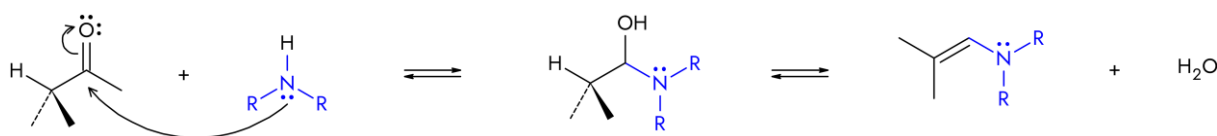


Synteza enamin. Reakcja enaminowa Storka.

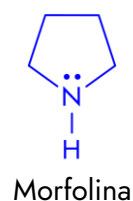
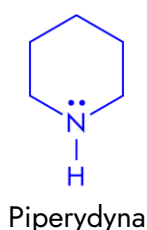
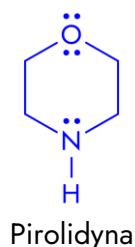
Aldehydy oraz ketony wchodzi w reakcję z aminami drugorzędowymi, prowadząc do powstania związków znanych jako enaminy. Mechanizm tej przemiany polega na kondensacji cząsteczki węgla karbonylowego z grupą aminową, w wyniku czego dochodzi do eliminacji wody i utworzenia wiązania podwójnego pomiędzy atomem węgla a sąsiadującym atomem węgla alfa, przy jednoczesnym podstawieniu azotu.



Rysunek 1. Ogólny schemat reakcji syntezy enamin.

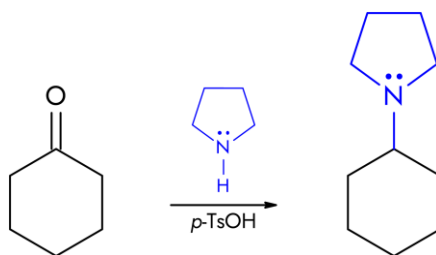
Ponieważ reakcja ta wiąże się z usunięciem cząsteczki wody, jej wydajność znacząco wzrasta, gdy syntezę prowadzi się w warunkach umożliwiających efektywne usunięcie wody. Typowo odbywa się to poprzez destylację azeotropową z rozpuszczalnikiem (np. toluenem) lub zastosowanie środka suszącego, takiego jak siarczan(VI) magnezu. Dodatkowo, proces tworzenia enaminy jest przyspieszany przez obecność śladowych ilości kwasu, który katalizuje etap kondensacji.

Wśród amin drugorzędowych najczęściej wykorzystywanych w tym celu znajdują się aminy cykliczne, takie jak pirolidyna, piperidyna oraz morfolina, które sprzyjają tworzeniu stabilnych enamin o dobrze zdefiniowanej strukturze.



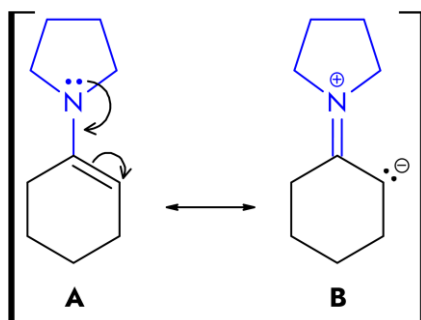
Reaktywność atomów węgla α w związkach karbonylowych

Na przykładzie reakcji cykloheksanonu z pirolidyną można prześledzić klasyczny przebieg tworzenia enaminy:



Rysunek 2. Schemat reakcji cykloheksanonu z pirolidyną prowadzący do utworzenia N-(1-cykloheksenyl)pirolidyny enaminy.

Enaminy wykazują znaczną reaktywność jako nukleofile. Analiza ich struktury rezonansowej wskazuje na to, że posiadają one dwa centra nukleofilowe: jedno zlokalizowane na atomie azotu, a drugie na atomie węgla w pozycji alfa względem grupy azotowej. Potwierdza to również mapa potencjału elektrostatycznego, która wykazuje obszary wysokiej gęstości elektronowej w tych pozycjach.



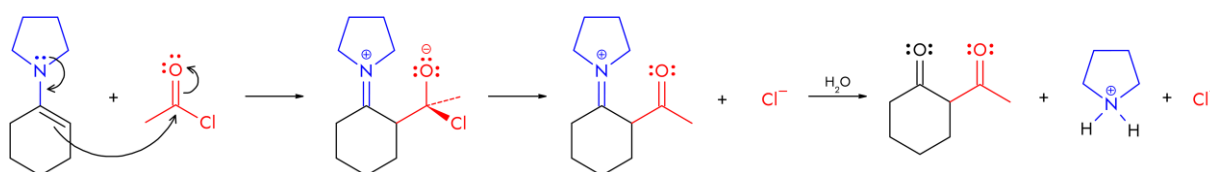
Rysunek 3. Struktury rezonansowe enaminy. A – wkład tej struktury w hybrydę rezonansową zwiększa nukleofilowość atomu azotu, B – wkład w hybrydę rezonansową tej struktury zwiększa nukleofilowość atomu węgla i zmniejsza nukleofilowość atomu azotu.

Zdolność do nukleofilowego ataku przez atom węgla czyni enaminy niezwykle przydatnymi w wielu reakcjach syntetycznych. Mogą one brać udział w takich procesach jak alkiłowanie, acylowanie, a także reakcje addycji Michaela. Co więcej, enaminy odgrywają szczególną rolę jako syntetyczne odpowiedniki enolanów, ponieważ ich węglowy atom alkenowy zachowuje się podobnie jak węgiel alfa w enolanie pochodzącym z aldehydu lub ketonu. Po zakończeniu reakcji,

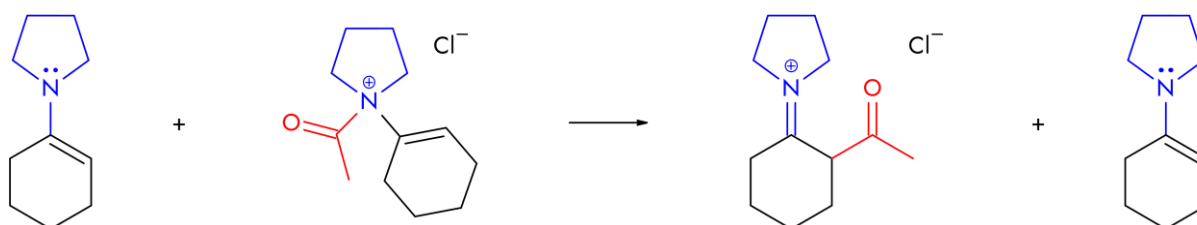
Reaktywność atomów węgla α w związkach karbonylowych

hydroliza enaminy prowadzi do otrzymania produktów identycznych z tymi, jakie uzyskalibyśmy z enolanu.

Metody syntezy z użyciem enamin zostały rozwinięte przez Gilberta Storka z Columbia University i są obecnie znane jako reakcje enaminowe Storka. Przykładowo, gdy enamina reaguje z halogenkiem acylu lub bezwodnikiem kwasowym, prowadzi to do utworzenia związku C-acylowanego. Reakcja przebiega przez utworzenie jonu iminowego, który następnie ulega hydrolizie po dodaniu wody, umożliwiając w ten sposób otrzymanie β -diketonów - ważnych w syntezie organicznej.



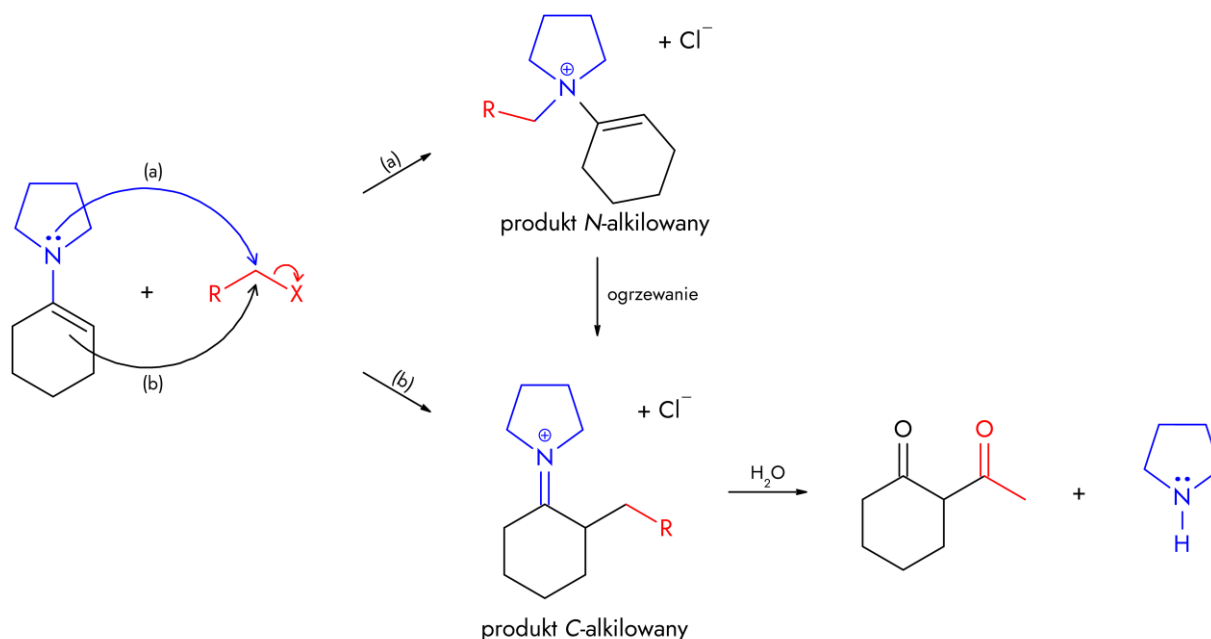
Warto zaznaczyć, że w tego typu przemianach może wystąpić konkurencyjne N-acylowanie, ale produkt ten jest zazwyczaj nietrwały i często sam przekształca się w bardziej stabilny związek C-acylowany. Produkt N-acylowy może też działać jako wewnętrzny reagent acylujący.



W rezultacie, reakcje C-acylowania enamin charakteryzują się zazwyczaj wysokimi wydajnościami.

Podobnie jak acylowanie, alkilowanie enamin jest również powszechnie stosowaną metodą w syntezie organicznej. Choć w pierwszym etapie może dochodzić do niepożądanego N-alkilowania, ogrzewanie produktu prowadzi zazwyczaj do przegrupowania i utworzenia termodynamicznie stabilniejszego związku C-alkilowanego. Przegrupowanie to zachodzi szczególnie łatwo w przypadku reakcji z halogenkami alilowymi, benzyłowymi lub estrami α -halogenooctowymi:

Reaktywność atomów węgla α w związkach karbonylowych



Mechanizm alkirowania enamin to klasyczna reakcja substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej (S_N2). Dlatego też najczęściej wykorzystuje się jako czynniki alkiujące halogenki metylu, halogenki pierwszorzędowe, a także halogenki alilowe i benzyłowe. Wśród skutecznych reagentów znajdują się również α -halogenoestry, które pozwalają w prosty sposób otrzymać γ -ketoestry, będące cennymi związkami pośrednimi w syntezie organicznej:

Podsumowanie:

Enaminy powstające w wyniku reakcji aldehydów i ketonów z aminami drugorzędowymi są wszechstronnymi nukleofilami, wykorzystywanymi jako odpowiedniki enolanów. Ich zdolność do reakcji z elektrofilami - zarówno w acylacjach, jak i alkiacjach - sprawia, że są one kluczowymi narzędziami w syntezie związków organicznych. Dzięki pionierskim pracom Gilberta Storka, reakcje enaminowe znalazły szerokie zastosowanie w planowaniu i realizacji ścieżek syntetycznych prowadzących do związków wielofunkcyjnych.