

Organická chemie

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

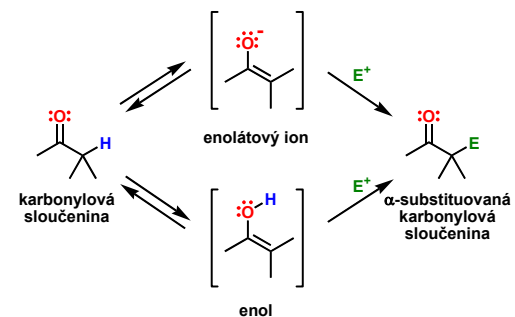


Doc. Ing. Pavel Bobál, CSc.

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta VFU,
Palackého 1/3, 642 12 Brno

Úvod

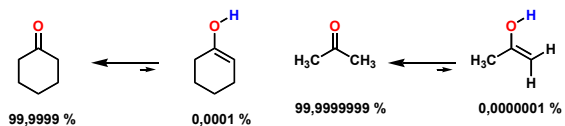
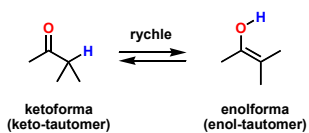
Substituční reakce v α -poloze



2 18. Substituční reakce v α -poloze karmonylové skupiny,
aldolizace karmonylových sloučenin



Keto-enol tautomerie

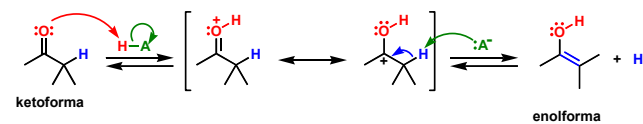


3 18. Substituční reakce v α -poloze karmonylové skupiny,
aldolizace karmonylových sloučenin

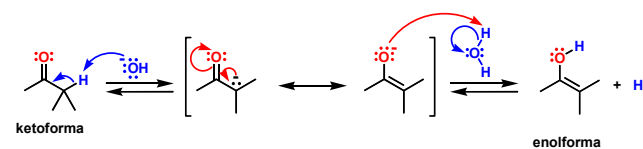


Keto-enol tautomerie

- kyselce katalyzovaná



- bazicky katalyzovaná



4 18. Substituční reakce v α -poloze karmonylové skupiny,
aldolizace karmonylových sloučenin



Reaktivita enolů

kyselý nejsou kyselý

$\begin{array}{ccccccc} & \text{O} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \text{H} & \\ & || & | & | & | & | & \\ - & \text{C} & - \text{C} & - \text{C} & - \text{C} & - \text{C} & - \\ & \alpha & \beta & \gamma & \delta & & \end{array}$

- reaguje s elektrofilem

enolforma

elektronově bohatý

5

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Halogenace aldehydů a ketonů do α -polohy

- v kyselém prostředí

acetofenon α -bromacetofenon
(2-brom-1-fenylethan-1-on)

cyklohexanon 2-chlorcyklohexanon

6

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Halogenace aldehydů a ketonů do α -polohy

- v kyselém prostředí

7

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Bromace karboxylových kyselin do α -polohy: Hellöva-Volhardova-Zelinského reakce

Carl Magnus von Hell 1849 - 1926 Jacob Volhard 1834 - 1910 Nikolay Zelinsky 1861 - 1953

- Br₂, PBr₃ (P, Br₂)

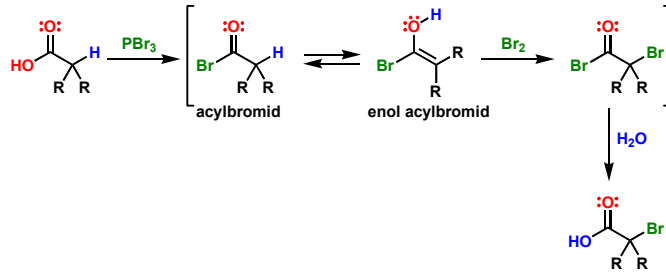
heptanová kyselina 2-bromheptanová kyselina

8

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Bromace karboxylových kyselin do α -polohy: Hellou-Volhardova-Zelinského reakce

- mechanismus



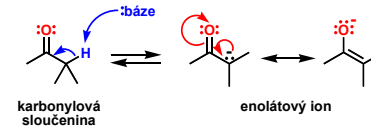
18. Substituční reakce v α -poloze karboxylové skupiny,
aldolizace karboxylových sloučenin

9

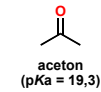


Kyselost atomů vodíku v α -polohy: Tvorba enolátového iontu

- mechanismus



- karboxylové sloučeniny – slabě kyselé – nutnost silné báze



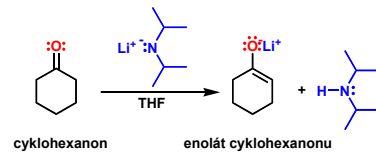
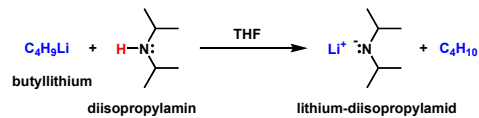
18. Substituční reakce v α -poloze karboxylové skupiny,
aldolizace karboxylových sloučenin

10



Kyselost atomů vodíku v α -polohy: Tvorba enolátového iontu

- LDA



- výhody LDA

- velmi silná báze (pKa konj. kyseliny ~ 40),
- rozpustný v organických rozpouštědlech,
- stericky bráněný – nedochází ke konkurenční reakci,
- reaguje již při teplotě – 78 °C.

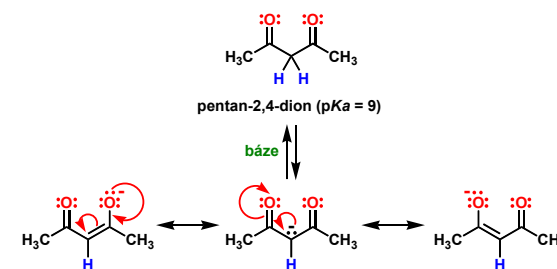
18. Substituční reakce v α -poloze karboxylové skupiny,
aldolizace karboxylových sloučenin

11



Kyselost atomů vodíku v α -polohy: Tvorba enolátového iontu

- dikarboxylové sloučeniny – kyslejší



18. Substituční reakce v α -poloze karboxylové skupiny,
aldolizace karboxylových sloučenin

12



Reaktivita enolátů

elektronově bohatý

reakční místo

enolátový ion

α-oxokarbanion (α-oxoalkanid)

vinylalkoxid

α-substituovaná karbonylová sloučenina

derivát enolu

13 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Halogenace enolátů: haloformová reakce

- v bazickém prostředí

- mechanismus

X = Cl, Br, I

14 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Alkylace enolátů

- v bazickém prostředí

- mechanismus

elektronově bohatý

enolátový ion

halogenalkan

S_N2

R-X

X = tosylát > I > Br > Cl

R = allyl ~ benzyl > CH₃ > RCH₂

15 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Alkylace enolátů: Malonesterová syntéza

malonesterová syntéza

halogenalkan → karboxylová kyselina

R-X → R-CH₂COOH

diethyl-propandioid (diethyl ester kyseliny malonové) sodná sůl diethyl esteru kyseliny malonové alkylovaný diethyl ester kyseliny malonové dialkylovaný diethyl ester kyseliny malonové

alkylovaný diethyl ester kyseliny malonové

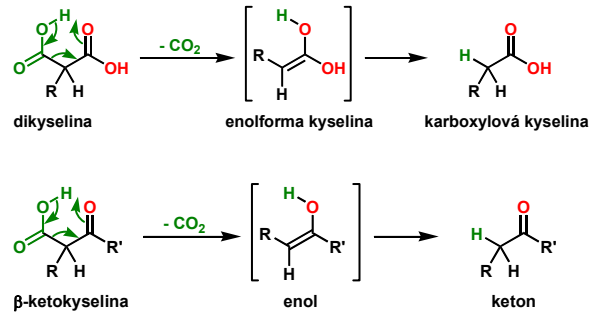
zahřívání

R-CH₂COOH + CO₂ + 2 EtOH

16 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Alkylace enolátů: Malonesterová syntéza

- mechanismus



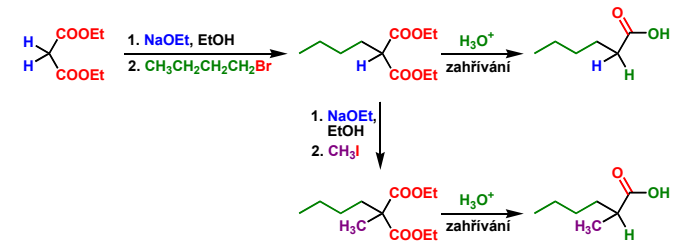
17

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Alkylace enolátů: Malonesterová syntéza

Příklad využití v syntéze



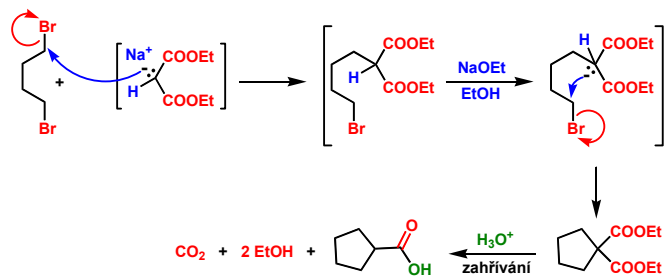
18

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Alkylace enolátů: Malonesterová syntéza

Příklad využití v syntéze

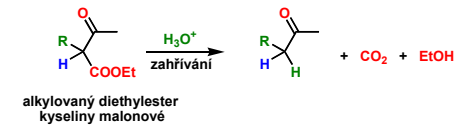
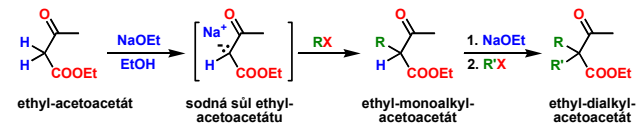
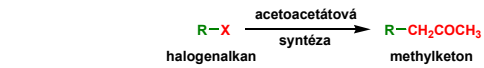


19

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Alkylace enolátů: Acetoacetátová syntéza



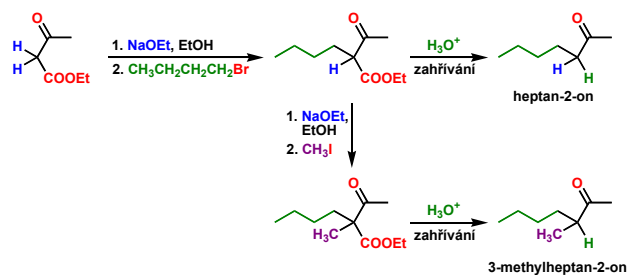
20

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Alkyace enolátů: Acetoacetátová syntéza

Příklad využití v syntéze

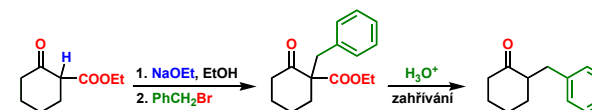


21 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Alkyace enolátů: Acetoacetátová syntéza

Příklad využití v syntéze

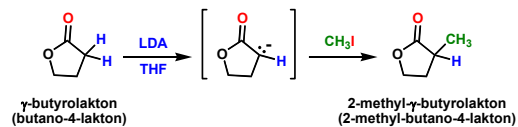


22 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

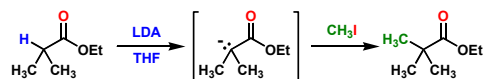


Alkyace enolátů: Přímá alkyace ketonů, esterů a nitrilů

Lakton



Ester

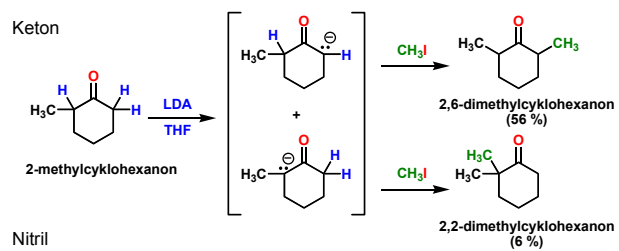


23 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

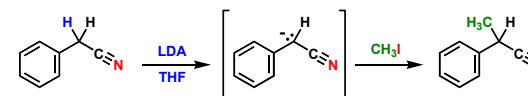


Alkyace enolátů: Přímá alkyace ketonů, esterů a nitrilů

Keton



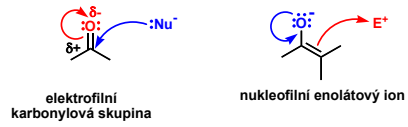
Nitril



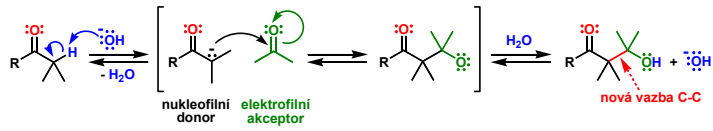
24 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Aldolizace karbonylových sloučenin: Mechanismus



Mechanismus

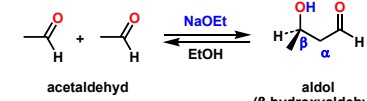


25

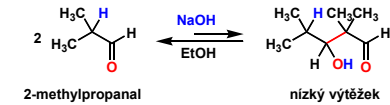
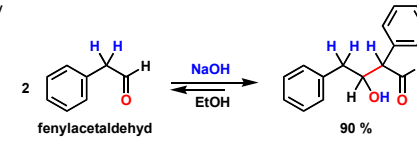
18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Aldolizace aldehydů a ketonů



Aldehydy



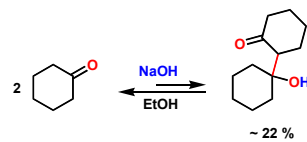
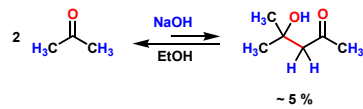
26

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Aldolizace aldehydů a ketonů

Ketony



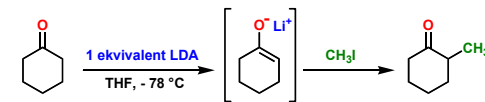
27

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Aldolizace α -substuce

- α -substuce – silná báze - ekvivalent



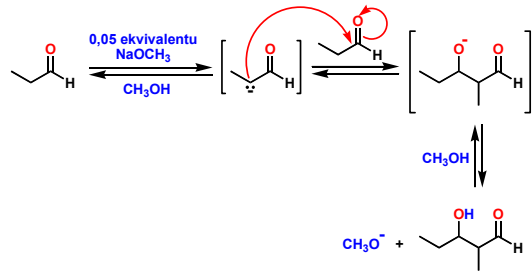
28

18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Aldolizace a α -substituce

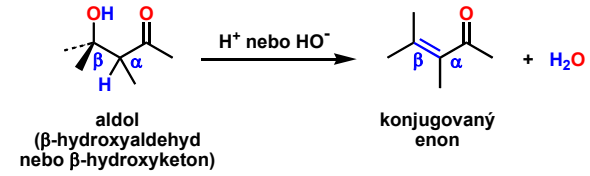
- aldolizace – slabší báze – katalytické množství



29 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Aldolová kondenzace: syntéza enonů

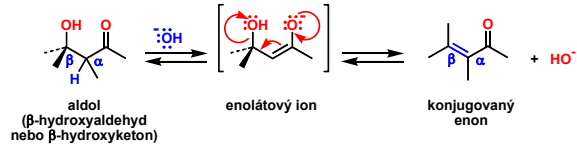
- dehydratace β -hydroxyaldehydů a ketonů – odštěpení (kondenzace) vody



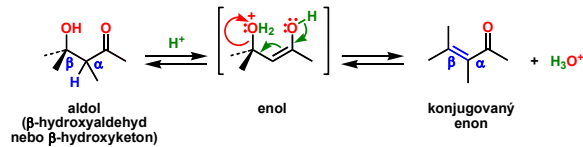
30 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Aldolová kondenzace: syntéza enonů

- bazicky katalyzovaná reakce



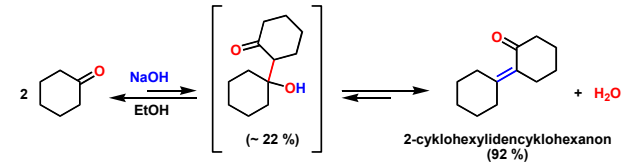
- kyselě katalyzovaná reakce



31 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Aldolová kondenzace: syntéza enonů

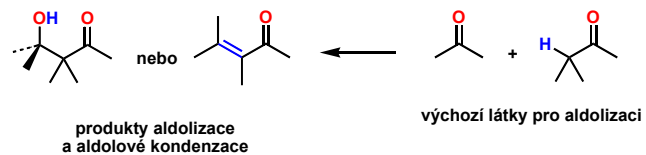
- bazicky katalyzovaná reakce - příklad



32 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Využití aldolizace a aldolové kondenzace v syntéze

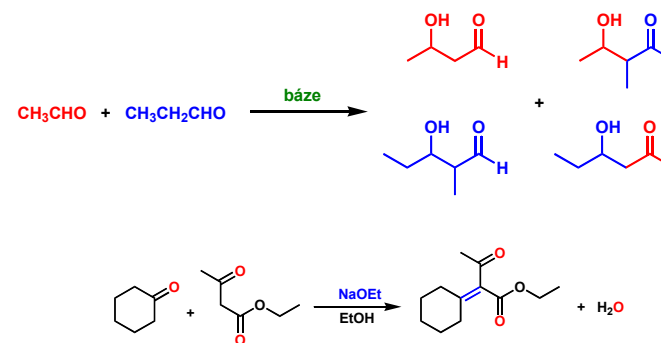
retrosyntéza



33 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Smíšená aldolizace a aldolové kondenzace

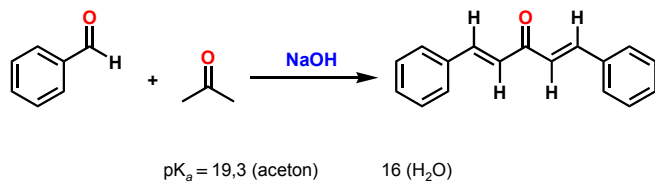


34 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Smíšená aldolizace a aldolové kondenzace

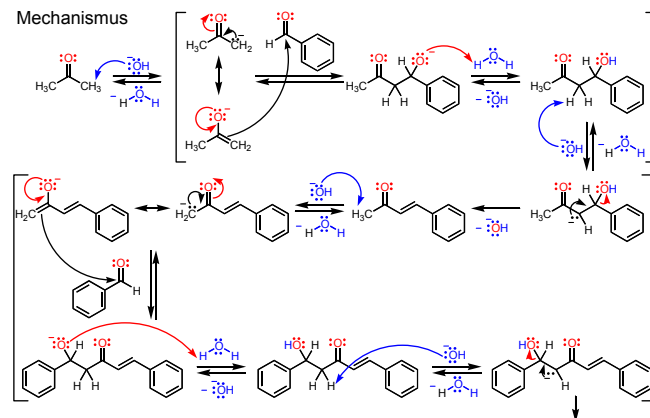
Příklad: příprava dibenzalacetonu



35 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Smíšená aldolizace a aldolové kondenzace



36 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin



Intramolekulární aldolové kondenzace

Intermolekulární:


A + B → C

Intramolekulární:

D → E

- u dikarboonylových sloučenin

37 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karboonylových sloučenin




Intramolekulární aldolové kondenzace

hexan-2,5-dion (1,4-diketon) $\xrightarrow[\text{ethanol}]{\text{NaOH}}$ 3-methylcyklopent-2-enon + H₂O

heptan-2,6-dion (1,5-diketon) $\xrightarrow[\text{ethanol}]{\text{NaOH}}$ 3-methylcyklohex-2-enon + H₂O

38 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karboonylových sloučenin




Intramolekulární aldolové kondenzace

Reaction scheme showing the mechanism of intramolecular aldol condensation of 2,5-hexanedione:

Pathway a: Deprotonation at the α -carbon (labeled 'a') leads to a cyclic alkoxide intermediate, which then loses water to form 3-methylcyclopent-2-enone.

Pathway b: Deprotonation at the β -carbon (labeled 'b') leads to a cyclic alkoxide intermediate, which then loses water to form 3-methylcyclohex-2-enone.


39 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karboonylových sloučenin

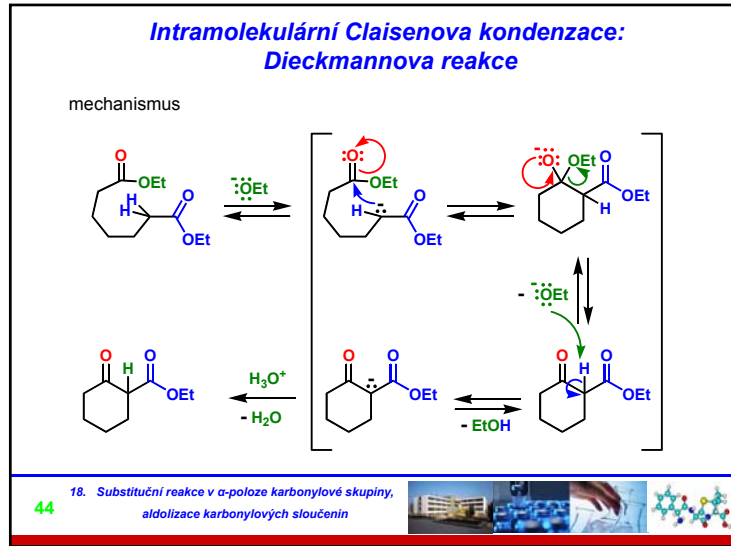
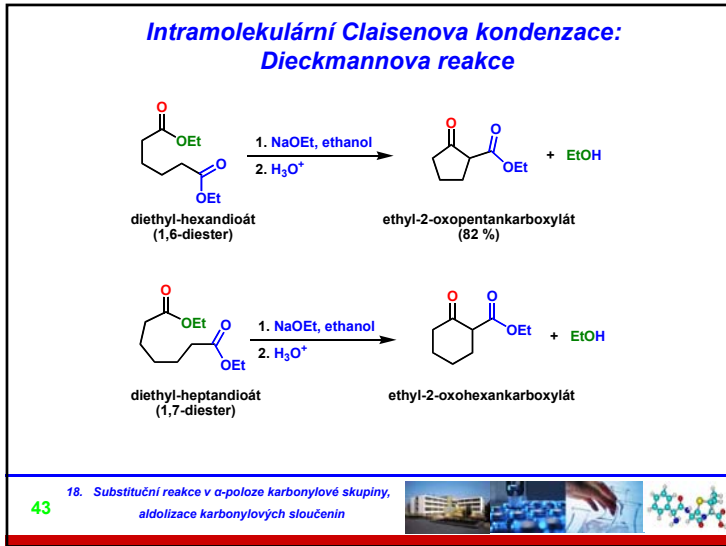
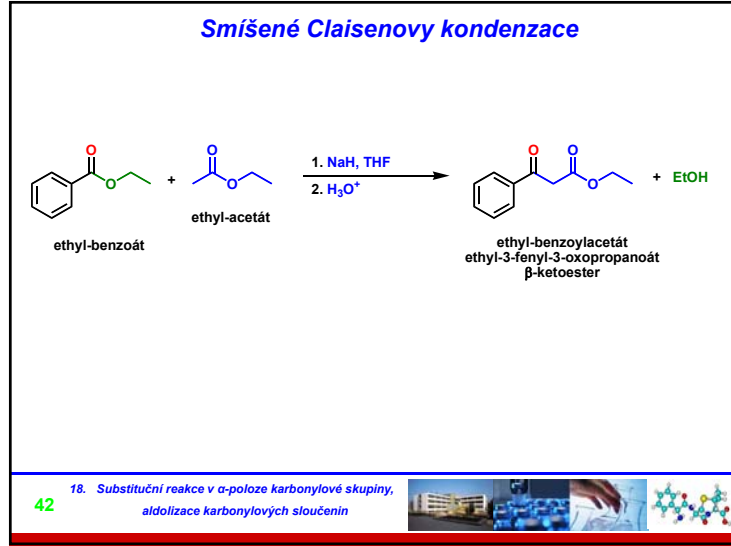
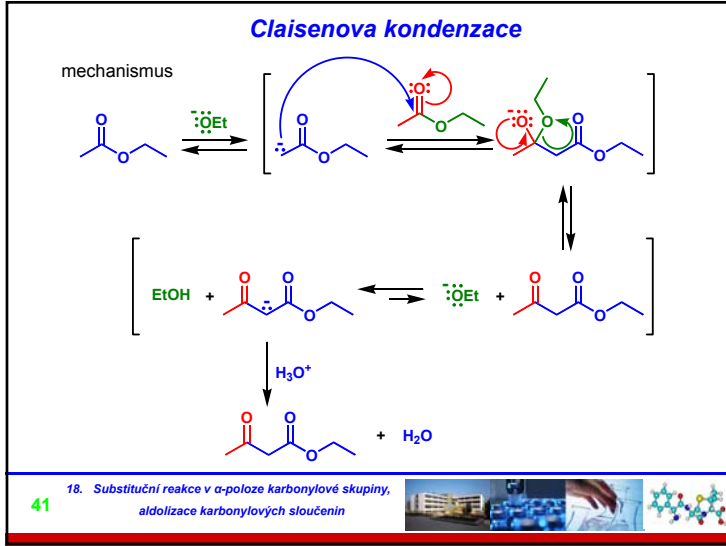


Claisenova kondenzace

2 ethyl-acetat $\xrightarrow[2. \text{H}_3\text{O}^+]{1. \text{NaOEt, ethanol}}$ ethyl-acetoacetát β -ketoester + CH₃CH₂OH

40 18. Substituční reakce v α -poloze karbonylové skupiny, aldolizace karboonylových sloučenin





Michaelova adice

mechanismus - všeobecně

příklady

ethyl-acetoacetát but-3-en-2-on
(methyl(vinyl)keton)

1. NaOEt, ethanol
2. H₃O⁺

45 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Michaelova adice

mechanismus

46 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Storkova reakce

enamin

cyklohexanon pyrrolidin 1-(cyklohex-1-en-1-yl)pyrrolidin enamin

47 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

Storkova reakce

enolátový ion

nukleofilní α-uhlík

enamin

nukleofilní α-uhlík

48 18. Substituční reakce v α-poloze karbonylové skupiny, aldolizace karbonylových sloučenin

