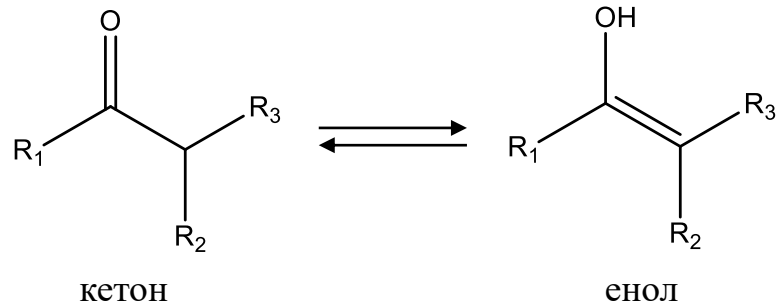


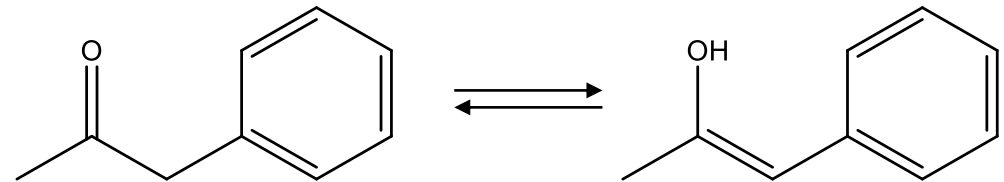
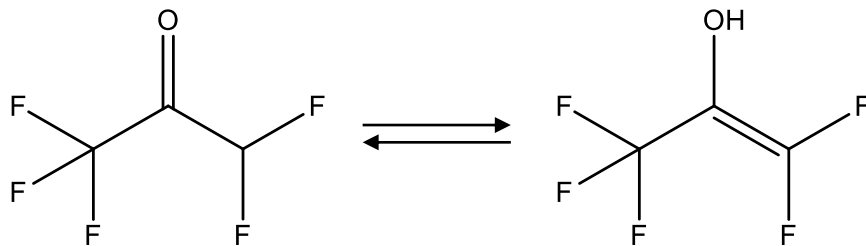
Кетоны и альдегиды,
енолы и еноляты
Козлов Максим Игоревич

Москва, 2020

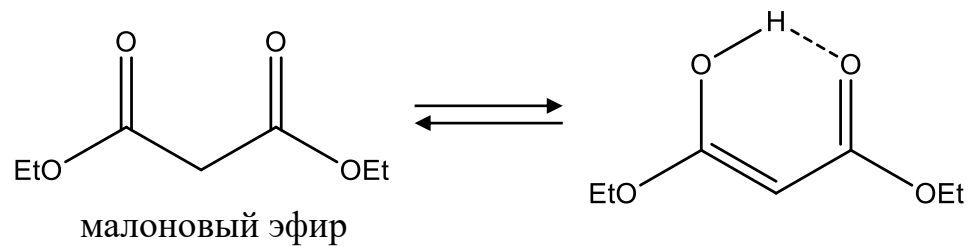
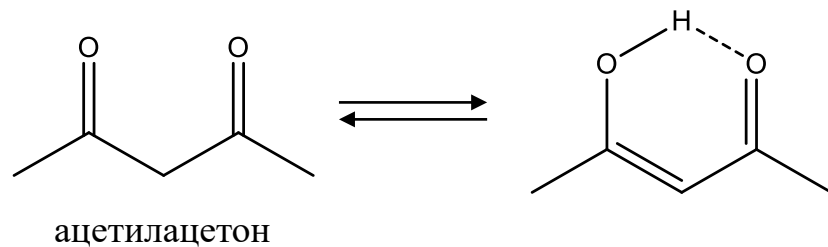
Кето-енольная таутомерия



Обычно равновесие смещено в сторону исходного кетона, кроме некоторых молекул, в которых заместители стабилизируют двойную связь. Благодаря наличию енольной формы, на углероде, соседнем с карбонильной группой (α -углероде), сосредоточен отрицательный заряд – этот углерод является нуклеофилом.

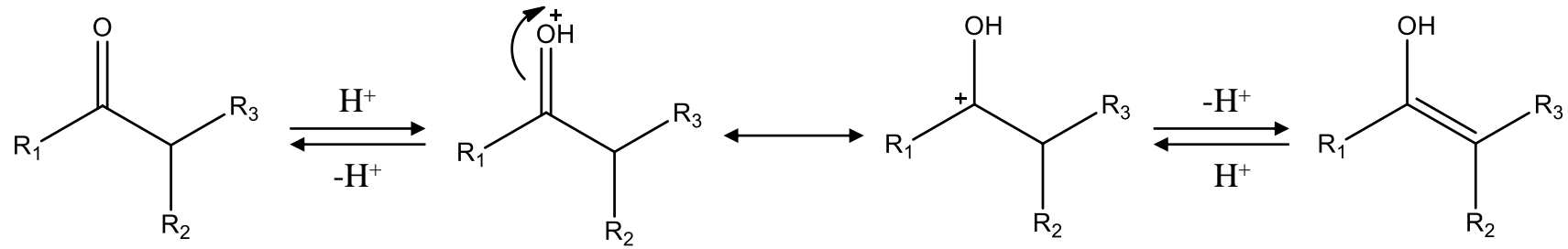


1,3-дикарбонильные соединения

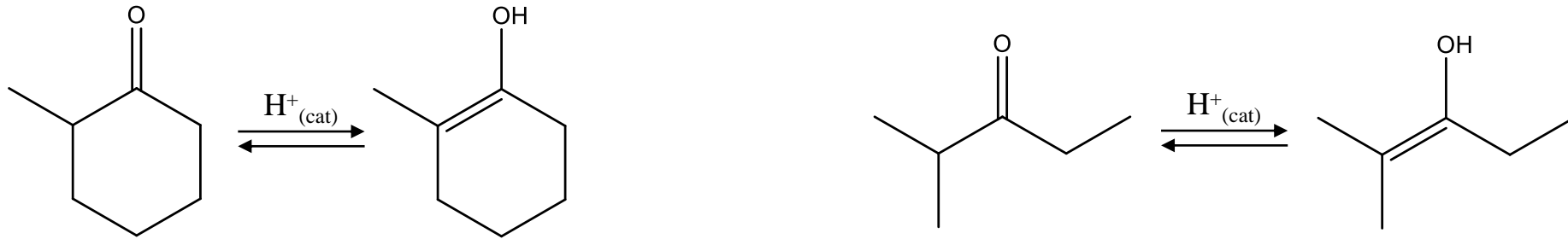


В случае 1,3-дикарбонильных соединений таутомеризация облегчается за счёт образования водородной связи и сопряжённой системы.

Получение енолов

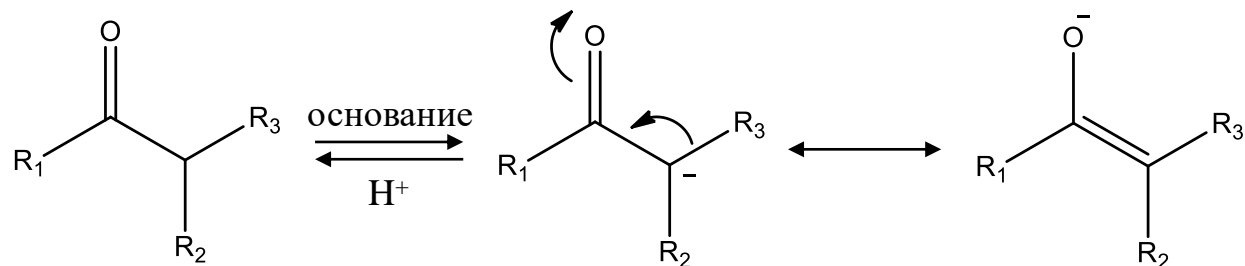


Кислота является катализатором таутомеризации, поэтому концентрация кислоты не влияет на содержание енольной формы.

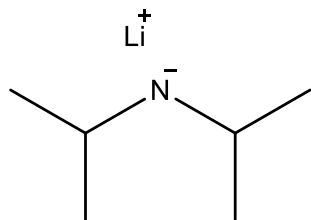


Поскольку положение двойной связи определяется последней стадией – отщеплением протона, образуется более устойчивая – более замещённая двойная связь.

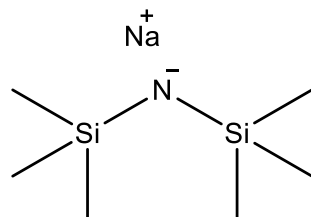
Получение енолятов



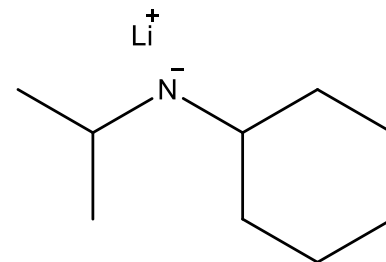
Водороды при α -углеродах являются кислыми, благодаря -M-эффекту карбонильной группы. Поскольку в этой реакции основание является реагентом, а не катализатором, доля енолята увеличивается, при увеличении силы основания.



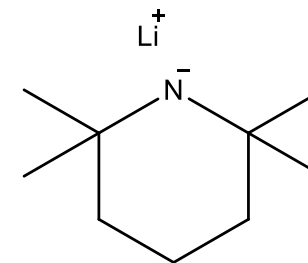
Лития диизопропиламид
(LDA)



Натрия гексаметилдисилиламид
(NaHMDS)



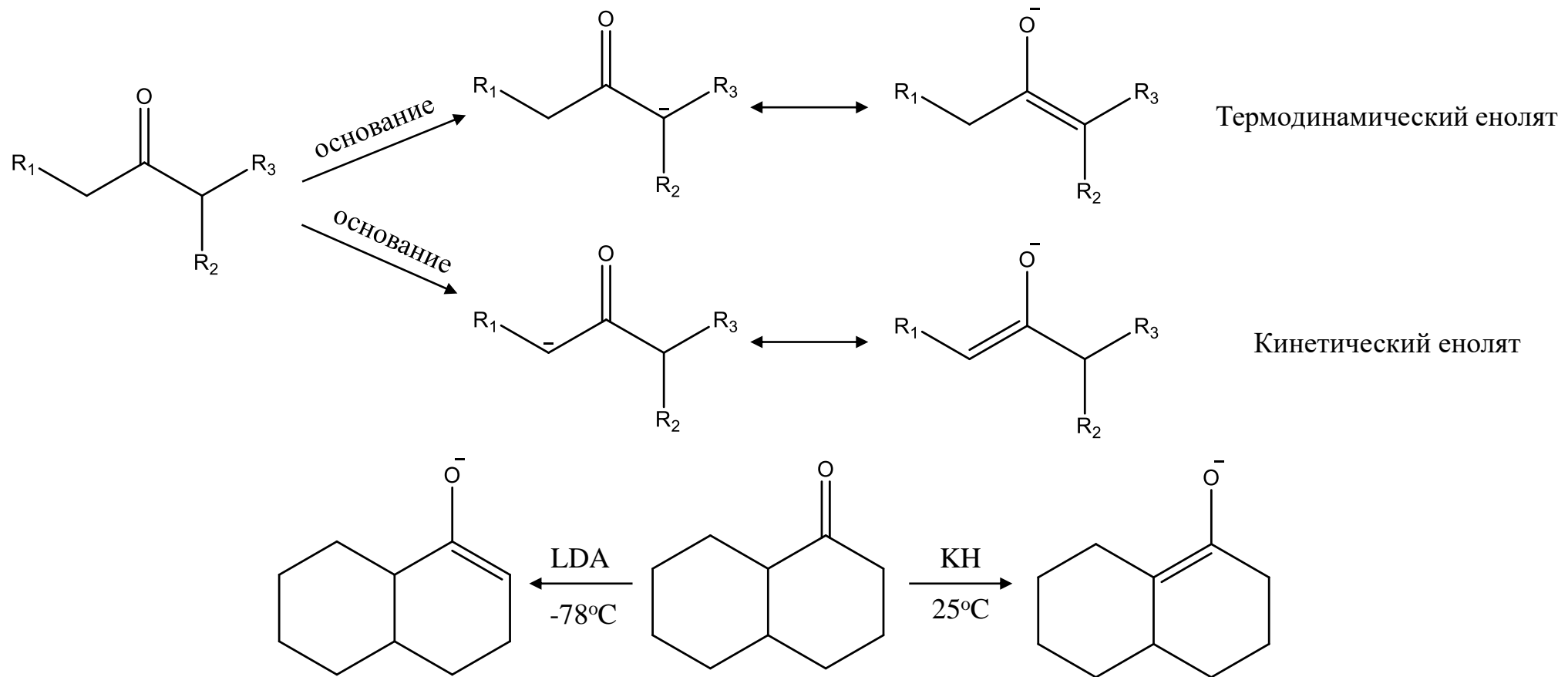
Лития
изопропилциклогексиламид
(LiCA)



Лития тетраметилпиперидид
(LiTMP)

Многие сильные основания (металлоорганические соединения, неорганические амиды) могут реагировать с карбонильными соединениями как нуклеофилы. Для частичного депротонирования можно использовать основания, нуклеофильное присоединение которых протекает обратимо – алкохоляты, третичные амины. Для полного депротонирования используют либо гидриды щелочных металлов, либо сильно замещённые основания, которые из-за стерических затруднений не могут быть нуклеофилами.

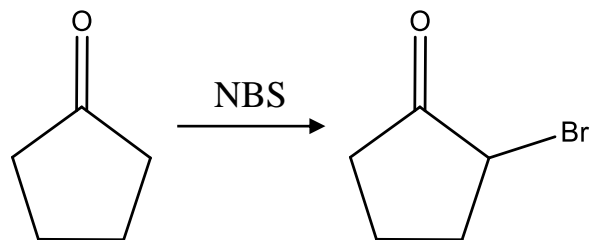
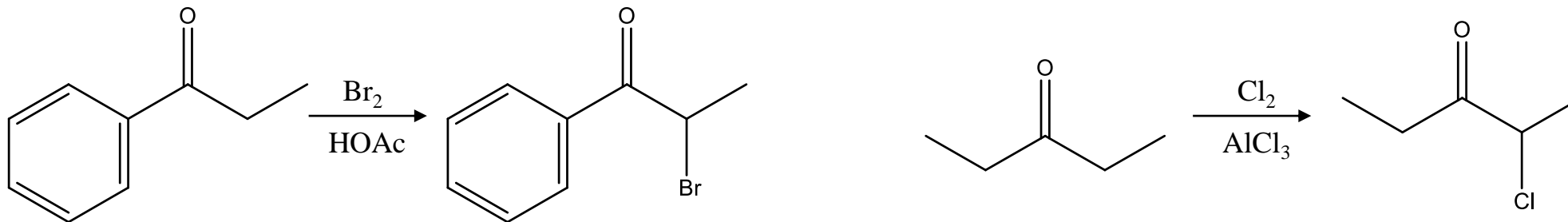
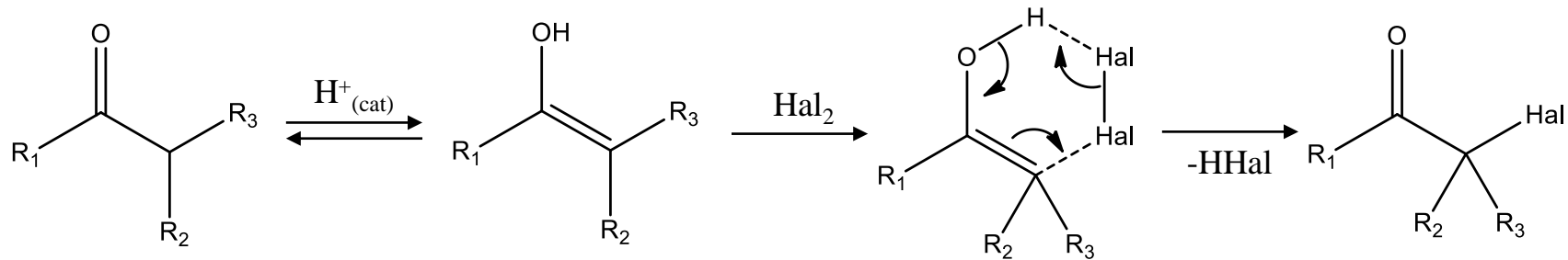
Получение енолятов



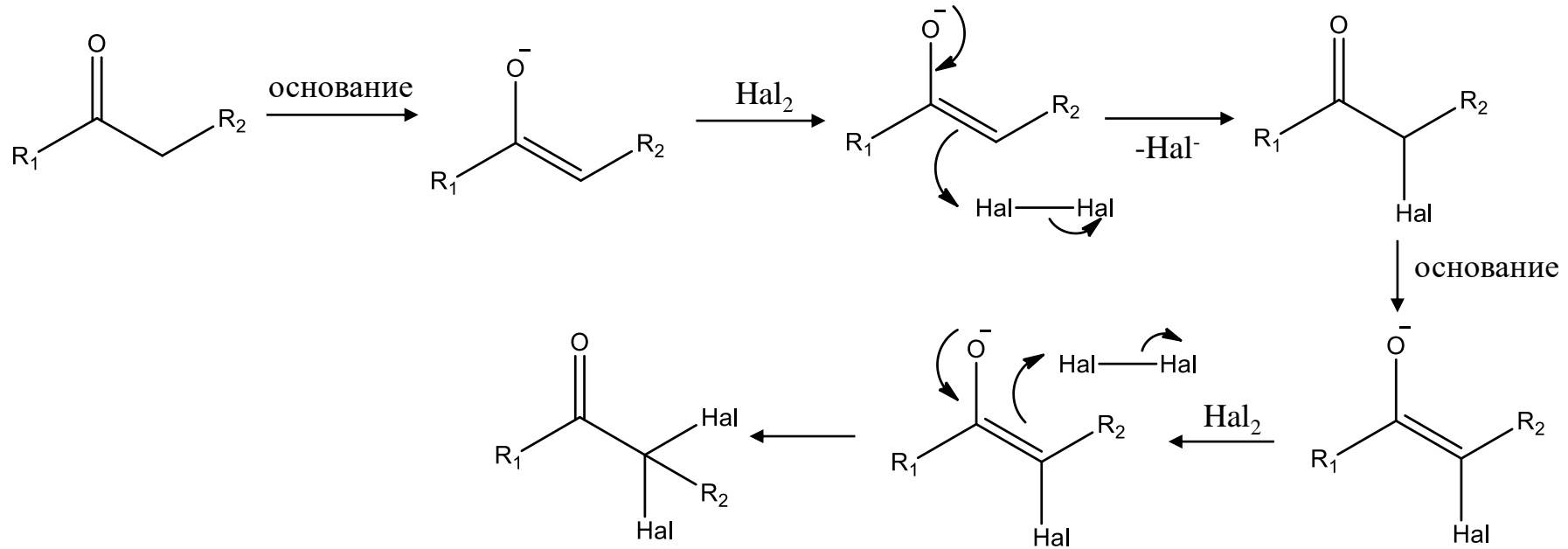
Более замещённый енолят более устойчив, поэтому он образуется в условиях термодинамического контроля – повышенная температура, в качестве основания – гидриды металлов.

Менее замещённый енолят образуется быстрее, так как в этом случае протоны стерически более доступны, и он образуется в условиях кинетического контроля – пониженная температура, сильно замещённое основание.

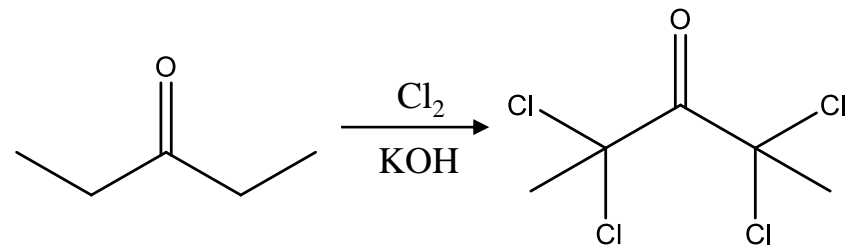
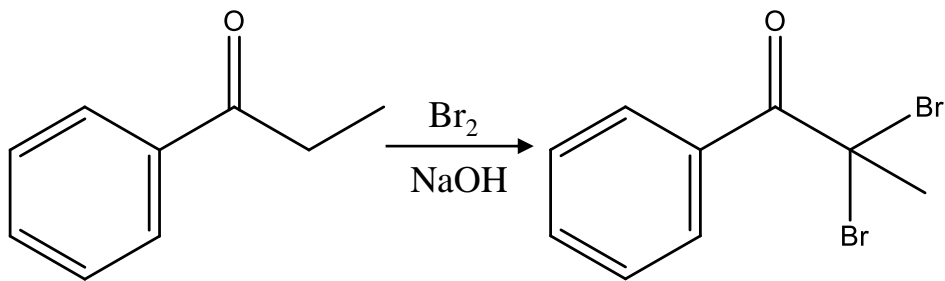
Галогенирование енолов



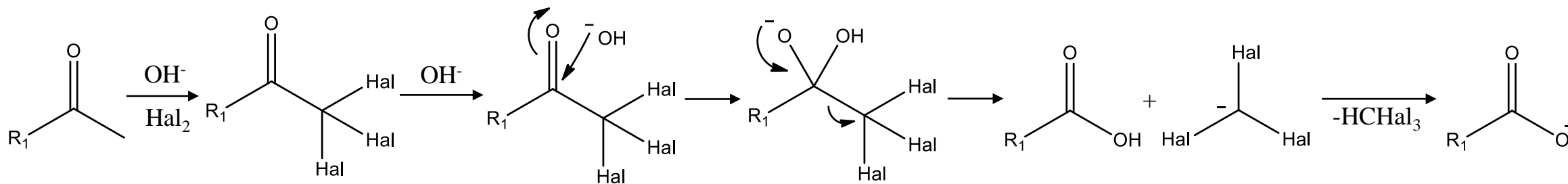
Галогенирование енолятов



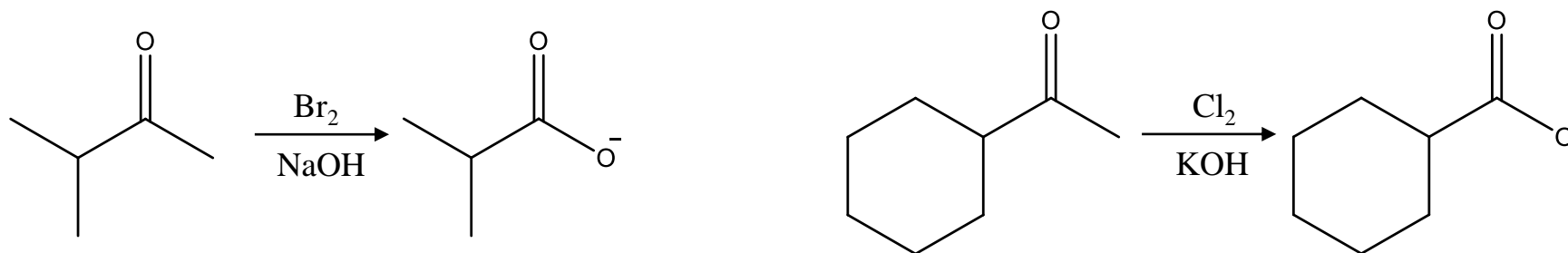
Образующийся галогенкетон является более сильной кислотой, чем исходный кетон, и стадия присоединения второго галогена протекает быстрее, чем присоединение первого атома. Из-за этого в щелочной среде обычно протекает полигалогенирование.



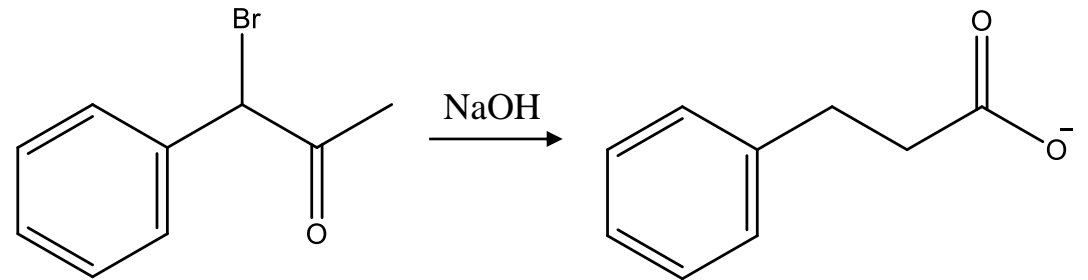
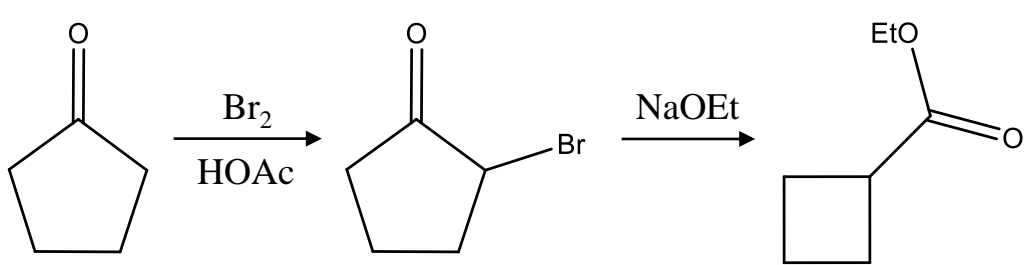
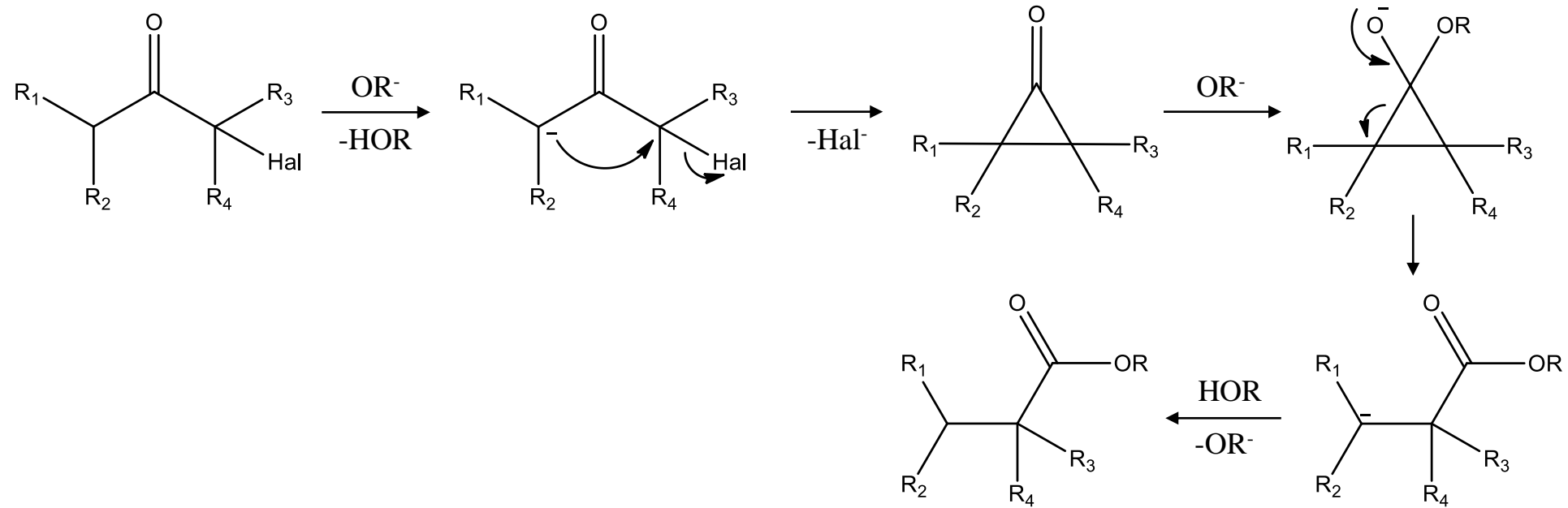
Галоформная реакция



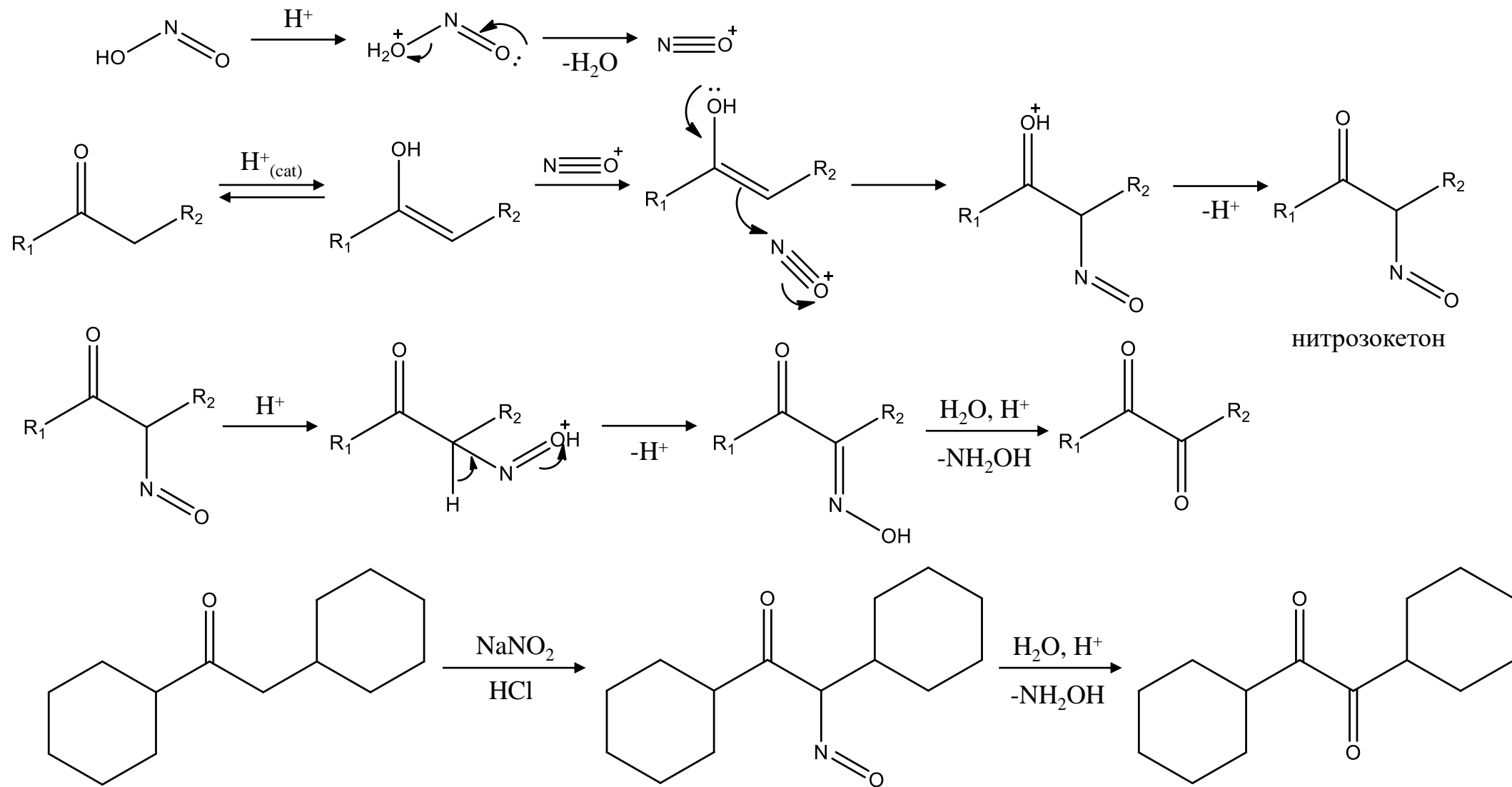
В случае метилкетонов в щелочной среде происходит трёхкратное галогенирование метильной группы, после чего происходит разрыв С-С связи. Разрыв связи возможен, благодаря образованию устойчивого аниона CHal_3^- .



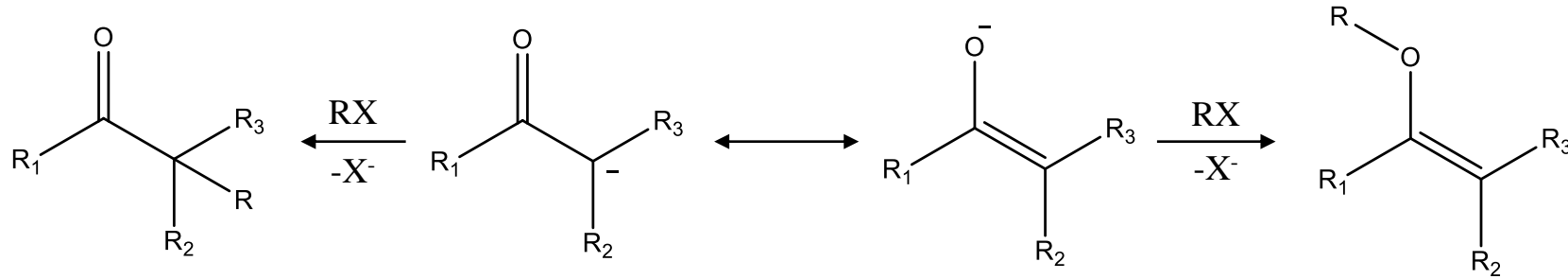
Перегруппировка Фаворского



Нитрозирование кетонов



Алкилирование енолятов

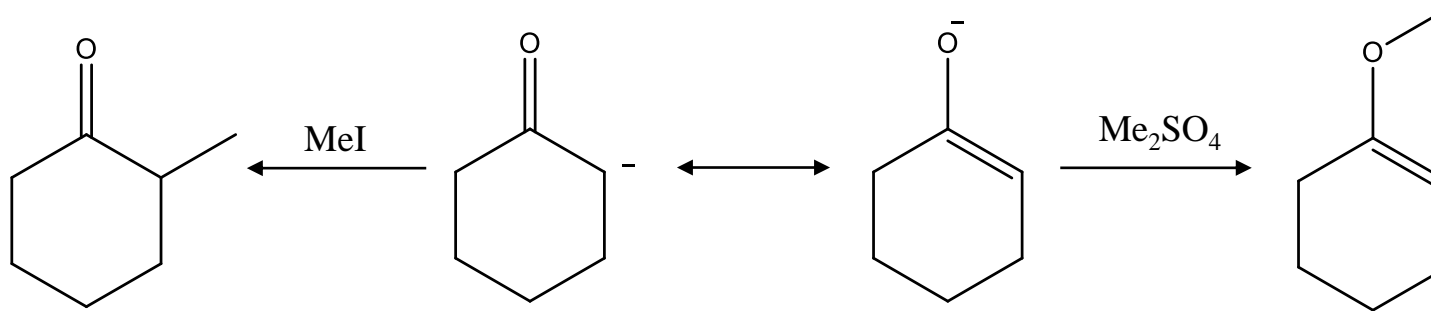


C-алкилированию способствуют:

- Небольшие противоионы (Na^+ ; Li^+);
- неполярные растворители (диоксан, ТГФ);
- Алкилирующий агент – RNaI , эпоксида.

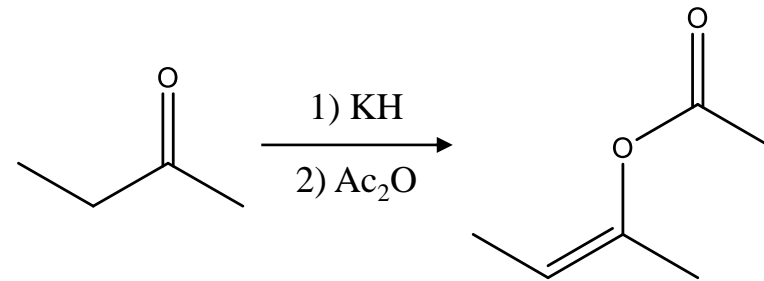
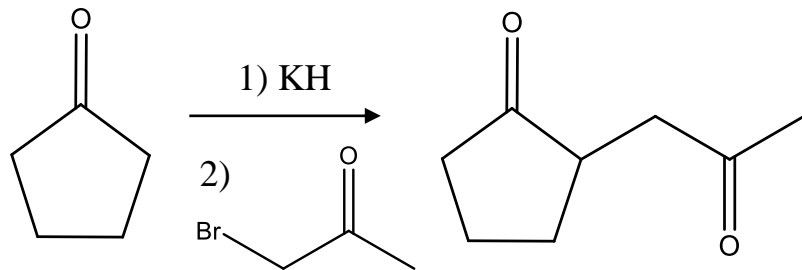
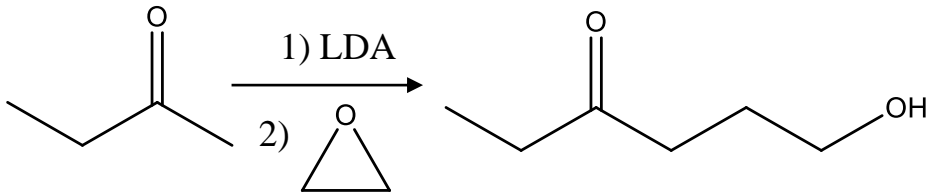
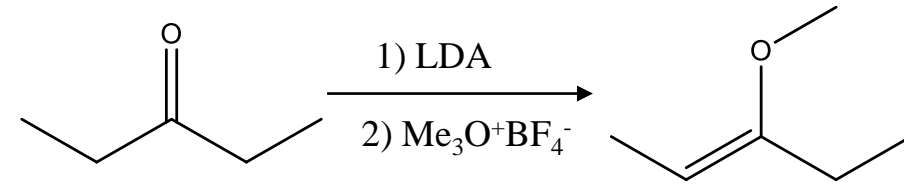
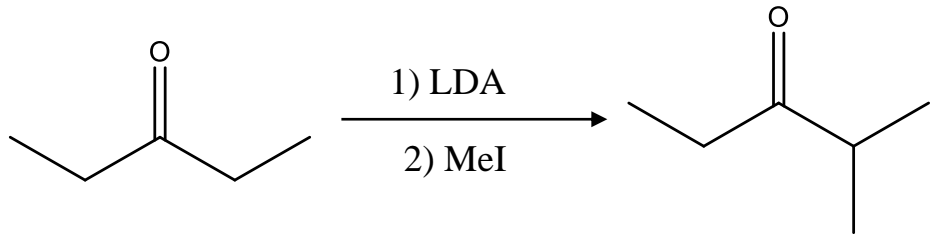
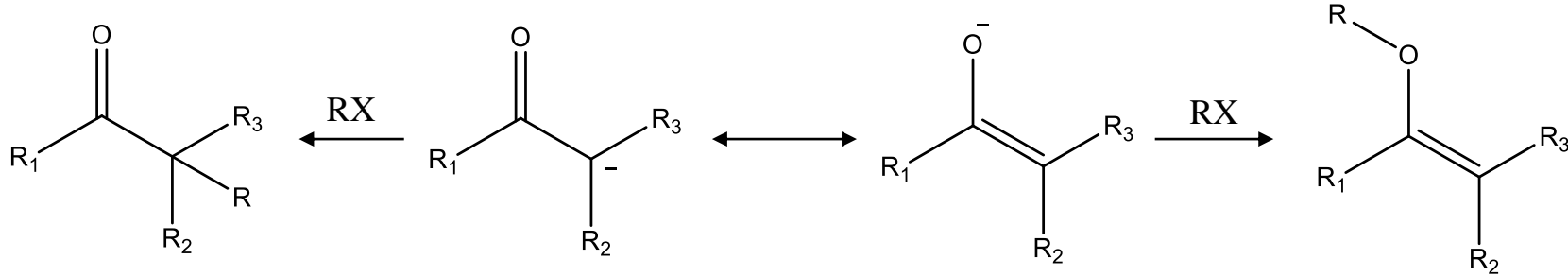
O-алкилированию способствуют:

- Крупные противоионы (Cs^+ ; K^+);
- Полярные растворители аprotонные растворители (ДМФА, ГМФТА);
- Алкилирующий агент – ROMs , ROTs , R_2OSO_4 , ангидриды и хлорангидриды.



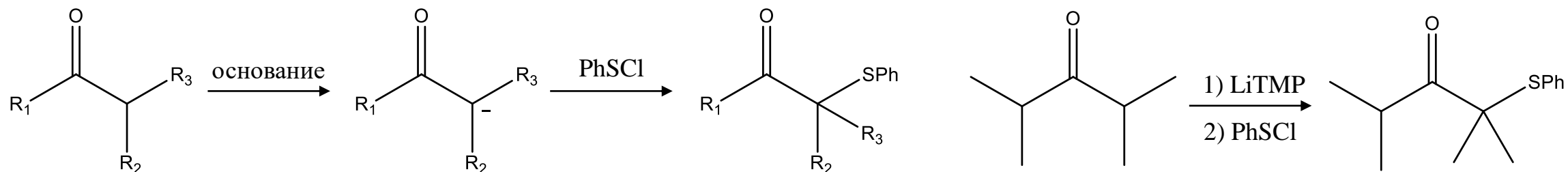
Согласно теории ЖМКО кислород является жёстким центром (высокая плотность заряда), а углерод – мягким. Поэтому кислород будет реагировать с жесткими алкилирующими агентами, а углерод – с мягкими.

Алкилирование енолятов

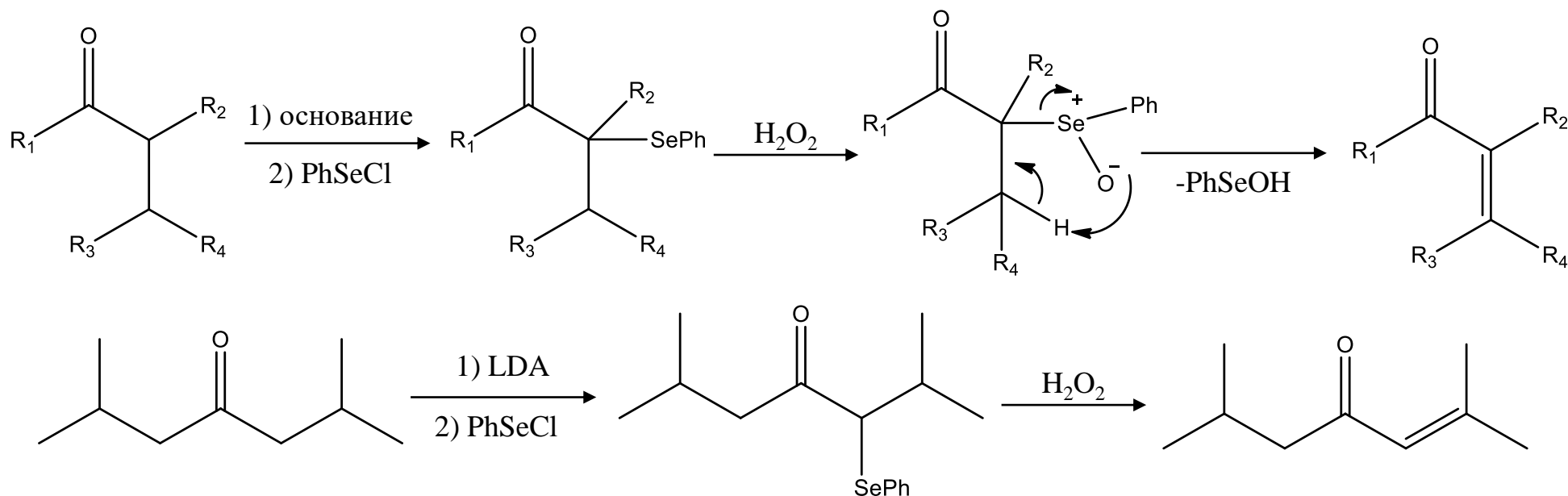


Алкилирование енолятов протекает как S_N2 замещение, так как еноляты являются активными нуклеофилами, поэтому реакция хорошо протекает с первичными, вторичными, аллильными или бензильными галогенидами, а также с α-галогенкетонами.

Сульфохлорирование и селенилхлорирование

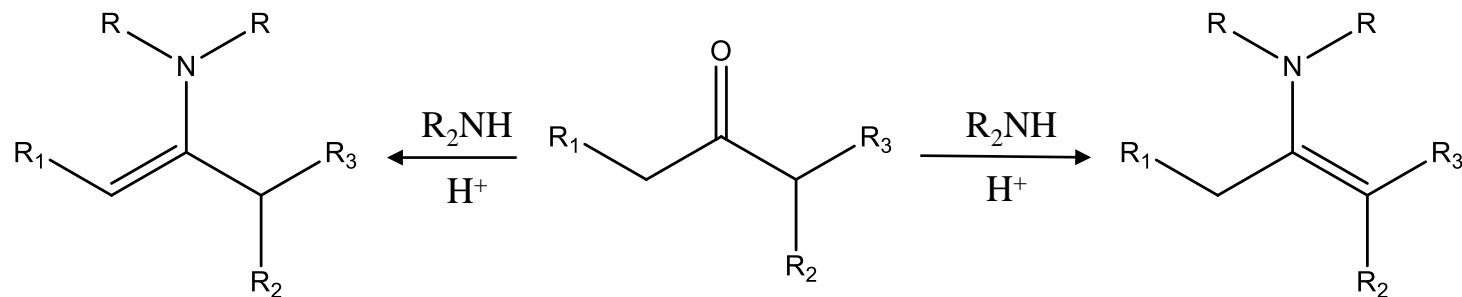


Сульфохлориды являются мягкими агентами, поэтому реагируют с енолями по углероду.

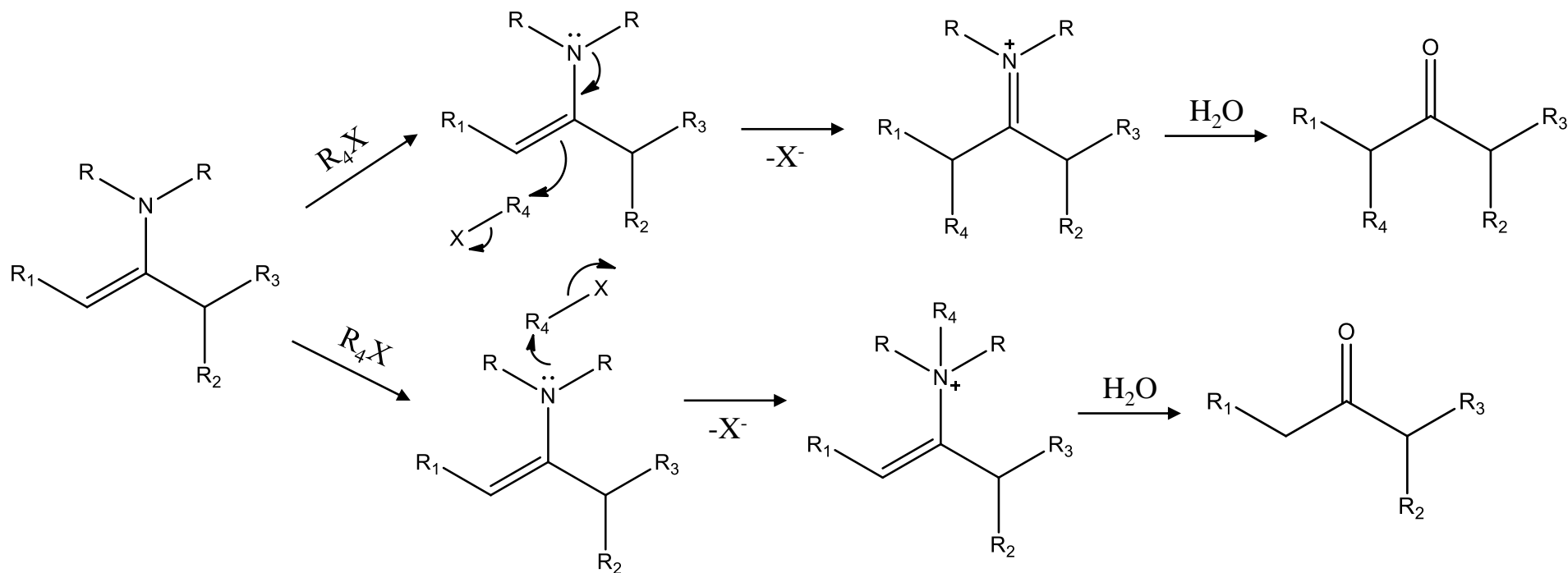


Аналогично реагируют селенилхлориды. Получающиеся селеноорганические соединения элиминируются при окислении перекисями.

Алкилирование енаминов

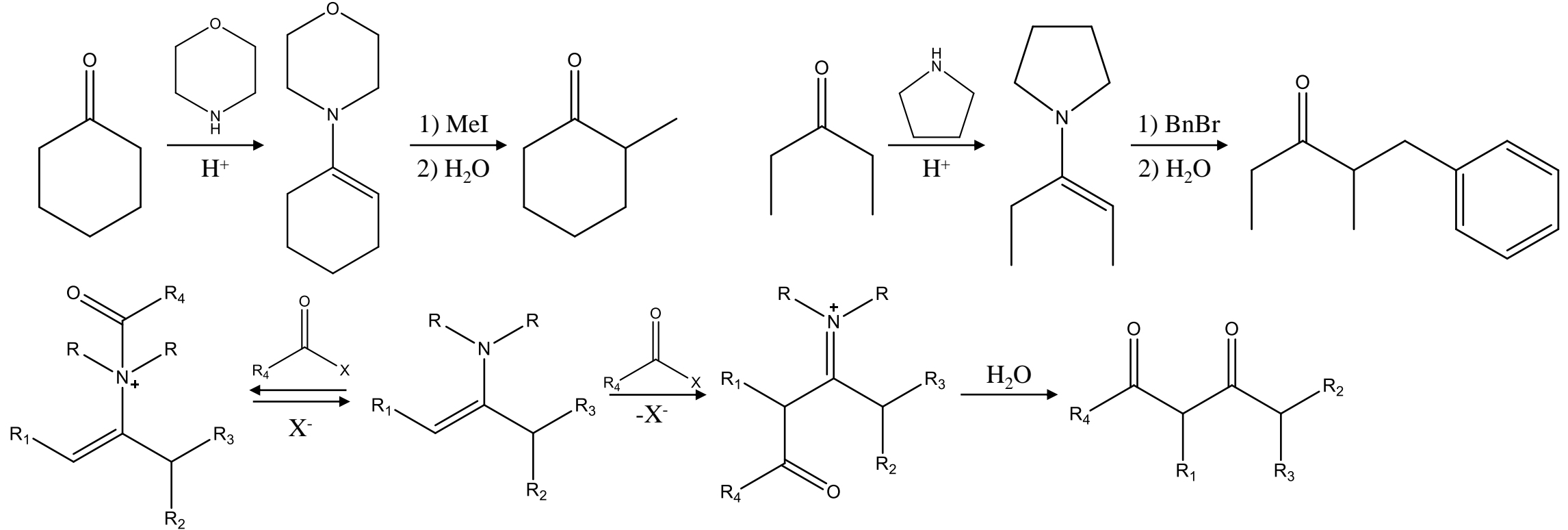


Более замещённый енамин из-за отталкивания заместителей неплоский, поэтому отсутствует сопряжение пары азота и двойной связи. Из-за этого выгоднее образование менее замещённого амина, у которого есть сопряжение.

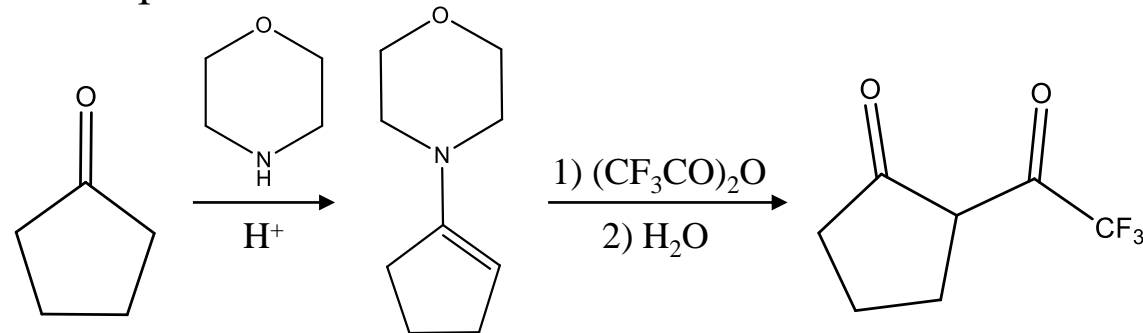


Енамины обычно алкилируют самыми S_N2 -реакционноспособными галогенидами; менее реакционноспособные молекулы реагируют по азоту и при последующем гидролизе образуется исходный кетон.

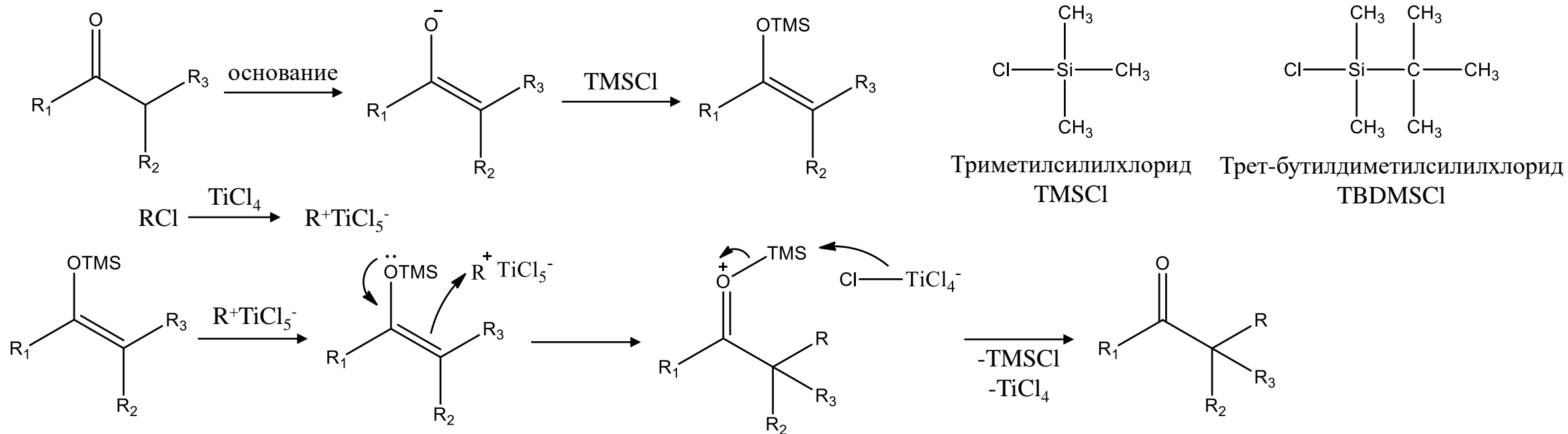
Алкилирование енаминов



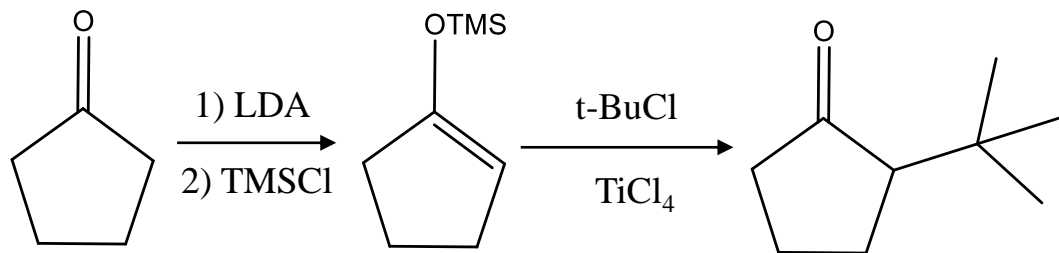
Ацилирование по азоту обратимо в отличие от ацилирования по углероду. Поэтому при длительном выдерживании образуется продукт C -ацилирования.



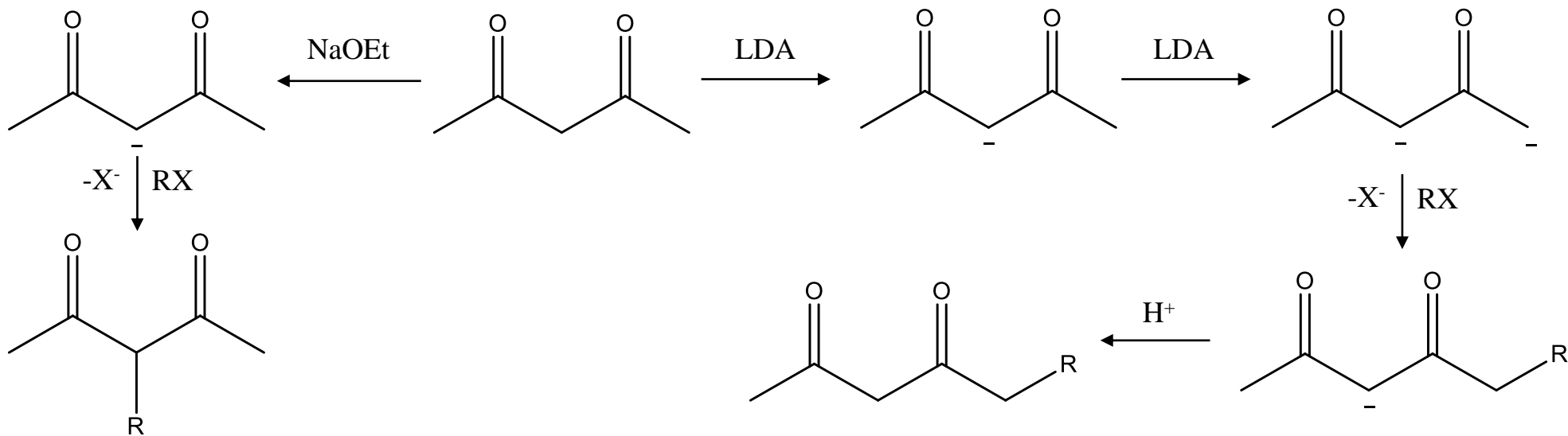
Алкилирование силиловых эфиров



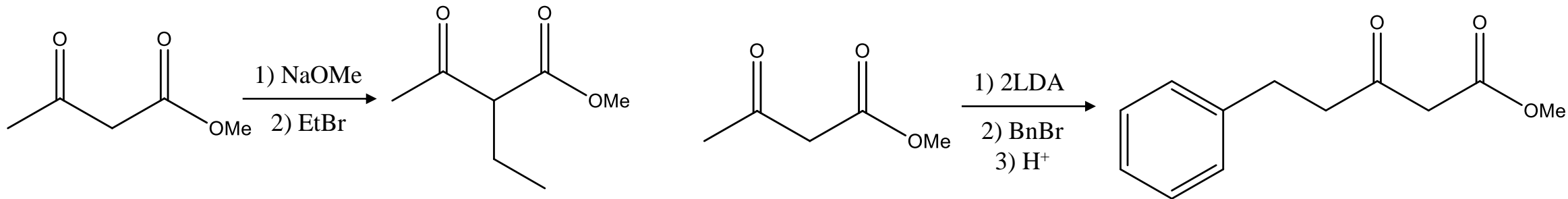
Алкилирование силиловых эфиров катализируется хлоридом титана и протекает по $\text{S}_{\text{N}}1$ механизму, что позволяет вводить третичные алкильные группы.



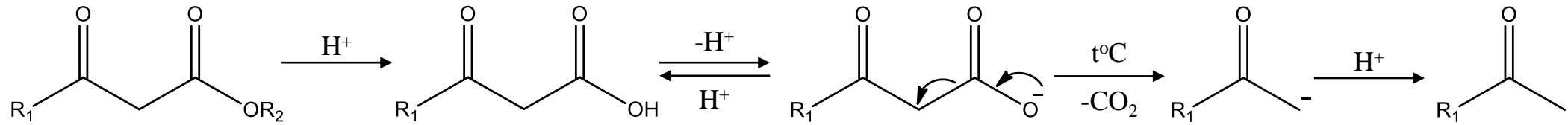
1,3-дикарбонильные соединения



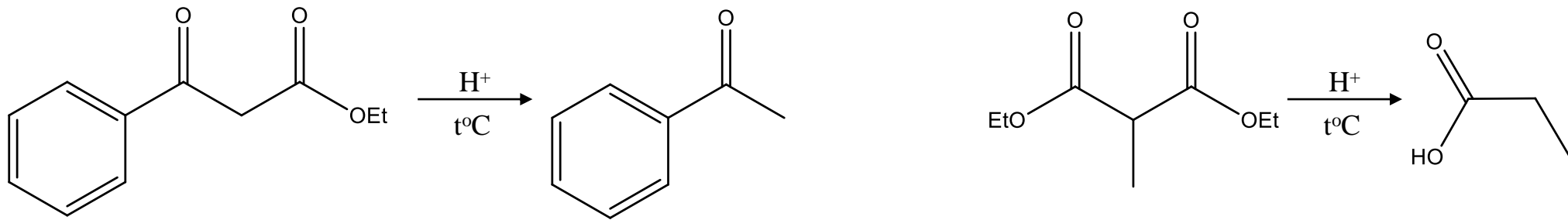
Благодаря –M-эффекту двух карбонильных групп, 1,3-дикарбонильные соединения депротонируются даже алкоголями. При добавлении двух эквивалентов более сильного основания может образоваться дианион.



Декарбокислирование 1,3-кетозэфиров

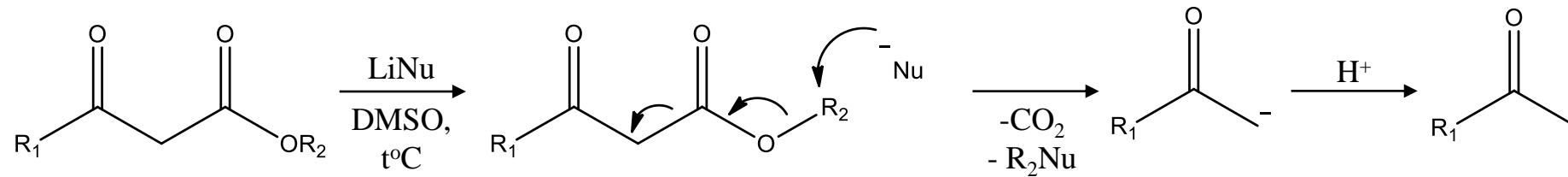


При слабом нагревании в кислой среде 1,3-кетозэфиры декарбокислируются, благодаря образованию устойчивого аниона в α -положении карбонильной группы.

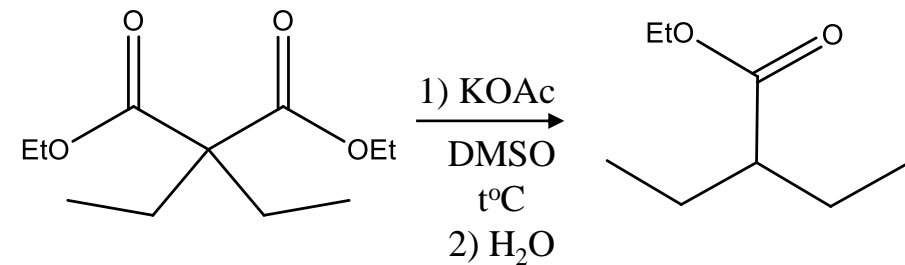
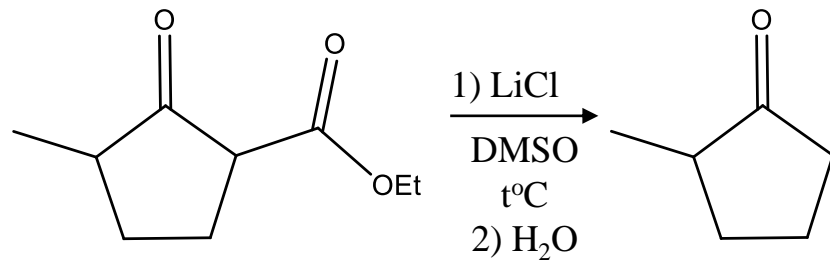


При нагревании в кислой среде 1,3-диэфиров декарбокислируется только одна сложноэфирная группа.

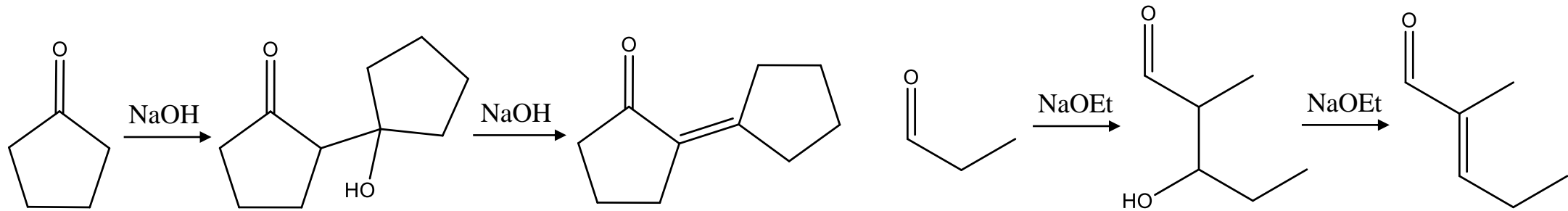
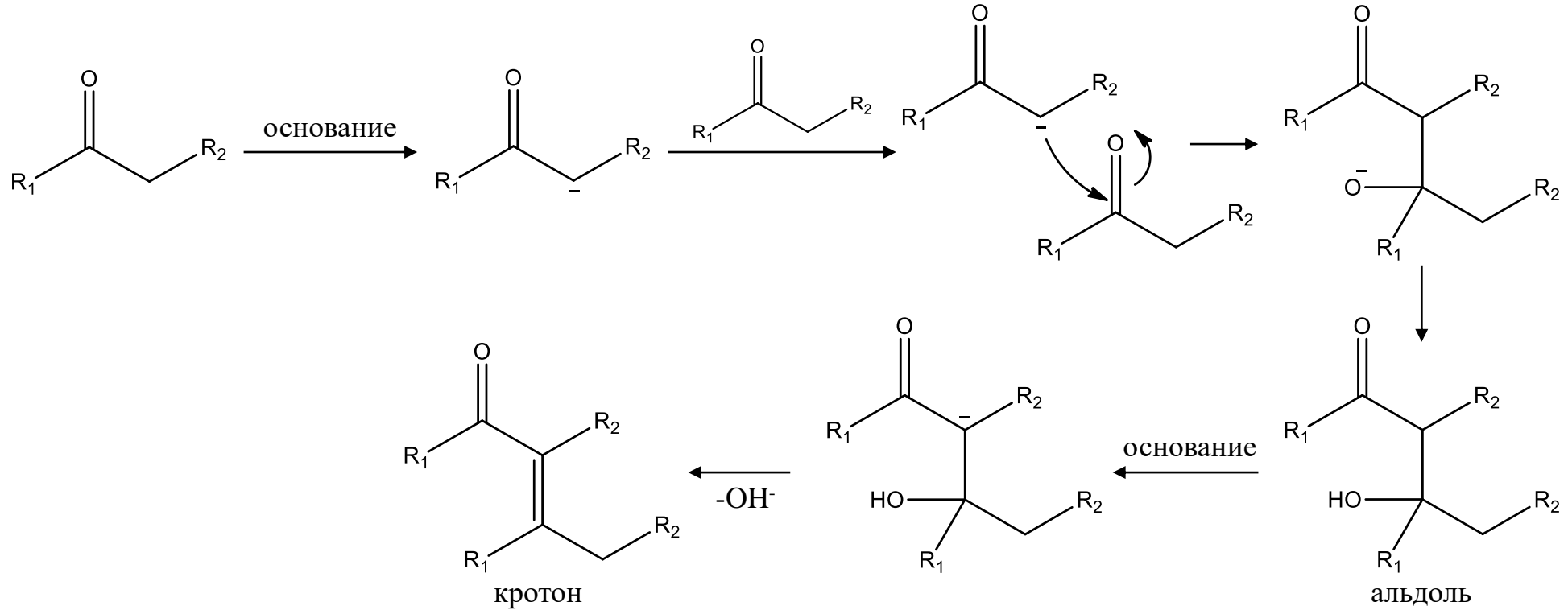
Декарбоксилирование по Крапчо



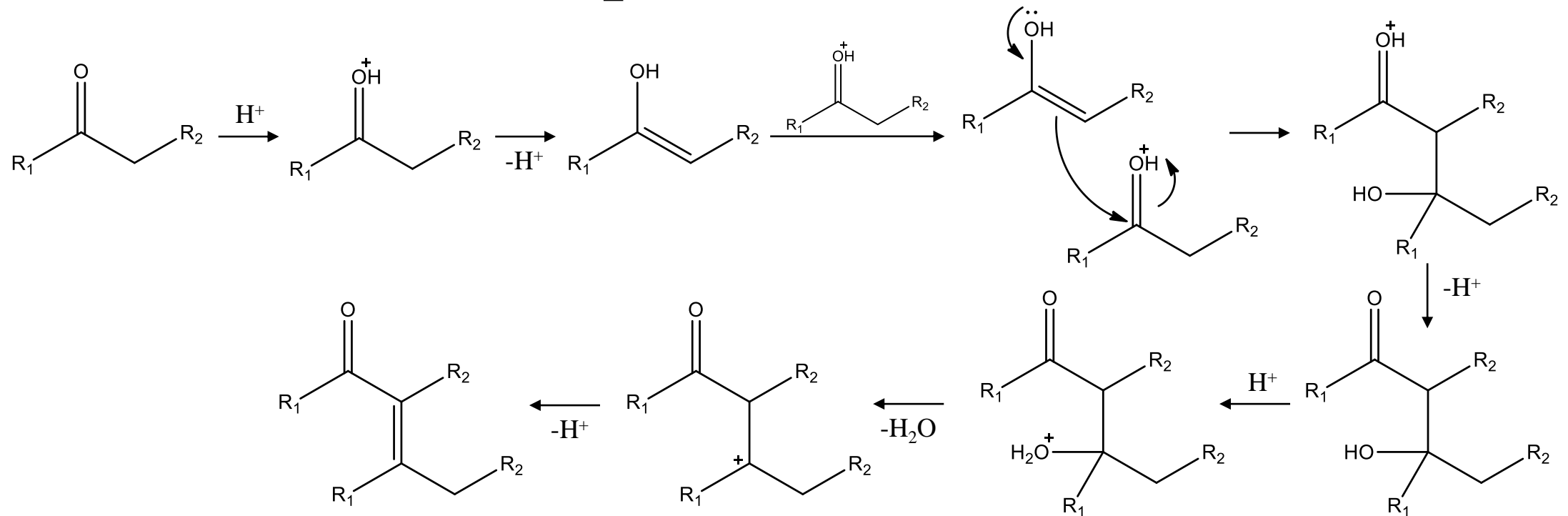
В полярном растворителе под действием нуклеофилов 1,3-кетоефиры претерпевают декарбоксилирование.



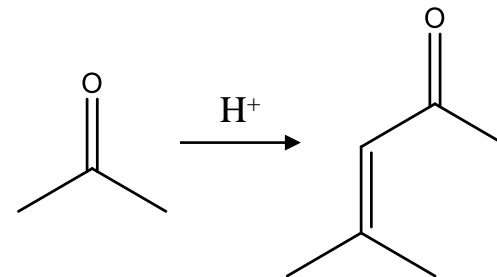
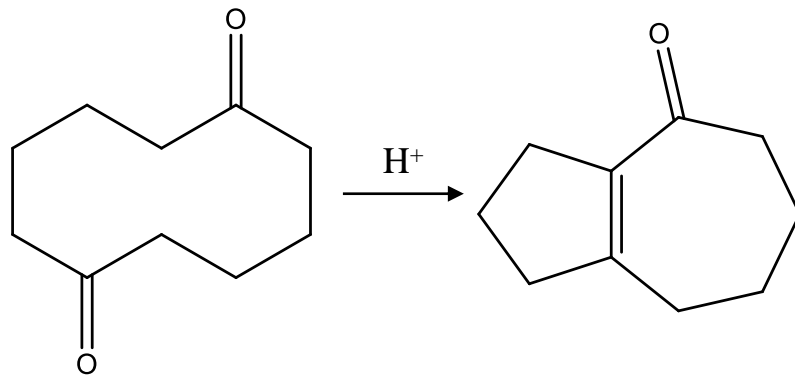
Альдольно-кетоновая конденсация



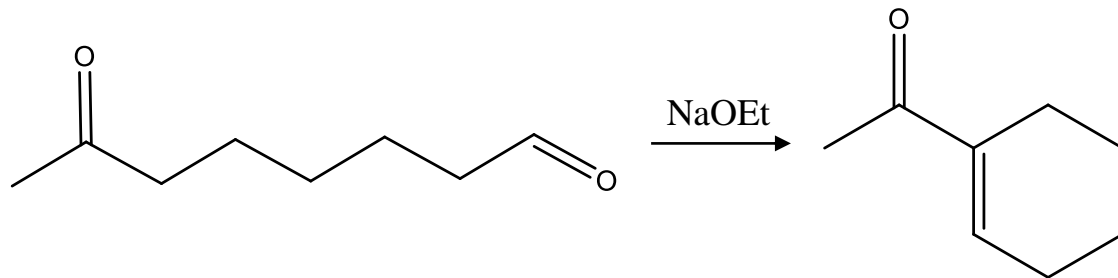
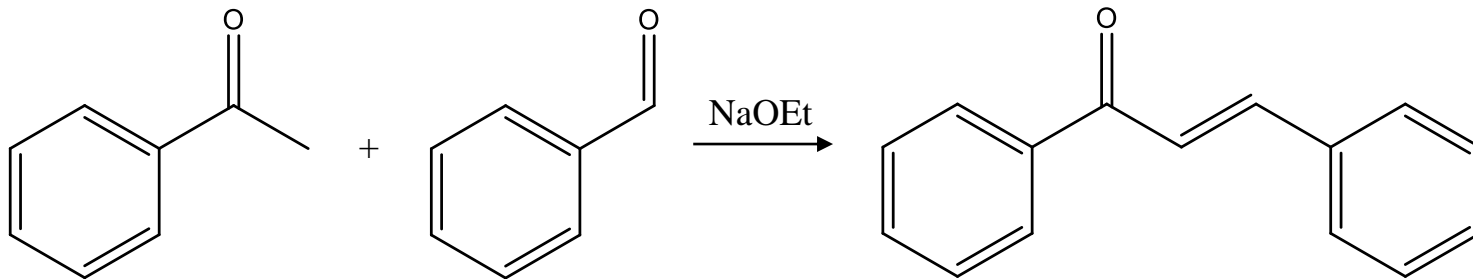
Альдольно-кетоновая конденсация



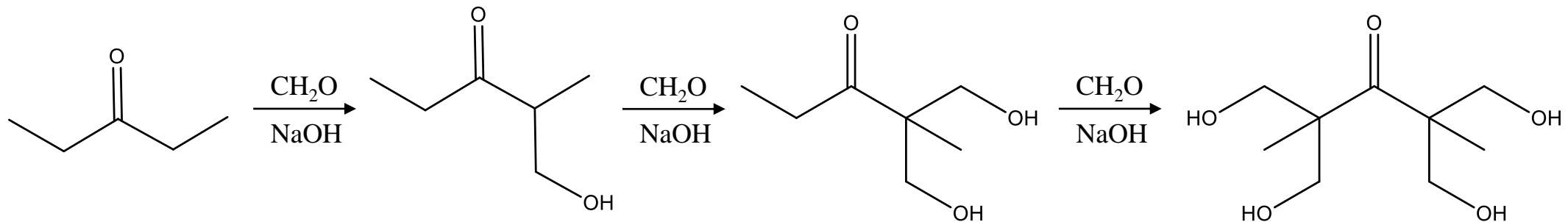
В кислой среде не удаётся остановить реакцию на стадии образования альдоля и всегда получается только кетон.



Перекрёстная конденсация

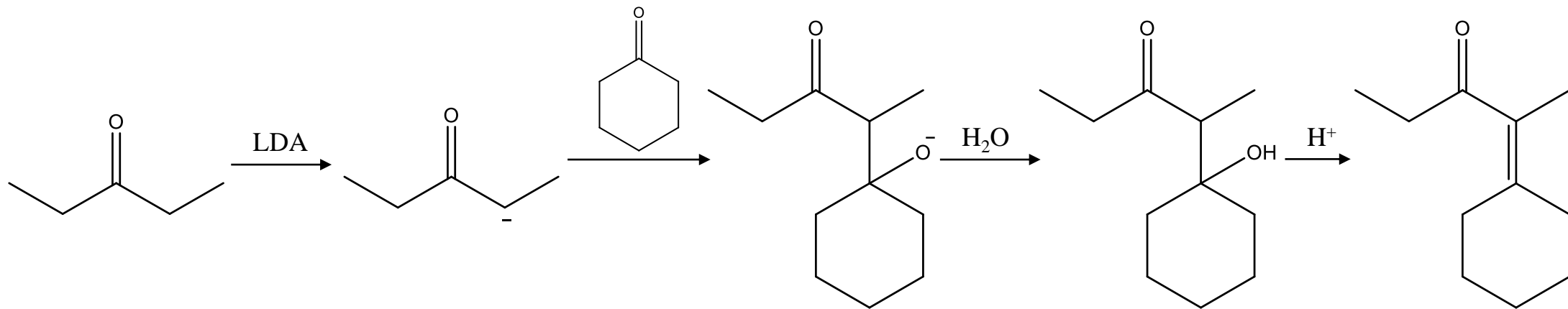


В общем случае при попытке сконденсировать два разных карбонильных соединения возможно образование четырёх продуктов. Направленная перекрёстная конденсация возможна только в случае, когда один из реагентов не способен енолизироваться и когда одно из карбонильных соединений намного более реакционноспособно.

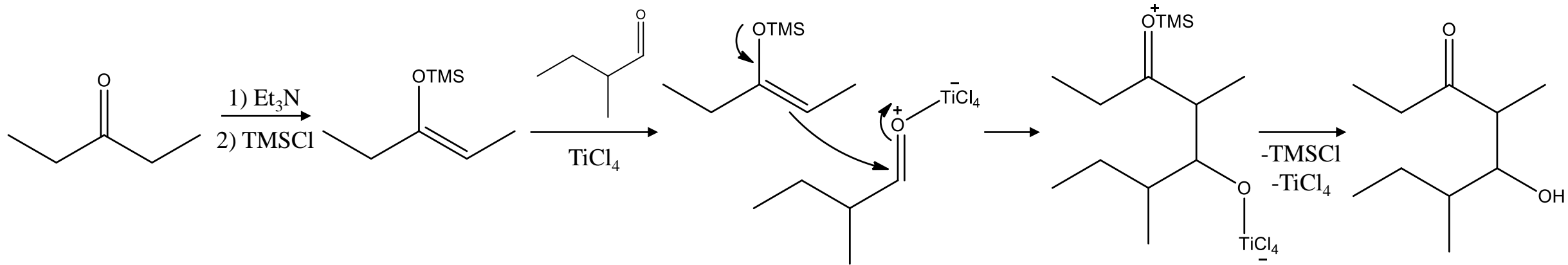


Формальдегид слишком реакционноспособен, поэтому вместо элиминирования альдоля и образования кротона происходит поликонденсация.

Направленная конденсация

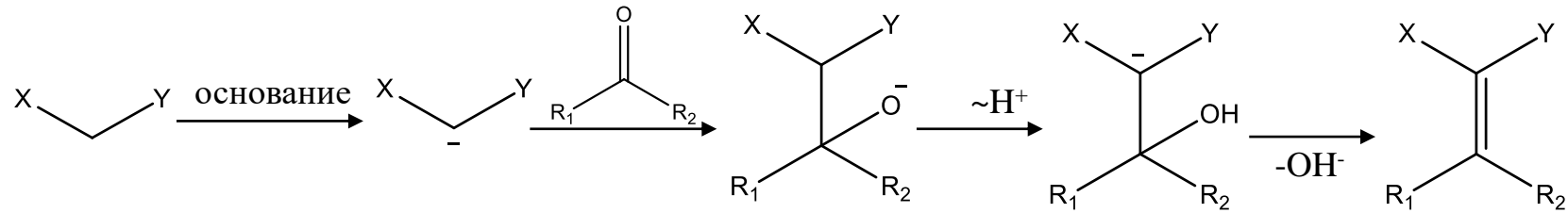


Для направленной конденсации заранее готовят енолят, к которому затем добавляют второй компонент.

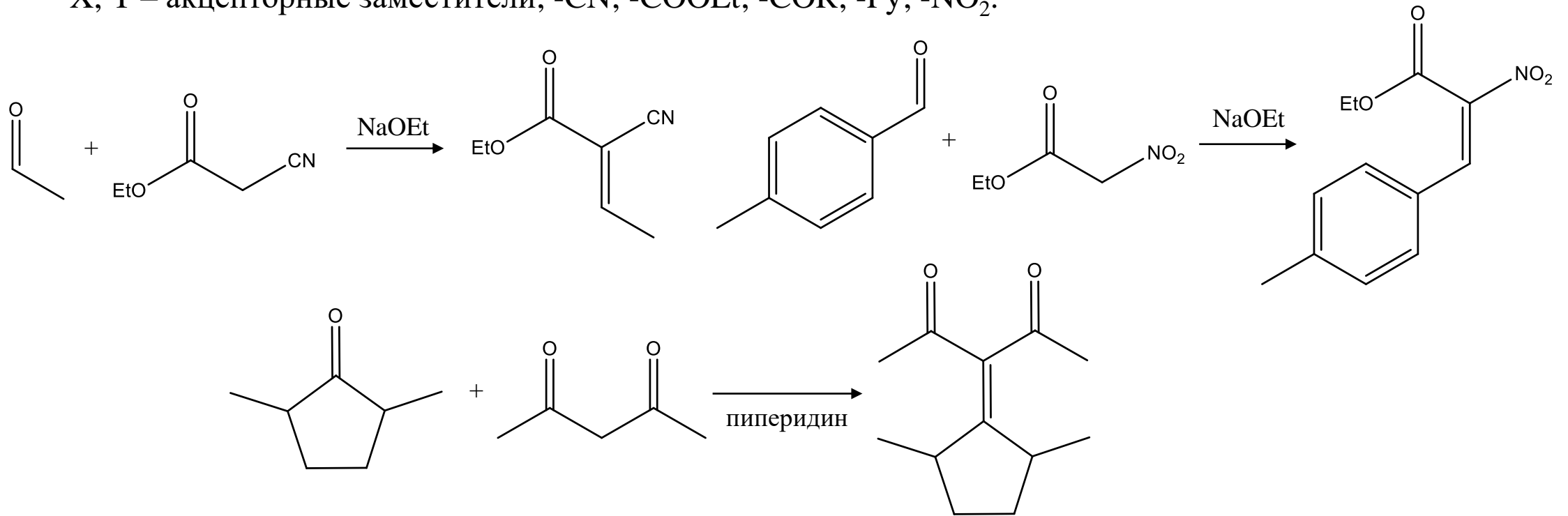


Также возможна направленная конденсация с силиловыми эфирами.

Конденсация Кнёвенагеля

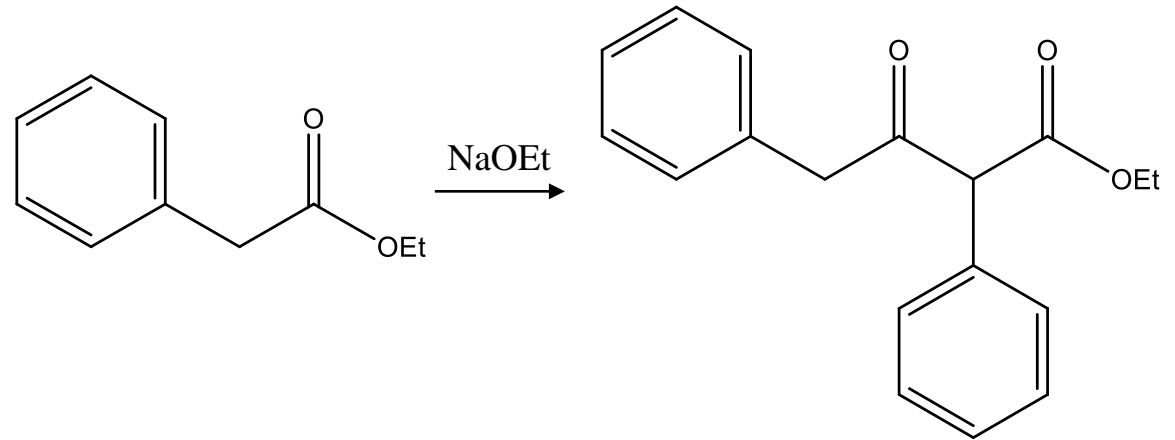
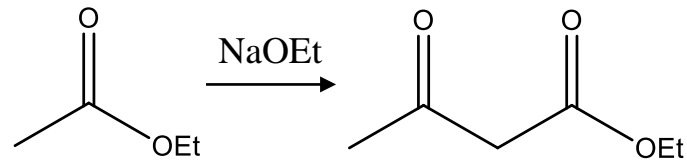
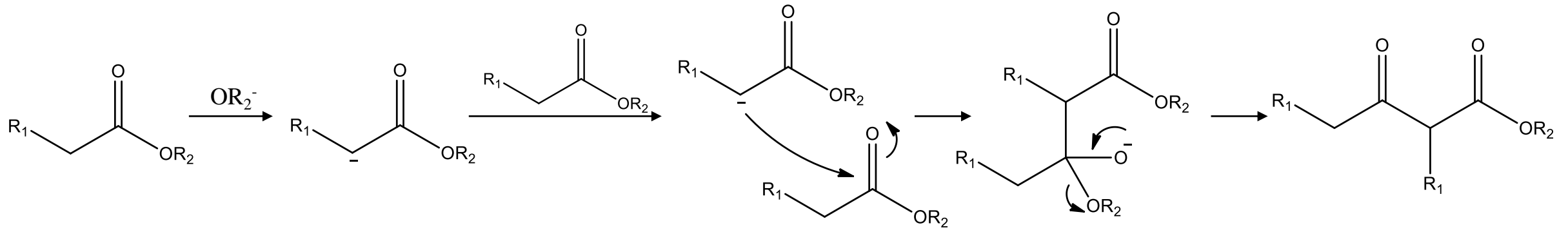


X, Y – акцепторные заместители; -CN; -COOEt; -COR; -Py; -NO₂.



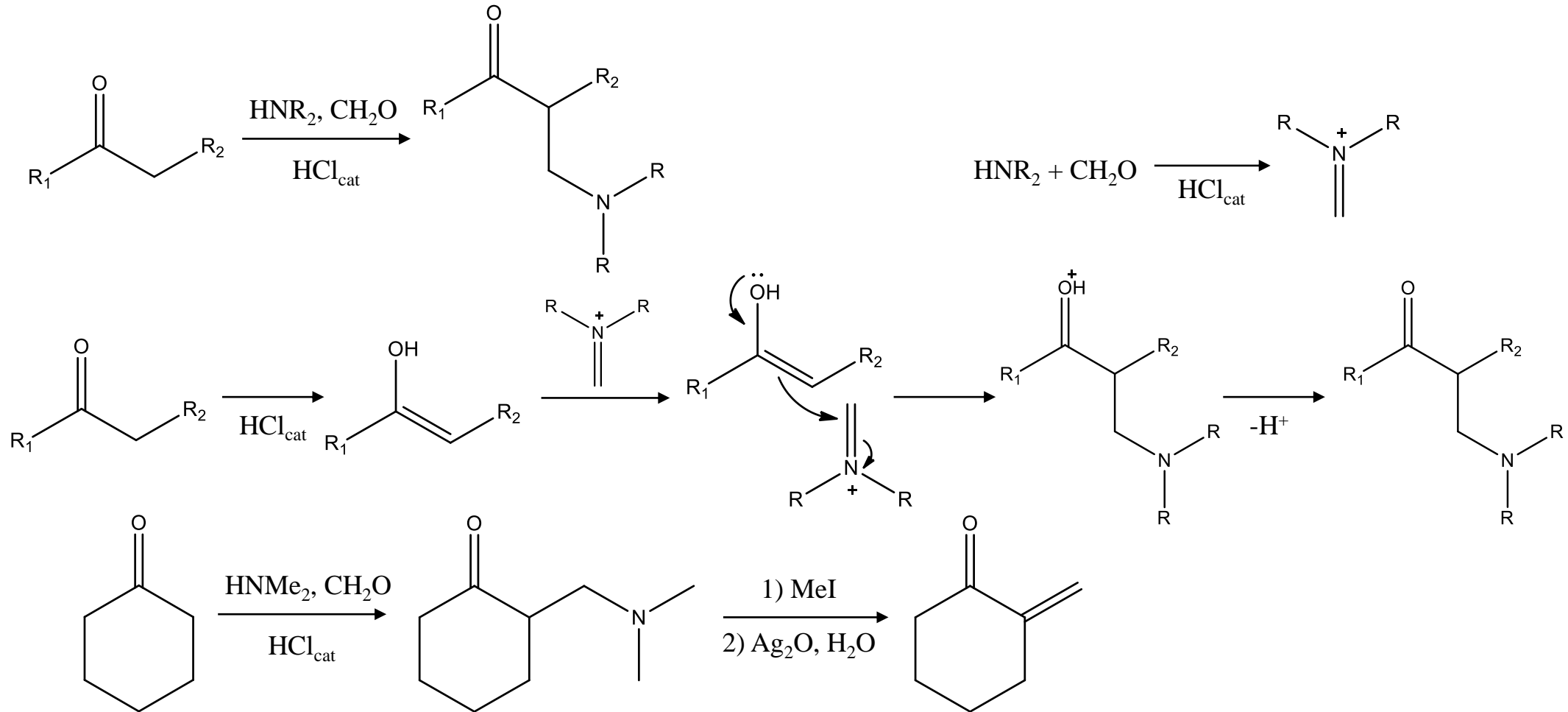
Конденсация Кнёвенагеля – более общий вариант альдольно-кетоновой конденсации.

Сложноэфирная конденсация Кляйзена



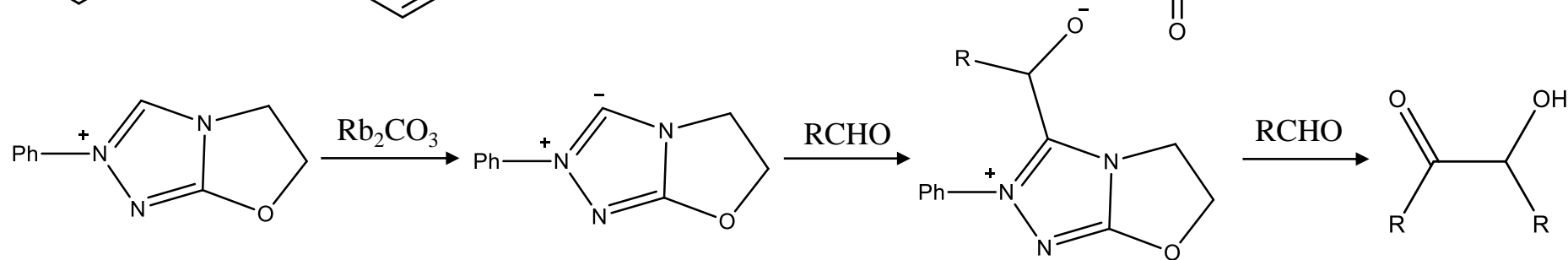
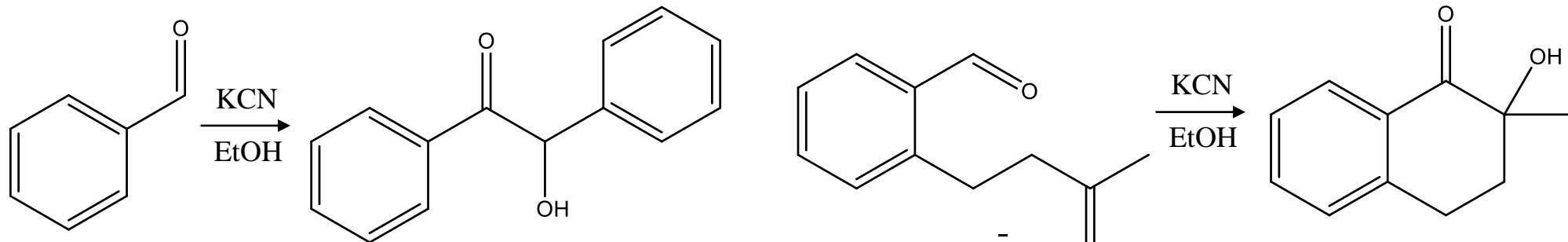
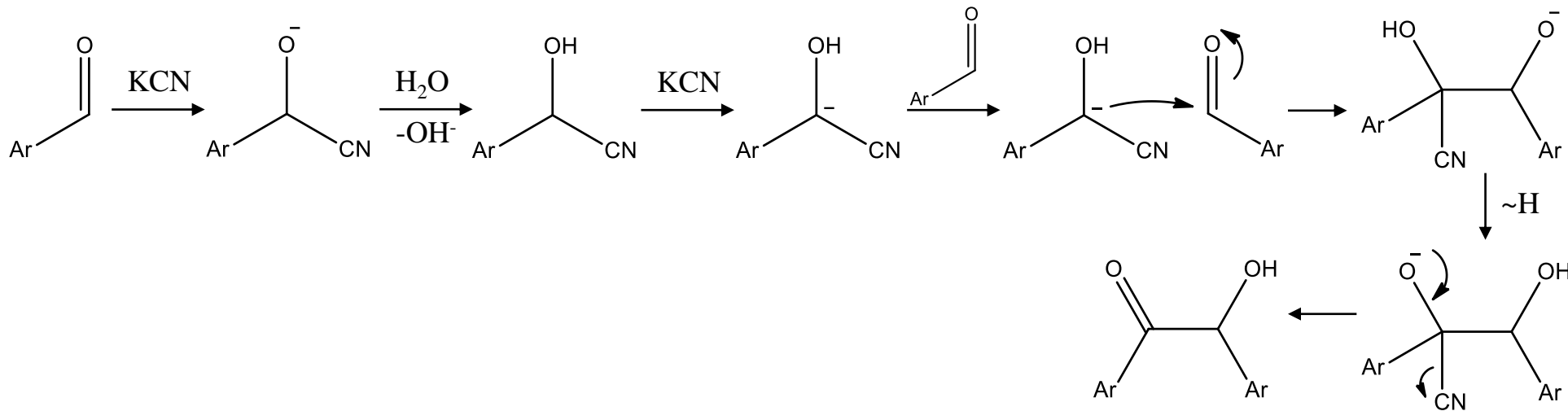
Аналог альдольной конденсации с участием сложных эфиров

Реакция Манниха



Поскольку реакция карбонильных соединений с формальдегидом приводит к поликонденсации, вместо формальдегида используют иминиевую соль.

Бензоиновая конденсация



В случае алифатических альдегидов используют ароматические основания, присоединение ароматического фрагмента позволяет получить стабильный бензильный анион.