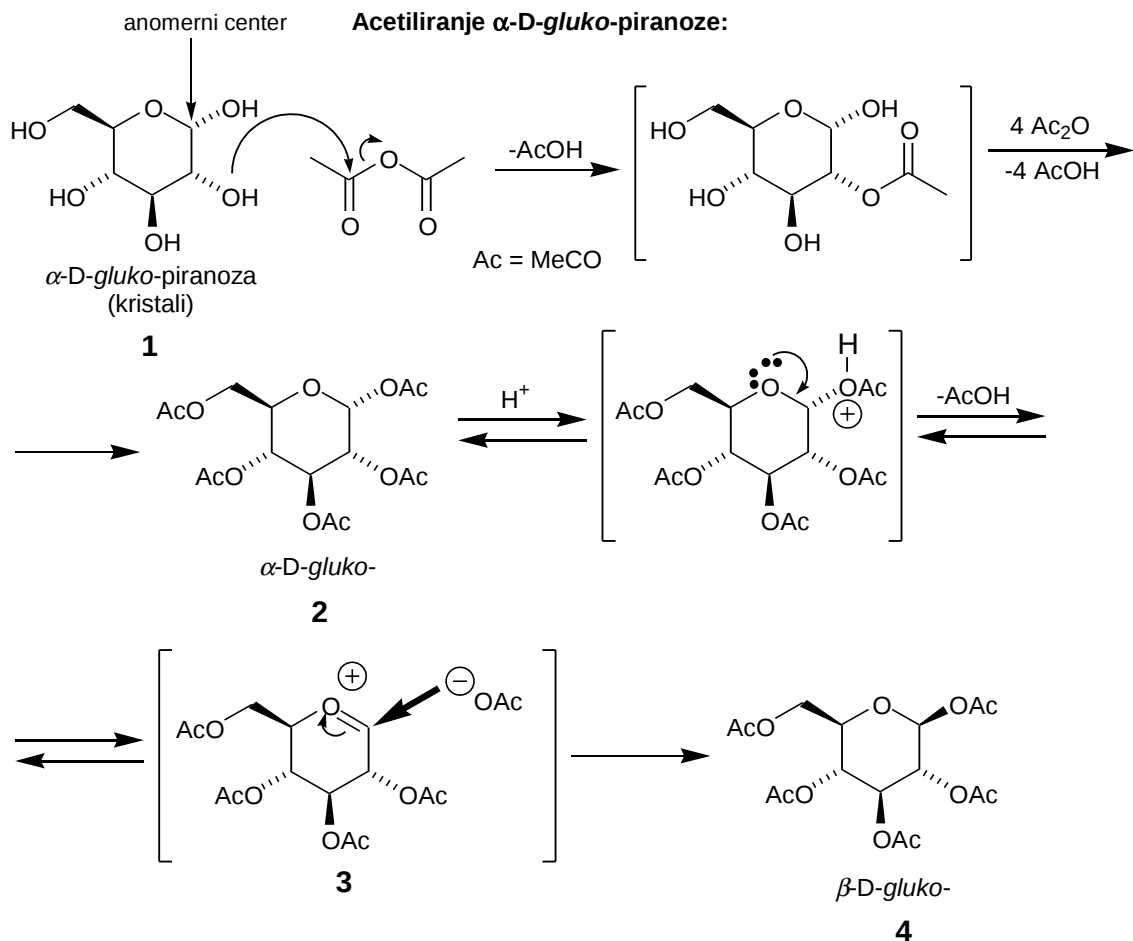
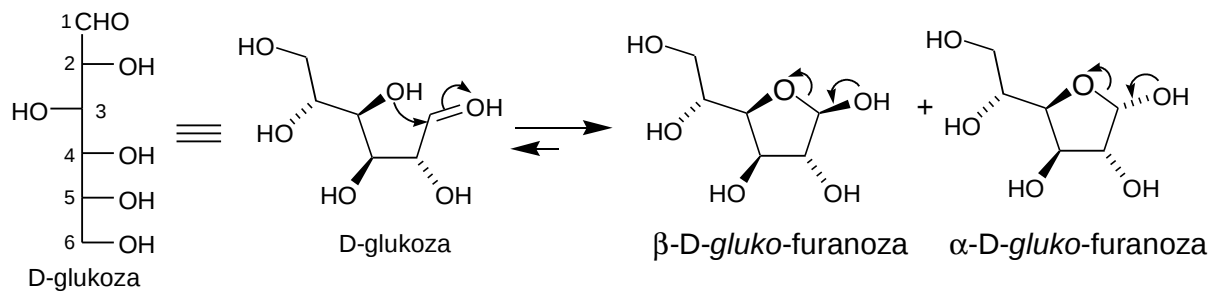
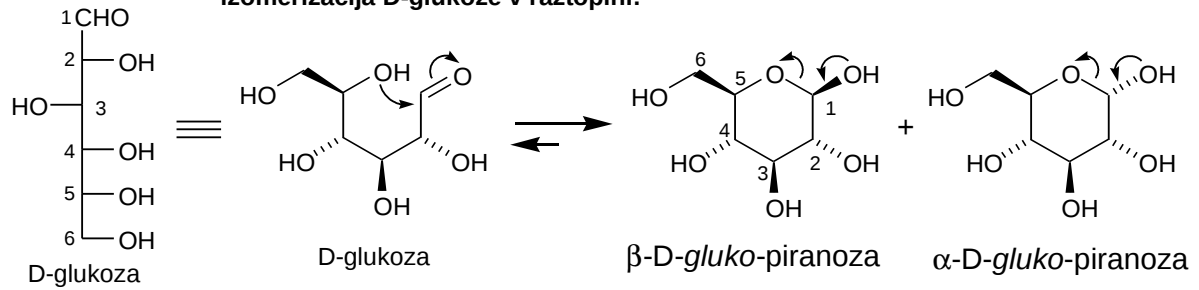


Varianta 2: izomerizacija pirazolidinona **4** na položaju 4



1,2,3,4,6-Pentaacetyl- β -D-gluko-piranoza

izomerizacija D-glukoze v raztopini:



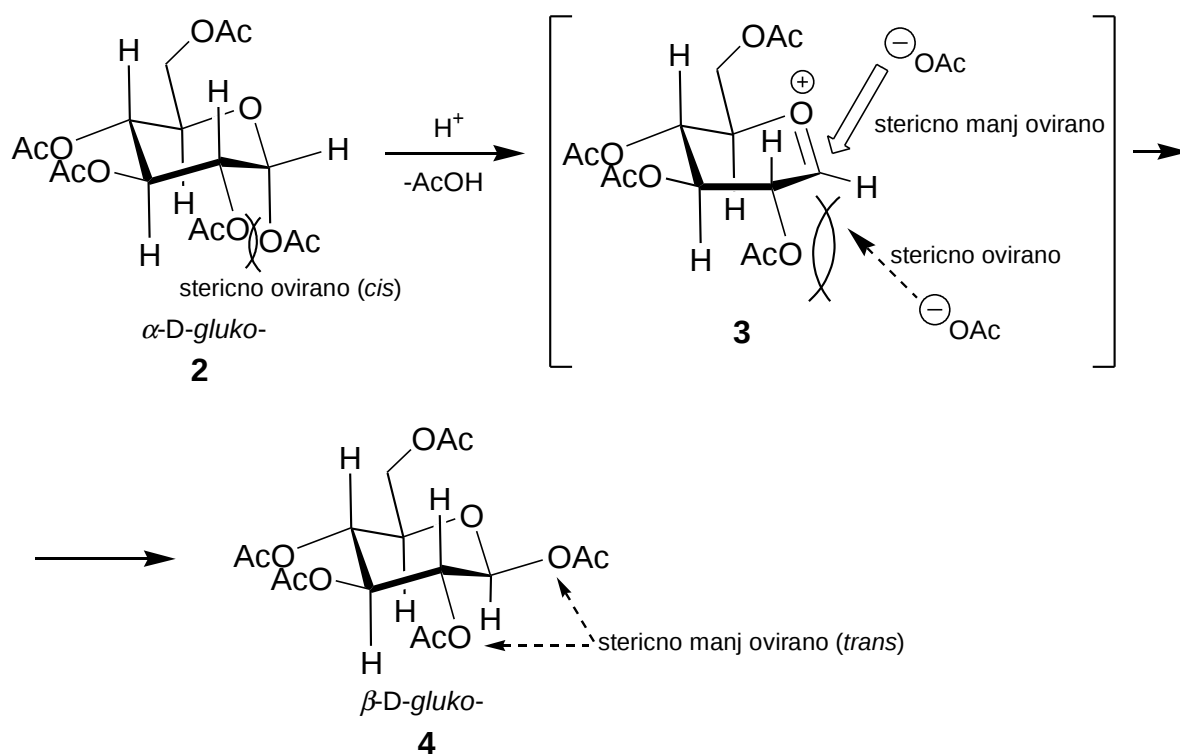
Tip reakcije:

- Substitucija (adicija s sledečo eliminacijo) na sp^2 hibridiziranim C–atomu.
- Aciliranje alkohola (OH skupine) s kislinskim anhidridom (pretvorba alkohola v ester). V tem primeru gre za acetiliranje z acetanhidridom. Acetilirajo se vse OH skupine.

Stereokemijski potek pretvorbe:

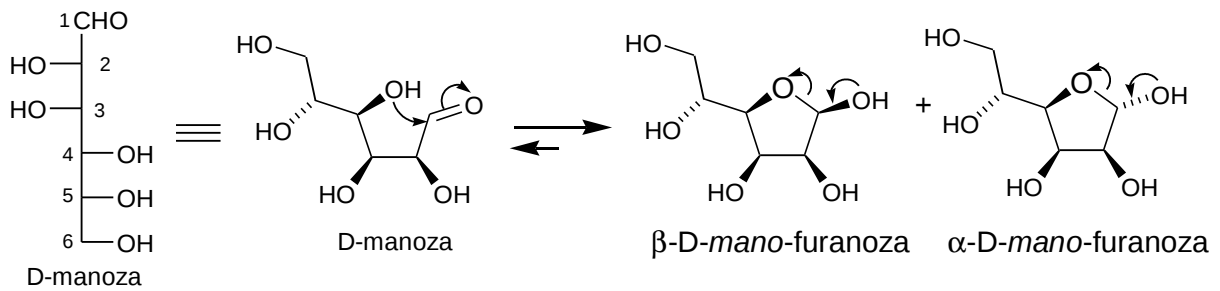
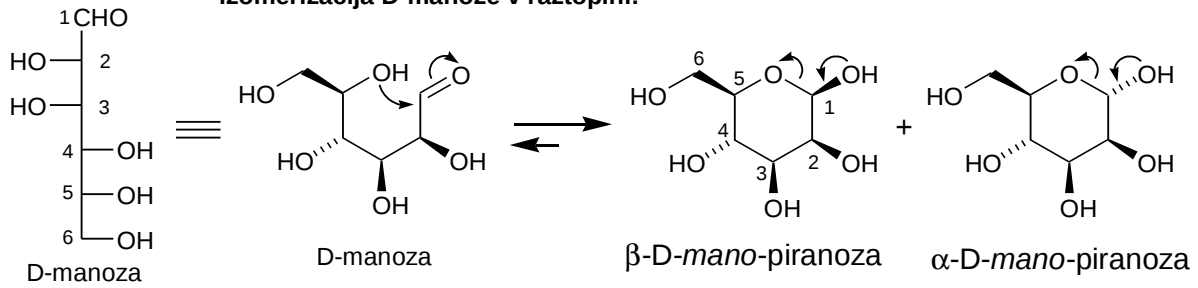
V raztopini so prisotne vsaj tri oblike D-glukoze: odprta (aldehido) oblika in dve (α in β) ciklični (hemiacetalni, piranozni) obliki. Možni sta tudi še dve (α in β) ciklični (hemiacetalni, furanozni) obliki, ki pa jih v našem primeru ne upoštevamo. Komerzialno dostopna kristalinična glukoza pa se nahaja $>99\%$ v obliki α -D-gluko-piranoze **1**.

Po popolnem acetiliranju bi torej morala nastati 1,2,3,4,6-pentaacetil- α -D-gluko-piranoza (**2**). Vendar pa ta izomerizira v β -D-gluko-piranozo **4**. Izomerizacija na položaju 1 (anomerizacija) je kislinsko katalizirana in poteka prek vmesnega oksonijevega kationa **3**, kjer je anomerni položaj 1 sp^2 hibridiziran. Napad acetatnega aniona, ki poteče s sterično manj ovirane strani, vodi do nastanka β -D-gluko-piranoze **4**. β -Anomer je tudi termodinamsko stabilnejši zaradi sterično ugodnejše *trans* razporeditve substituentov na položajih 1 in 2. Nastanek β -D-gluko-piranoze **4** je torej glede na reakcijske pogoje (povišana temperatura, ravnotežna narava anomerizacije) tudi termodinamsko favoriziran.

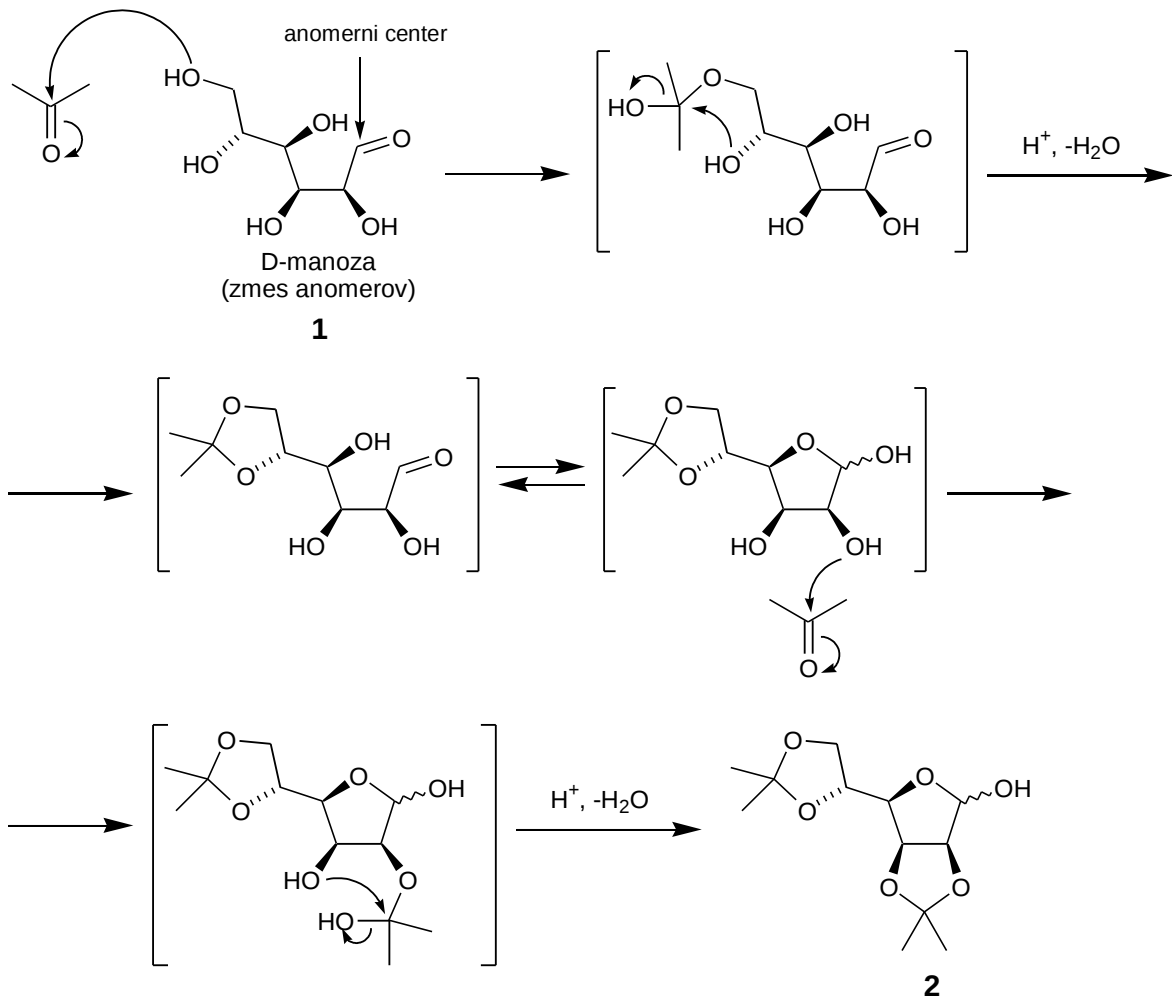


2,3:5,6-Di-O-izopropiliden-D-mano-furanoza

izomerizacija D-manoze v raztopini:



Acetonizacija D-manoze:



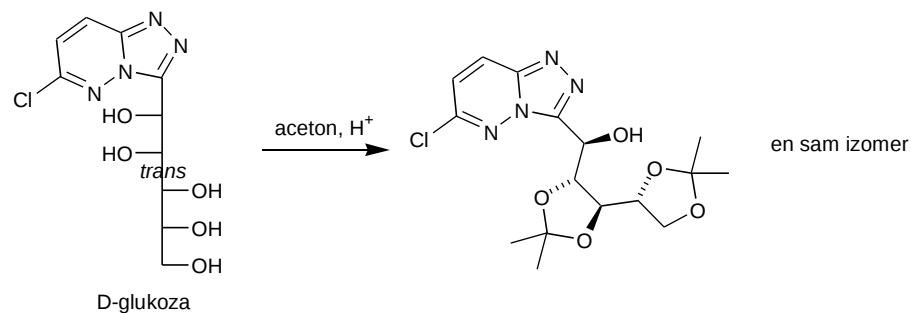
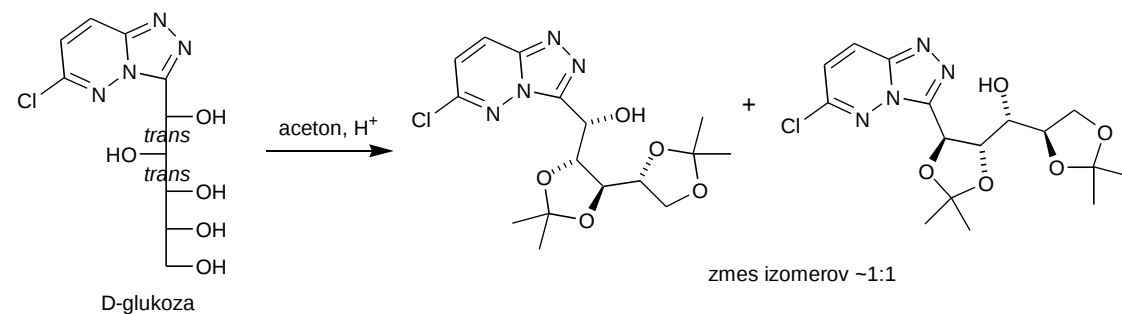
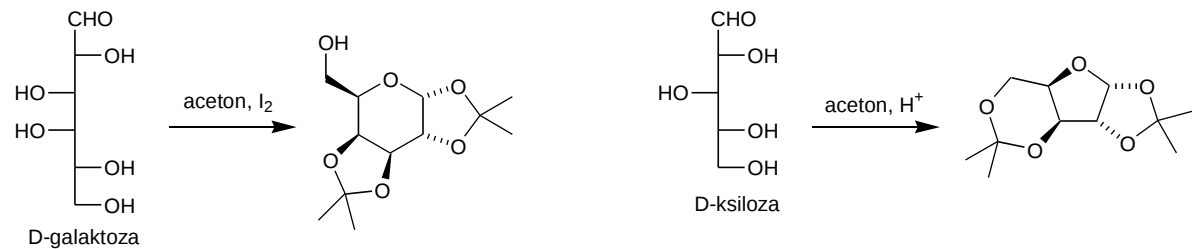
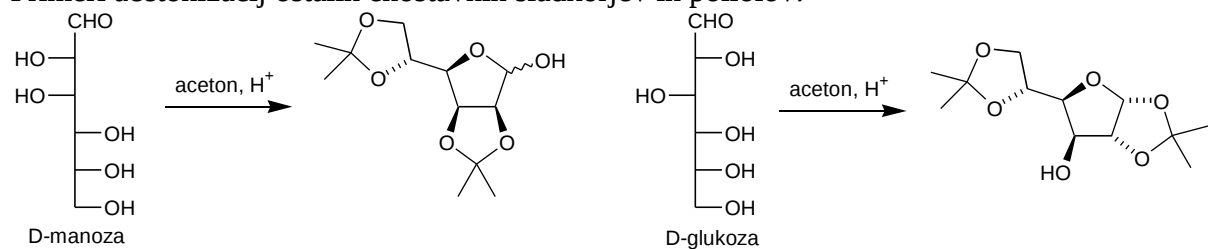
Tip reakcije:

- Adicija na na polarizirano C=O vez; nato substitucija OH skupine z OR .
- Ketalizacija 1,2-diola z acetonom oz. pretvorba karbonilne spojine (acetona) v ketal.

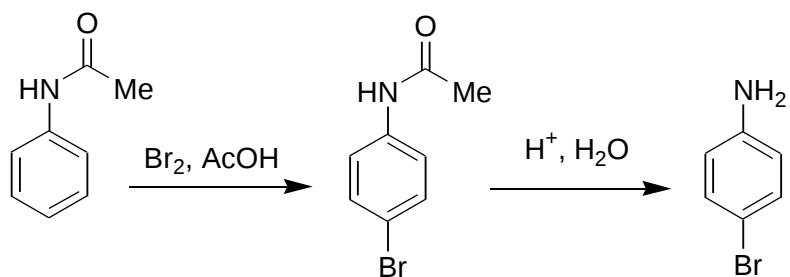
Potek pretvorbe:

Izhajamo iz D-manoze, ki je zmes obeh anomerov. Reakcijo izvajamo s prebitkom acetona v prisotnosti močne kisline kot katalizatorja. Najhitreje reagirajo primarne OH skupine, zato poteče ketalizacija najprej na položajih 5 in 6, to pa favorizira furanozidno ciklično obliko. Pri cikličnih 1,2-diolih poteče ketalizacija praviloma na sosednjih *cis*-orientiranih OH skupinah. Ravno tako nastanejo ponavadi petčlenski ciklični ketal (1,3-dioksolani) in ne šestčlenski (1,3-dioksani). Zato se acetonizirata OH skupini na položajih 2 in 3, ki sta *cis*-orientirani.

V kolikor pa imamo opravka z necikličnimi polioli, pa poteče acetonizacija ravno tako najprej na primarnih OH skupinah, nato pa praviloma na sosednjih OH skupinah, ki sta *trans*-orientirani, saj je tako zmanjšan sterični odboj sosednjih substituentov v 1,3-dioksolanu. Primeri acetonizacij ostalih enostavnih sladkorjev in poliolov:

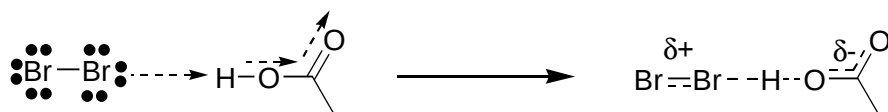


4-Bromoanilin

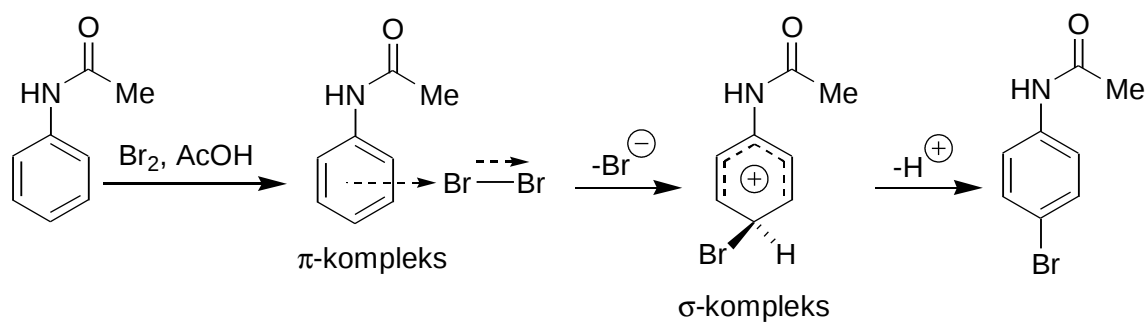


potek elektrofilne aromatske substitucije

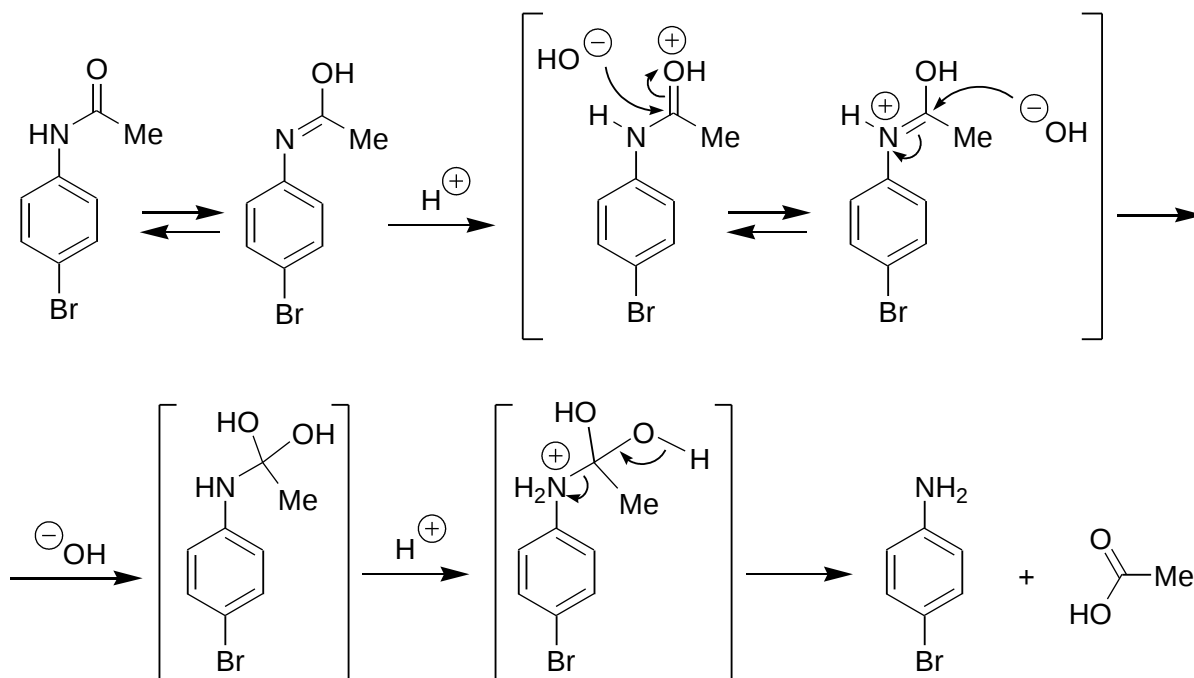
nastanek elektrofila



intermediati



hidroliza anilida:



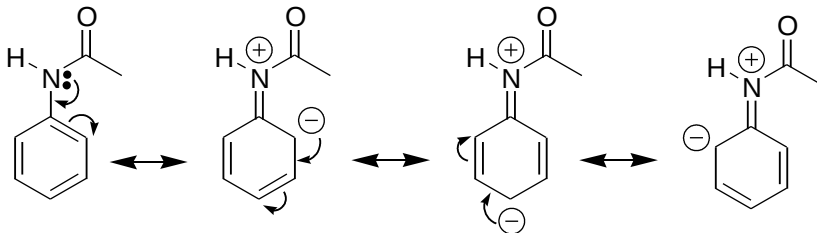
Tip reakcije:

- Elektrofilna aromatska substitucija na aktiviranem aromatskem sistemu.
- Hidroliza *p*-bromoacetanilida v 4-bromoanilin poteče kot kislinsko katalizirana substitucija (adicija s sledečo eliminacijo) na sp^2 hibridiziranem C-atomu.

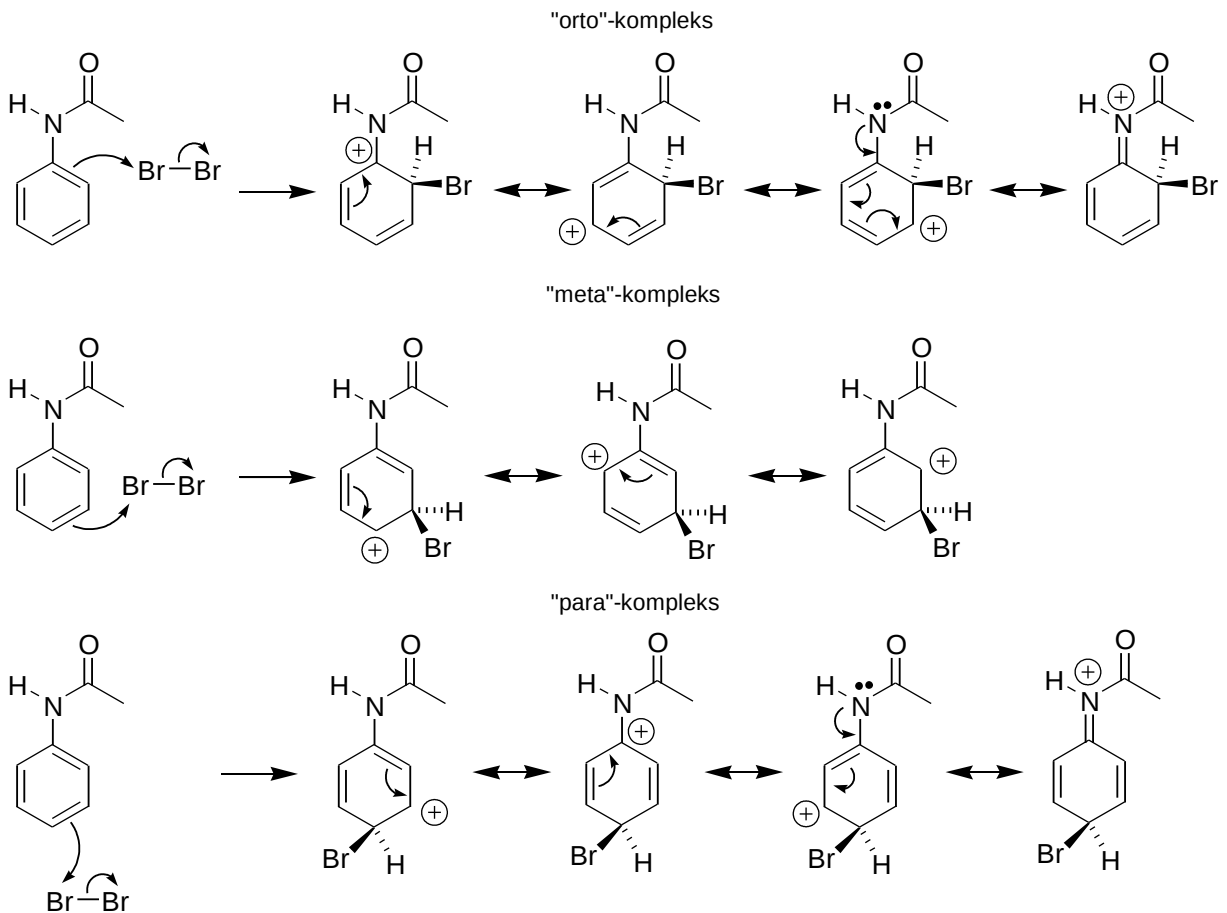
Regiokemijski potek pretvorbe:

– Zaradi prisotnosti elektrondonorske acetilamino skupine so aktivirani položaji na položajih *orto* in *para*, položaj *meta* pa ni aktiviran (ni pa deaktiviran!). Na regioselektivnost substitucije vpliva predvsem stabilnost σ -kompleksa. Iz primerjava resonančnih stabilizacij *orto*, *meta* in *para* σ -kompleksov vidimo, da sta *orto* in *para* izomera stabilizirana s štirimi kanonskimi oblikami, medtem ko je *meta* izomer stabiliziran le s tremi.

relativna elektronska gostota na benzenovem obroču acetanilida



resonancna stabilizacija σ -kompleksov:



Ker acetilamino skupina sterično ovira vezavo elektrofila na položaju orto, poteče substitucija predvsem na položaju *para* in nastane *p*-bromoacetanilid (*N*-acetil-4-bromoanilin, 1-acetilamino-4-bromobenzen, *p*-bromoanilid očetne kisline, *N*-(4-bromofenil)acetamid). Poleg tega na regioselektivnost vpliva tudi narava usmerjajoče skupine. Acetilamino skupina je (zaradi elektron-privlačne acilne skupine, ki zmanjšuje elektronsko gostoto na dušiku) šibkeje aktivirajoča skupina v primerjavi z npr. nesubstituirano amsko skupino, ki je močno aktivirajoča. Zaradi zmanjšane aktivacije benzenovega obroča kot tudi zaradi prostorsko večje acetilamino skupine (v primerjavi z npr. amino skupino) so sterični vplivi izrazitejši.

