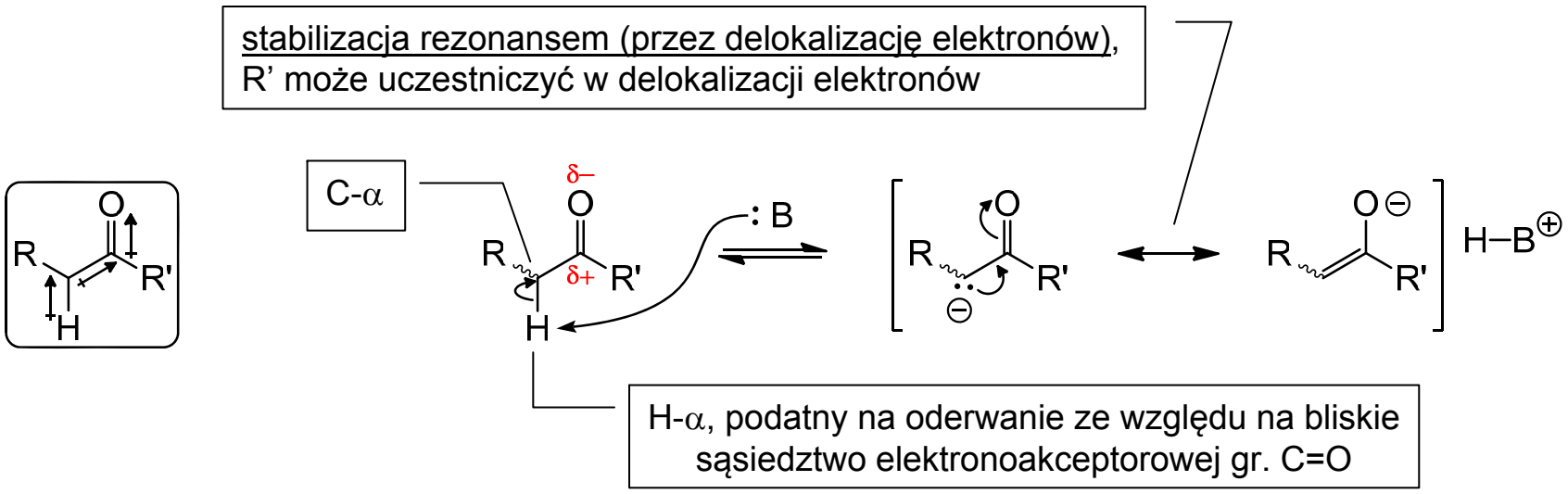
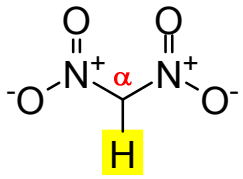
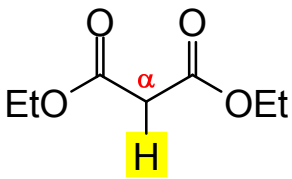
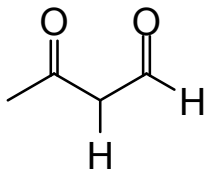
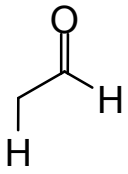
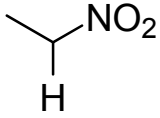
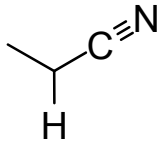
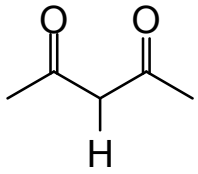
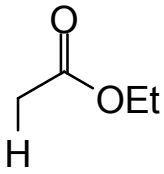
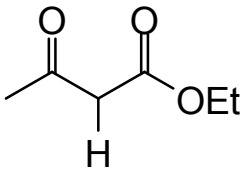
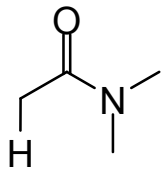
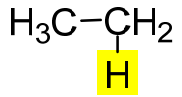
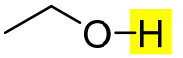
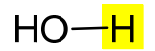
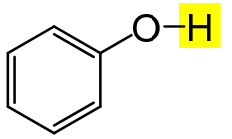
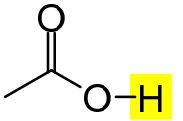
34-37. Reakcje związków karbonylowych z udziałem atomu węgla–*alfa* (C-α)

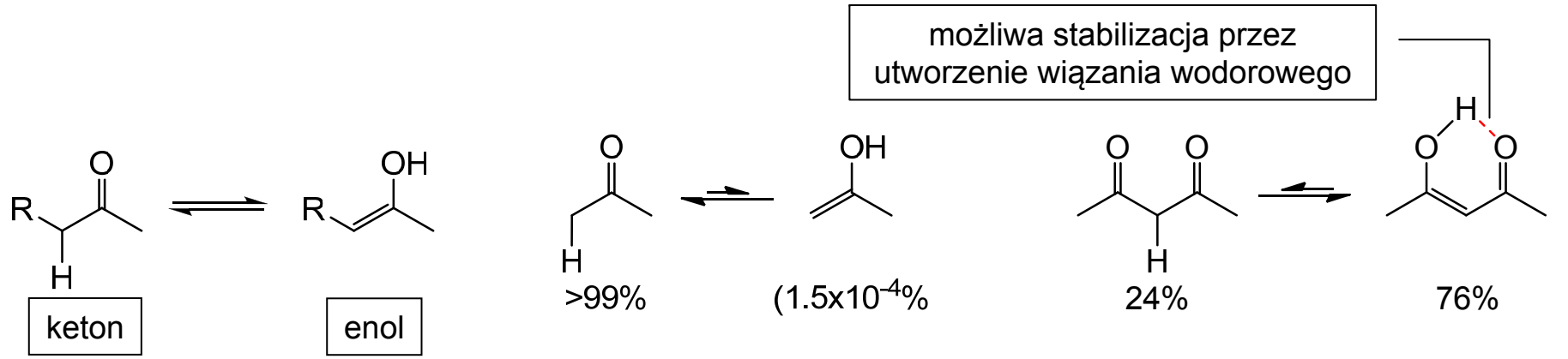


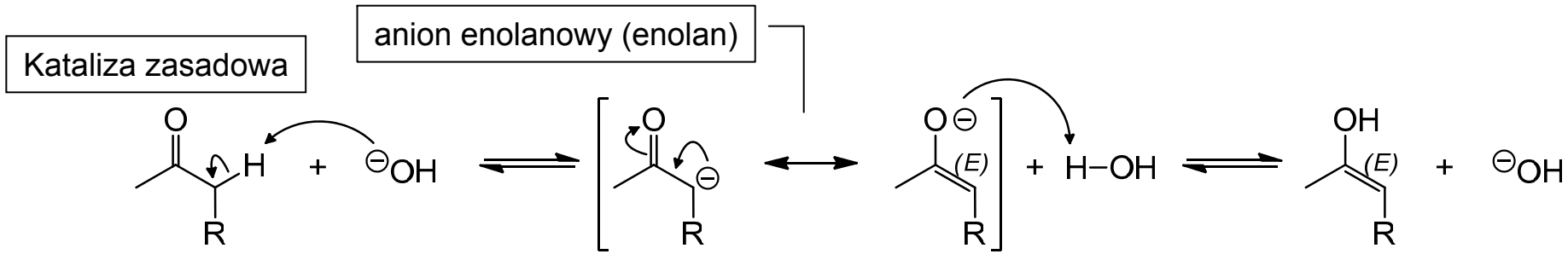
16.1. C–H kwasowość związków organicznych

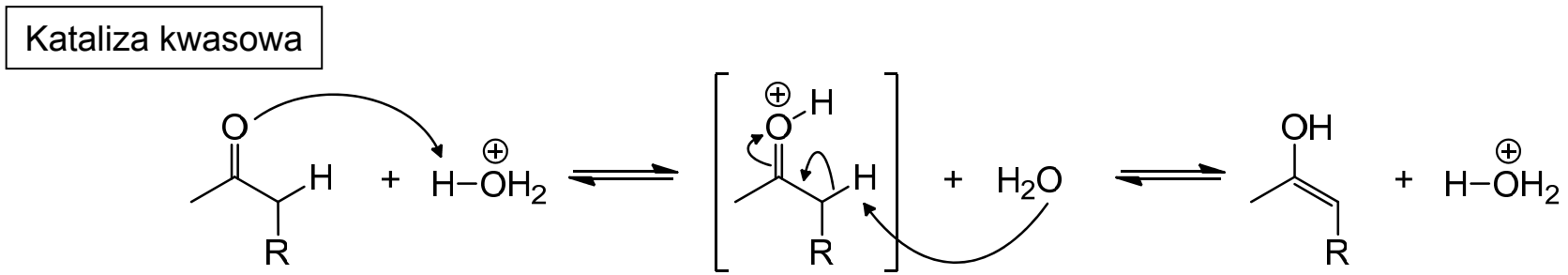
C-H kwas	pK_a	C-H kwas	pK_a
	3.6		13.3
	5.9		17
	8.6		25
	8.9		25
	10.7		30

związek	pK_a
	60
	~15
	15.5
	9.9
	4.74

16.2. Tautomeria keto-enolowa



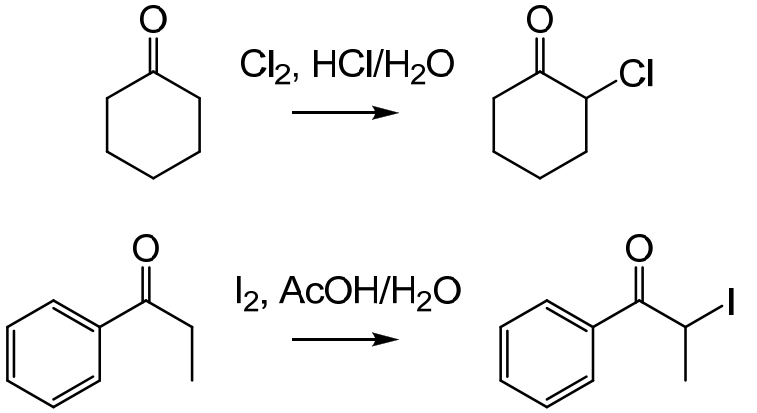


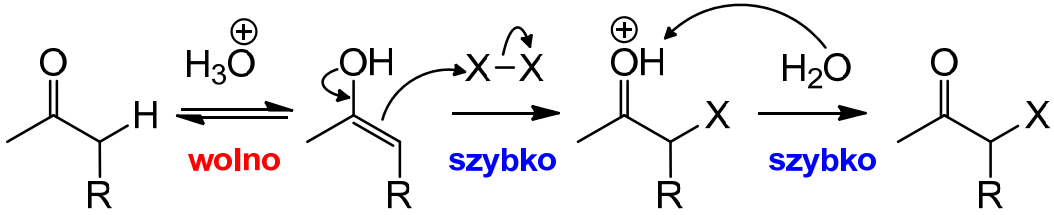


16.3. α–Halogenowanie ketonów w środowisku kwaśnym lub zasadowym

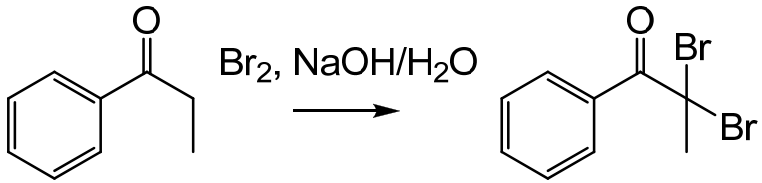
X = Cl, Br, I w obu reakcjach

w środowisku kwaśnym

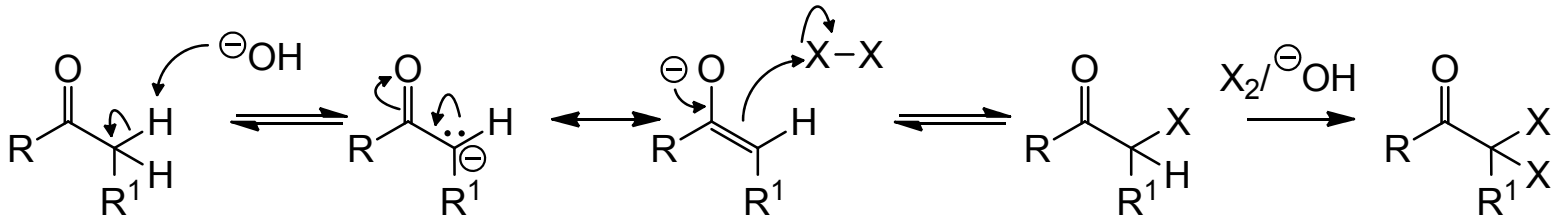




w środowisku zasadowym



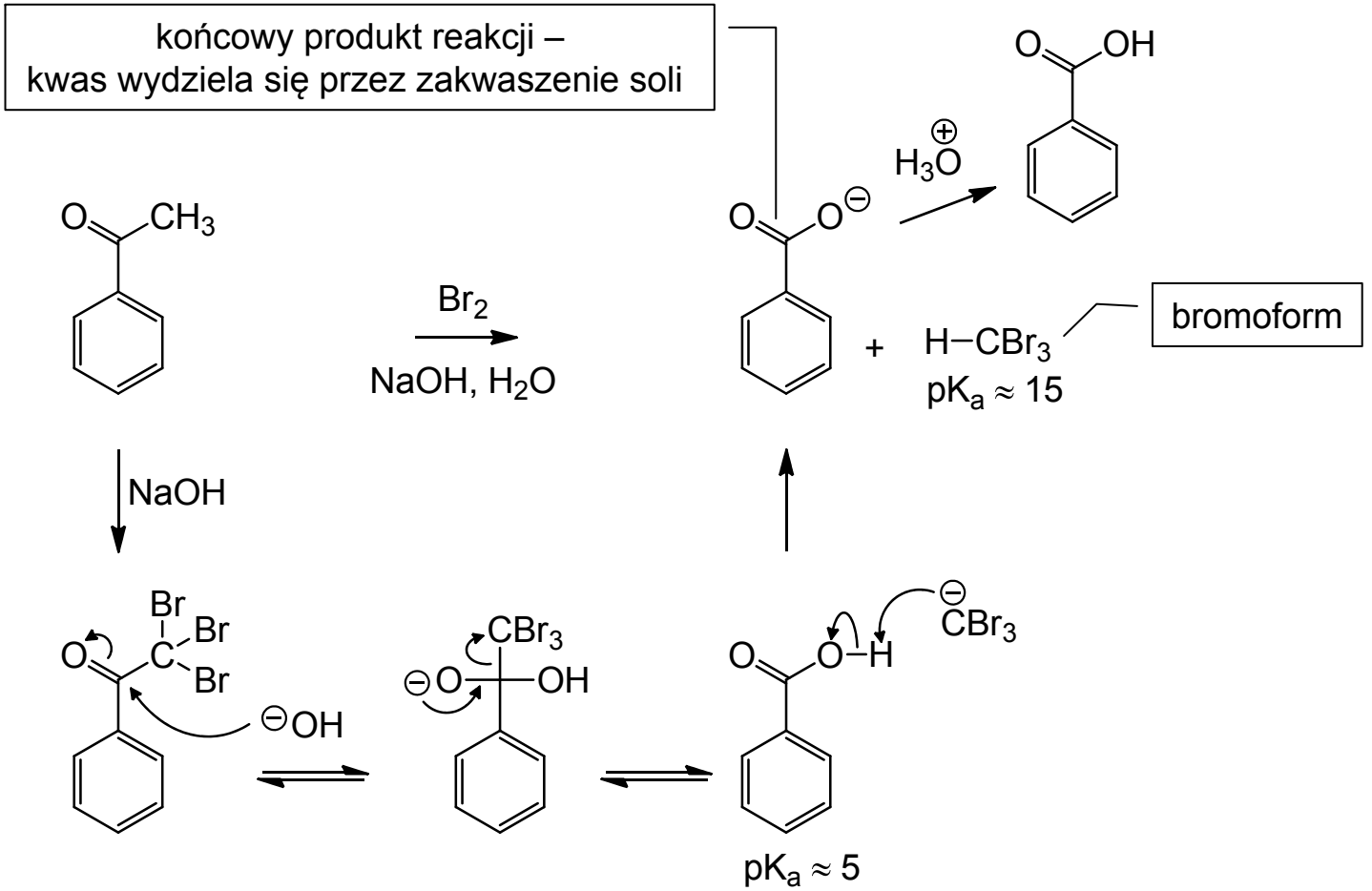
- reakcja biegnie, do wyczerpania wszystkich at. H-α
- reakcja wykorzystywana do przekształcenia: metylo-keton → kwas karboksylowy (reakcja haloformowa)



$R \neq CH_3$, $R^1 \neq H$

16.3.1. α–Halogenowanie ketonów w środowisku zasadowym - praktyka

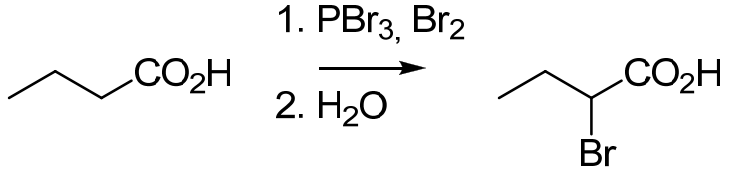
<u>Reakcja haloformowa</u> (X = Cl, Br, I)
pokazana reakcja z Br_2 – reakcja bromoformowa (najczęściej stosowana w praktyce)
X = I (reakcja jodoformowa (dawniej stosowana w analizie jakościowej do identyfikacji metyloketonów)

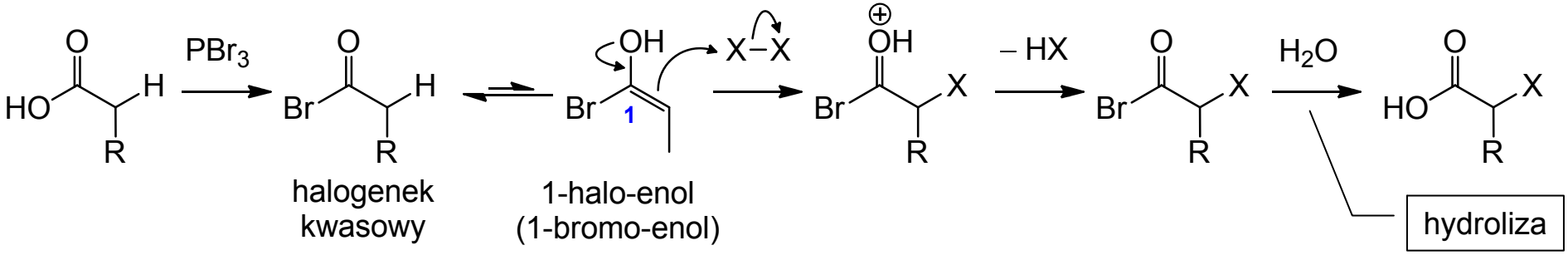


16.4. α–Halogenowanie kwasów karboksylowych

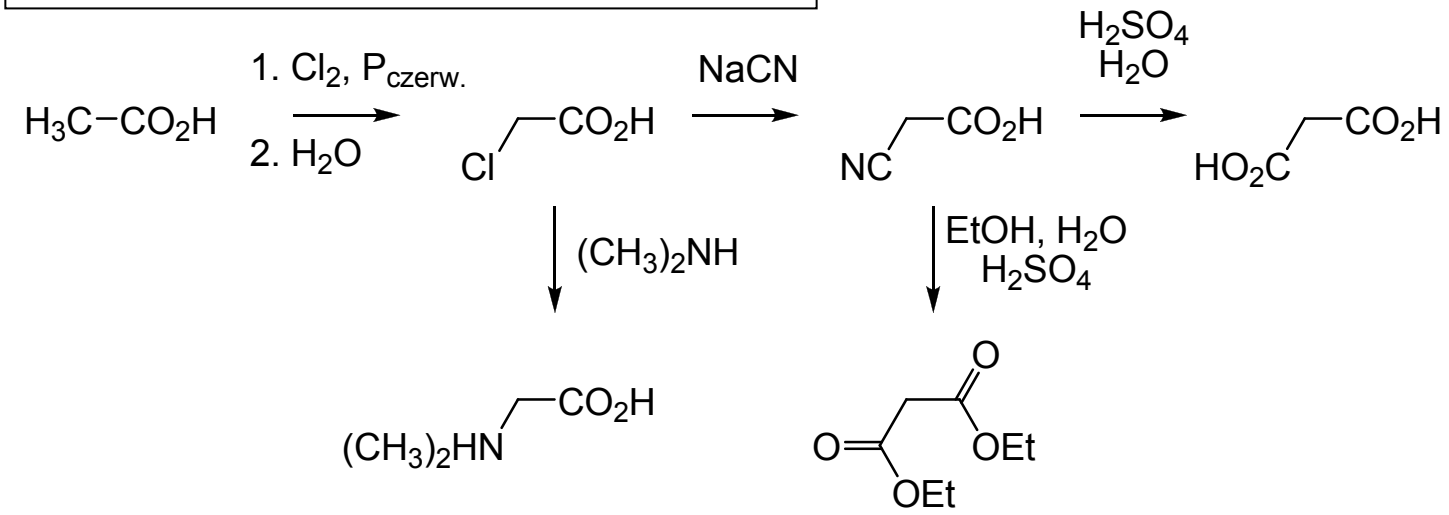
Reakcja Hella-Volharda-Zielinskiego

X = Cl (Cl_2/PCl_3, Cl_2/P (czerwony); $\underline{Cl_2}/\underline{PBr_3}$
X = Br (Br_2/P (czerwony); Br_2/PBr_3

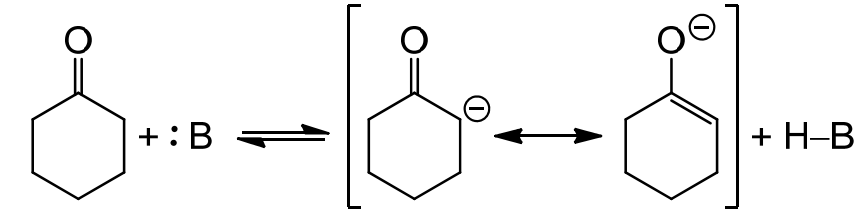




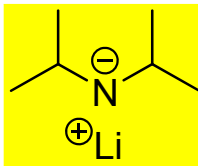
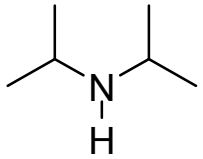
wykorzystanie α-halo-kwasów karbokaylowych



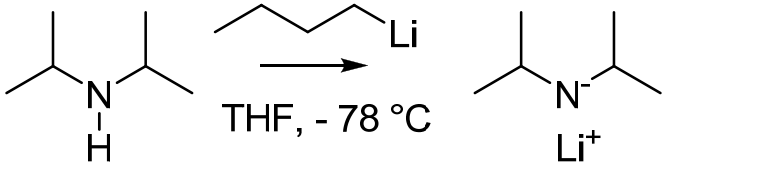
16.5. α–Alkilowanie związków karbonylowych z wykorzystaniem LDA w roli zasady



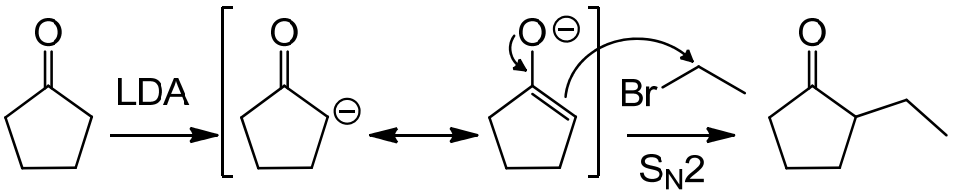
pK_a = 17

B	H–B	pK_a (H–B)	zawartość enolanu
$^{\ominus}OH$	H_2O	15.5	< 0.1%
		35	~ 100%

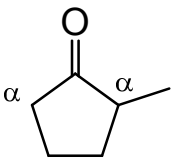
stan równowagi znacznie przesunięty w →

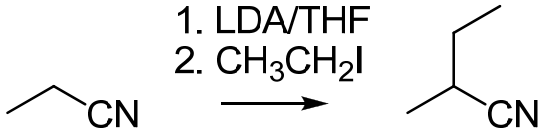


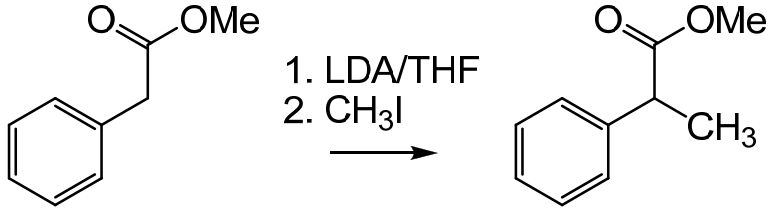
diizopropyloamidek litu (LDA)



- niesymetryczne ketony dają mieszaninę produktów
- proporcje produktów zależą od warunków reakcji

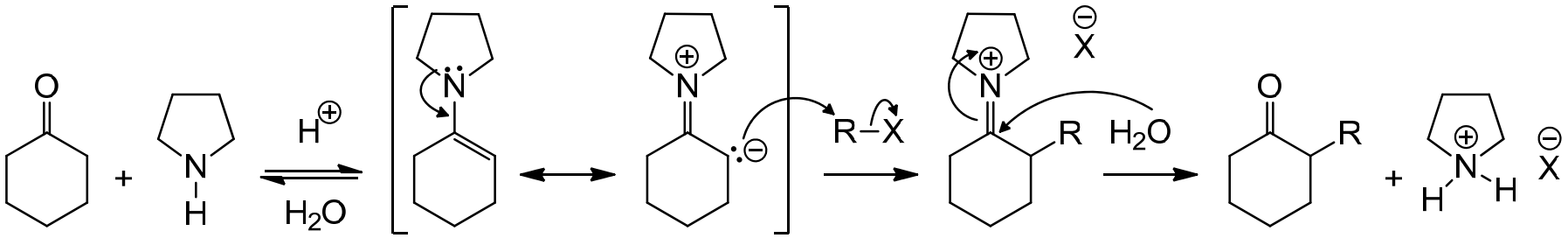




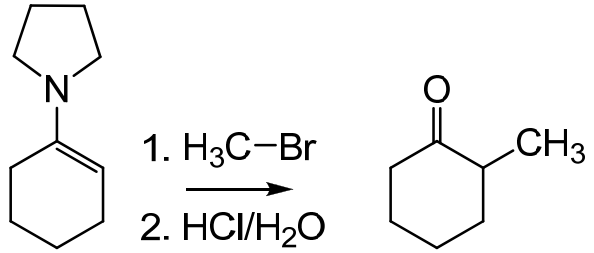


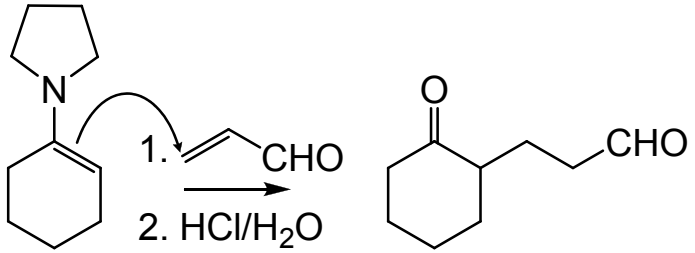
16.6. α–Alkilowanie ketonów z wykorzystaniem enamin

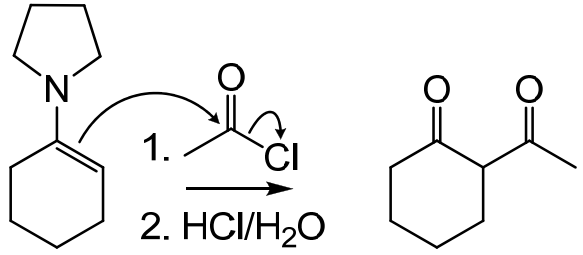
reakcja enaminowa Storka



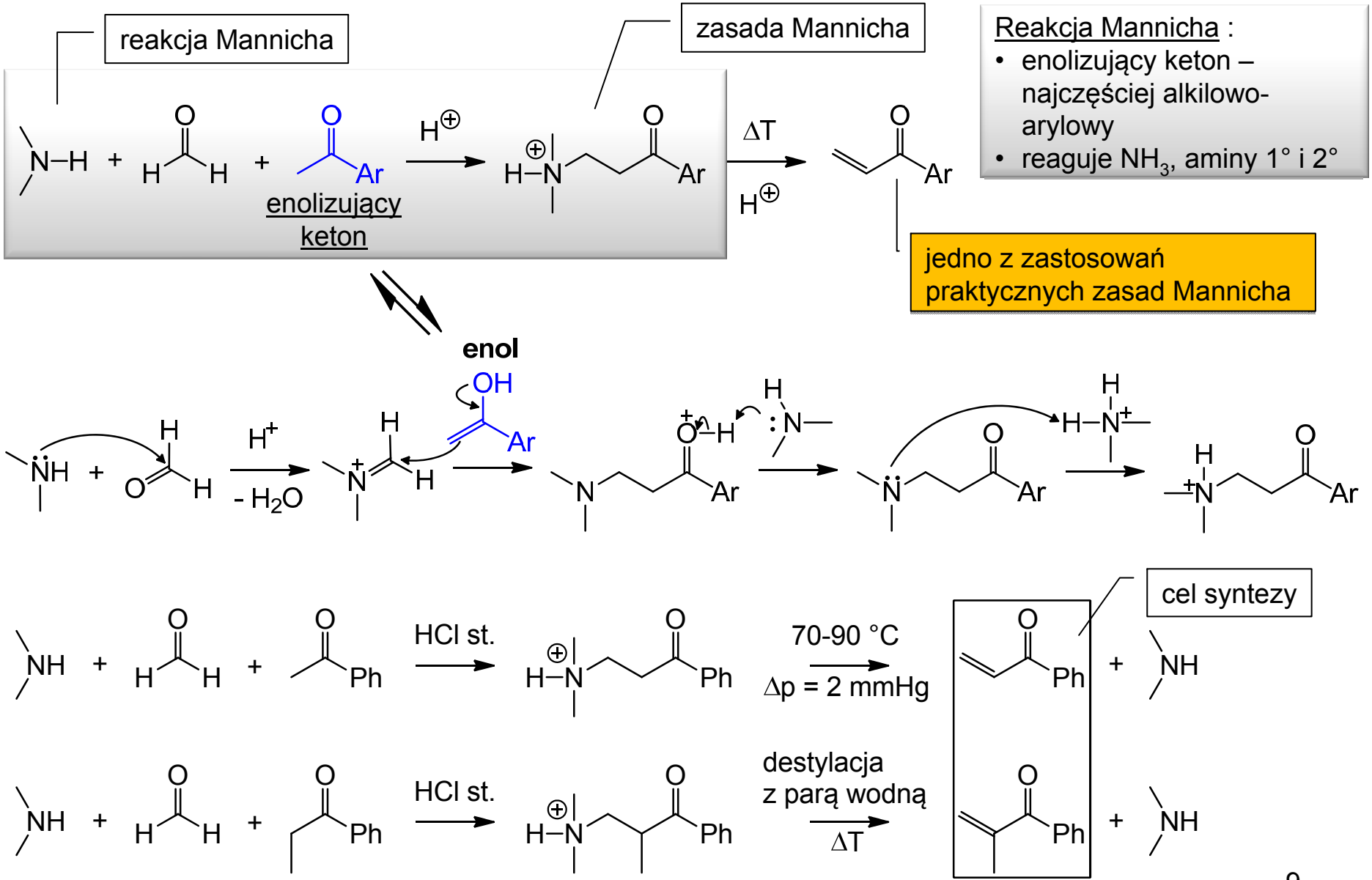
pirolidyna enamina (substytut enolanu)



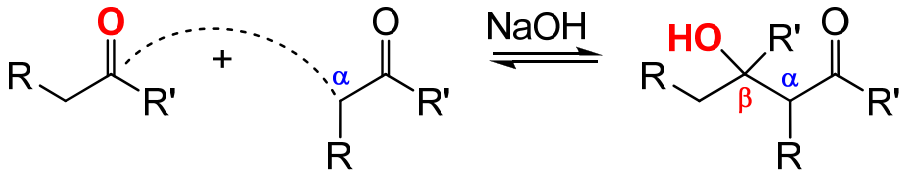




16.7. α–Aminometylowanie ketonów - reakcja Manniche



16.8. Reakcja aldolowa

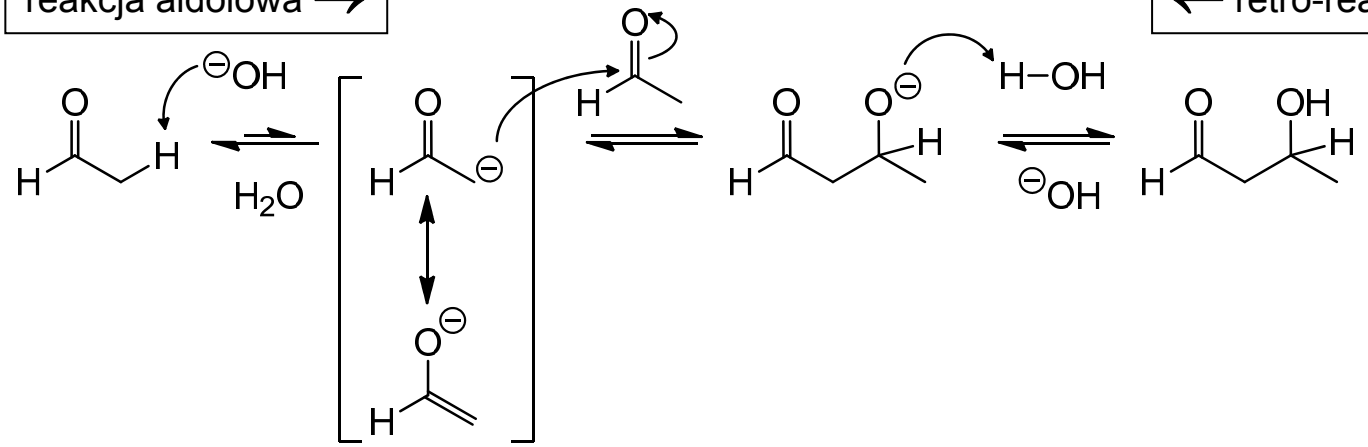


ogólna nazwa produktu: aldol
R′ = H: β-hydroksyaldehyd
R′ ≠ H: β-hydroksyketon

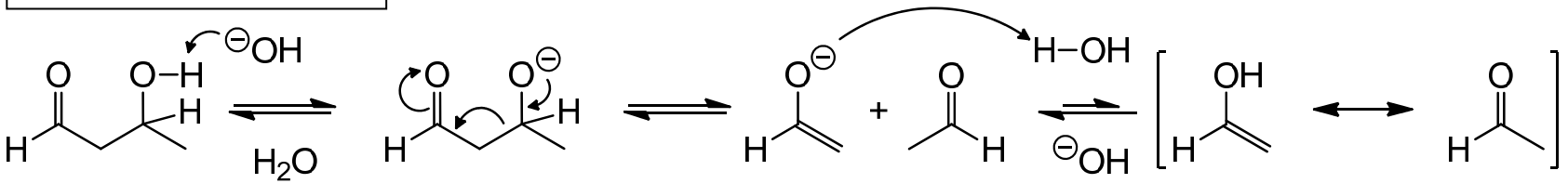
ketony reagują wolniej, są mniej podatne na addycję nukleofilową do C=O

reakcja aldolowa →

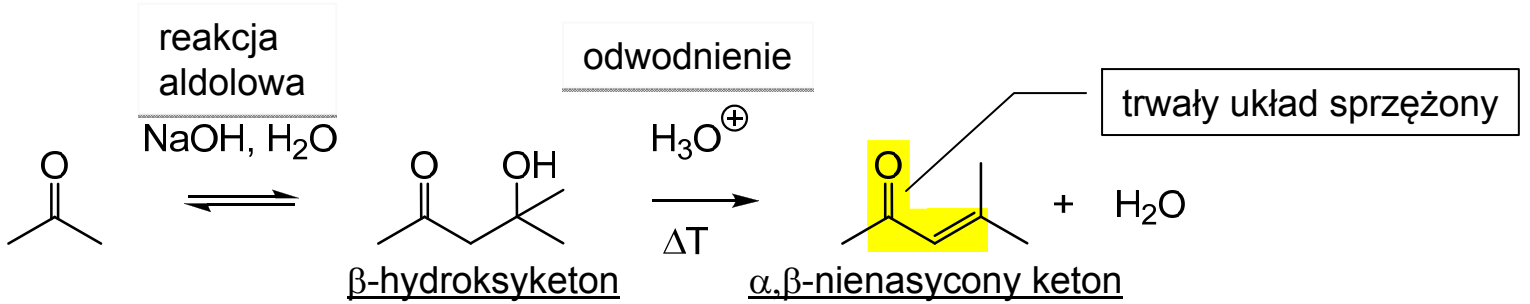
← retro-reakcja aldolowa

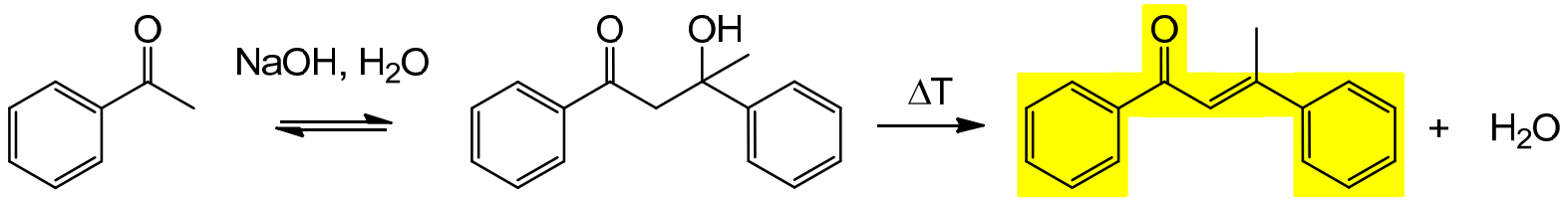


retro-reakcja aldolowa



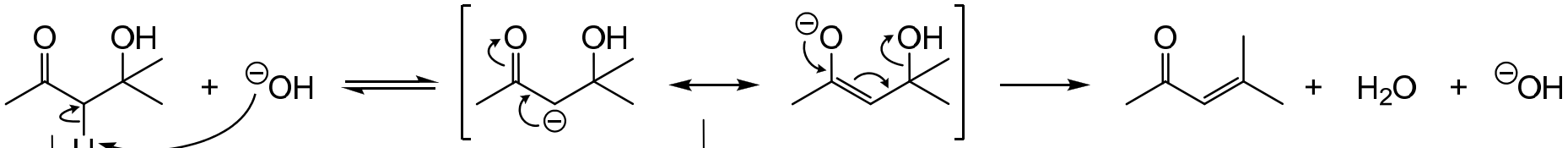
16.8.1. Reakcja aldolowa – odwodnienie adolu





- odwodnienie często zachodzi samorzutnie (aldol nie jest wydzielany)
- α-hydroksyaldehydy też ulegają odwodnieniu

Mechanizm E1cB – jednocząsteczkowa eliminacja w obrębie sprzężonej zasady



C-H kwas (aldol)

sprzężona zasada, w eliminacji (najwolniejszym etapie reakcj uczestniczy tylko jedna cząsteczka (sprzężona zasada, cB)

kondensacja aldolowa = reakcja aldolowa + odwodnienie aldolu

16.9. Reakcja aldolowa – praktyka: krzyżowa reakcja aldolowa (1. wariant: OH^- w roli zasady)

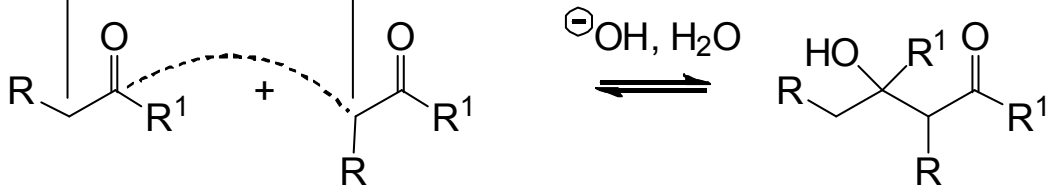
Auto-kondensacja - dwie cząsteczki tego samego aldehydu ($R^1 = H$) lub ketonu ($R^1 \neq H$)]

Reakcja omawiana dotychczas

niewielkie zastosowanie praktyczne

posiada H-α

posiada H-α

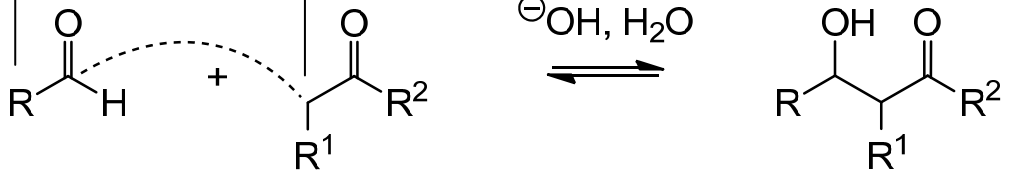


Krzyżowa kondensacja aldolowa
1. Wariant: z użyciem OH^- w roli zasady

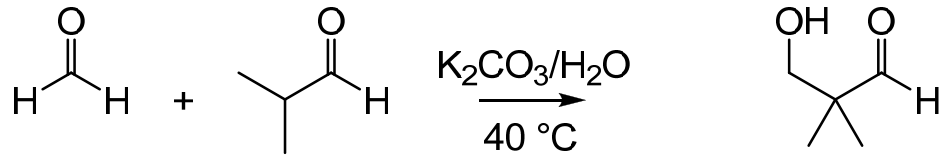
	aldehyd alifatyczny bez H-α	+	aldehyd z H-α ($R^2 = H$)	
lub	aldehyd aromatyczny	+	keton z H-α ($R^2 \neq H$)	← kondensacja Claisena-Schmidta

nie posiada H-α

posiada H-α

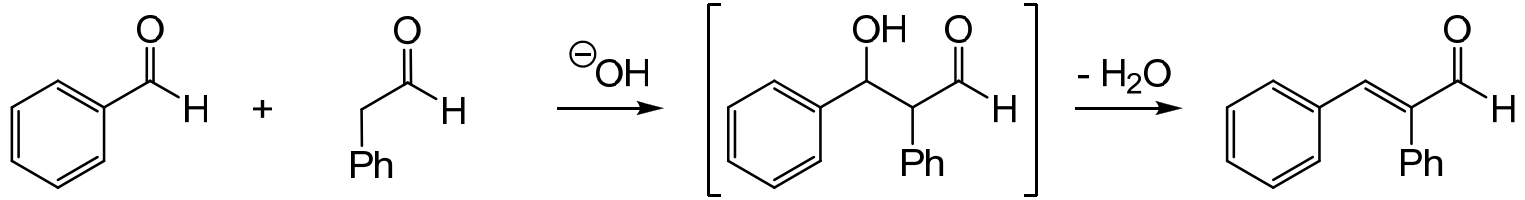


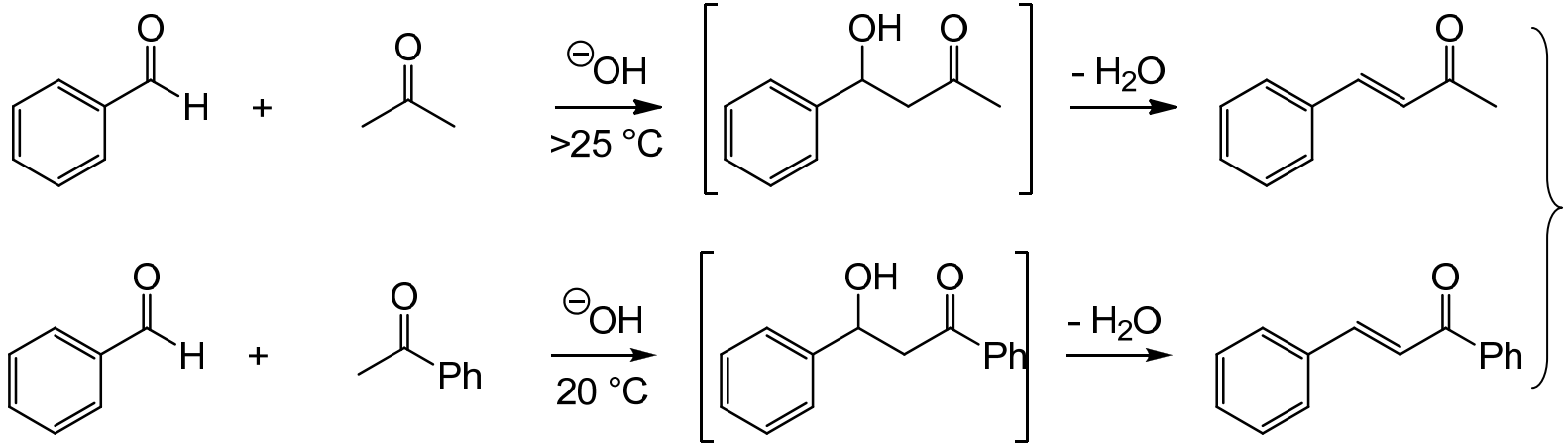
16.9.1. Krzyżowa reakcja aldolowa (1. wariant: OH^- w roli zasady), przykłady



Ważny aspekt techniczny:

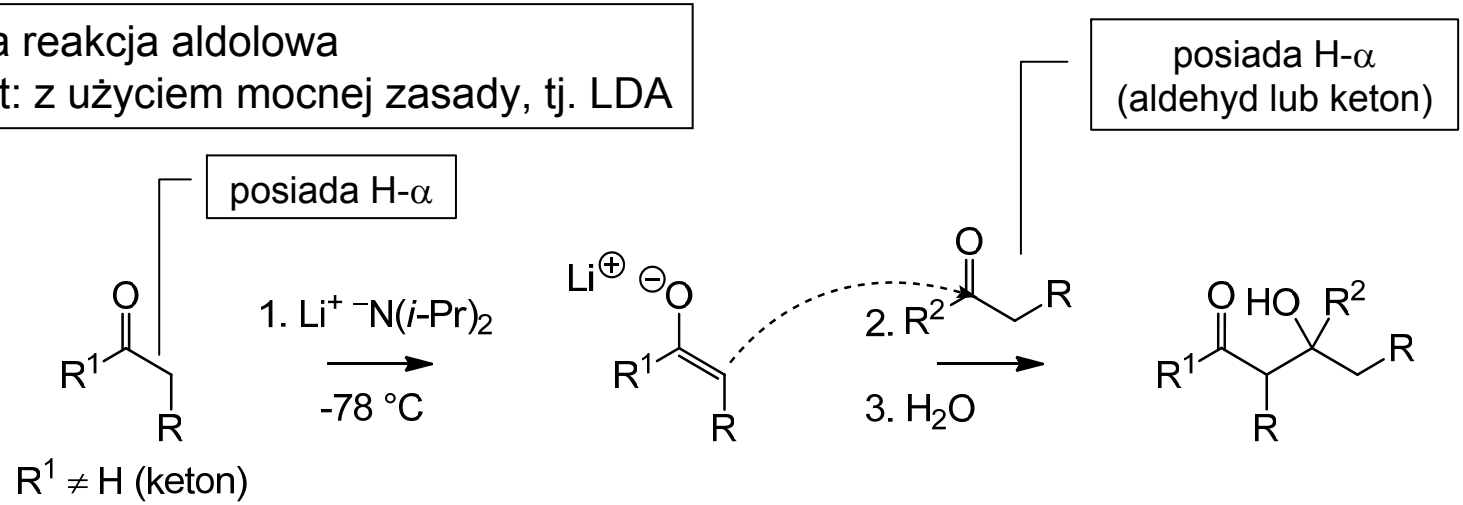
- reagent z H-α jest dodawany powoli do mieszaniny [reagent bez H-α/OH^-], aby zapobiec jego auto-kondensacji (zwłaszcza jeśli jest to aldehyd)



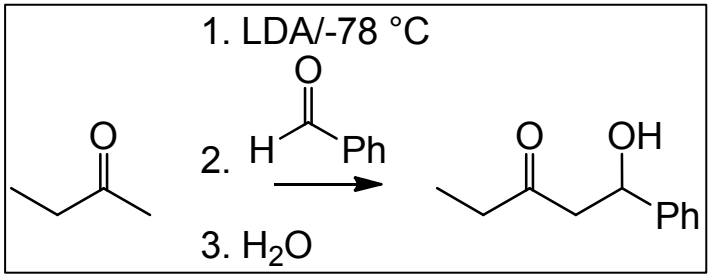


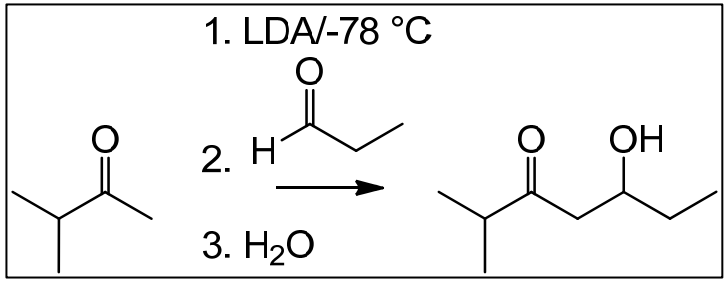
16.10. Reakcja aldolowa – praktyka: krzyżowa reakcja aldolowa (2. wariant: LDA w roli zasady)

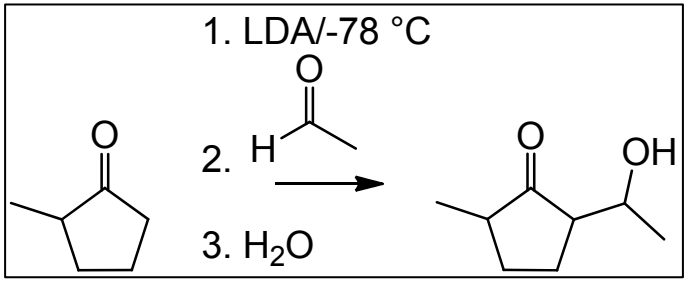
Krzyżowa reakcja aldolowa
2. wariant: z użyciem mocnej zasady, tj. LDA



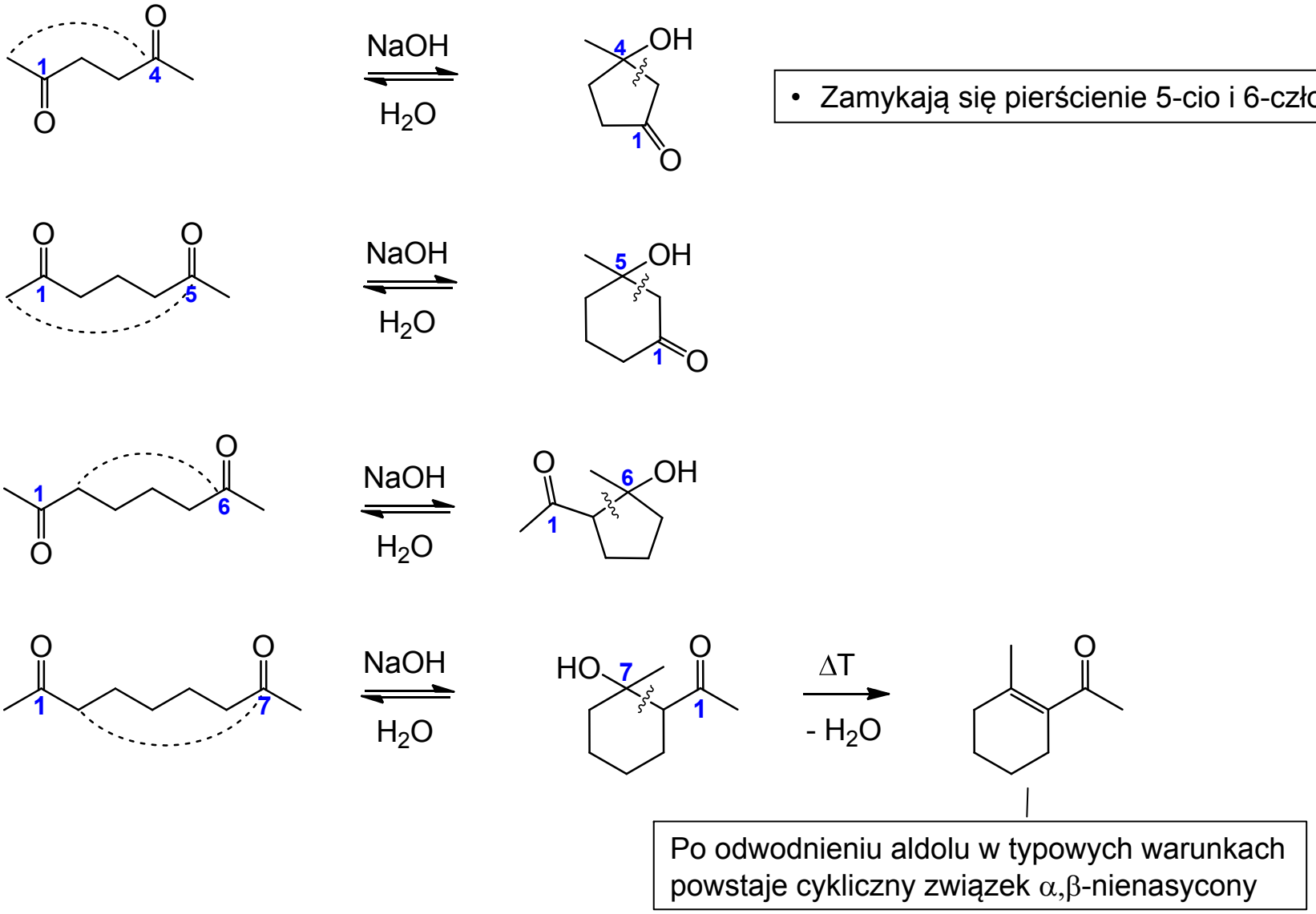
niesymetryczne ketony ulegają deprotonacji na niżej rzędowym at. C-α (zapewnia to prowadzenie r. w bardzo niskiej temperaturze, tj. w warunkach kontroli kinetycznej)







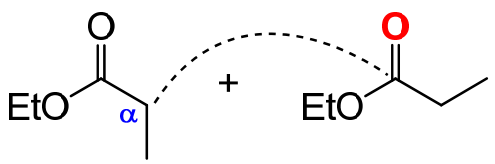
16.11. Wewnątrzcząsteczkowa reakcja aldolowa



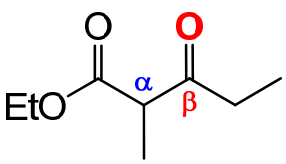
- Zamykają się pierścienie 5-cio i 6-członowe

Po odwodnieniu aldolu w typowych warunkach powstaje cykliczny związek α,β-nienasycony

16.12. Kondensacja Claisena – otrzymywanie β-ketoestrów

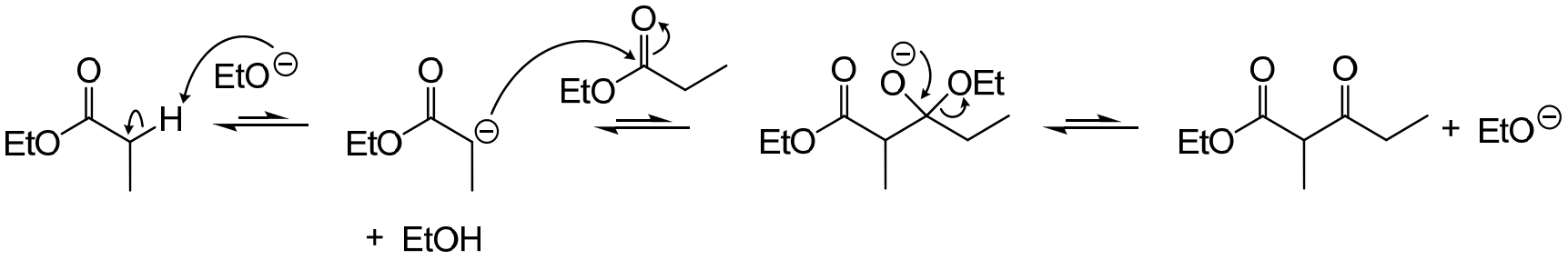


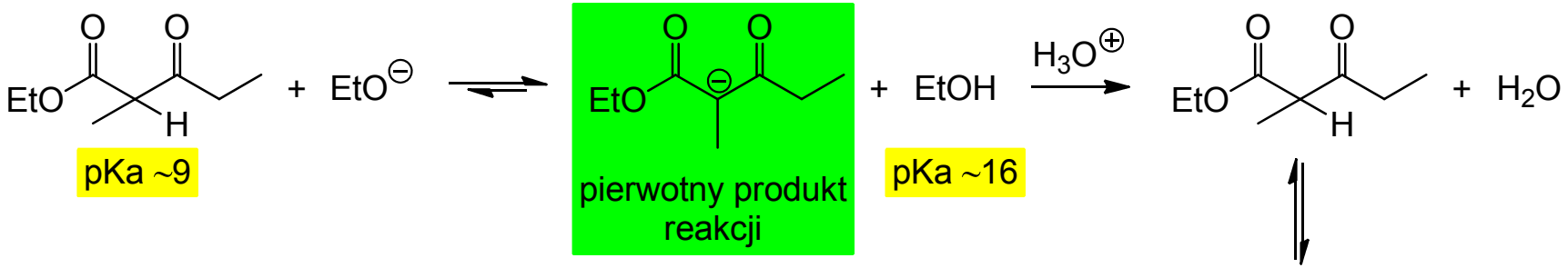
1. EtONa/EtOH
2. H^+/H_2O



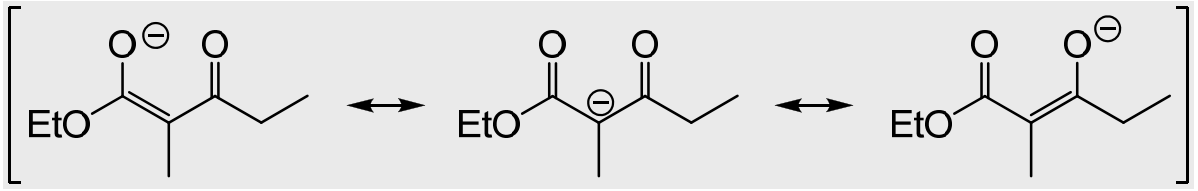
- reagują estry z dwoma at. H-α
- stosuje się estry etylowe/metylowe

β=ketoester (generalnie związek 1,3-dikarbonylowy)

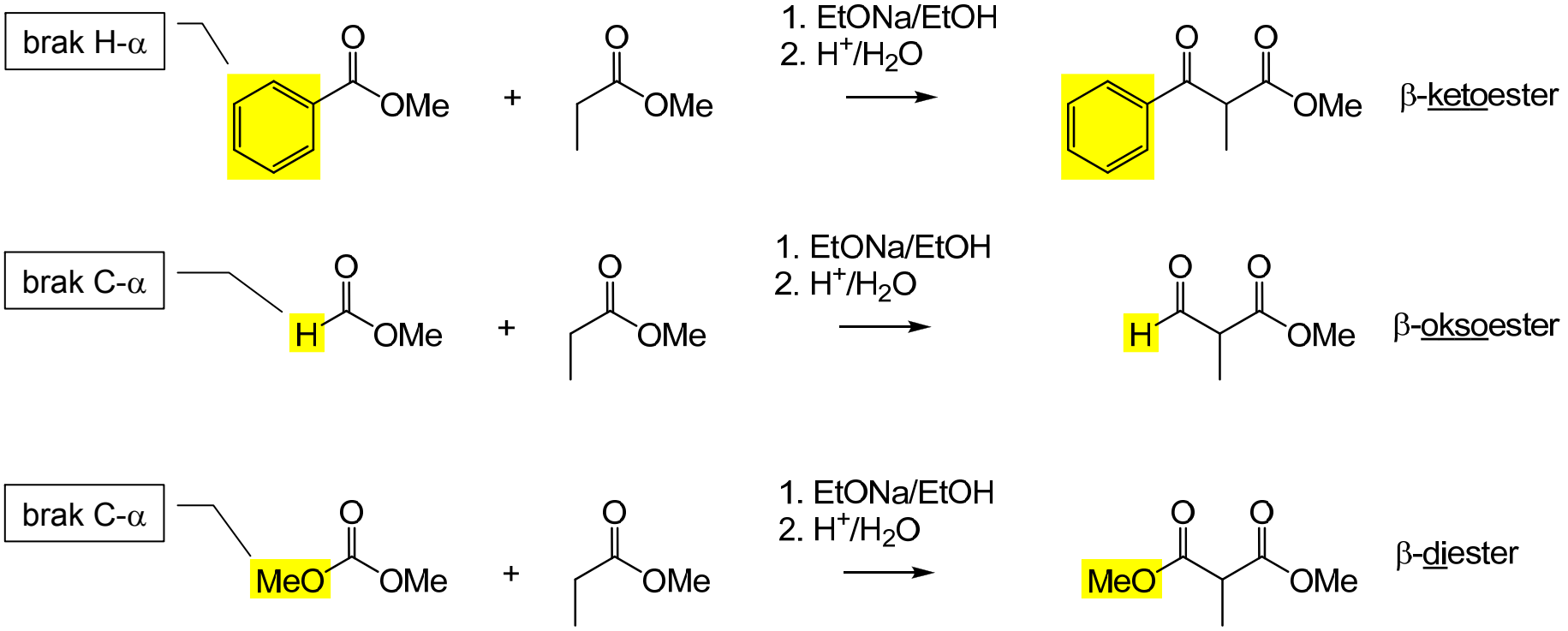




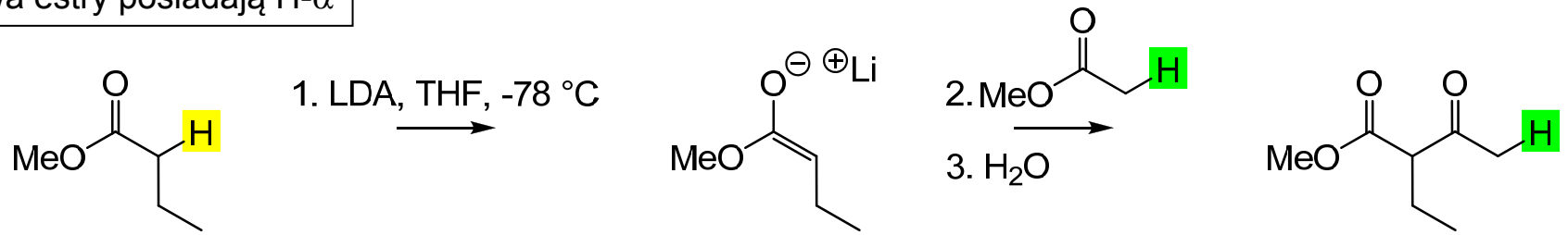
w stronę słabszego kwasu



16.13. Synteza różnych zw. 1,3-dikarbonylowych - krzyżowa kondensacja Claisena

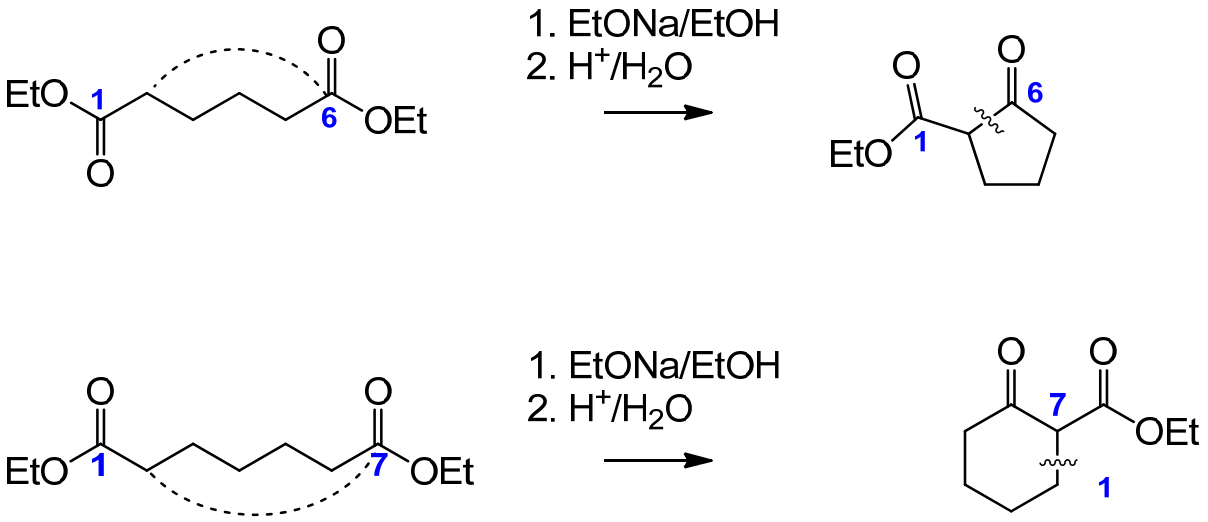


Wariant z użyciem LDA
- obydwa estry posiadają H-α



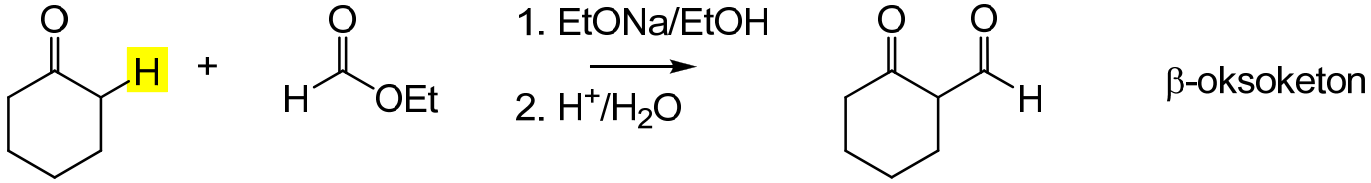
16.14. Synteza różnych zw. 1,3-dikarbonylowych - kondensacja Dieckmanna

Wewnątrzcząsteczkowy wariant kondensacji Claisena



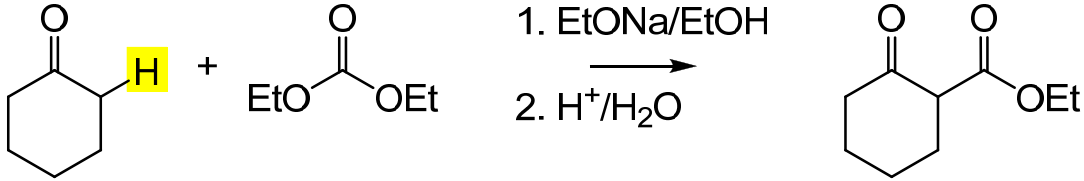
16.15. Synteza różnych zw. 1,3-dikarbonylowych - inne kondensacje krzyżowe

keton	H-α
ester	brak H-α



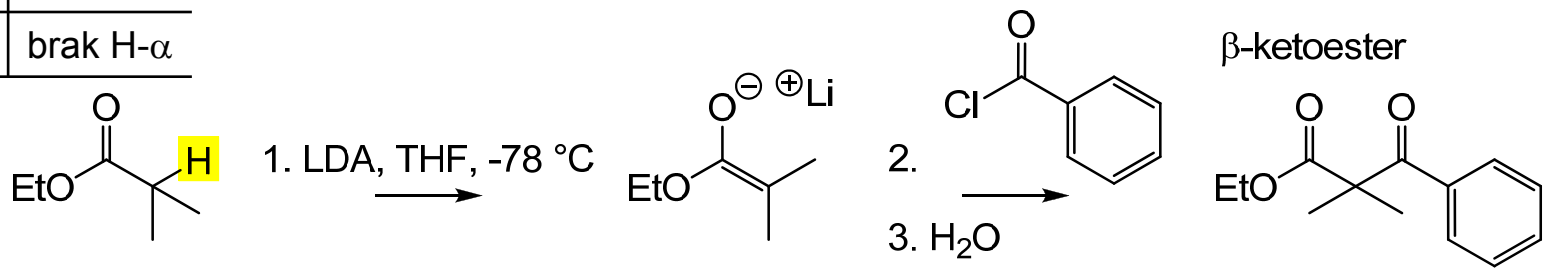
β-oksoketon

keton	H-α
ester	brak H-α



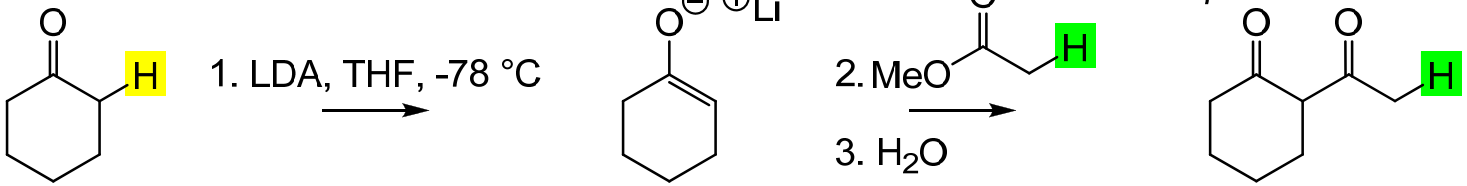
β-ketoester

ester	H-α
chlorek kwasowy	brak H-α



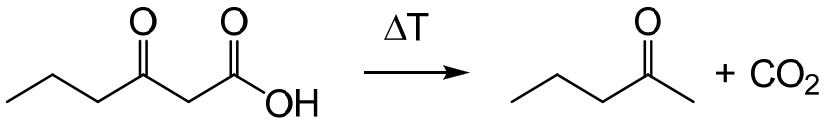
β-ketoester

keton	H-α
ester	H-α

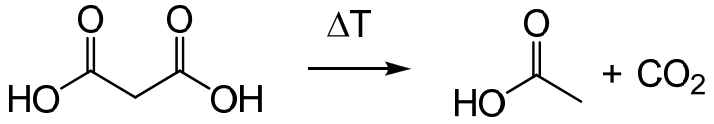


β-diketon

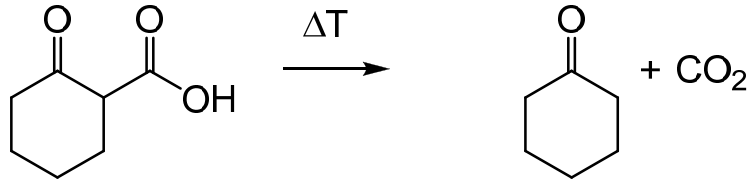
16.16. Dekarboksylacja kwasów 3-oksokarboksylowych i 1,3-dikarboksylowych



kwas 3-oksokarboksylowy

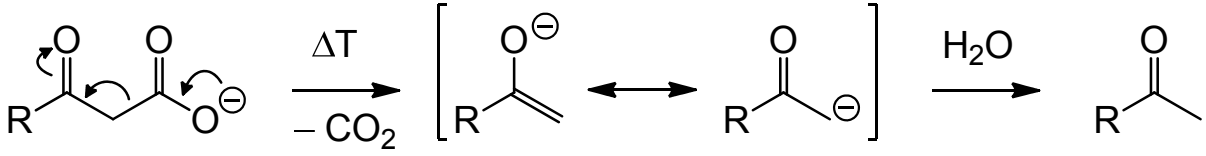


kwas 1,3-dikarboksylowy

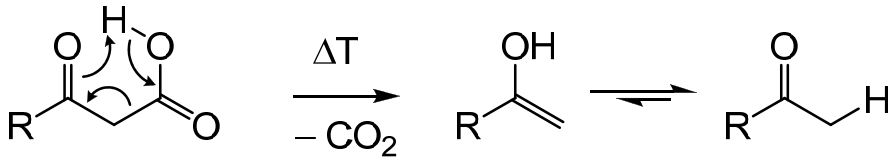


kwas 3-oksokarboksylowy

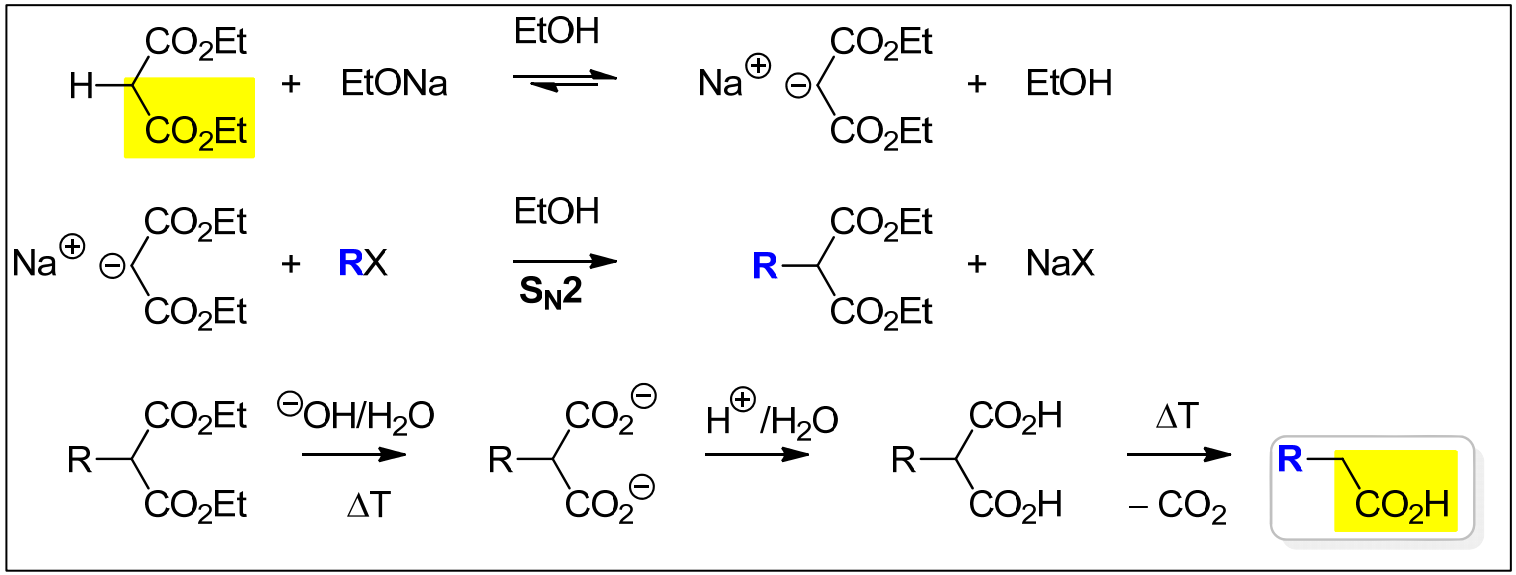
reakcja w środowisku zasadowym

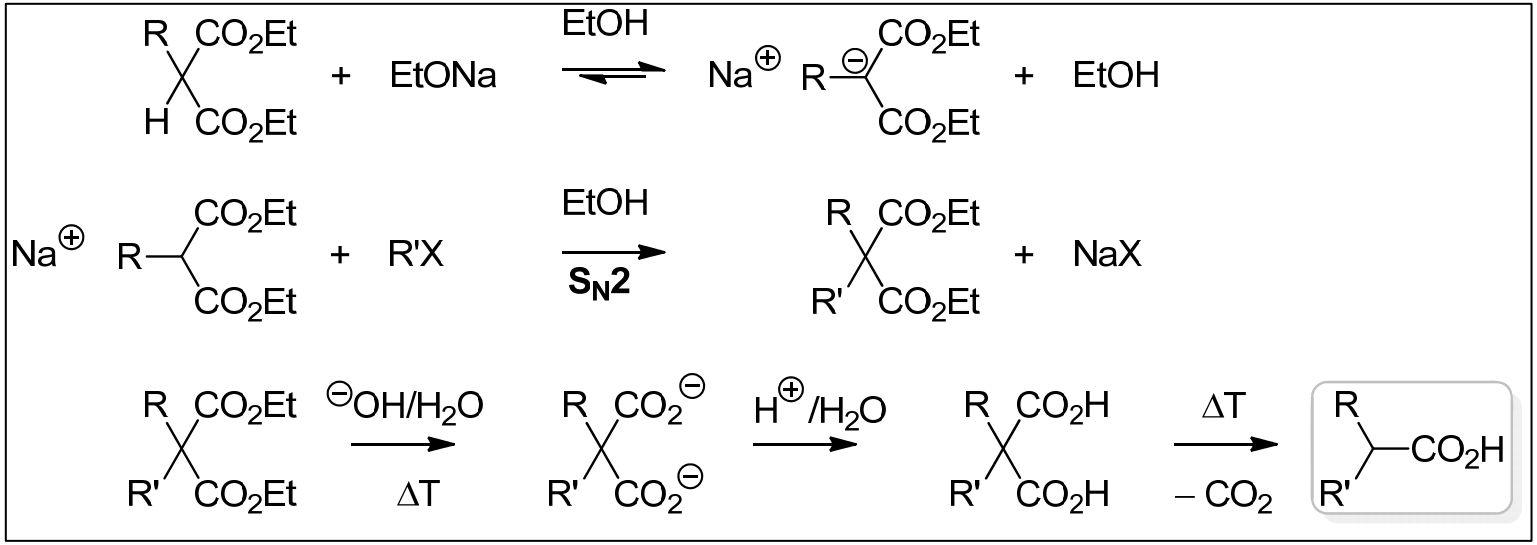


reakcja w środowisku kwasowym

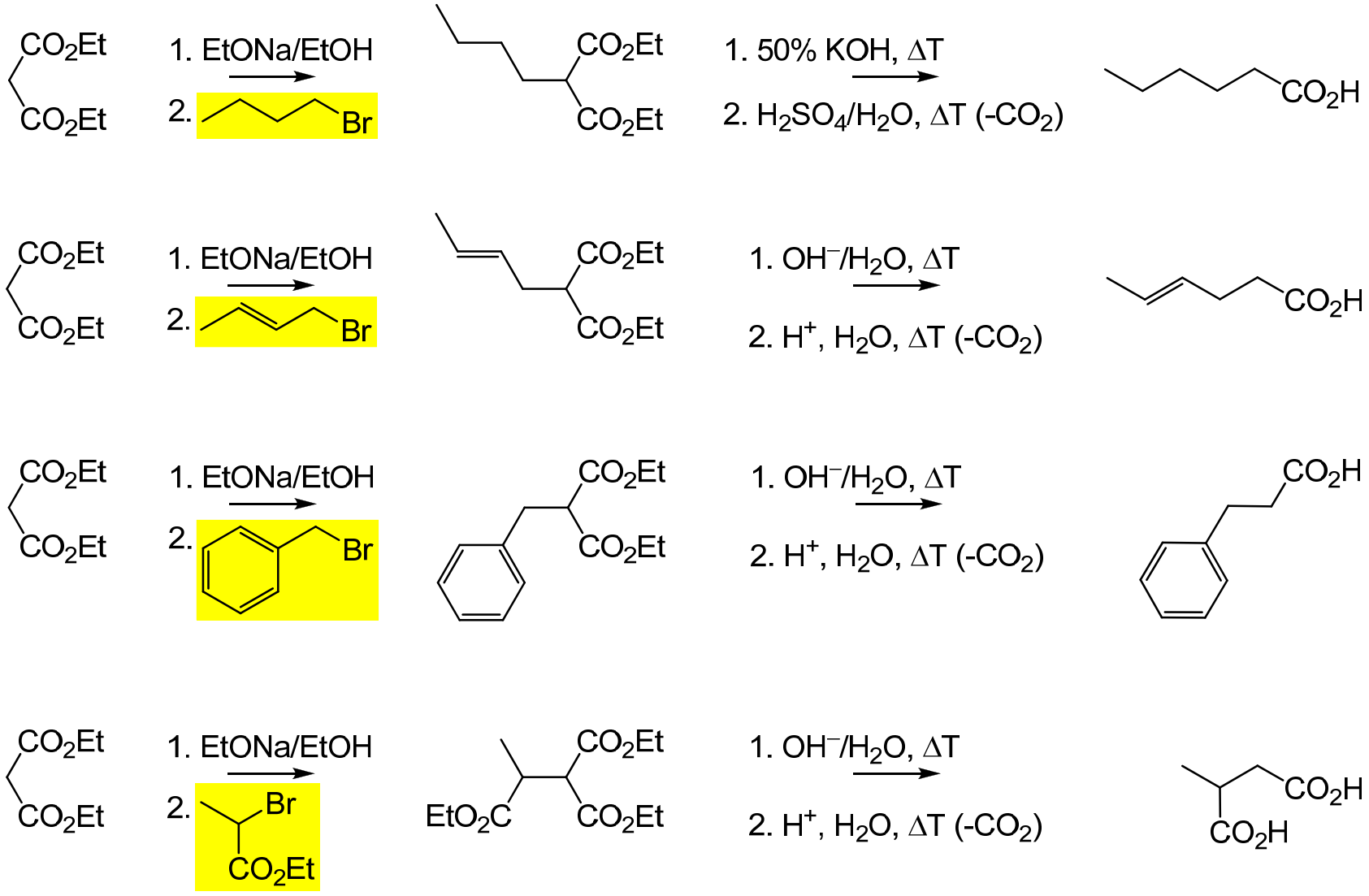


16.17. Wykorzystanie zw. 1,3-dikarbonylowych - synteza kwasów karboksylowych z malonianu dietylu

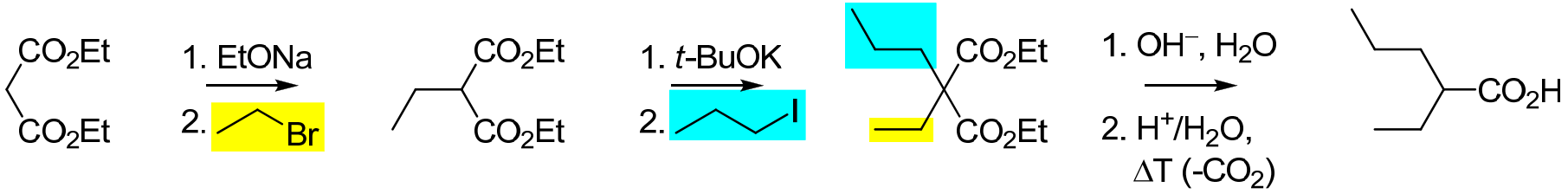


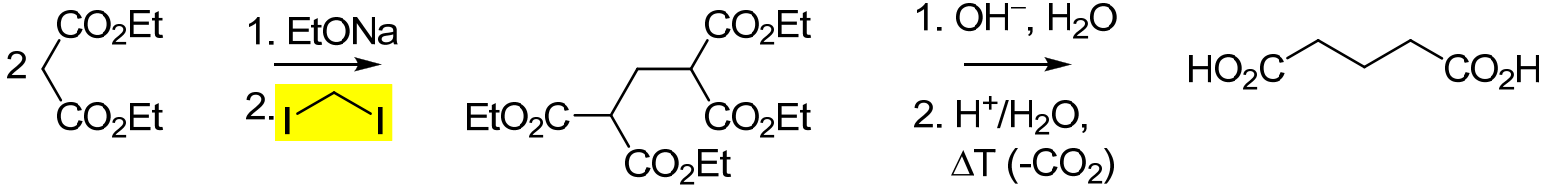


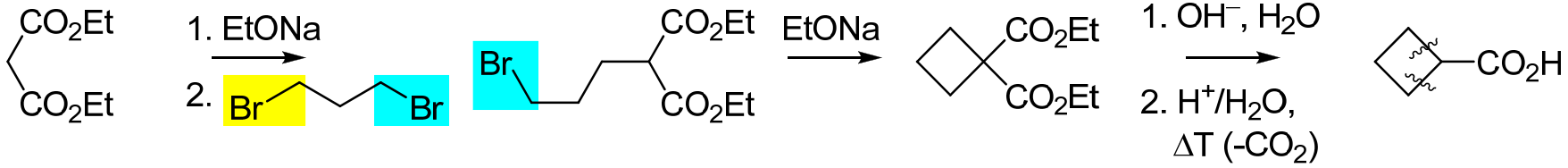
16.17.1. Synteza kwasów karboksylowych z malonianu dietylu, przykłady

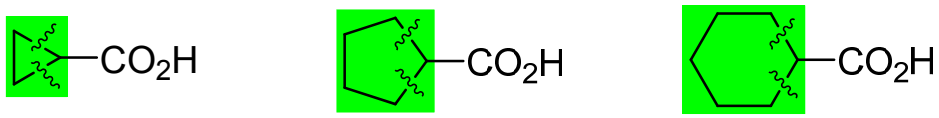


16.17.2. Synteza kwasów karboksylowych z malonianu dietylu, przykłady

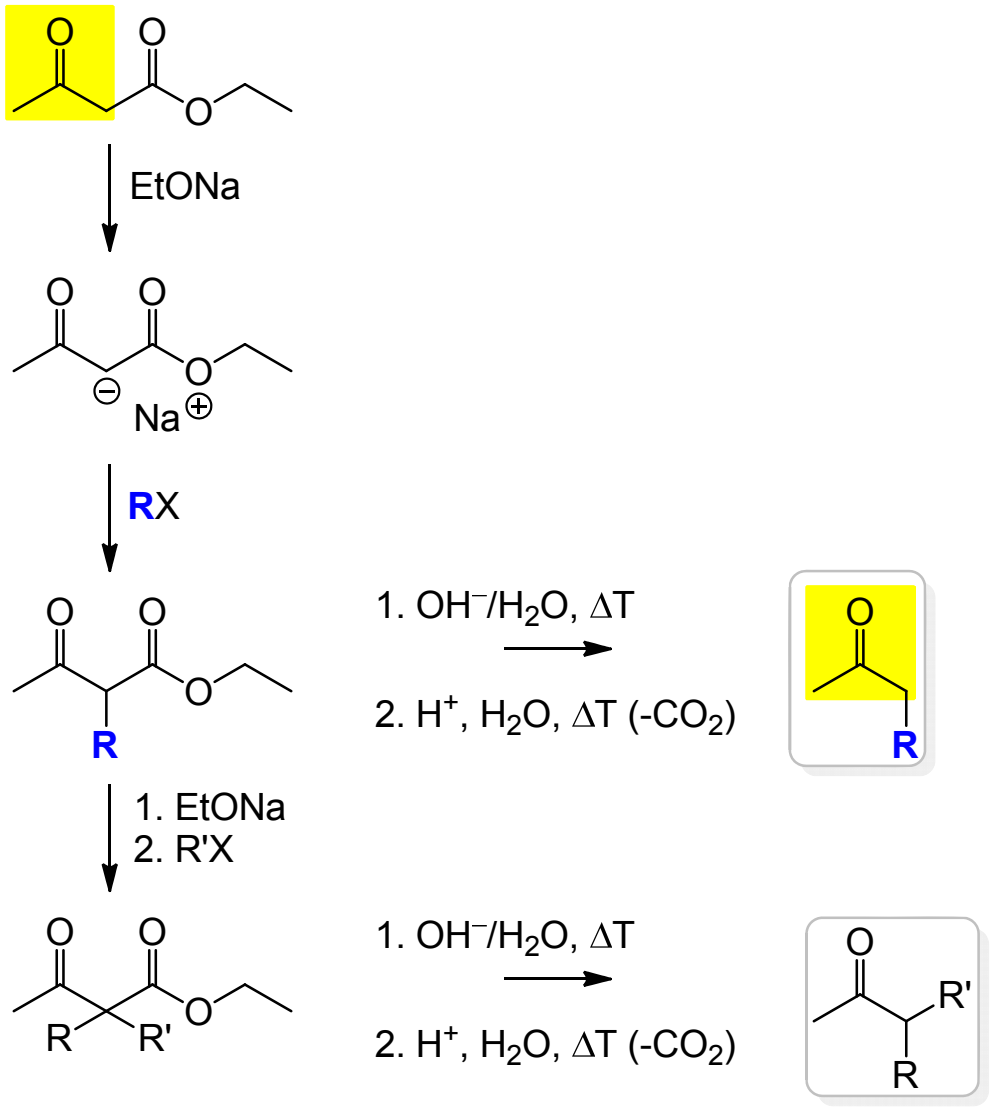




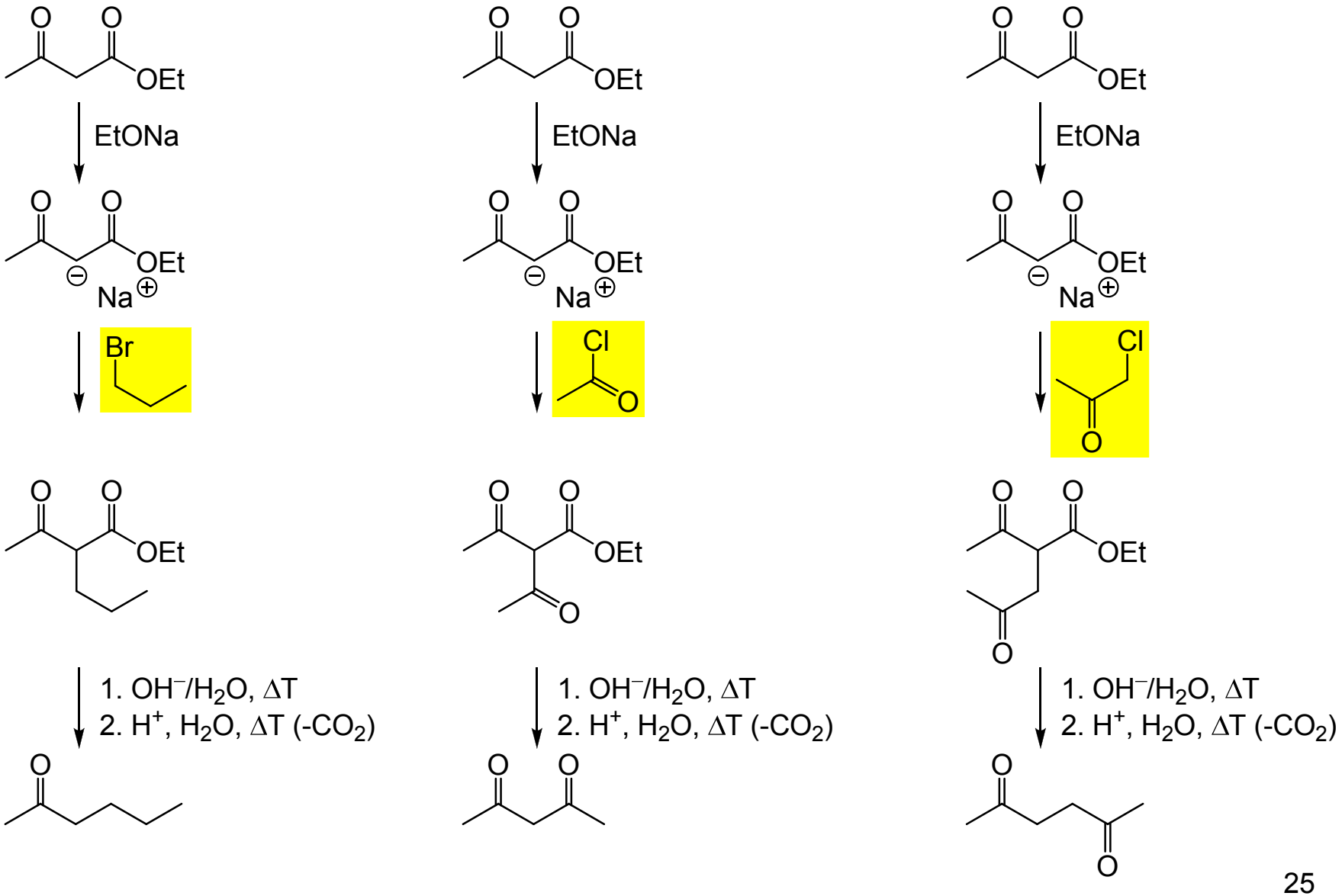




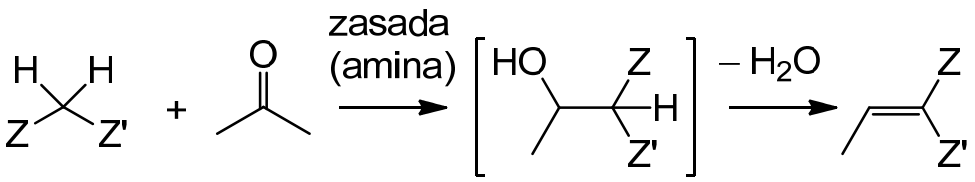
16.18. Wykorzystanie zw. 1,3-dikarbonylowych – synteza metyloketonów z acetylooctanu etylu



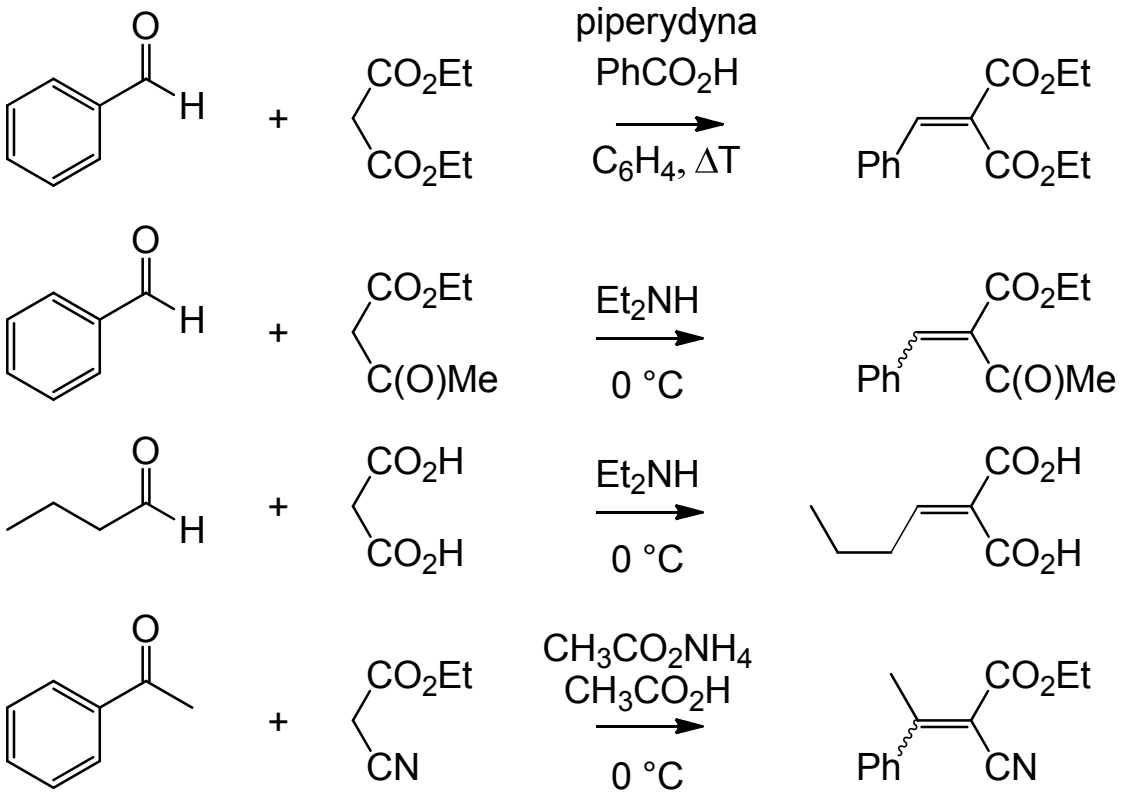
16.18.1. Synteza metyloketonów z acetylooctanu etylu, przykłady



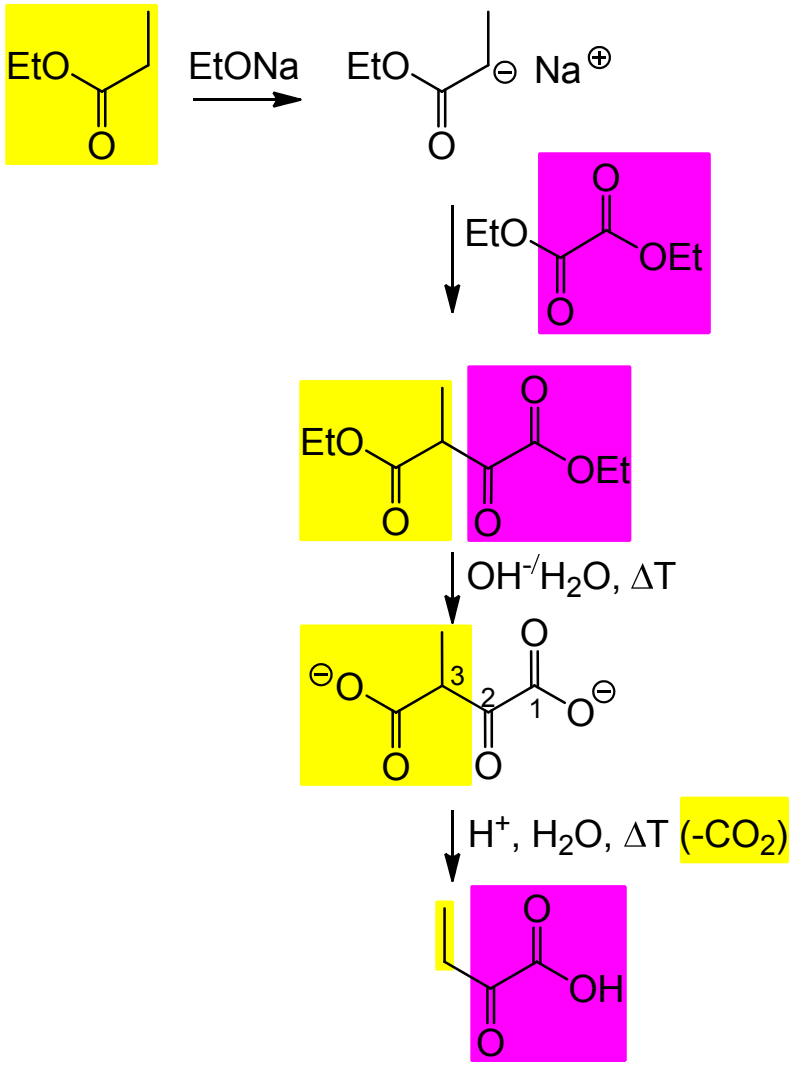
16.19. Wykorzystanie zw. 1,3-dikarbonylowych - reakcja związków 1,3-dikarbonylowych z aldehydami i ketonami, kondensacja Knoevenagla

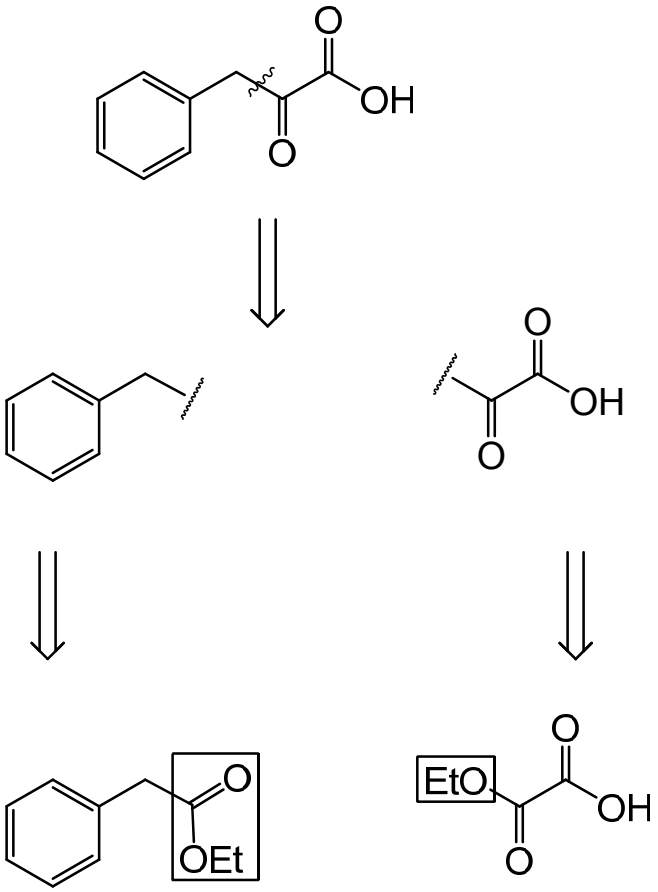


Z/Z' = H, R, OR, NH_2, C≡N, N^+O^-, SO_2R



16.20. Synteza kwasów 2-oksokarboksylowych z wykorzystaniem szczawianu dietylu





16.21. Analiza retrosyntetyczna, przykady