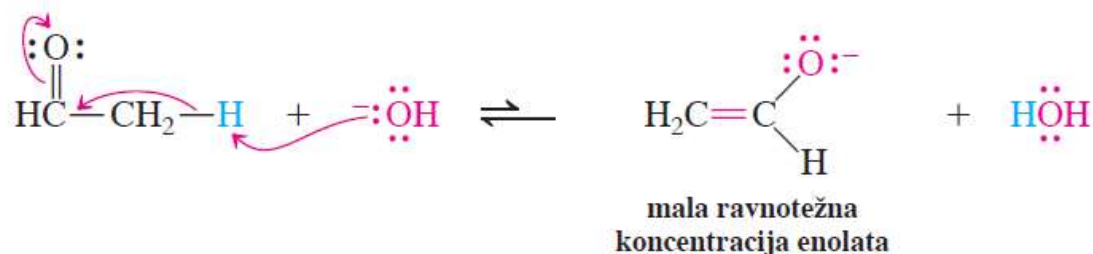


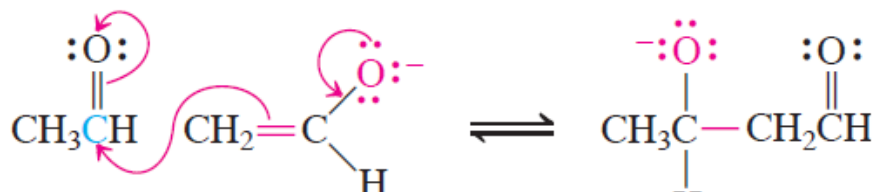
Poglavlje 23: Estarski enolati i Claisen-ova kondenzacija

Podsećanje:
aldolna
kondenzacija

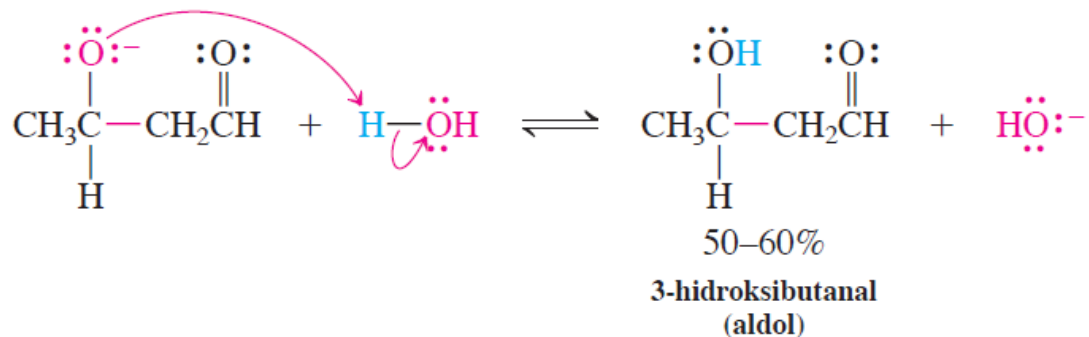
FAZA 1. Nastajanje enolata



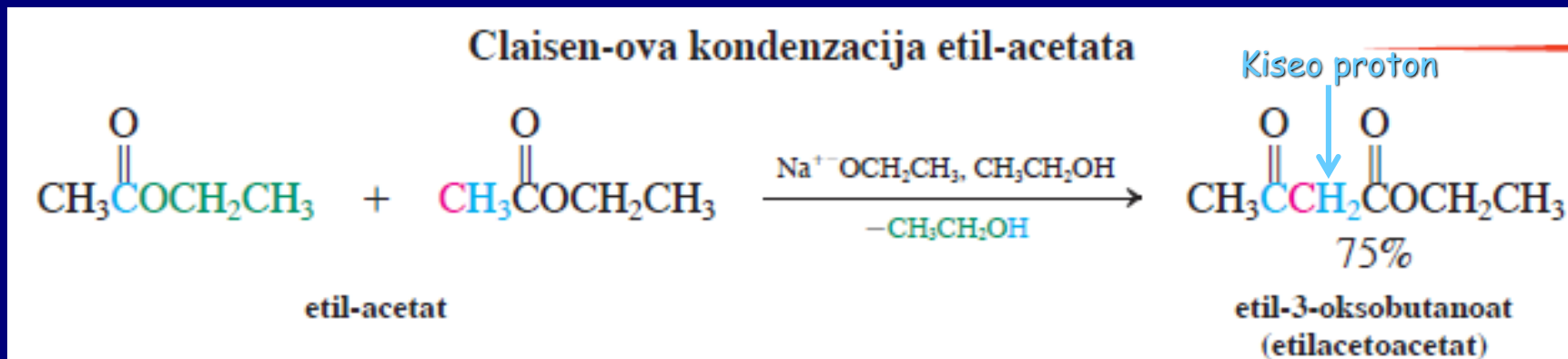
FAZA 2. Nukleofilni napad



FAZA 3. Protonovanje

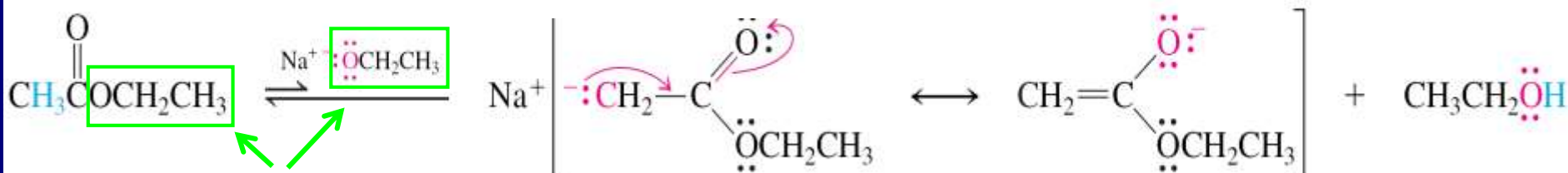


Claisen-ova kondenzacija



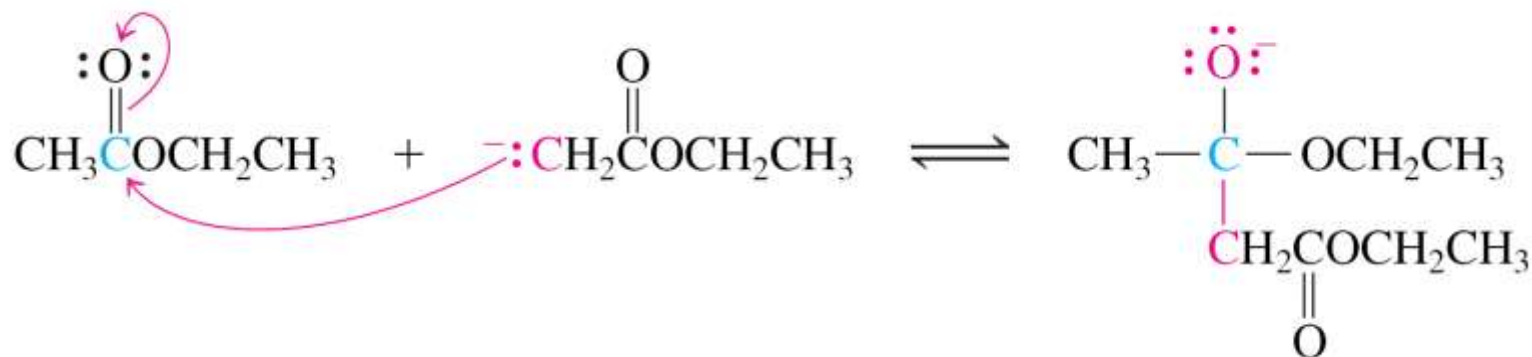
Mehanizam: Adicija-eliminacija

1. korak: formiranje estarskog enolata

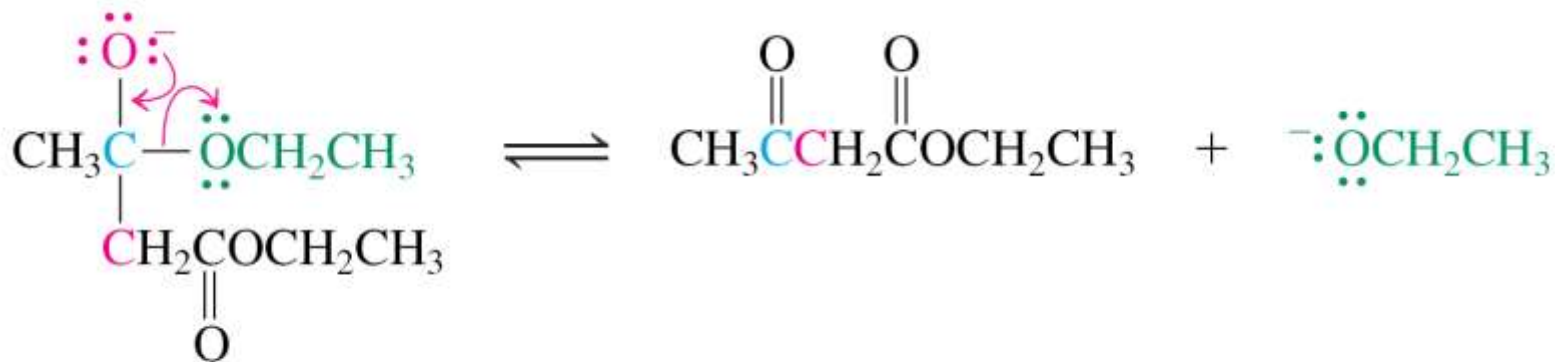


Alkoxid isti kao alkoksi iz estra

2 korak: nukleofilna adicija



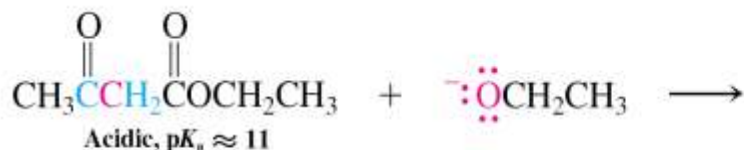
3. korak: eliminacija



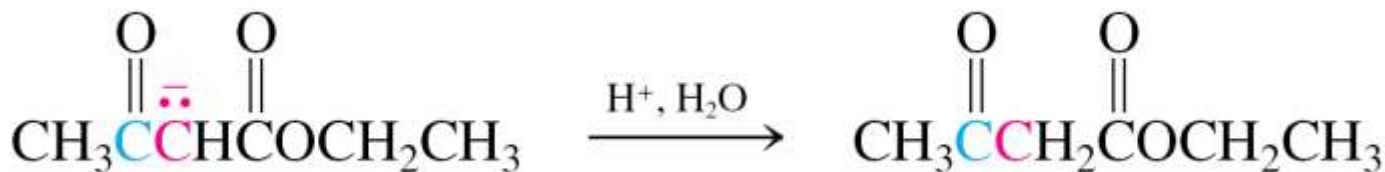
3-ketoestar

4 korak: deprotonovanje 3-oksoestra (ketoestra)

Ovo je ključni korak za reakciju, i proizvod reakcije je anjon

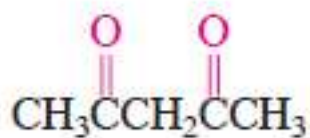


5 korak: obrada vodom



Proizvodi Claisenove kondenzacije su alkil-3-oksoalkanoati (IUPAC), uobičajen naziv je β -keto-estri ili β -dikarbonilna jedinjenja

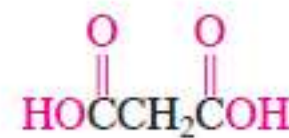
Primeri β -dikarbonilnih jedinjenja



2,4-pentan**dion**
(acetilaceton)
(β -diketon)



metil-3-oksobutan**oat** (metil-acetoacetat)
(β -ketoestar)

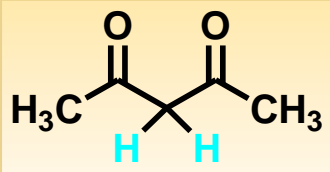
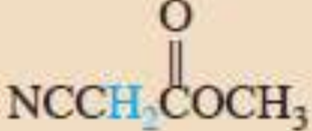


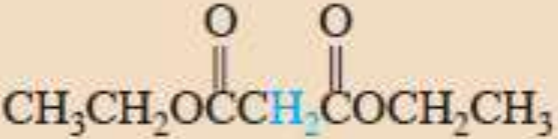


propan-**dikiselina**
(malonska kiselina)
(β -dikarboksilna kiselina)

Neuobičajena kiselost vodonika na C-atomu između dve karbonilne grupe- induktivni i rezonancijski efekat za stabilizaciju anjona

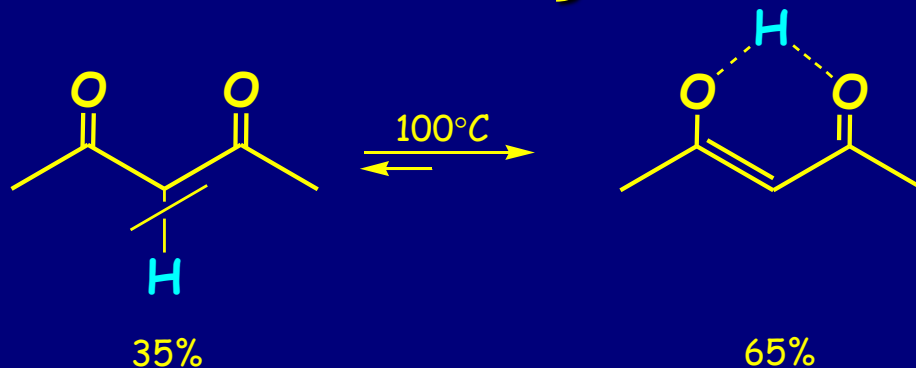
TABELA 23-1

 pK_a vrednosti α -dikarbonilnih i sličnih jedinjenja

Ime	Struktura	pK_a
2,4-pentandion (acetilaceton)		9
metil-2-cijanoacetat		9
etil-3-oksobutanoat (etil-acetoacetat)		11
propandinitril (malonodinitril)		13
dietil-propandioat (dietil-malonat)		13

Niža pK_a vrednosti znače da alkoksidi ili hidroksidi mogu nagraditi enolate stehiometrijski.

1,3-Dikarbonilna jedinjenja lako formiraju enol



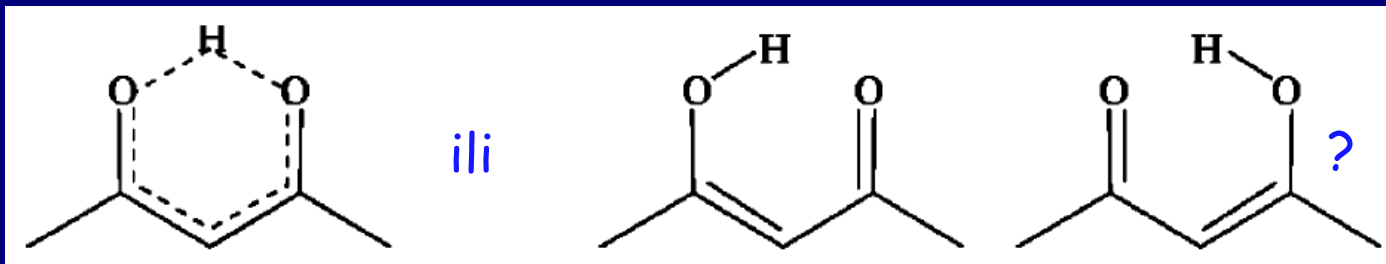
vodonična veza u enolu je simetrična:

The C_{2v} Structure of Enolic Acetylacetone

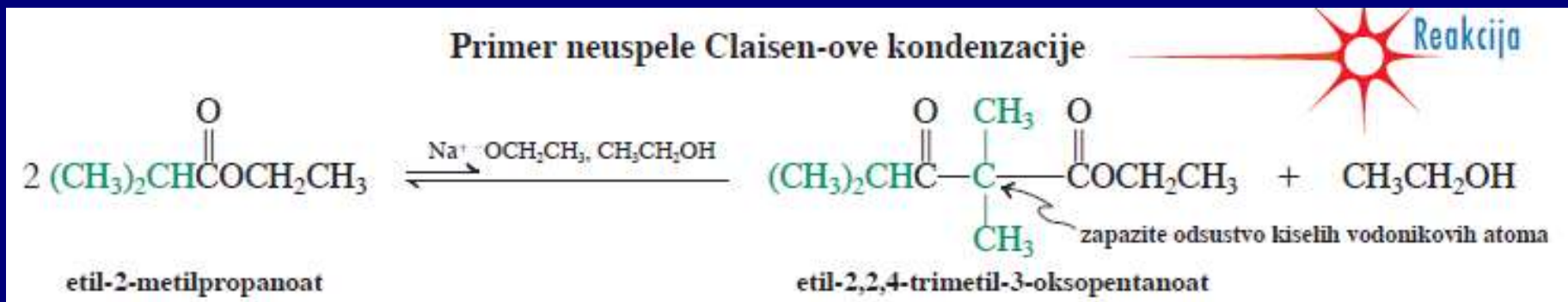
Walther Caminati*[†] and Jens-Uwe Grabow[‡]

Contribution from the Dipartimento di Chimica, "G. Ciamician" dell'Università, Via Selmi 2, I-40126 Bologna, Italy, and Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Lehrgebiet A, Callinstrasse 3-3a, D-30167 Hannover, Germany

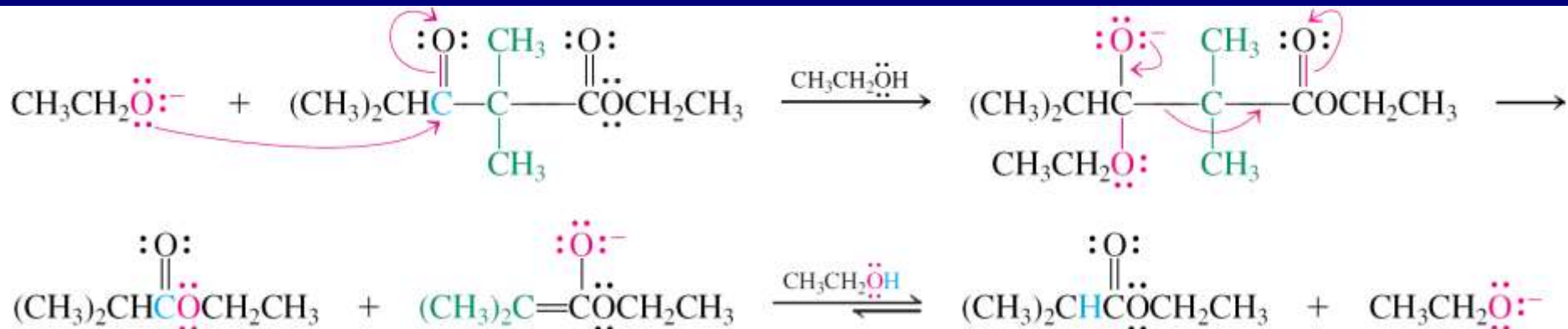
J. Am. Chem. Soc.
2006, 128, 854.



Kiselost Claisen-ovog proizvoda je ključna za reakciju. Bez kiselih vodonikovih atoma nema reakcije!!!



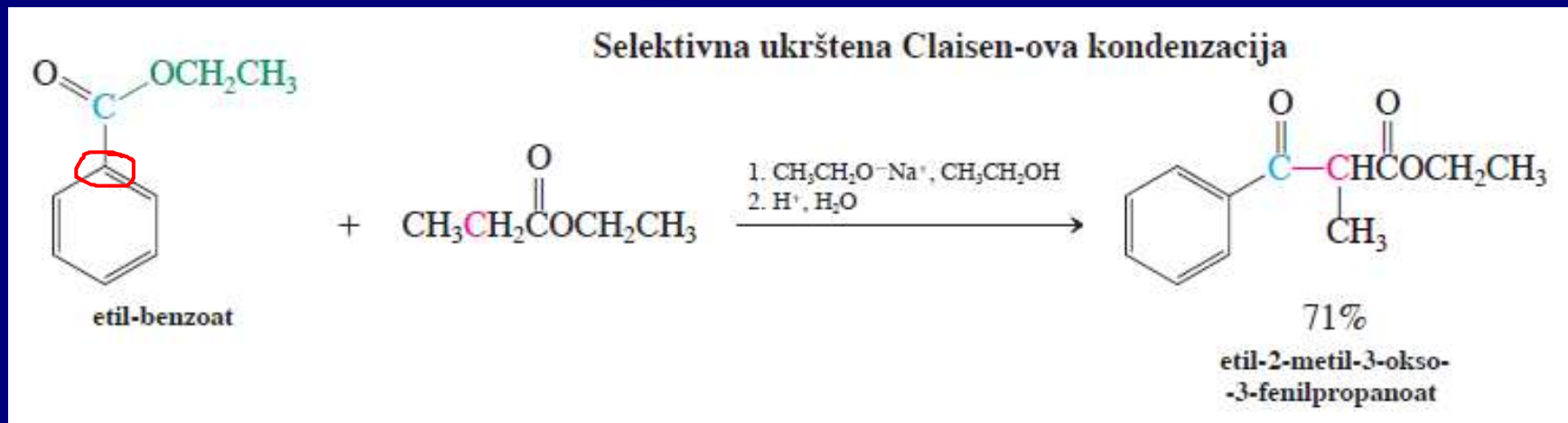
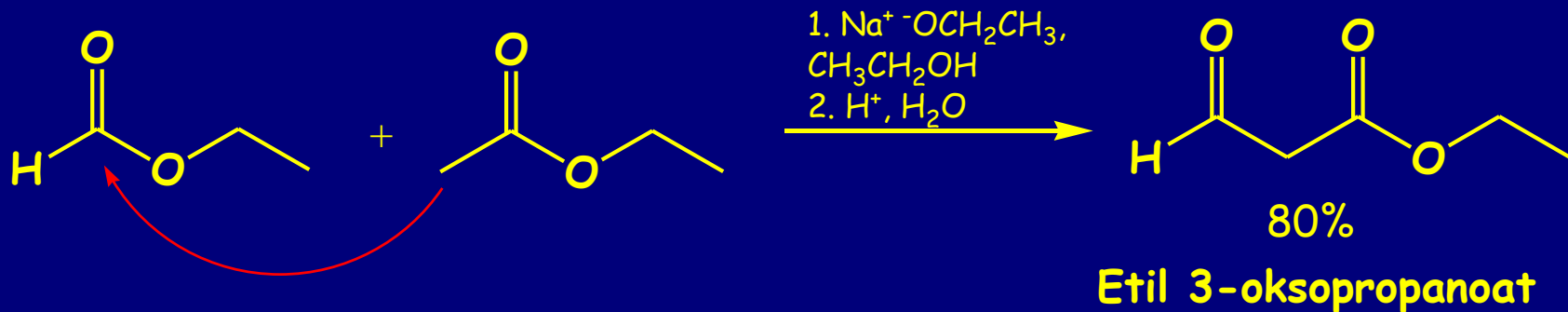
Mehanizam povratne reakcije (retro-Claisen-ova reakcija)



Ukrštena Claisen-ova kondenzacija

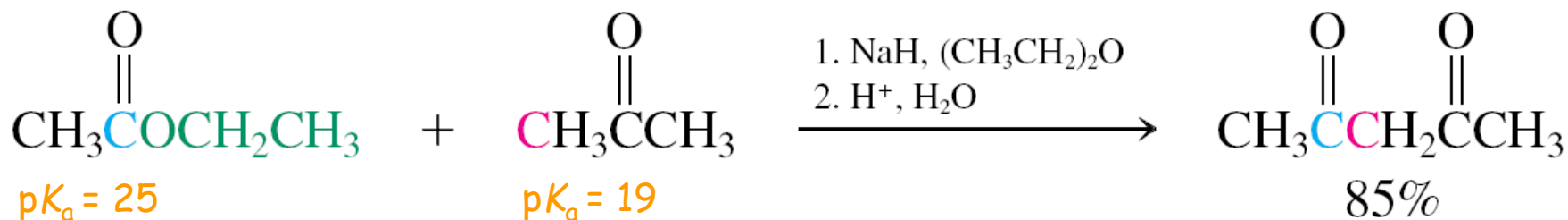
Dobija se smesa proizvoda kao i u aldolnim reakcijama.

Izbor reakcionih partnera od kojih jedan nema α -vodonikove atome (neenolizabilni estri):

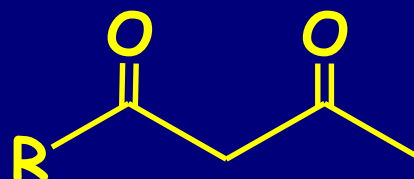


Ketoni učestvuju u ukrštenim Claisen-ovim kondenzacijama

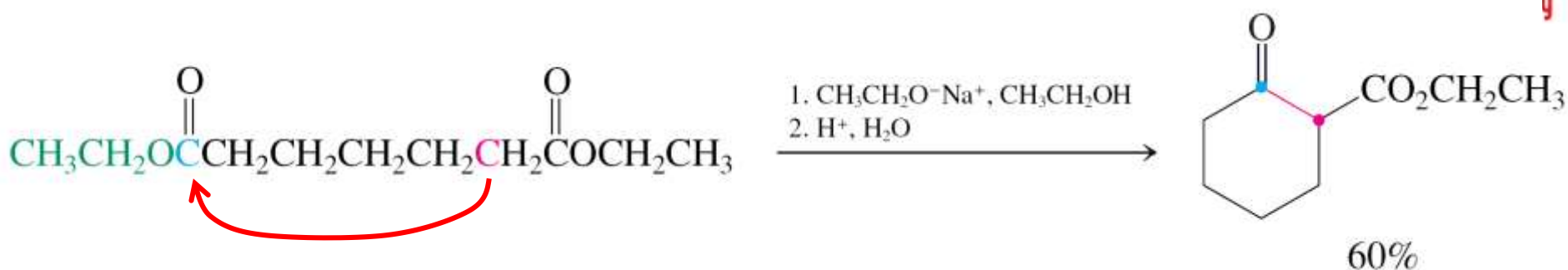
Ketoni su kiseliji od estara i učestvuju kao enolati. Aldolna reakcija ketona je reverzibilna, ali Claisen-ova reakcije nije!!!



Sinteza 1,3-diketona

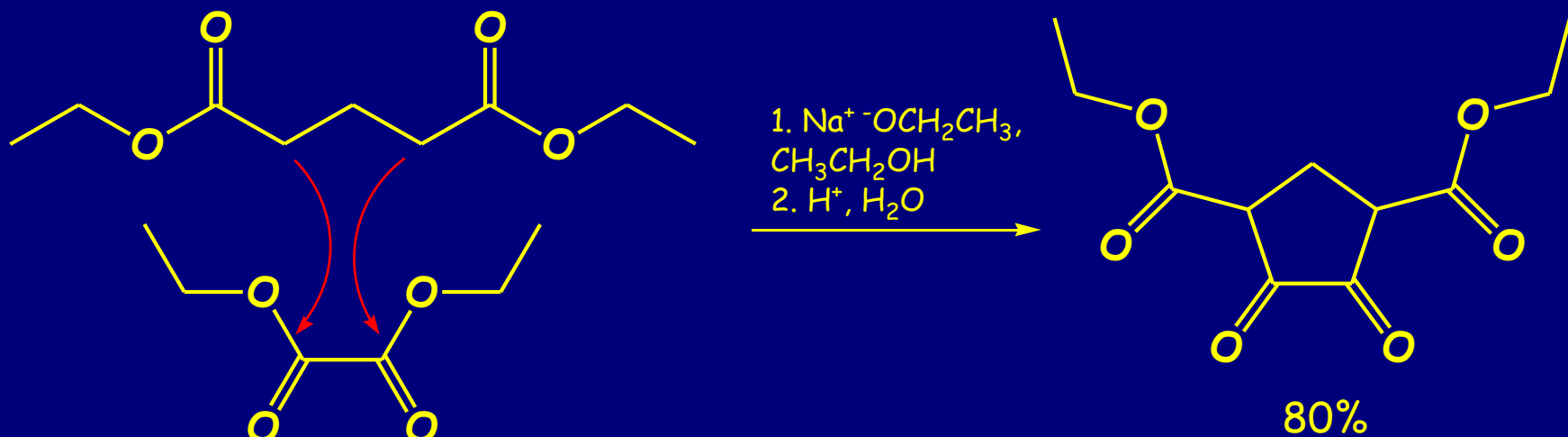


Intramolekulska Claisen-ova kondenzacija (Dieckmann-ova kondenzacija)

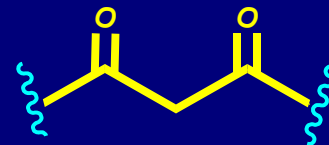


Etil-2-oksocikloheksankarboksilat

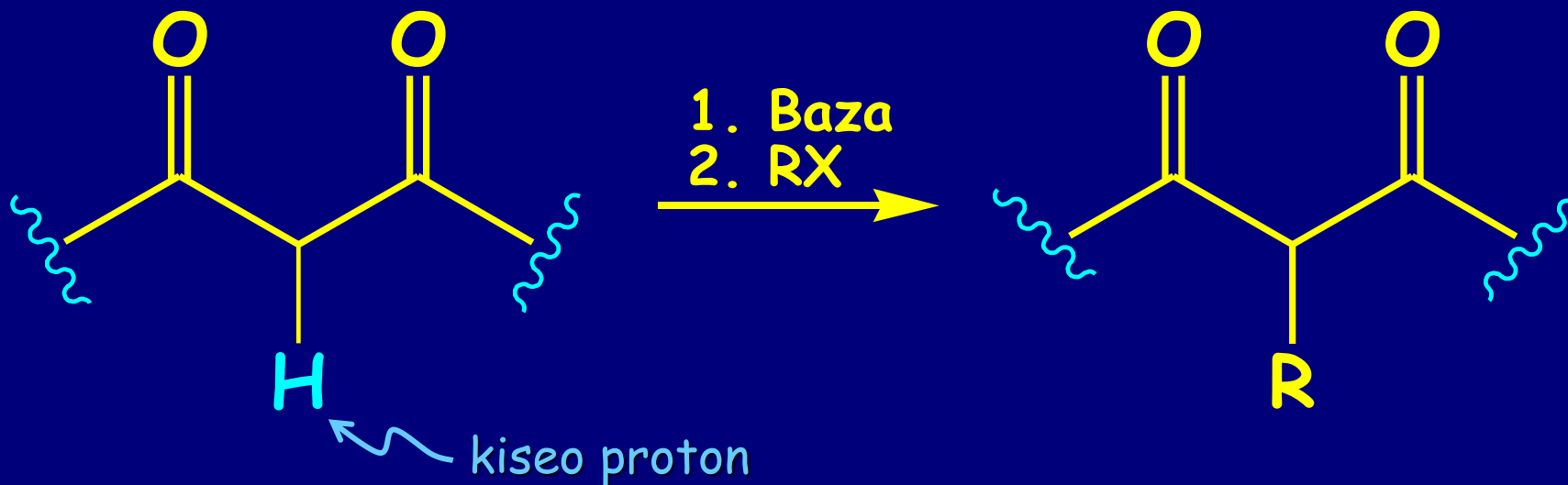
Ukrštena Claisen-Dieckmann-ova kondenzacija



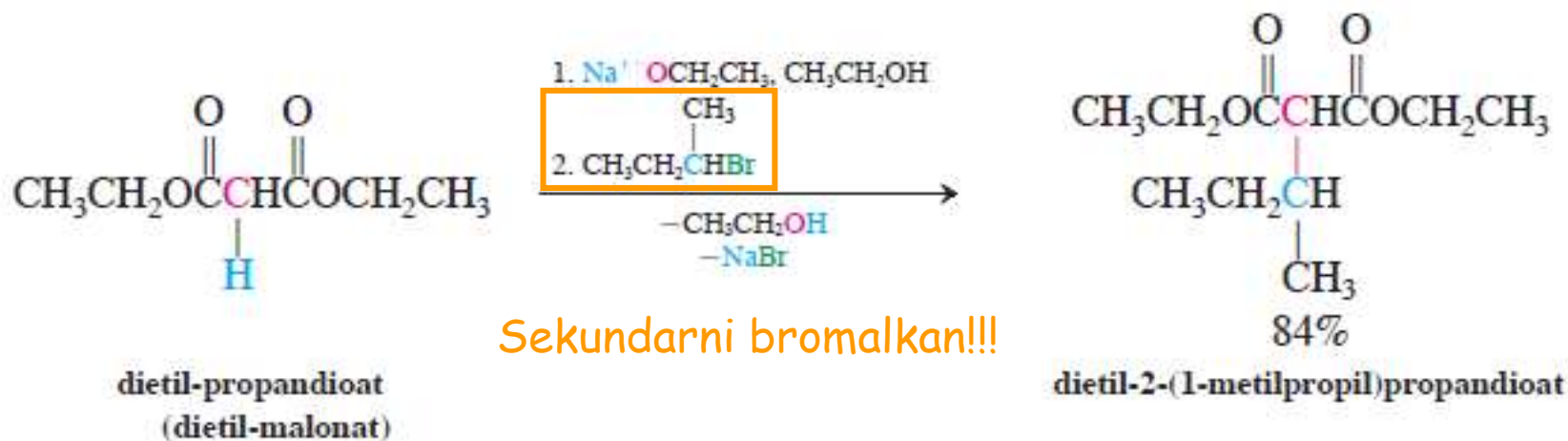
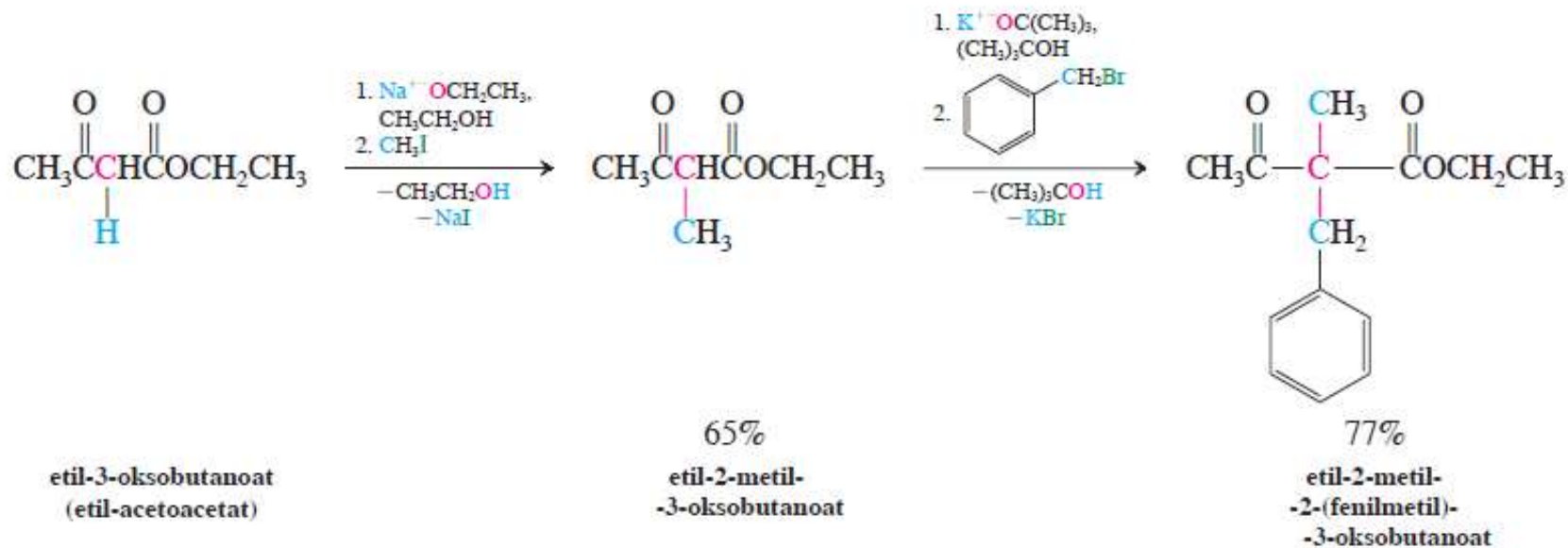
Primena β -Dikarbonilnih jedinjenja



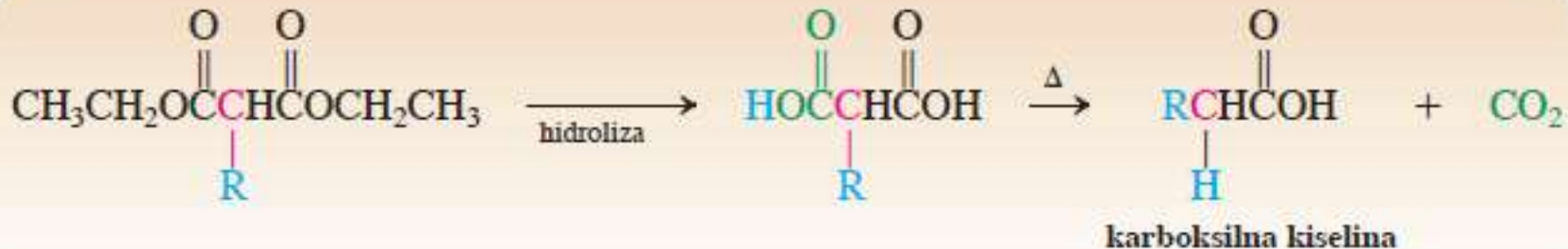
Ovi enolati nisu bazni, ali su dobri nukleofili:



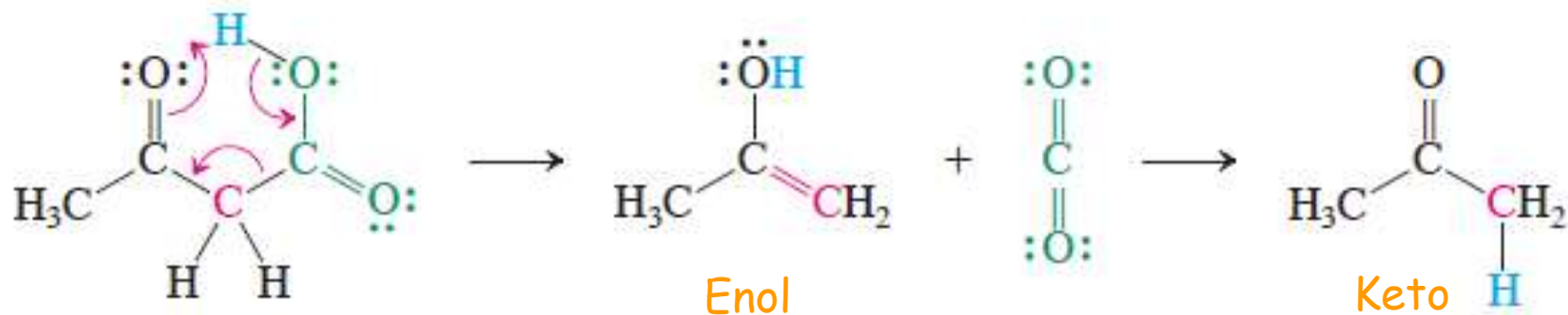
Alkilovanje β -keto-estra



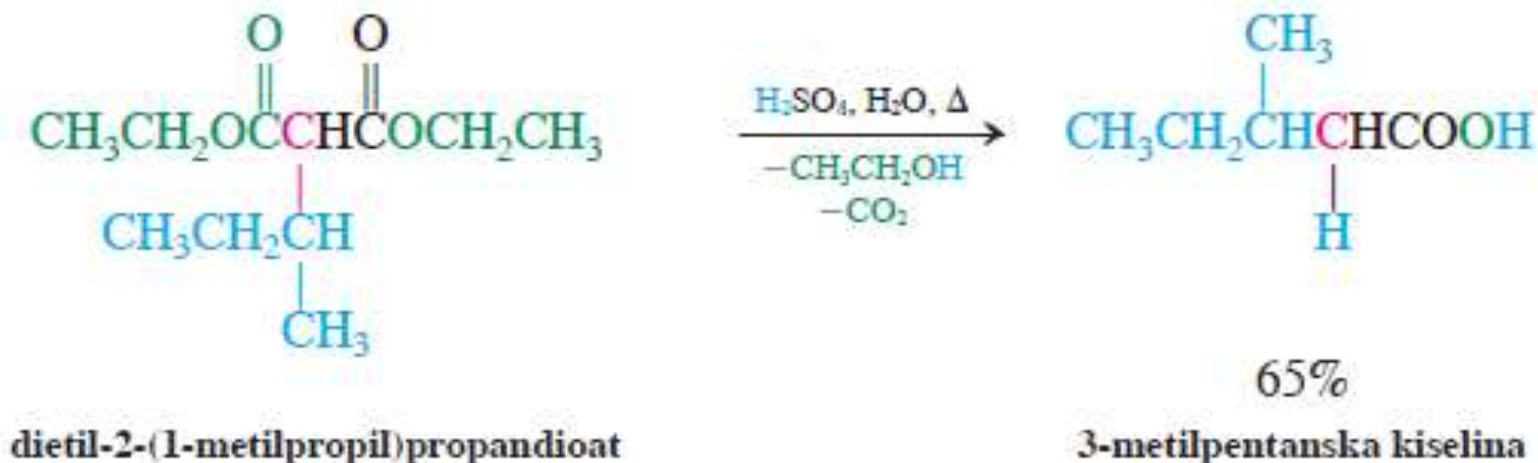
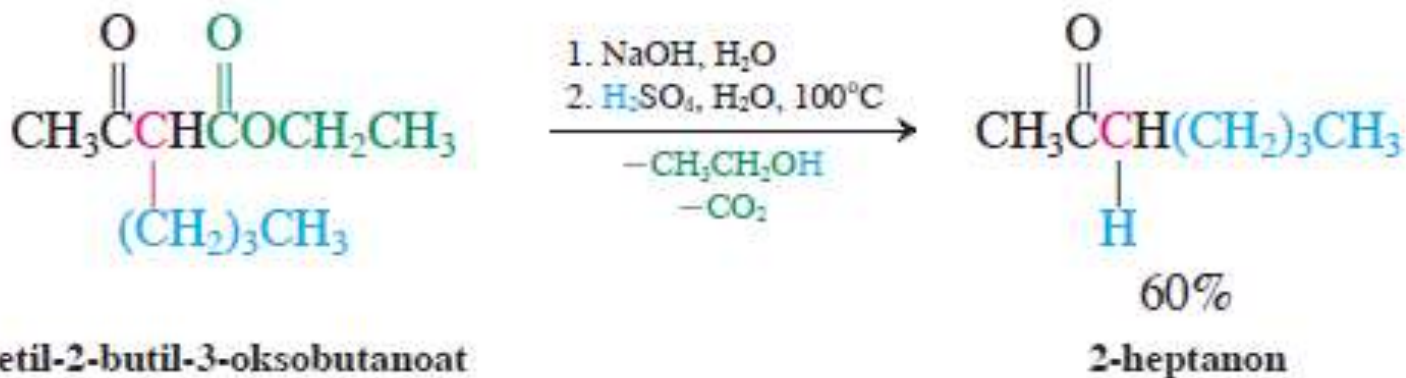
Dekarboksilacija 3-keto-kiselina



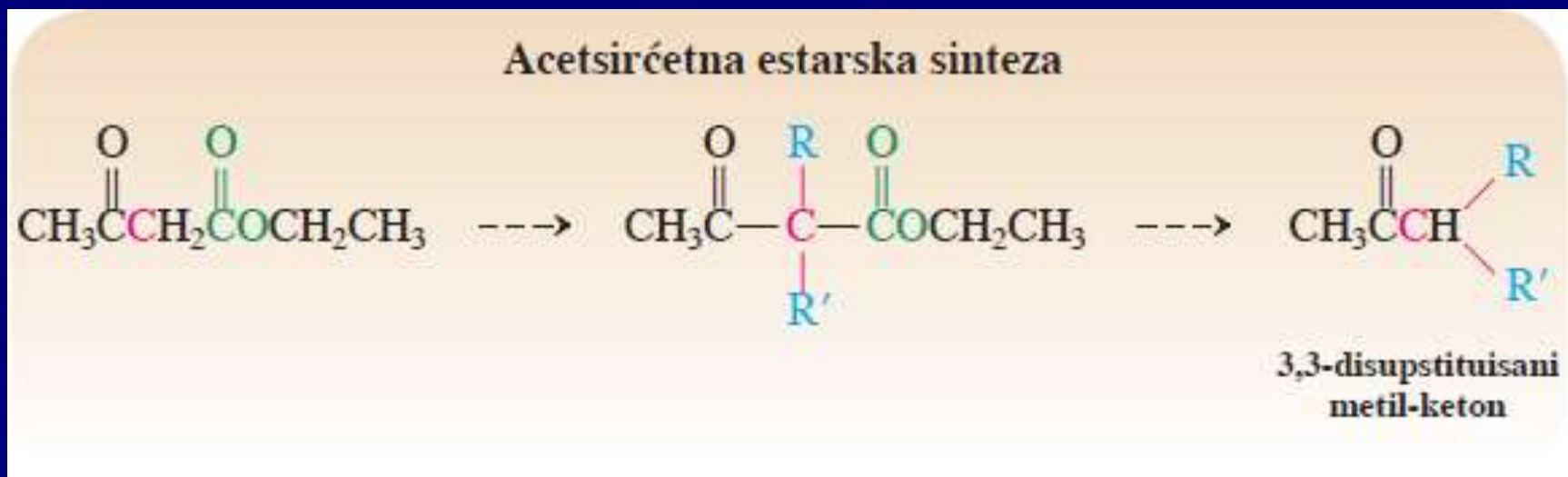
Mehanizam dekarboksilovanja 3-keto-kiselina



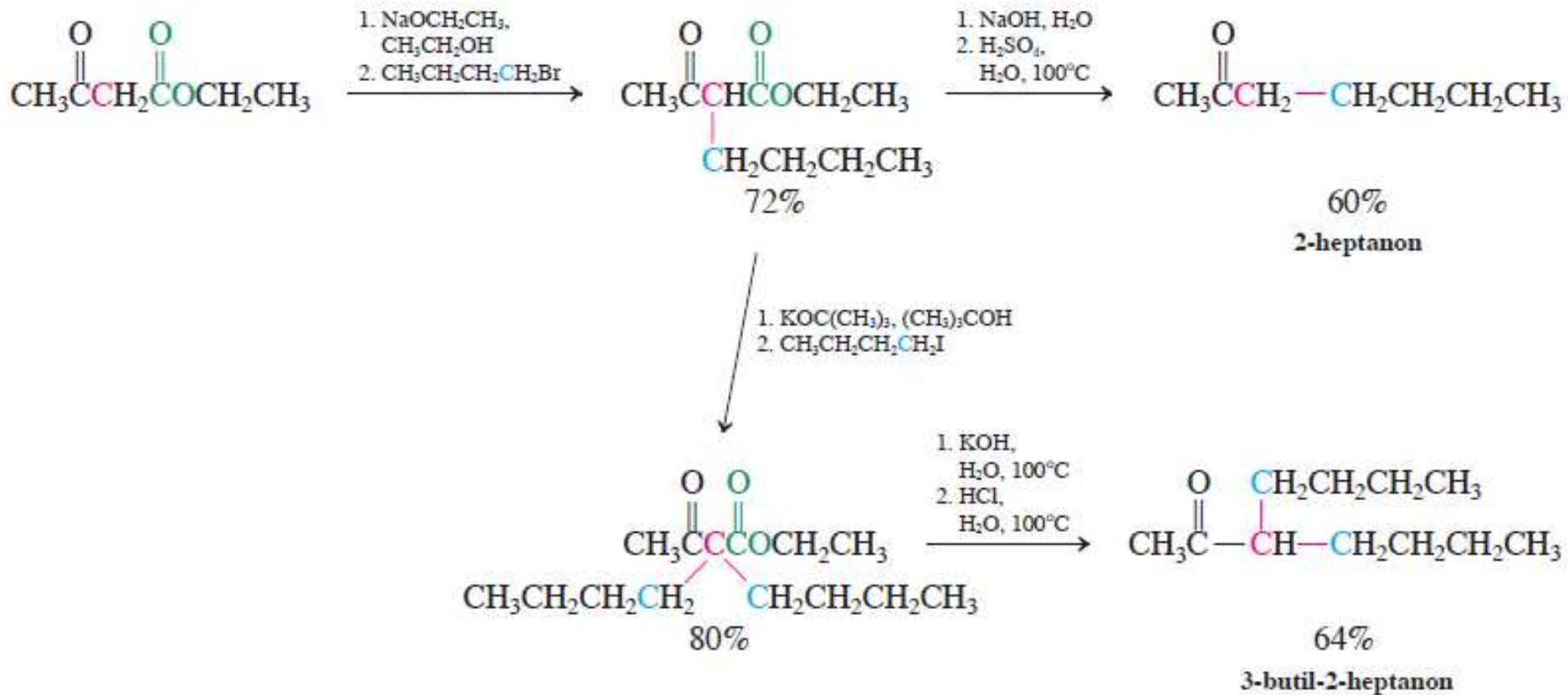
Sinteza ketona i karboksilnih kiselina



Kombinacija alkilovanja etil-acetoacetata, za kojom sledi hidroliza i dekarboksilacija, omogućava dobijanje 3-supstituisanih ili 3,3-disupstituisanih metil-ketona. Ovo je poznato kao acetsirćetna estarska sinteza



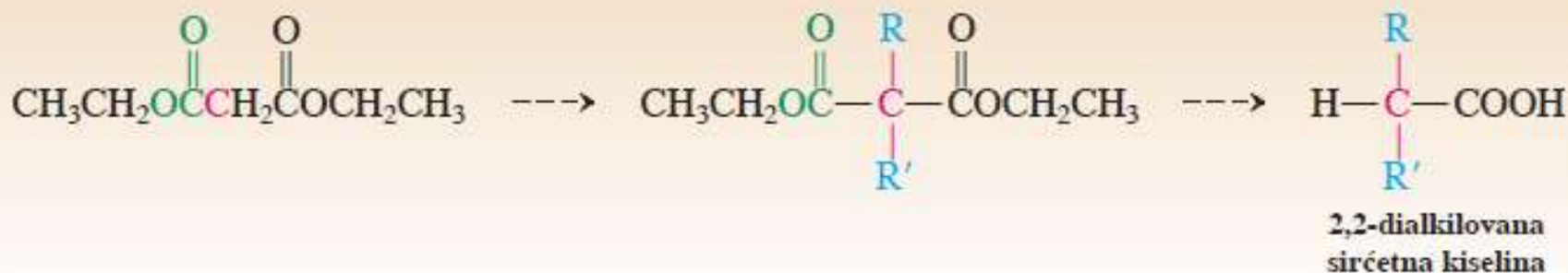
Sinteza supstituisanih metil-ketona



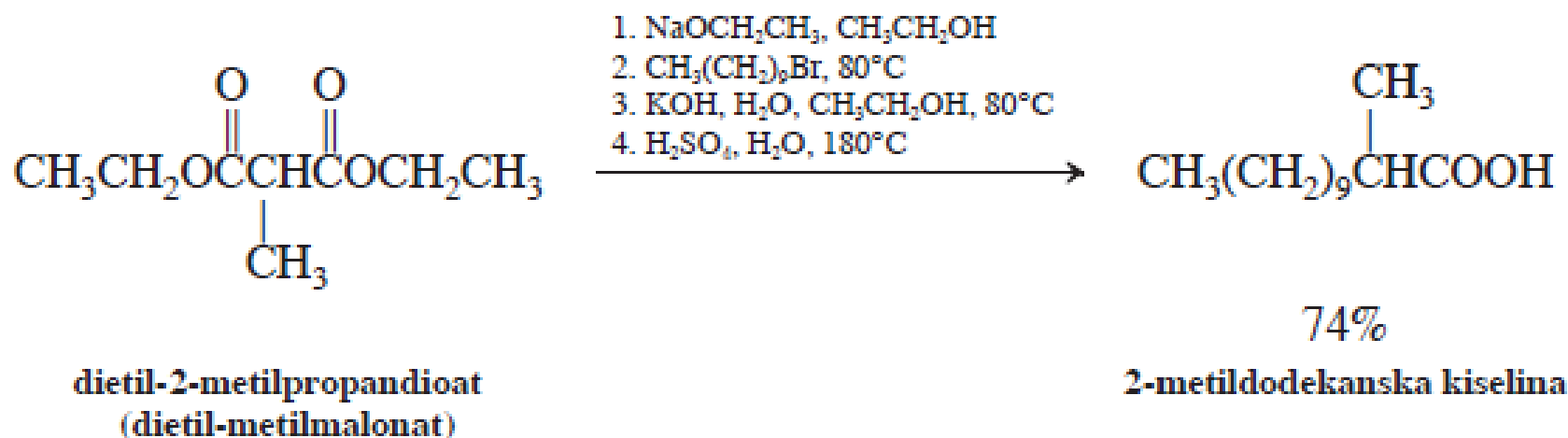
Malonestarska sinteza:

Polazeći od dietil-malonata kombinacijom reakcija alkilovanje+hidroliza+dekarboksilacija dobijaju se 2-alkilovani i 2,2-dialkilogvani derivati sirćetne kiseline.

Malonestarska sinteza

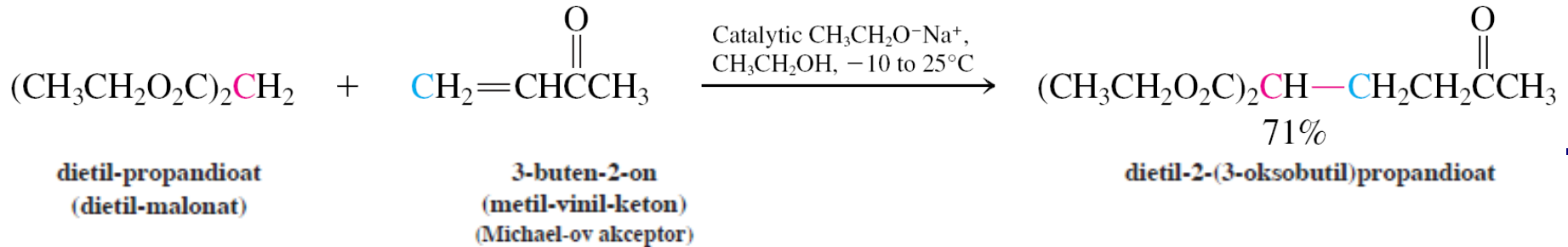


Sinteza 2,2-dialkilogvane sirćetne kiseline



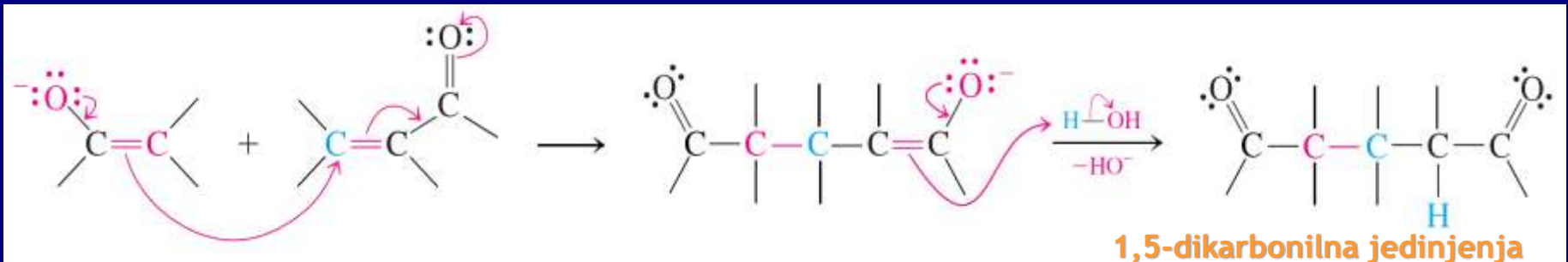
Michael-ova adicija II

Reakcija 3-oksoestarskih enolata sa α,β -nezasićenim karbonilima (1,4-adicija)



1,4-Adicija je termodinamički kontrolisana reakcija. Dolazi i do 1,2-adicije ali je ova reakcija reverzibilna

Podsetnik: mehanizam Michael-ove reakcije



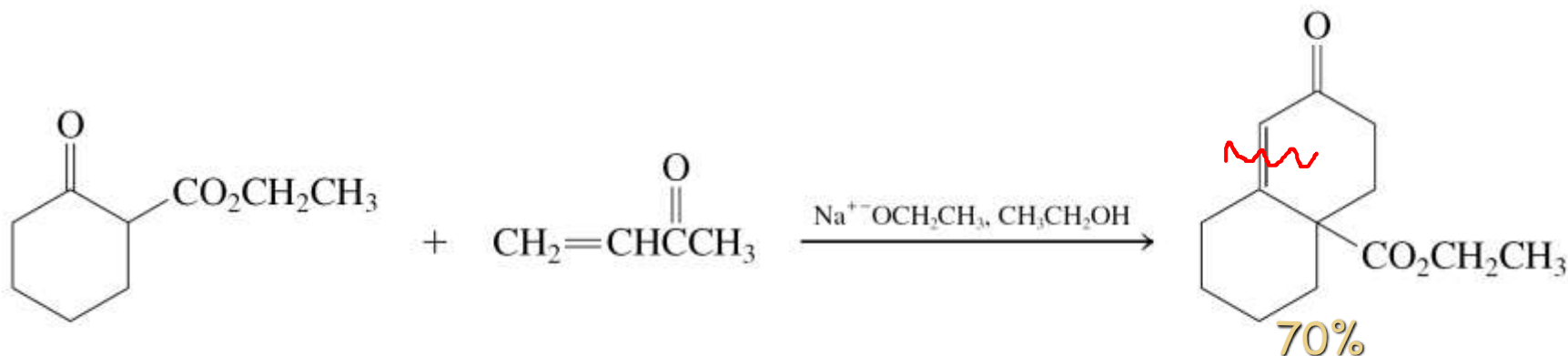
Enoladni jon kao nukleofil

Enolati napadaju α,β -nezasićene aldehide i ketone (1,4-adicija): Michael-ova adicija I

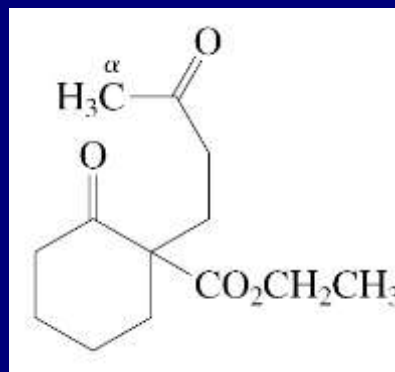


Robinson ova anelacija

Podsećanje : Robinson-ova anelacija je sekvenca: Michael-ova adicija + intramolekulska aldolna kondenzacija



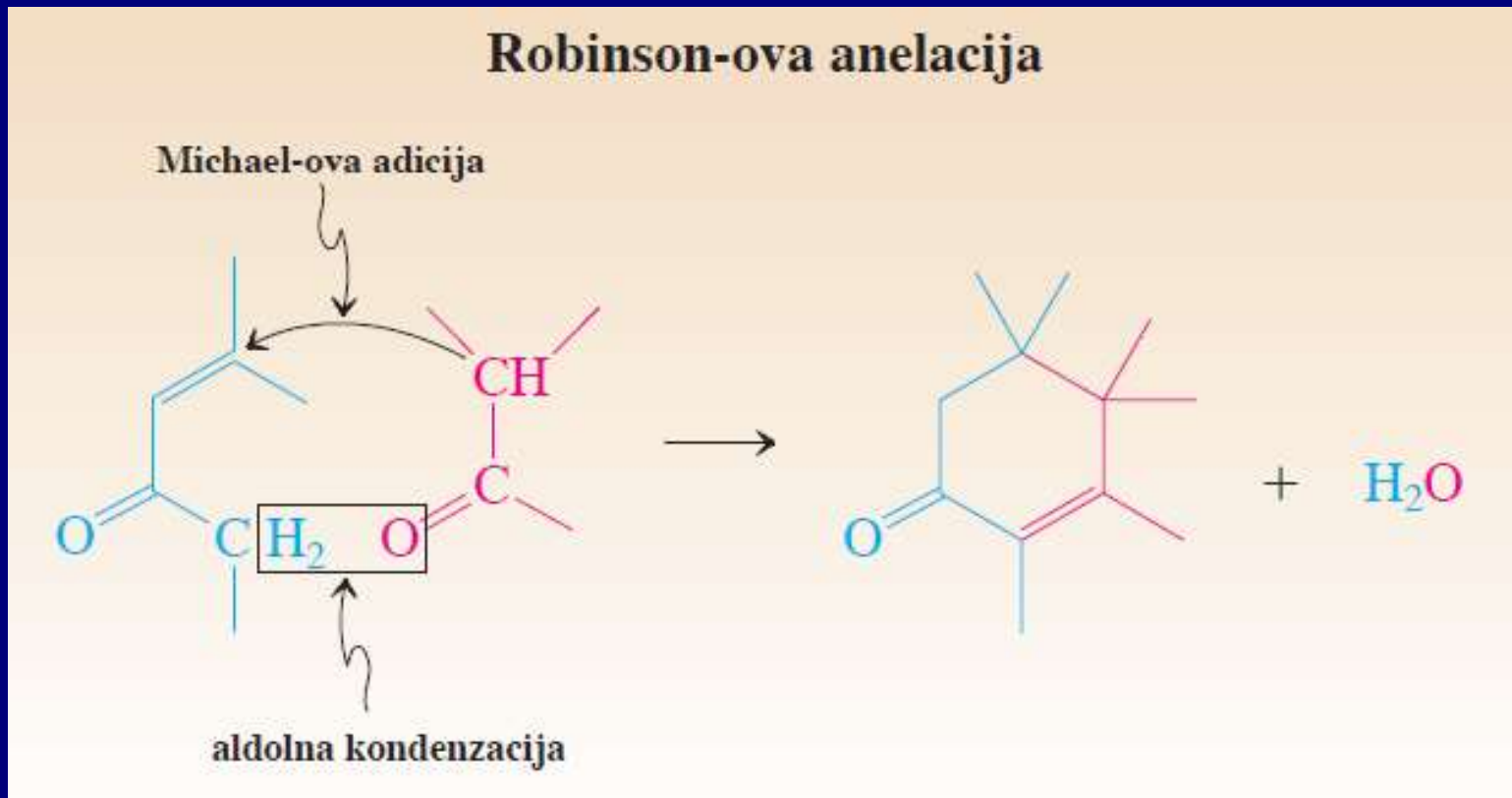
Intermedijer:



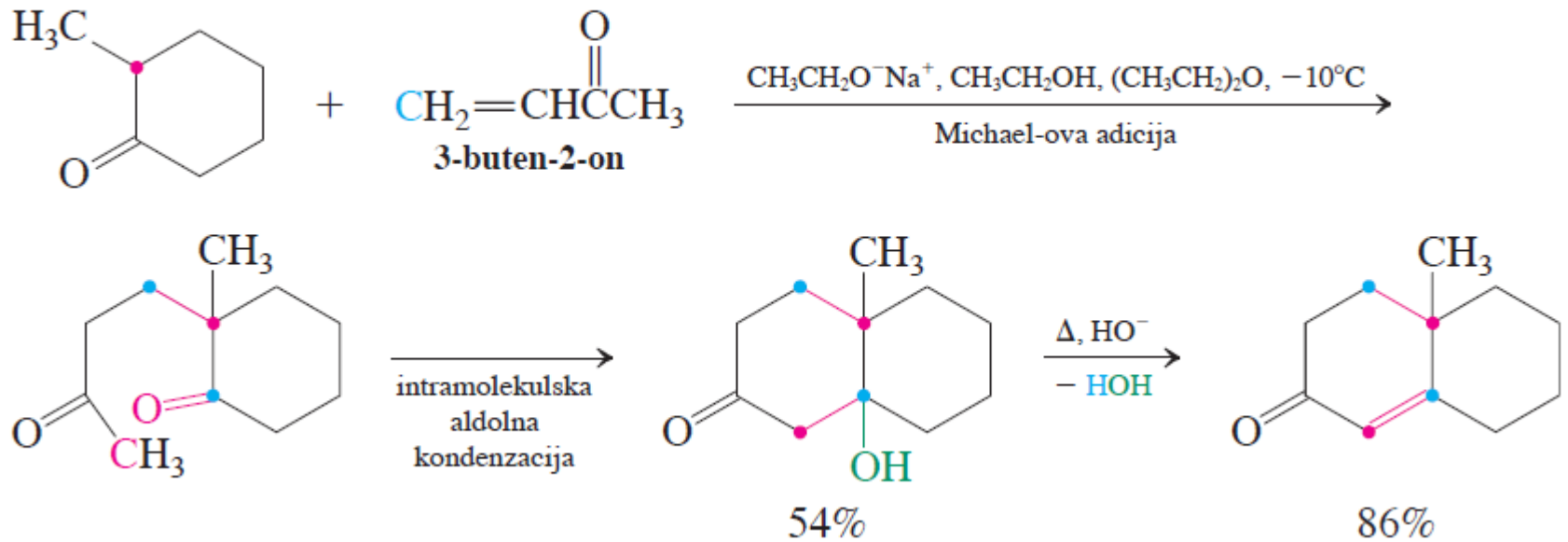
Michael-ov adukt

Robinson-ova anelacija

Michael-ova adicija + intramolekulska aldolna kondenzacija

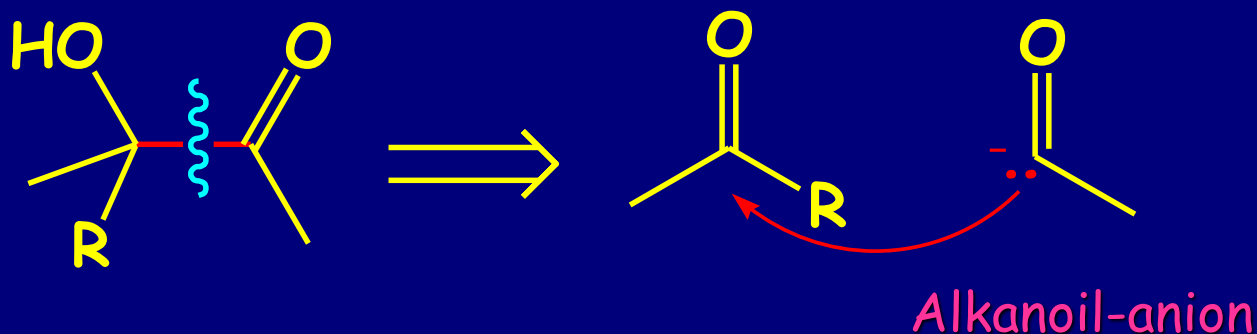


Michael-ova adicija za kojom sledi intramolekulska aldolna kondenzacija



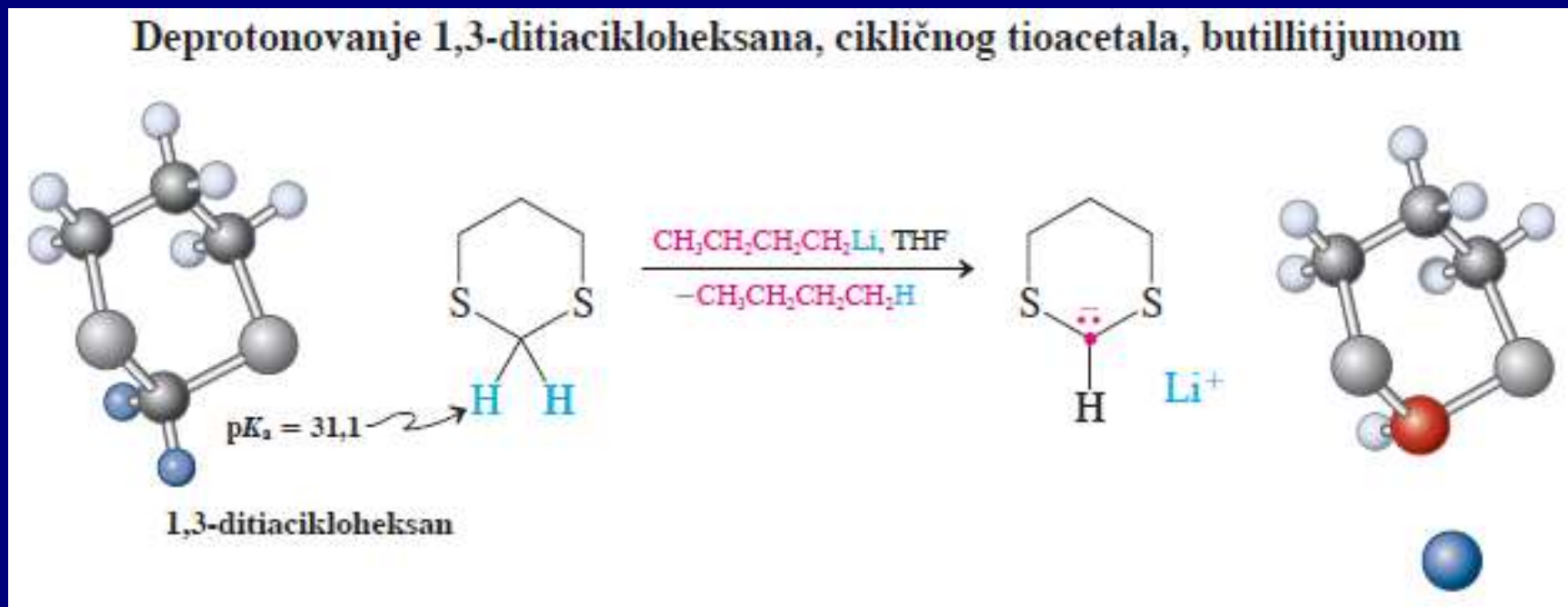
α -Hidroksikarbonilna jedinjenja

Veoma značajna funkcionalna grupa u prirodnim proizvodima i lekovima. Pitanje za razmišljanje kako izvršiti sintezu?



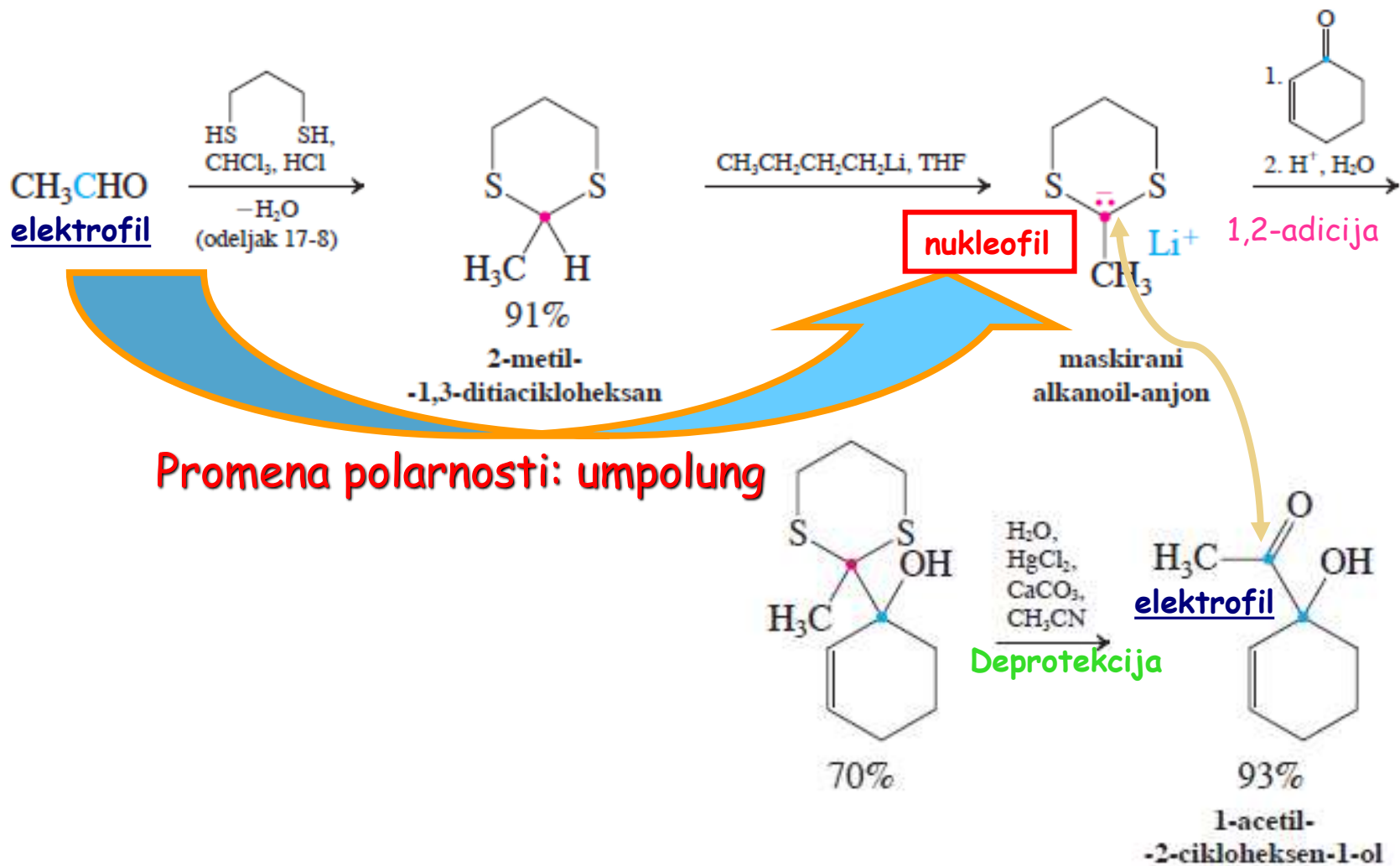
Problem: Nemoguće napraviti alkanoil-anjon od aldehida.
Rešenje: Primena maskiranih alkanoil anjona

1. Anjon iz 1,3-ditiacikloheksana (1,3-dithiana)

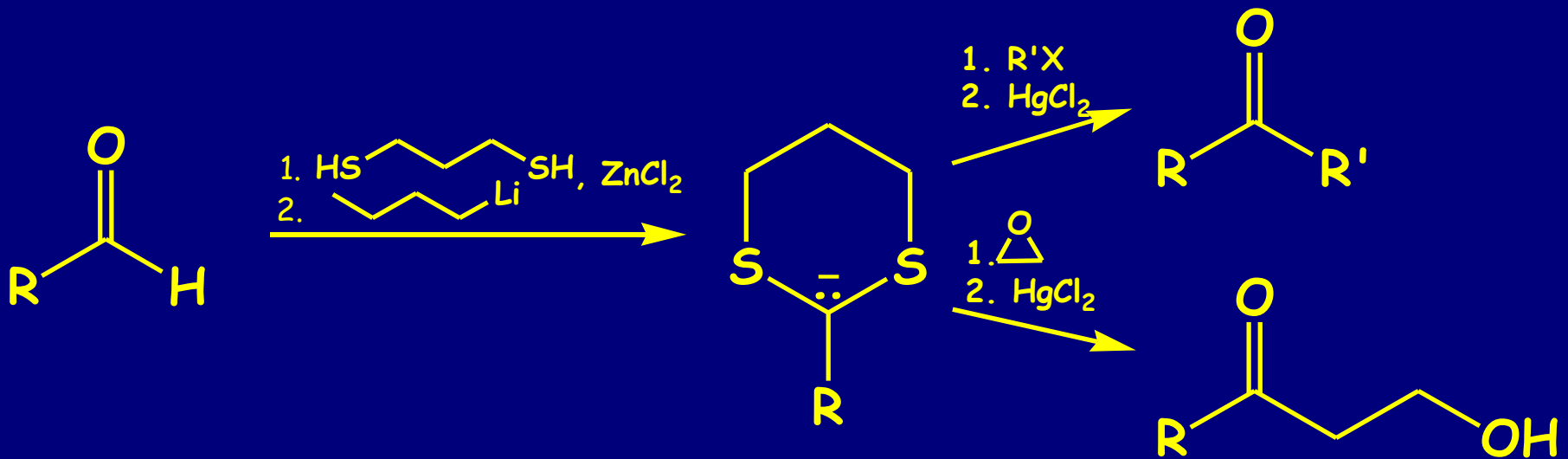


Kiselost ditiana: polarizabilni atom sumpora stabilizuje negativno naelektrisanje.

• primena u sintezi

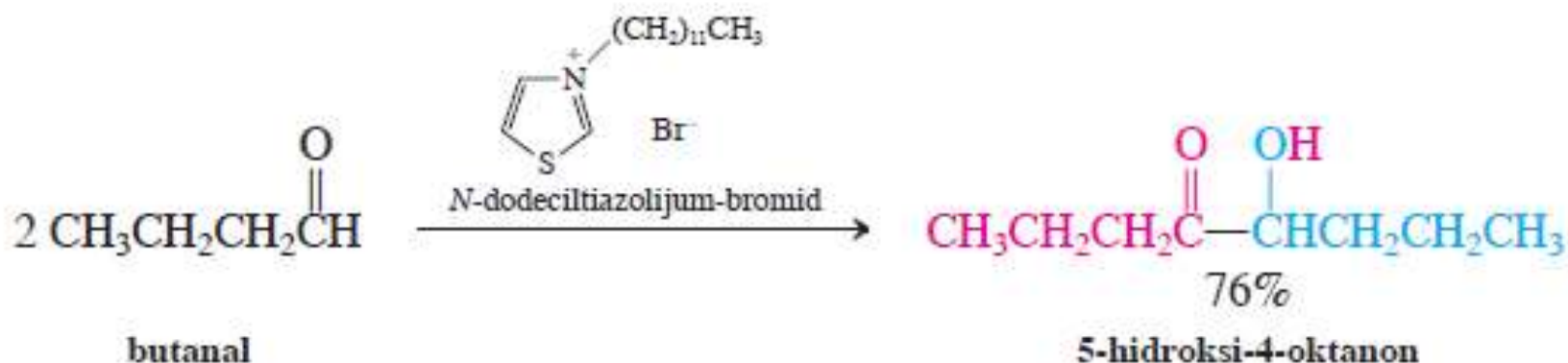


Reakcija anjona iz ditiona sa različitim alkilujućim reagensima

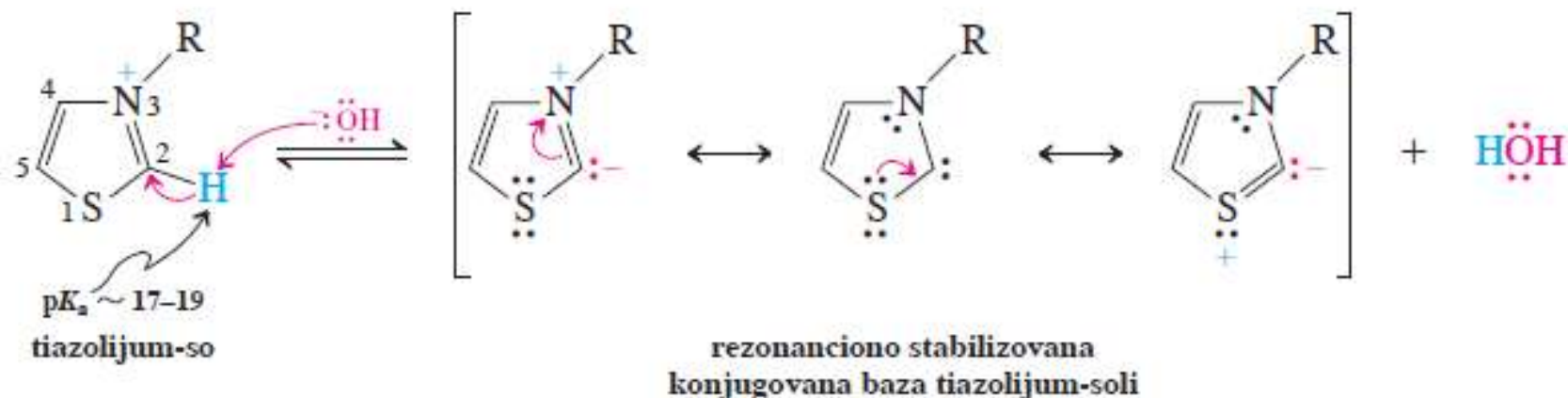


2. Primena katalitičkih količina tiazolijum jona

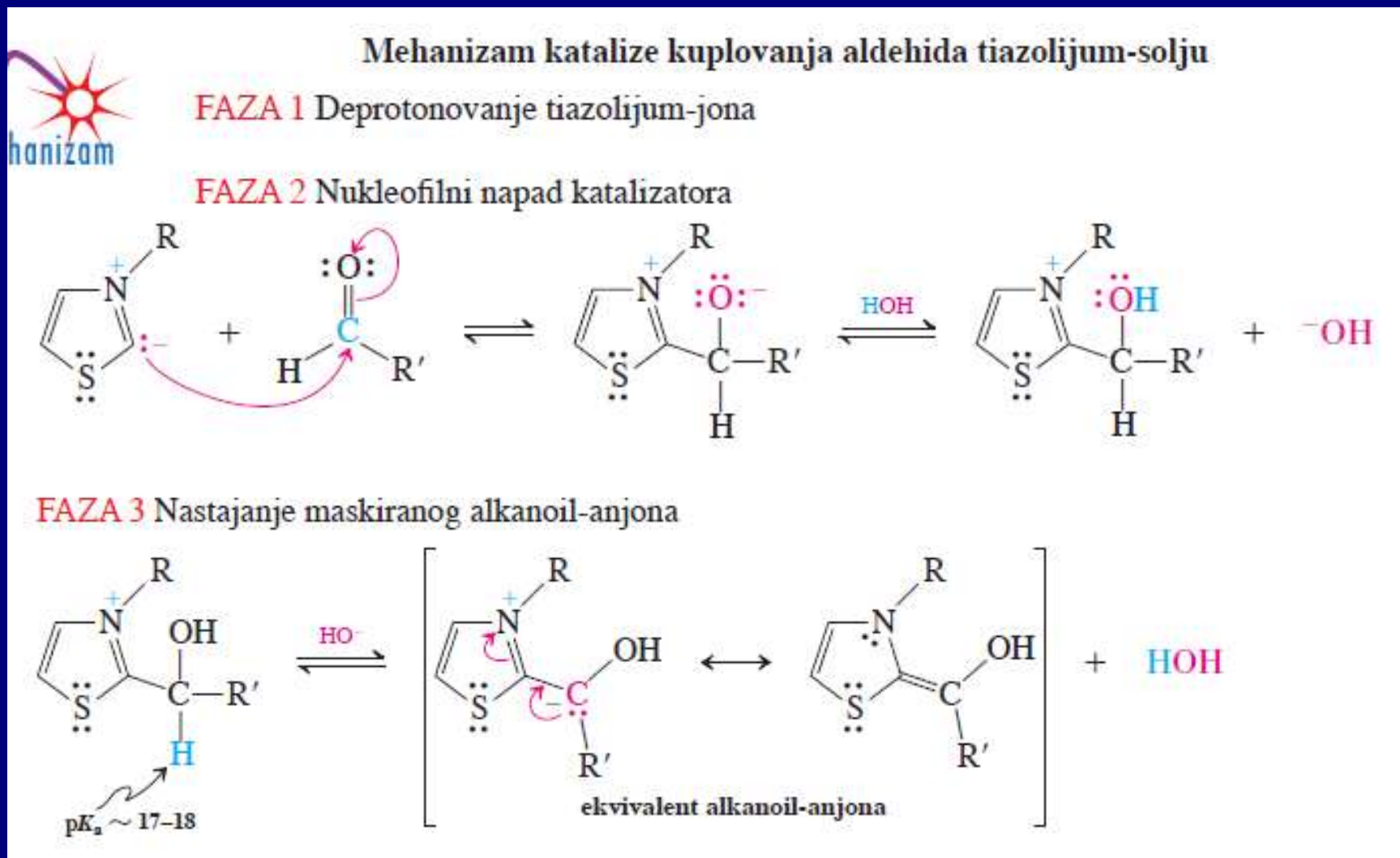
Kuplovanje aldehida



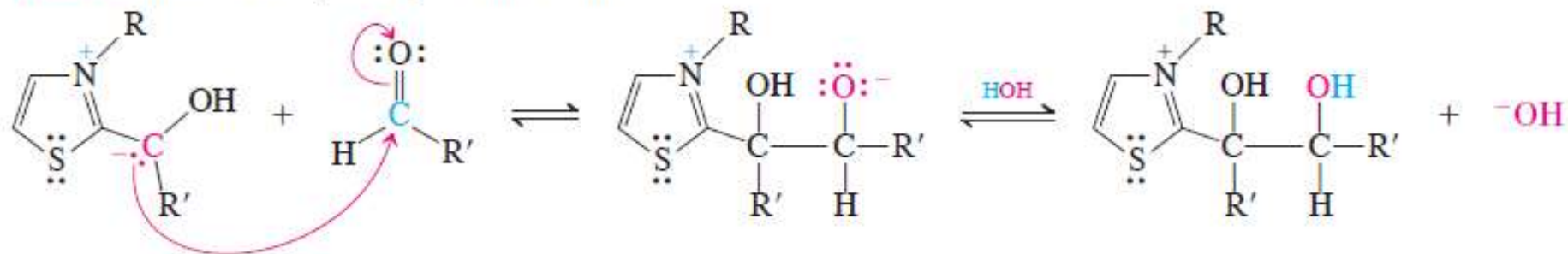
Tiazolijum-soli su kisele



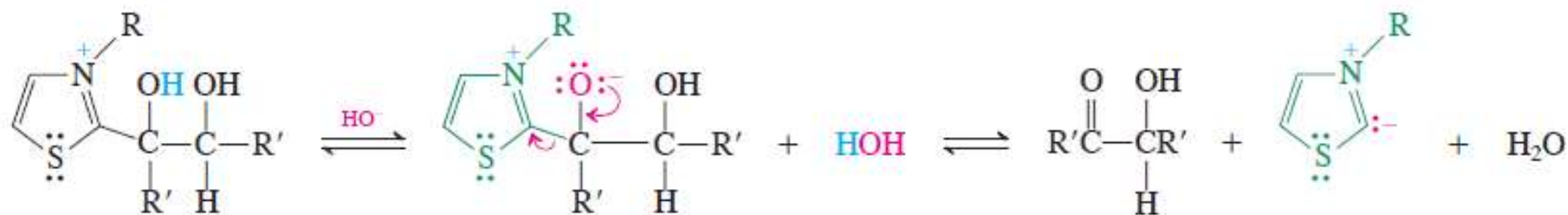
Mehanizam kuplovanja sa aldehidima:



FAZA 4 Nukleofilni napad na polazni aldehid

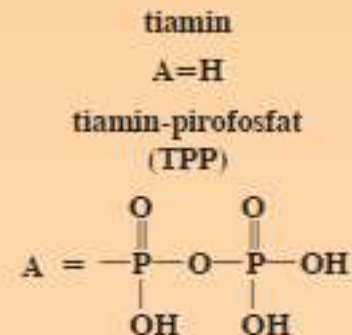
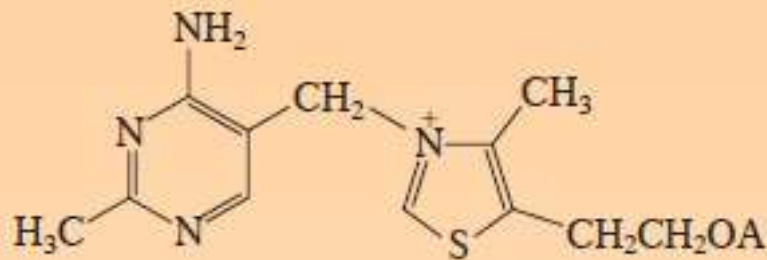


FAZA 5 Izdvajanje α -hidroksi-ketona



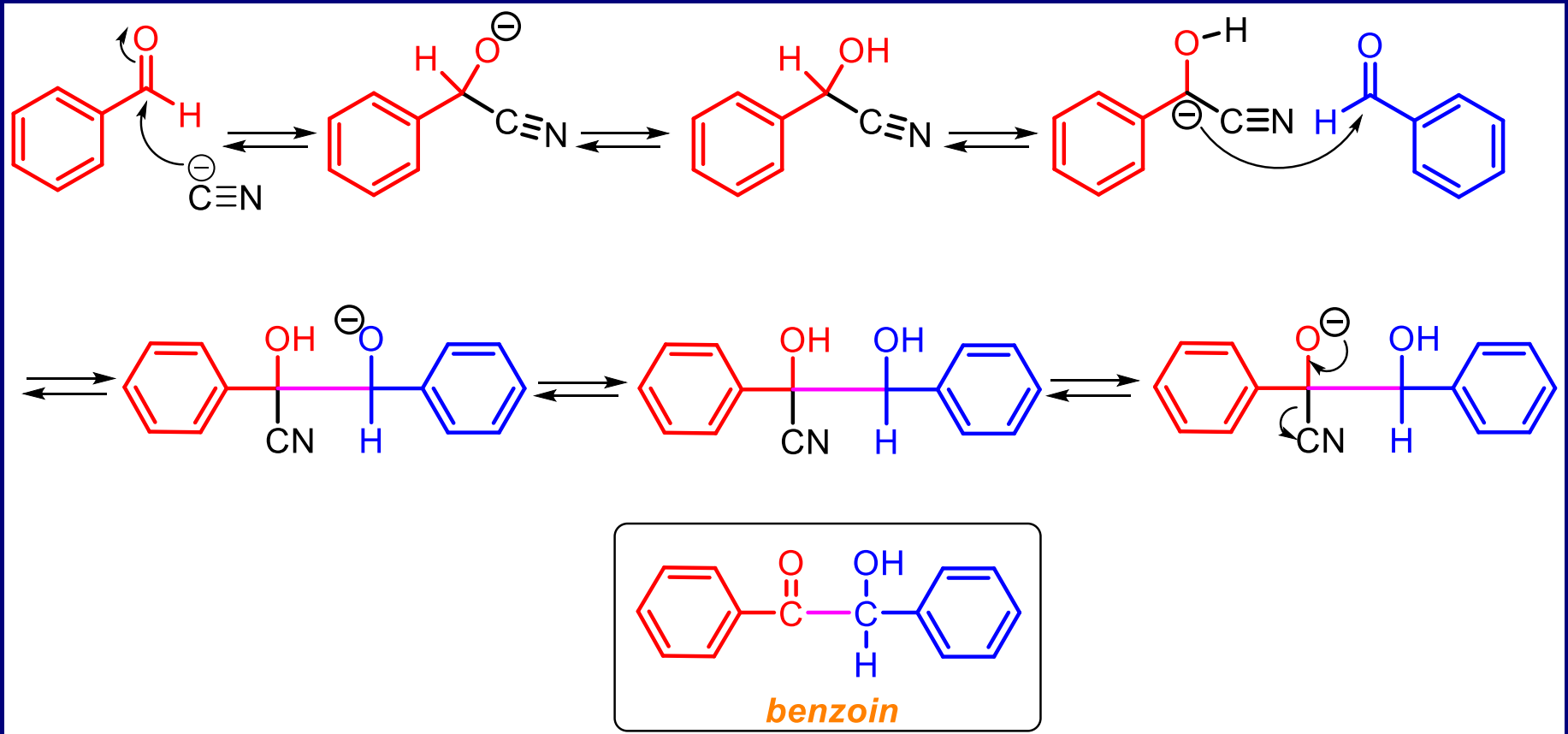
Ovom metodom se ne mogu kuplovati dva različita aldehida.
Tiamin (vitamin B1)

Tiamin: prirodna, metabolički aktivna tiazolijum-so

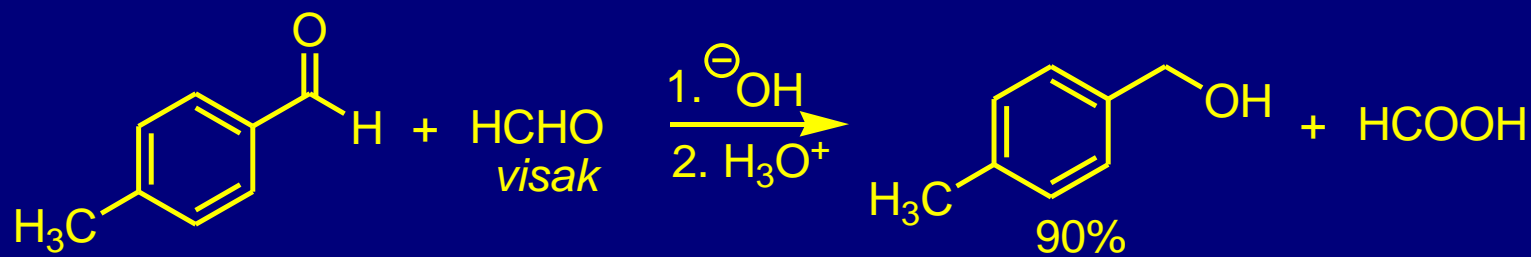
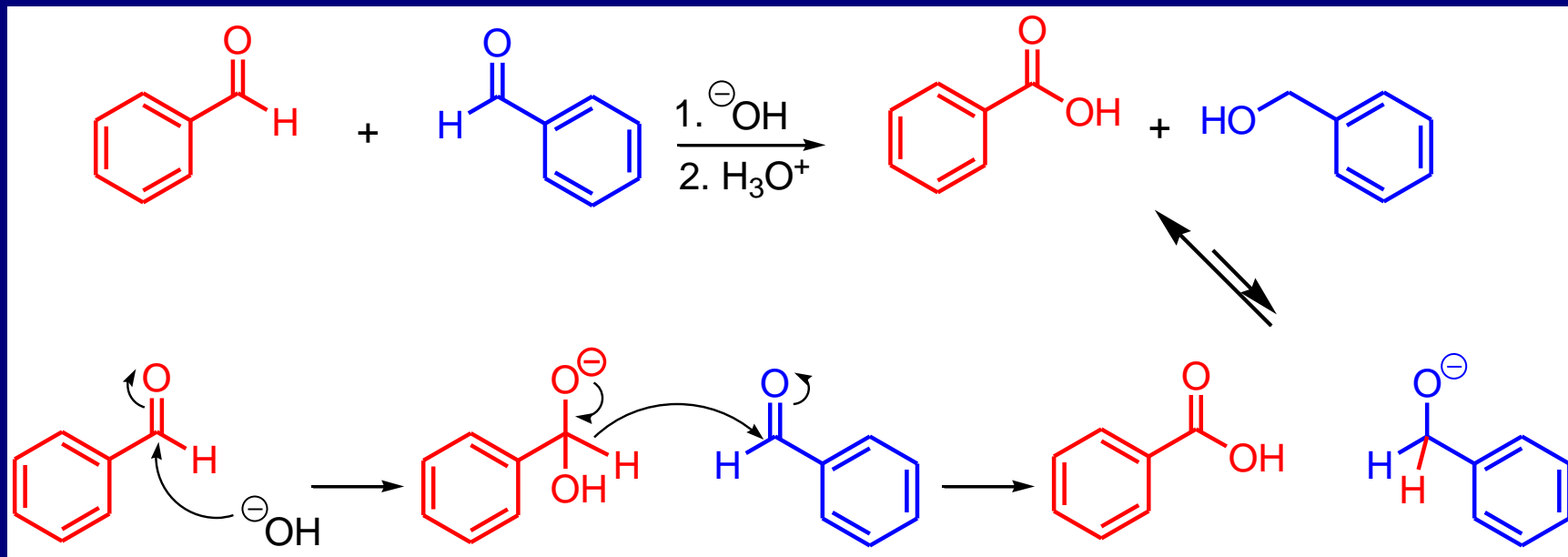


Benzoinska kondenzacija

analogna kondenzaciji sa tiazolijum-jonom:



Cannizzaro-ova reakcija:



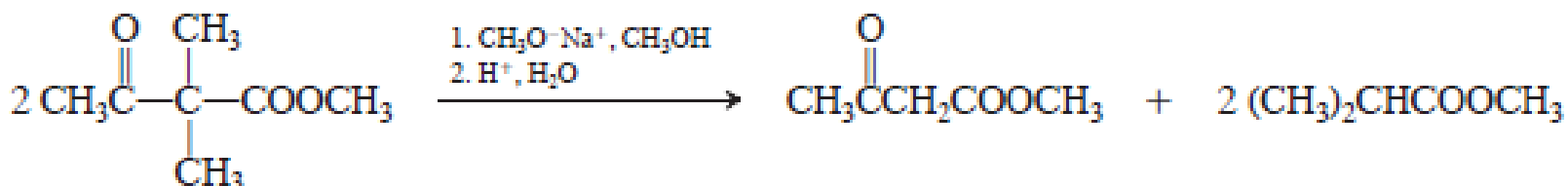
VEŽBANJA ZA KOLOKVIJUM

Vežba 23-1

Navedite proizvode Claisen-ove kondenzacije: (a) etil-propanoata; (b) etil-3-metilbutanoata; (c) etil-pentanoata. U svakoj reakciji baza je natrijum-etoksid, a rastvarač etanol.

Vežba 23-2

Objasnite sledeće zapažanje:



Vežba 23-3

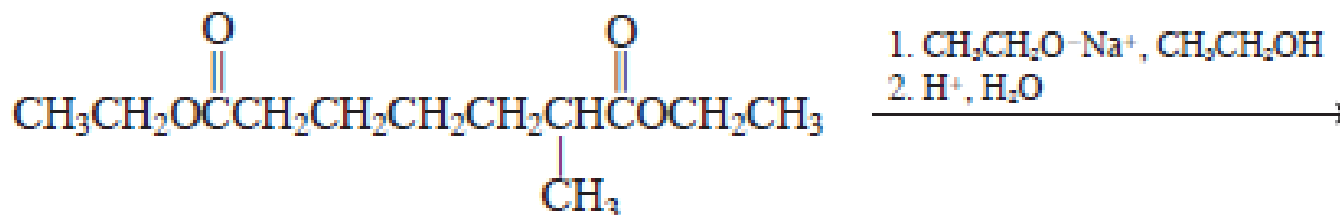
Navedite sve proizvode Claisen-ove kondenzacije koji nastaju dejstvom natrijum-etoksida na etilacetat i etil-propanoat u etanolu.

Vežba 23-4

Da li se može očekivati da ukrštenom Claisen-ovom kondenzacijom etil-formijata i etil-acetata nastane jedan glavni proizvod? Objasnite i napišite strukturu proizvoda koji očekujete.

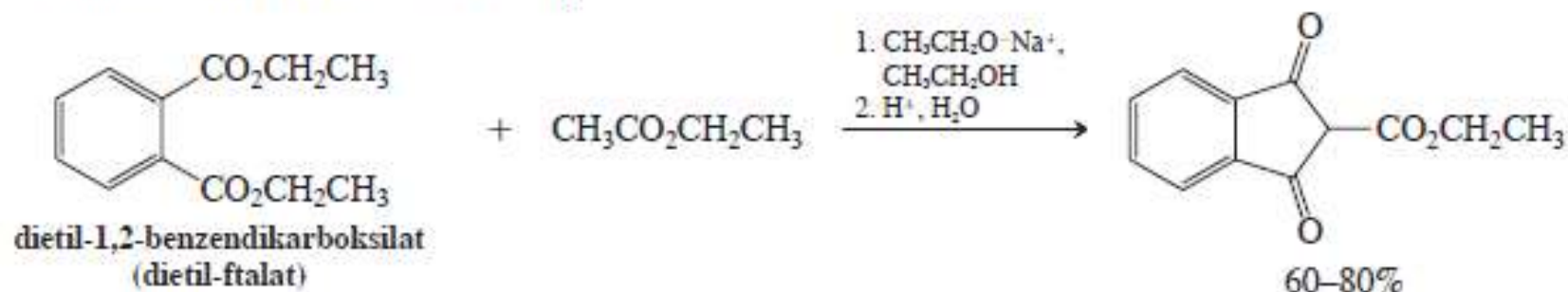
Vežba 23-5

U prikazanoj Dieckmann-ovoj kondenzaciji može se očekivati da nastanu dva proizvoda, ali se dobija samo jedan. Opišite i ukratko objasnite ishod ove reakcije



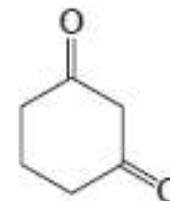
Vežba 23-6

Formulišite mehanizam sledeće reakcije:



Vežba 23-7

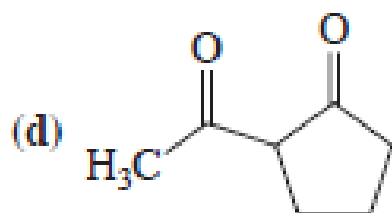
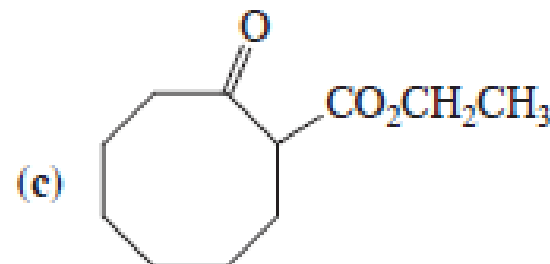
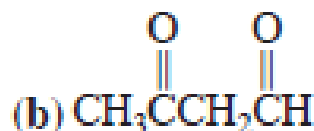
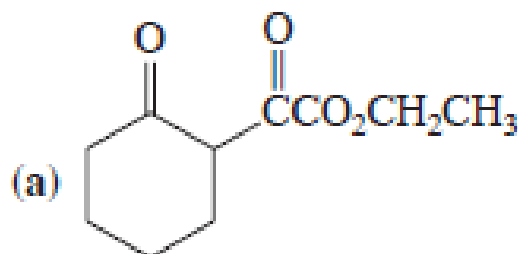
1,3-Cikloheksandion (prikazan na margini) može da se dobije intramolekulskom ukrštenom Claisen-ovom kondenzacijom karbonilne grupe ketona i estarske funkcije istog molekula. Kakva je struktura supstrata?



1,3-cikloheksandion

Vežba 23-8

Predložite sinteze sledećih molekula pomoću Claisen-ovih ili Dieckmann-ovih kondenzacija:



Vežba 23-10

Formulišite detaljan mehanizam dekarboksilacije $\text{CH}_3\text{CH}(\text{COOH})_2$ (metilmalonske kiseline).

Vežba 23-9

Navedite sintezu 2,2-dimetil-1,3-cikloheksandiona polazeći od metil-5-oksoheksanoata.

Vežba 23-11

Predložite sinteze datih ketona polazeći od etil-3-oksobutanoata (etil-acetoacetata):

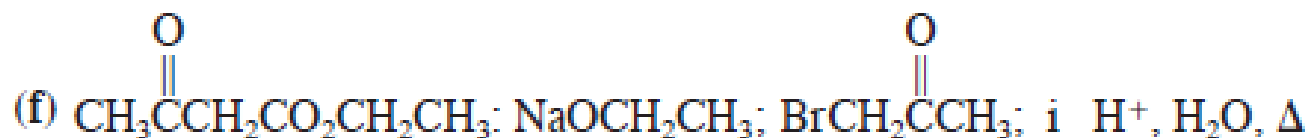
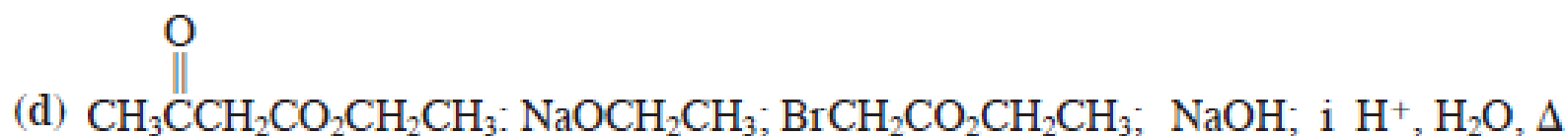
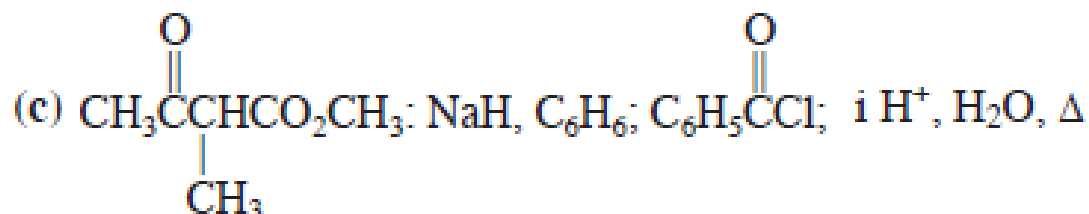
(a) 2-heksanona; (b) 2-oktanona; (c) 3-etil-2-pentanona; (d) 4-fenil-2-butanona.

Vežba 23-12

(a) Napišite strukturu proizvoda svake od tri faze date sinteze 2-metildodekanske kiseline. (b) Predložite sintezu polaznog materijala, dietil-2-metilpropandioata.

Vežba 23-13

Prva navedena jedinjenja u svakom sledećem delu tretiraju se serijom navedenih reagenasa. Napišite krajnje proizvode:



Vežba 23-14

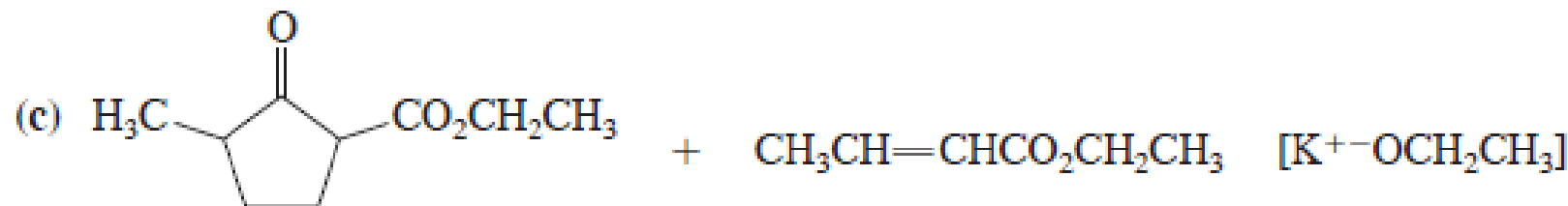
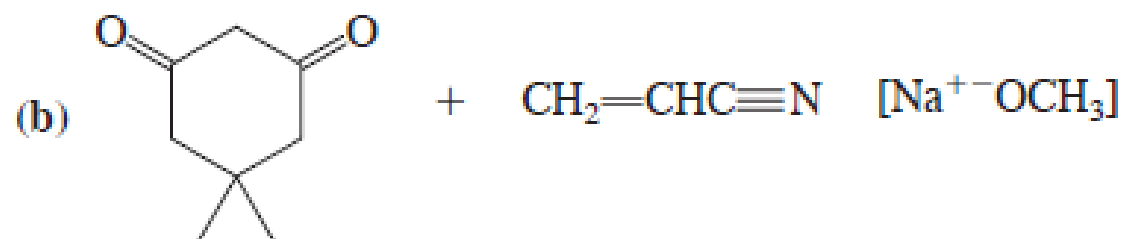
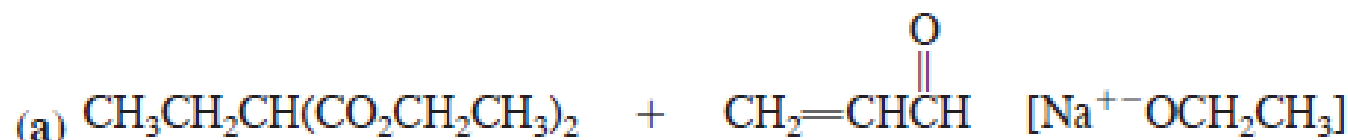
Predložite sintezu cikloheksankarboksilne kiseline iz dietil-propandioata (malonata), $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, i 1-brom-5-hlorpentana, $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Cl}$.

Vežba 23-15

Formulišite detaljan mehanizam prethodne Michael-ove adicije. Zašto je potrebna samo katalitička količina baze?

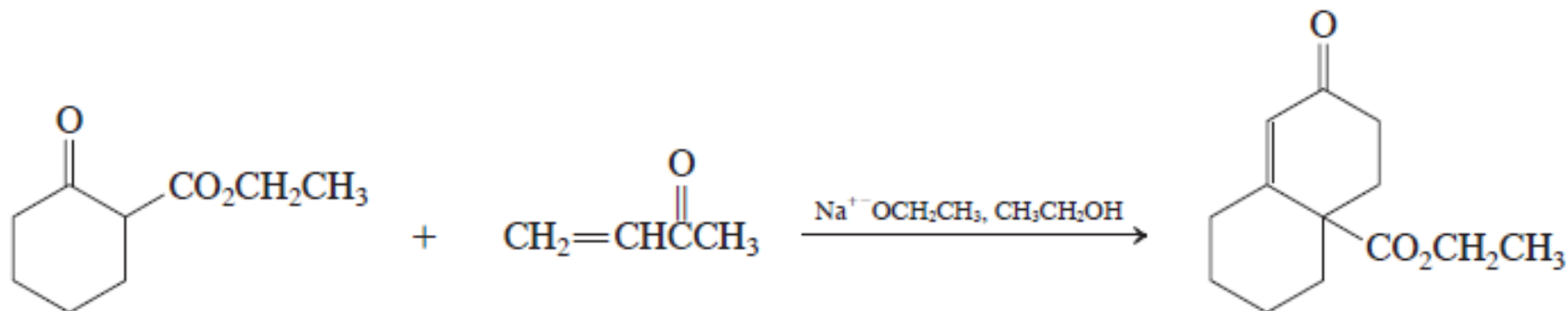
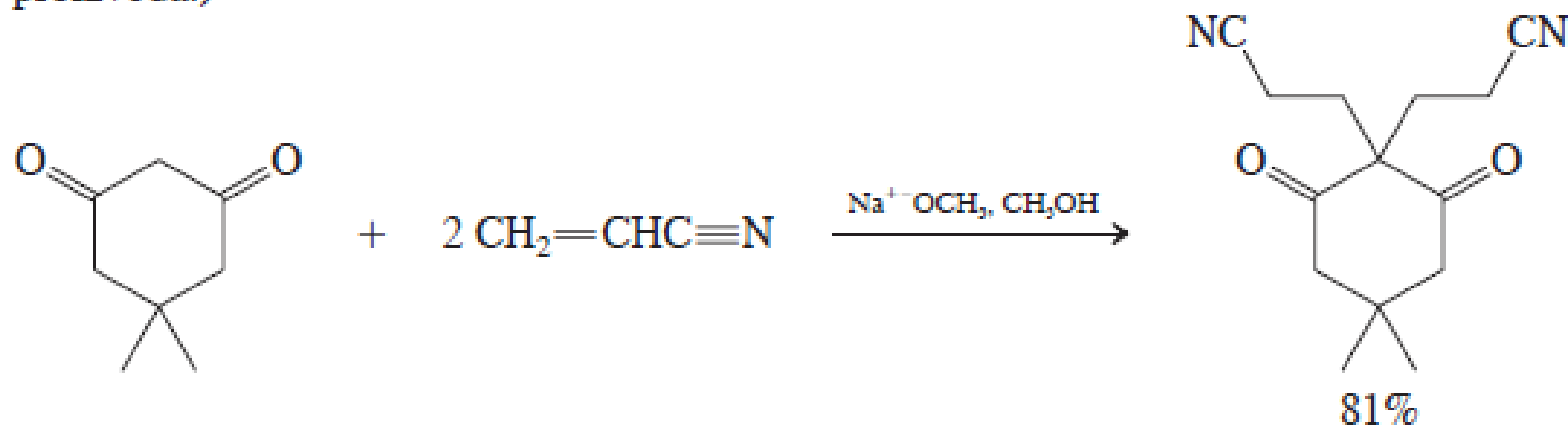
Vežba 23-16

Navedite proizvode sledećih Michael-ovih adicija (baze su date u srednjim zagradama):



Vežba 23-17

Objasnite sledeće zapažanje. (Pomoć: analizirajte prenos protona kod prvog Michael-ovog proizvoda.)



Vežba 23-18

Formulišite detaljan mehanizam prethodne transformacije.

Vežba 23-19

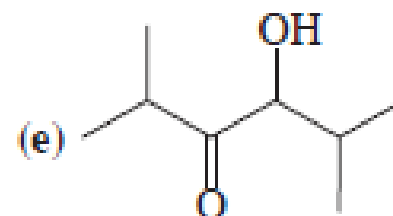
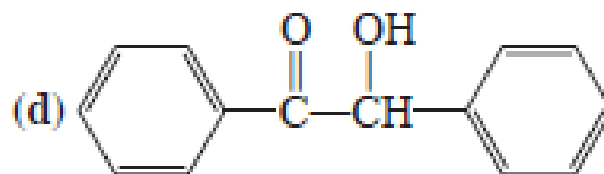
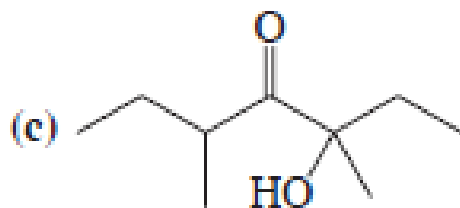
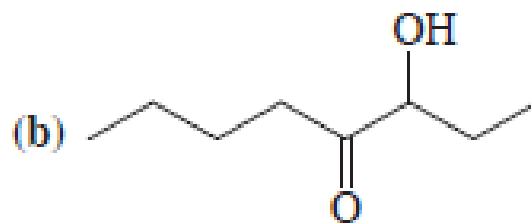
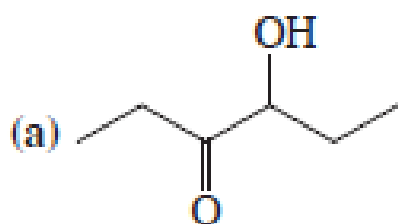
Zašto alkanoil-anjoni ne nastaju reakcijom baze s aldehidom? (Pomoć: videti odeljke 17-5 i 18-1.)

Vežba 23-20

Formulišite sintezu 2-hidroksi-2,4-dimetil-3-pentanona polazeći od jednostavnog aldehida i ketona, a koristeći 1,3-ditiacikloheksanski anjon.

Vežba 23-21

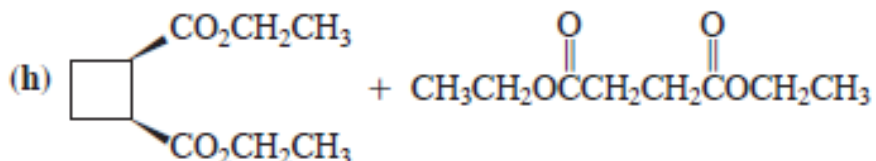
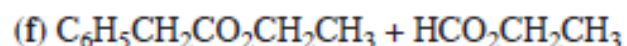
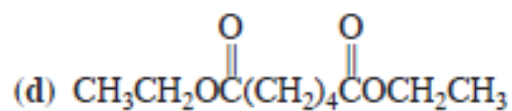
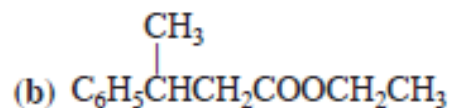
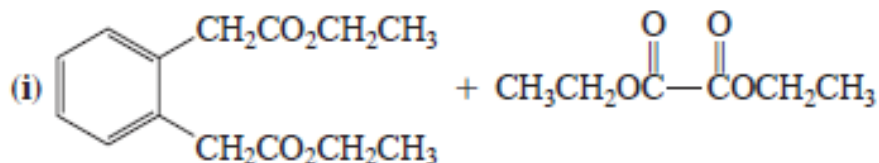
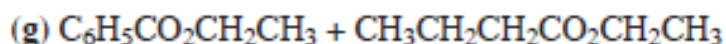
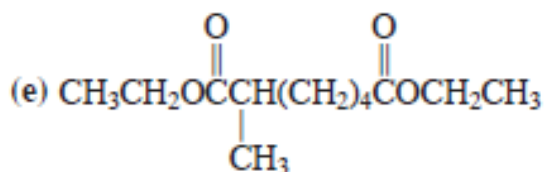
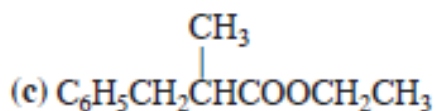
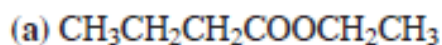
Koja se jedinjenja mogu sintetisati pomoću tiazolijum-jonskog katalizatora, a koja samo preko 1,3-ditiacikloheksanskih anjona? Formulišite sinteze najmanje dve supstance, po jednu za svaki postupak.



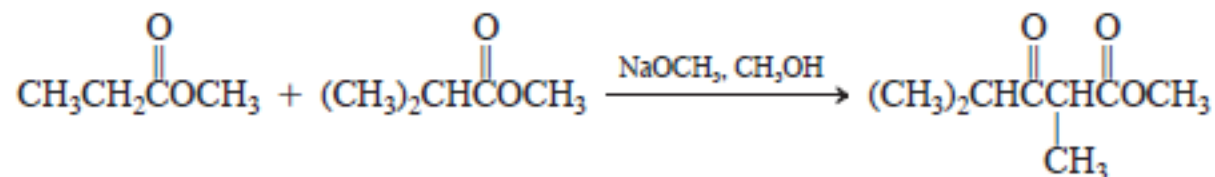
ZADACI ZA ISPIT

Zadaci

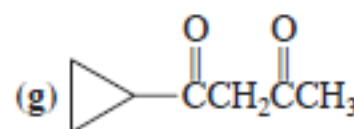
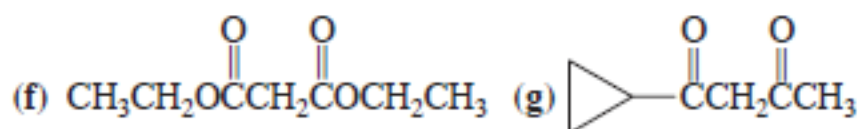
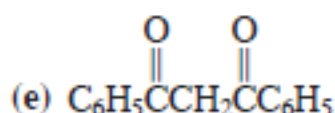
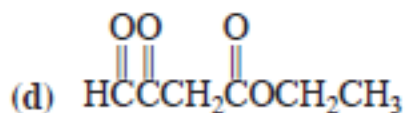
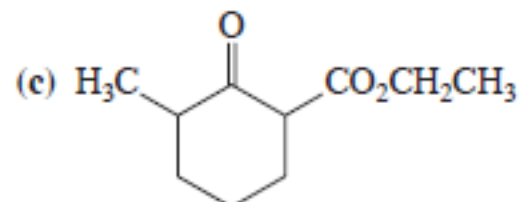
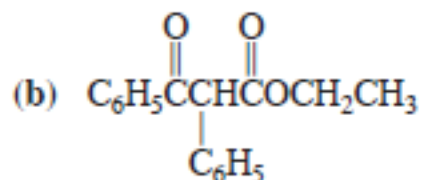
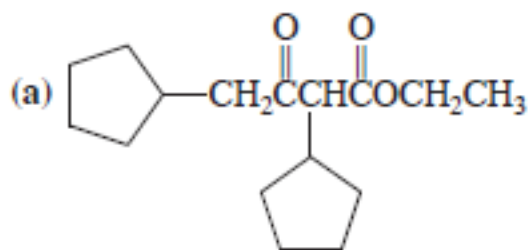
24. Napišite očekivane rezultate reakcije svakog zadanog molekula (ili kombinacije molekula) sa $\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$ u $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$, za čime sledi obrada reakcije razblaženom kiselinom.



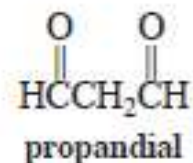
25. Navedena ukrštena Claisen-ova kondenzacija najbolje se vrši kada je jedan od polaznih materijala prisutan u velikom višku. Koji bi od dva polazna materijala trebalo da bude prisutan u višku? Zašto? Koja će sporedna reakcija biti konkurentna ukoliko su reagensi prisutni u sličnim količinama?



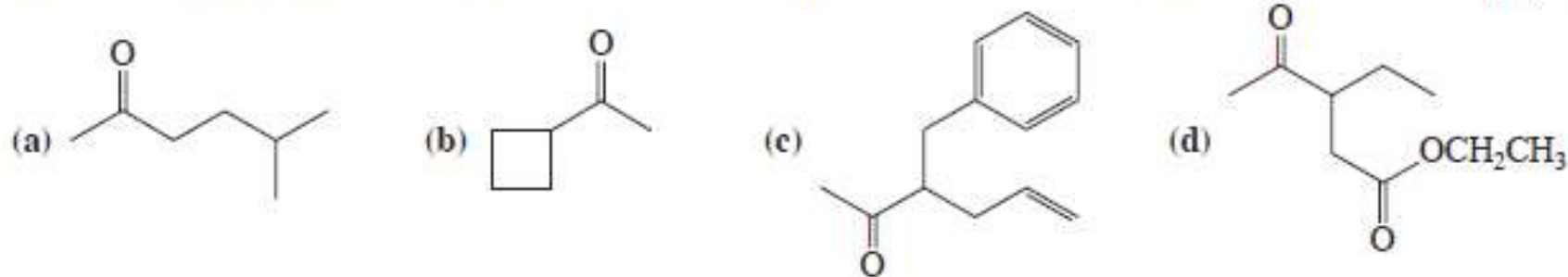
26. Predložite sinteze zadatih β -dikarbonilnih jedinjenja pomoću Claisen-ove ili Dieckmann-ove kondenzacije.



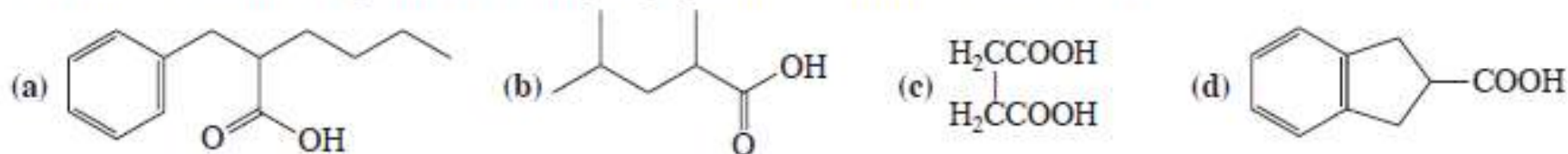
27. Da li mislite da se propandial može lako dobiti jednostavnom Claisen-ovom kondenzacijom? Zašto da ili zašto ne?



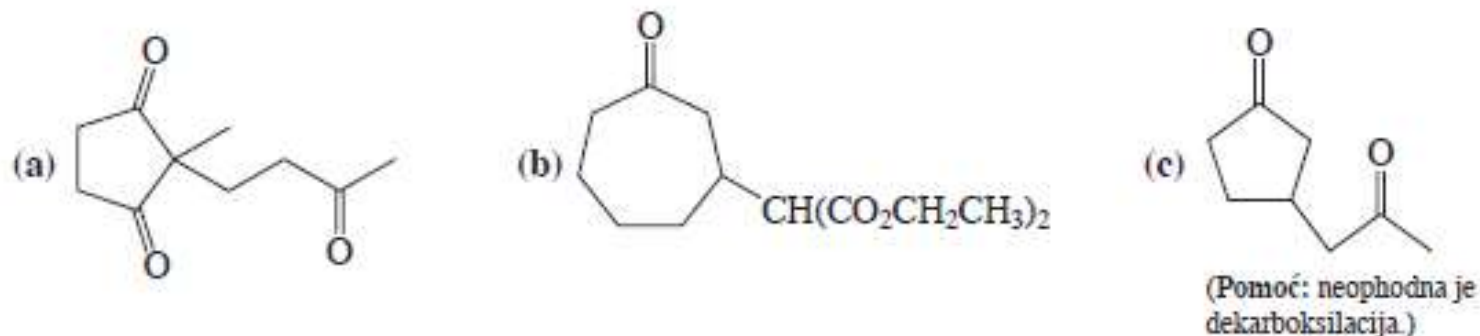
28. Formulшите dobijanje svakog zadatog ketona koristeći sintezou iz acetsirćetnog estra.



29. Formulшите sintezu svakog od četiri zadata jedinjenja koristeći malonestarsku sintezu.

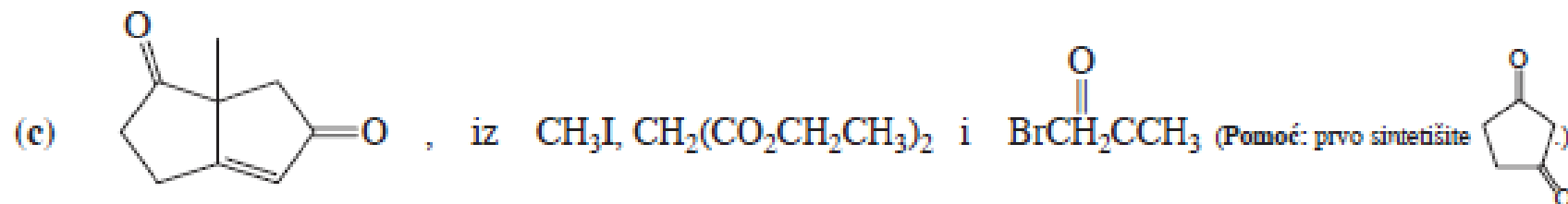
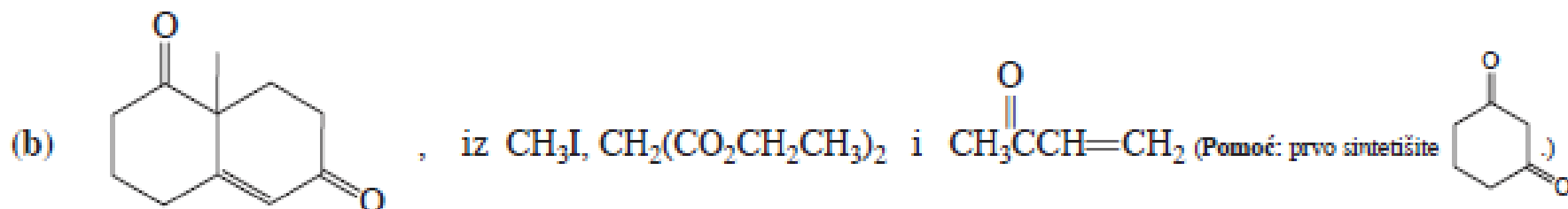
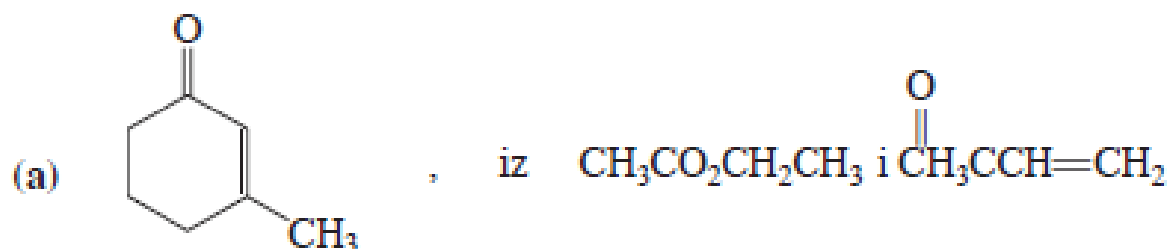


30. Koristeći metode opisane u odeljku 23-3, a i druge ukoliko je neophodno, sintetizujte zadata jedinjenja. U svakom pojedinačnom slučaju, vaši polazni materijali trebalo bi da budu jedan aldehid ili keton, i jedno β -dikarbonilno jedinjenje.



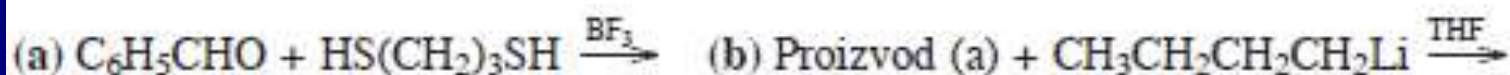
33. Detaljno napišite mehanizam Michael-ove adicije malonskog estra na 3-buten-2-on u prisustvu etoksidnog jona. Proverite da li ste naveli sve reverzibilne faze. Da li je ukupna reakcija egzotermna ili endotermna? Objasnite zašto je neophodna samo katalitička količina baze.

34. Koristeći metode opisane u ovom poglavlju, osmislite višefaznu sintezu svakog navedenog molekula koristeći date gradivne jedinice kao izvor svih ugljenikovih atoma u krajnjem proizvodu:



35. Navedite proizvode reakcije datih aldehida s katalitičkom količinom *N*-dodeciltiazolijum-bromidom. (a) $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHO}$; (b) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$; (c) cikloheksankarbaldehid; (d) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$.

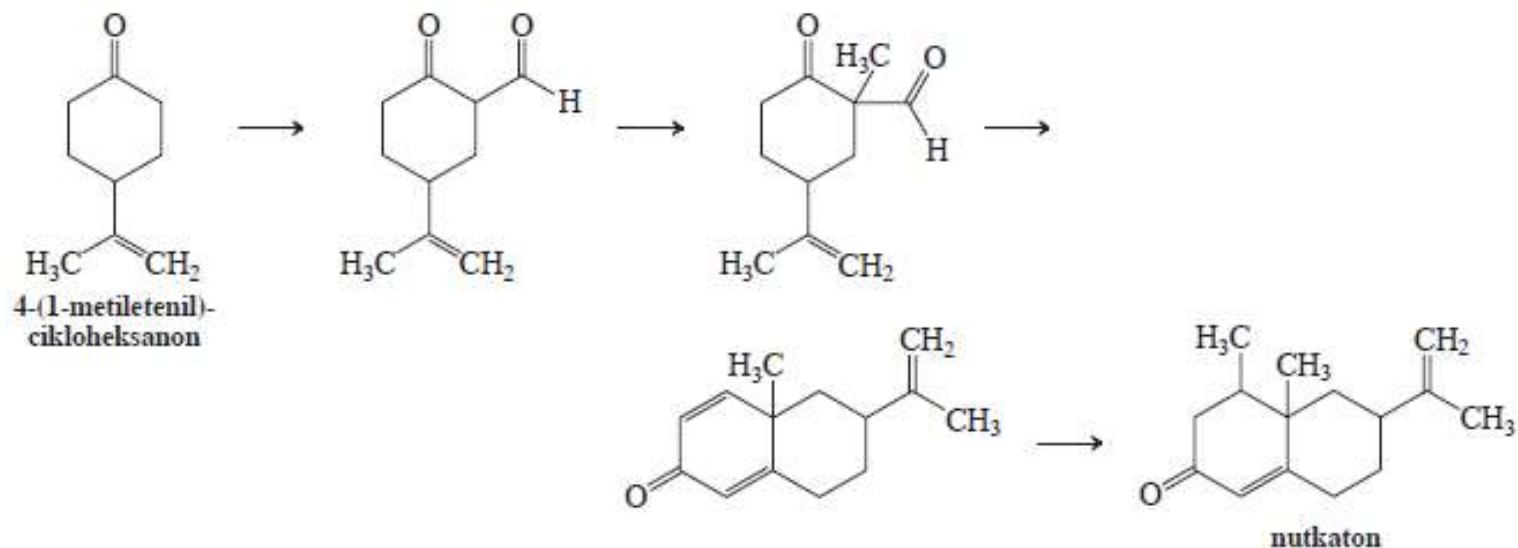
36. Navedite proizvode zadatih reakcija.



Šta nastaje reakcijom supstance dobijene pod (b), sa svakim aldehydom iz zadatka 35, posle čega sledi hidroliza u prisustvu HgCl_2 ?

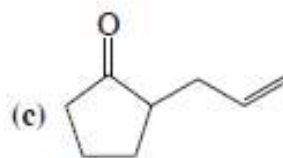
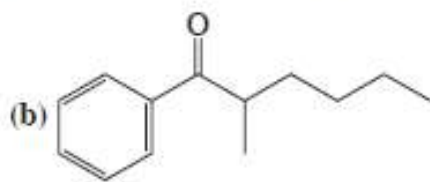
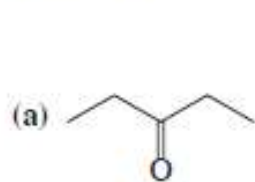
38. Napišite hemijske jednačine da ilustrujete sve osnovne reakcione faze do kojih dolazi između baze, etoksidnog jona i karbonilnog jedinjenja, acetaldehida. Objasnite zašto se karbonilni ugljenikov atom uopšte ne deprotonuje u ovom sistemu.

39. Nutkaton se nalazi u grejpfrotu. Da biste dobili sintezu nutkatona iz 4-(1-metiletenil)cikloheksanona, popunite upražnjena mesta iznad reakcionih strelica.

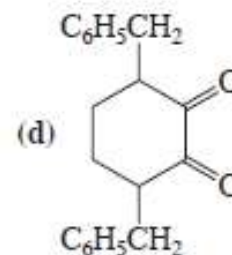


40. Navedeni ketoni se ne mogu sintetizovati pomoću acetsirćetnog estra (zašto?), ali se dobijaju modifikovanom verzijom ove metode. Modifikacija uključuje sintezu (Claisen-ovom

kondenzacijom) i upotrebu odgovarajućeg 3-keto-estra, $\text{RCCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3$, čija se R-grupa pojavljuje u krajnjem proizvodu. Sintetizujte svaki od zadatih ketona. Takođe prikazite strukturu i sintezu svakog neophodnog 3-keto-estra.

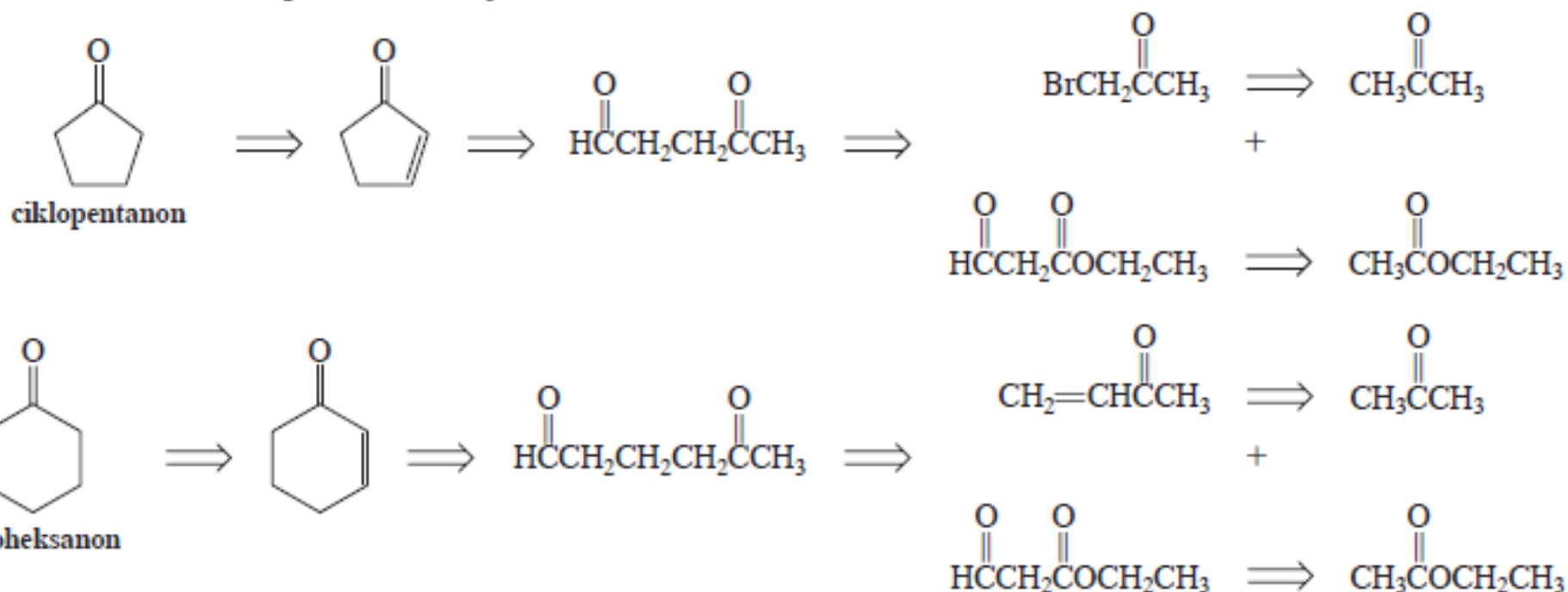


(Pomoć: primenite Dieckmann-ovu kondenzaciju.)

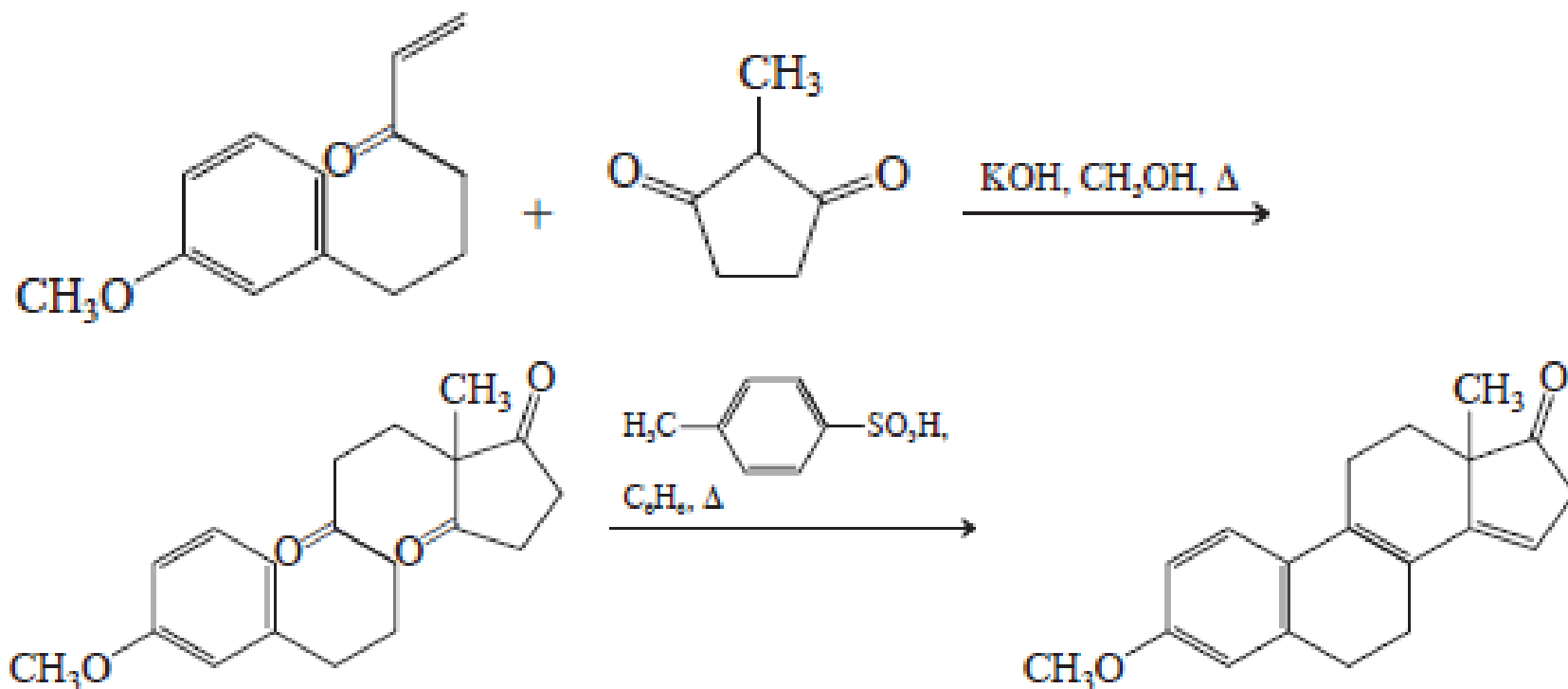


(Pomoć: primenite dvostruku Claisen-ovu kondenzaciju.)

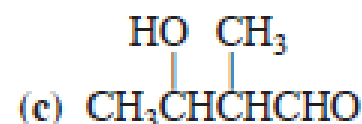
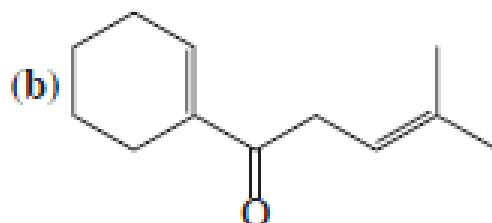
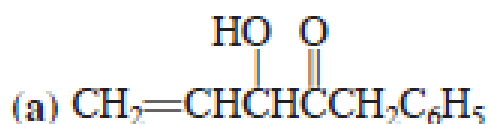
41. Neke od najvažnijih gradivnih jedinica u sintezi veoma su jednostavni molekuli. Iako se ciklopentanon i cikloheksanon mogu lako nabaviti, instruktivno je poznavanje njihove sinteze iz jednostavnijih molekula. Dalje u tekstu navedene su moguće retrosintetičke analize (odjeljak 8-9) oba ketona. Koristeći se njima kao putokazom, napišite sintezu oba ketona iz navedenih polaznih materijala.



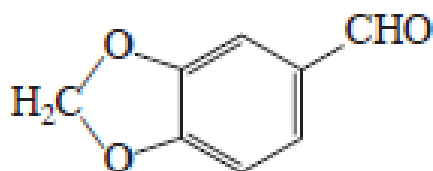
42. Ovde je prikazana kratka sinteza steroidnog skeleta (deo totalne sinteze hormona estrona).
Formulišite mehanizme reakcija korišćenih u svakoj fazi. (Pomoć: proces sličan onom iz druge faze predstavljen je u zadatku 45, poglavlje 18.)



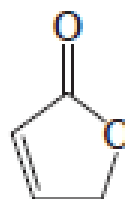
43. Koristeći metode opisane u odeljku 23-4 (tj., suprotnu polarizaciju), predložite jednostavnu sintezu svakog zadanog molekula.



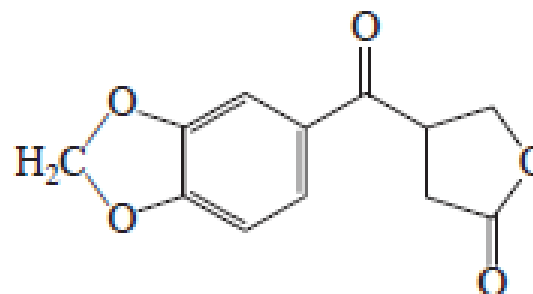
44. Predložite sintezu ketona C, koji je bio glavni predmet sinteze u nastojanju da se sintetizuje nekoliko antitumorskih agenasa. Počnite od aldehida A, laktona B, i bilo čega što smatrate neophodnim.



A



B



C