



Materiały dodatkowe – kwasy i pochodne

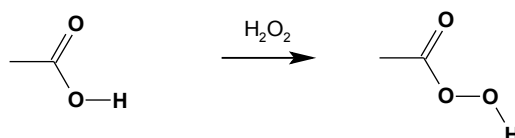
Kwasy

1. Kwasowość

Kwasy karboksylowe są kwasami o stosunkowo niewielkiej mocy. Ich stała dysocjacji najczęściej mieści się w zakresie 10^{-4} – 10^{-5} . Obecność podstawników elektronoakceptorowych może w sposób zdecydowany zwiększyć moc kwasu karboksylowego poprzez stabilizację anionu powstałego w wyniku dysocjacji grupy karboksylowej. Wprowadzenie atomu chloru do cząsteczki kwasu octowego zwiększa jego moc 100-krotnie, natomiast kwas trifluorooctowy należy już do kwasów o dość sporej mocy ($pK=0,2$), będąc kwasem silniejszym od kwasu fosforowego(V) ale słabszym od kwasu azotowego(V). Podobnie na moc kwasu aromatycznego wpływają podstawniki obecne w pierścieniu, przy czym należy pamiętać, że ich wpływ jest największy, jeśli występują one w pozycji *orto* lub *para* względem grupy karboksylowej.

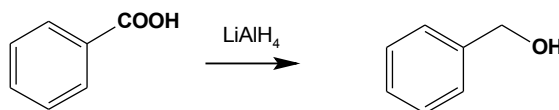
2. Reakcje redox kwasów karboksylowych

Proste kwasy karboksylowe są zupełnie odporne na działanie nawet silnych środków utleniających i dlatego można je stosować do ich otrzymywania w procesie utleniania alkoholi czy aldehydów. Istnieją jednak kwasy bardzo podatne na utlenianie. Najłatwiej utlenianiu ulega kwas mrówkowy, który, podobnie jak aldehydy, ulega reakcji lustra srebrnego, redukując odczynnik Tollensa. Sam przy tym utlenia się do CO_2 . Kolejnym przykładem kwasu ulegającego łatwo utlenieniu jest kwas szczawiowy, który pod wpływem $KMnO_4$ utlenia się do CO_2 . Reakcja ta jest wykorzystywana do ustalania stężenia $KMnO_4$ w roztworze na potrzeby manganometrii. Szczególnym przypadkiem utleniania jest reakcja kwasów z nadtlenkiem wodoru. Prowadzi ona do otrzymania peroksokwasów (nadt kwasów) służących jako środki utleniające w licznych syntezach organicznych:



Reakcja ta jest reakcją substytucji nukleofilowej przy karbonylowym atomie węgla, w której wymianie ulega grupa $-OH$ na grupę $-OOH$

Grupa karboksylowa bardzo trudno ulega redukcji, tylko pod wpływem najsilniej działających reduktorów. Kwasy udaje się zredukować do alkoholi jedynie za pomocą $LiAlH_4$ lub B_2H_6 – bez udziału tych odczynników bezpośrednia redukcja grupy karboksylowej nie jest możliwa:



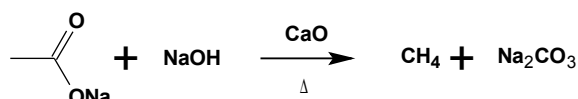
3. Reakcje dekarboksylacji.

Usunięcie grupy karboksylowej na drodze reakcji dekarboksylacji prowadzi do otrzymania, w najprostszych warunkach, produktu, w którym w miejscu grupy $COOH$



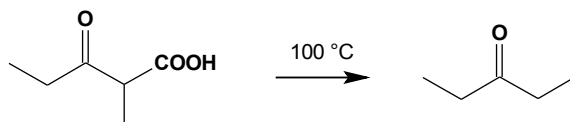
pojawia się atom wodoru. Powodzenie tej reakcji w sposób ścisły zależy od budowy wyjściowego kwasu.

Prosta dekarboksylacja niepodstawionych kwasów tłuszczowych (alifatycznych) nie jest możliwa do przeprowadzenia, ponieważ w jej trakcie powstają złożone mieszaniny węglowodorów. Wyjątkiem jest kwas octowy, którego sól sodowa reagując z mieszaniną NaOH i CaO daje metan:



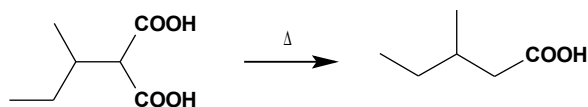
Reakcja ta służy jako dogodna metoda otrzymywania czystego metanu. Znacznie łatwiej ulegają dekarboksylacji kwasy aromatyczne, jednak ta reakcja przeważnie nie znajduje praktycznego zastosowania (odpowiednie związki aromatyczne są łatwiej dostępne niż wyjściowe kwasy).

Największe znaczenie praktyczne ma dekarboksylacja β -oksokwasów i kwasów zawierających dwie grupy karboksylowe przy jednym atomie węgla (pochodne kwasu malonowego). W pierwszym przypadku produktami są ketony:



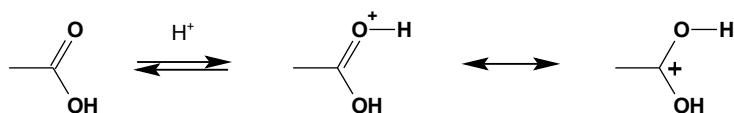
Wyjściowe β -oksokwasy można łatwo otrzymać na drodze kondensacji Claisena i hydrolizie powstałego estru. Stanowi to razem kolejną, dogodną metodę otrzymywania ketonów, często o urozmaiconej budowie.

W wyniku dekarboksylacji pochodnych kwasu malonowego otrzymuje się kwasy monokarboksylowe:

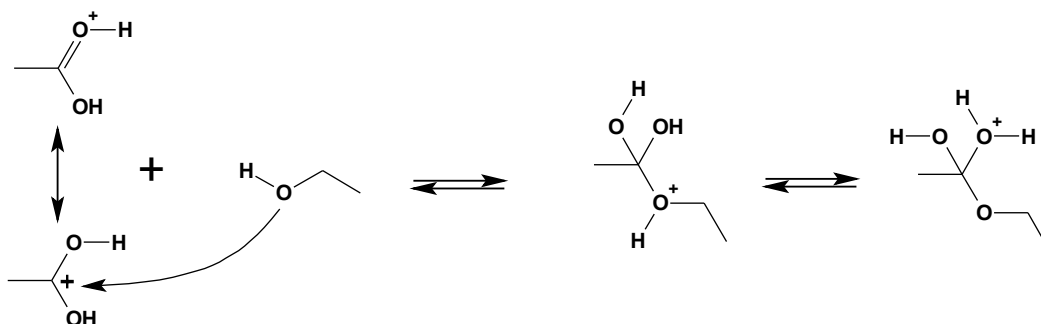


4. Estryfikacja kwasów karboksylowych.

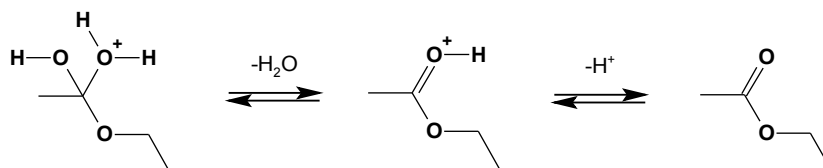
Reakcja estryfikacji jest typową reakcją odwracalną, w której stała równowagi często jest rzędu jedności. Reakcja ta wymaga katalizy kwaśnej i rozpoczyna się od protonowania karbonylowego atomu tlenu:



Dalej następuje atak nukleofilowy pary elektronowej tlenu grupy OH alkoholu na karbonylowy atom węgla:



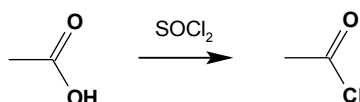
W dalszym ciągu reakcji odłączeniu ulega cząsteczka wody oraz proton:



Ze względu na odwracalność każdego z przedstawionych powyżej etapów mechanizm syntezy estrów jest jednocześnie mechanizmem ich hydrolizy w środowisku kwaśnym. Otrzymywanie estrów w wyniku bezpośredniej syntezy jest często wykorzystywane w praktyce, przy czym najlepsze rezultaty (ze względu na położenie stanu równowagi) otrzymuje się, jeżeli w trakcie prowadzenia procesu można jednocześnie usuwać produkt reakcji np., na drodze destylacji.

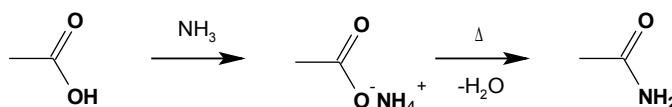
5. Otrzymywanie chlorków kwasowych

Działając na kwas karboksylowy SOCl_2 , PCl_3 lub PCl_5 otrzymuje się jego reaktywną pochodną – chlorek kwasowy, szeroko stosowany środek acylujący:



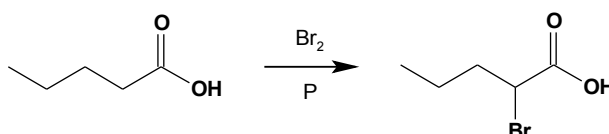
6. Reakcja z amoniakiem

Działając na kwas karboksylowy amoniakiem, otrzymuje się sól amonową tego kwasu. Sole te na drodze ogrzewania można przekształcić w amidy kwasowe:



7. Fluorowcowanie w pozycji α

Reakcja wprowadzania atomu chloru lub atomu bromu w pozycję α zachodzi łatwo z udziałem czerwonego fosforu jako katalizatora:



Reakcja ta jest bardzo ważna z punktu widzenia syntezy organicznej, ponieważ otwiera ona możliwość zastosowania tak otrzymanej halogenopochodnej kwasu do

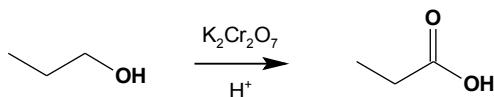


przekształcenia ją w inne pochodne (np. aminokwasy, hydroksykwas) na drodze substytucji nukleofilowej.

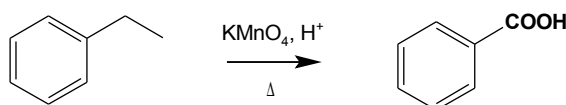
8. Otrzymywanie kwasów

Uzyskanie grupy karboksylowej jest możliwe na wielu drogach:

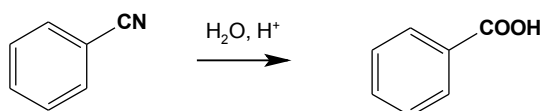
a) utlenianie alkoholi I-rzędowych i aldehydów:



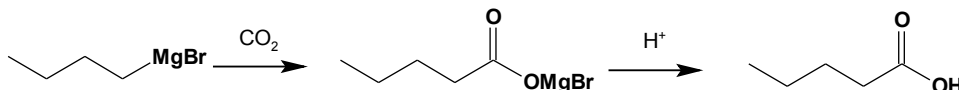
b) utlenianie łańcuchów bocznych węglowodorów aromatycznych



c) hydroliza nityli:

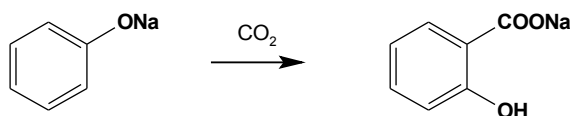


d) reakcja związków Grignarda z CO₂:

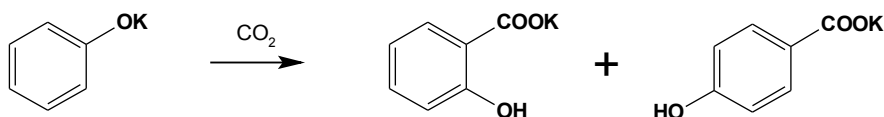


9. Synteza Kolbego.

Synteza ta służy głównie do otrzymywania kwasu salicylowego i dalej z niego – aspiryny, czyli kwasu acetylosalicylowego. Reakcja polega na addycji dwutlenku węgla do soli sodowej fenolu:



Jest to reakcja o nie do końca poznanym mechanizmie, w której dość istotną rolę gra kation metalu. Użycie w miejsce soli sodowej soli potasowej powoduje otrzymanie mieszaniny dwóch izomerów:



Chlorki i bezwodniki kwasowe

1. Reaktywność pochodnych kwasów karboksylowych

Chlorki i bezwodniki kwasów karboksylowych należą do najaktywniejszych środków acylujących, czyli umożliwiających wprowadzenie grupy acylowej do np. amin



(synteza amidów) czy alkoholi (synteza estrów). Aktywność kwasów i ich pochodnych jako środków acylujących można zestawić w poniższy szereg:

chlorki kwasowe > bezwodniki > estry > kwasy karboksylowe.

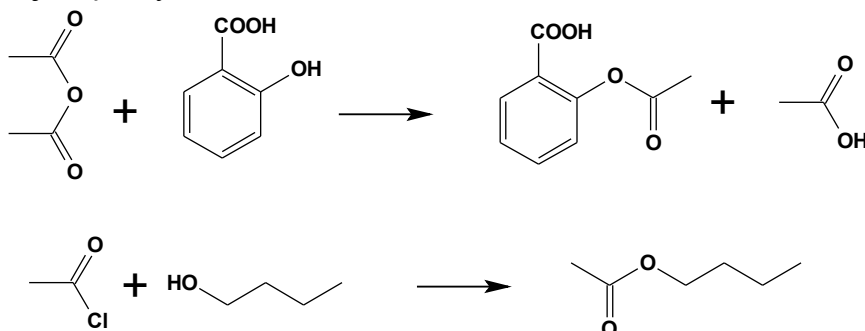
Ze względu na swą dużą reaktywność w wielu reakcjach chlorki i bezwodniki reagują w ten sam sposób, zatem ich reakcje będą opisywane łącznie.

2. Hydroliza

Chlorki i bezwodniki bardzo łatwo reagują z wodą, dając odpowiednie kwasy. Reakcja ta nie ma żadnego znaczenia preparatywnego (chlorki i bezwodniki otrzymuje się z odpowiednich kwasów, a nie na odwrót), natomiast stanowi istotne ograniczenie w preparatywnym wykorzystaniu tych związków. Aby zapewnić jak najwyższe wydajności rozlicznych procesów, w których substratami są chlorki czy bezwodniki kwasowe należy zapewnić bezwodne środowisko reakcji (poza nielicznymi wyjątkami).

3. Reakcja z alkoholami i fenolami.

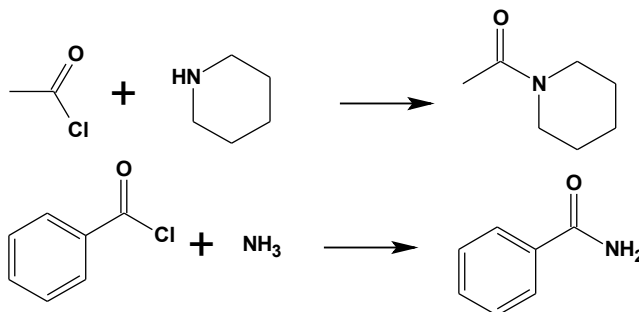
W wyniku reakcji chlorków i bezwodników kwasowych z alkoholami i fenolami otrzymuje się estry:



Ze względu na nieodwracalny charakter tej reakcji jest to jedna z najdogodniejszych metod syntezy estrów, będąca jednocześnie metodą z wyboru dla otrzymywania estrów fenoli (fenole nie reagują z kwasami w bezpośredniej syntezie).

4. Reakcja z amoniakiem i aminami.

Chlorki i bezwodniki kwasowe są bardzo dogodnymi substratami do syntezy amidów zarówno niepodstawionych (reakcja z amoniakiem) jak i N-podstawionych (reakcja z aminami I- i II-rzędowymi):

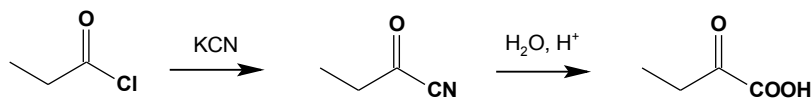


5. Reakcje z innymi odczynnikami nukleofilowymi

Bezwodniki a szczególnie bardziej od nich reaktywne chlorki kwasowe reagują również z wieloma innymi odczynnikami nukleofilowymi, dając różne pochodne.

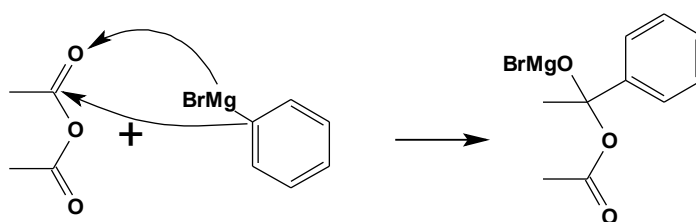


Jednym z ważnych zastosowań jest otrzymywanie nityli α -oksokwasów jako substratów do otrzymywania odpowiednich kwasów:

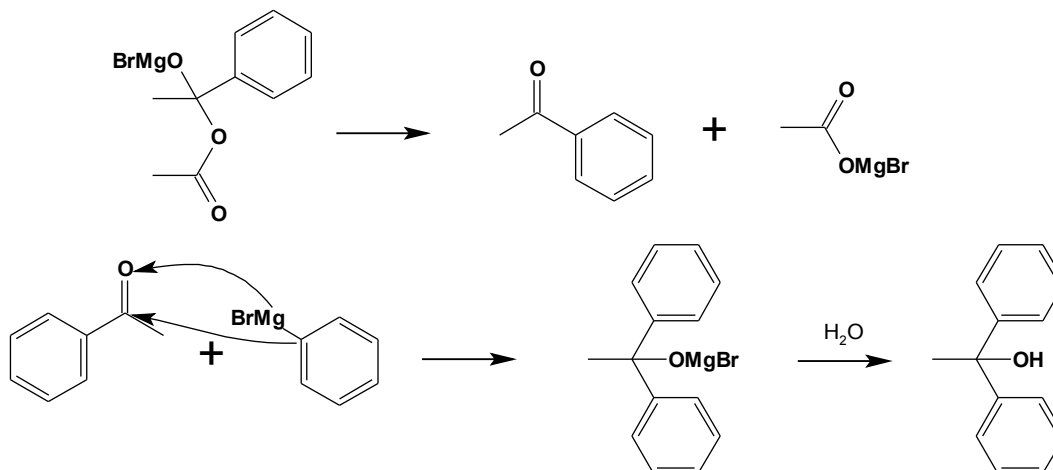


6. Reakcja chlorków kwasowych i bezwodników ze związkami Grignarda

Chlorki i bezwodniki kwasowe reagują ze związkami Grignarda w sposób charakterystyczny dla związków karbonylowych. W pierwszym etapie reakcji następuje addycja cząsteczki związku Grignarda do grupy karbonylowej, zgodnie z rozkładem ładunku w obu substratach:



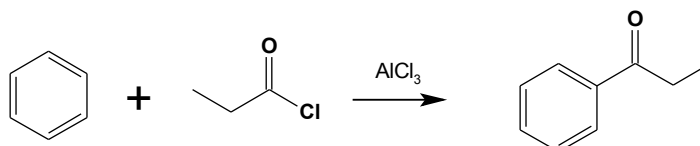
W następnym etapie odłączeniu ulega sól podwójna magnezu (w przypadku bezwodników jest bromek acylomagnezowy – w omawianym przykładzie bromek octan magnezu; w przypadku chlorków – bromek chlorek magnezu) i powstaje cząsteczka ketonu. Keton natychmiast reaguje z kolejną cząsteczką związku Grignarda, dając alkoholan:



Z powstałego alkoholanu uzyskuje się wolny alkohol na drodze hydrolizy.

7. Acylowanie pierścieni aromatycznych w reakcji Friedela-Craftsa

Chlorki kwasowe (również bezwodniki) reagują z układami aromatycznymi, w obecności AlCl_3 jako katalizatora dając ketony:

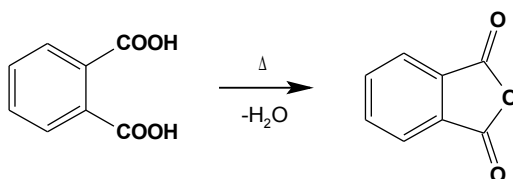




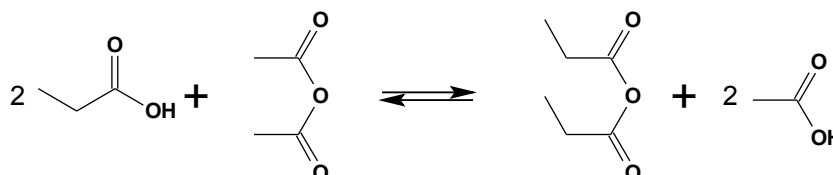
Reakcja podlega tym samym ograniczeniom co reakcja alkilowania pierścieni aromatycznych.

8. Otrzymywanie chlorków i bezwodników kwasowych

Chlorki kwasowe otrzymuje się w wyniku reakcji kwasów karboksylowych z SOCl_2 , PCl_3 lub PCl_5 jak zostało to przedstawione powyżej. Bezwodniki otrzymuje się w wyniku dehydratacji kwasów. W przypadku kwasów dikarboksylowych łatwo powstają cykliczne bezwodniki posiadające pierścienie 5- lub 6-członowe – dehydratacja następuje po podgrzaniu:

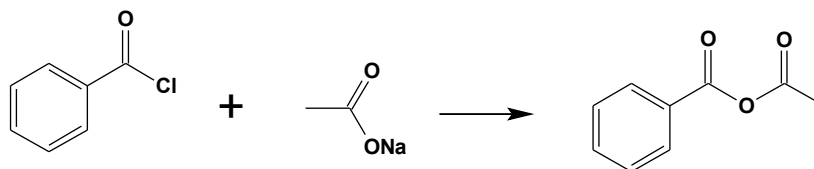


Ogólną metodą dehydratacji kwasów jest reakcja kwasu z bezwodnikiem octowym:



Ponieważ jest to proces równowagowy, o powodzeniu reakcji decyduje możliwość oddestylowania powstającego bezwodnika w trakcie jego powstawania – musi być więc bardziej lotny od kwasu octowego.

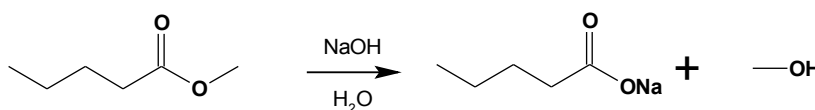
Metodą ogólną syntezy bezwodników zarówno prostych, jak i mieszanych jest reakcja pomiędzy chlorkiem kwasowym a solą kwasu:



Estry

1. Hydroliza

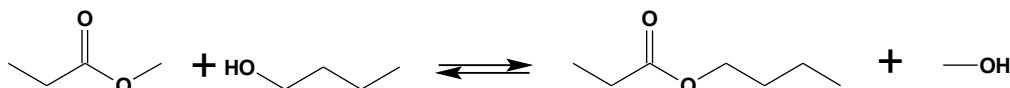
Hydrolizę estrów można wykonać zarówno w środowisku kwaśnym jak i zasadowym. Reakcja biegnąca w środowisku kwaśnym jest dokładnym odwróceniem reakcji bezpośredniej estryfikacji, jak to już zostało wspomniane i oczywiście jest procesem równowagowym. Hydroliza estrów przebiegająca w środowisku zasadowym (zmydlanie estrów) jest procesem nieodwracalnym, w którego wyniku powstaje sól kwasu i odpowiedni alkohol:





2. Transestryfikacja (alkoholiza estrów)

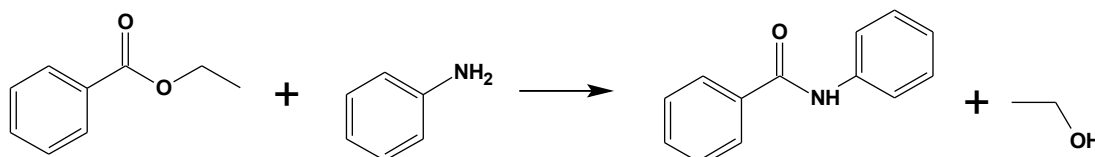
Reakcja estrów z alkoholami jest równowagowym procesem pozwalającym na otrzymanie nowego estru:



Aby osiągnąć dobre wydajności, stosuje się albo znaczny nadmiar jednego z substratów, albo oddestylowuje się lotny produkt reakcji.

3. Aminoliza estrów

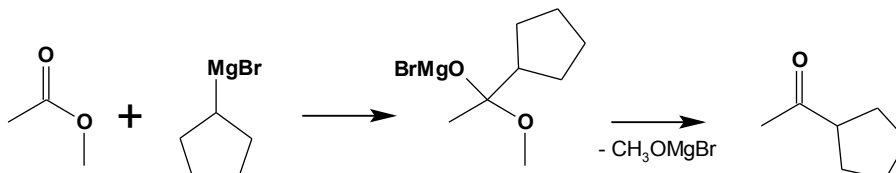
Estry są cennymi środkami acylującymi aminy. Reakcje z reguły przebiegają z dobrymi wydajnościami, ale ze względu na mniejszą reaktywność estrów niż chlorków czy bezwodników wymagają dłuższego czasu prowadzenia procesu:



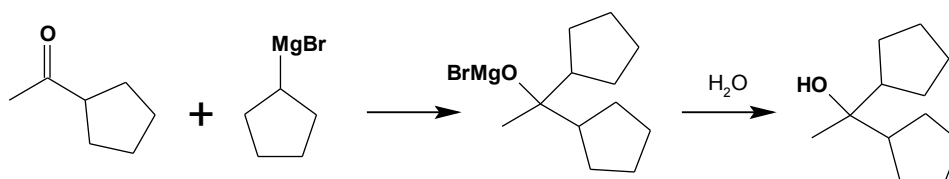
Reakcję tą stosuje się w praktyce, kiedy odpowiednie chlorki czy bezwodniki są trudne do uzyskania.

4. Reakcja estrów ze związkami Grignarda

Estry reagują ze związkami magnezoorganicznymi analogicznie do chlorków czy bezwodników. Reakcja rozpoczyna się od addycji cząsteczki związku Grignarda do grupy karbonylowej estru, a następnie ulega odłączeniu cząsteczka alkoholana:

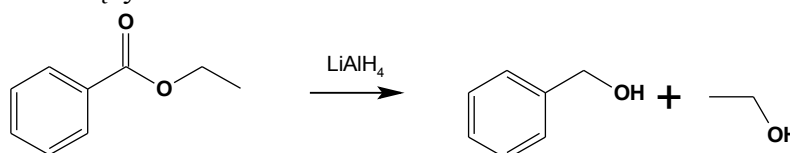


Powstały keton natychmiast reaguje z drugą cząsteczką związku Grignarda:



5. Redukcja estrów.

Redukcja grupy estrowej zachodzi dość trudno. W jej wyniku otrzymuje się alkohol, będący wynikiem redukcji fragmentu pochodzącego od kwasu oraz uwolniony zostaje alkohol wchodzący w skład estru:

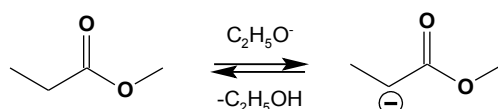




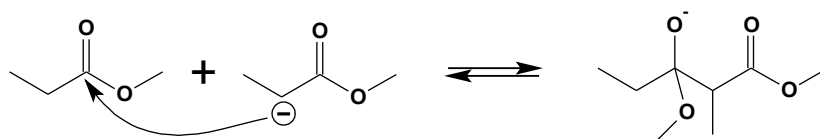
Do redukcji estrów stosować można LiAlH_4 jak również dobre wyniki uzyskuje się redukując estry za pomocą sodu w alkoholu. Przed odkryciem LiAlH_4 ta ostatnia metoda była główną reakcją stosowaną do redukcji kwasów karboksylowych – kwas przeprowadzano w ester i ten dopiero poddawano redukcji z użyciem sodu w alkoholu.

6. Kondensacja Claisena

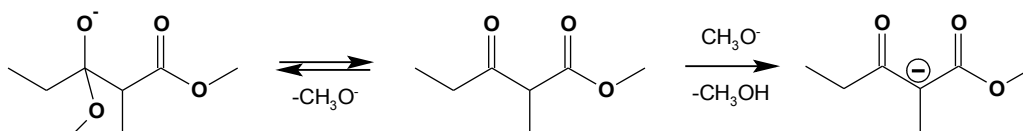
Reakcja kondensacji Claisena jest w wielu szczegółach analogiczna do kondensacji aldolowej. Podobnie jak tamta zachodzi w środowisku silnie zasadowym i rozpoczyna się od utworzenia karboanionu z cząsteczki estru:



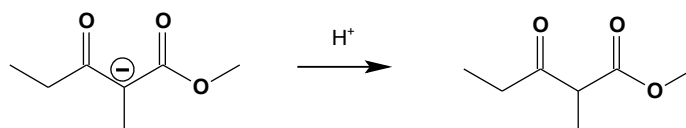
Utworzony karboanion (należy pamiętać, iż podobnie jak w przypadku kondensacji aldolowej, anion jest tworzony **zawsze** poprzez oderwanie protonu w **pozycji α** względem grupy karbonylowej estru, niezależnie od długości łańcucha), atakuje atom węgla grupy karbonylowej drugiej cząsteczki estru:



W następnym etapie, poprzez odłączenie anionu alkoholowego tworzy się cząsteczka β -oksoestru. Reakcja jednak nie kończy się na tym etapie, ponieważ powstały β -oksoester tworzy sól w wyniku reakcji z silną zasadą obecną w mieszaninie reakcyjnej:



Otrzymanie końcowego produktu kondensacji, jakim jest β -oksoester, wymaga zakwaszenia mieszaniny reakcyjnej:

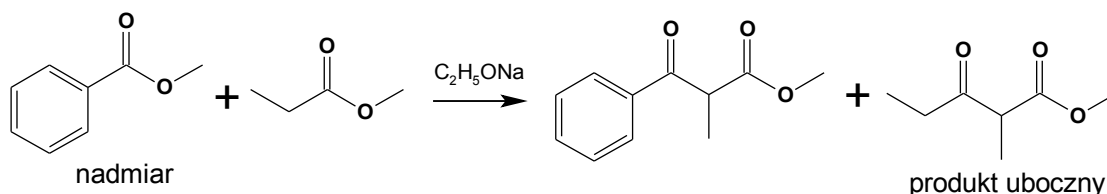


Ostatni etap reakcji kondensacji Claisena jest bardzo istotny z punktu widzenia mechanizmu reakcji. Poprzednie bowiem etapy są procesami równowagowymi, których stała równowagi jest silnie przesunięta w stronę substratów. Tworzenie anionu β -oksoestru, jako proces nieodwracalny, zaburza położenie równowagi poprzedzających etapów, powodując pojawianie się kolejnych porcji produktu. Konsekwencją istnienia tego etapu jest wymóg, aby ester poddawany kondensacji Claisena posiadał co najmniej **dwa** atomy wodoru w pozycji α względem grupy karbonylowej – pierwszy potrzebny jest do utworzenia anionu reagującego z drugą cząsteczką estru, drugi do utworzenia soli β -oksoestru.

Podobnie jak w przypadku kondensacji aldolowej możliwe jest przeprowadzenie krzyżowej (mieszanej) kondensacji Claisena. W tym przypadku, aby ograniczyć ilość

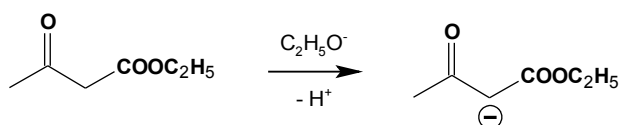


możliwych produktów, substraty dobiera się, tak aby tylko jeden z nich posiadał atomy wodoru w pozycji α i używając tego estru w nadmiarze można z dobrymi wydajnościami otrzymać jeden produkt:

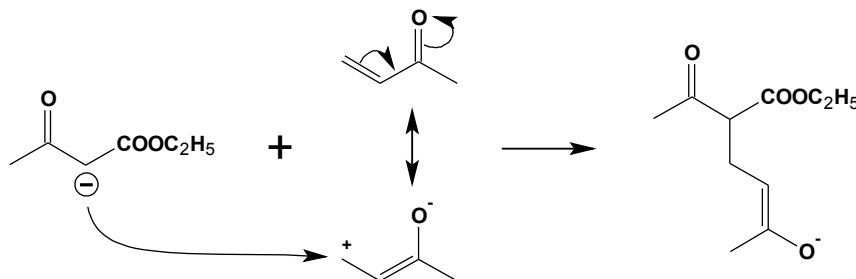


7. Reakcja Michaela

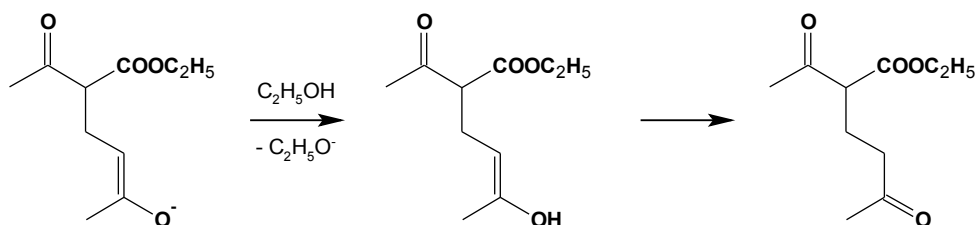
Jest to kolejny przykład reakcji addycji do α,β -nienasyconych związków karbonylowych. Dogodnymi substratami do tej reakcji są związki posiadające reaktywne atomy wodoru, czyli atomy wodoru grupy CH lub CH_2 stojącej pomiędzy grupami karbonylowymi. Najczęściej wykorzystywanymi są estry kwasów malonowego i acetylooctowego oraz ich pochodnych. W pierwszym etapie reakcji cząsteczka estru reaguje z silną zasadą (alkoholan) – analogicznie rozpoczyna się reakcja kondensacji Claisena – tworząc karboanion:



Powstały anion reaguje z nienasyconym związkiem karbonylowym, zgodnie z jego strukturą kanoniczną, obrazującą układ z rozdzielonym ładunkiem:



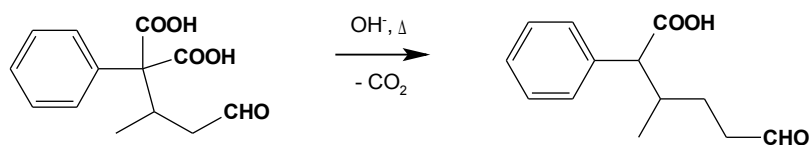
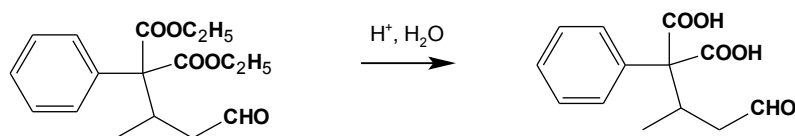
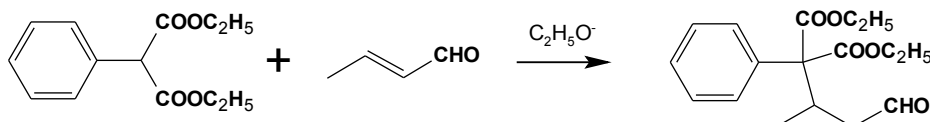
W ostatnim etapie następuje pobranie protonu z rozpuszczalnika (odtworzenie katalizatora) i przemiana tautomeryczna formy enolowej w ketonową:



Sumarycznie kondensacja Michaela może być rozpatrywana jako addycja 1,4 kwasu, jakim jest aktywna grupa CH związku 1,3-dikarbonylowego do α,β -nienasyconego związku karbonylowego. Reakcja ta stanowi bardzo dobrą metodę rozbudowy i łączenia różnych fragmentów węglowodorowych w większe struktury. W połączeniu z



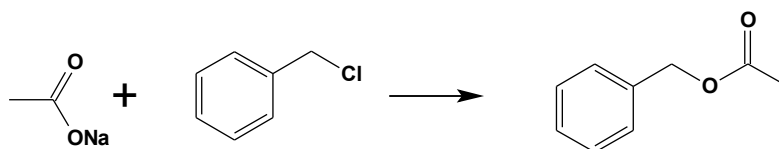
łatwą dekarboksylacją pochodnych kwasu malonowego czy β -oksokwasów kondensacja Michaela może być wykorzystywana do syntezy skomplikowanych kwasów lub ketonów. Poniższy przykład obrazuje zastosowanie kolejno reakcji kondensacji, hydrolizy grup estrowych produktu i dekarboksylacji w celu otrzymania złożonego kwasu monokarboksylowego:



8. Otrzymywanie estrów.

Poniżej zebrano metody otrzymywania estrów:

- bezpośrednia estryfikacja kwasów alkoholami (nie nadaje się do otrzymywania estrów fenoli)
- reakcja chlorków i bezwodników kwasowych z alkoholami i fenolami
- reakcja soli kwasów karboksylowych z halogenopochodnymi:



- otrzymywanie estrów metylowych w reakcji kwasów z diazometanem:

