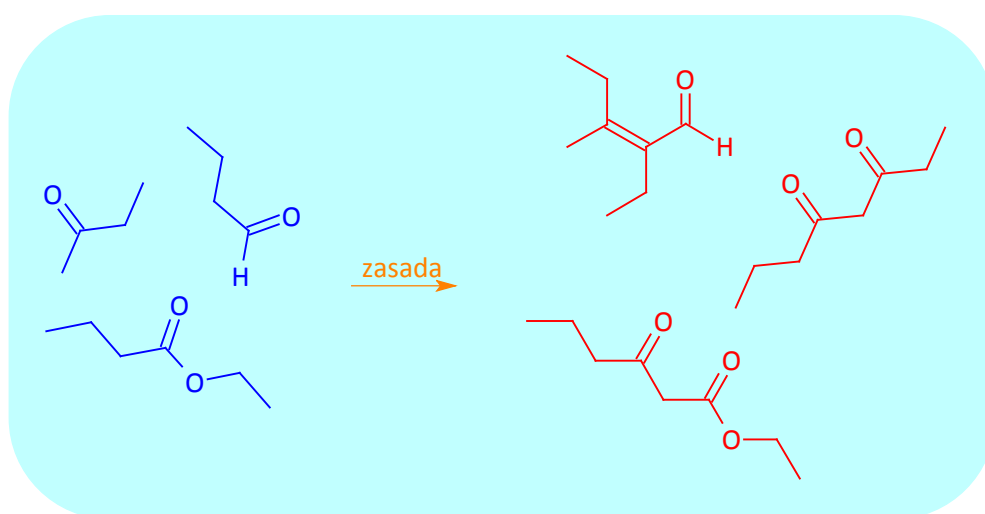


REAKCJE JONÓW ENOLANOWYCH

Część I

*MATERIAŁY PRZYGOTOWUJĄCE DO COLLOQUIUM KOŃCOWEGO
PRACOWNI „ZAAWANSOWANA CHEMIA ORGANICZNA”*



Dr Bartosz Trzewik
Kraków, 9 listopada 2013 r.

Spis treści:

1. Kwasowość atomów wodoru α , jony enolanowe

2. Reakcje prostych jonów enolanowych

2.1. Reakcja aldolowa

2.1.1. *Aldehyd octowy* (jeden substrat)

2.1.2. *Aldehyd propionowy* (jeden substrat), *aceton* (jeden substrat)

2.1.3. *Aldehyd octowy* i *aldehyd propionowy* – oba enolizują (krzyżowe reakcje aldolowe)

2.1.4. *Aldehyd octowy* i *aldehyd benzoesowy* oraz *bezwodnik octowy* i *aldehyd benzoesowy* – tylko jeden enolizuje (krzyżowe reakcje aldolowe c.d., reakcja Perkina)

2.1.5. *Aldehyd benzoesowy* (jeden substrat) – nie enolizuje

2.1.6. *Heptano-2,6-dion* (jeden substrat), *5-oksoheksanal* (jeden substrat) – wewnątrzcząsteczkowe reakcje aldolowe

2.1.7. Podsumowanie

2.2. Kondensacja Claisena

2.2.1. *Octan etylu* (jeden substrat)

2.2.2. *Propionian etylu* (jeden substrat)

2.2.3. *Octan etylu* i *propionian etylu* – oba enolizują (krzyżowe reakcje kondensacji Claisena)

2.2.4. *Octan etylu* i *benzoesan etylu* – tylko jeden enolizuje (krzyżowe reakcje kondensacji Claisena c.d.)

2.2.5. *Benzoesan etylu* (jeden substrat) – nie enolizuje

2.2.6. *Adypiniandietyl* (jeden substrat) – wewnątrzcząsteczkowa reakcja kondensacji Claisena (reakcja Dieckmanna)

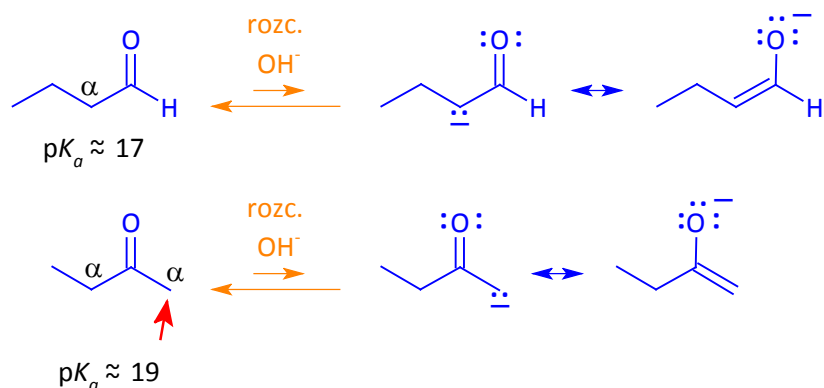
2.2.7. *Octan etylu* i *butan-2-on* oraz *5-oksoheksanian etylu* (jeden substrat) – reakcje krzyżowe typu Claisena

2.2.8. Podsumowanie

2.3. Inne reakcje prostych jonów enolanowych/prostych enoli

1. Kwasowość atomów wodoru α , jony enolanowe

Cząsteczki aldehydów i ketonów, posiadające atomy wodoru α , pod wpływem działania zasady tworzą **jony enolanowe**, stabilizowane przez rezonans (Schemat 1):

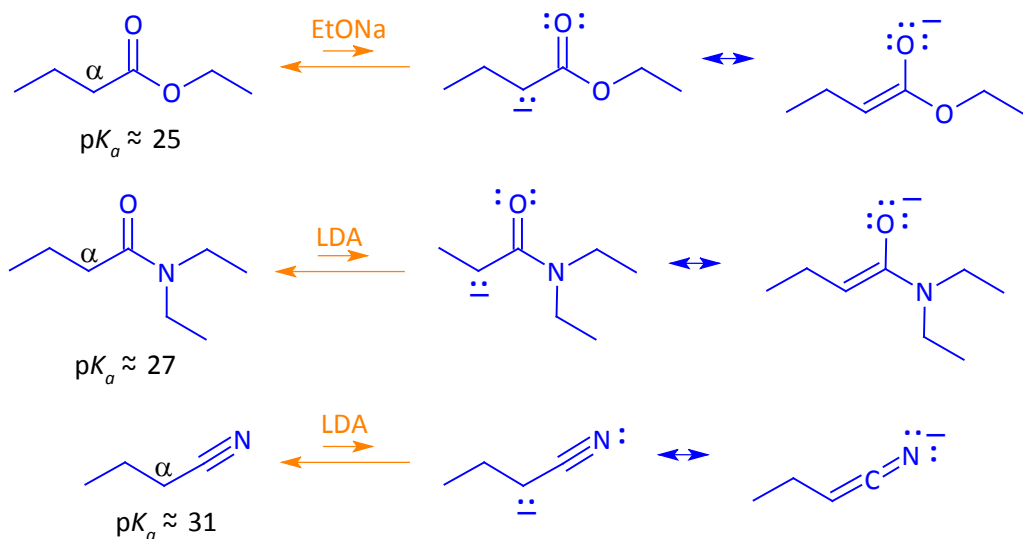


Schemat 1 Powstawanie jonów enolanowych z cząsteczek aldehydów i ketonów. Wolne pary elektronowe zostały zaznaczone tylko na atomach biorących udział w enolizacji.

Należy zwrócić uwagę na położenie atomów wodoru α (zaznaczone na rysunku). W przypadku, kiedy istnieją dwie pozycje α (jak w cząsteczce butan-2-onu), odrywane są *bardziej kwaśne* atomy wodoru od atomu węgla o *niższej* rzędowości (wskazane strzałką $\rightarrow$).

Do wywołania enolizacji aldehydów i ketonów w stopniu wystarczającym do przebiegu reakcji wystarczy **rozcieńczony roztwór zasady** (np. NaOH lub KOH). Rozpuszczalnikiem może być woda lub alkohol. Wartości $\text{p}K_a$ pokazują, że aldehydy enolizują łatwiej niż ketony.

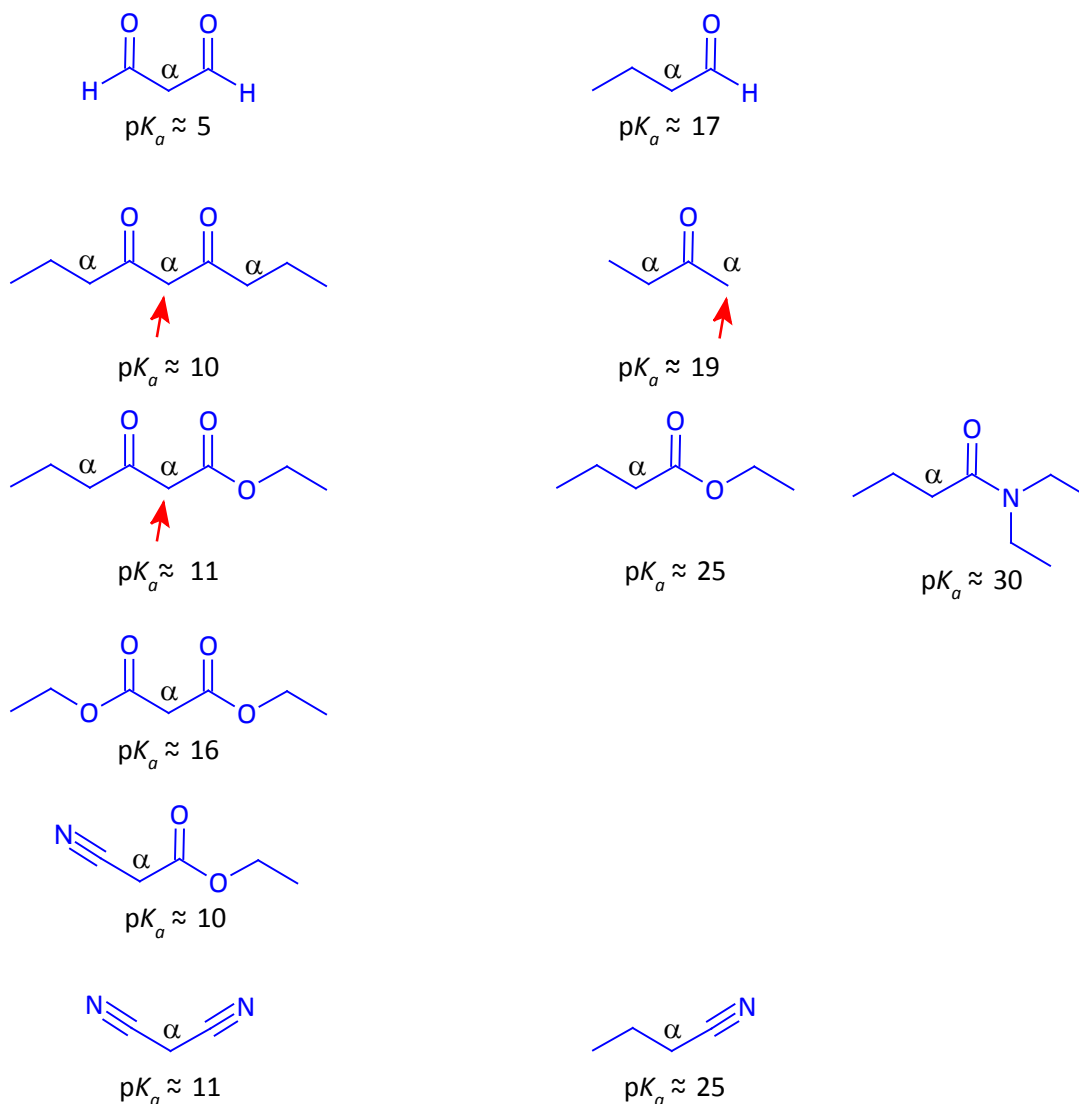
Enolizują również inne pochodne kwasów karboksylowych: estry, amidy i nityle. Ponieważ atomy wodoru α w cząsteczkach tych związków są *mniej kwaśne* niż w cząsteczkach aldehydów i ketonów, wymagane jest użycie mocniejszych zasad, np. EtONa w EtOH (**nie w wodzie!**) lub LDA w THF (Schemat 2).



Schemat 2 Powstawanie jonów enolanowych z cząsteczek pochodnych kwasów karboksylowych. Konieczne jest użycie silniejszej zasady (np. EtONa w EtOH w przypadku estrów lub LDA w THF w przypadku amidów i nityli). Wolne pary elektronowe zostały zaznaczone tylko na atomach biorących udział w enolizacji.

Obecność atomów wodoru α przy atomie węgla pomiędzy dwoma grupami wyciągającymi elektrony znacząco zwiększa ich kwasowość. Na [Rysunku 3](#) są przedstawione kwasowości przykładowych związków tworzących **stabilizowane** ($Y-CH^--Z$) oraz **prostejony enolanowe**.

Związki typu $Y-CH_2-Z$,
gdzie $Y, Z = \text{EWG}$



Rysunek 3 Porównanie kwasowości najbardziej kwaśnych atomów wodoru α w sąsiedztwie dwóch jednej grupy wyciągającej elektrony.

Przykładowo kwasowość atomów wodoru α aldehydu malonowego (dokładniej $pK_a = 4,57$) jest równa kwasowości protonów grupy $-COOH$ w kwasie octowym! W zależności od kwasowości atomów wodorów α do wygenerowania jonów enolanowych w cząsteczkach typu $Y-CH_2-Z$, gdzie $Y, Z = \text{EWG}$ używamy **zasad** różnej mocy. Reakcje ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi wymagają jedynie obecności słabej zasady, np. **rozc.** $NaOH$, zaś z pochodnymi 1,3-diestrów prowadzi się zwykle w układzie $EtONa/EtOH$.

UWAGA: należy na podstawie wykładu I roku „Kwasowość, zasadowość, pK_a ” (McMurry: rozdz. 2, również Tabela w Rozdz. 22, Clayden: rozdz. I-8) rozpoznawać najbardziej kwaśne atomy wodoru również w cząsteczkach innych związków i właściwie porównywać je z kwasowością najbardziej kwaśnych atomów wodoru cząsteczek przedstawionych na Schematach 1 i 2 oraz Rysunku 3.

2. Reakcje prostych jonów enolanowych

Po przestudiowaniu informacji zawartych w Rozdziale 1 wiemy już Państwo z jakich typów związków można generować jony enolanowe i za pomocą jakich zasad. Po co w syntezie organicznej są nam potrzebne jony enolanowe?

Jony enolanowe są *nukleofilami*. Dla łatwości podzielimy je na jony enolanowe otrzymane z cząsteczek, w których atomy węgla α są połączone z jedną grupą wyciągającą elektrony (Schematy 1 i 2), oraz tę, które powstały z cząsteczek $Y-CH_2-Z$ (Schemat 3).

Jony enolanowe powstałe z cząsteczek podanych na Schematach 1 i 2 mogą reagować z:

- Aldehydami lub ketonami (reakcja aldolowa – Rozdział 2.1)
- Estrami (kondensacja Claisena – Rozdział 2.2)
- Ulegać innym reakcjom – Rozdział 2.3

Natomiast te jony, które powstały z cząsteczek typu $Y-CH_2-Z$, podanych na Schemacie 3 mogą reagować z:

- Halogenkami alkilowymi (reakcja alkilowania jonów enolanowych)
- Obojętnymi cząsteczkami typu $Y-CH_2-Z$ (kondensacja Knövenagla)
- Akceptorami Michaela (reakcja Michaela)

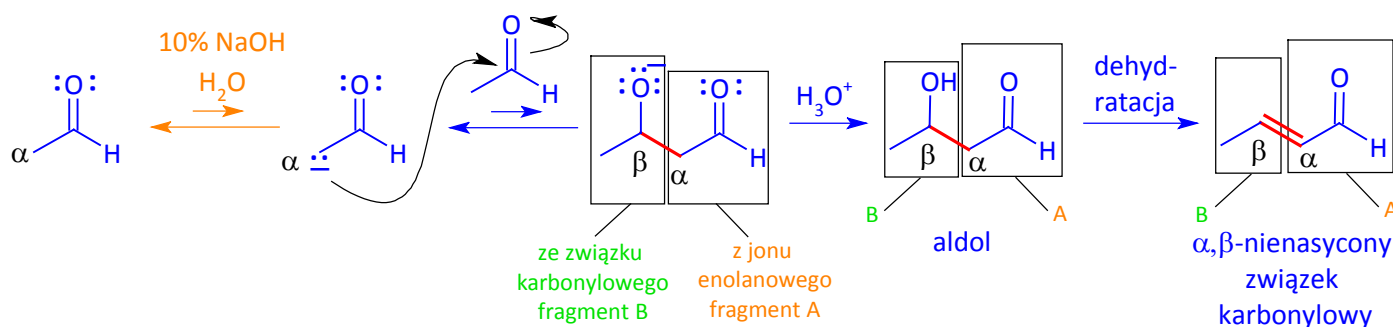
Te reakcje zastaną opisane w Części II materiałów przygotowujących!

2.1. Reakcja aldolowa

Reakcja aldolowa to reakcja pomiędzy jonem enolanowym wytworzonym z aldehydu lub ketonu oraz inną obojętną cząsteczką aldehydu lub ketonu. W reakcjach typu reakcji aldolowej jony enolanowe mogą powstawać również z innych związków posiadających atomy wodoru α , np. bezwodników kwasowych. Zagadnienia dotyczące tej reakcji są pokazane na Schematach 4–11.

2.1.1. Aldehyd octowy (jeden substrat)

Jeżeli do reakcji aldolowej weźmiemy tylko jeden substrat, jego mała część utworzy jony enolanowe, które będą reagowały z innymi, obojętnymi cząsteczkami substratu, dając tylko jeden aldol, który w obecności kwasu lub zasady i ewentualnie ogrzewania często dyhydratuje dając α,β -nienasycony związek karbonylowy (enon). Cała reakcja jest więc samokondensacją (Schemat 1).

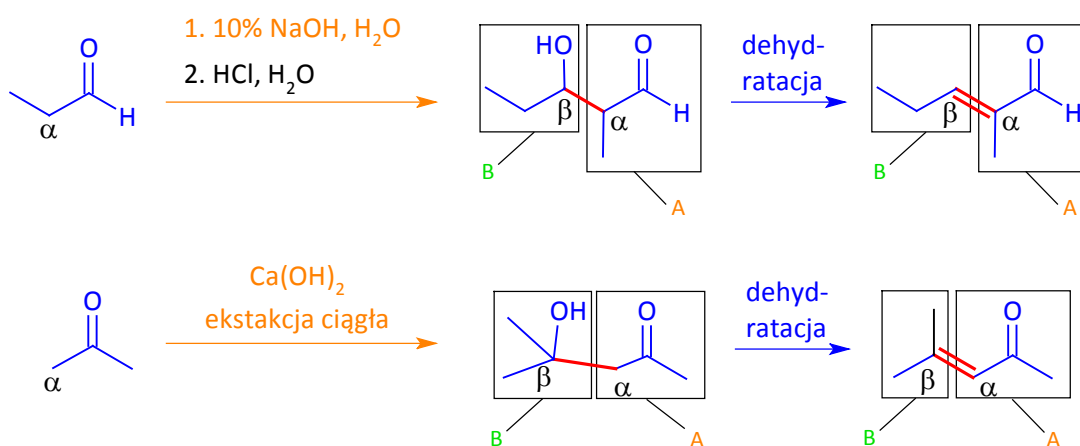


Schemat 4 Mechanizm reakcji aldolowej aldehydu octowego z pokazaniem dehydratacji aldolu do związku α,β -nienasyconego (całość reakcji to przykład samokondensacji aldolowej).

Nowe wiązanie — tworzy się od atomu węgla α jonu enolanowego do karbonylowego atomu węgla obojętnej cząsteczki aldehydu lub ketonu. Patrząc na strukturę cząsteczki produktu łatwo dostrzec, że **fragment A** pochodzący od jonu enolanowego jest taki sam jak w cząsteczce, z której powstał jon enolanowy (łatwo rozpoznać, z jakiej cząsteczki powstał), a we **fragmencie B** pochodzącym z cząsteczki związku karbonylowego grupa C=O zamienia się w C–OH. Po dehydratacji wiązanie podwójne = tworzy się pomiędzy atomami α i β produktu (w stronę wiązania podwójnego), za wyjątkiem, kiedy przy atomie węgla α w produkcie nie ma już żadnego atomu wodoru.

2.1.2. Aldehyd propionowy (jedyne substrat), aceton (jedyne substrat)

Oczywiście równie prosty przebieg mają reakcje samokondensacji aldehydu propionowego oraz acetonu (Schemat 5):

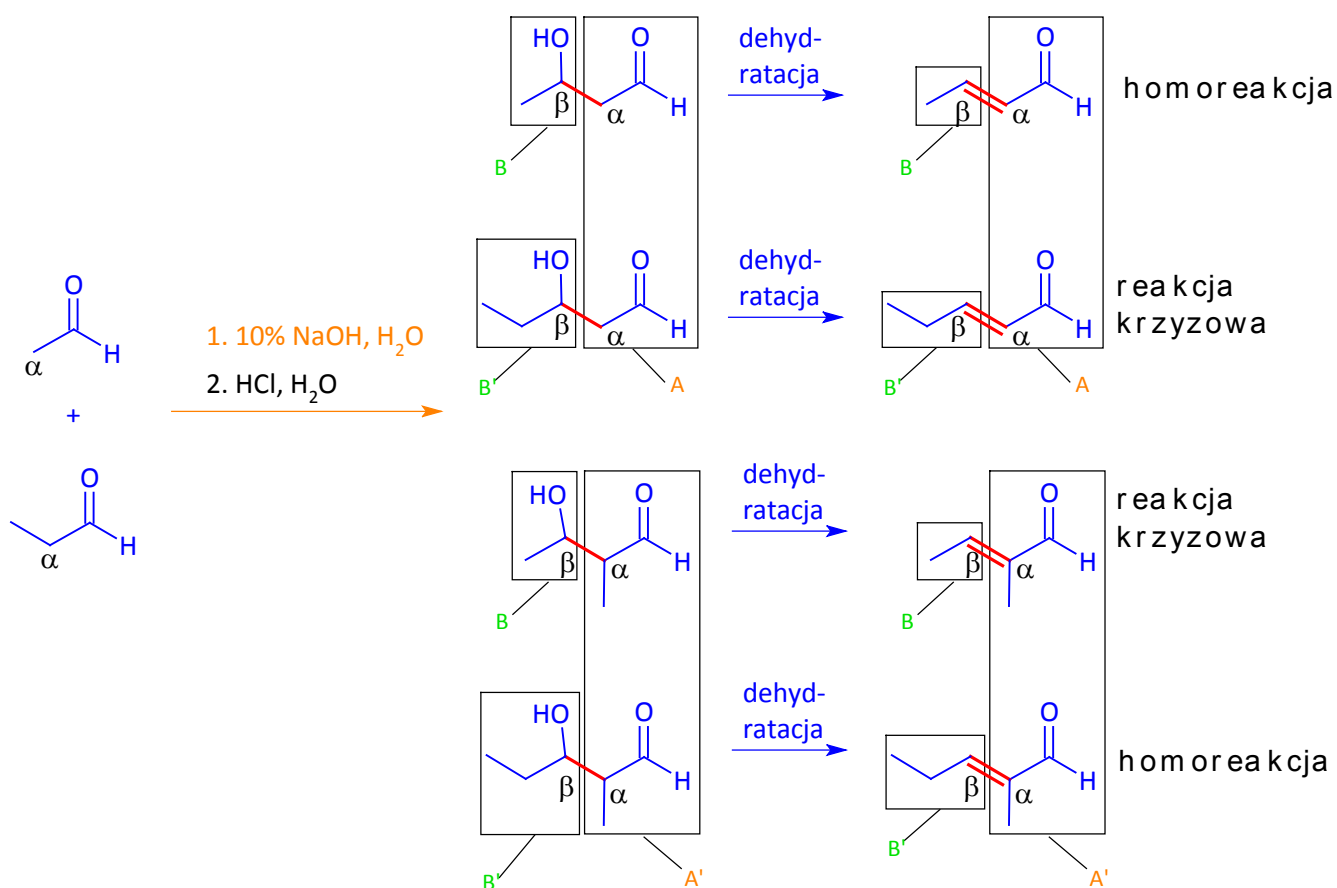


Schemat 5 Schematy reakcji aldolowych aldehydu propionowego oraz acetonu z pokazaniem dehydratacji aldoli do związku α,β -nienasyconego (całe reakcje to przykłady samokondensacji aldolowej).

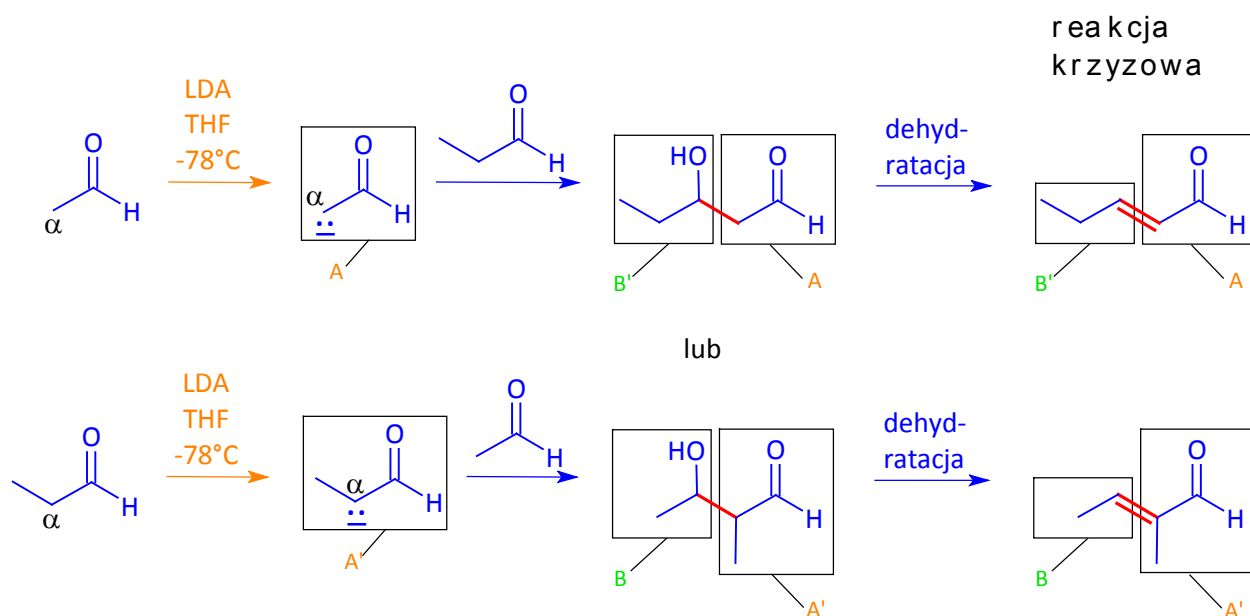
2.1.3. Aldehyd octowy i aldehyd propionowy – oba enolizują (krzyżowe reakcje aldolowe)

Jeśli dodamy odpowiedniej zasady do mieszaniny dwóch związków (np. aldehydu octowego i aldehydu propionowego), które enolizują z podobną łatwością, powstanie mieszanina dwóch jonów enolanowych, które mogą reagować z pozostałymi cząsteczkami na zasadzie „każdy z każdym”. W wyniku reakcji powstaną cztery produkty: dwa produkty **homoreakcji** (takie jak przedstawione na Schematach 4 i 5) oraz dwa produkty **reakcji krzyżowych** (Schemat 6).

Niedogodność związaną z powstawaniem mieszaniny produktów reakcji aldolowej możemy ominąć w następujący sposób: najpierw wybieramy, który związek ma nam dawać **fragment A** produktu i przekształcamy go *całkowicie* w jony enolanowe, wprowadzając go powoli do roztworu **mocnej zasady** (np. LDA w THF w temperaturze -78°C – w tym przypadku woda jako środowisko reakcji jest wykluczona!). Następnie roztwór wytworzonych jonów enolanowych wprowadzamy powoli do roztworu związku karbonylowego w obojętnym rozpuszczalniku. Po reakcji i zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej otrzymujemy w przewodzie tylko jeden produkt (Schemat 7).



Schemat 6 Schemat wszystkich możliwych reakcji aldolowych aldehydu octowego i aldehydu propionowego z pokazaniem dehydratacji aldoli do związków α,β -nienasyconych.

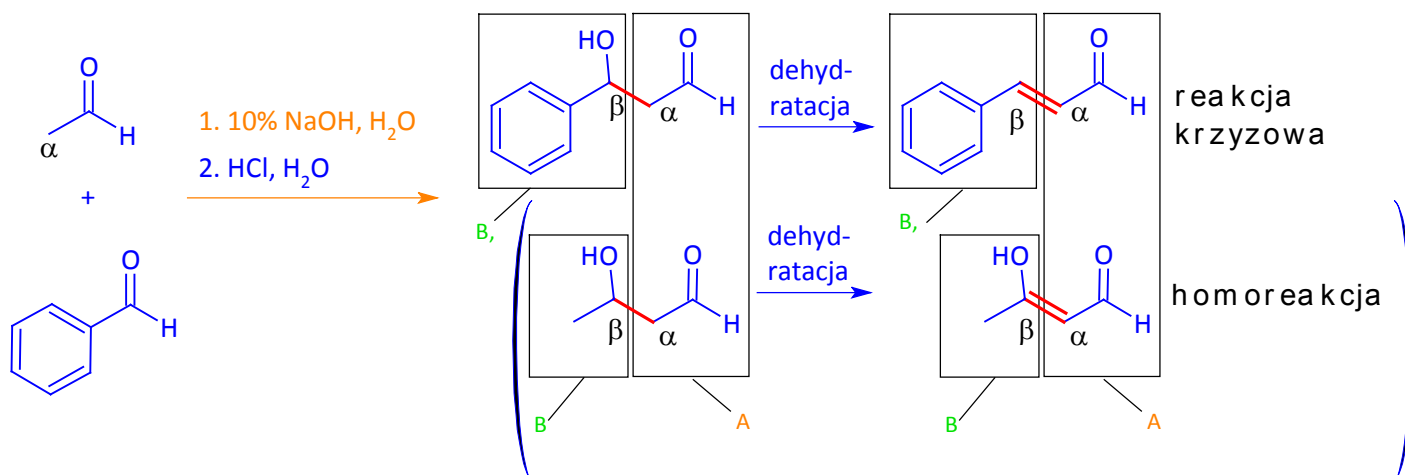


Schemat 7 Całkowite przekształcenie w jony enolanowe jednego ze składników reakcji aldolowej aldehydu octowego i aldehydu propionowego pozwala otrzymać pojedyncze produkty krzyżowych reakcji aldolowych.

2.1.4. Aldehyd octowy i aldehyd benzoesowy oraz bezwodnik octowy i aldehyd benzoesowy – tylko jeden enolizuje (krzyżowe reakcje aldolowe c.d., reakcja Perkina)

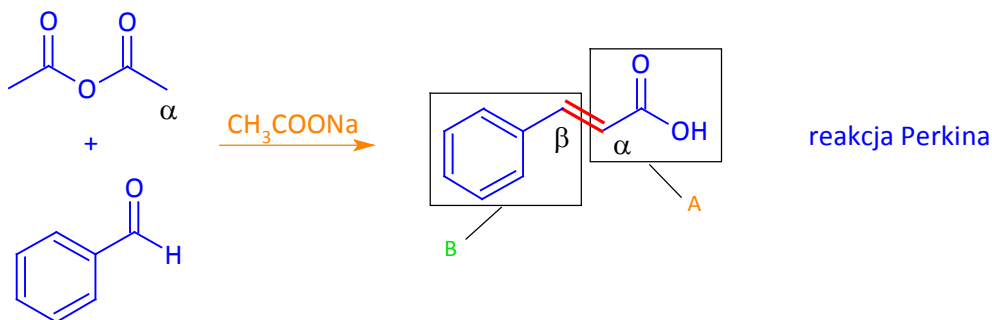
Liczba produktów reakcji aldolowej ulega ograniczeniu, jeśli jeden z reagentów nie może enolizować, najczęściej z powodu braku atomów wodoru α , jak aldehyd benzoesowy. W produkcie daje on zawsze fragment B, a substrat enolizujący, na przykład aldehyd octowy, daje fragment A (Schemat 8).

UWAGA: Ubocznie zachodzi oczywiście samokondensacja (Schemat 4) aldehydu octowego, której możemy zapobiec, dodając do siebie składniki w odpowiedniej kolejności i z odpowiednią szybkością lub wykorzystując metodę pokazaną na Schemacie 7.



Schemat 8 Krzyżowa reakcja aldolowa aldehydu octowego z nieenolizującym aldehydem octowym pozwala otrzymać głównie jeden produkt reakcji.

W tym miejscu warto wspomnieć o innej reakcji typu reakcji aldolowej, która pozwala otrzymać kwas cynamonowy z aldehydu benzoesowego. Jest to znana świetnie Państwu z pracowni II roku reakcja Perkina. W reakcji Perkina jon enolanowy tworzy się z cząsteczki bezwodnika kwasu octowego (posiada atomy wodoru α) pod wpływem jonów octanowych (Schemat 9):

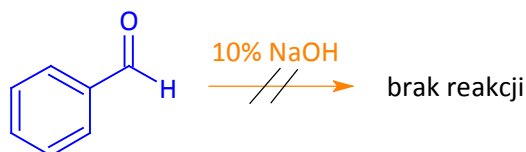


Schemat 9 Krzyżowa reakcja aldolowa bezwodnika kwasu octowego z nieenolizującym aldehydem octowym pozwala otrzymać kwas cynamonowy na drodze reakcji Perkina.

W produkcie reakcji Perkina fragment A pochodzi z cząsteczki bezwodnika (po hydrolizie produktu przejściowego), a fragment B z aldehydu benzoesowego, jak w poprzednim przykładzie.

2.1.5. Aldehyd benzoesowy (jedyńy substrat) – nie enolizuje

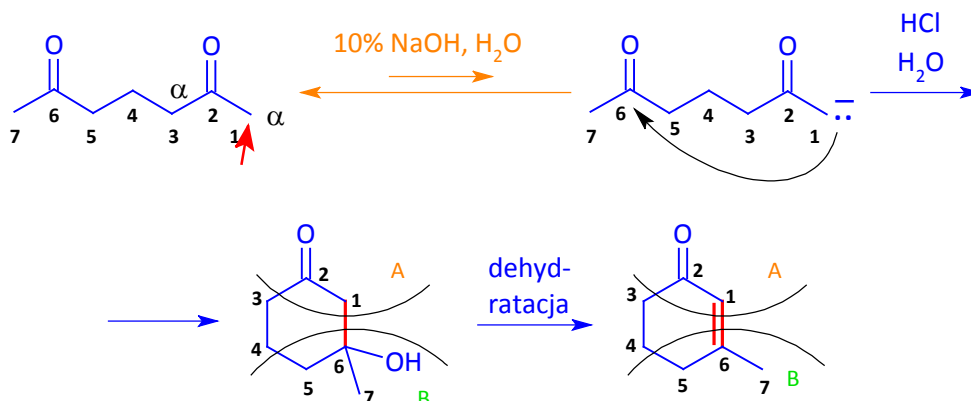
Ponieważ cząsteczki aldehydu benzoesowego nie posiadają atomów wodoru α , więc nie ulega on reakcji w warunkach reakcji aldolowej (np. **rozc.** NaOH) – **Schemat 10**. Patrz jednak Rozdział 3 opisujący **reakcję Canizzaro**.



Schemat 10 Aldehyd benzoesowy nie enolizuje, a więc nie ulega reakcji aldolowej.

2.1.6. Heptano-2,6-dion (jedyńy substrat), 5-oksoheksanal (jedyńy substrat) – wewnątrzcząsteczkowe reakcje aldolowe

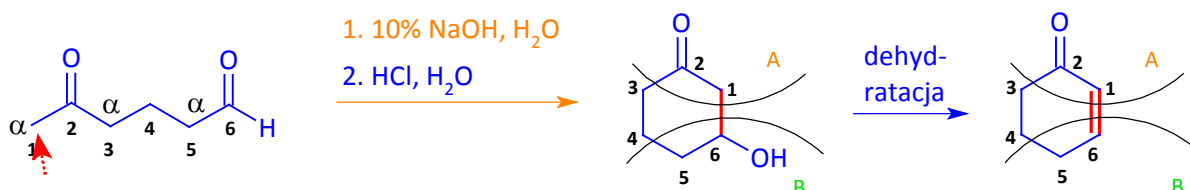
Heptano-2,6-dion ulega **wewnątrzcząsteczkowej reakcji aldolowej**. Na atomie węgla α przy jednej z grup karbonylowych (wskazany strzałką $\rightarrow$) tworzy się karboanion (jon enolanowy). Druga grupa karbonylowa zachowuje się jak fragment związku karbonylowego. Ponieważ oba fragmenty znajdują się w jednej cząsteczce, powstaje produkt cykliczny (**Schemat 11**):



Schemat 11 Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa heptano-2,6-dionu daje produkt cykliczny. Numeracja atomów węgla w cząsteczce produktu odpowiada numeracji atomów węgla w cząsteczce substratu.

Rozpatrując przebieg reakcji, w której oba reagujące fragmenty znajdują się w jednej cząsteczce dając produkt cykliczny warto ponumerować w identyczny sposób atomy węgla w cząsteczkach substratu i produktu (niekoniecznie według reguły IUPAC).

UWAGA: W powyższym przykładzie nie ma znaczenia, przy której grupie karbonylowej utworzy się jon enolanowy. Proszę pamiętać, że w ogólnym przypadku zawsze odrywany najłatwiej jest najbardziej kwaśny proton i to właśnie w takim miejscu tworzy się jon enolanowy, **ALE** proszę spojrzeć na **Schemat 11a**:



Schemat 11a Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa 5-oksoheksanal daje produkt cykliczny w wyniku enolizacji grupy CH_3 fragmentu ketonowego. Numeracja atomów węgla w cząsteczce produktu odpowiada numeracji atomów węgla w cząsteczce substratu.

Można się zastanawiać, dlaczego produkt powstaje po enolizacji fragment ketonowego, a nie aldehydowego. Otóż nawet jeśli jon enolanowy we fragmencie ketonowym tworzy się nieco trudniej, to reaguje następnie z bardziej reaktywną grupą aldehydową. Gdyby reagował jon enolanowy utworzony we fragmencie aldehydowym, musiałby on reagować z mniej reaktywną grupą ketonową.

2.1.7. Podsumowanie

Opisane w Rozdziale 2.1 przykłady [reakcji aldolowych](#) są hasłowo zestawione poniżej:

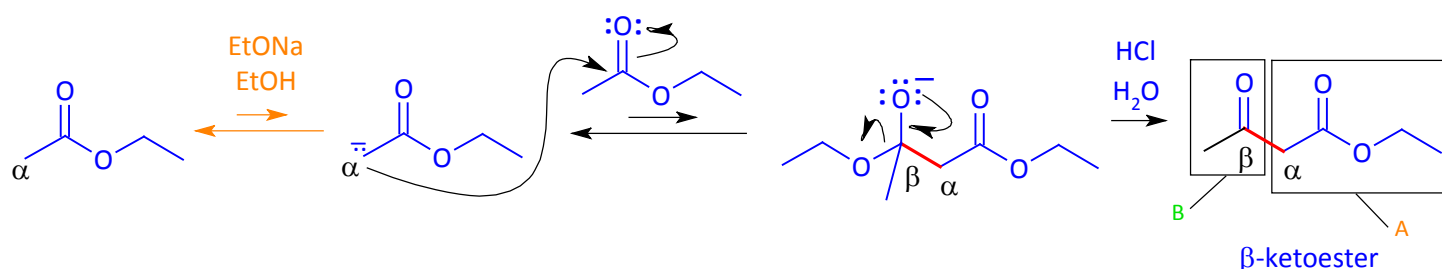
1. Aldehyd/keton $\rightarrow$ enol (β -hydroksyaldehyd/ β -hydroksyketon) $\rightarrow$ enon (α,β -nienasycony związek karbonylowy) po dehydratacji: [homoreakcja aldolowa](#) (do enolu), [samokondensacja aldolowa](#) (do enonu) – [Schematy 4 i 5](#).
- 2a. Aldehyd-1/keton-1 + aldehyd-2/keton-2 $\rightarrow$ maksymalnie cztery enole $\rightarrow$ maksymalnie cztery enony po dehydratacji: dwie [homoreakcje aldolowe](#) i dwie [krzyżowe reakcje aldolowe](#) (do enoli), dwie [samokondensacje aldolowe](#) i dwie [krzyżowe reakcje aldolowe](#) (do enonów) – [Schemat 6](#).
- 2a. Aldehyd-1/keton-1 + aldehyd-2/keton-2 $\rightarrow$ mniej niż cztery enole $\rightarrow$ mniej niż cztery enony po dehydratacji: sposoby ograniczania liczby produktów opisane na [Schematach 7 i 8](#).
3. Bezwodnik kwasowy + nieenolizujący aldehyd $\rightarrow$ α,β -nienasycony kwas karboksylowy (po hydrolizie) – [reakcja Perkina](#) ([Schemat 9](#))
4. Diketon $\rightarrow$ cykliczny enol $\rightarrow$ cykliczny enon (po dehydratacji) – [wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa](#) ([Schemat 11](#)).
5. Ketoaldehyd $\rightarrow$ cykliczny enol $\rightarrow$ cykliczny enon (po dehydratacji) – [wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa](#) ([Schemat 11a](#)).
6. Nieenolizujący aldehyd/keton $\rightarrow$ *brak reakcji* ([Schemat 10](#))

2.2. Kondensacja Claisena

Jony enolanowe możemy otrzymać również z estrów kwasów karboksylowych. W tym przypadku jest jednak konieczne użycie mocniejszej zasady, np. odpowiedniego alkoholanu w odpowiednim bezwodnym alkoholu – dla estrów etylowych może to być etanolan sodowy w etanolu ([Schemat 2](#)). Kiedy wytworzone jony enolanowe reagują z obojętnymi cząsteczkami estru, dochodzi do [kondensacji Claisena](#). W [reakcjach typu kondensacji Claisena](#) jony enolanowe mogą być wytworzone również z innych związków.

2.2.1. Octan etylu (jedyne substraty)

Jeżeli do [reakcji Claisena](#) weźmiemy tylko jeden ester, jego mała część utworzy jony enolanowe, które będą reagowały z innymi, obojętnymi cząsteczkami substratu, dając tylko jeden [\$\beta\$ -ketoester](#). Cała reakcja jest więc [samokondensacją](#) ([Schemat 12](#)).



Schemat 12 Częściowy mechanizm kondensacji Claisena octanu etylu z dajęcetacetylooctan etylu (β-ketoester) – całość reakcji to przykład samokondensacji Claisena.

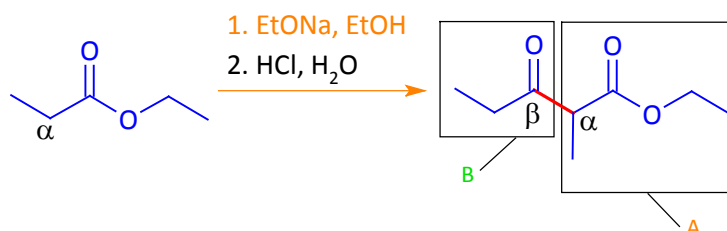
Nowe wiązanie — tworzy się od atomu węgla α jonu enolanowego do karbonylowego atomu węgla obojętnej cząsteczki estru.

Najważniejszą różnicą w stosunku do reakcji aldolowej jest obserwacja, że w przypadku kondensacji Claisena dochodzi do *substytucji* przy karbonylowym atomie węgla cząsteczki estru z odejściem grupy alkoksylowej. W przypadku reakcji aldolowej odejście grupy alkilowej lub atomu wodoru z ładunkiem ujemnym jest niemożliwe, więc zachodzi *addycja* i powstaje enol.

Patrząc na strukturę cząsteczki produktu łatwo dostrzec, że fragment A pochodzący od jonu enolanowego jest taki sam jak w cząsteczce, z której powstał jon enolanowy (można łatwo poznać, z jakiej cząsteczki powstał), a fragment B pochodzący z obojętnej cząsteczki estru traci jedynie grupę alkoksylową, a grupa C=O pozostaje bez zmiany.

2.2.2. Propionian etylu (jedyne substrat)

Oczywiście równie prosty przebieg ma reakcja samokondensacji Claisena propionianu etylu (Schemat 13):



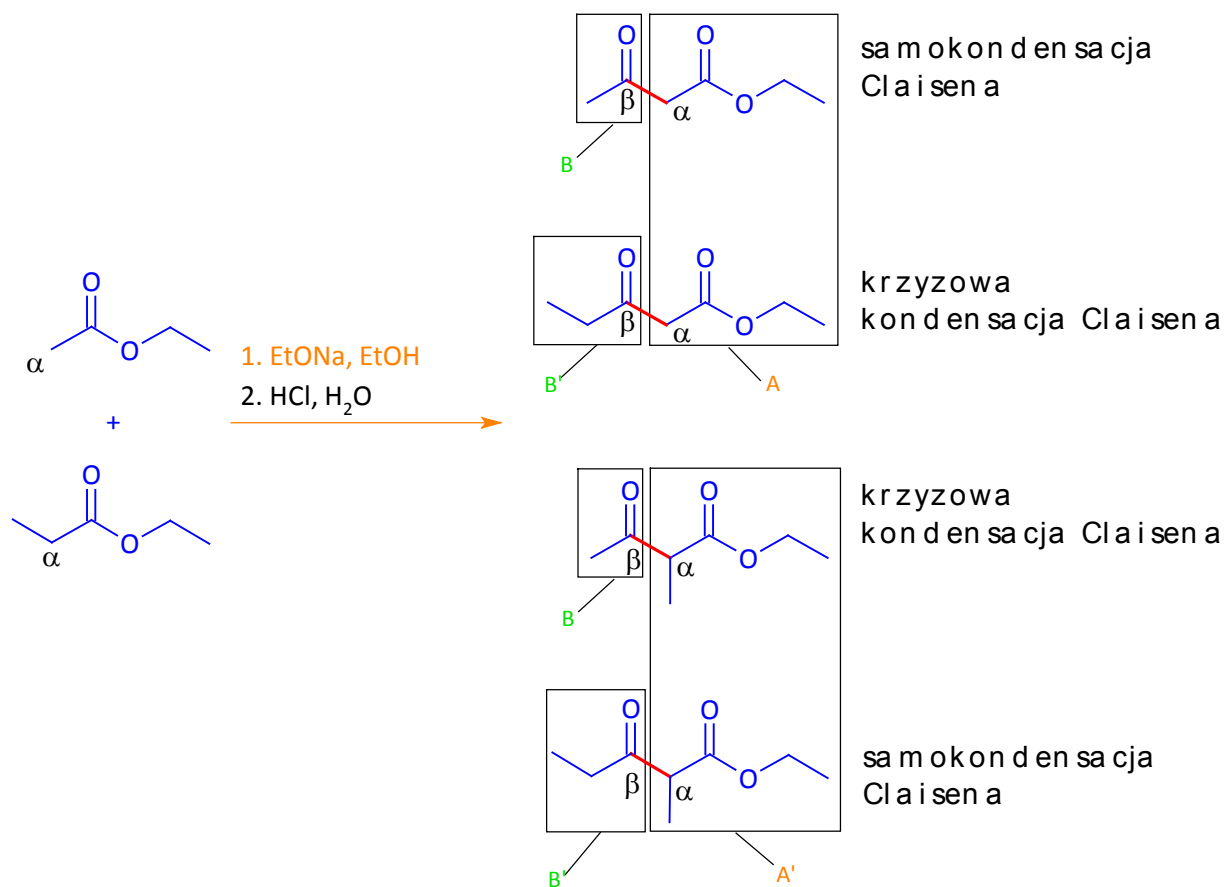
Schemat 13 Schemat reakcji samokondensacji Claisena propionianu etylu.

2.2.3. Octan etylu i propionian etylu – oba enolizują (krzyżowe reakcje kondensacji Claisena)

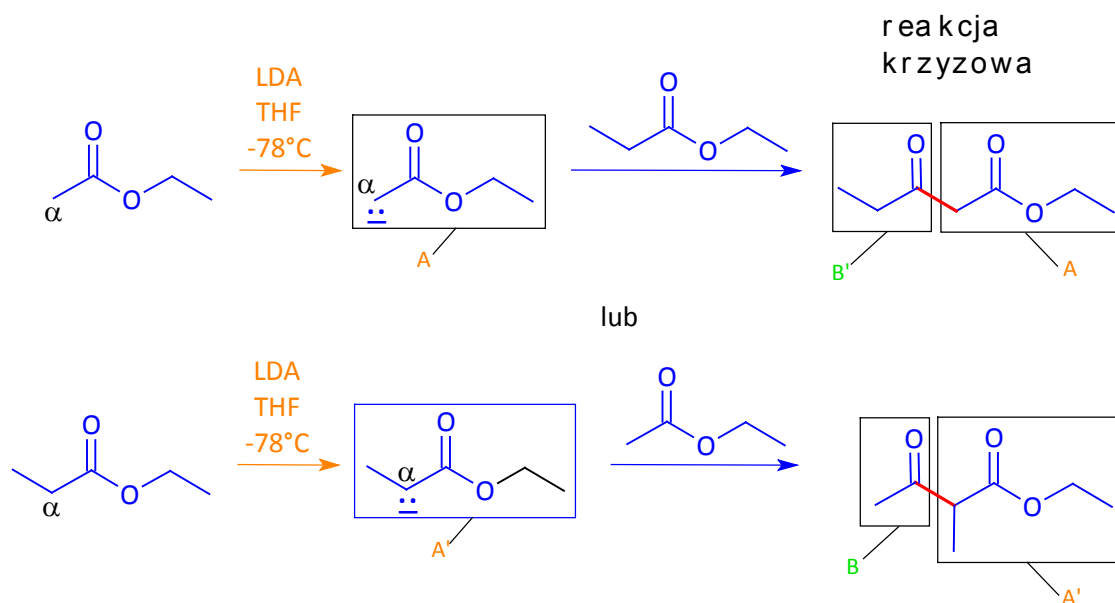
Jeśli dodamy EtONa do mieszaniny octanu etylu i propionianu etylu, które enolizują z podobną łatwością, powstanie mieszanina dwóch jonów enolanowych, które mogą reagować z pozostałymi cząsteczkami na zasadzie „każdy z każdym”. W wyniku reakcji powstaną cztery produkty: dwa produkty samokondensacji Claisena (takie jak przedstawione na Schematach 12 i 13) oraz dwa produkty reakcji krzyżowych (Schemat 14).

Niedogodność związaną z powstawaniem mieszaniny produktów kondensacji Claisena rozwiązać możemy podobnie jak w przypadku reakcji aldolowej (Rozdział 2.1.3): najpierw wybieramy, który związek ma nam dawać fragment A produktu i przekształcamy go całkowicie w jony enolanowe, wprowadzając go powoli do roztworu mocnej zasady (np. LDA w THF w temperaturze -78°C – w tym przypadku woda jako środowisko reakcji jest wykluczona!). Następnie roztwór wytworzonych jonów

enolanowych wprowadzany powoli do roztworu estru w obojętnym rozpuszczalniku. Po reakcji i zakwaszeniu mieszaniny reakcyjnej otrzymujemy w przewadze tylko jeden produkt (Schemat 15).



Schemat 14 Schemat wszystkich możliwych reakcji kondensacji Claisena octanu etylu i propionianu etylu

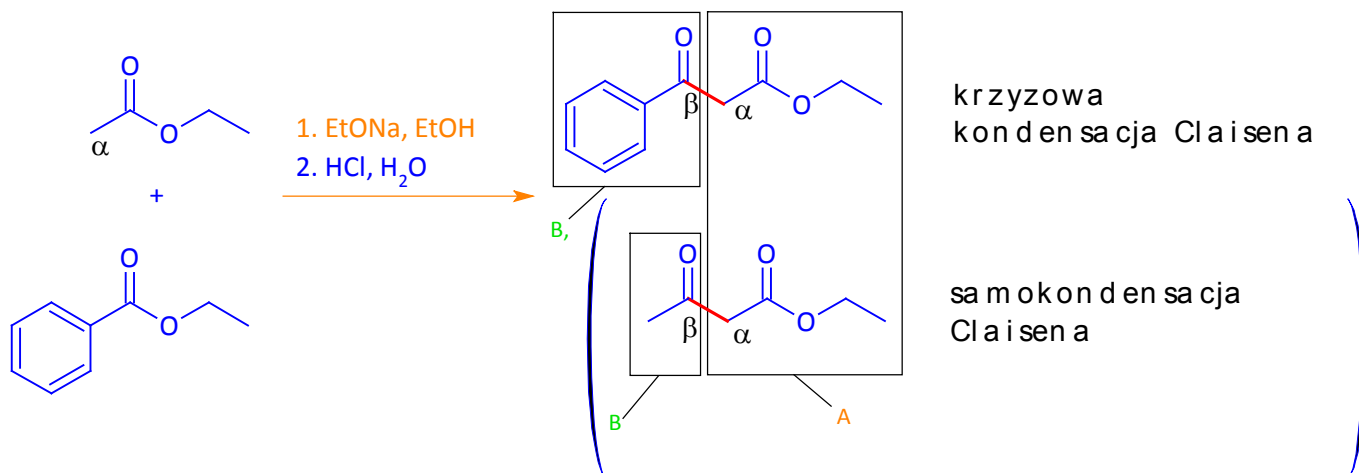


Schemat 15 Całkowite przekształcenie w jony enolanowe jednego ze składników reakcji kondensacji Claisena octanu etylu i propionianu etylu pozwala otrzymać pojedyncze produkty reakcji krzyżowych

2.2.4. Octan etylu i benzoesan etylu – tylko jeden enolizuje (krzyżowe reakcje kondensacji Claisena c.d.)

Liczba produktów **reakcji kondensacji Claisena** ulega ograniczeniu podobnie jak w przypadku reakcji aldolowej, jeśli jeden z reagentów nie może enolizować, najczęściej z powodu braku atomów wodoru α , jak estry kwasów: benzoesowego, szczawiowego lub mrówkowego.. W produkcie daje on zawsze **fragment B**, a substrat enolizujący, na przykład octan etylu, daje **fragment A** (Schemat 16).

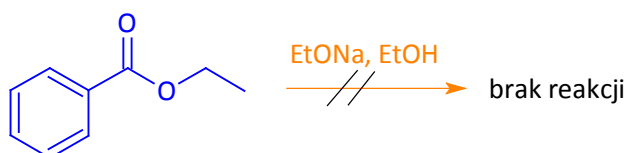
UWAGA: Ubocznie zachodzi oczywiście **samokondensacja Claisena** (Schemat 12) octanu etylu, której możemy zapobiec, dodając do siebie składniki w odpowiedniej kolejności i z odpowiednią szybkością lub wykorzystując metodę pokazaną na Schemacie 15.



Schemat 16 Krzyżowa reakcja kondensacji Claisena octanu etylu z nieenolizującym benzoesanem etylu pozwala otrzymać głównie jeden produkt reakcji.

2.2.5. Benzoesan etylu (jedyne substrat) – nie enolizuje

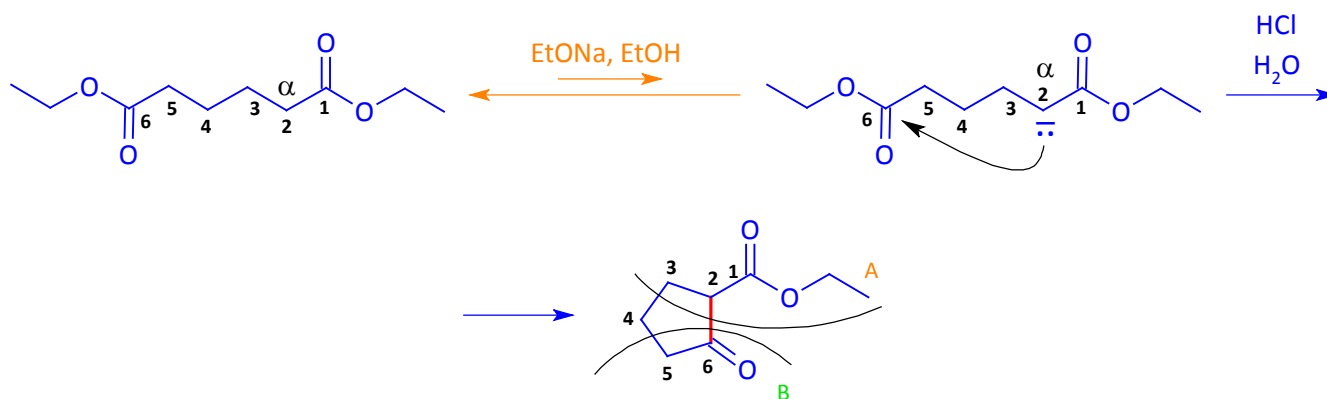
Ponieważ cząsteczki benzoesanu etylu nie posiadają atomów wodoru α , więc nie ulega on reakcji w warunkach **kondensacji Claisena** (np. EtONa, EtOH), jeśli jest jedynym substratem – Schemat 17.



Schemat 17 Benzoesan etylu nie enolizuje, a więc nie ulega reakcji kondensacji Claisena.

2.2.6. Adypinian dietylu (jedyne substrat) – wewnątrzcząsteczkowa reakcja kondensacji Claisena (reakcja Dieckmanna)

Adypinian dietylu ulega **wewnątrzcząsteczkowej reakcji kondensacji Claisena**. Na atomie węgla α przy jednej z grup estrowych (wskazany strzałką $\rightarrow$) tworzy się karboanion (jon enolanowy) i atakuje drugą grupę estrową. Ponieważ oba fragmenty znajdują się w jednej cząsteczce, powstaje cykliczny β -ketoester. Jest to przykład **reakcji Dieckmanna** (Schemat 18):



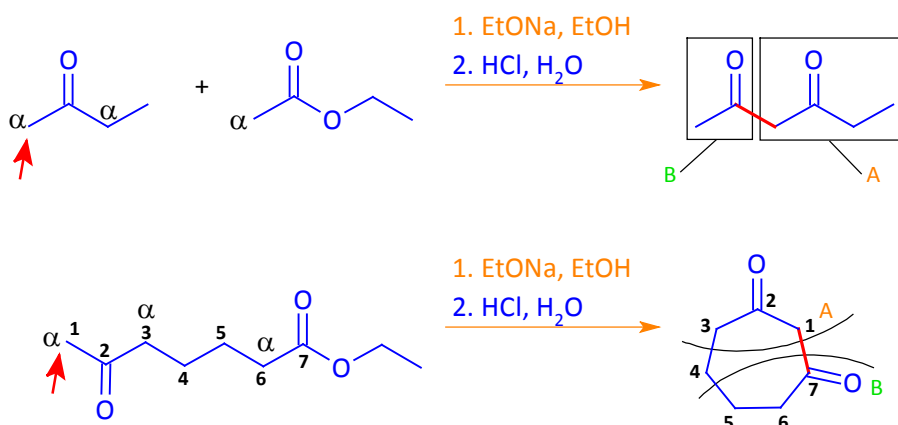
Schemat 18 Wewnątrzcząsteczkowa reakcja kondensacji Claisena adypinianu dietylu daje produkt cykliczny. Jest to przykład reakcji Dieckmanna. Numeracja atomów węgla w cząsteczce produktu odpowiada numeracji atomów węgla w cząsteczce substratu.

Rozpatrując przebieg reakcji, w której oba reagujące fragmenty znajdują się w jednej cząsteczce dając produkt cykliczny warto ponumerować w identyczny sposób atomy węgla w cząsteczkach substratu i produktu (niekoniecznie według reguł IUPAC).

2.2.7. Octan etylu i butan-2-on oraz 5-oksoheksanian etylu (jeden substrat) – reakcje krzyżowe typu Claisena

W reakcji Dieckmanna ulega adypiniandietylu o symetrycznie zbudowanych cząsteczkach (Rozdział 2.2.6) nie ma znaczenia, przy której grupie estrowej utworzy się jon enolanowy.

Proszę pamiętać, że w ogólnym przypadku zawsze odrywany najłatwiej jest najbardziej kwaśny proton i to właśnie w takim miejscu tworzy się jon enolanowy. Widać to na przykładzie reakcji octanu etylu i butan-2-onu (estru i ketonu) lub reakcji 5-oksoheksanianu etylu w warunkach kondensacji Claisena (**Schemat 19**)



Schemat 19 Reakcja typu kondensacji Claisena octanu etylu i butan-2-onu daje heksano-2,4-dion (1,3-diketon) w wyniku enolizacji grupy COCH_3 fragmentu ketonowego. 5-Oksoheksanian etylu, zawierający w jednej cząsteczce oba reagujące fragmenty daje produkt cykliczny. Numeracja atomów węgla w cząsteczce produktu odpowiada numeracji atomów węgla w cząsteczce substratu.

W przedstawionych na **Schemacie 19** reakcjach bez żadnych wątpliwości znacznie łatwiej ulega oderwaniu proton przy atomie węgla α w stosunku do grupy ketonowej (wskazany strzałką $\rightarrow$). Powstaje enol podobny jak w reakcji aldolowej (**fragment A**), który atakuje grupę estrową podobnie jak w reakcji Claisena. Fragment, który w substracie zawierał grupę estrową daje **fragment B** w

cząsteczce produktu. Jeśli jednym z substratów jest keton, to nie ulega on homoreakcji aldolowej, gdyż szybsza jest reakcja typu kondensacji Claisena.

Można porównać strukturę fragmentów A i B mieszanej reakcji typu Claisena przedstawionej w tym rozdziale na Schemacie 17 ze strukturami fragmentów A i B w reakcjach aldolowych (Schematy 4, 5, 6, 8, 11 i 11a) oraz w reakcjach kondensacji Claisena (Schematy 12, 13, 14, 16 i 18).

Porównaj również wielkość pierścienia powstającego w reakcji wewnętrzcząsteczkowej mieszanej reakcji typu Claisena ketoestru (Schemat 19) oraz wewnętrzcząsteczkowej reakcji Claisena (Schemat 18) diestru o tej samej liczbie atomów węgla pomiędzy grupami karbonyłowymi.

2.2.8. Podsumowanie

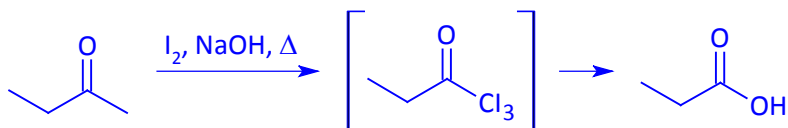
Opisane w Rozdziale 2.2 przykłady reakcji kondensacji Claisena są hasłowo zestawione poniżej:

1. Ester $\rightarrow$ β -ketoester: samokondensacja Claisena (Schematy 12 i 13).
- 2a. Ester-1 + ester-2 $\rightarrow$ maksymalnie cztery β -ketoestry: dwie samokondensacje Claisena i dwie krzyżowe kondensacje Claisena (Schemat 14).
- 2a. Ester-1 + ester-2 $\rightarrow$ mniej niż cztery β -ketoestry: sposoby ograniczania liczby produktów opisane na Schematach 15 i 16.
3. Diester $\rightarrow$ cykliczny β -ketoestrer (reakcja Dieckmanna) – Schemat 18.
4. Ester + keton/ketoester $\rightarrow$ 1,3-diketon/cykliczny 1,3-diketon: reakcje typu mieszanej kondensacji Claisena (Schemat 19).
5. Nienolizujący ester $\rightarrow$ brak reakcji (Schemat 17)

2.3. Inne reakcje prostych jonów enolanowych/prostych enoli

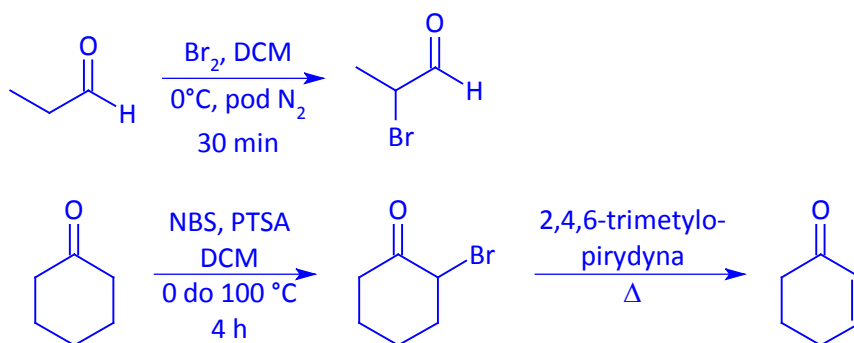
Jony enolanowe powstałe z aldehydów, ketonów lub pochodnych kwasów karboksylowych (lub odpowiednie enole w warunkach kwaśnych) mogą ulegać innym reakcjom, znanym Państwu z kursu II roku Chemii Organicznej (McMurry: Rozdział 22). Te reakcje to:

1. Halogenowanie
 - a. Polihalogenowanie metyloketonów warunkach zasadowych – reakcja haloformowa (Schemat 20), która pozwala przekształcić metyloketony w kwasy karboksylowe zawierające o jeden atom węgla mniej w cząsteczce.



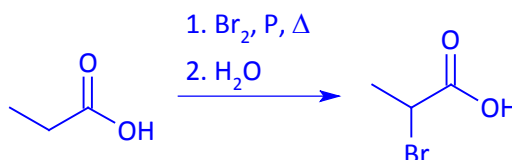
Schemat 20 Przykład reakcji haloformowej metyloketonów – pozwala ona otrzymać kwasy karboksylowe.

- b. Monohalogenowanie ketonów i aldehydów w warunkach kwaśnych (Schemat 21). Otrzymane α -bromowane związki karbonylowe mogą być czasem przekształcone w warunkach zasadowych w α,β -nienasycone związki karbonylowe.



Schemat 21 Przykłady reakcji monohalogenowania aldehydów i ketonów w warunkach kwaśnych – w niektórych przypadkach pozwala ona następnie w warunkach zasadowych przekształcić α -halogenowane związki karbonylowe w α,β -nienasycone związki karbonylowe.

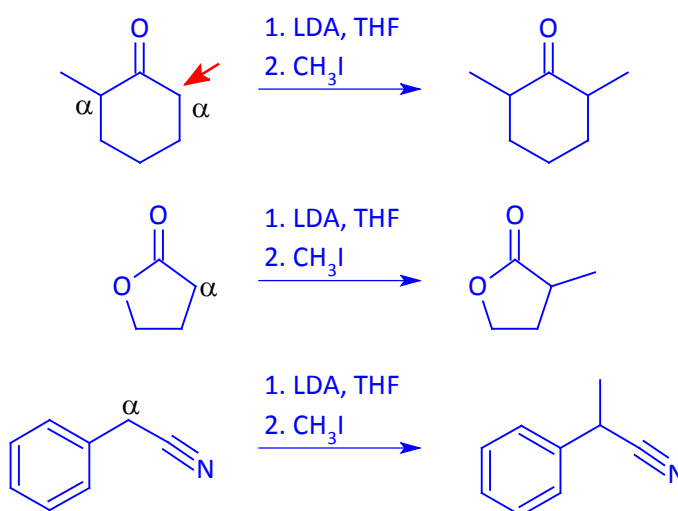
- c. Monohalogenowanie kwasów karboksylowych w warunkach kwaśnych (**Schemat 22**) – reakcja Hella-Volharda-Zielińskiego (HVZ).



Schemat 22 Przykład reakcji Hella-Volharda-Zielińskiego (HVZ) monohalogenowania kwasów karboksylowych w warunkach kwaśnych.

2. Alkilowanie

- a. Bezpośrednie alkilowanie jonów enolanowych (**Schemat 23**). Aby przeprowadzić bezpośrednie alkilowanie w pozycji α ketonów, estrów lub nityryli, należy użyć silnej zasady (LDA w THF)



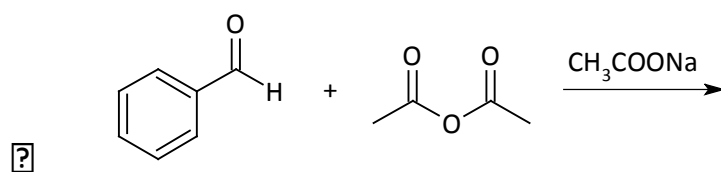
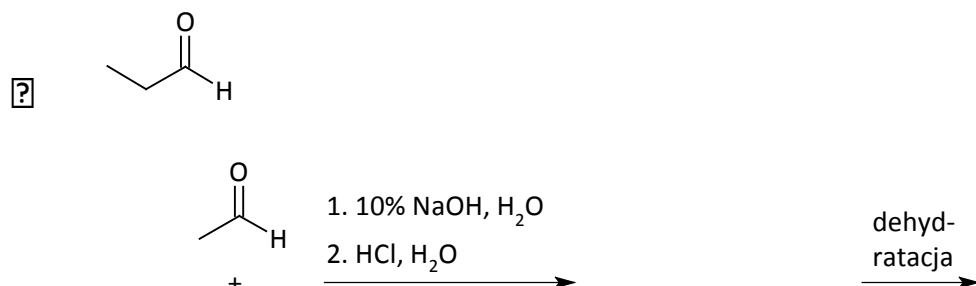
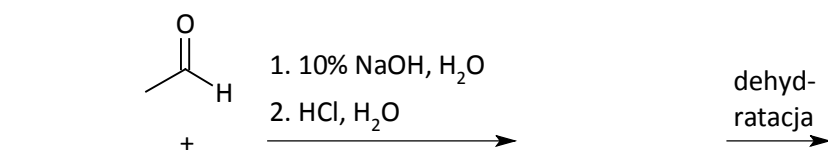
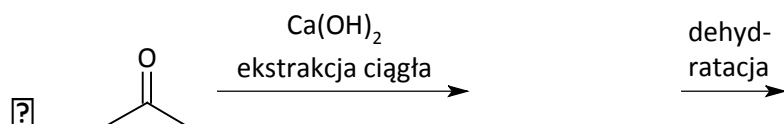
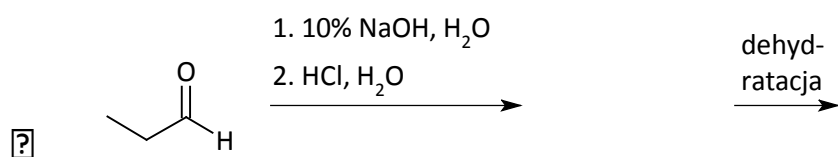
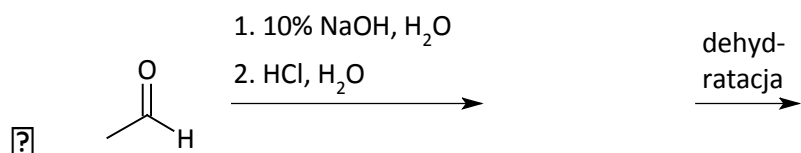
Schemat 23 Przykłady reakcji bezpośredniego alkilowania ketonów, estrów i nityryli.

Bezpośrednie alkilowanie aldehydów nie daje dobrych wyników z powodu zachodzącej samokondensacji. Ketony natomiast jest lepiej, łatwiej i wydajniej alkilować (lub acylować) w **reakcji enaminowej Storka**.

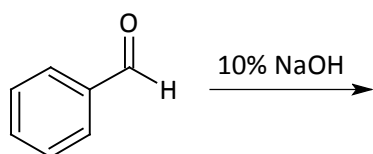
DODATEK

Poniżej są przedstawione zestawy schematów 25 reakcji opisanych w powyższych materiałach. W pierwszym zestawie brakuje produktów, a w drugim – substratów. Mogą Państwo własnoręcznie uzupełniać schematy reakcji i sprawdzić, czy dobrze opanowali Państwo materiał.

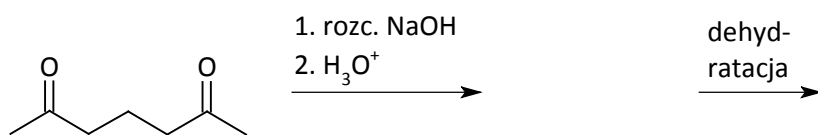
Zestaw 1



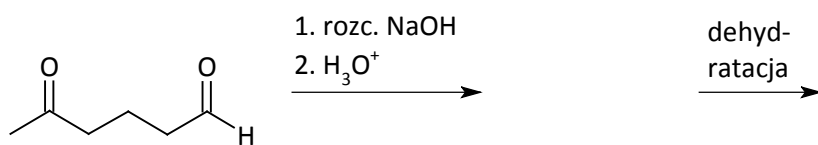
?



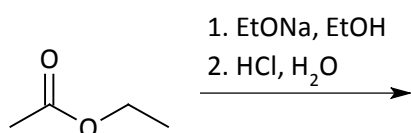
?



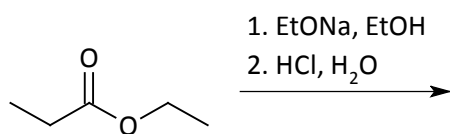
?



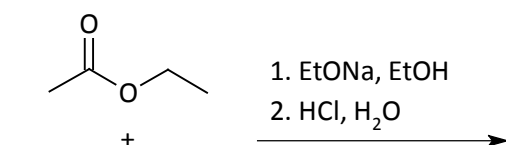
?



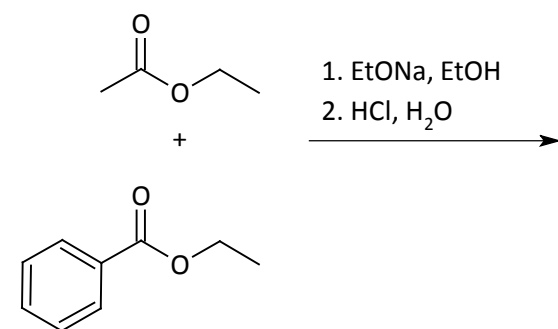
?

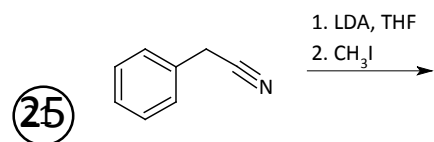
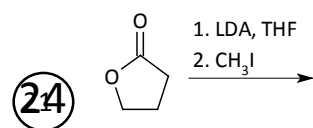
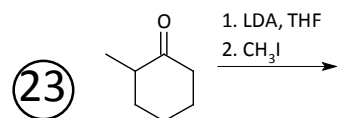
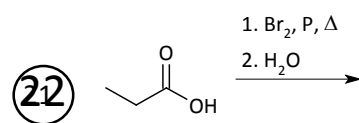
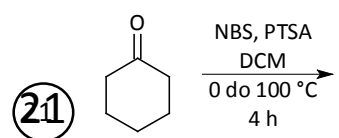
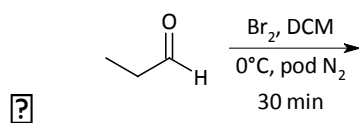
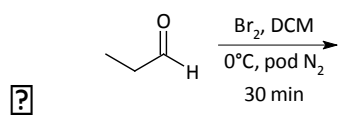
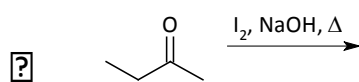
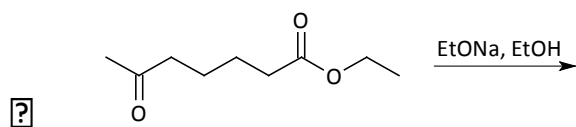
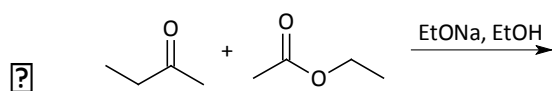
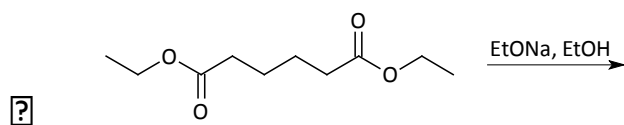
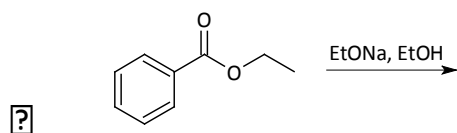


?



?

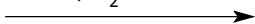




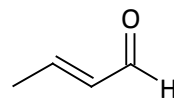
Zestaw 2

?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O

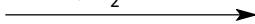


dehyd-
ratacja

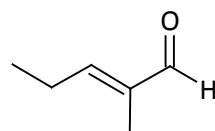
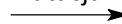


?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O

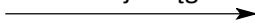


dehyd-
ratacja

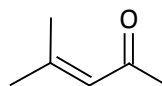


?

Ca(OH)₂
ekstrakcja ciągła

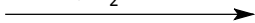


dehyd-
ratacja

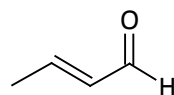
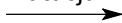


?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O



dehyd-
ratacja

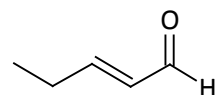


?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O

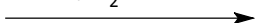


dehyd-
ratacja

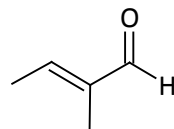
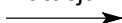


?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O

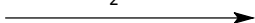


dehyd-
ratacja

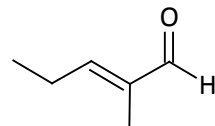


?

1. 10% NaOH, H₂O
2. HCl, H₂O



dehyd-
ratacja



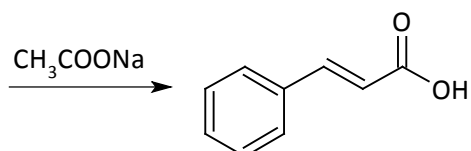
?



?



?



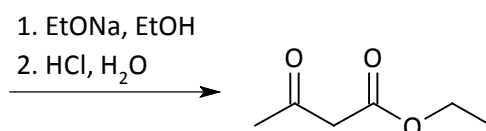
?



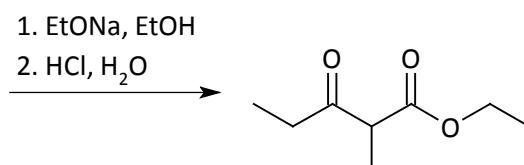
?



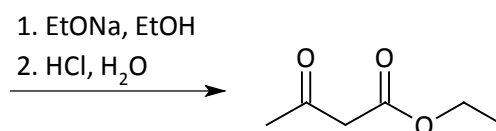
?



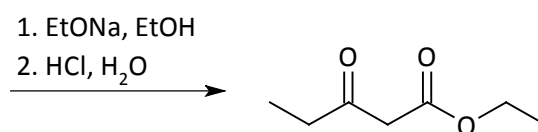
?



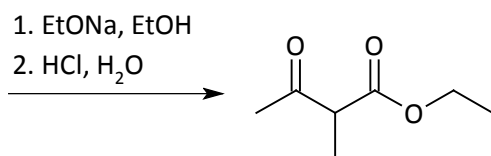
?



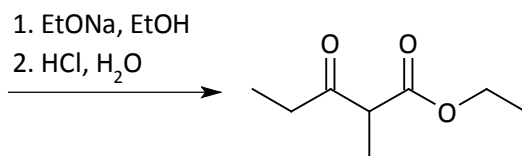
?



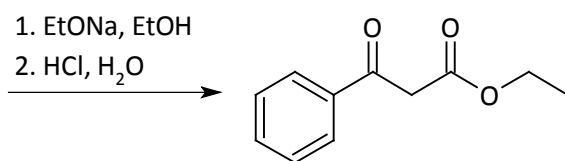
?



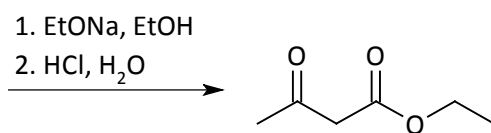
?



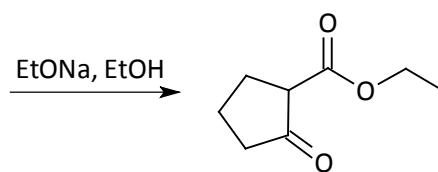
?



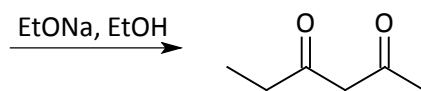
?



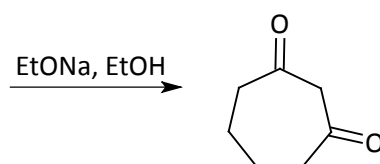
?



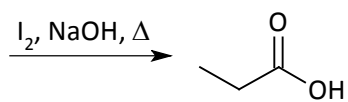
?



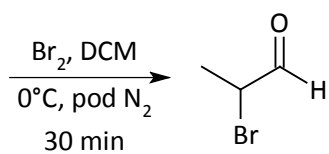
?



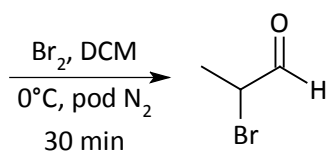
?



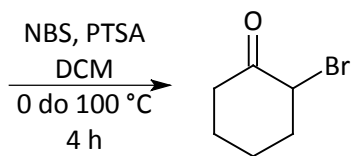
?



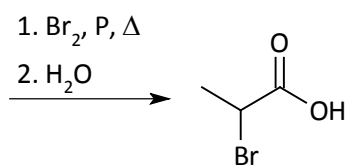
?



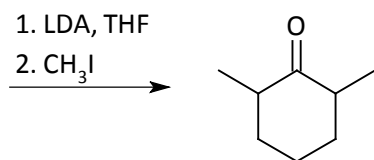
21



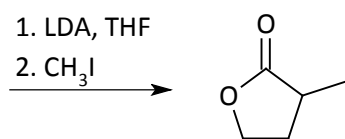
22



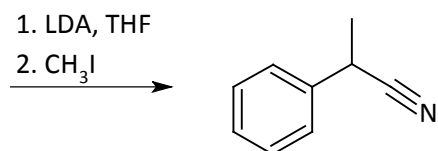
23



24



25



Dr Bartosz Trzewik