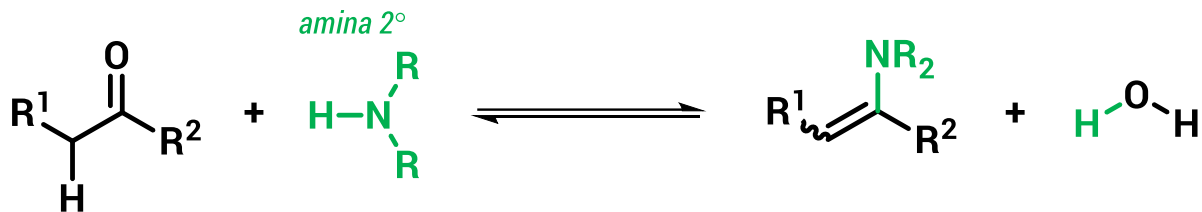


Dawid Frąckowiak

Enaminy

fhratzLAB
ORGANA



R^1 = alkil, aryl, etc.

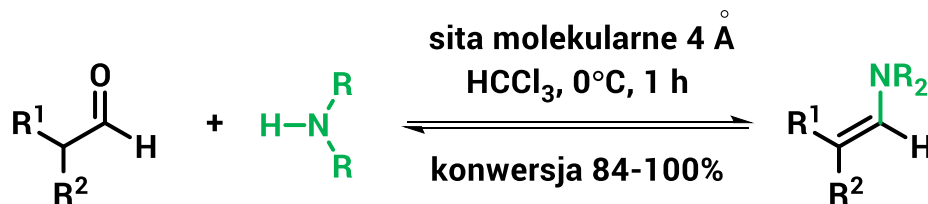
R^2 = H (aldehyd); alkil, aryl, etc. (keton)

Wiązanie z podstawnikiem R^1 , oznaczone **falistasą linią**, oznacza możliwość tworzenia **izomerów geometrycznych (E/Z)** ©

Synteza:

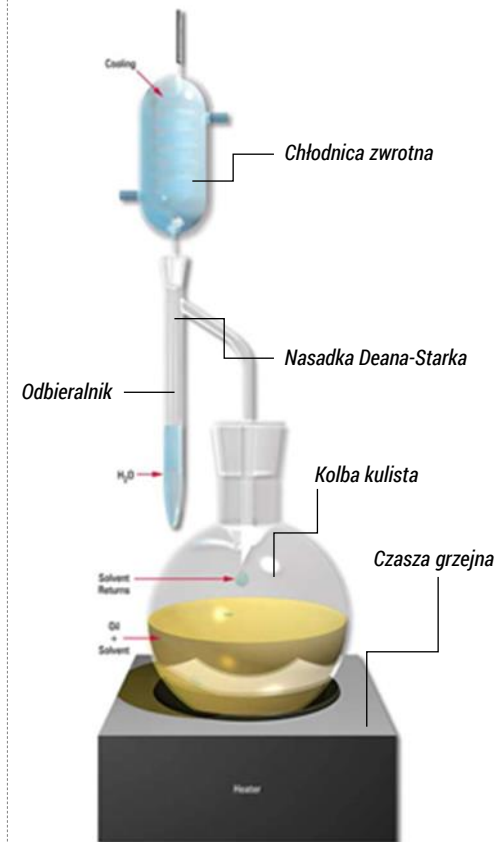
Najogólniej ujmując – reakcja kondensacji związku karbonylowego z aminą 2°. Kondensacja prowadzona jest w warunkach azeotropowych (usuwanie rozpuszczalnika za pomocą nasadki Deana-Starka) lub w obecności neutralnych środków osuszających, takich jak **sita molekularne**, MgSO_4 , K_2SO_4 , etc. Często dodaje się katalitycznych ilości kwasów Bronsteda [**kwas octowy**, **kwas p-toluenosulfonowy (p-TsOH/TsOH)**] lub Lewisa (ZnCl_2).

ALDEHYDY – tworzą zazwyczaj nietrwałe enaminy, które łatwo ulegają utlenieniu/hydrolizie/polikondensacji. Preparatyka wymaga „delikatnych” metod, np.:



[aldehyd] : [amina] = 1 : 1.2 R^1, R^2 = alkil, aryl

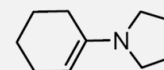
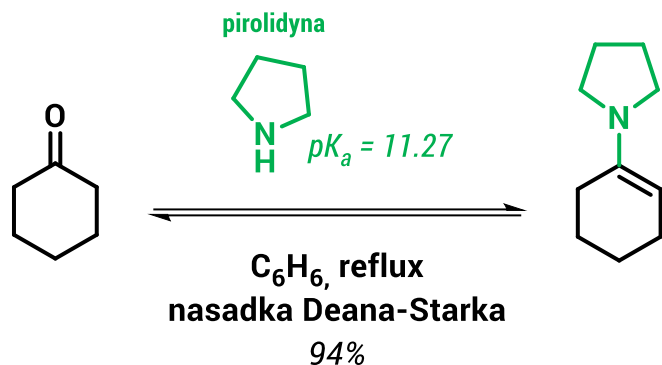
Układ do destylacji azeotropowej z nasadką Deana-Starka



Grafika: <https://sunlabtech.com/wp-content/uploads/2018/08/Dean-and-Stark-Apparatus.jpg>

KETONY – w zależności o budowy i natury substratów, warunki reakcji mogą się różnić. Jednym z istotnych czynników jest nukleofilowość aminy 2°.

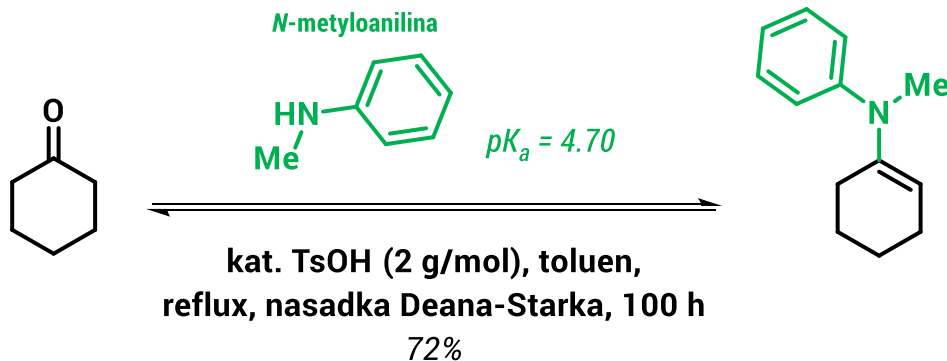
Jeżeli pK_a (ujemny logarytm stałej dysocjacji) kwasu sprzężonego z aminą ($R_2NH_2^+$) zawiera się w przedziale 6–10, to wtedy nie jest wymagana kataliza kwasowa, a etapem limitującym szybkość reakcji jest dehydratacja (odwodnienie), np.:



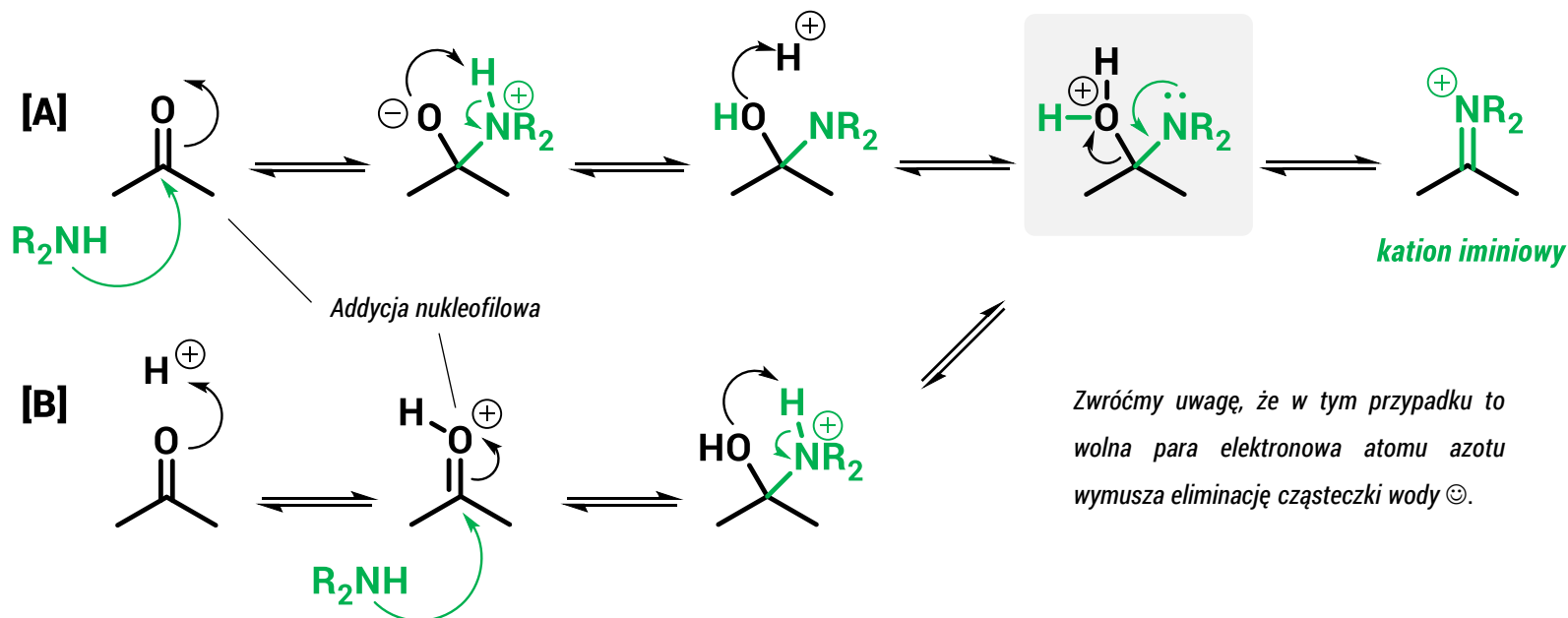
A round flask with Dean-Stark trap was charged with cyclohexanone (51.8 ml, 49.1 g, 0.500 mol), pyrrolidine (62.0 ml, 53.3 g, 0.750 mol) and 150 ml of benzene. After refluxing the reaction mixture until water formation stopped, the solvent was removed under reduced pressure. A colorless oil was obtained after distillation (71.2 g, 94%, $C_{10}H_{17}N$, $151.25 \text{ g mol}^{-1}$).

S. Kaiser, S. P. Smidt, A. Pfaltz *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 5194-5197

Jeżeli pK_a kwasu sprzężonego z aminą ($R_2NH_2^+$) zawiera się w przedziale 3–5, to wtedy zarówno etap addycji nukleofilowej, jak i dehydratacji wymaga katalizy kwasowej, np.:



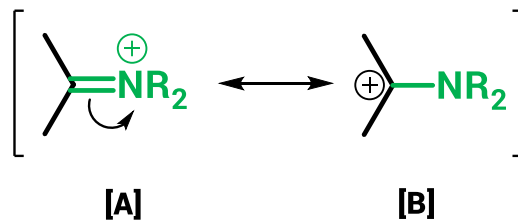
G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222



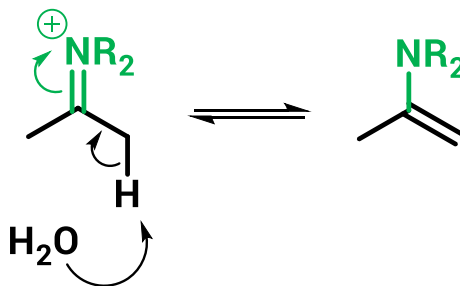
- [A]**
- R. Bruckner, *Organic Mechanisms. Reactions, Stereochemistry and Synthesis*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010
 - M. B. Smith, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure 6th Edition*, Wiley-Interscience, Hoboken, N.J., 2007
 - M. Kaźmierczak, T. Cytlak, K. Koroniak-Szejn, H. Koroniak, *Chemia organiczna. Testy egzaminacyjne z rozwiązaniami*. PWN, Warszawa 2019
- [B]**
- J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry 1st Edition*. Oxford University Press 2000 (tak samo w wydaniu polskim)
 - L. G. Wade, Jr., *Organic Chemistry 4th Edition*. Prentice Hall, New Jersey 1999

W pierwszej części całego procesu, prowadzącej do eliminacji cząsteczki H_2O oraz utworzenia kationu iminiowego, można wyróżnić dwie nieznacznie różniące się od siebie ścieżki [A] i [B]. Pod schematami podałem pozycje literaturowe, w których można znaleźć dane wersje mechanizmu. Jest to jeden z wielu przypadków, w których zadajecie sobie pytanie – **która wersja jest właściwa?** ☺ Prawda jest taka, że na obecnym etapie edukacji **obydwie wersje należy uznać za poprawne**. Zasadniczy przebieg reakcji jest ściśle uzależniony od warunków, w jakich jest ona prowadzona oraz od budowy obu substratów. Istotna jest również kolejność dodawania reagentów. Zwróciłbym też uwagę na fakt, że jest również możliwy wariant bez udziału katalizatora kwasowego (**patrz – str. 2, pierwszy przykład**). Ja osobiście preferuję ścieżkę [A], ale nie zmienia to faktu, że można wybrać sobie samemu najdogodniejszą opcję ☺

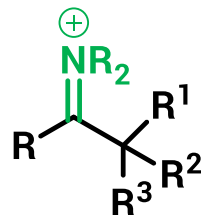
Kation iminiowy posiada dwie struktury rezonansowe. Z perspektywy struktury [B], tj. karbokationu, przekazanie pary elektronowej z atomu azotu grupy aminowej stabilizuje układ. Struktura [A] posiada największy wkład – **wszystkie atomy posiadają oktet elektronowy** ☺.



Ostatnim etapem reakcji, jest eliminacja protonu i utworzenie enaminy. Funkcję zasady pełni zazwyczaj woda, ale może to być również inny czynnik zasadowy obecny w układzie reakcyjnym ☺.

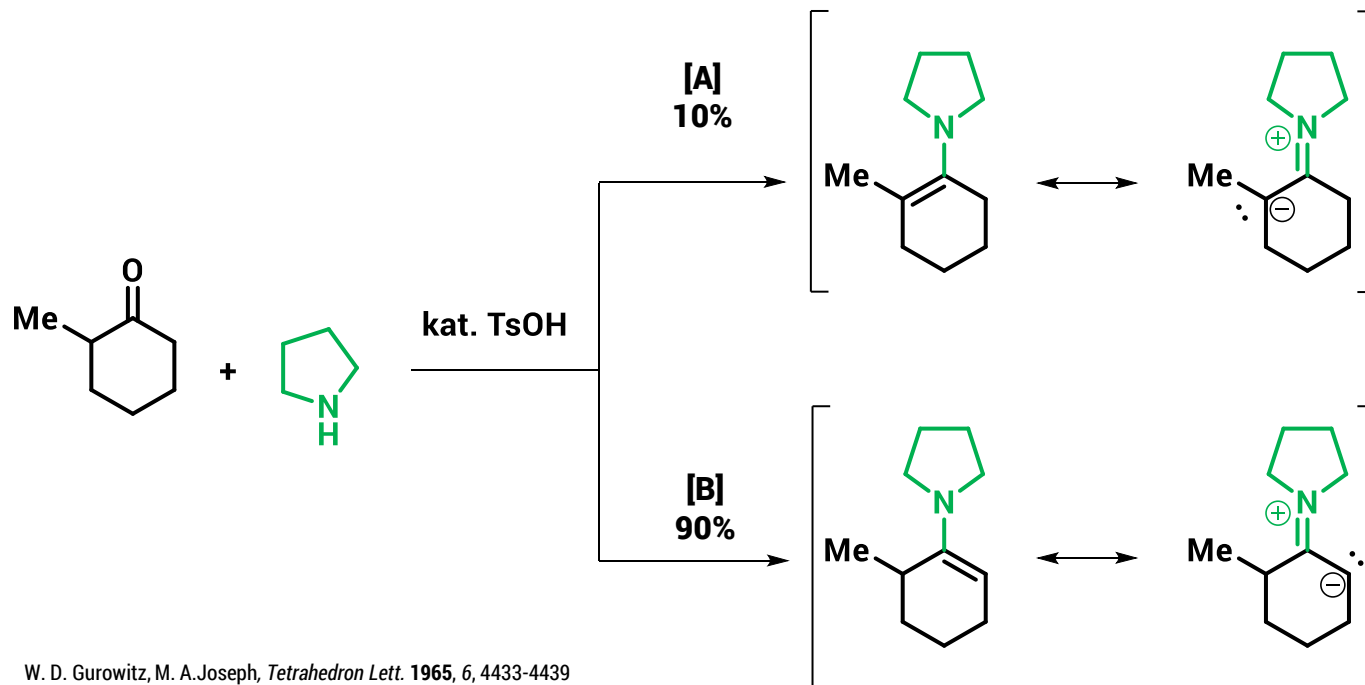


Nas sam koniec należy podkreślić, że w sytuacji gdy nie ma żadnego dostępnego atomu wodoru w pozycji α , **utworzenie enaminy nie jest możliwe** i reakcja może prowadzić jedynie do kationu iminiowego:



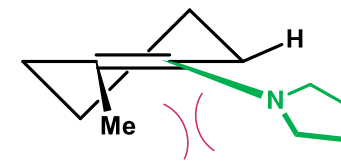
$R^1, R^2, R^3 = \text{alkil, aryl, etc.}$

W przypadku niesymetrycznych, cyklicznych ketonów, należy być ostrożnym przy przewidywaniu preferencji reakcji w kierunku konkretnego produktu. W podanym poniżej przykładzie, ścieżka **[A]** prowadzi do, wydawałoby się, najbardziej stabilnego produktu (przypomnijmy – **wiązanie C=C o największym stopniu podstawienia**), jednak w takim produkcie występują **bardzo niekorzystne naprężenia 1,3-allilowe!** Ponadto, na stabilność enamin ma również wpływ rezonans pomiędzy wolną parą elektronową atomu azotu oraz wiązaniem C=C (**patrz – str. 6**), który wymaga aby atom N przyjmował hybrydyzację sp^2 . Aby nakładanie się orbitali było efektywne, orbital π wiązania C=C musiałby znajdować się w tej samej płaszczyźnie co atom azotu; jak pokazano wcześniej, jest bardzo utrudnione.

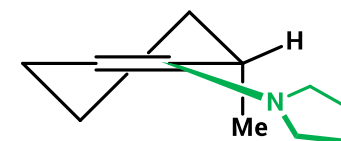


W. D. Gurowitz, M. A. Joseph, *Tetrahedron Lett.* 1965, 6, 4433-4439

Ścieżka **[B]** prowadzi do produktu, w którym grupa metylowa przyjmuje nietypowe położenie **pseudoaksjalne**, natomiast atom azotu jest **koplanarny (w tej samej płaszczyźnie) względem wiązania C=C w pierścieniu** ☺.



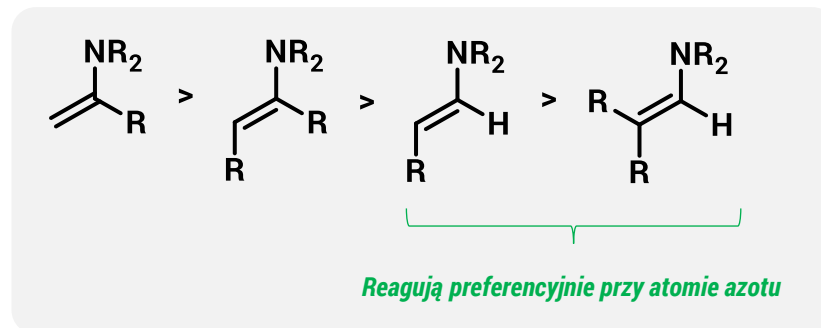
naprężenie 1,3-allilowe



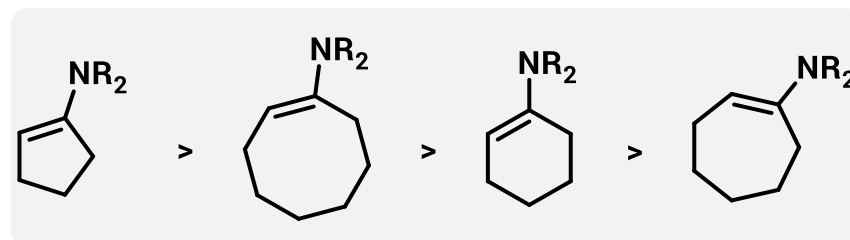
Enaminy są **nukleofilami ambidentnymi** (tzn. takimi, które posiadają dwa centra nukleofilowe); centra nukleofilowe znajdują się przy atomie azotu raz przy atomie węgla w pozycji β względem grupy $-\text{NR}_2$. Ambidentny charakter enaminu dobrze oddają dwie skrajne struktury rezonansowe:



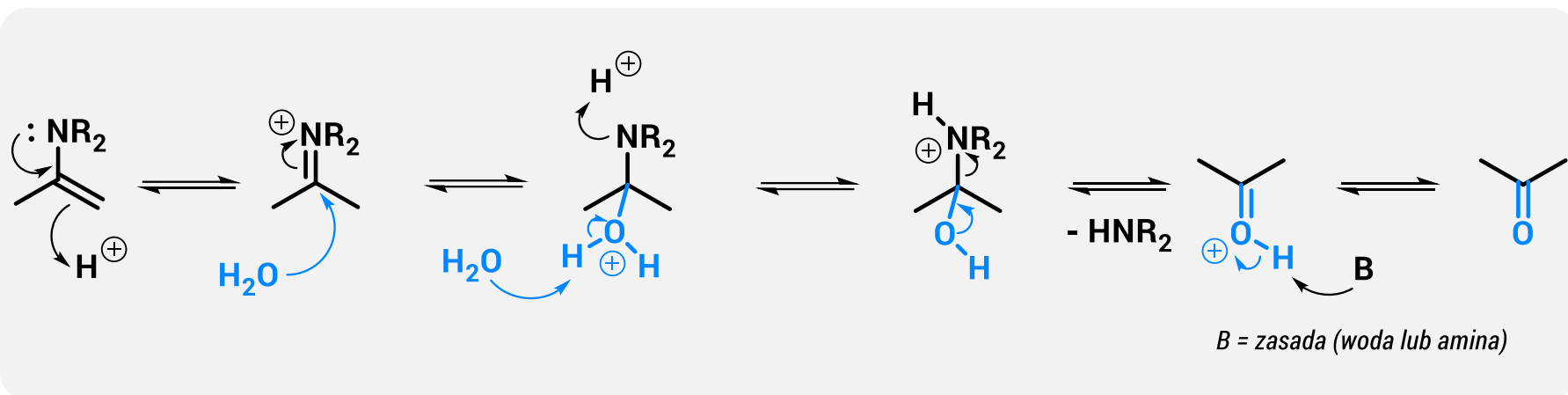
Wkład danego typu struktury jest zależny od natury podstawników R^1 , R^2 i R^3 . Najogólniej ujmując, można jednak zarysować trend reaktywności enaminu:



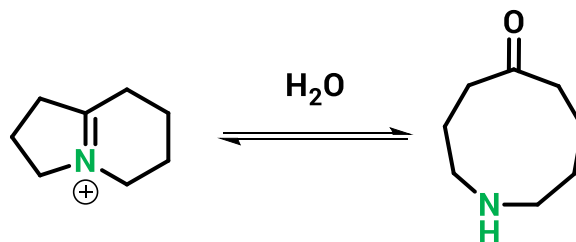
Z kolei dla enaminu cyklicznych, porządek jest następujący:



Hydroliza enamin rozpoczyna się od protonowania – **wiązanie C=C atakuje proton**, wspomagane przez przemieszczenie się wolnej pary elektronowej z atomu azotu ☺

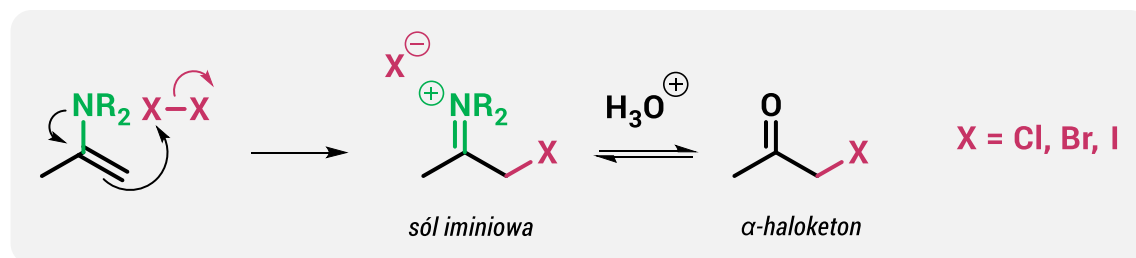


Sole iminiowe, z oczywistych powodów, nie wymagają protonowania ☺

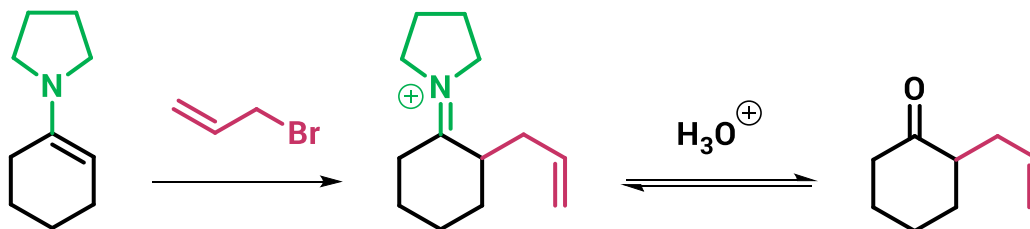
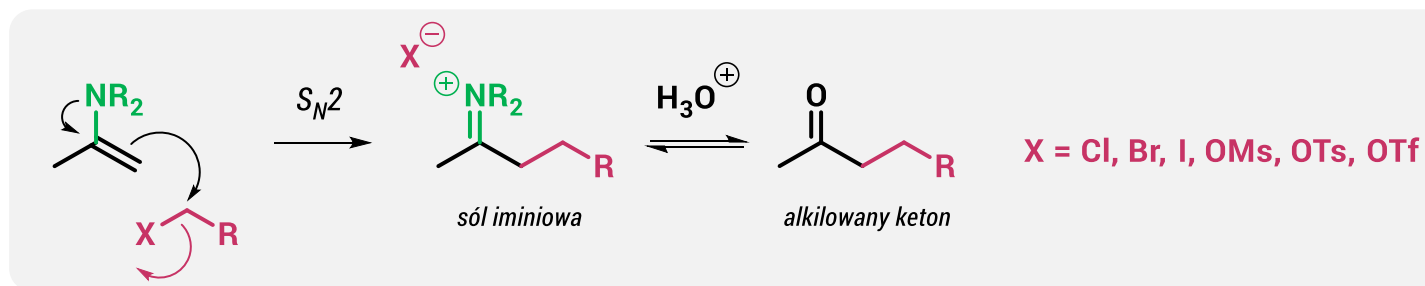


Enaminy są **odpowiednikami enoli i jonów enolanowych**, tzn. charakteryzują się analogiczną względem nich reaktywnością. Enaminy są zazwyczaj bardziej nukleofilowe i pozwalają w wielu przypadkach na prowadzenie reakcji w łagodniejszych warunkach oraz z większą selektywnością. Na ogół odpowiedni związek karbonylowy (aldehyd/keton) **przekształca się w enaminę**, poddaje **odpowiedniej transformacji** i wreszcie – **hydrolizie mającej na celu przywrócenie grupy karbonylowej**.

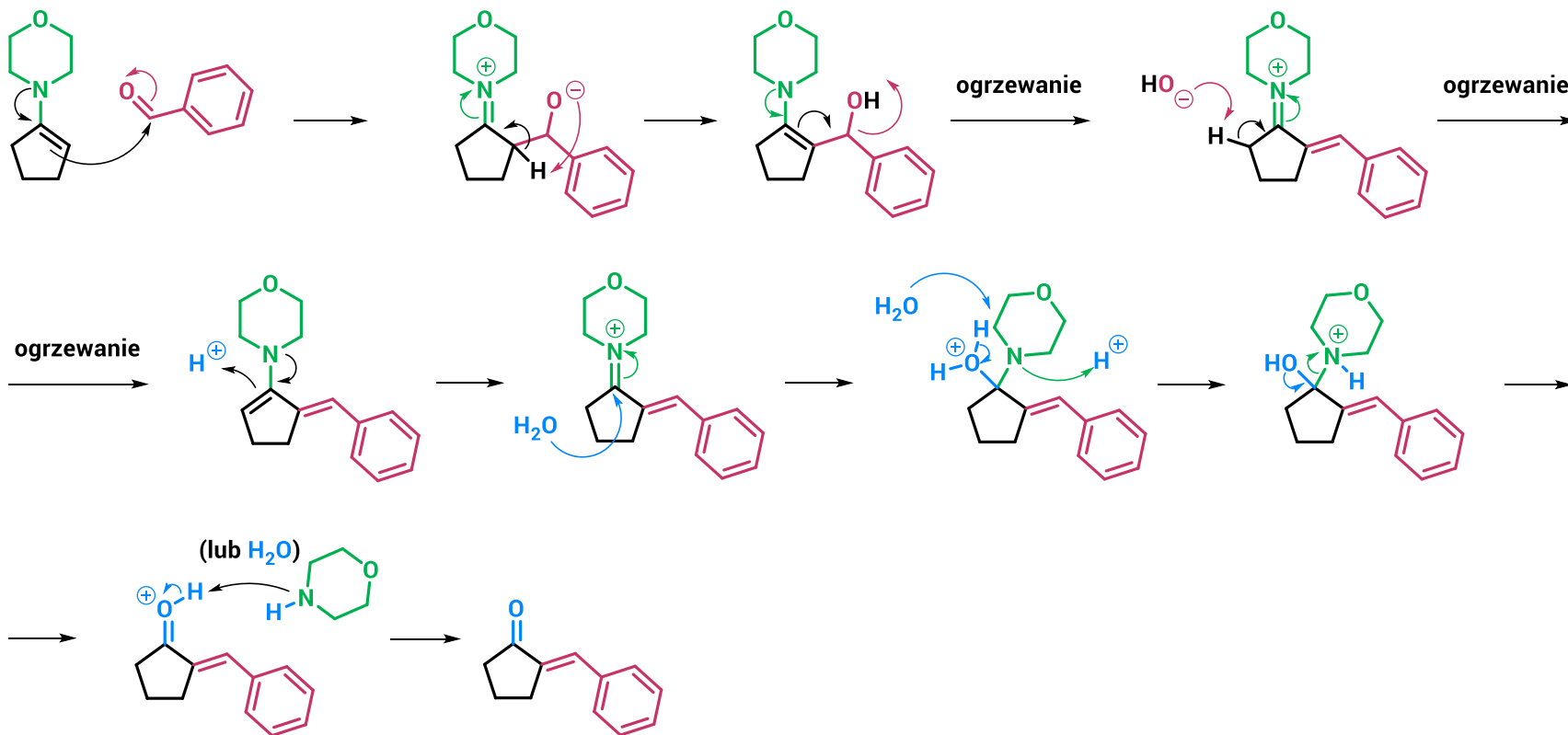
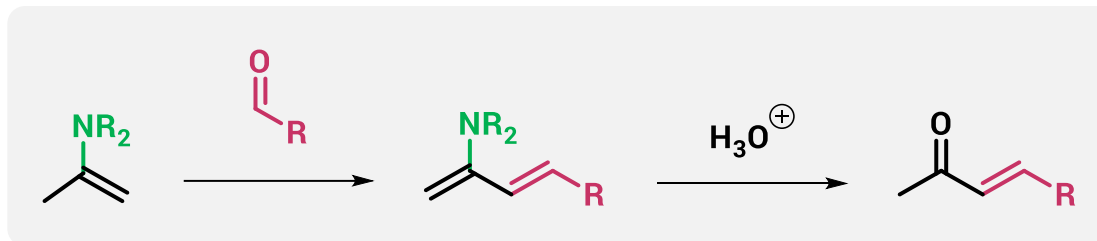
HALOGENOWANIE ENAMIN



ALKILOWANIE ENAMIN



KONDENSACJA ALDOLOWA



ADDYCJA SPRZĘŻONA (nazywana pospolicie addycją Michaela; czytamy „Majkela”, Arthur Michael był amerykańskim chemikiem ☺)

