

Reakcje związków karbonylowych z udziałem węgla α (C- α)



dr inż. Piotr Niemiec

Katedra Chemii,

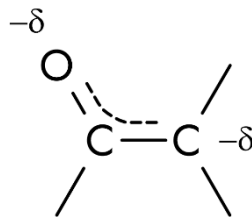
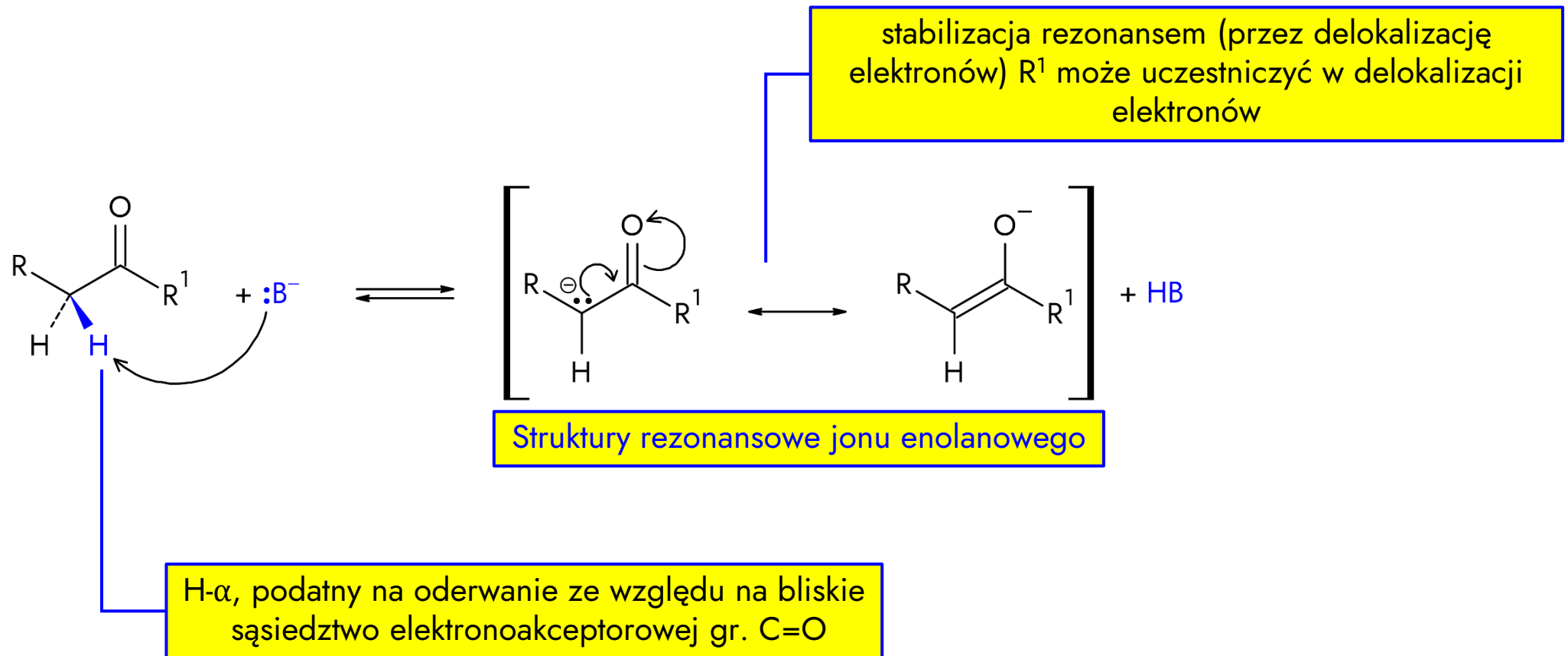
Wydział Nauk Chemicznych i Przyrodniczych

Akademia Tarnowska

mail: p_niemiec@atar.edu.pl

www: <https://piotrniemiec.atar.edu.pl>

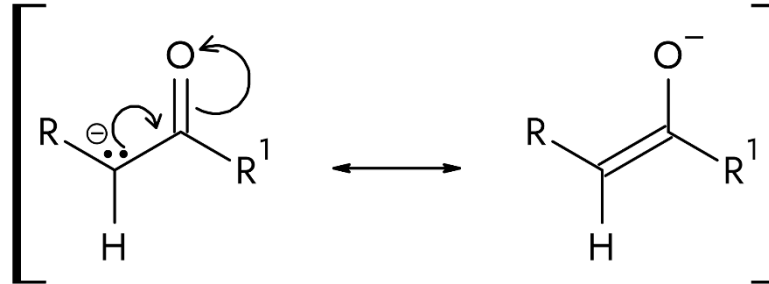
Kwasowość wodorów α



hybryda rezonansowa jonu enolanowego

Kwasowość wodorów α

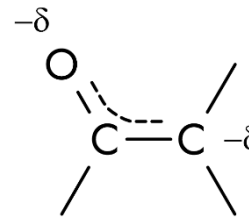
Ładunek ujemny „zlokalizowany na at. C”
Silne wiązanie C=O



Ładunek ujemny „zlokalizowany na at. O”
Słabsze wiązanie C=C

Struktury rezonansowe jonu enolanowego

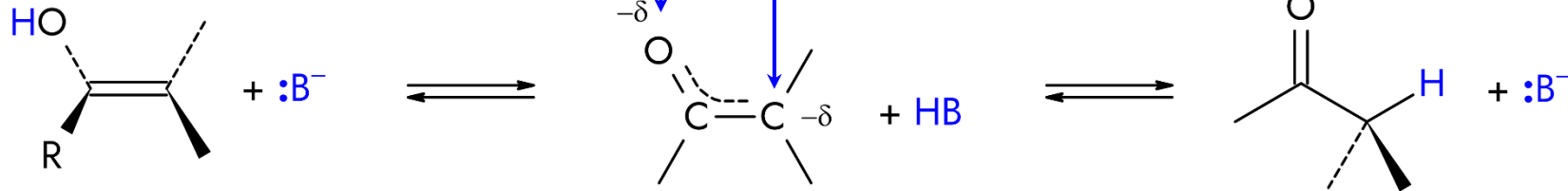
Mapa
potencjału
elektrostatycz
nego!



hybryda rezonansowa jonu enolanowego

Kwasowość wodorów α

tutaj może przyłączyć się proton



forma enolowa

enolan (jon) – zasada sprzężona do:
formy ketonowej i formy enolowej

forma ketonowa

izomery konstytucyjne NIE struktury rezonansowe!!!

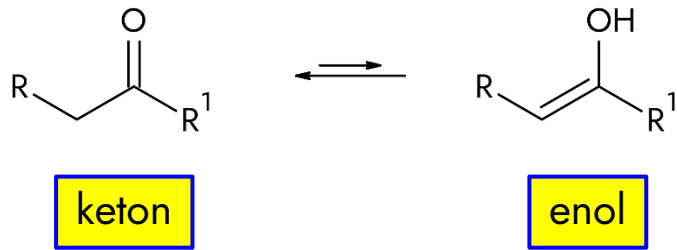
H⁺ migruje w obecności H₃O⁺ lub OH⁻

tautomery - wzajemnie przekształcane formy ketonowe i enolowe

tautomeryzacja - wzajemna konwersja jednej formy w drugą

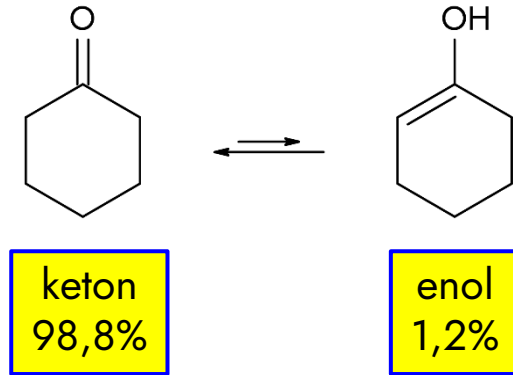
tautomeria - różne położenie H oraz wiązania podwójnego

Tautomery ketonowe i enolowe

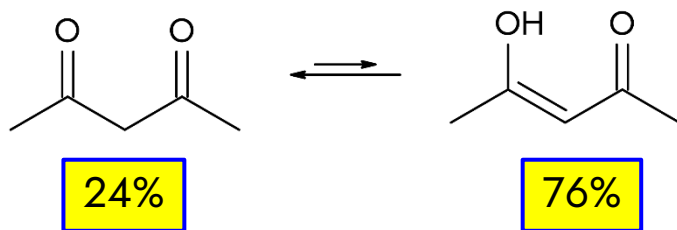


π C=O ok. 364 kJ/mol
 π C=C ok. 250 kJ/mol

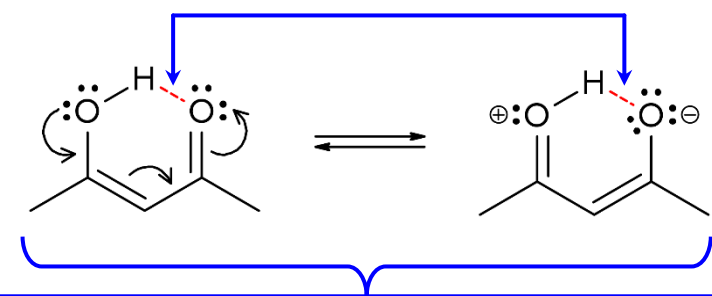
związki monokarbonylowe



związki β -dikarbonylowe

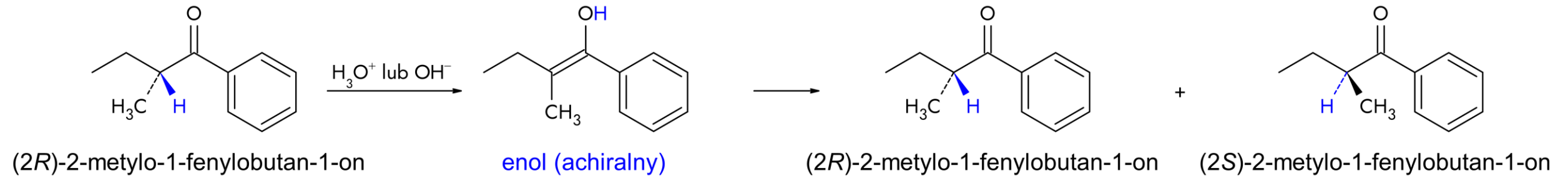


wiązania wodorowe



rezonansowa stabilizacja sprzężonych wiązań podwójnych
wiązanie wodorowe (w formie cyklicznej)

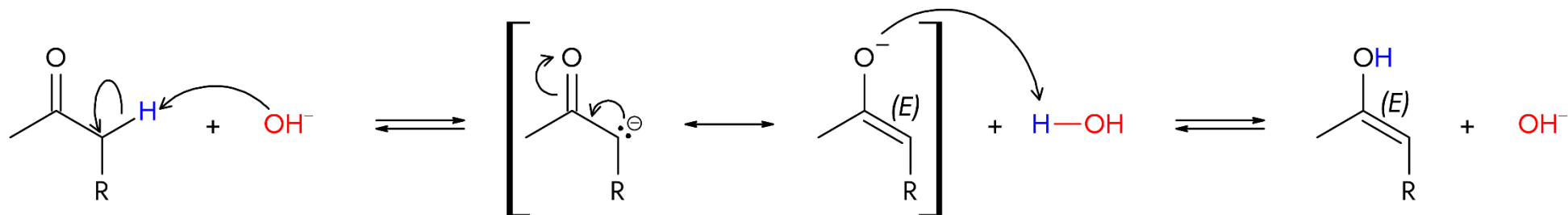
Reakcja racemizacji



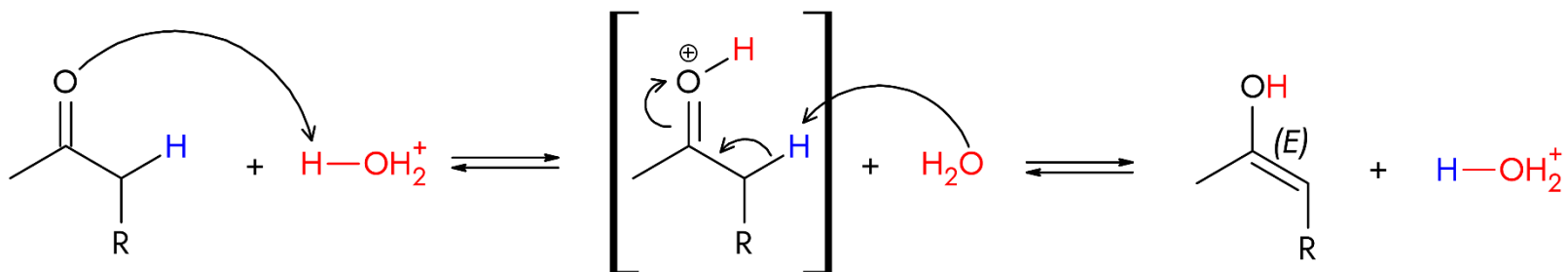
mieszanina racemiczna ketonu

Reakcja racemizacji - mechanizm w funkcji warunków

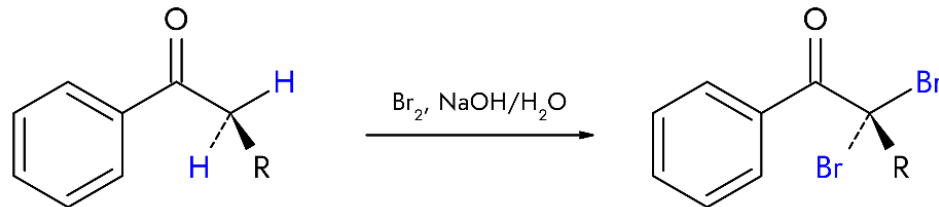
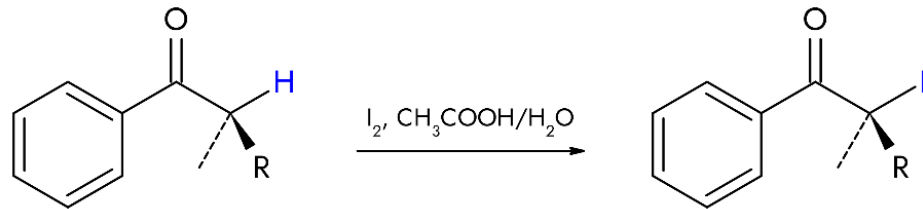
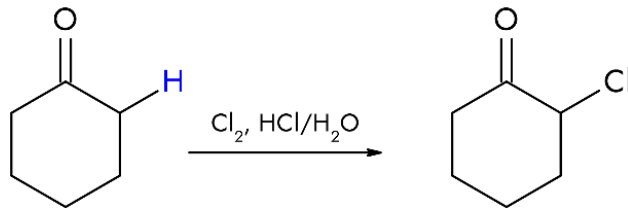
kataliza zasadowa



kataliza kwasowa

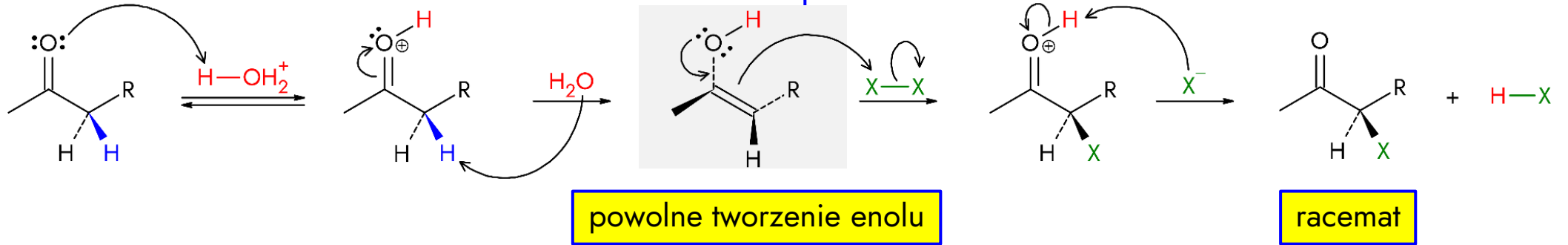


Reakcje przebiegające przez enole i enolany – halogenowanie atomu C $^{\alpha}$

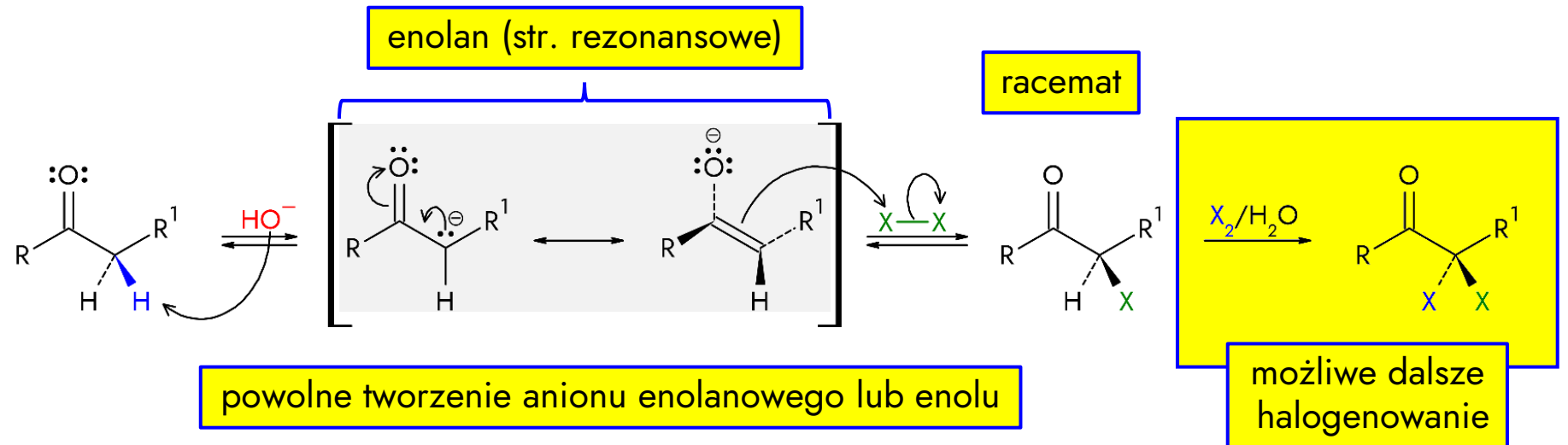


Reakcje przebiegające przez enole i enolany – halogenowanie atomu C α

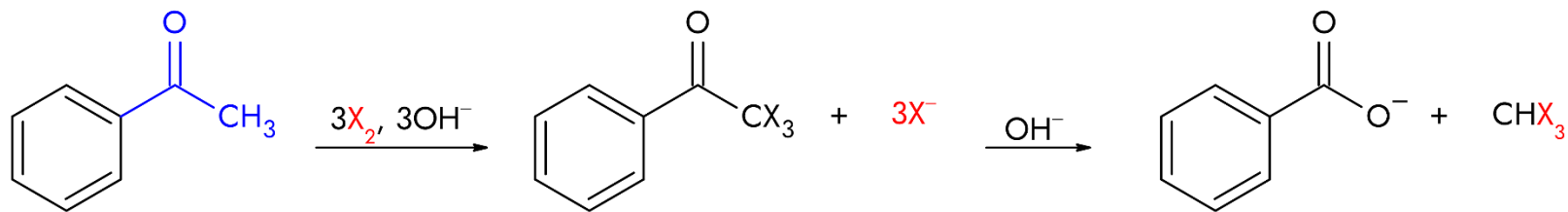
kataliza kwasowa



kataliza zasadowa



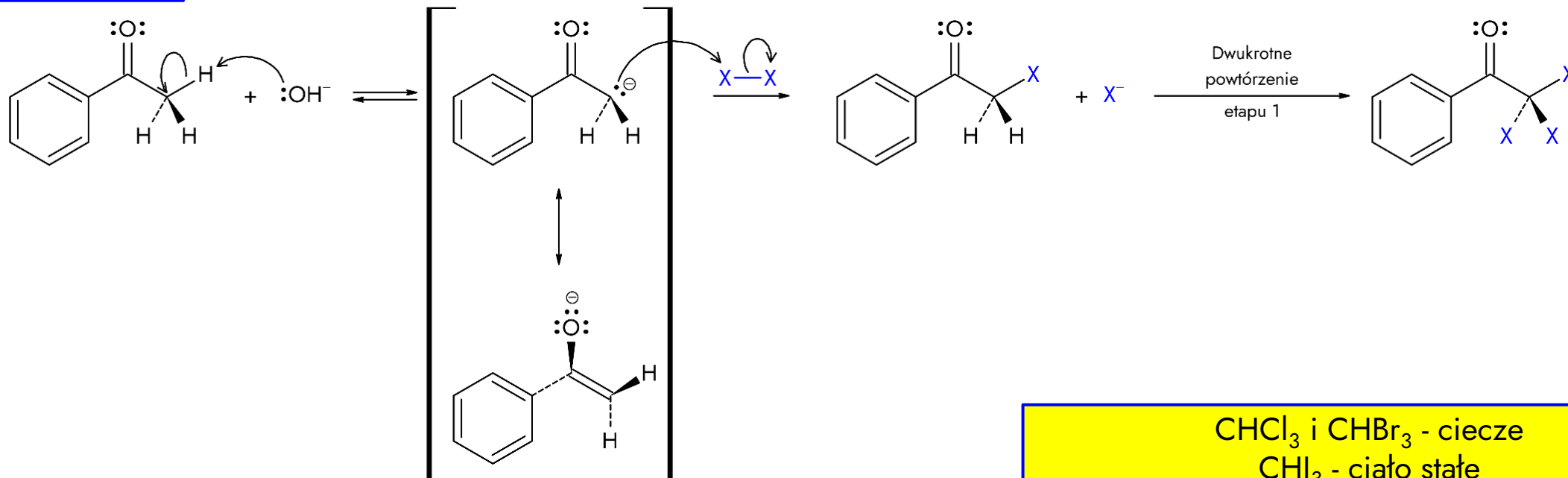
Reakcje przebiegające przez enole i enolany - reakcja haloformowa



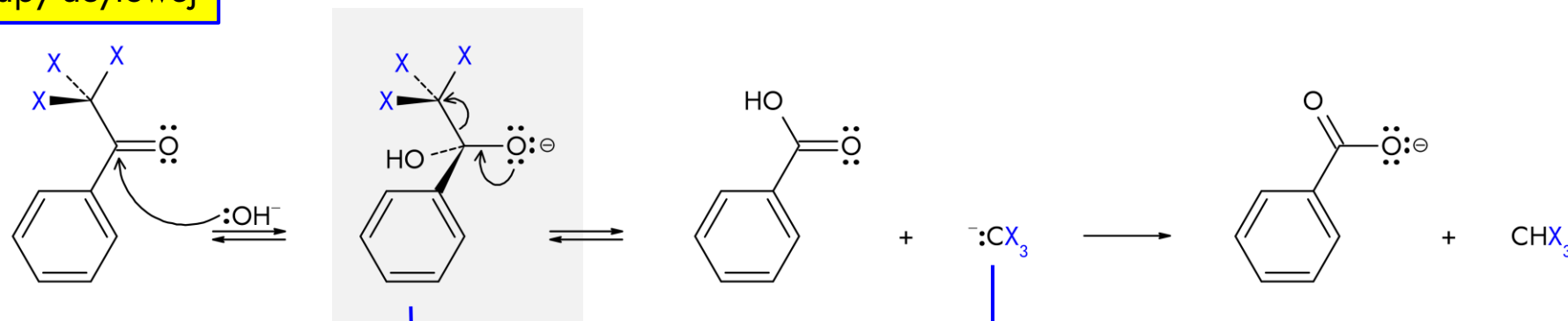
- tylko dla ketonów metylowych;
- bezpośrednie przekształcenie ketonu metylowego do kwasu karboksylowego
- każdy wprowadzony X zwiększa kwasowość H^α ;
- $\text{X}_2 = \text{Cl}_2, \text{Br}_2, \text{I}_2$ dla F_2 reakcja nie zachodzi!
- karboanion jako grupa opuszczająca!

Reakcje przebiegające przez enole i enolany – reakcja haloformowa

Etap halogenowania



Etap substytucji do grupy acylowej

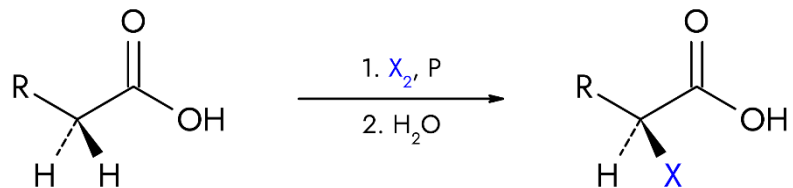


CHCl_3 i CHBr_3 - ciecze
 CHI_3 - ciało stałe
z I_2 reakcja charakterystyczna dla metyloketonów

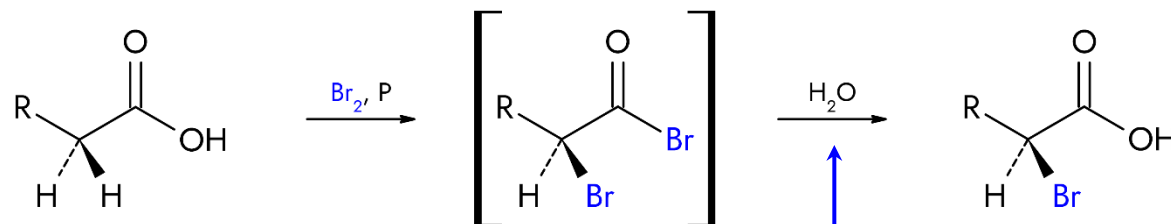
Anion tetraedyczny - wysoce niestabilny elektrostatycznie

karboanion jako LG!!

Reakcje przebiegające przez enole i enolany – reakcja Hella, Volharda i Zielińskiego

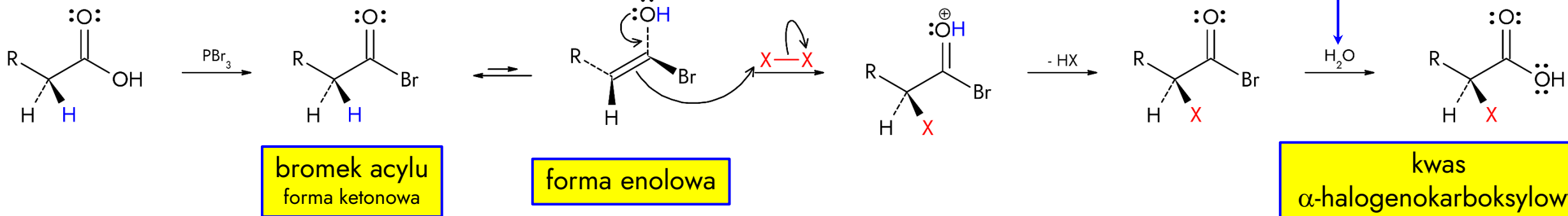


X = Cl, (Cl₂/PCl₃, Cl₂/P (czerwony)); Cl₂/PBr₃
 X = Br (Br₂/P (czerwony)); Br₂/PBr₃



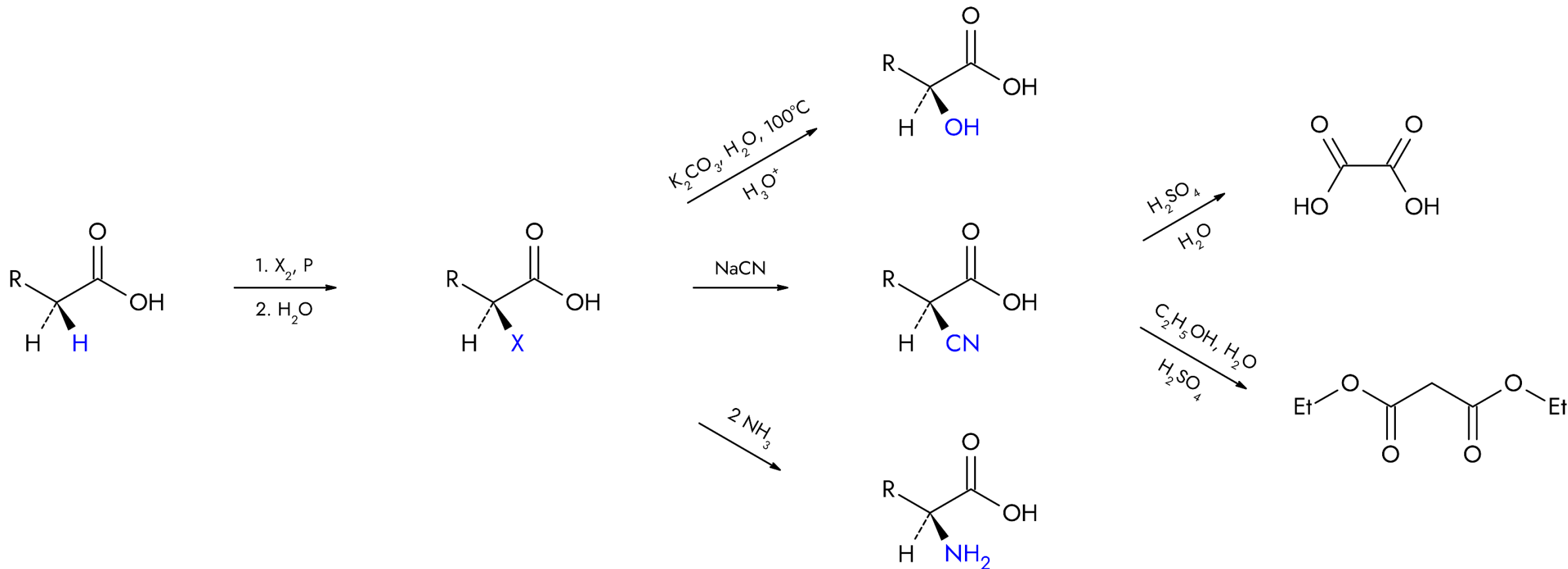
hydroliza

tautomeryzacja



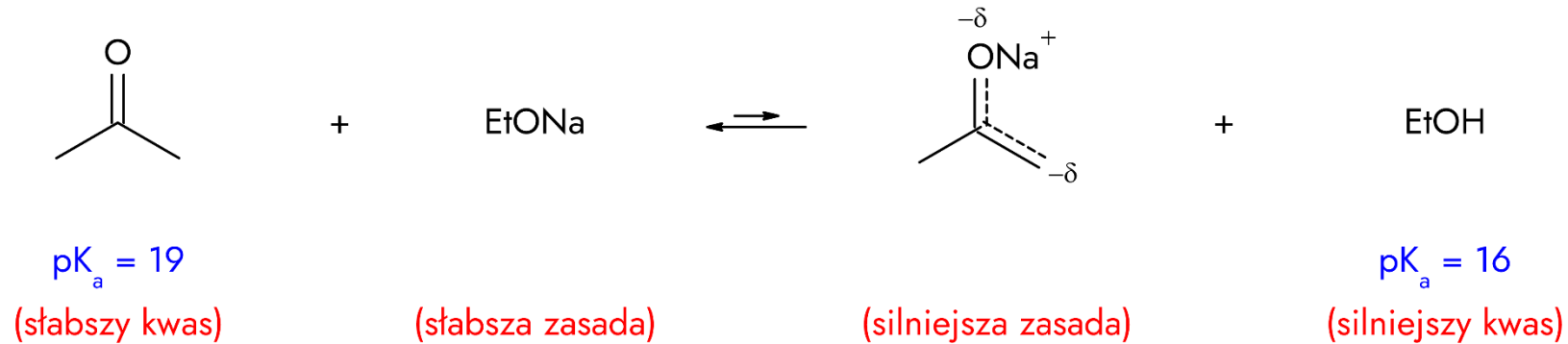
Reakcje przebiegające przez enole i enolany – reakcja Hella, Volharda i Zielińskiego

wykorzystanie α -halogenokwasów karboksylowych

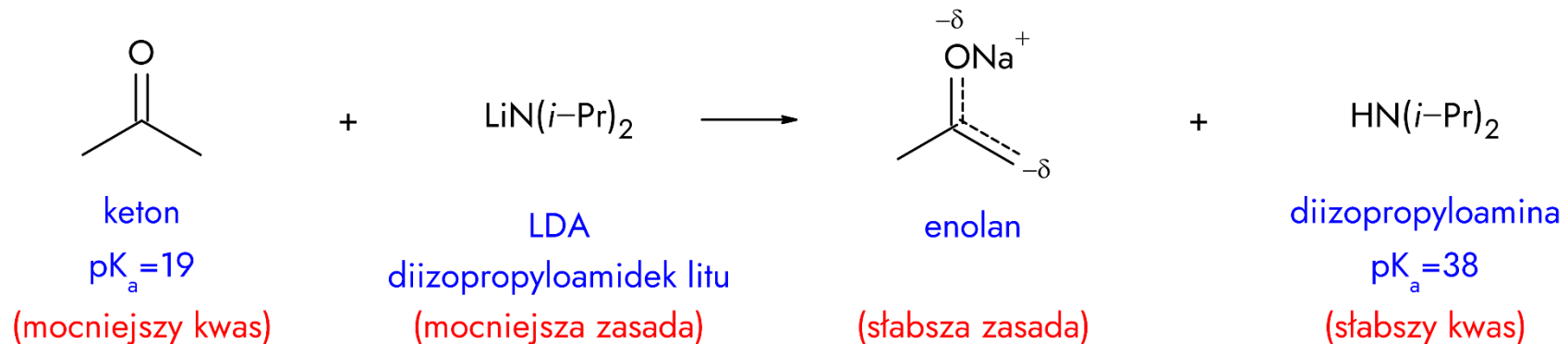


Enolany litu - równowaga tworzenia się enolanu

w obecności **słabej zasady** (etanolan sodu w etanolu)

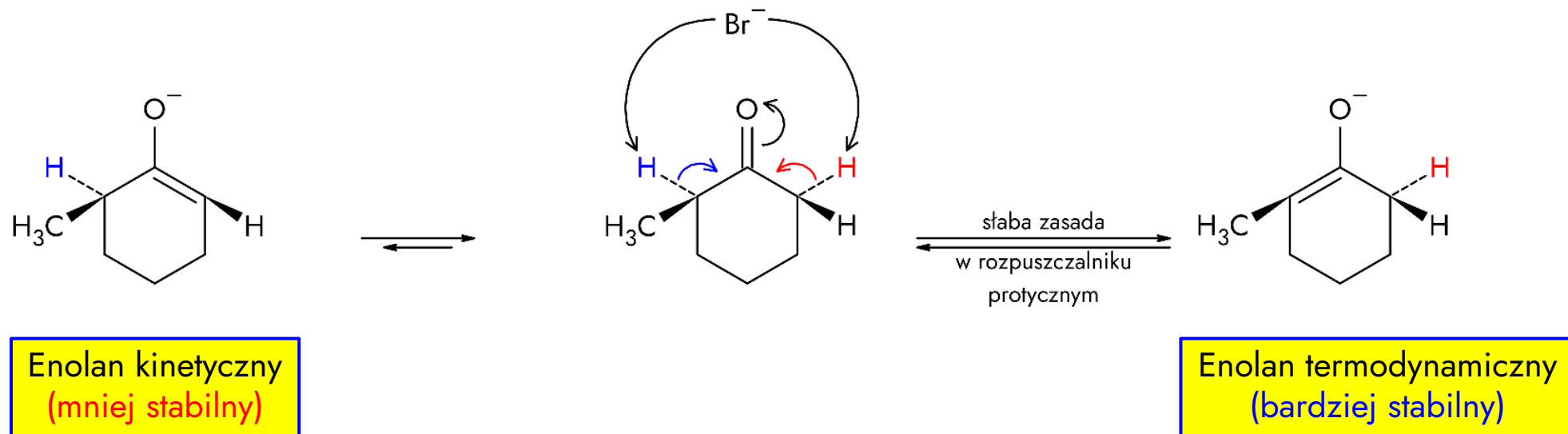


w obecności **mocnej zasady** (LDA)



Enolany litu - regioselektywność

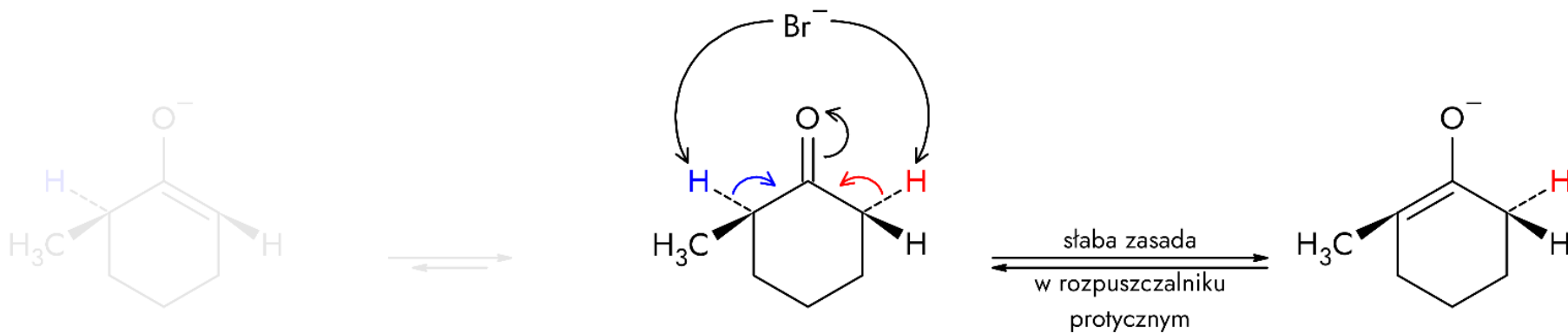
tworzenie enolanu termodynamicznego i kinetycznego - keton niesymetryczny, np. 2-metylocykloheksanon:



który enolan dominuje w reakcji, zależy od tego, czy enolan powstaje w warunkach sprzyjających równowadze kwasowo-zasadowej

Enolany litu - regioselektywność

tworzenie enolanu termodynamicznego:



Enolan kinetyczny
(mniej stabilny)

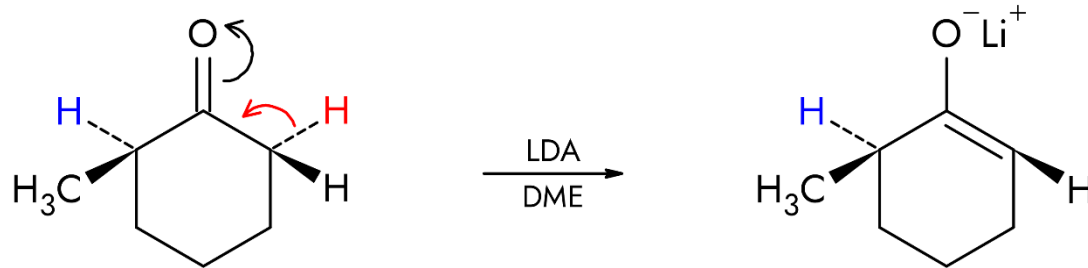
Enolan termodynamiczny
(bardziej stabilny)

enolan termodynamiczny:

- bardziej stabilny
 - stabilność enolanów tak jak stabilność alkenów
 - bardziej podstawiony enolan (alken) = bardziej stabilny
- dominuje w warunkach kontroli termodynamicznej
 - możliwa równowaga enolanów

Enolany litu - regioselektywność

tworzenie enolanu kinetycznego:

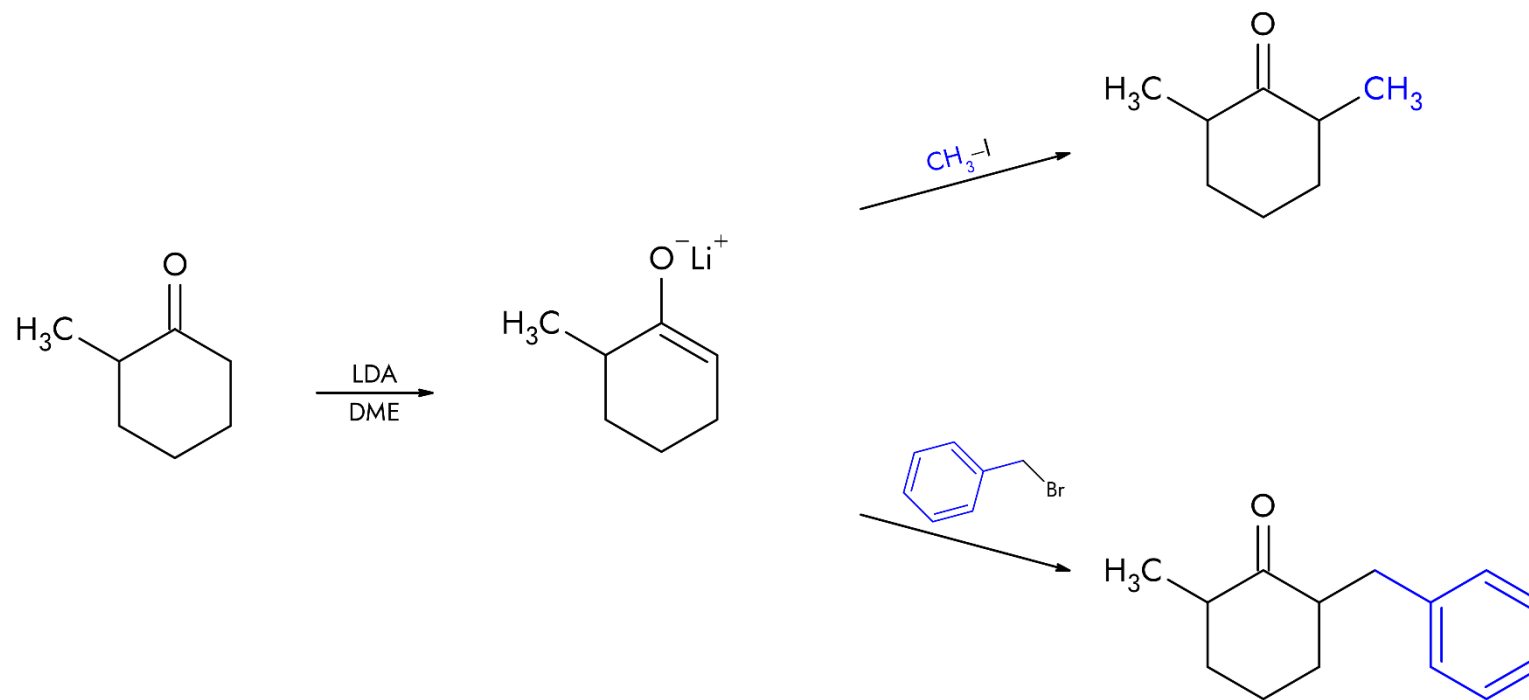


ten enolan powstaje szybciej,
ponieważ silna zasada z zawadą przestrzenną (LDA)
szybciej usuwa bardziej odsłonięty proton

enolan kinetyczny:

- powstaje szybciej z najbardziej odsłoniętego atomu wodoru α ;
- dominuje w warunkach kontroli kinetycznej
 - nie sprzyja wystąpieniu równowagi możliwych enolanów
- LDA w THF lub DME

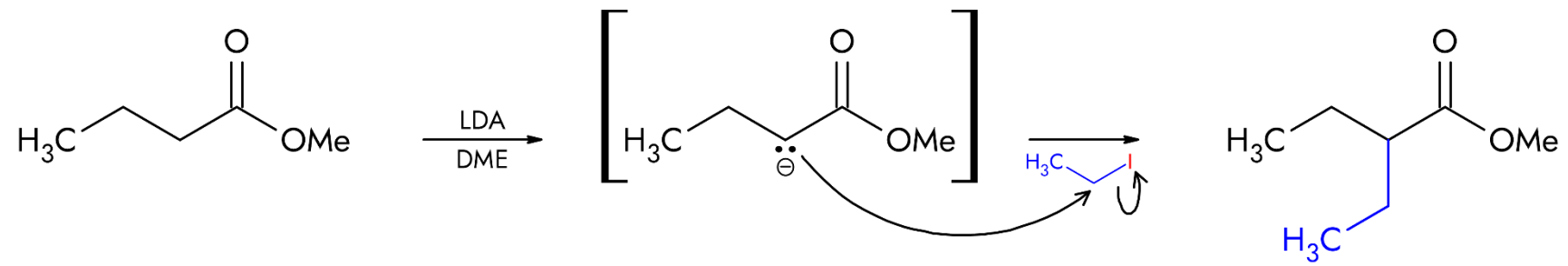
Enolany litu – bezpośrednie, **regioselektywne** alkirowanie ketonów



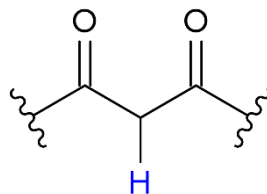
reakcje alkirowania - $\text{S}_{\text{N}}2$:

- 1° halogenki alkilowe;
- 1° halogenki benzyłowe;
- 1° halogenki alilowe;
- halogenki 2° (wiele) i 3° (wszystkie) - reakcja eliminacji

Enolany litu – bezpośrednie alkirowanie estrów

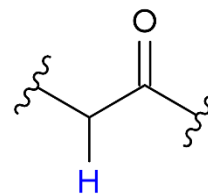


Enolany związków β -dikarboksylowych

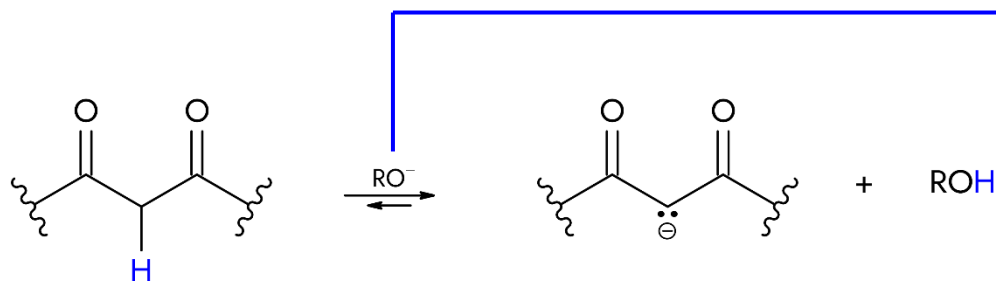


pK_a 9-11

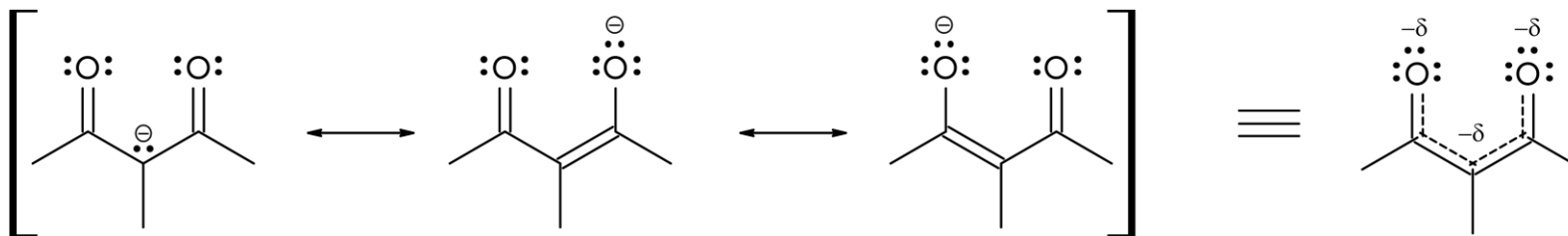
kwasowość H



pK_a 18-20

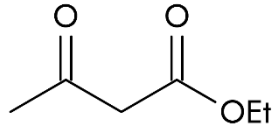


do utworzenia enolanu zw. dikarbonylowego
słabsza zasada np. etanolan nie LDA



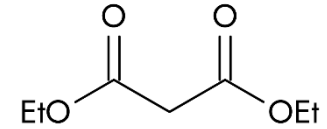
struktury i hybryda rezonansowe jonu β -dikarbonylowego

Enolany związków β -dikarboksylowych



ester etylowy kwasu acetylooctowego
(acetylooctan etylu, 3-oksobutanian etylu)

→ podstawione pochodne acetonu



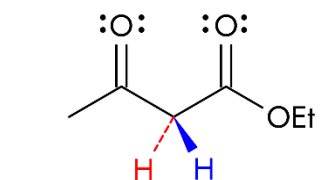
malonian dietylu
(propano-1,3-dionian etylu)

→ podstawione pochodne kwasu octowego

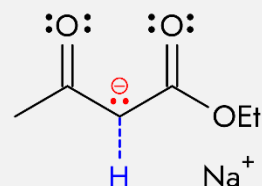
Synteza ketonów metylowych. Synteza z acetylooctanu etylu

alkilowanie

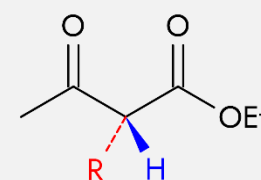
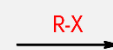
- wysoka kwasowość H
- słaba zasada



ester etylowy
kwasu acetylooctowego



sól sodowa
acetylooctanu etylu - **enolan**



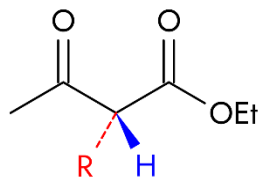
monoalkilowy ester etylowy
kwasu acetylooctowego

+

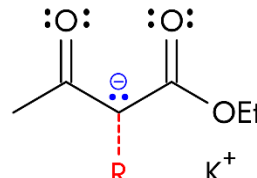
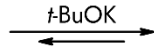
NaX

dialkilowanie

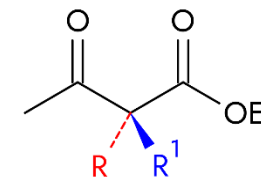
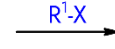
- R osłabia kwasowość,
- mocniejsza zasada



monoalkilowy ester etylowy
kwasu acetylooctowego



sól potasowa
monoalkilowego acetylooctanu etylu - **enolan**



dialkilowy ester etylowy
kwasu acetylooctowego

+

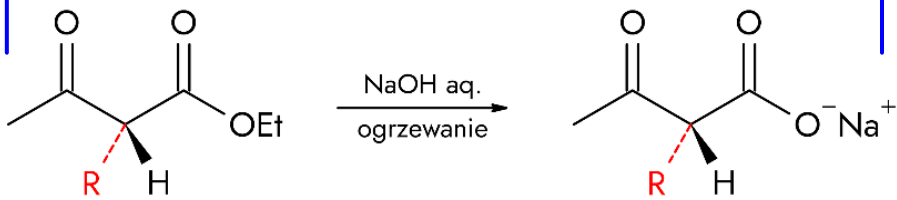
KX

$\text{S}_{\text{N}}2$: 1° alkilowe, 1° benzyłowe, CH_3X , 2° alkilowe

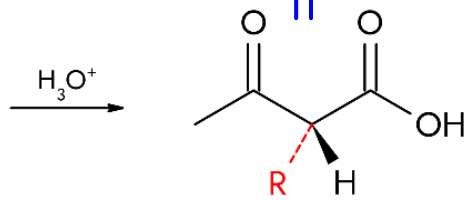
E2: 3° alkilowe

Synteza ketonów metylowych. Synteza z acetylooctanu etylu

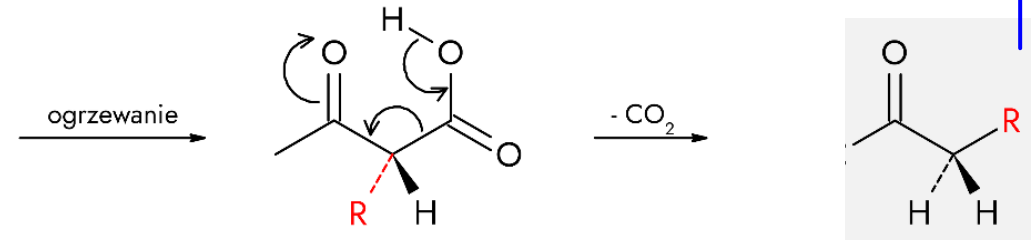
zasadowa hydroliza gr. estrowej



zakwaszanie



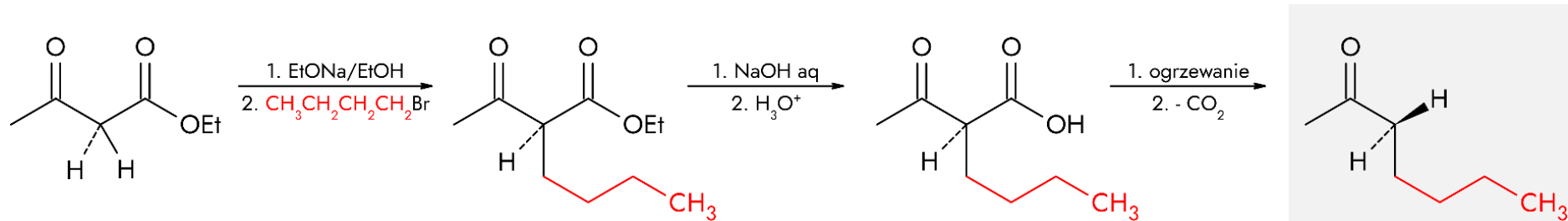
dekarboksylacja β -ketokwasu



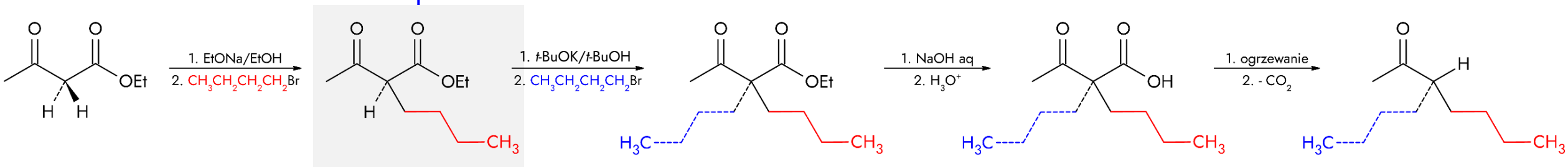
Produkt główny:
alkilowa pochodna acetonu!

Synteza ketonów metylowych. Synteza z acetylooctanu etylu

monoalkilowanie

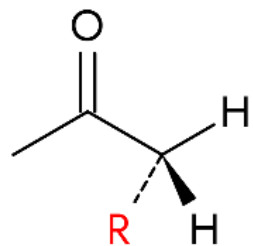


dialkilowanie

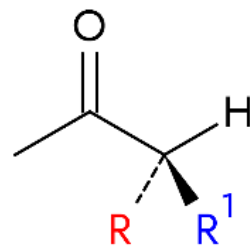


dialkilowanie - może/nie musi przebiegać z tym samym halogenkiem alkilu

Synteza ketonów metylowych. Synteza z acetylooctanu etylu



monopodstawiony aceton

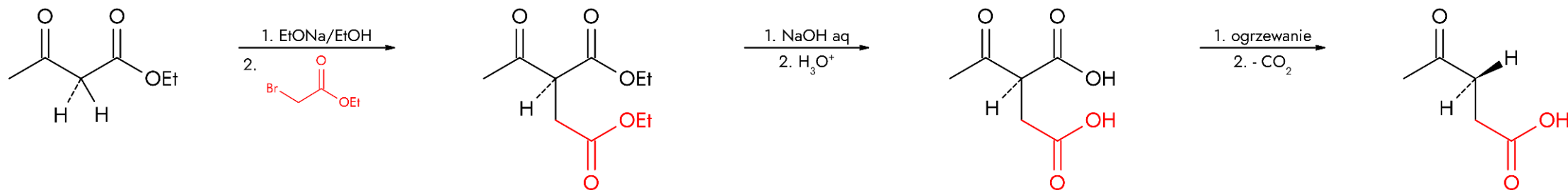


dipodstawiony aceton

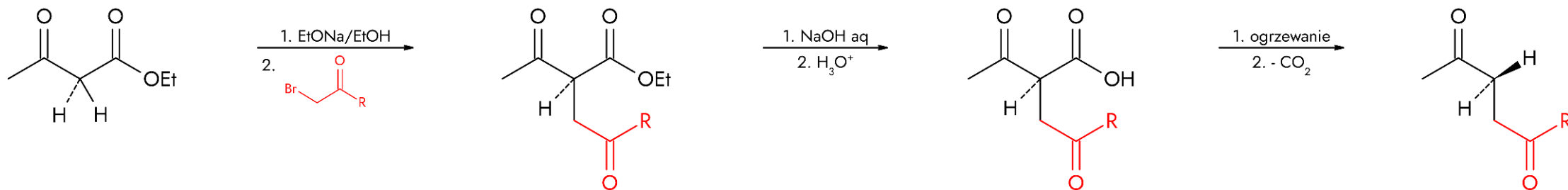
acetylooctan etylu użyteczny odczynnik do wytwarzania ketonów metylowych;

Synteza ketonów metylowych. Synteza z acetylooctanu etylu

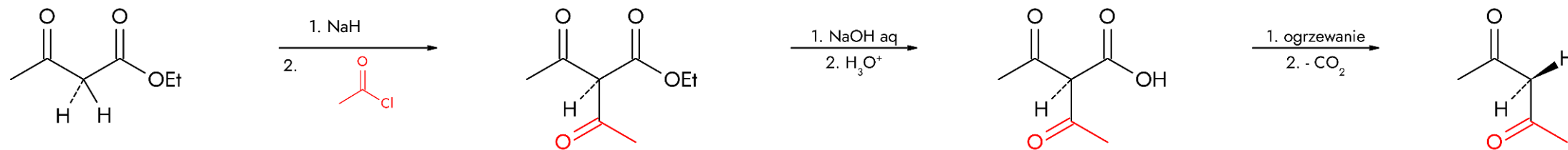
halogenoestry $\rightarrow$ γ -oksokwasy



halogenoketony $\rightarrow$ γ -diketony

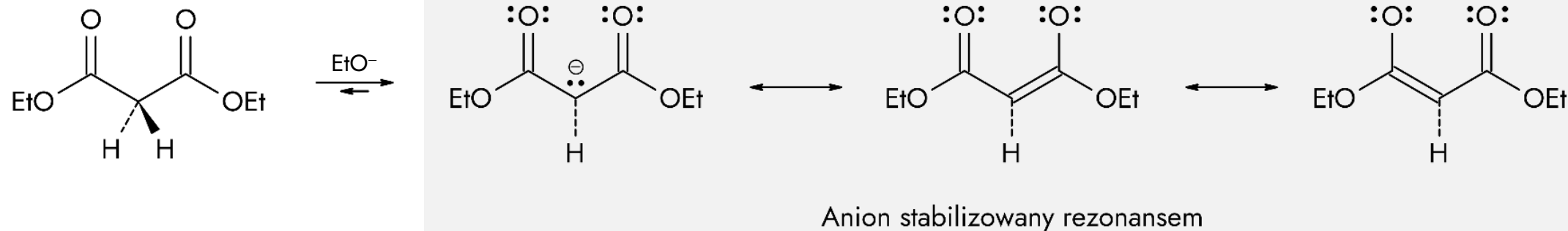


chlorki kwasowe $\rightarrow$ β -diketon



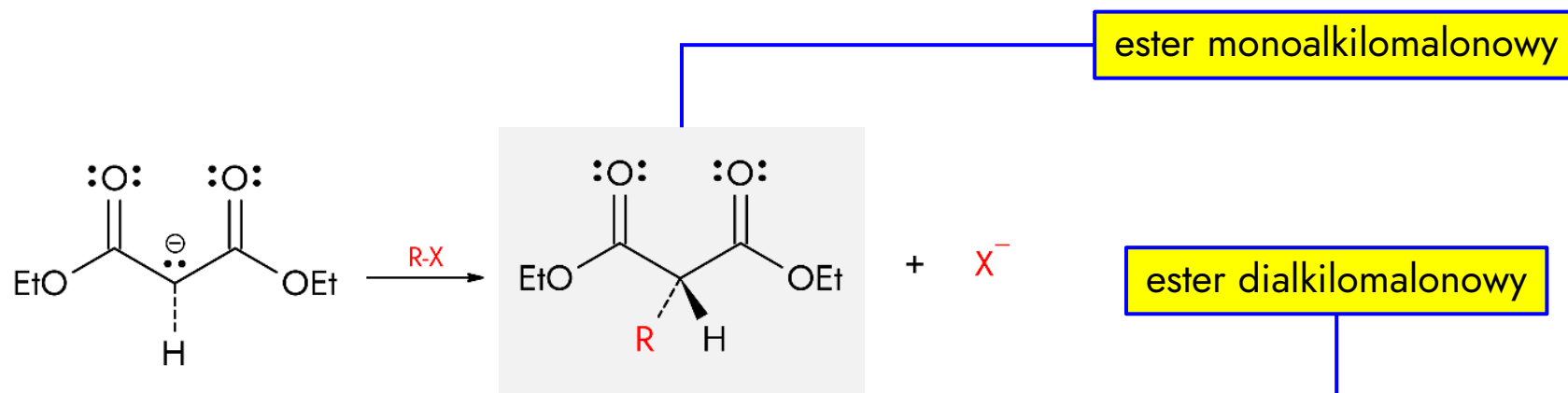
Synteza podstawionych kwasów octowych. Synteza z estrów malonowych

Etap 1

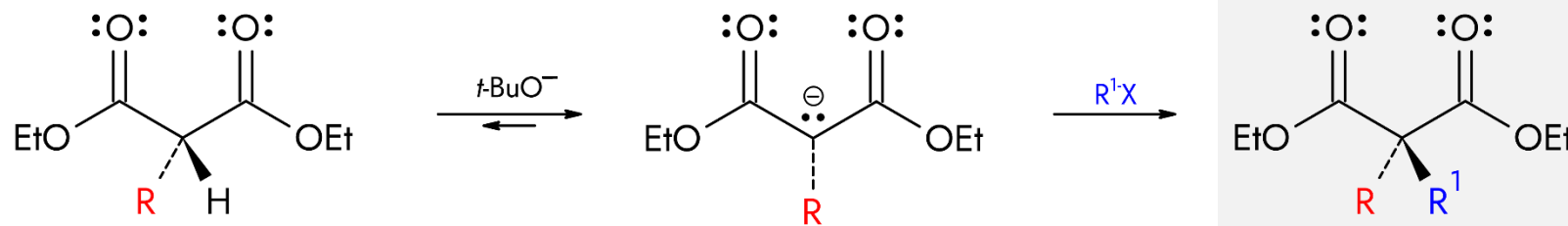


Etap 2

alkilowanie enolanu: $\text{S}_{\text{N}}2$

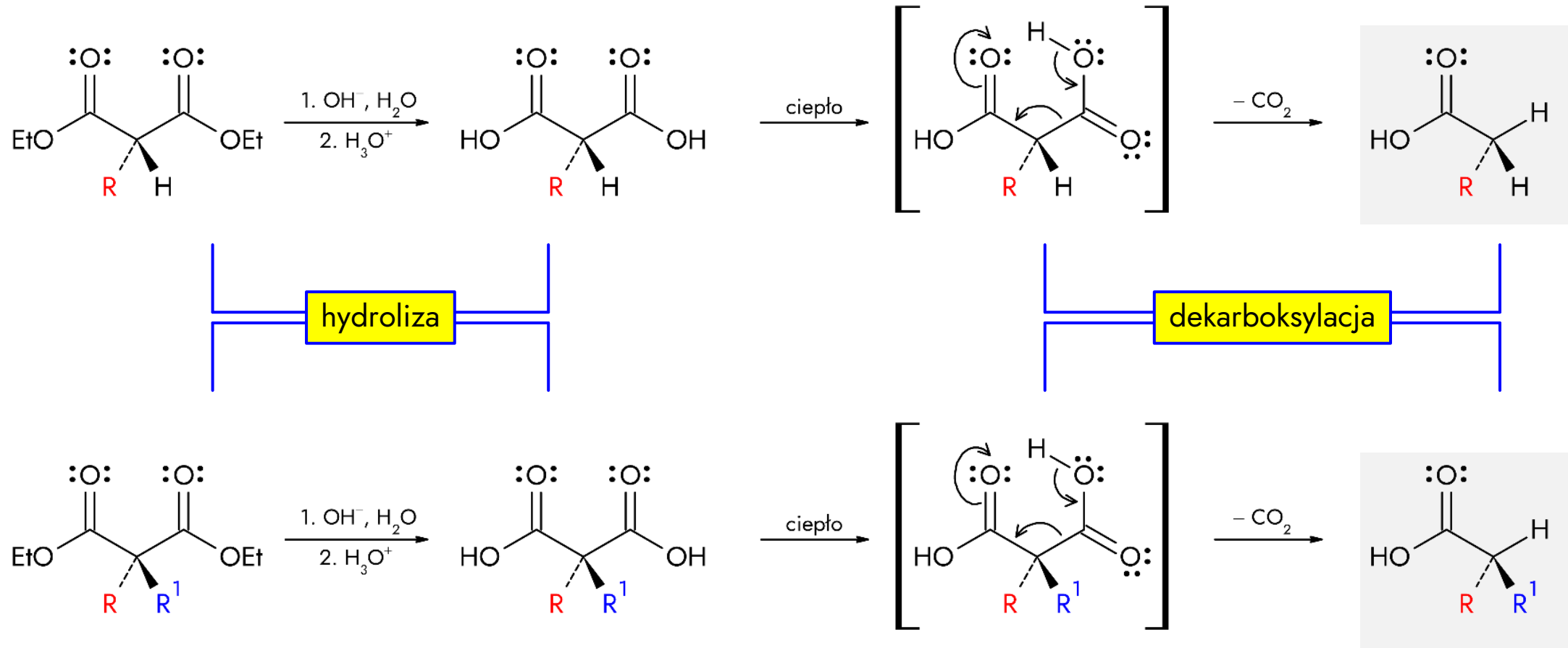


dialkilowanie $\text{S}_{\text{N}}2$



Synteza podstawionych kwasów octowych. Synteza z estrów malonowych

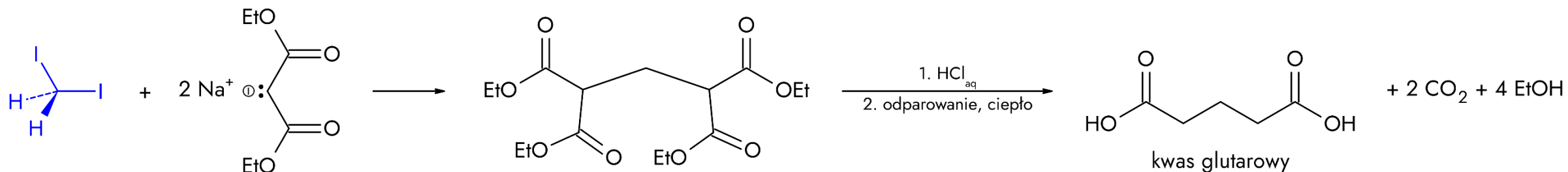
Etap 3



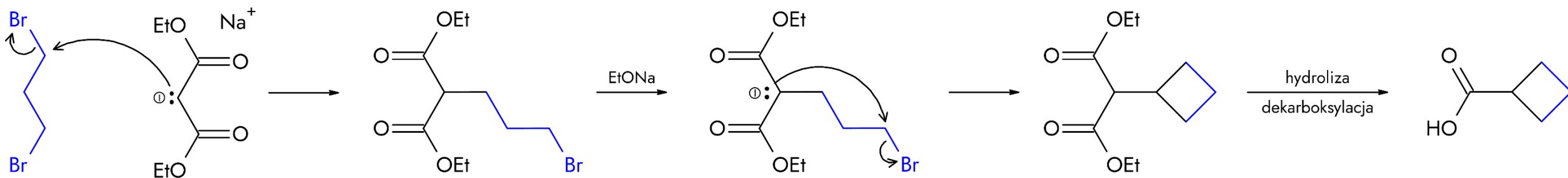
ester mono- lub dialkilomalonowy ulega hydrolizie do kwasu mono- lub dialkilomalonowego, a otrzymane podstawione kwasy malonowe można łatwo dekarboksylować do mono lub dipodstawionego kwasu octowego

Synteza podstawionych kwasów octowych. Synteza z estrów malonowych

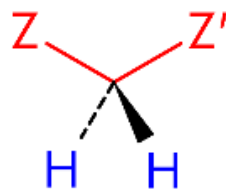
dihalogenoalkan (geminalny) $\rightarrow$ kwas dikarboksylowy



dihalogenoalkan $\rightarrow$ kwas karboksylowy z pierścieniem trój-, cztero-, pięcio- i sześcioczłonowy

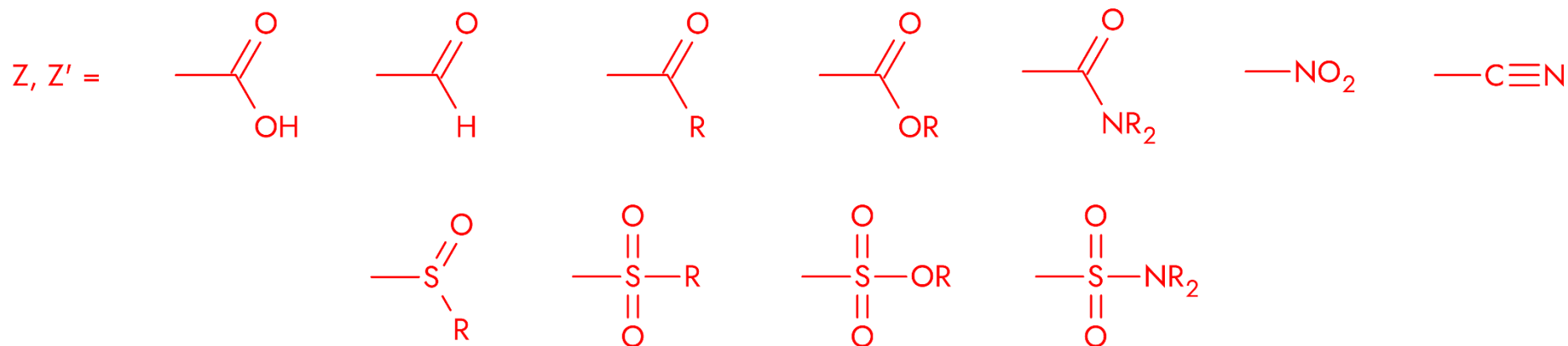


Reakcje związków z aktywowanymi atomami H



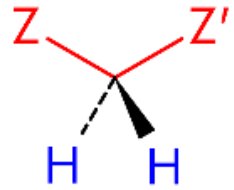
związek z aktywowanymi atomami wodoru,
Z, Z' – grupy wyciągające elektrony

Grupy wyciągające elektrony mogą być różnymi podstawnikami, np.:

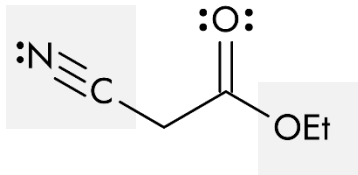
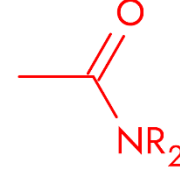
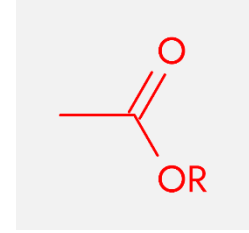
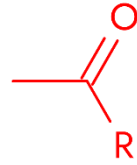
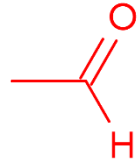
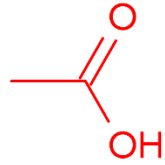


pK_a zw. z aktywowanymi atomami H: 3-13!!

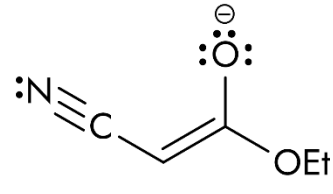
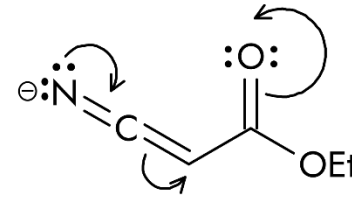
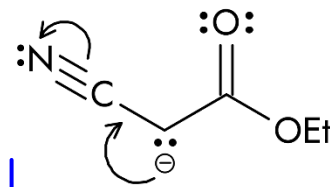
Reakcje związków z aktywnymi atomami H



Z, Z' =



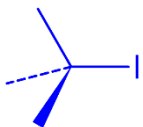
zasada



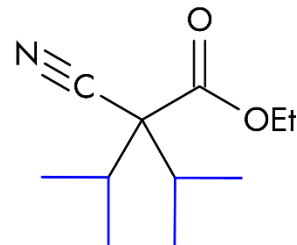
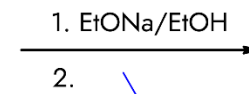
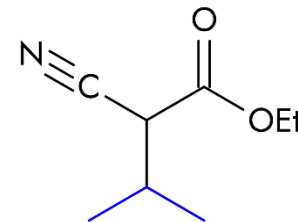
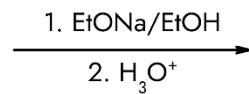
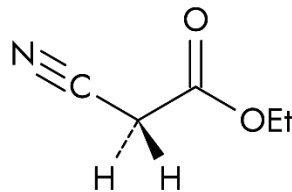
cyjanooctan etylu

Struktury rezonansowe anionu cyjanooctanu etylu - enolanu

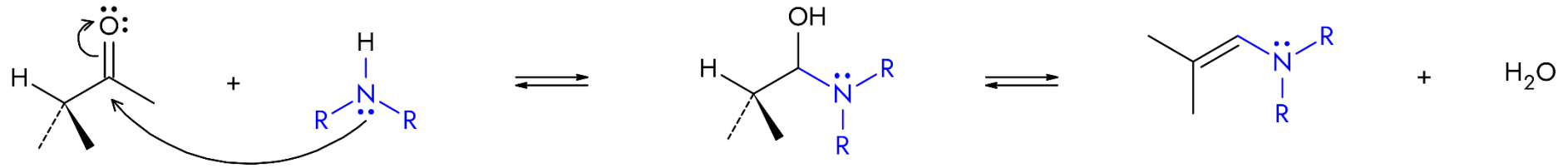
alkilowanie i (możliwe) dialkilowanie



+



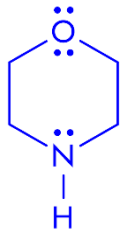
Synteza enamin.



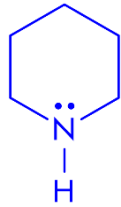
aldehyd lub keton

2° amina

enamina



morfolidyna

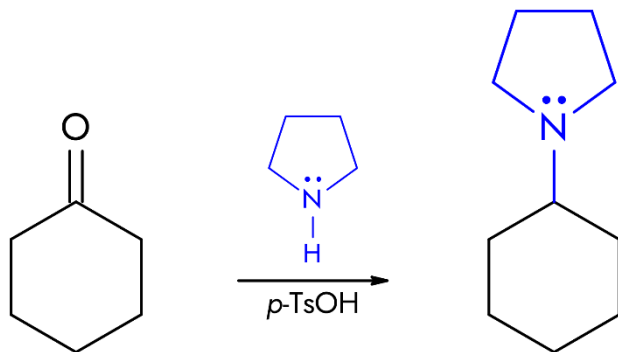


piperydyna



pirolidyna

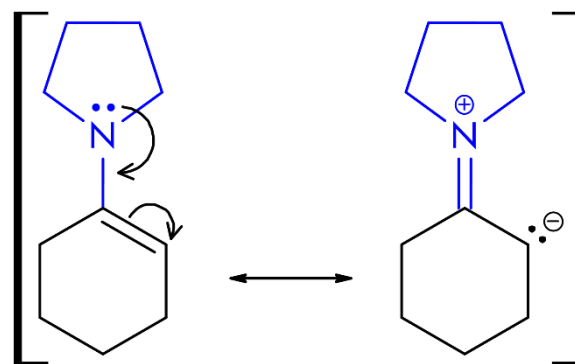
Synteza enamin.



enamina - bardzo dobry nukleofil!!

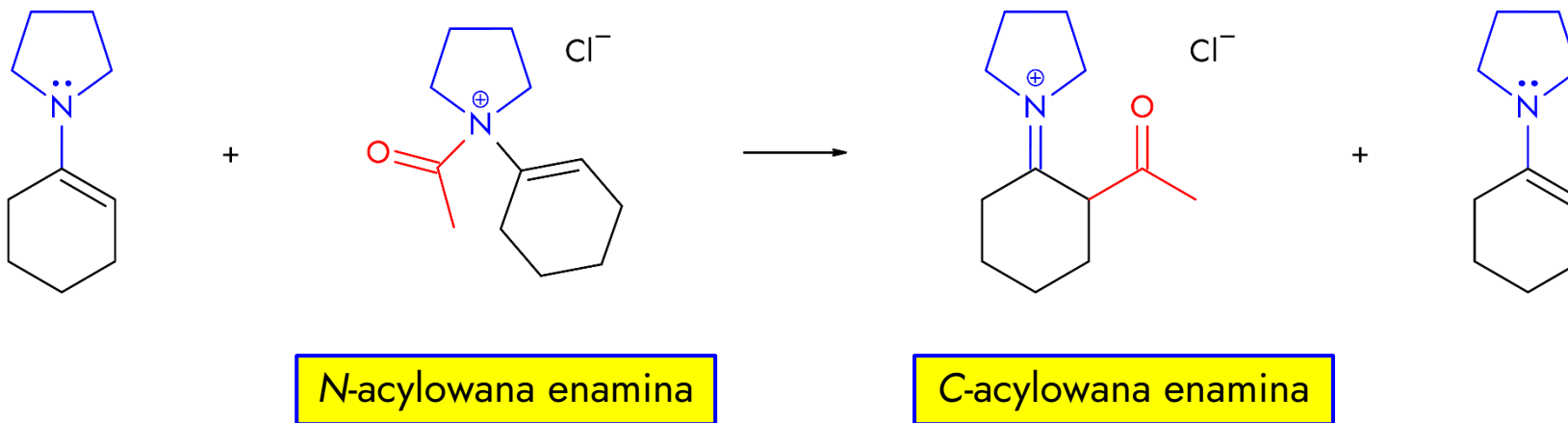
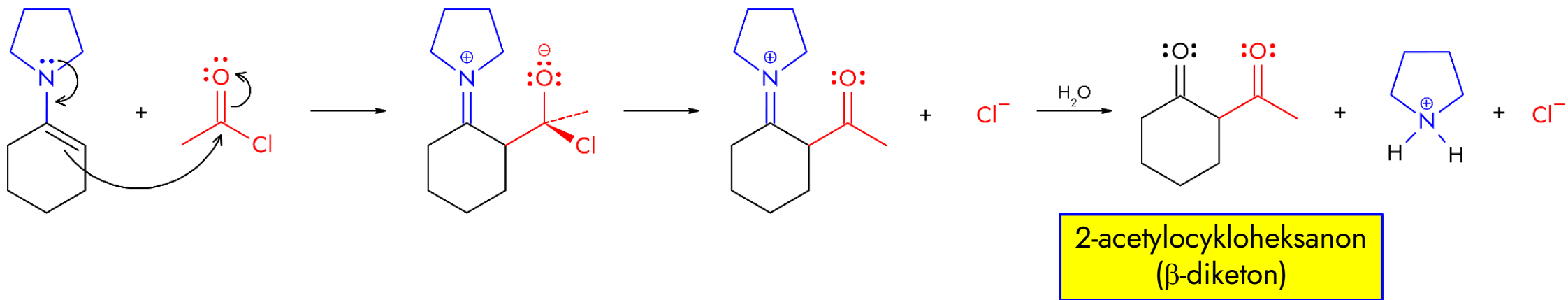
- dwa nukleofilowe atomy (N, C) w strukturze;

wkład tej struktury w hybrydę rezonansową zwiększa nukleofilowość atomu azotu



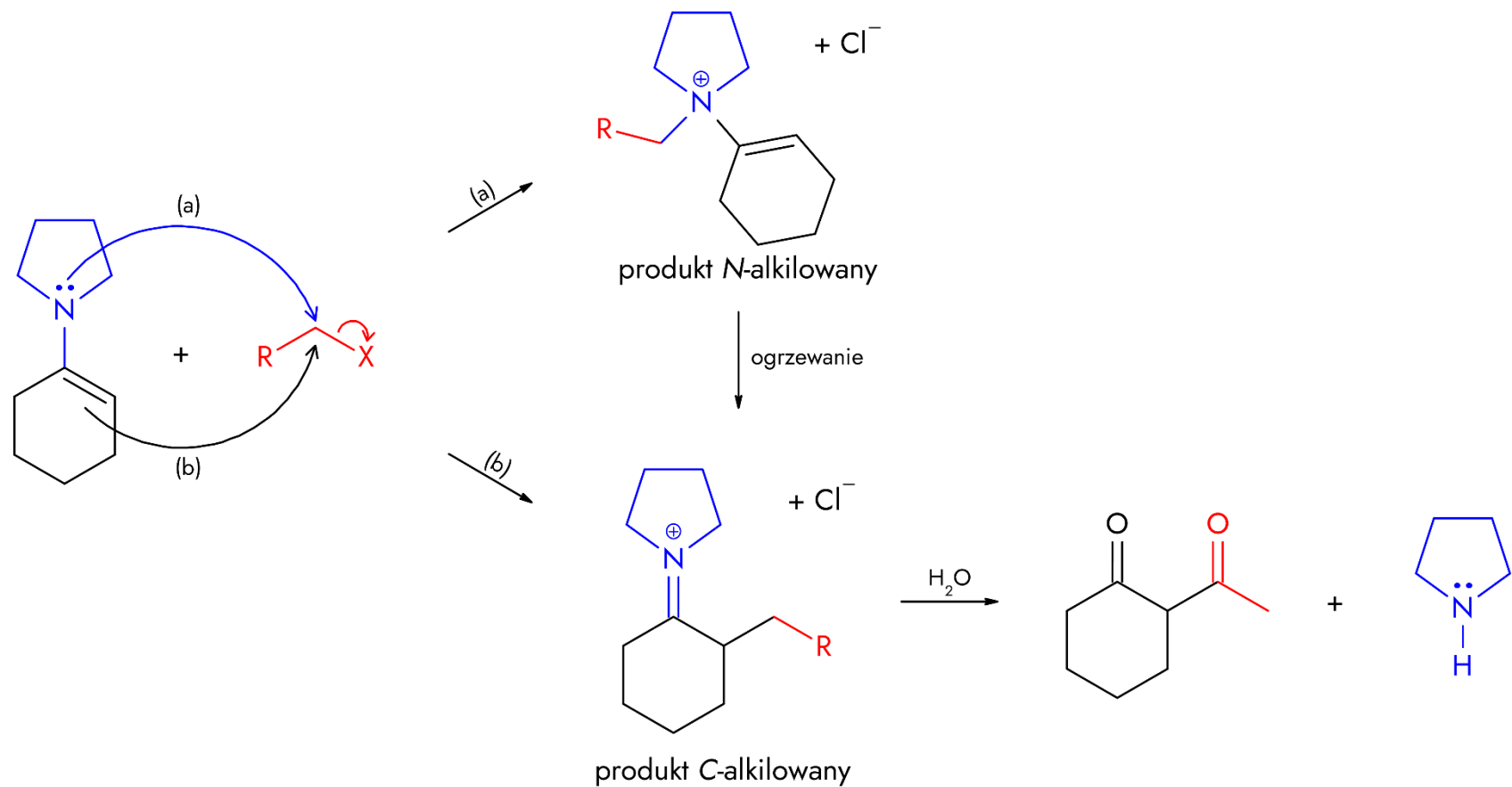
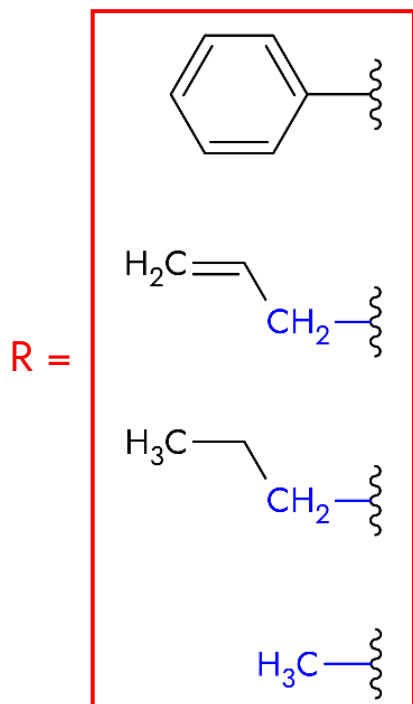
wkład tej struktury w hybrydę rezonansową zwiększa nukleofilowość atomu węgla

Reakcja enaminowa Storka



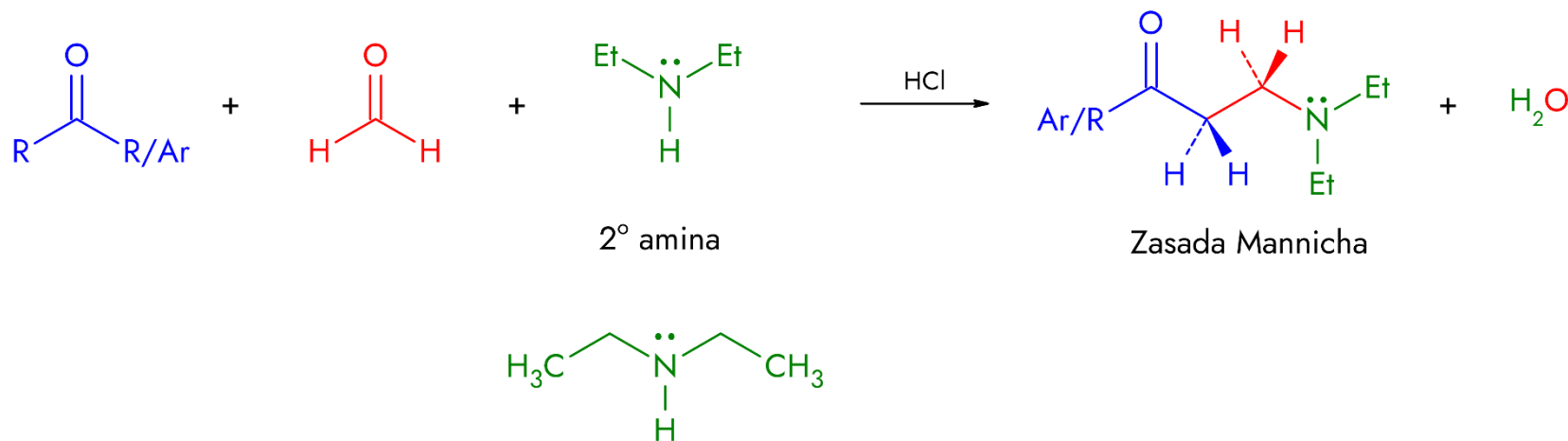
Reakcja enaminowa Storka

produkt *N*-acylowania jest niestabilny i przechodzi w produkt *C*-acylowania



α -aminometylowanie ketonów – reakcja Mannicha

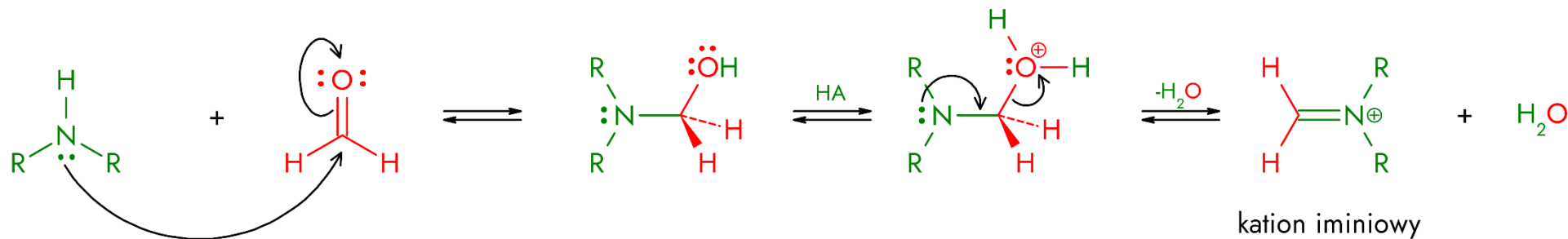
związki zdolne do tworzenia enolu
reagują z iminami powstałymi z formaldehydu i 1°/2° aminy
dając β -aminoalkilokarbonylowe (zasady Mannicha)



α -aminometylowanie ketonów – reakcja Mannicha

Różne mechanizmy w zależności od substratów i stosowanych warunków

Etap 1



Etap 2

