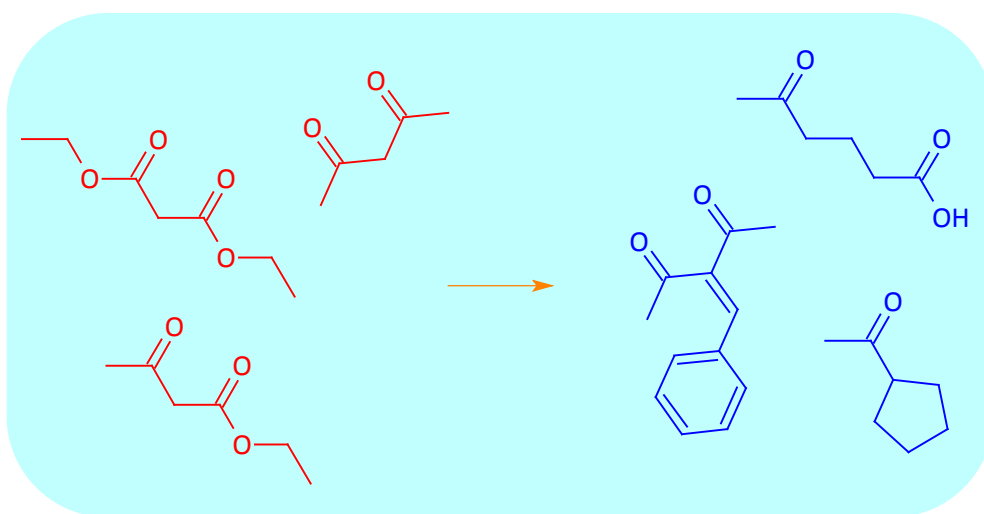


REAKCJE JONÓW ENOLANOWYCH

Część II

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



Dr Bartosz Trzewik
Kraków, 12 listopada 2013 r.

Spis treści części I i II

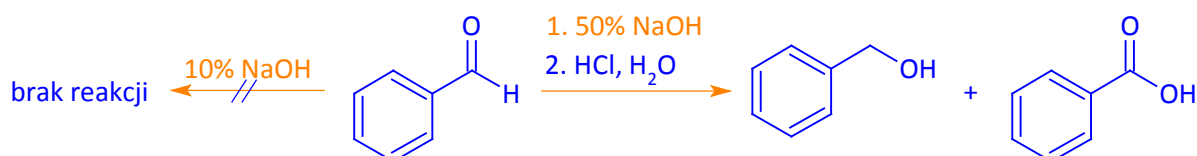
1. Kwasowość atomów wodoru α , jony enolanowe
2. Reakcje prostych jonów enolanowych
 - 2.1. Reakcja aldolowa
 - 2.1.1. *Aldehyd octowy* (jedyne substrat)
 - 2.1.2. *Aldehyd propionowy* (jedyne substrat), *aceton* (jedyne substrat)
 - 2.1.3. *Aldehyd octowy* i *aldehyd propionowy* – oba enolizują (krzyżowe 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* (jedyne substrat) – nie enolizuje
 - 2.1.6. *Heptano-2,6-dion* (jedyne substrat), *5-oksoheksanal* (jedyne substrat) – wewnątrzcząsteczkowe reakcje aldolowe
 - 2.1.7. Podsumowanie
 - 2.2. Kondensacja Claisena
 - 2.2.1. *Octan etylu* (jedyne substrat)
 - 2.2.2. *Propionian etylu* (jedyne 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* (jedyne substrat) – nie enolizuje
 - 2.2.6. *Adypinian dietylu* (jedyne substrat) – wewnątrzcząsteczkowa reakcja kondensacji Claisena (reakcja Diecmana)
 - 2.2.7. *Octan etylu* i *butan-2-on* oraz *5-oksoheksanian etylu* (jedyne substrat) – reakcje krzyżowe typu Claisena
 - 2.2.8. Podsumowanie
 - 2.3. Inne reakcje prostych jonów enolanowych/prostych enoli
3. Reakcja Cannizzaro
 - 3.1.1. *Aldehyd benzoesowy* (jedyne substrat)
 - 3.1.2. *Aldehyd benzoesowy* i *aldehyd mrówkowy* (krzyżowa reakcja Cannizzaro)
 - 3.1.3. *Glioksal* (jedyne substrat), *aldehyd ftalowy* (jedyne substrat) – wewnątrzcząsteczkowa reakcja Cannizzaro
4. Reakcje stabilizowanych jonów enolanowych
 - 4.1. Kondensacja Knövenagla
 - 4.1.1. *Kwas malonowy* i *aldehyd benzoesowy*, *kwas malonowy* i *heksanal*
 - 4.1.2. *Malonian dietylu* i *aldehyd benzoesowy*, *malonian dietylu* i *heksanal*
 - 4.1.3. Inne przykłady reakcji kondensacji Knövenagla
 - 4.2. Alkilowanie stabilizowanych jonów enolanowych
 - 4.2.1. *Reakcja enaminowa Storka*
 - 4.2.2. *Monoalkilowanie i dialkilowanie 1,3-diketonów*
 - 4.2.3. *Monoalkilowanie i dialkilowanie diestrów kwasu malonowego*. Hydroliza i dekarboksylacja produktów: otrzymywanie mono- i dialkilowanych pochodnych kwasu octowego.
 - 4.2.4. *Monoalkilowanie i dialkilowanie β -ketoestrów*. Hydroliza i dekarboksylacja produktów: otrzymywanie mono- i dialkilowanych pochodnych acetonu i acetofenonu.
 - 4.3. Reakcje Michaela stabilizowanych jonów enolanowych
5. Możliwe dalsze losy cząsteczek otrzymanych w reakcjach opisanych w Rozdziałach 1–4

3. Reakcja Cannizzaro

Cząsteczki aldehydów i ketonów, *nieposiadające* atomów wodoru α (takie jak aldehyd mrówkowy, aldehyd benzoesowy, aldehyd fталowy i glioksal), pod wpływem działania rozcieńczonej zasady (np. 10% NaOH w H_2O) *nie ulegają żadnej reakcji*, bowiem nie mogą tworzyć jonów enolanowych. Jednak w obecności stężonej zasady (np. 50% NaOH w H_2O) ulegają one *reakcji Cannizzaro*, która prowadzi do równomolowej mieszaniny alkoholu i kwasu karboksylowego. Reakcja Cannizzaro jest nieodwracalna.

3.1.1. Aldehyd benzoesowy (jedyń substrat)

Reakcja Cannizzaro aldehydu benzoesowego prowadzi do uzyskania równomolowej mieszaniny alkoholu benzylowego i kwasu benzoesowego (Schemat 24):



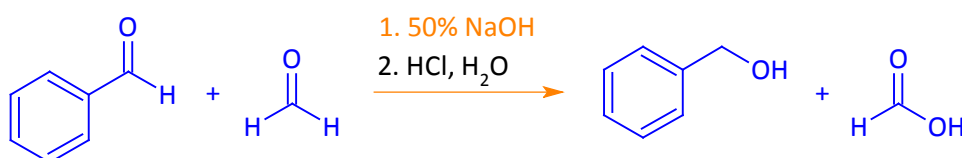
Schemat 24 Schemat reakcji Cannizzaro na przykładzie aldehydu benzoesowego

Reakcja Cannizzaro jest reakcją dysproporcjonowania: połowa substratu ulega utlenieniu, a połowa redukcji.

UWAGA: Aldehydy zawierające atomy wodoru *niezależnie* od stężenia zasady ulegają reakcji aldolowej (Rozdział 2.1)!

3.1.2. Aldehyd benzoesowy i aldehyd mrówkowy (krzyżowa reakcja Cannizzaro)

Wydaje się, że reakcja Cannizzaro mieszaniny dwóch aldehydów nieposiadających atomów wodoru α powinna prowadzić do powstania mieszaniny *czterech* produktów: dwóch alkoholi i dwóch kwasów, i tak na ogół się dzieje. Jednak aldehyd mrówkowy wykazuje znacznie większą dążność do utleniania się w warunkach reakcji Cannizzaro niż inne aldehydy i dlatego może zostać użyty do redukcji innego aldehydu w *krzyżowej reakcji Cannizzaro* (Schemat 25):

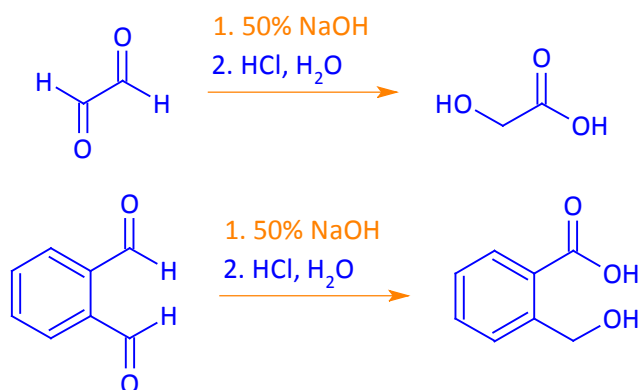


Schemat 25 Schemat krzyżowej reakcji Cannizzaro aldehydu benzoesowego i aldehydu mrówkowego

W powyższym przykładzie do kwasu utlenia się *tylko* aldehyd mrówkowy, a redukuje do alkoholu – *tylko* aldehyd benzoesowy.

3.1.3. Glioksal (jedyń substrat), aldehyd fталowy (jedyń substrat) – wewnątrzcząsteczkowa reakcja Cannizzaro

Dialdehydy niezawierające atomów wodoru α , takie jak glioksal i aldehyd fталowy, ulegają *wewnątrzcząsteczkowej reakcji Cannizzaro*, dając z dobrą wydajnością odpowiednie hydroksykwasy (Schemat 26):



Schemat 26 Schemat wewnętrzcząstkowych reakcji Cannizzaro: glioksalu i aldehydu fталowego

Zaletą **wewnętrzcząstkowej reakcji Cannizzaro** jest wprowadzenie dwóch grup funkcyjnych do cząsteczki w jednym etapie.

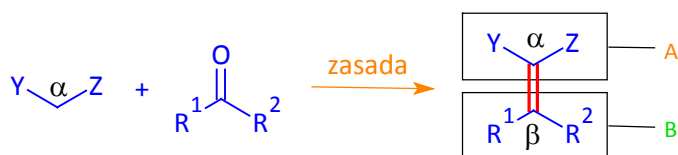
4. Reakcje stabilizowanych jonów enolanowych

Stabilizowane jony enolanowe, powstające z cząsteczek typu $Y-CH_2-Z$, gdzie $Y, Z = \text{EWG}$ (np. CHO, COR, COOH, COOR, CN, NO₂) (patrz Rozdział 1, **Rysunek 3**), ze względu na łatwość tworzenia się połączonej wystarczającą reaktywnością są reagentami niezmiernie użytecznymi w syntezie organicznej, tym bardziej, że grupę CN, COOH lub COOR można po reakcji łatwo usunąć.

Omówimy trzy typy reakcji, którym ulegają stabilizowane jony enolanowe: reakcję Knövenagla (Rozdział 4.1), alkilowanie jonów enolanowych (Rozdział 4.2) oraz reakcje addycji Michaela jonów enolanowych (Rozdział 4.3).

4.1. Kondensacja Knövenagla

Stabilizowane jony enolanowe powstające z cząsteczek typu $Y-CH_2-Z$, gdzie $Y, Z = \text{EWG}$ reagują z aldehydami (dużo rzadziej z ketonami), najczęściej *nieposiadającymi* atomów wodoru α , dając produkty kondensacji Knövenagla (Schemat 27):

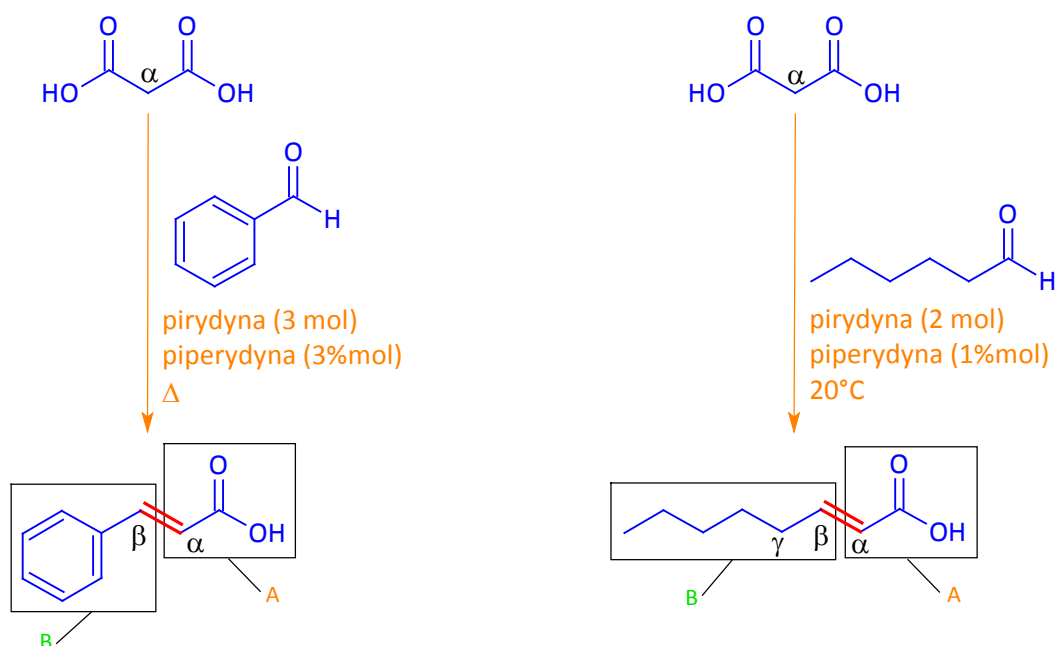


Schemat 27 Ogólny zapis reakcji kondensacji Knövenagla. Wiązanie podwójne tworzy się najczęściej pomiędzy atomami α i β produktu

Fragment A pochodzi z cząsteczki związku $Y-CH_2-Z$, zaś **fragment B** z cząsteczki związku karbonylowego, a nowe wiązanie $=$ jest zaznaczone **na czerwono**. Najczęściej tworzy się ono pomiędzy atomami α i β cząsteczki produktu.

4.1.1. Kwas malonowy i aldehyd benzoesowy, kwas malonowy i heksanal

Klasycznymi warunkami reakcji **kondensacji Knövenagla** prowadzonej na kwasie malonowym $HOOC-CH_2-COOH$ jest rozpuszczenie substratów w **pirydynie (w kilkukrotnym nadmiarze molowym)** i dodanie katalitycznej (**kilka % molowych**) ilości **pirymidyny** (Schemat 28):



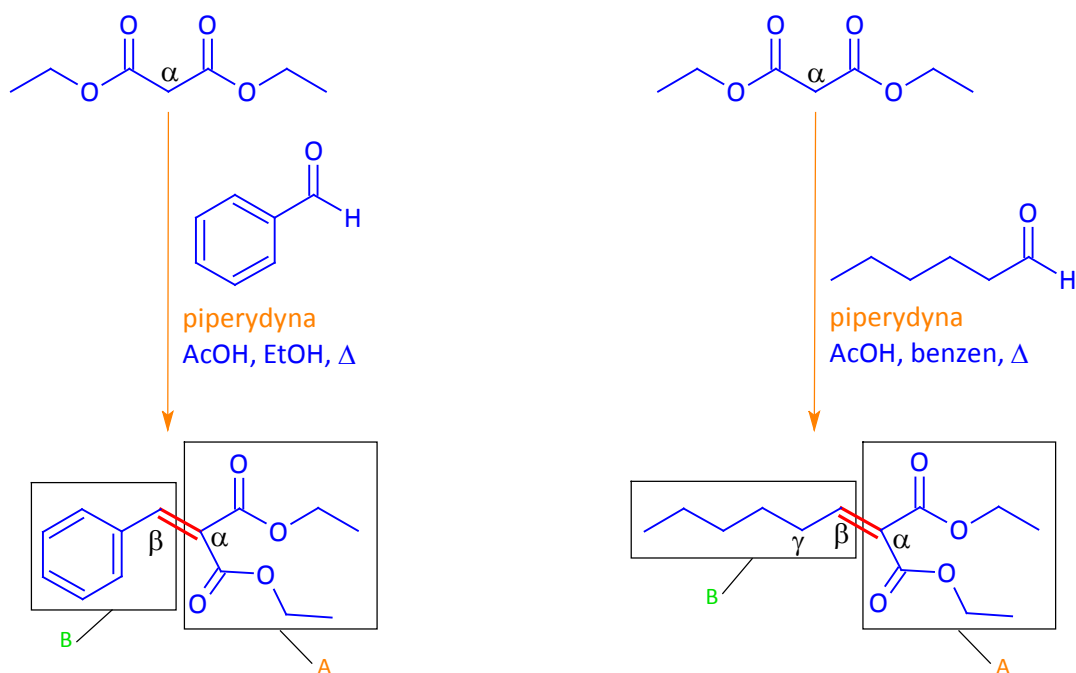
Schemat 28 Schematy reakcji kondensacji Knövenagla kwasu malonowego z aldehydami: nieposiadającym oraz posiadającym atomy wodoru α

W tych warunkach pomiędzy atomem grupy CH₂ związku Y-CH₂-Z oraz karbonylowym atomem węgla aldehydu lub ketonu tworzy się wiązanie podwójne (oznaczone = na Schemacie 28), a ponadto jedna grupa COOH ulega *dekarboksylacji* i nie pojawia się w strukturze produktu. W efekcie z cząsteczki kwasu malonowego pozostaje jedynie fragment CH₂-COOH (**fragment A**) – znajdź podobieństwa i różnice w przebiegu reakcji i strukturze produktu na Schematach 28 oraz 8 i 9. Podobną dekarboksylację (po hydrolizie) można przeprowadzić również po (di)alkilowaniu lub reakcji Michaela estrów malonowych lub β-ketoestrów – patrz Rozdziały 4.2.3, 4.2.4 i 4.3 (Schematy 34–39).

UWAGA: W reakcjach prowadzonych z aldehydami lub ketonami posiadającymi atomy wodoru α (na przykład heksanalem) oprócz produktu z wiązaniem podwójnym pomiędzy atomami α i β może również powstać produkt uboczny z wiązaniem podwójnym pomiędzy atomami β i γ.

4.1.2. Malonian dietylu i aldehyd benzoesowy, malonian dietylu i heksanal

Inną cząsteczką typu Y-CH₂-Z mogącą brać udział w reakcji kondensacji Knövenagla jest malonian dietylu EtOOC-CH₂-COOEt. W zmienionych w stosunku do reakcji z kwasem malonowym warunkach daje on również produkty kondensacji (Schemat 29):



Schemat 29 Schematy reakcji kondensacji Knoevenagla malonianu dietylu z aldehydami: nieposiadającym oraz posiadającym atomy wodoru α

W produktach reakcji przedstawionych na **Schemacie 29** pozostają *obie* grupy estrowe przeciwieństwie do reakcji z kwasem malonowym (**Schemat 28**). Grupy estrowe można jednakże razie potrzeby poddać hydrolizie i usunąć jedną z nich przez dekarboksylację – porównaj przykłady na **Schematach 34–39**.

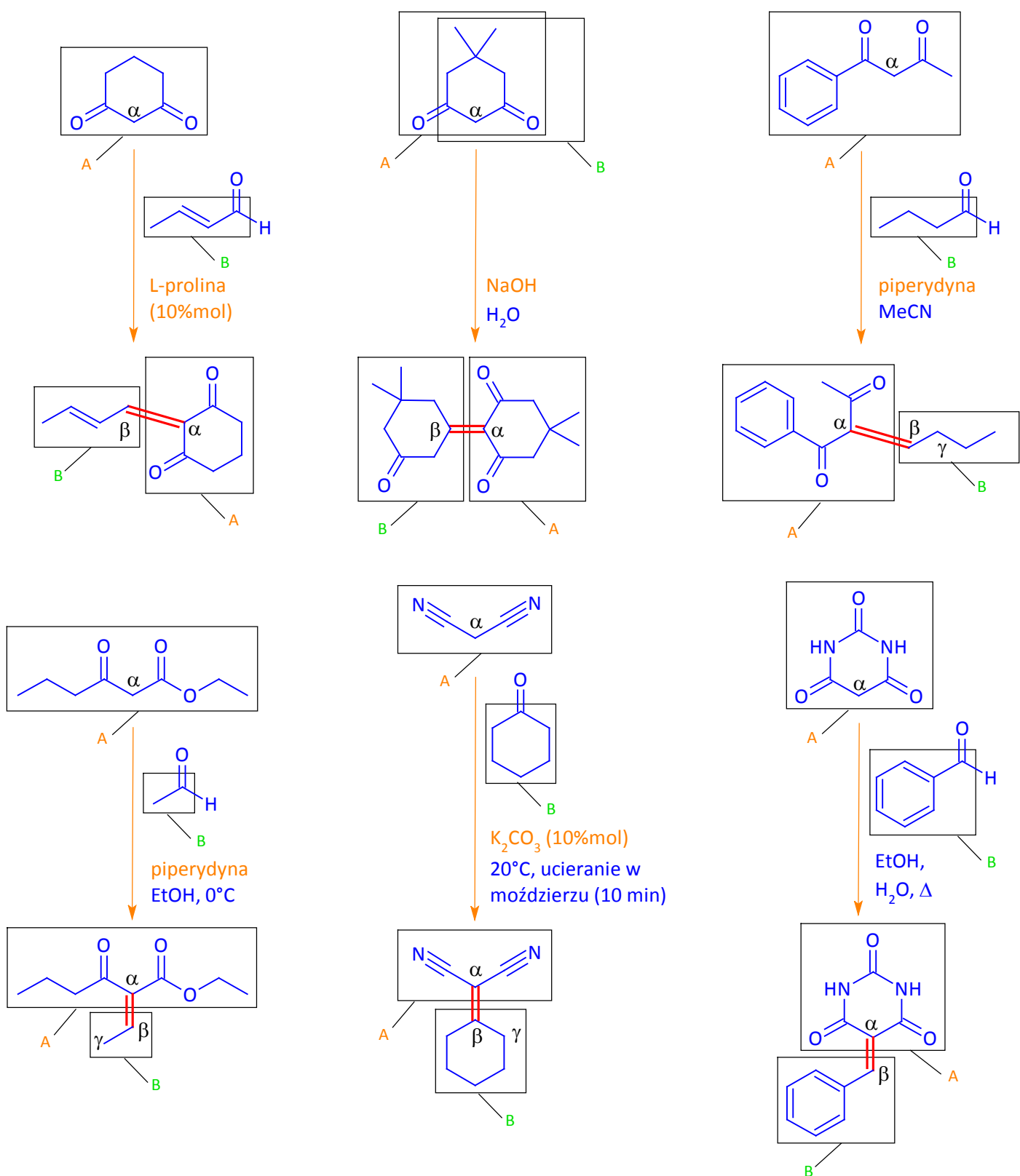
W przypadku reakcji ze związkami karbonyłowymi posiadającymi w cząsteczkach atomy wodoru α wiązanie podwójne może również tworzyć się pomiędzy atomami węgla β i γ , co może prowadzić do mieszaniny produktów.

4.1.3. Inne przykłady reakcji kondensacji Knoevenagla

Znają już Państwo reakcje, które dostarczają nam niektórych cząsteczek typu $Y-CH_2-Z$: w krzyżowych reakcjach typu Claisena estrów i ketonów można otrzymać *1,3-diketony* (**Schemat 19**), a kondensacje Claisena estrów dostarczają *β -ketoestry* (**Schematy 12–16 i 18**). Związki takie również mogą być w dalszych etapach syntezy wykorzystywane do reakcji Knoevenagla.

Na **Schemacie 30** przedstawiono przykłady reakcji Knoevenagla 1,3-diketonów, β -ketoestru, malononitrylu oraz kwasu barbiturowego z aldehydami i ketonami. Proszę zwrócić uwagę, że reakcja 5,5-dimetylocykloheksano-1,3-dionu jest *samokondensacją*: jedna cząsteczka zachowuje się jak cząsteczka $Y-CH_2-Z$, a druga jak związek karbonylowy.

Fragmenty pochodzące od cząsteczki typu $Y-CH_2-Z$ tworzącej jony enolanowe zostały jak na poprzednich schematach oznaczone jako **fragmenty A**, zaś fragmenty pochodzące od reagenta karbonylowego jako **fragmenty B**.



Schemat 30 Przykłady reakcji kondensacji Knoevenagla różnych związków typu Y-CH₂-Z z aldehydami i ketonami

Na podstawie reakcji przedstawionych na **Schemacie 30** można zorientować się, że istnieje ogromna ilość kombinacji reagentów, dających produkty reakcji Knoevenagla. W każdym jednak przypadku jeden z substratów musi mieć strukturę typu Y-CH₂-Y, a drugi musi zawierać w swoich cząsteczkach grupę karbonylową. Również stosowane spektrum zasad katalizujących reakcję, rozpuszczalników i

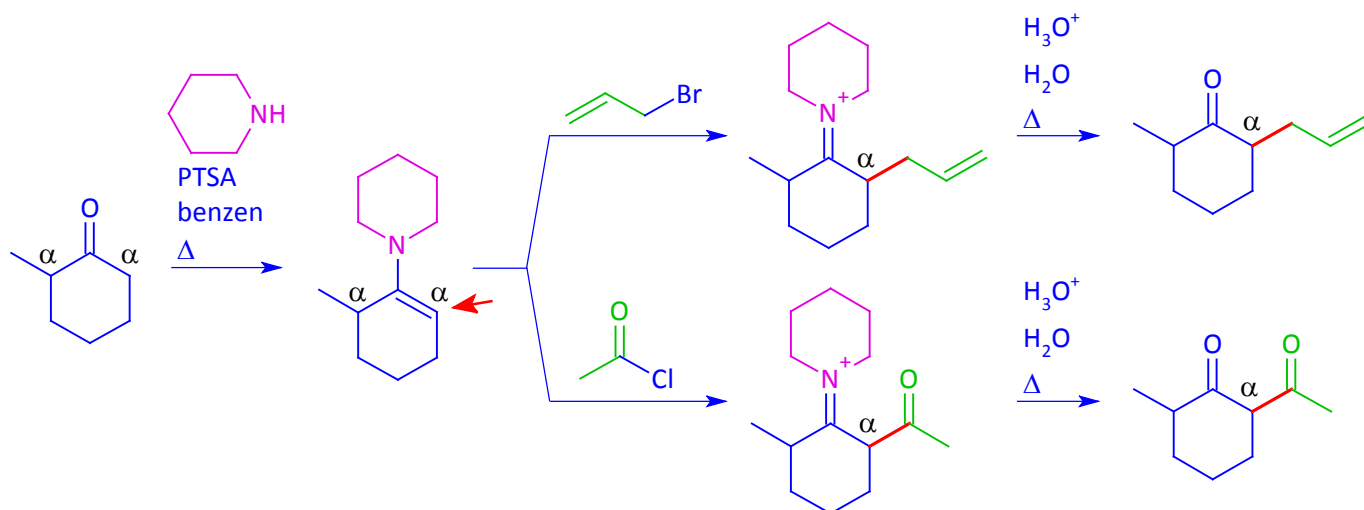
warunków jest bardzo szerokie. Czasem wystarczą zasady tak słabe jak prolina lub K_2CO_3 (przykładowe reakcje cykloheksano-1,3-dionu), reakcja może również zachodzić w ogóle bez katalizatora (przykładowa reakcja kwasu barbiturowego). Wśród podanych przykładów znajdują się również reakcja spełniająca założenia *zielonej chemii*.

4.2. Alkilowaniestabilizowanych jonów enolanowych

Dotychczas omówiliśmy trzy typy reakcji jonów enolanowych: reakcję aldolową (Rozdział 2.1), kondensację Claisena (Rozdział 2.2) oraz kondensację Knövenagla (Rozdział 4.1). Jony enolanowe, jako nukleofile, mogą ulegać również reakcjom alkirowania i acylowania. Chociaż bezpośrednie alkirowanie prostych jonów enolanowych jest możliwe (patrz Rozdział 2.3, Schemat 23) to do ich alkirowania i acylowania lepiej posłużyć się [reakcją enaminową Storka](#).

4.2.1. Reakcja enaminowa Storka

No dobrze, to już było na II roku, ale przedstawiam schematy przykładowych [reakcji enaminowych Storka](#) na Schemacie 31:



Schemat 31 Przykład reakcji enaminowych Storka przeprowadzonych na 2-metylocykloheksanonie z wykorzystaniem piperidyny

Kiedy keton potraktuje się aminą drugorzędową (do reakcji enaminowej Storka używa się najczęściej piperidyny – jak na Schemacie 31, pirolidyny lub morfoliny) w obecności katalizatora kwaśnego (np. kwasu *p*-toluenosulfonowego czyli PTSA) tworzy się odpowiednia enamina. Użycie niepolarnego rozpuszczalnika, na przykład benzenu, ułatwia usunięcie wydzielającej się w reakcji wody przy pomocy nasadki Deana-Starka.

Powstałą enaminę można potraktować reaktywnym halogenkiem alkiowym (najlepsze efekty dają halogenki alilowe, benzylowe i propargilowe) lub halogenkiem acylowym: podstawienie następuje *po mniej podstawionej stronie* enaminy. Hydroliza powstałej soli iminiowej zachodzi bardzo łatwo w warunkach kwaśnych (podobnie jak w ostatnim etapie reakcji Vilsmeiera-Haacka!), a wynikiem netto całej reakcji jest α-podstawiony keton.

Enamina wytworzona w reakcji enaminowej Storka może również reagować z *akceptorami Michaela* – patrz Rozdział 4.3.

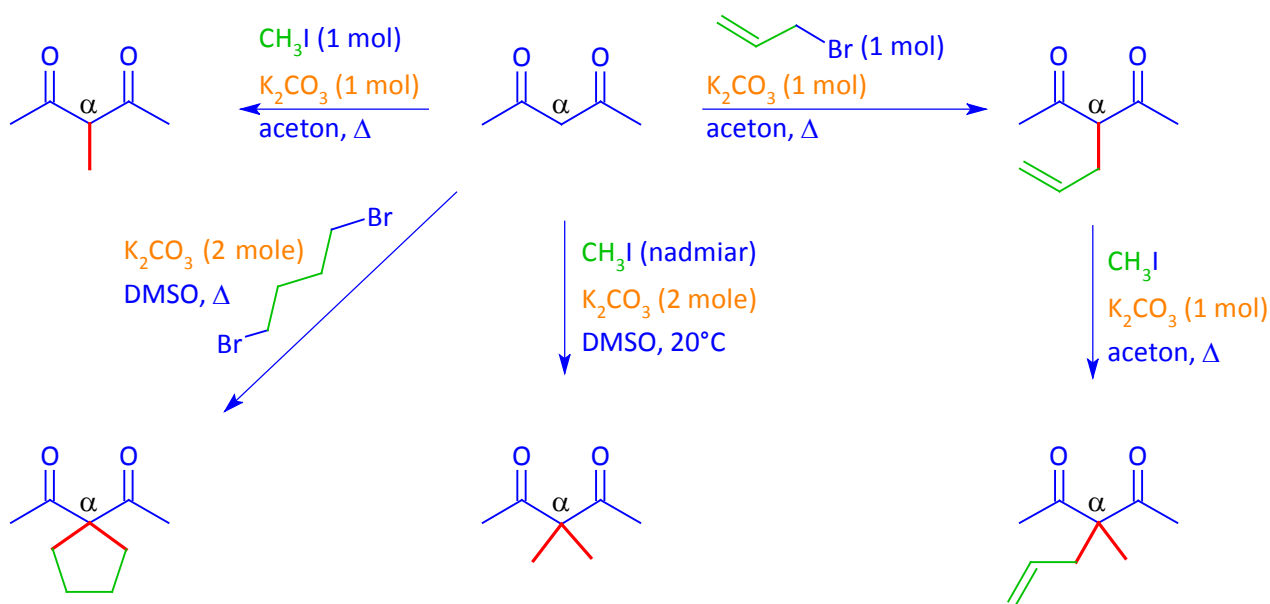
4.2.2. Monoalkilowanie i dialkilowanie 1,3-diketonów

Zamiast używać do reakcji mono- i dialkilowania prostych jonów enolanowych często lepiej posłużyć się **stabilizowanymi jonami enolanowymi**, otrzymanych z cząsteczek typu $Y-CH_2-Z$. Do wygenerowania jonu enolanowego wystarczy w tym przypadku stosunkowo słaba zasada, poczynając od K_2CO_3 w przypadku 1,3-diketonów o $pK_a \approx 9-10$, a kończąc na $EtONa$ w EtOH dla β -ketoestrów ($pK_a \approx 11$) i diestrów kwasu malonowego ($pK_a \approx 16$) – porównaj **Rysunek 3**.

Potraktowanie tak utworzonych anionów enolanowych odpowiednimi halogenkami alkilowymi (1° , benzyłowymi, allylowymi lub propargilowymi) prowadzi do mono- lub dipodstawienia w pozycji α . Ponieważ mamy do dyspozycji dwa kwaśne atomy wodoru α , możliwe jest:

1. Monoalkilowanie w pozycji α
2. Symetryczne dialkilowanie w pozycji α
3. Niesymetryczne dialkilowanie w pozycji α
4. Dialkilowanie dihalogenkiem w pozycji α z utworzeniem pierścienia.

Wszystkie te możliwości na przykładzie alkilowania acetyloacetonu są przedstawione na **Schemacie 32**. Tworzące się w pozycji α nowe wiązania są zaznaczone —.



Schemat 32 Przykładowe schematy reakcji monoalkilowania, symetrycznego i niesymetrycznego dialkilowania oraz dialkilowania z utworzeniem pierścienia możliwe do przeprowadzenia na acetyloacetonie

Manewrując ilością odczynnika alkilującego (1 mol lub nadmiar) i zasady (1 lub 2 mole) i ewentualnie rozpuszczalnikiem i temperaturą jesteśmy w stanie doprowadzić do *mono-* lub *dialkilowania* w pozycji α (na przykład grupą lub grupami metylowymi).

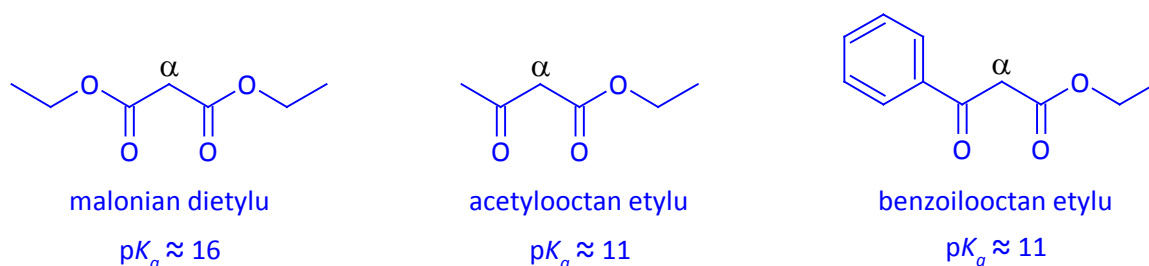
Jeśli przeprowadzimy *monoalkilowanie*, na przykład grupa allylową, możemy (nawet w tym samym naczyniu) przeprowadzić dalsze *alkilowanie* inną grupą, na przykład metylową – wynikiem jest *niesymetryczne dialkilowanie* w pozycji α .

W końcu możemy użyć dihalogenku alkilowego: prowadzi to do *dialkilowania z utworzeniem pierścienia*.

UWAGA: Często przy rysowaniu wzorów produktów monoalkilowania lub dialkilowania związków typu $Y-CH_2-Z$ w pozycji α zapominają Państwo, że atom węgla w pozycji α pochodzi z substratu! Często go Państwo gubią we wzorach, czego efektem jest niepotrzebna strata punktów na colloquium. Szczególną uwagę na liczbę atomów węgla pochodzących z $Y-CH_2-Z$ oraz dihalogenku należy zwrócić podczas zapisywania reakcji dialkilowania z utworzeniem pierścienia – w przykładzie przedstawionym na [Schemacie 32](#) z utworzeniem pierścienia pięciocłonowego – cztery atomy węgla pochodzą z dihalogenku, a jeden z acetyloacetonu!

4.2.3. Monoalkilowanie i dialkilowanie diestrów kwasu malonowego. Hydroliza i dekarboksylacja produktów: otrzymywanie mono- i dialkilowanych pochodnych kwasu octowego

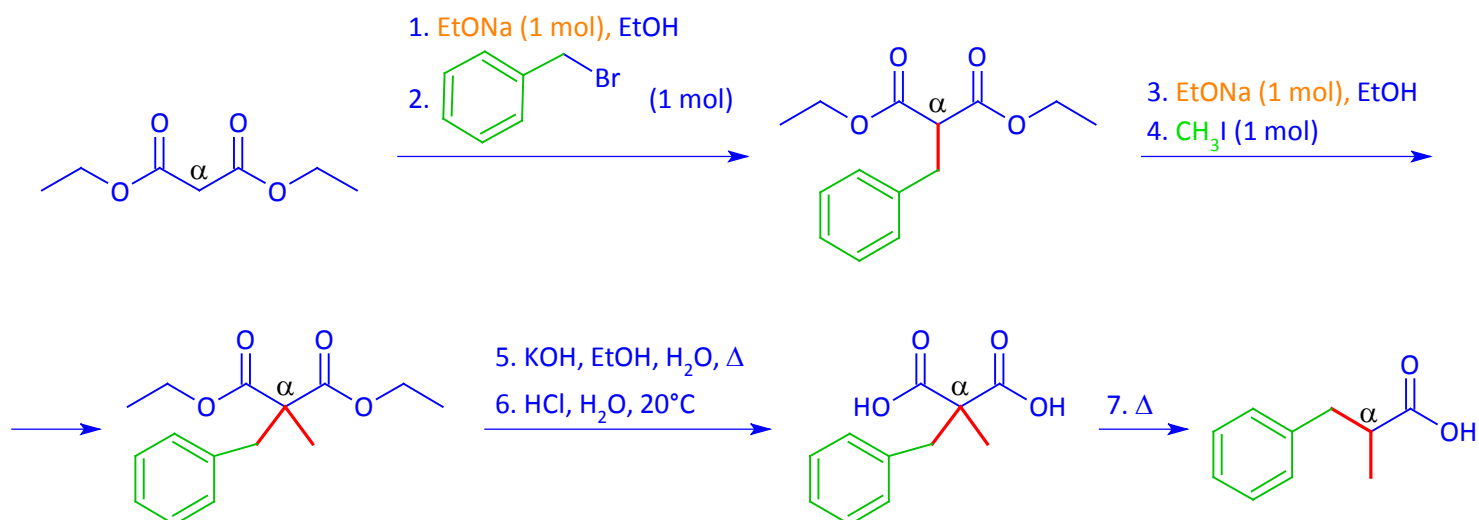
W syntezie organicznej od 1,3-diketonów jeszcze bardziej użyteczne są diestry kwasu malonowego (np. malonian dietylu) oraz β -ketoestry (np. acetylo- lub benzoilooctan etylu). Ich struktury z zaznaczonymi atomami węgla α , na których zachodzi alkilowanie, oraz pK_a atomów wodoru α są przypomniane na [Schemacie 33](#):



Schemat 33 Przypomnienie struktur malonianu dietylu, acetylooctanu etylu i benzoilooctanu etylu oraz wartości pK_a ich atomów wodoru α

Obecność jednej (w β -ketoestrach) lub dwóch (w diestrach kwasu malonowego) grup estrowych przy atomie węgla α powoduje obniżenie kwasowości atomów wodoru α w porównaniu z acetyloacetonem ($pK_a \approx 9$). Z tego powodu do wygenerowania jonów enolanowych i przebiegu reakcji alkilowania używa się zwykle silniejszej zasady, na przykład **EtONa** w EtOH.

Idea reakcji mono- i dialkilowania diestrów kwasu malonowego oraz β -ketoestrów jest identyczna jak w przypadku acetyloacetonu (Rozdział 4.2.2, [Schemat 32](#)) – oprócz użycia innej zasady i rozpuszczalnika. Mono- i dialkilowanie również zachodzi na atomie węgla α pomiędzy grupami karbonyłowymi – inne są tylko podstawniki Y i Z. Z tego powodu nie ma w tym miejscu potrzeby rysowania schematów wszystkich reakcji. Ograniczymy się do dokładniejszej analizy tylko jednej z nich: niesymetrycznego dialkilowania malonianu dietylu ([Schemat 34](#)), oraz dialkilowania dihalogankiem, prowadzącym do zamknięcia pierścienia ([Schemat 35](#)):



Schemat 34 Schemat reakcji niesymetrycznego dialkylowania malonianu dietylu, prowadzącej do niesymetrycznej dialkilopochodnej kwasu octowego. Wszystkie produktu pośrednie tego ciągu reakcji da się wyodrębnić

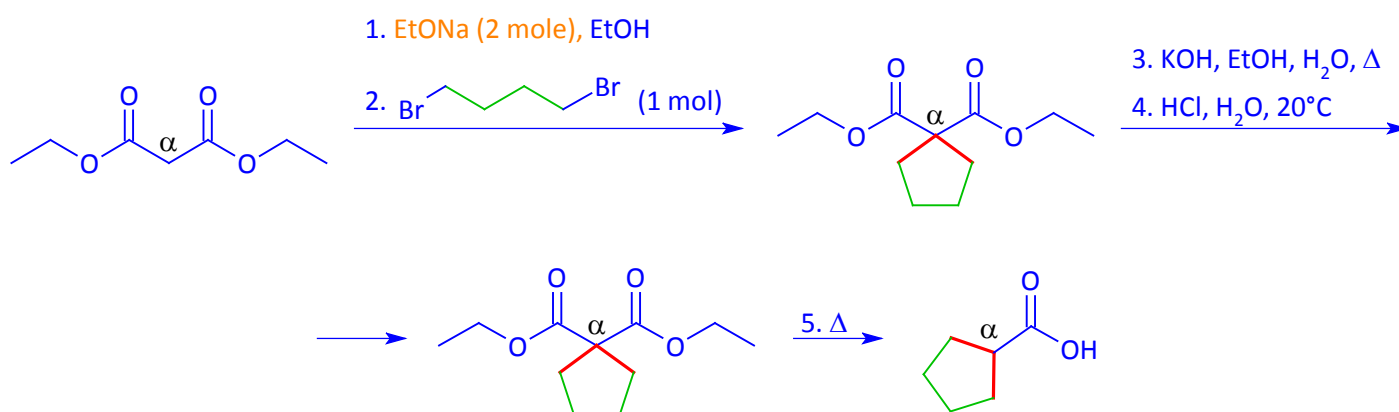
Wszystkie produkty pośrednie reakcji alkilowania pochodnych kwasu malonowego da się wyodrębnić i na ogół czyni się to przed kolejnymi etapami reakcji (produkty pośrednie można również poddać innym przemianom – patrz Rozdział 5). Fragmenty pochodzące od malonianu dietylu zaznaczono **na niebiesko**, te pochodzące od halogenków alkilowych **na zielono**, zaś nowe wiązania — **na czerwono**.

Etapy 1. i 2. oraz etapy 3. i 4. są analogiczne i prowadzą do kolejnych alkilowań pozycji α cząsteczki estru malonowego.

Etapy 5. i 6. to nieodwracalna hydroliza otrzymanego α, α -dialkiloestru w warunkach zasadowych połączona z wydzielaniem po zakwaszeniu α, α -dialkiloalanu kwasu malonowego.

Etap 7. to dekarboksylacja jednej z grup COOH α, α -dialkiloalanu kwasu malonowego z ostatecznym otrzymaniem α, α -dialkiloalanu kwasu octowego.

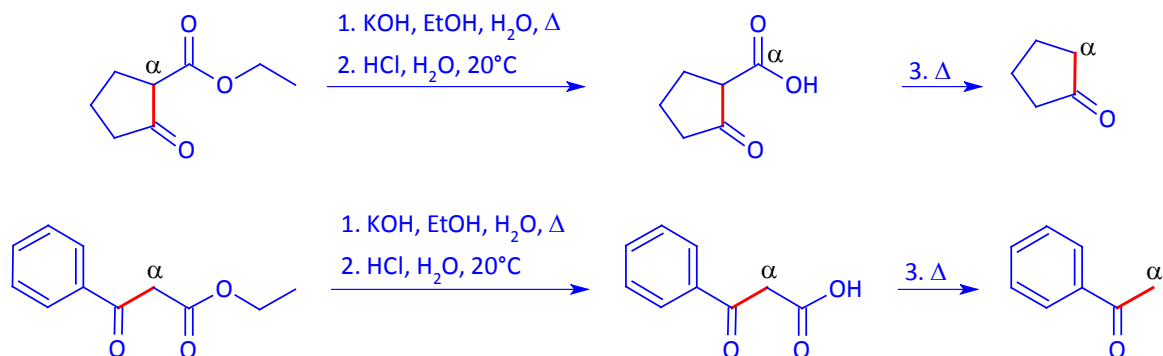
Dialkylowanie może być również przeprowadzone z użyciem dihalogenku. Na **Schemacie 35** zapisano ciąg reakcji prowadzących od malonianu dietylu do kwasu cyklopentanokarboksylowego:



Schemat 35 Schemat reakcji dialkylowania malonianu dietylu dihalogenkiem alkilowym, prowadzącej do kwasu cykloalkilokarboksylowego.

Podobnie jak na **Schemacie 34** fragmenty pochodzące od malonianu dietylu zaznaczono **na niebiesko**, te pochodzące od halogenków alkilowych **na zielono**, zaś nowe wiązania — **na czerwono**.

UWAGA: Termiczna dekarboksylacja grupy COOH (co prowadzi do jej usunięcia z cząsteczki) położonej przy *tym samym* atomie węgla co inna grupa COOH (lub ketonowa COR) jest zjawiskiem ogólnym. Proszę wrócić do [Schematu 18](#), przedstawiającego [reakcję Dieckmanna](#). Otrzymany w jej wyniku związek również może po hydrolizie ulec termicznej dekarboksylacji, dając cykliczny keton. Podobna hydroliza i dekarboksylacja produktu kondensacji Claisena octanu etylu i benzoesu etylu ([Schemat 16](#)) prowadzi do acetofenonu ([Schemat 36](#)):

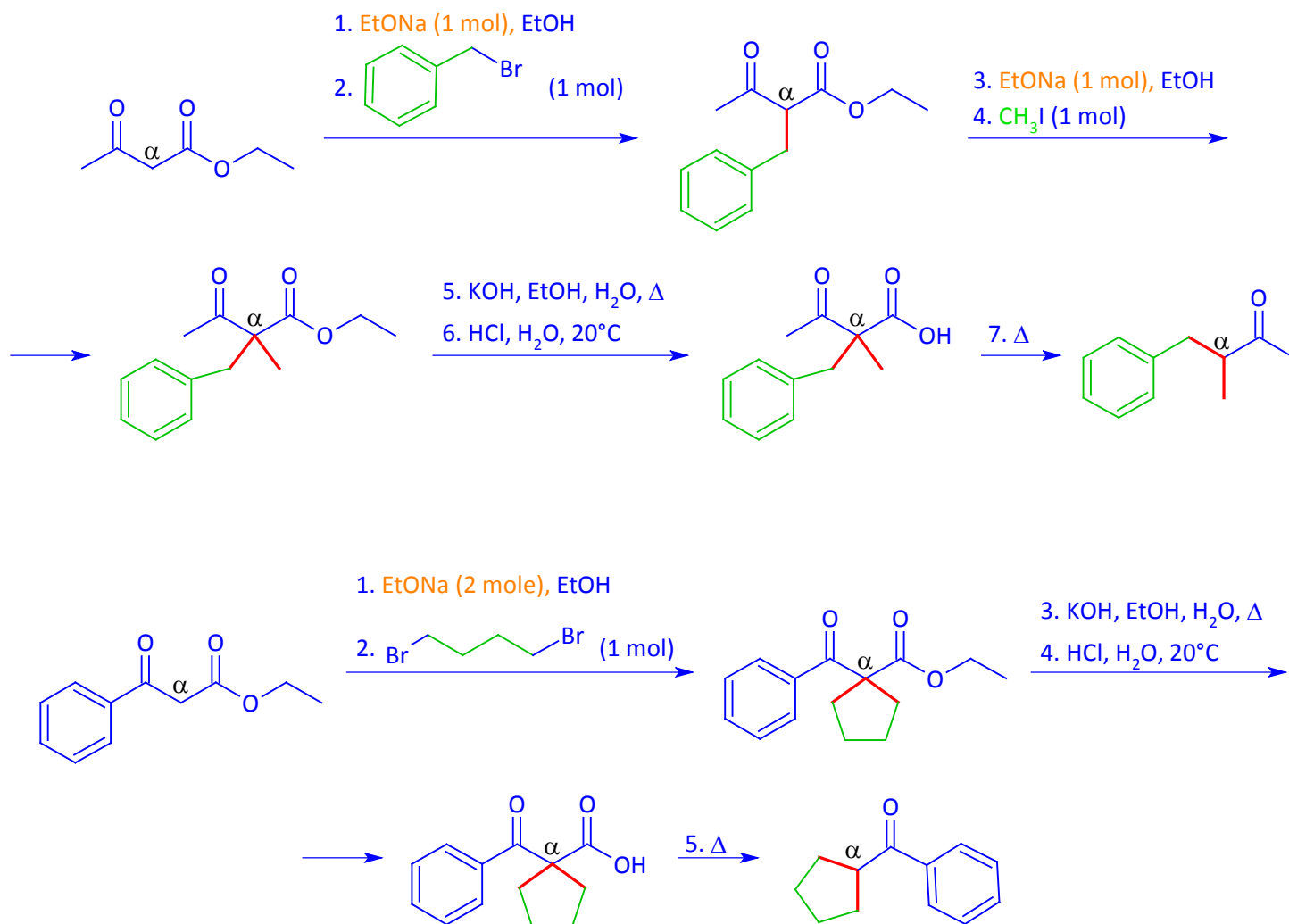


[Schemat 36](#) Hydroliza i dekarboksylacja produktów reakcji kondensacji Claisena prowadzi do ketonów

Reakcja kondensacji Claisena (między- bądź wewnątrzcząsteczkowa) może, jak widać, służyć pośrednio również do otrzymywania łańcuchowych lub cyklicznych ketonów.

4.2.4. Monoalkilowanie i dialkilowanie β-ketoestrów. Hydroliza i dekarboksylacja produktów: otrzymywanie mono- i dialkilowanych pochodnych acetonu i acetofenonu.

Reakcje podobne do mono- i dialkilowania estrów malonowych, opisane w Rozdziale 4.2.3 możemy również przeprowadzić na β-ketoestrach (np. acetylooctanie etylu lub benzoilooctanie etylu). Przykłady przedstawiono na [Schemacie 37](#):



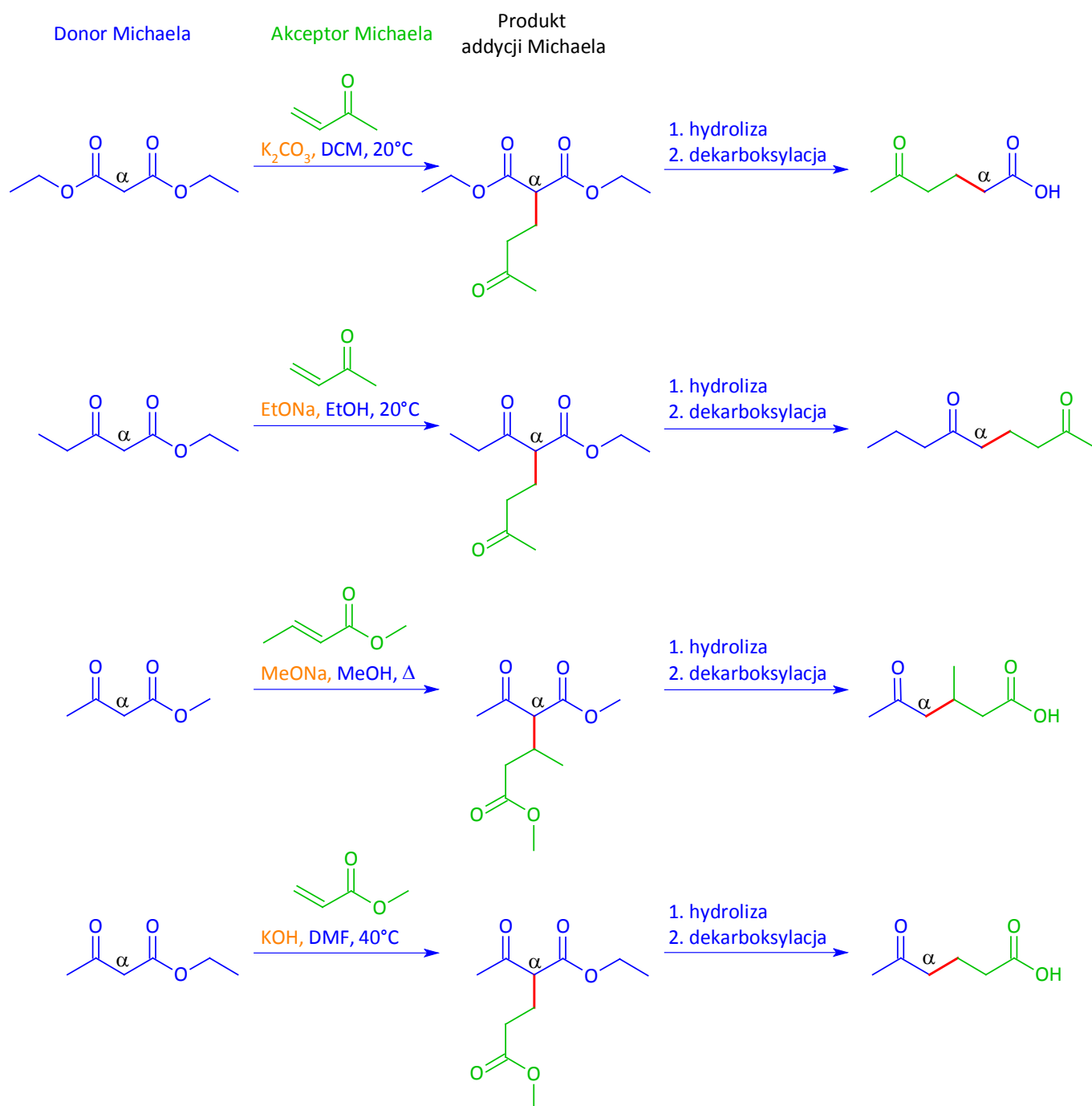
Schemat 37 Reakcje alkiowania β-ketoestrów prowadzą, po hydrolizie i dekarboksylacji produktów, do pochodnych acetonu

Jak na poprzednim schemacie, fragmenty cząsteczek pochodzących od substratu $Y-CH_2-Z$ są zaznaczone na niebiesko, fragmenty pochodzące z halogenków lub dihalogenków – na zielono, zaś nowe wiązania — przy atomach węgla α – na czerwono.

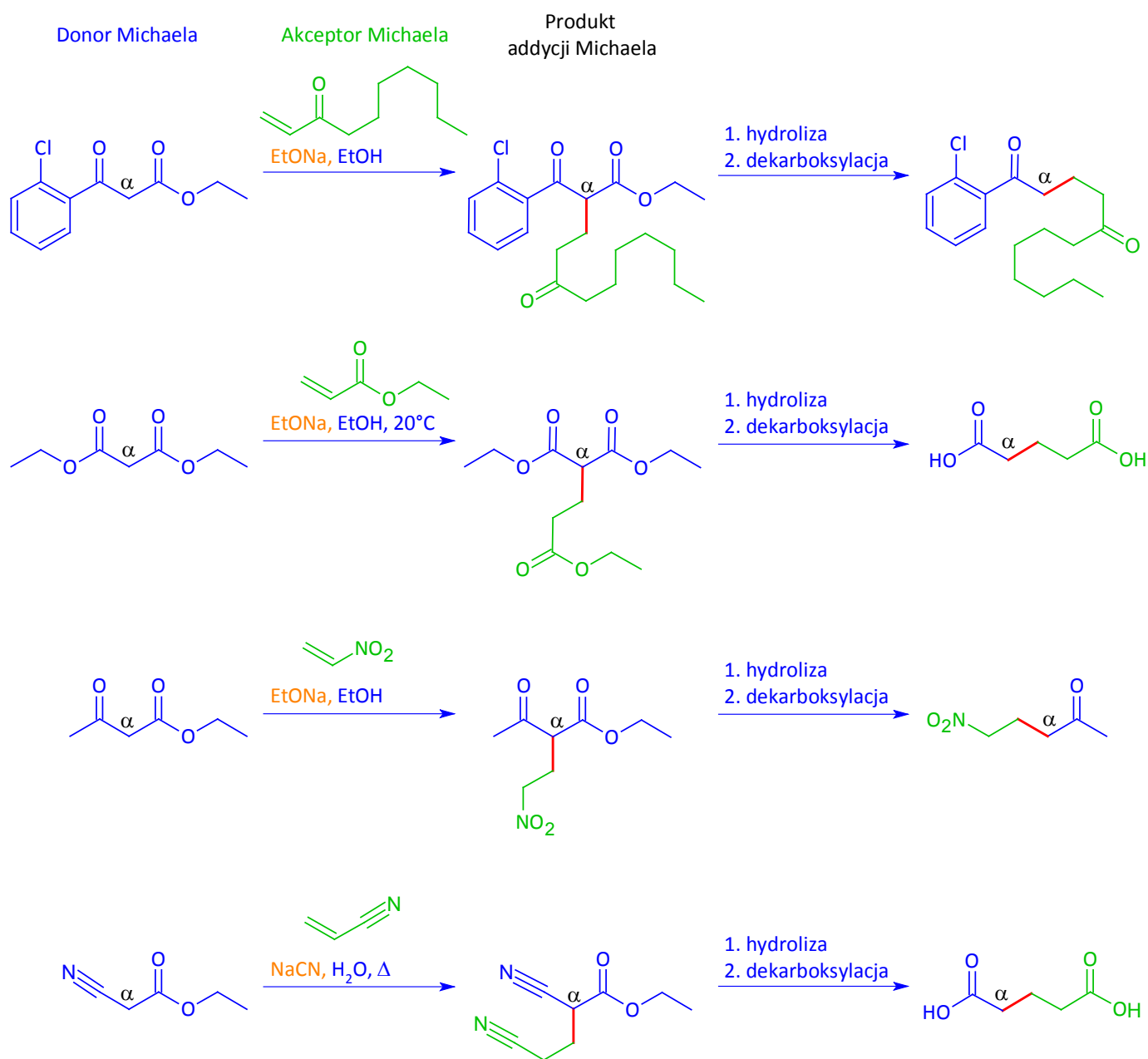
Po alkiowaniu otrzymuje się mono- lub dialkiłowane w pozycji α pochodne β-ketoestrów. Po hydrolizie dają one odpowiednie kwasy, które w wyniku ogrzewania i dekarboksylacji dają ketony: mono- lub dialkiłowane pochodne acetonu (lub acetofenonu).

4.3. Reakcje Michaela stabilizowanych jonów enolanowych

Kolejną (i ostatnią omówioną w tych Materiałach) reakcją **stabilizowanych jonów enolanowych** jest ich **addycja Michaela** do **akceptorów Michaela**. Z addycją Michaela (addycją sprzężoną, addycją 1,4) spotkali się już Państwo w trakcie kursu podstawowego *Chemia Organiczna* (Wykład: „Addycja nukleofilowa do C=O, addycja sprzężona”) przy okazji addycji różnego typu nukleofilów do α,β -nienasyconych związków karbonylowych, które były *akceptorami Michaela*. Takim nukleofilem (*donorem Michaela*) może być również stabilizowany jon enolanowy, wytworzony z cząsteczki typu $Y-CH_2-Z$. Zapisy przykładowych reakcji Michaela, przeprowadzonych z użyciem różnych donorów i akceptorów Michaela są przedstawione na Schematach 38 i 39:



Schemat 38 Reakcje Michaela związków typu $Y-CH_2-Z$ z akceptorami Michaela prowadzą do otrzymania różnorodnych produktów α -podstawienia. Produkty te, jeśli otrzymane zostały z diestrów kwasu malonowego lub β -ketoestrów, mogą być poddane hydrolizie i dekarboksylacji, dając związki 1,5-dikarbonylowe



Schemat 39 Reakcje Michaela związków typu $Y-CH_2-Z$ z akceptorami Michaela prowadzą do otrzymania różnorodnych produktów α -podstawienia. Produkty te, jeśli otrzymane są z diestrów kwasu malonowego lub β -ketoestrów, mogą być poddane hydrolizie i dekarboksylacji, dając związki 1,5-dikarbonylowe

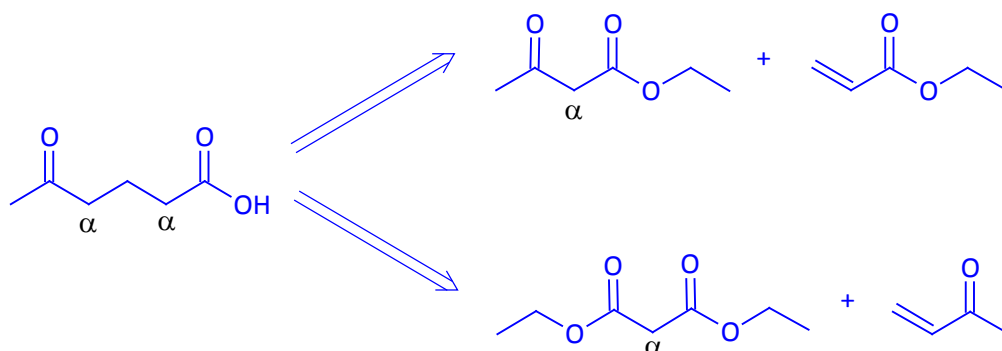
Patrząc nastruktury produktów bardzo łatwo określić strukturę substratów użytych do reakcji. W fragmencie pochodzącym z akceptora Michaela wiązanie podwójne $=$ przechodzi w pojedyncze $—$ w cząsteczce produktu oraz pojawia się nowe wiązanie $—$ do atomu węgla α cząsteczki $Y-CH_2-Z$.

Addycja estrów malonowych lub acetylo(benzoilo)octowych do akceptorów Michaela z grupą $C=O$ pozwala (po hydrolizie i dekarboksylacji) otrzymać związki 1,5-dikarbonylowe (*1,5-diketony*, *5-oksokwasy* lub *kwasy 1,5-diowe*).

Kondensacja Claisena dwóch estrów pozwalała natomiast otrzymać β -ketoestry (*3-oksoestry*) (Rozdziały 2.2.1–2.2.4 i 2.2.6, [Schematy 12–16 i 18](#)), a mieszana kondensacja typu kondensacji Claisena pozwalała otrzymać *1,3-diketony* (Rozdział 2.2.7, [Schemat 19](#)).

Niektóre uwagi dotyczące reakcji Michaela stabilizowanych jonów enolanowych, przedstawionych na Schematach 38 i 39:

UWAGA 1: Patrząc na strukturę cząsteczki produktu po hydrolizie i dekarboksylacji możemy czasami ustalić dwa zestawy reagentów, które mogą dać produkt mający narysowaną strukturę, na przykład w pierwszej reakcji na Schemacie 38 – patrz Schemat 40:

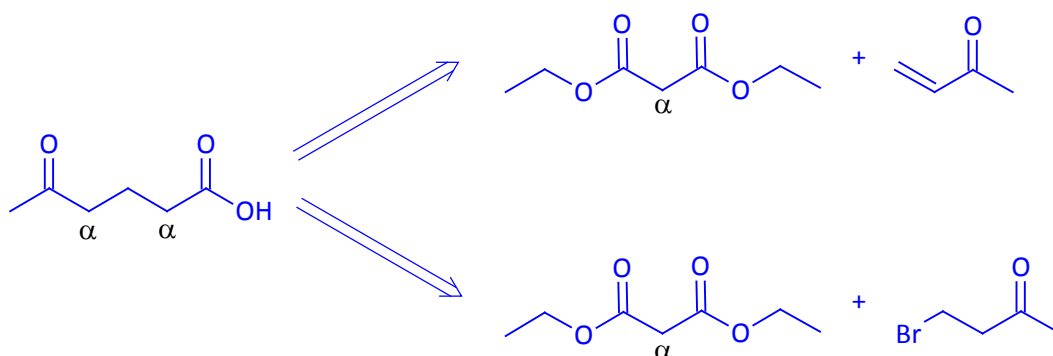


Schemat 40 Czasami hydroliza i dekarboksylacja produktu reakcji Michaela daje identyczny związek z różnych kombinacji donora i akceptora Michaela

Wynika to z faktu, że przed dekarboksylacją znikająca grupa COOH mogła być przyłączona albo przy atomie węgla α z grupą COCH₃ (reakcja górna) albo przy atomie węgla α z drugą grupą COOH (reakcja dolna zapisana na Schemacie 39).

UWAGA 2: W produktach reakcji Michaela *hydrolizują wszystkie grupy estrowe COOR (i CN)*, ale późniejszej dekarboksylacji ulegają *tylko* te grupy COOH, które znajdują się przy atomach węgla z grupą ketonową COR lub inną grupą COOH!

UWAGA 3: Produkty niektórych reakcji Michaela można otrzymać również w reakcjach alkilowania z użyciem β -halogenoketonów na przykład w pierwszej reakcji ze Schematu 38 – patrz Schemat 41:



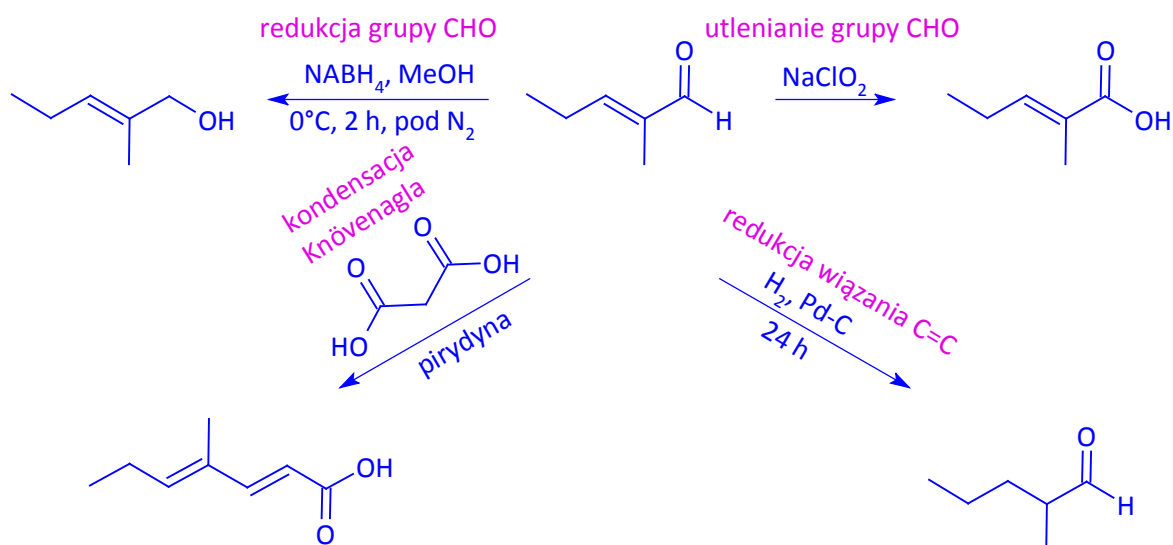
Schemat 41 Produkty reakcji Michaela można czasem otrzymać przez alkilowania donora Michaela β -halogenoketonem

UWAGA 4: Ponieważ w cząsteczkach typu Y-CH₂-Z są dwa kwaśne atomy wodoru α , można zastosować kombinację alkilowania (Rozdziały 4.2.3 i 4.2.4) i reakcji Michaela na *tej samej* cząsteczce Y-CH₂-Z.

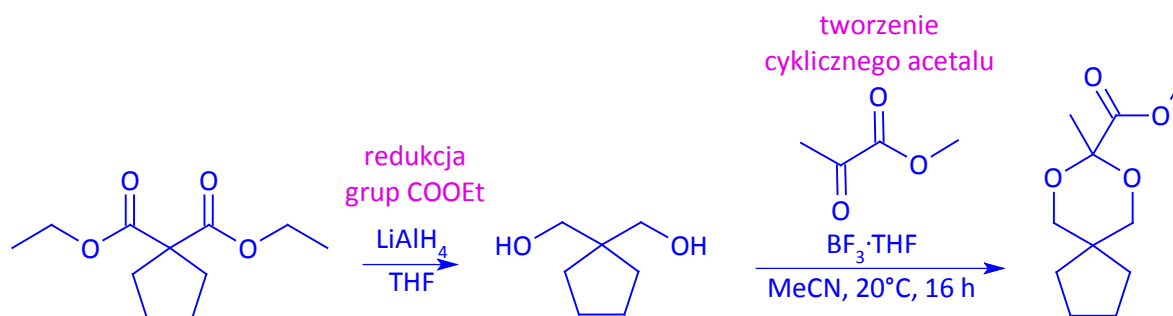
5. Dalsze losy cząsteczek otrzymanych w reakcjach opisanych w rozdziałach 1–4

Dalsze przekształcenia produktów otrzymanych w reakcjach opisanych w poprzednich rozdziałach zależą od struktury cząsteczki końcowego produktu, który zamierzamy otrzymać, na przykład zapisując schematy odpowiednich przemian podczas rozwiązywania zadań colloquium końcowego kursu *Zaawansowana Chemia Organiczna*. Przykłady nie wyczerpujące w żaden sposób tego tematu przedstawiono na Schemacie 42:

Ze Schematu 5



Ze Schematu 35

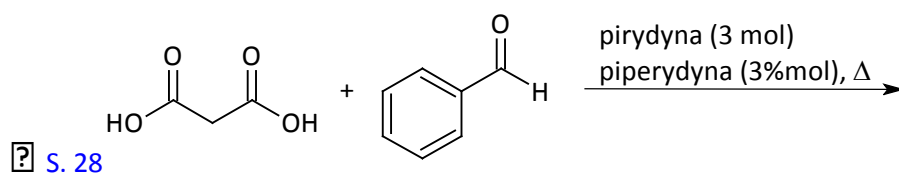
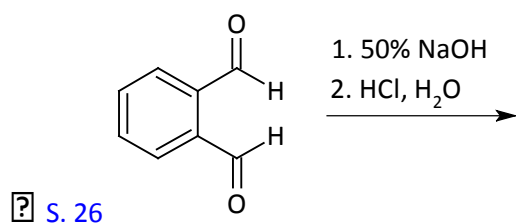
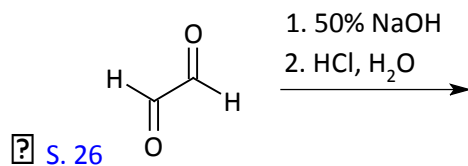
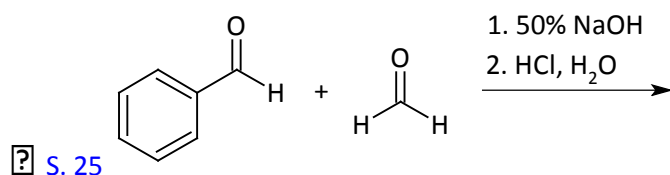
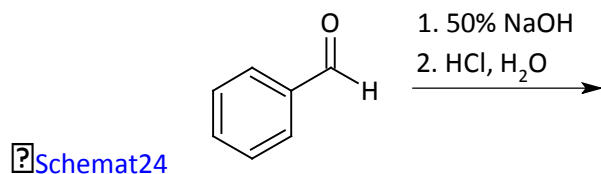


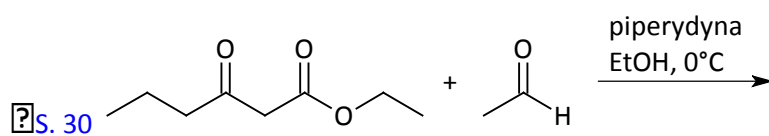
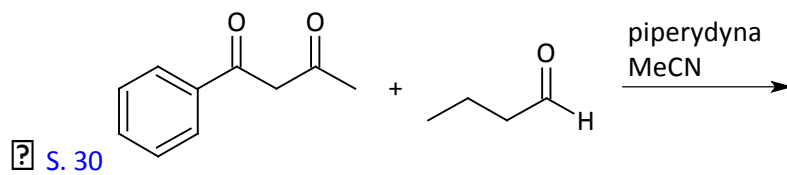
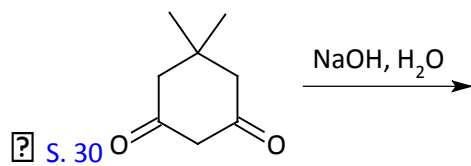
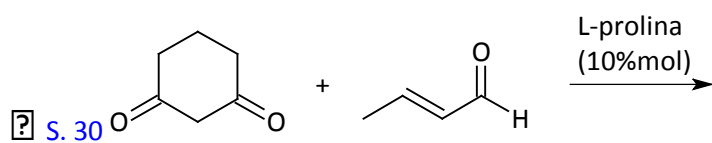
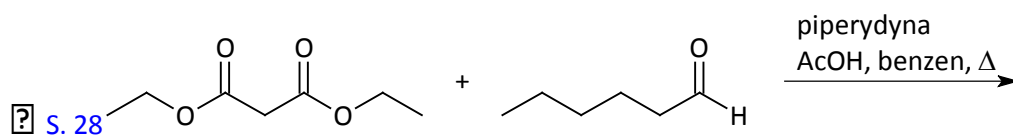
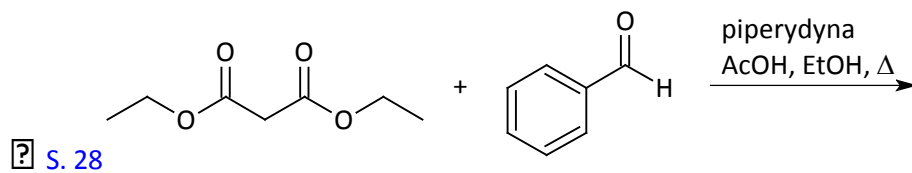
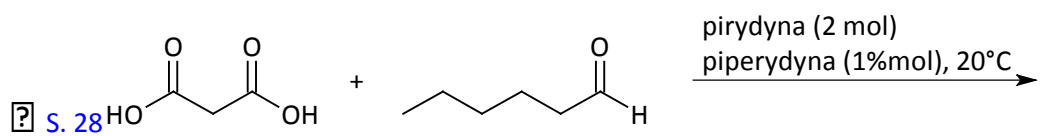
Schemat 42 Przykłady dalszych przekształceń produktów reakcji opisanych w Rozdziałach 1–4

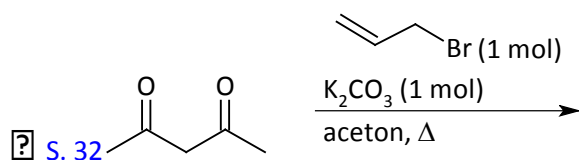
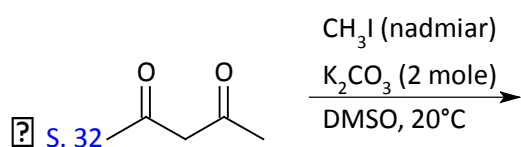
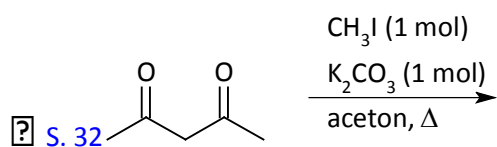
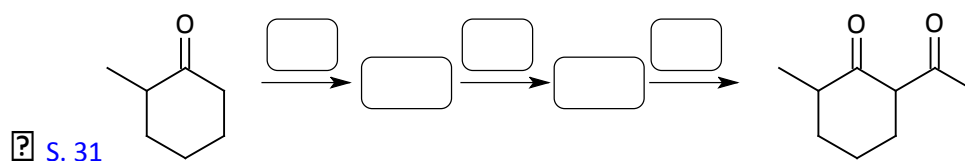
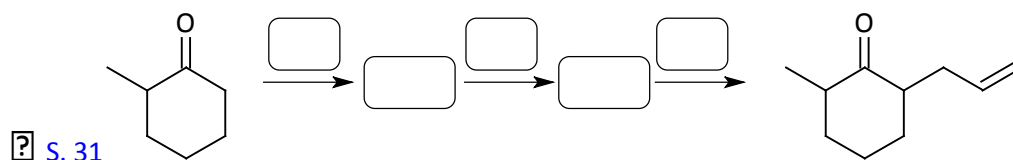
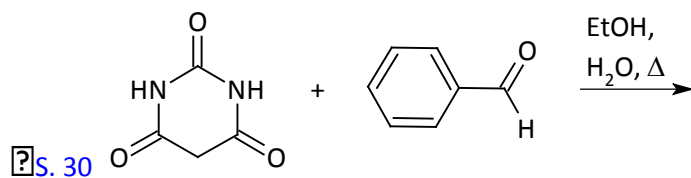
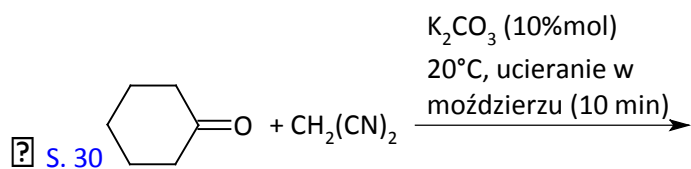
DODATEK

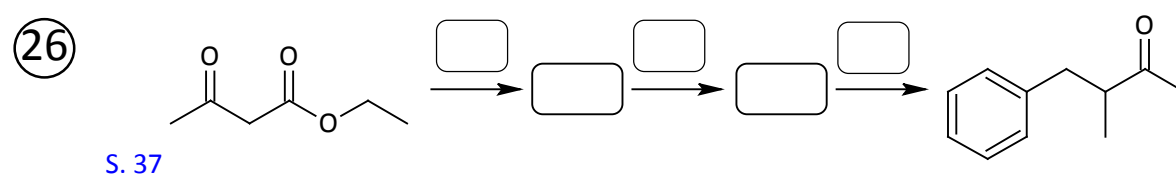
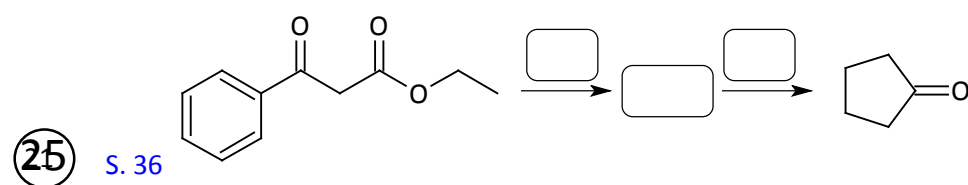
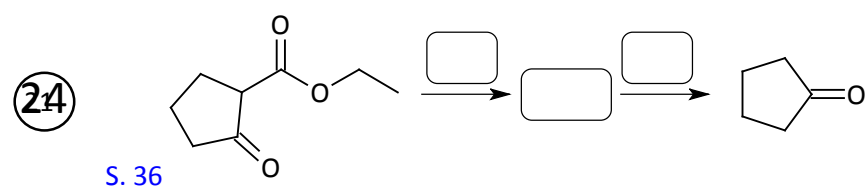
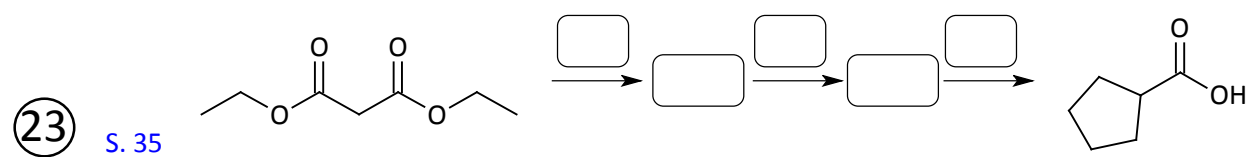
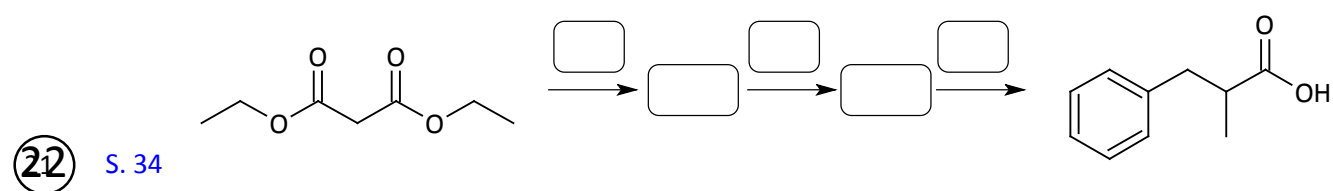
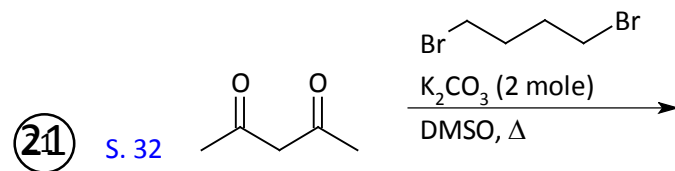
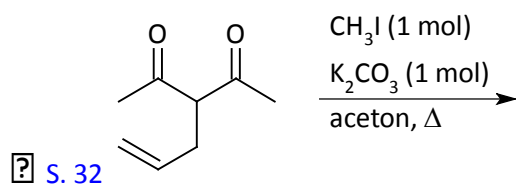
Poniżej są przedstawione zestawy schematów prawie wszystkich reakcji opisanych w powyższych materiałach (z Części II). W pierwszym zestawie brakuje produktów, a w drugim – substratów. Mogą Państwo własnoręcznie pouzupełniać schematy reakcji i sprawdzić, czy dobrze opanowali Państwo materiał.

Zestaw 1

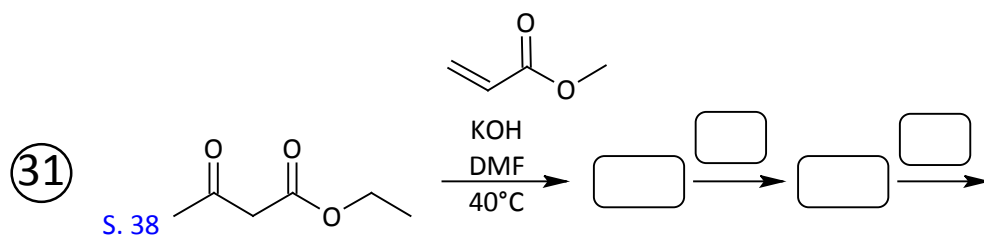
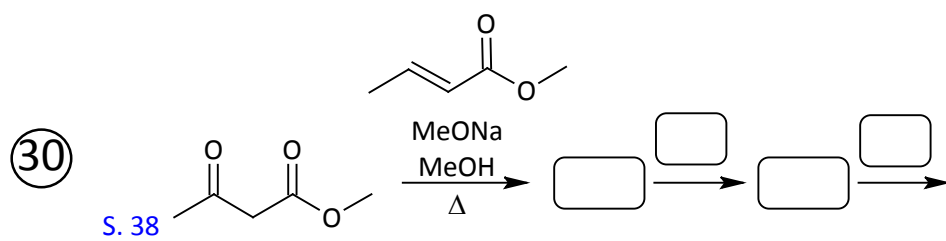
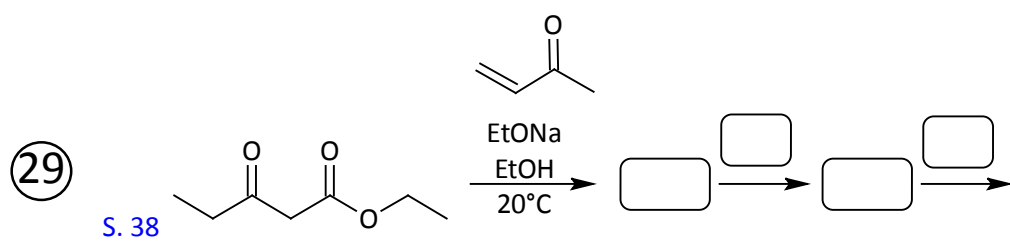
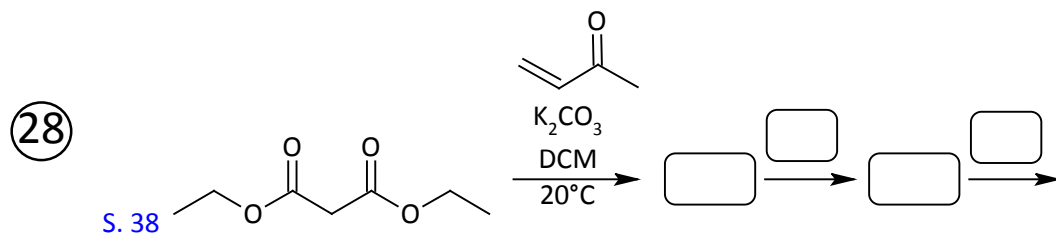
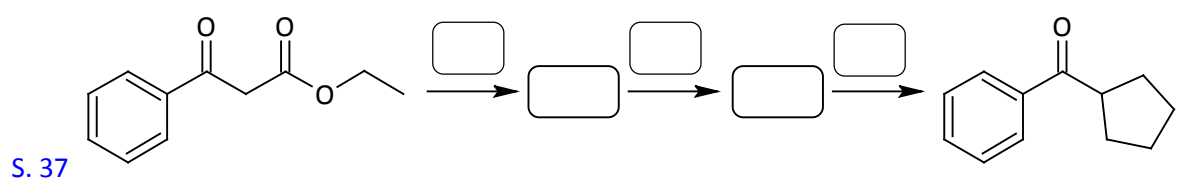


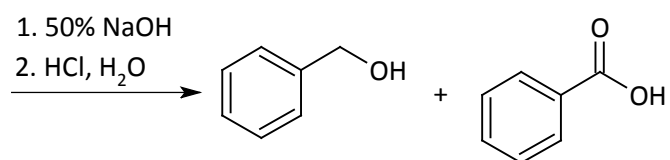




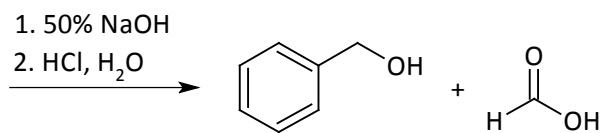


27

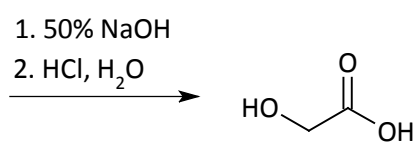




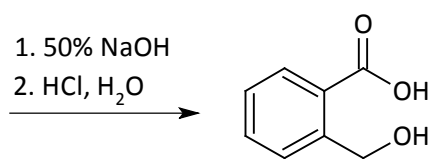
Schemat 24



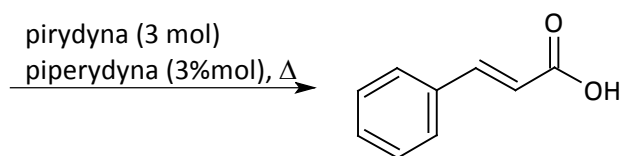
S. 25



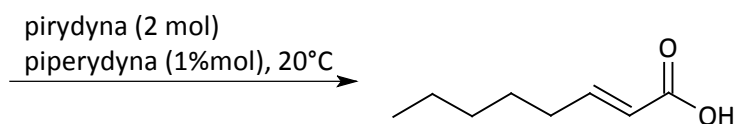
S. 26



S. 26

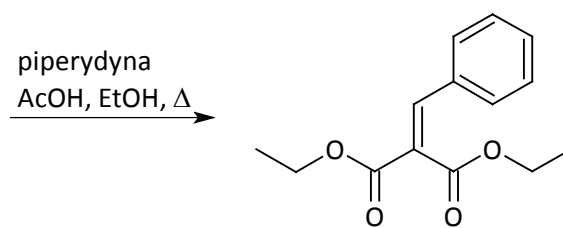


S. 28

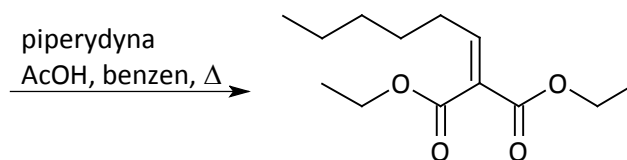


S. 28

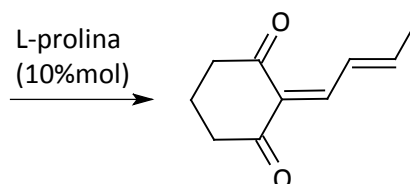
? S. 29



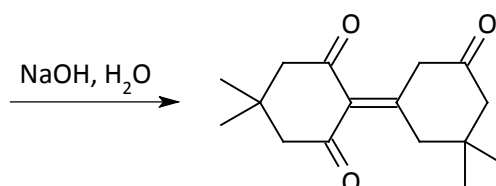
? S. 29



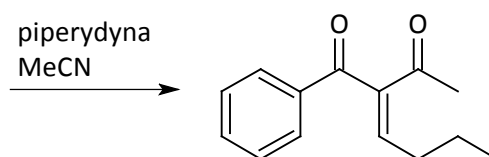
? S. 30



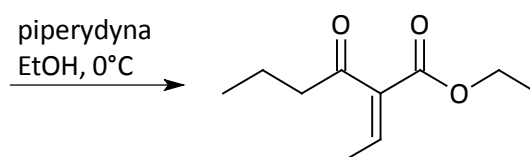
? S. 30



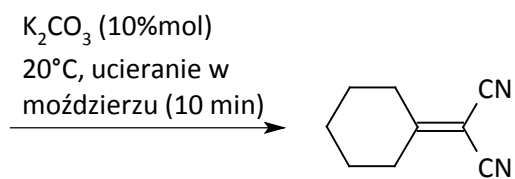
? S. 30



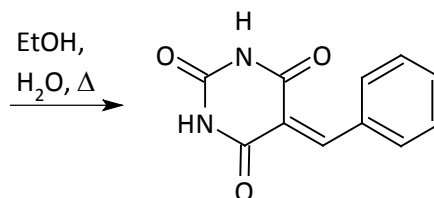
? S. 30



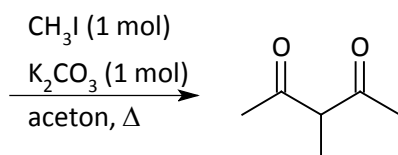
? S. 30



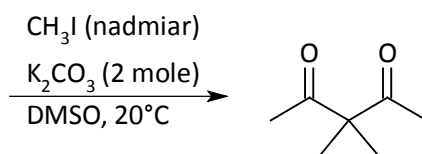
? S. 30



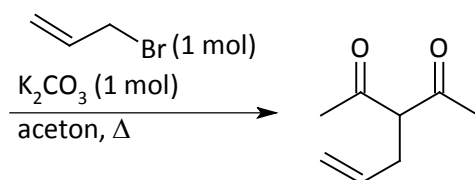
? S.32



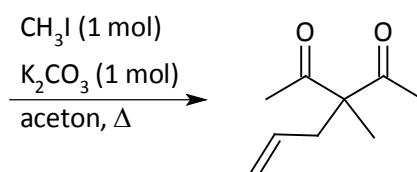
? S.32



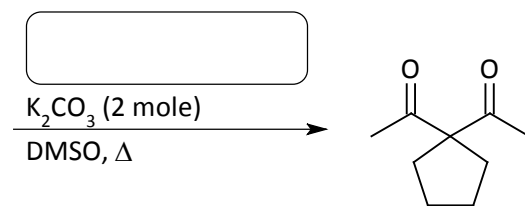
? S.32



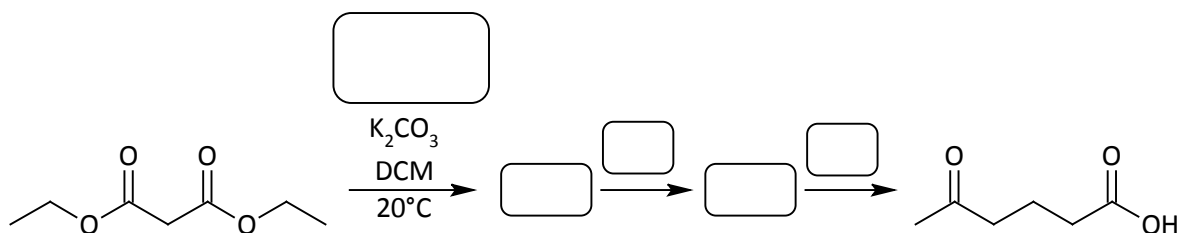
? S.32



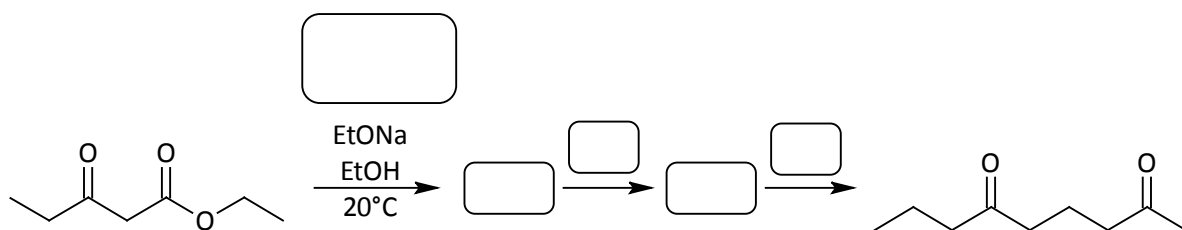
21 S.32



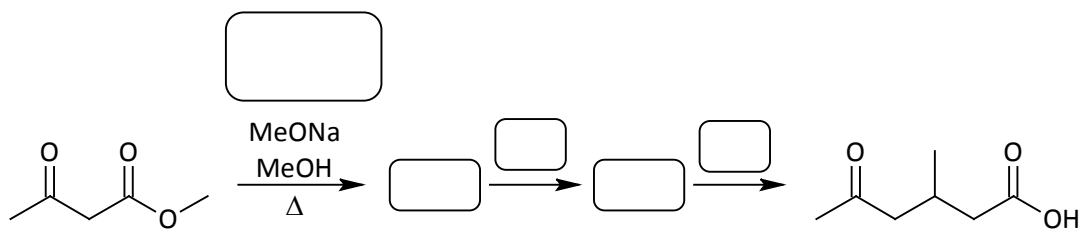
28 S.38



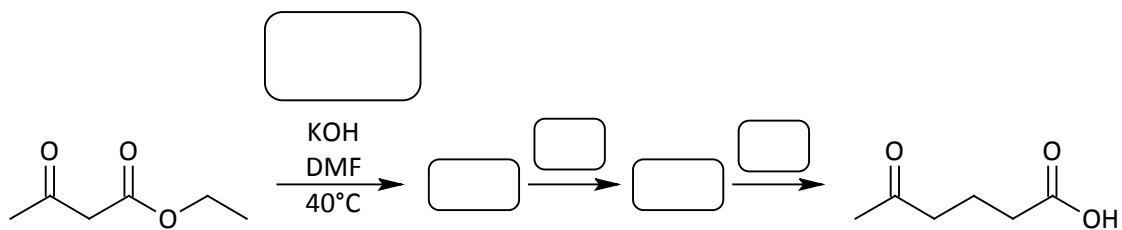
29 S.38



30 S.38



31 S.38



Dr Bartosz Trzewik