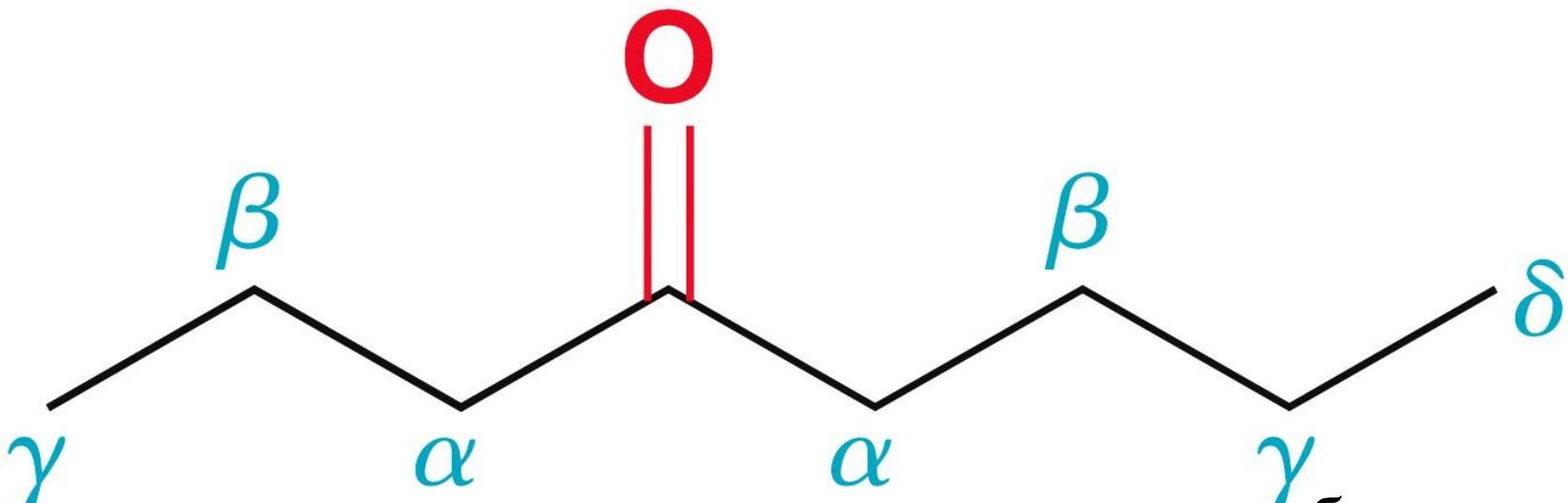


Лекция

Енолы и еноляты

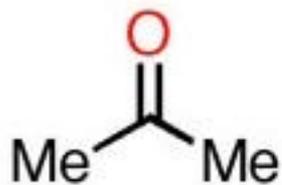
- Для карбонильных соединений часто используют греческие буквы для обозначения атомов углеродной цепи около карбонильной группы.



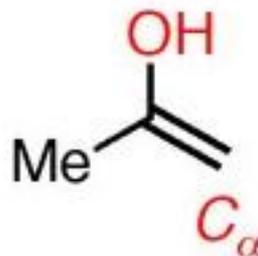
- Эта лекция посвящена реакциям карбонильных соединений, идущих у α -углеродного атома.

Карбонильные соединения – оборотни!

- Обладают кето-енольной таутомерией



Кетон

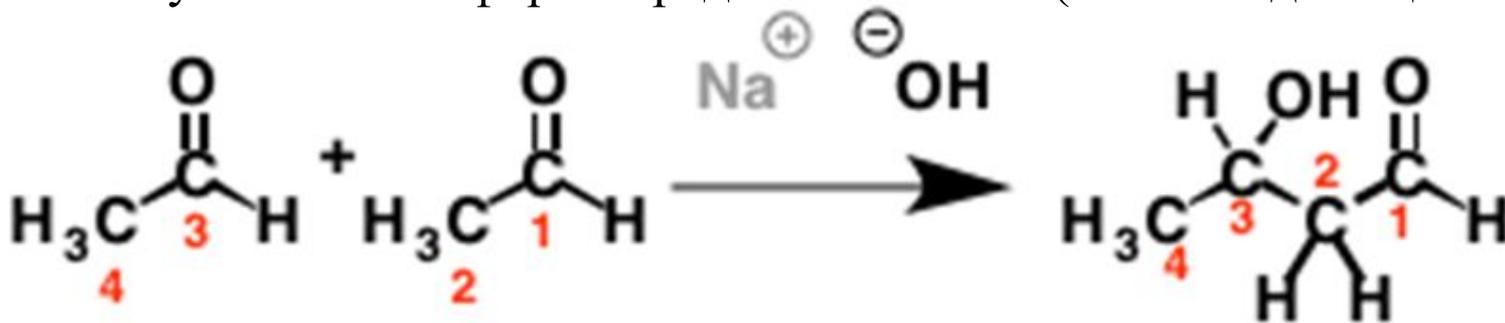


Енол

- Электрофилен!
- Реагирует с нуклеофилами карбонильным атомом углерода.
- Имеет кислый α -углерод.

- Нуклеофилен!
- Реагирует с электрофилами по α -углеродному атому.
- Имеет кислую O-H связь.

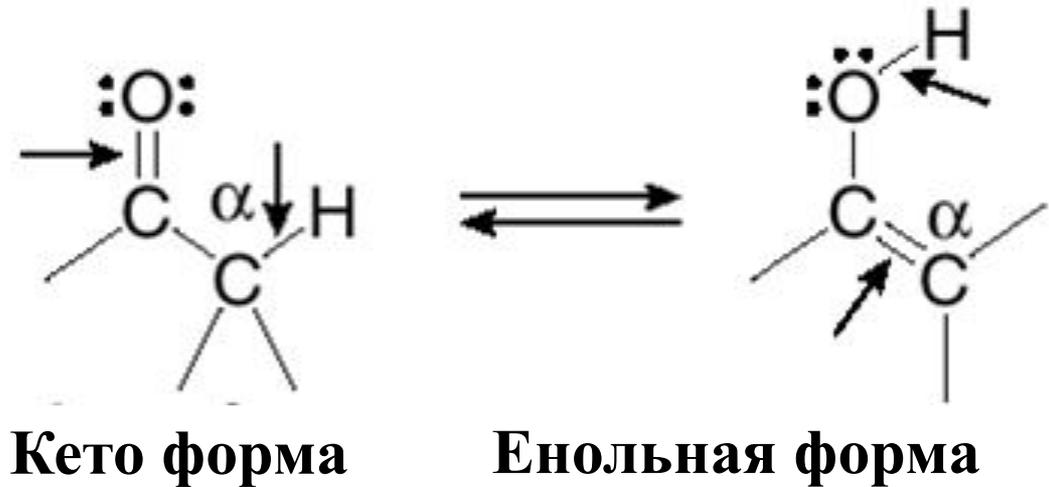
- Две формы находятся в равновесии
- В большинстве условий кетоформа предпочтительнее (6600 к 1 для ацетона).



Енолы

- Карбонильная группа существует в двух таутомерных формах: **енольной** и **кетонной**, которые отличаются положением двойной связи и одного протона.
- Это структурные изомеры, которые находятся в равновесии друг с другом.

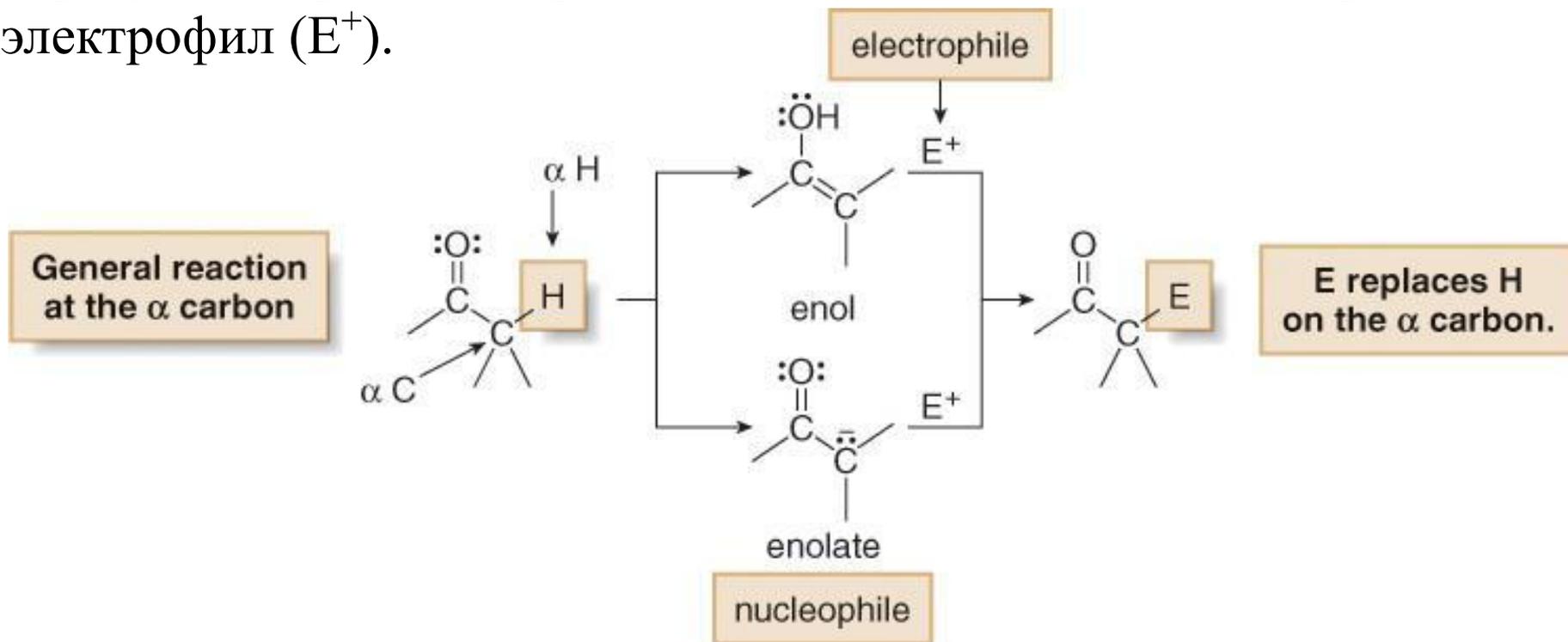
Два таутомера карбонильной группы



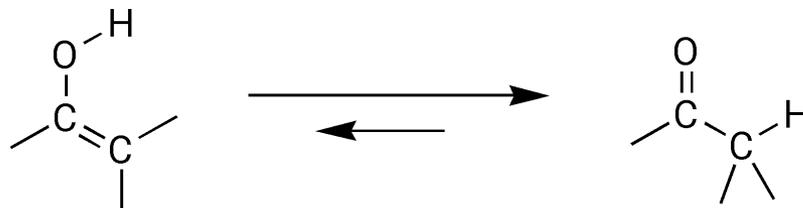
- Кето таутомер имеет C=O связь и дополнительную C-H связь.
- Енольный таутомер имеет H-O группу, связанную с C=C связью.

Реакции замещения карбонильных соединений при α углеродном атоме

- Карбонильные соединения реагируют по атому углерода в α положении к карбонильной группе.
- Эти реакции протекают через **енолы** и **еноляты**.
- В результате реакции происходит замещение атома водорода на электрофил (E^+).



- Для большинства карбонильных соединений равновесие смещено в сторону кетоформы, так как связь C=O прочнее связи C=C.



enol

keto

C=C $\Delta H^\circ = 611$

C=O $\Delta H^\circ = 735$

KJ/mol

KJ/mol

C-O **380**

C-C **370**

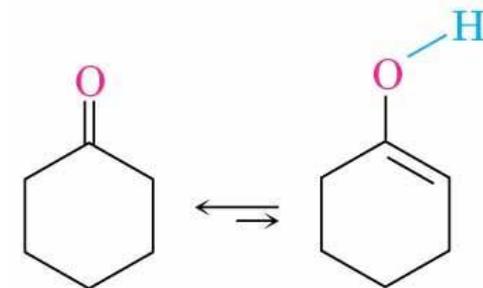
O-H **426**

C-H **400**

$\Delta H^\circ = -88$

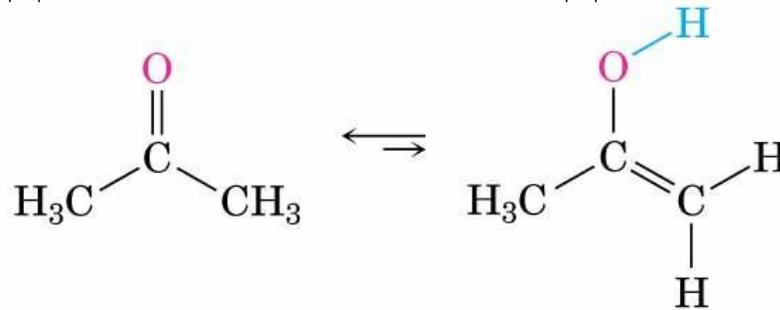
KJ/mol

- Для простых карбонильных соединений < 1% находится в форме енола.



99.999 9%

0.000 1%



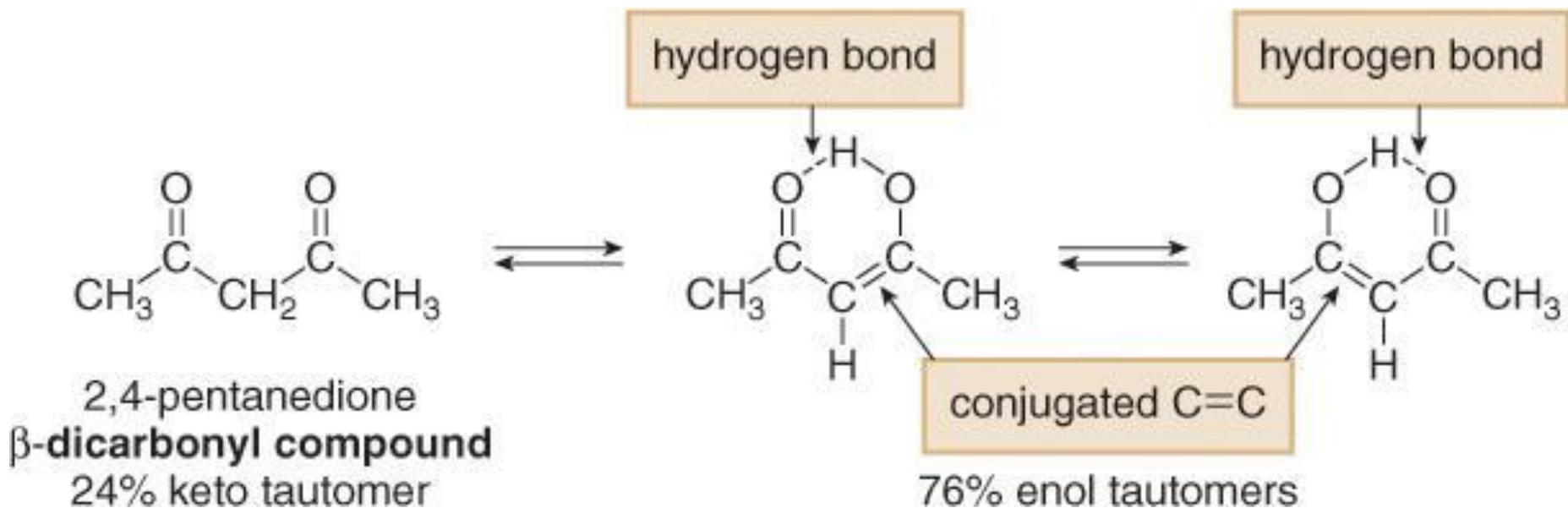
99.999 999 9%

0.000 000 1%

Cyclohexanone

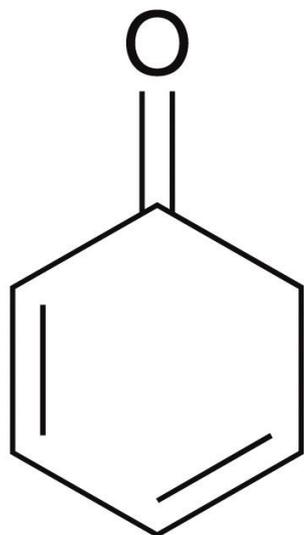
Acetone

- Для соединений, в которых две карбонильные группы разделены одним атомом углерода (β -дикарбонильные или 1,3-дикарбонильные соединения), концентрация енола иногда превышает концентрацию кето формы.

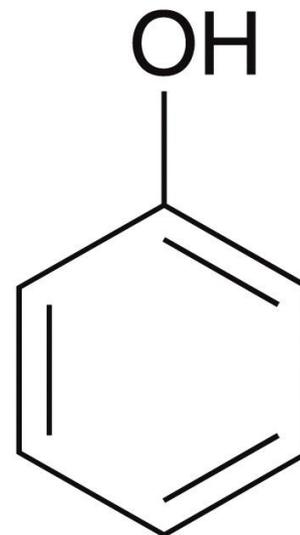


- Два фактора способствуют стабилизации енола в β -дикарбонильных соединениях: сопряжение и внутримолекулярная водородная связь. Последняя особенно сильна, если образуется шестичленное кольцо.

Фенолы – случай очень стабильных енолов



< 0.01%



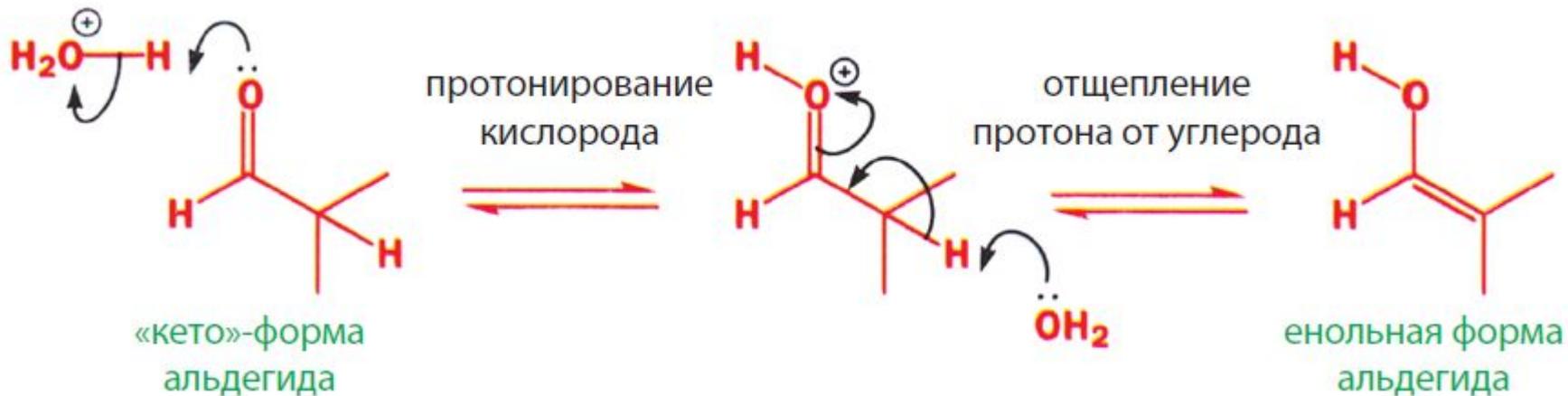
> 99.99%

- Кето форма менее стабильная, чем енольная
- Кето форма не ароматическая
- Енольная форма ароматическая

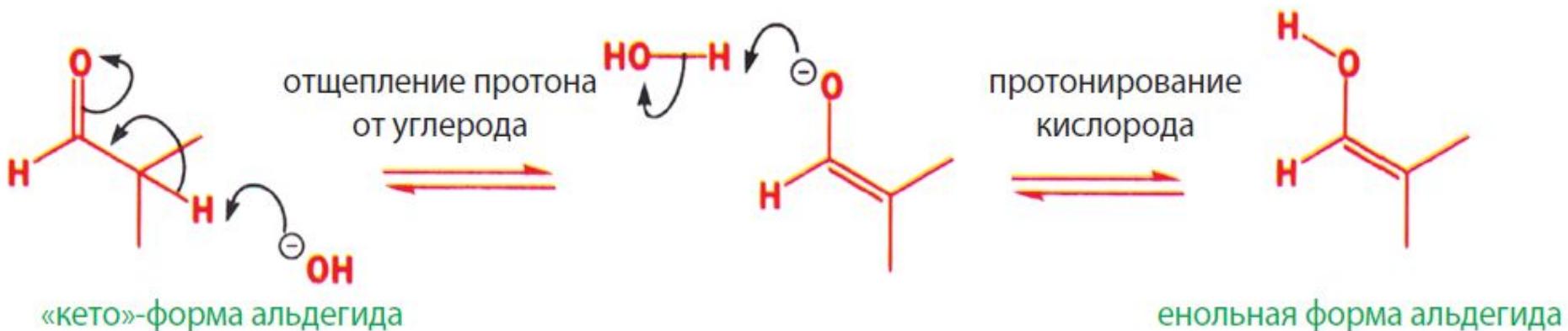
Енолизация катализируется кислотами и основаниями

- Енолизация протекает очень медленно в нейтральном растворе и ее нужно катализировать кислотой или основанием. Обе реакции каталитические.

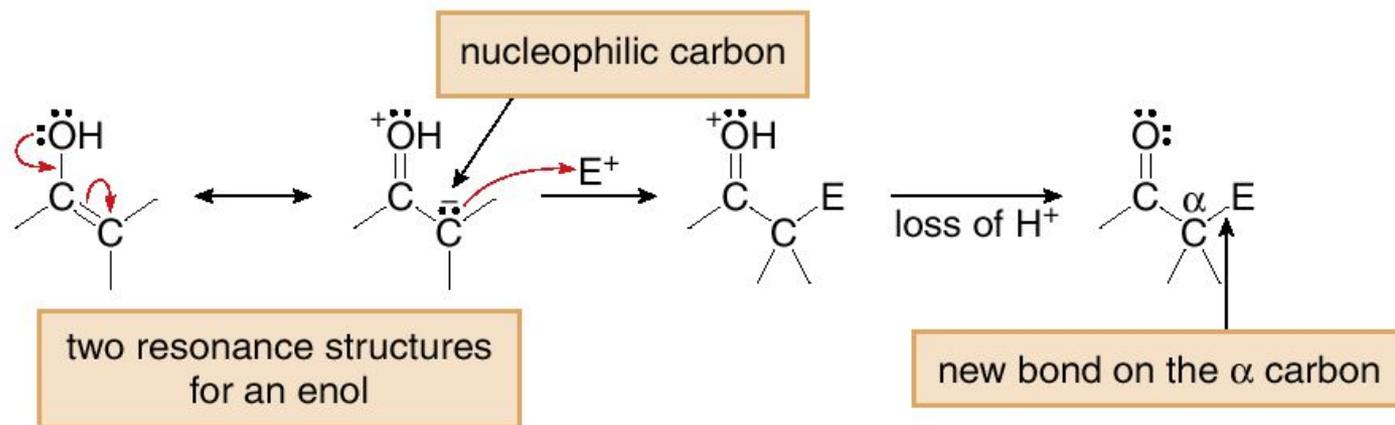
Кислотно-катализируемая енолизация альдегида



Катализируемая основанием енолизация альдегида



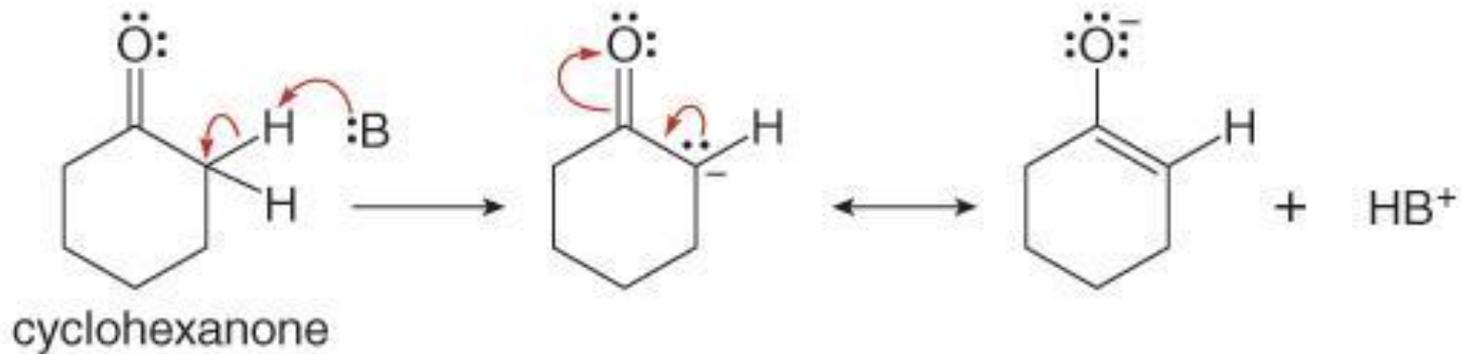
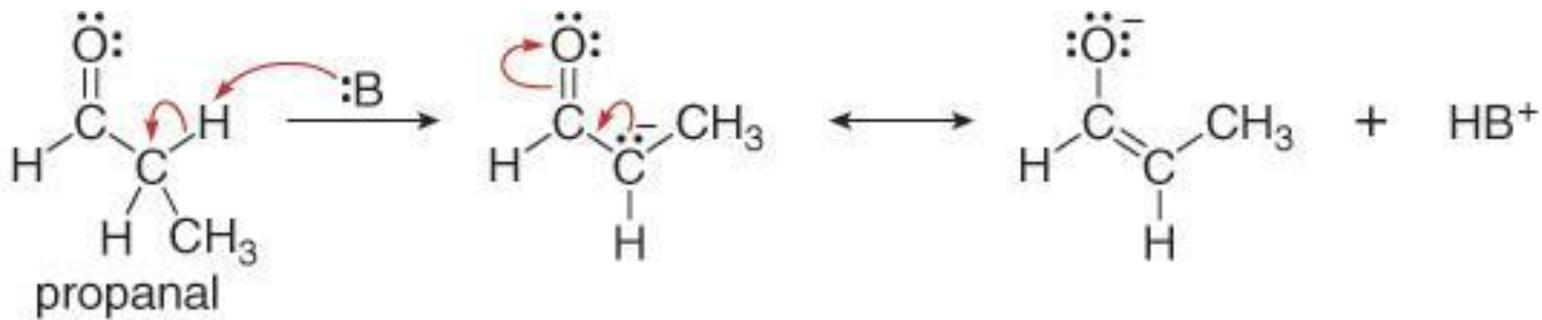
- **Енолы** - электроноизбыточные соединения (нуклеофилы) и реагируют с электрофилами.
- **Енолы** более электроноизбыточны и более активны, чем алкены, так как ОН группа имеет сильный электронодонорный эффект.
- Возможны две резонансные формы для енола, в одной из которой отрицательный заряд находится на атоме углерода, то есть он является нуклеофильным.
- Нуклеофильный атом углерода может реагировать с электрофилами с образованием новой связи с углеродом.



- Reaction of an enol with an electrophile E^+ forms a new $C-E$ bond on the α carbon. The net result is substitution of H by E on the α carbon.

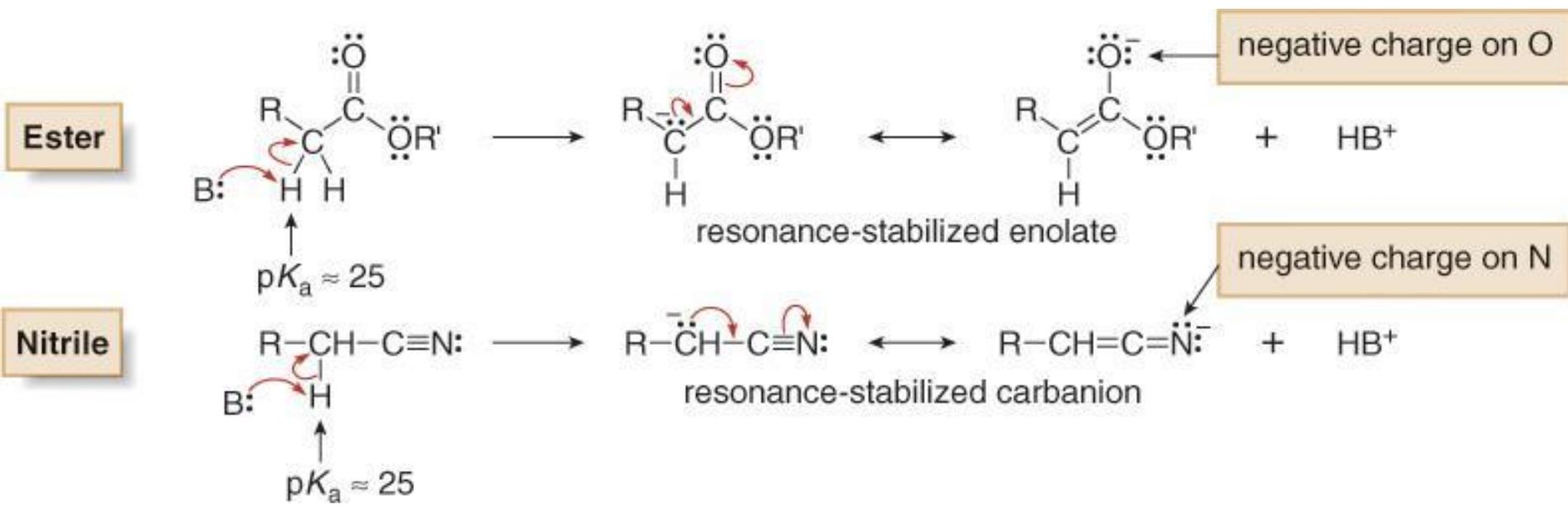
- Еноляты всегда образуются при удалении протона от α углерода.

Examples

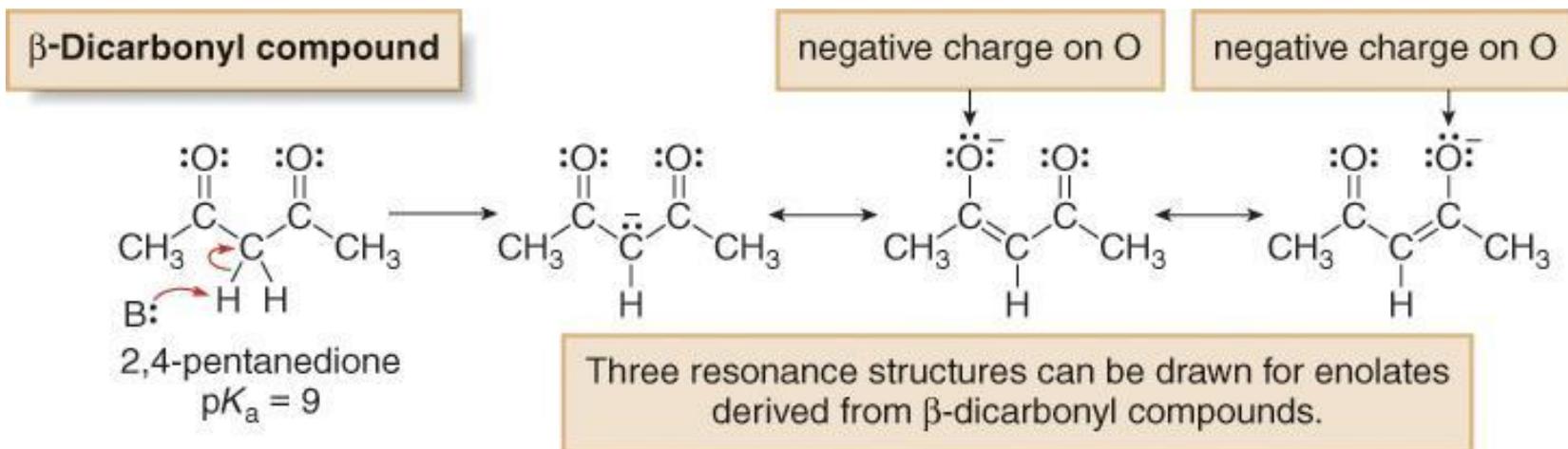


- pK_a α -водорода в альдегидах и кетонах составляет ~ 20 . Это более кислые протоны, чем C-H в алканах и алкенах, но менее кислые, чем O-H в спиртах и карбоновых кислотах.

- Еноляты также могут быть образованы из сложных эфиров и третичных амидов, хотя α водородные атомы в них менее кислые.
- Нитрилы также имеют кислые протоны при углероде, соединённом с цианогруппой.



- Протоны между углеродами двух карбонильных групп в β -дикарбонильных соединениях особенно кислые, так как отрицательный заряд резонансно делокализован на двух разных атомах кислорода и одном атоме углерода.



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

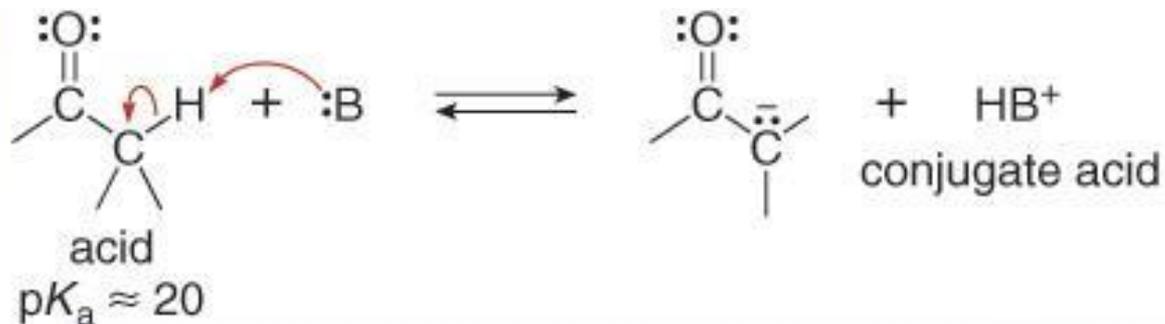
Table 23.2

pK_a Values for Some Carbonyl Compounds and Nitriles

Compound type	Example	pK_a	Compound type	Example	pK_a
[1] Amide		30	[6] 1,3-Diester		13.3
[2] Nitrile	$CH_3-C\equiv N$	25	[7] 1,3-Dinitrile	$N\equiv C-CH_2-C\equiv N$	11
[3] Ester		25	[8] β -Keto ester		10.7
[4] Ketone		19.2	[9] β -Diketone		9
[5] Aldehyde		17			

- Образование енолята это кислотно-основная реакция и чем сильнее основание, тем больше енолята получается.

**Enolate formation—
An acid–base equilibrium**



Stronger bases drive the equilibrium to the right.

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

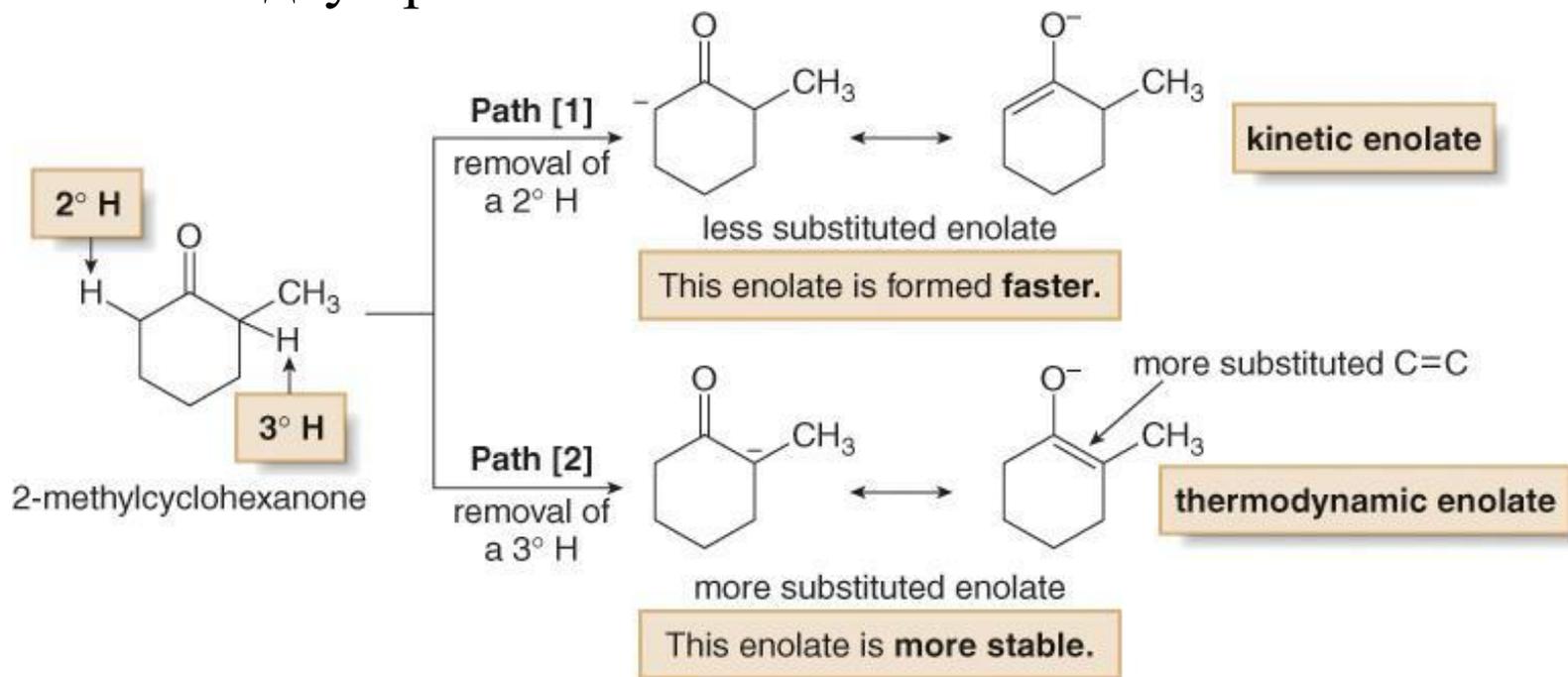
Table 23.3

Enolate Formation with Various Bases:
 RCOCH_3 ($pK_a \approx 20$) + B: \rightarrow RCOCH_2^- + HB⁺

	Base (B:)	Conjugate acid (HB ⁺)	pK_a of HB ⁺	% Enolate
[1]	Na ⁺ OH ⁻	H ₂ O	15.7	< 1%
[2]	Na ⁺ OCH ₂ CH ₃ ⁻	CH ₃ CH ₂ OH	16	< 1%
[3]	K ⁺ OC(CH ₃) ₃ ⁻	(CH ₃) ₃ COH	18	1–10% (depending on the carbonyl compound)
[4]	Na ⁺ H ⁻	H ₂	35	100%
[5]	Li ⁺ N[CH(CH ₃) ₂] ₂ ⁻	HN[CH(CH ₃) ₂] ₂	40	100%

Еноляты несимметричных карбонильных соединений

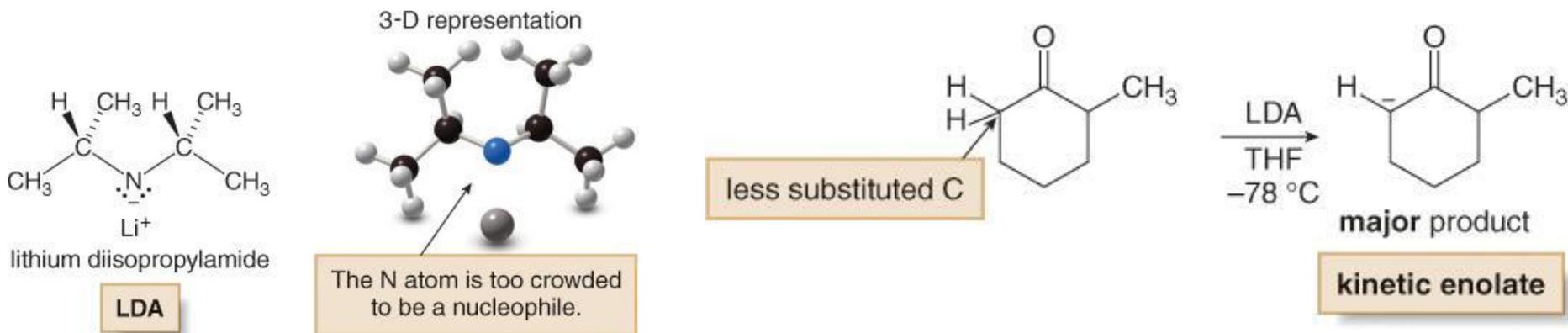
- Когда несимметричное карбонильное соединение, например, 2-метилциклогексанон реагирует с основанием, возможно образование двух разных енолятов.



- Путь [1] реализуется быстрее, так как удаляется более доступный протон.
- Путь [2] приводит к более стабильному еноляту, который преобладает в равновесии.

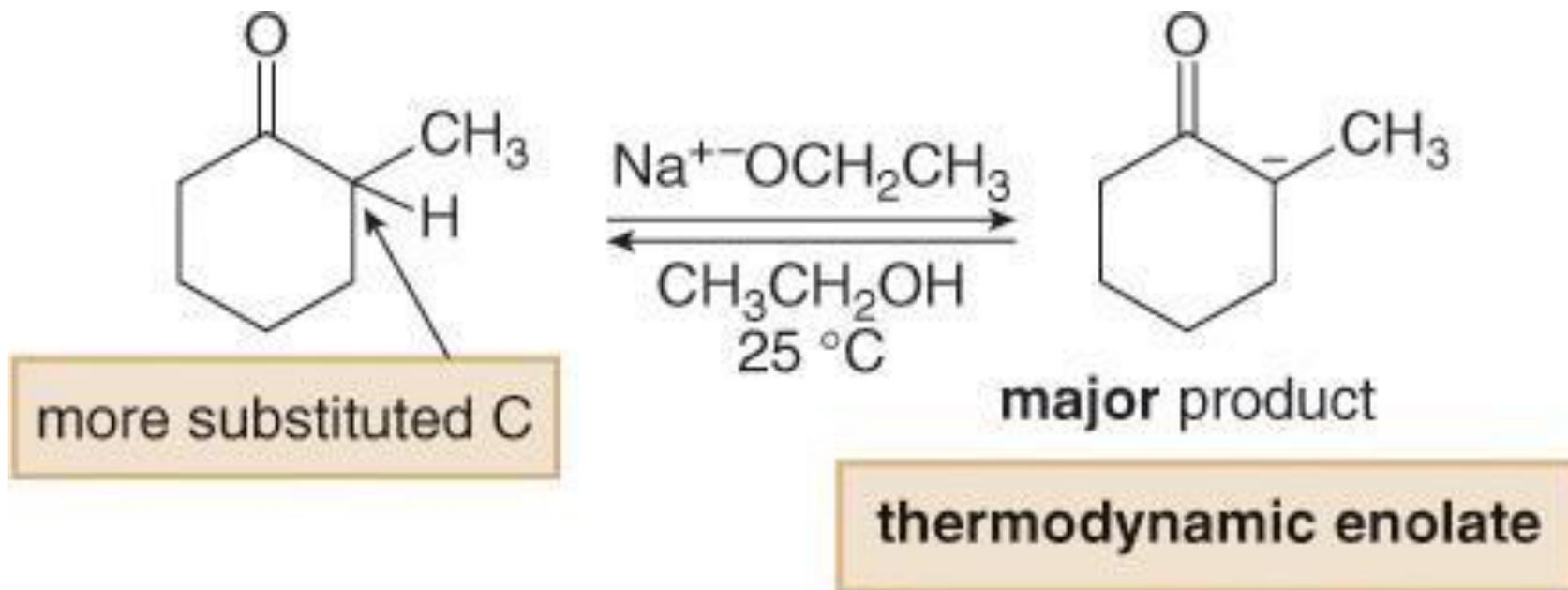
Образованию кинетического енолята способствуют:

- Сильное ненуклеофильное основание - сильное основание обеспечивает быстрое образование енолята. Громоздкое основание, такое как LDA, удаляет более доступный протон от менее замещённого углерода намного быстрее, чем более пространственно закрытый протон.
- Раствор полярного апротонного растворителя. Растворитель должен быть полярным, чтобы растворять полярные исходные вещества и промежуточные продукты. Он должен быть апротонным, чтобы он не взаимодействовал с енолятом.
- Низкая температура - температура должна быть низкой ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), чтобы кинетический енолят не превратился в термодинамический енолят.



Образованию термодинамического енолата способствуют:

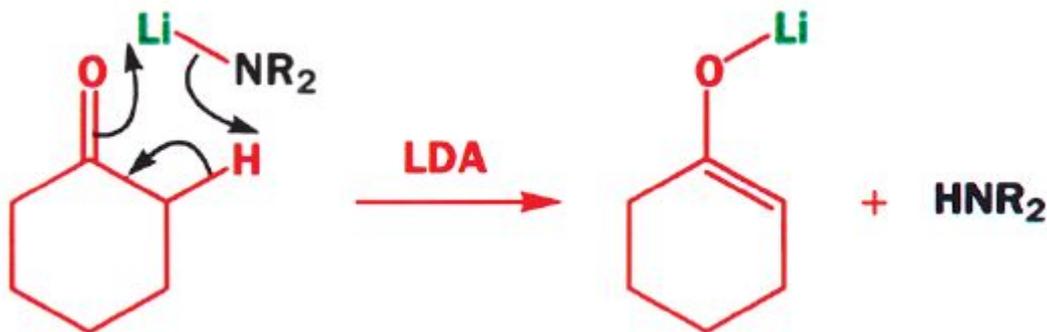
- Сильное основание - сильное основание даёт оба вида енолатов. $\text{Na}^+\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{K}^+\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ или другие алкоксиды.
- Протонный растворитель (этанол или другие спирты).
- Комнатная температура ($25\text{ }^\circ\text{C}$).



Устойчивые эквиваленты енолят-анионов

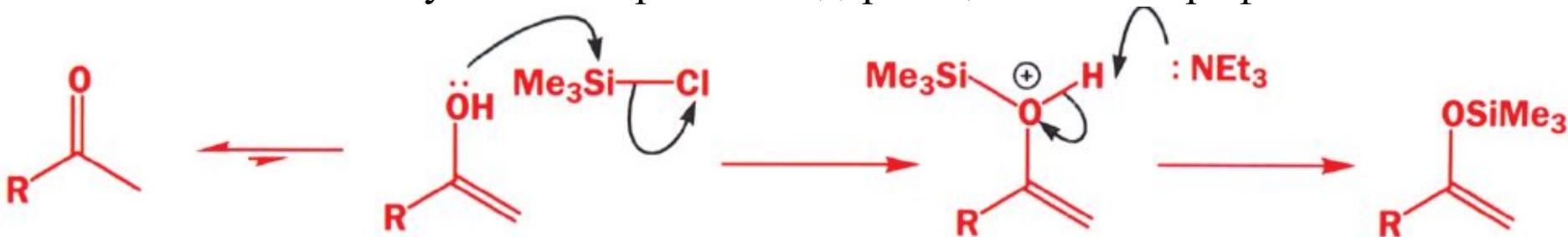
• Литиевые еноляты

- Литиевые еноляты устойчивы только при низкой температуре (-78 C), и в этих условиях применяются как устойчивые аналоги енолятов.



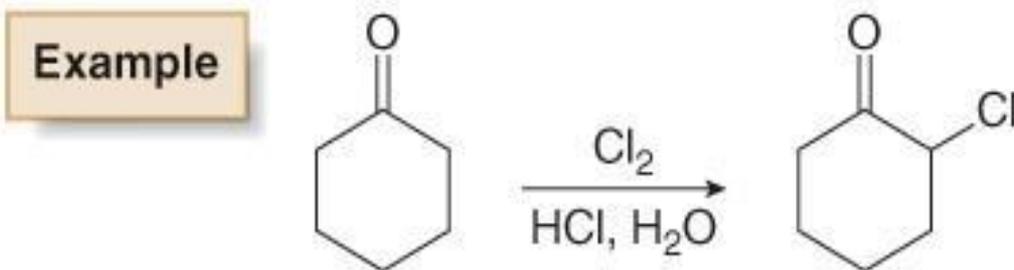
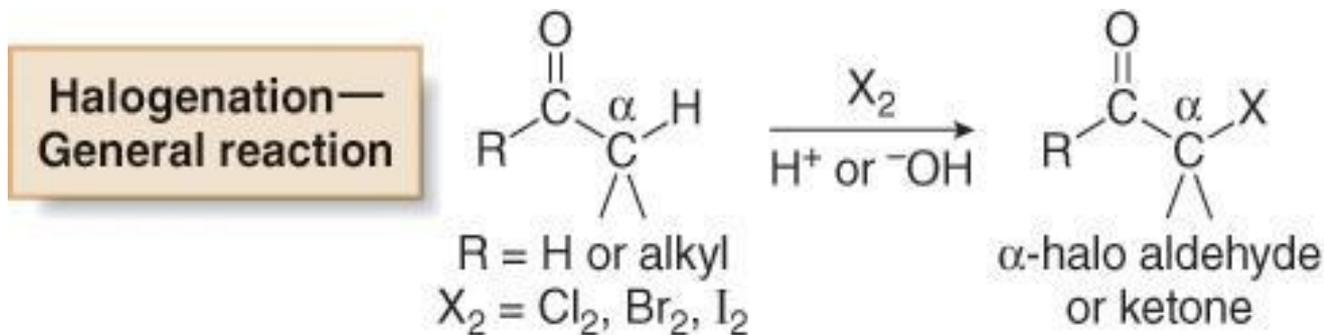
• Силиловые эфиры енолов

- Кремний менее электроположителен, чем литий, и силиловые эфиры енолов более устойчивы, но менее реакционноспособны, чем литиевые еноляты. Их можно получить, обрабатывая еноляты кремнийсодержащими электрофилами. Они реагируют с енолятами по атому кислорода, так как, во-первых, они являются жесткими, и, во-вторых, при этом образуется прочная связь Si-O . Обычно используемым кремнийсодержащим электрофилом является



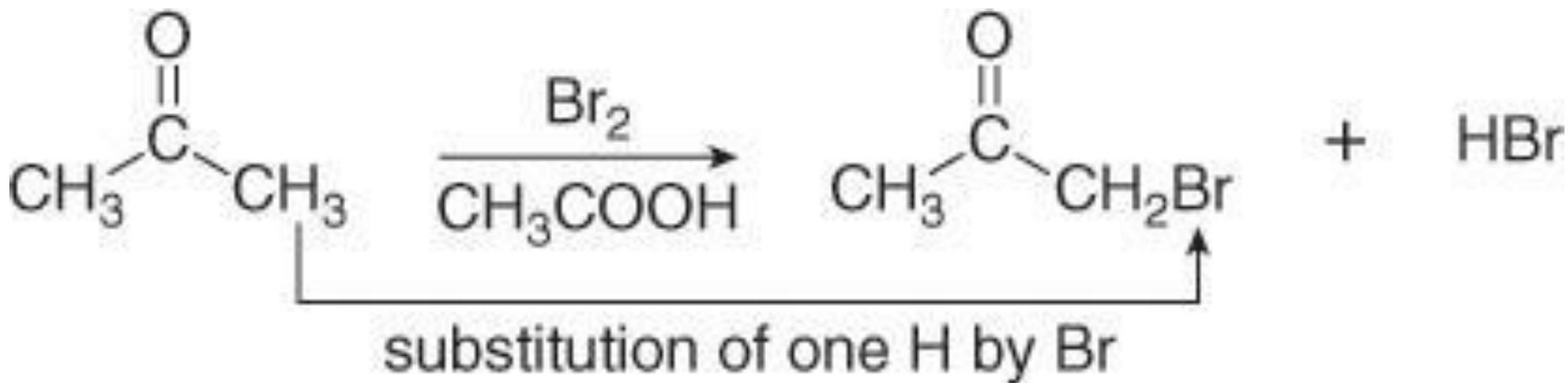
Реакции енолятов — галогенирование α углеродного атома

- Обработка кетона кислотой или основанием в присутствии галогена приводит к замещению H на X при α углероде, с образованием α -галоген альдегида или кетона.



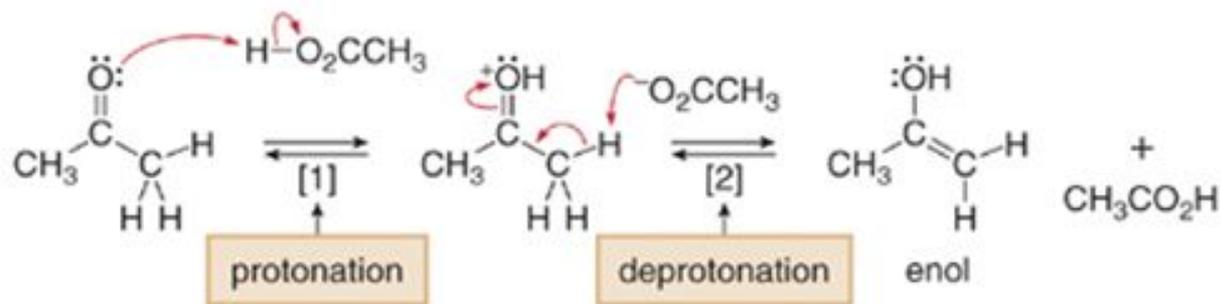
- Механизмы реакций в кислоте и основании различны. В кислоте реакция идёт через енол, в основании — через енолят анион.

- При галогенировании в присутствии кислоты обычно используют уксусную кислоту, которая служит одновременно растворителем и катализатором для реакции.



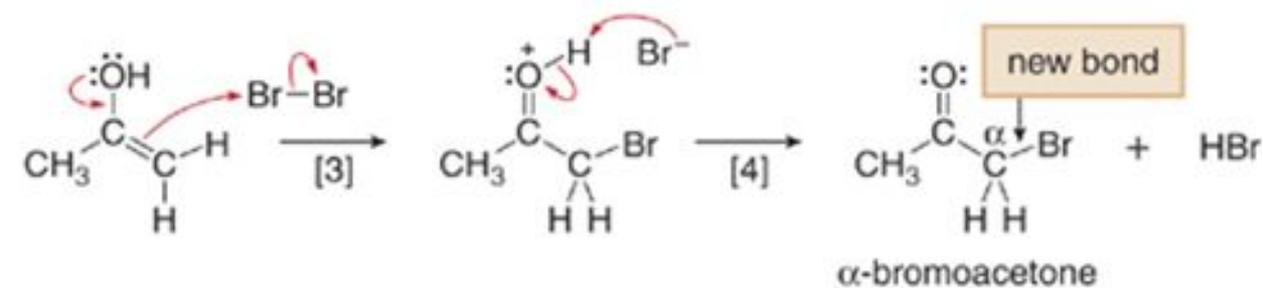
- Механизм кислотнo-катализируемого галогенирования состоит из двух частей: таутомеризация карбонильного соединения в енол и присоединении к енолу галогена.

Часть 1. Таутомеризация в енол



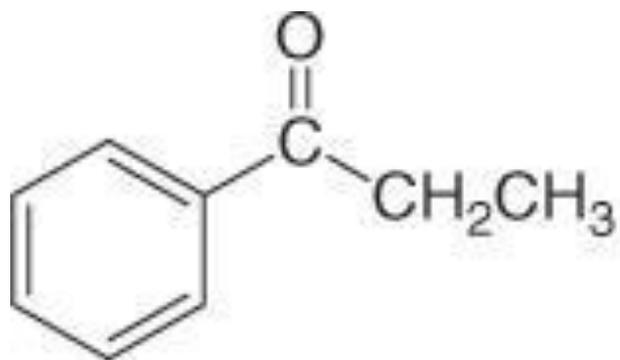
Кетон таутомеризуется в енол в две стадии: протонирования карбонильного кислорода и депротонирования α углеродного атома.

Часть 2. Реакция енола с галогеном

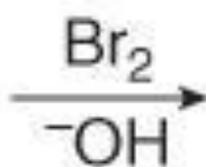


Присоединение галогена к енолу с последующим депротонированием приводит к нейтральному продукту замещения.

- Галогенирование в основных условиях обычно трудно остановить после присоединения только одного атома галогена к α атому углерода, поскольку электроноакцепторный индуктивный эффект Br стабилизирует второй енолят.
- Например, пропиофенон с Br_2 в водной щелочи превращается в дибромкетон. В ходе реакции α H образующегося α -бромпропиофенона более кислый, чем α H-атомы пропиофенона, что облегчает удаление основанием протона и введение второго атома брома.

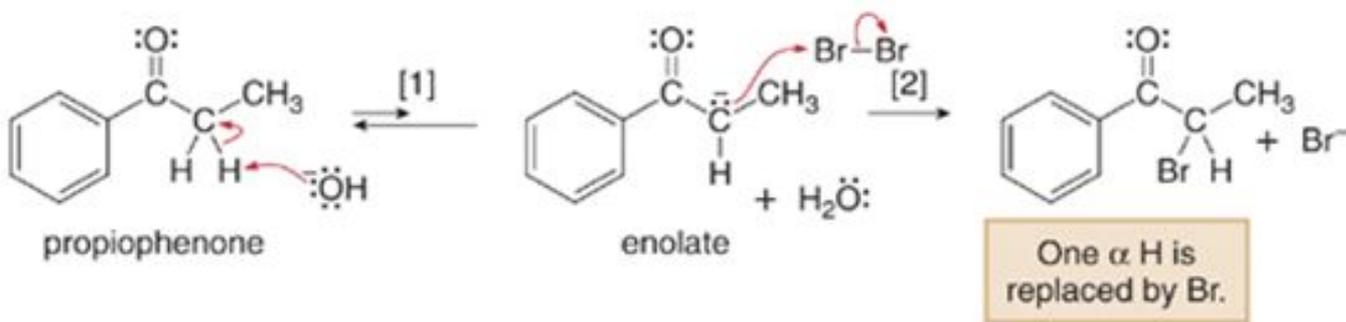


propiophenone

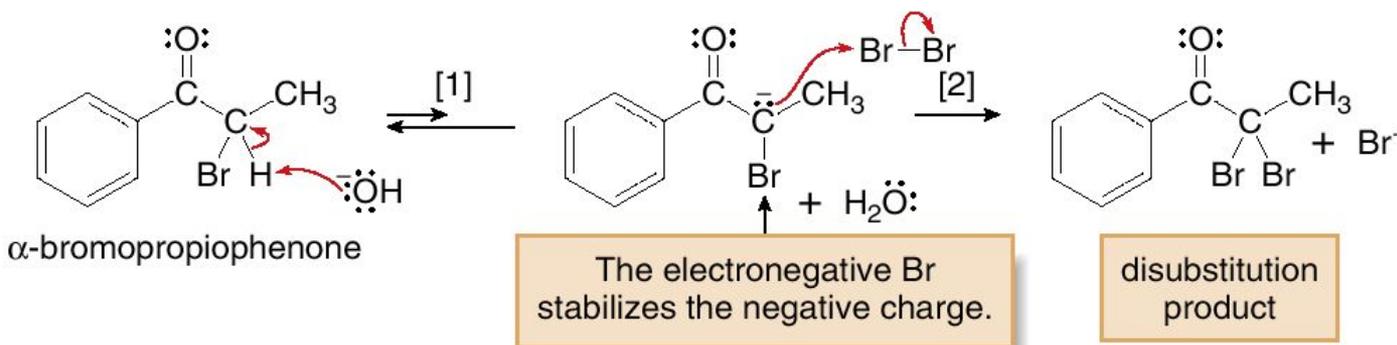


Both α H's are replaced by Br.

- Механизм галогенирования пропиофенона в щелочной среде включает два этапа: депротонирование основанием и реакцией с Br_2 с образованием новой связи $\text{C}-\text{Br}$.

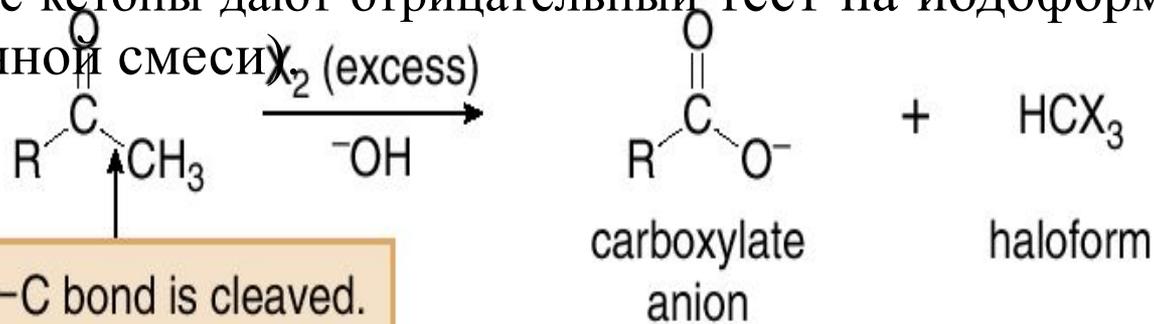


Обработка основанием кетона приводит к нуклеофильному еноляту, который реагирует с электрофилом Br_2 с образованием продукта монозамещения — один α H замещён на Br.

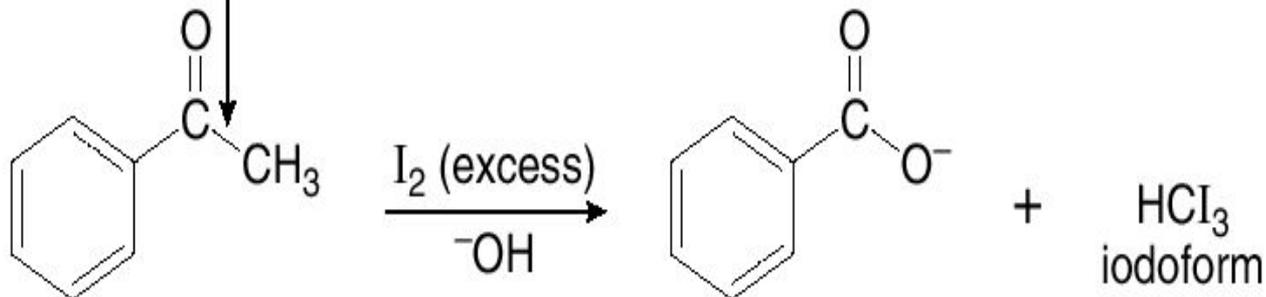


- Галогенирование метилкетона с избытком галогена, называемое **галоформной реакцией**, приводит к расщеплению C-C сигма-связи и образованию двух продуктов: карбоксилатного аниона и CHX_3 .
- В галоформной реакции три атома H группы CH_3 последовательно замещаются на X с образованием промежуточного соединения, которое окислительно расщепляется основанием.
- Метилкетоны образуют йодоформ (CHI_3), бледно-желтое твёрдое вещество, которое выпадает в осадок из реакционной смеси. Эта реакция является основой **йодоформной пробы** для обнаружения метилкетонов. Метилкетоны дают положительный тест на йодоформ (появление жёлтого твёрдого вещества), тогда как другие кетоны дают отрицательный тест на йодоформ

The haloform reaction

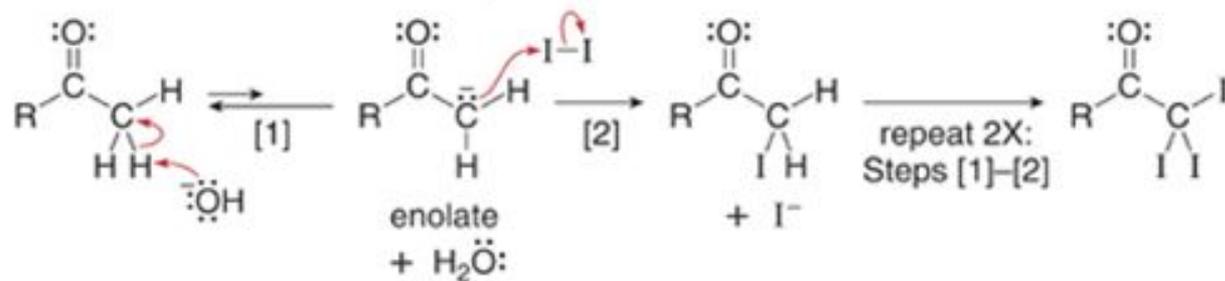


Example



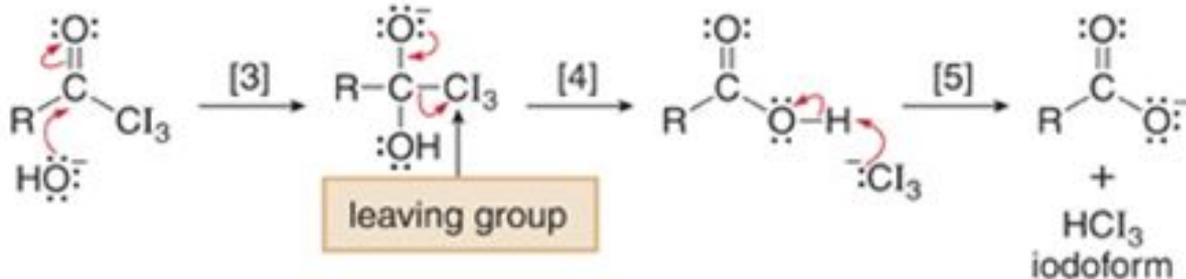
Галоформная реакция

Этап 1. Превращение CH_3 в CI_3



На первом этапе три атома водорода замещаются на йод в результате депротонирования основанием метильной группы с образованием енолята, который взаимодействует с йодом. Эти две стадии повторяются ещё два раза.

Этап 2. окислительное расщепление с OH^-

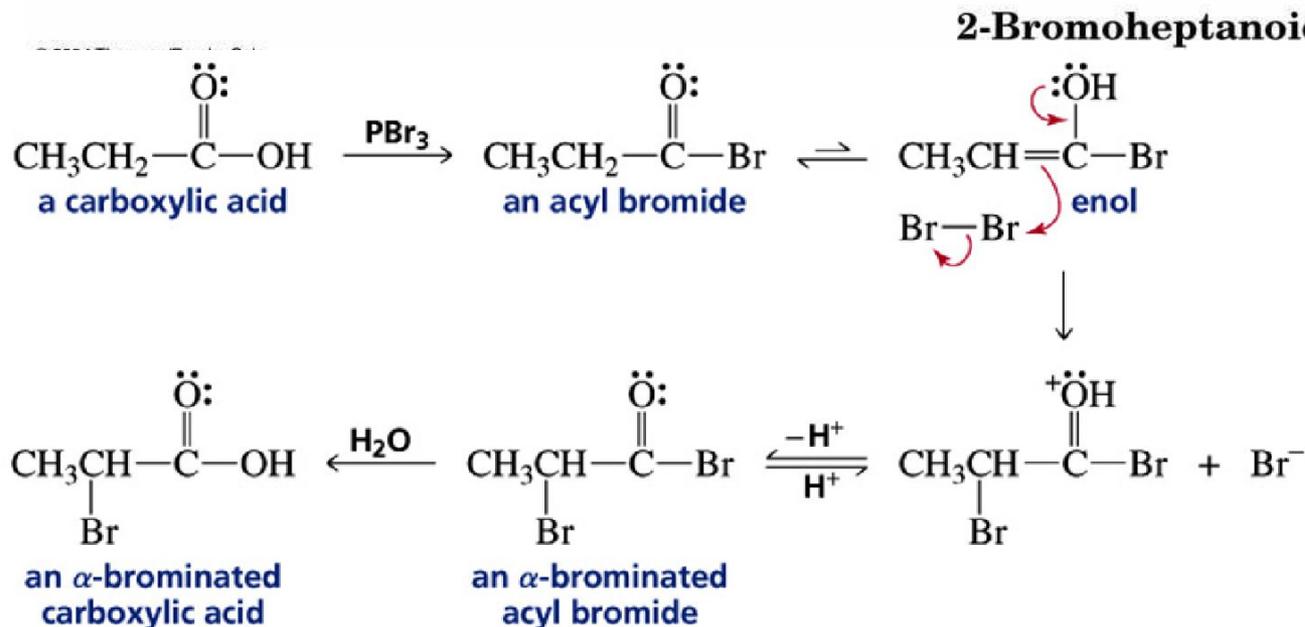
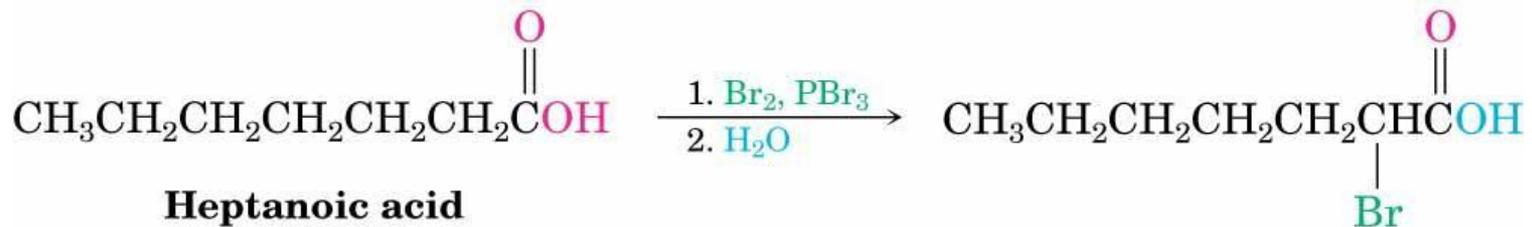


OH^- присоединяется к карбонильной группе, при этом образуется хорошая уходящая группа CI_3^- . Отщепление CI_3^- приводит к разрыву $\text{C}-\text{C}$ связи и далее происходит перенос протона с образованием продуктов.

Реакции Енолятов – α-бромирование карбоновых кислот:

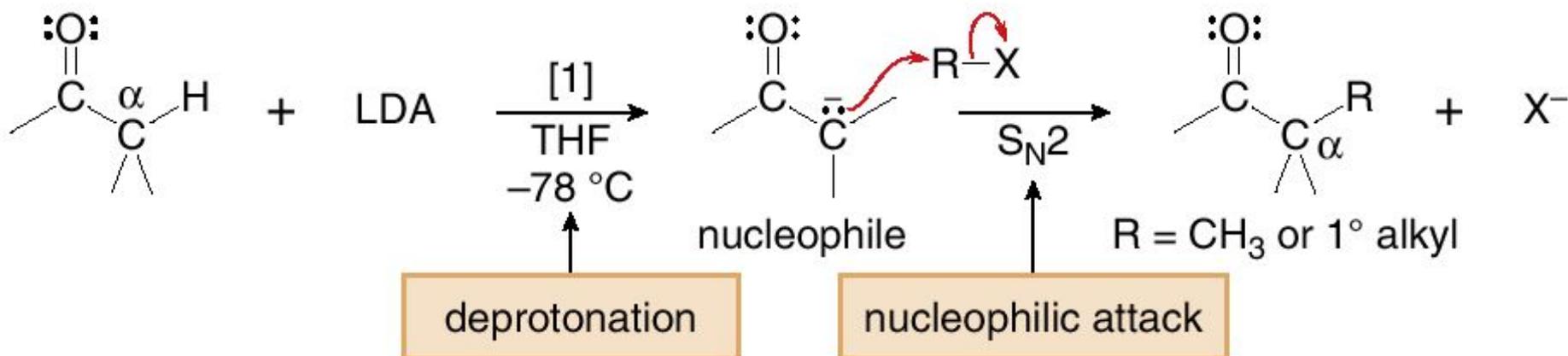
реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского

- Карбоновые кислоты не реагируют с Br₂
- Они бромруются смесью Br₂ и PBr₃ (реакция Гелля-Фольгарда-Зелинского)

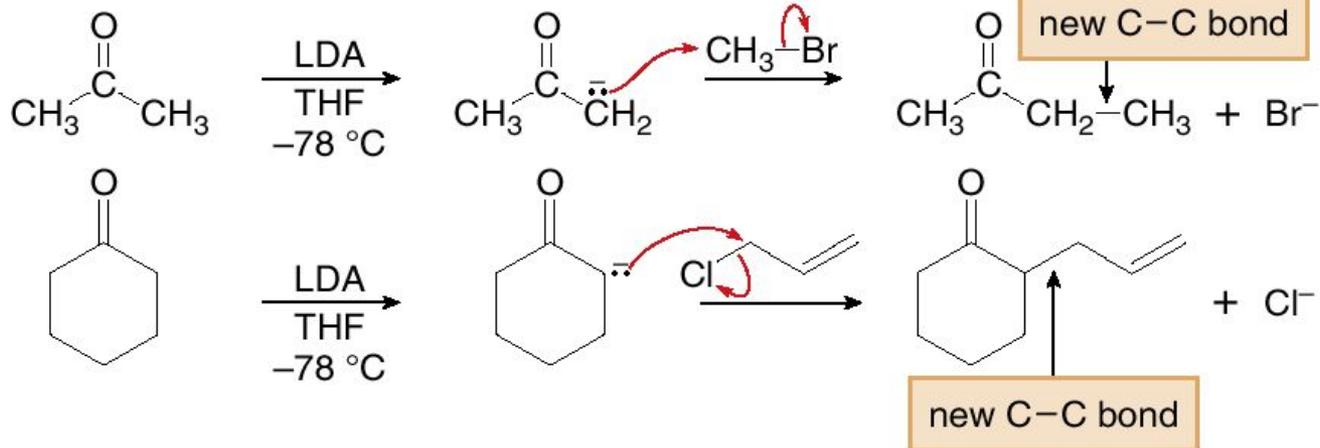


Реакции Енолятов - алкилирование

- Взаимодействие альдегида или кетона с основанием и галогеналканом приводит к алкилированию – замещению H на R при α углеродном атоме.

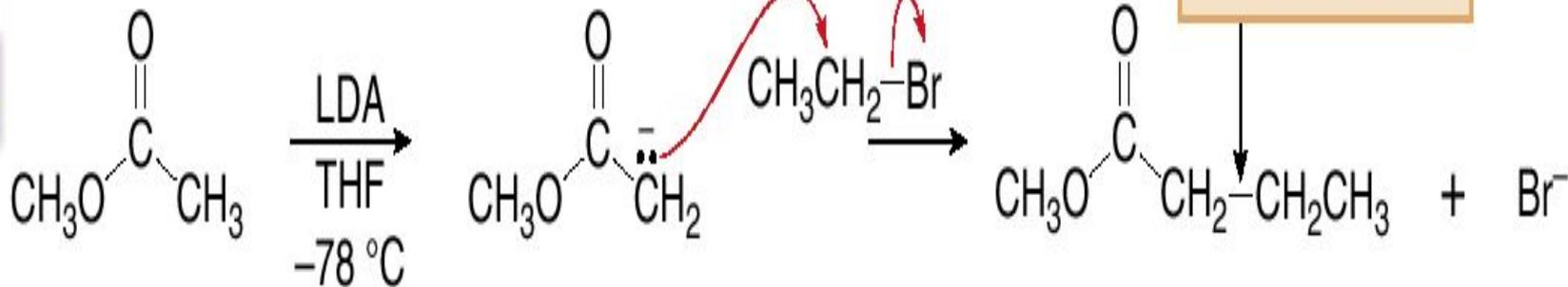


Examples

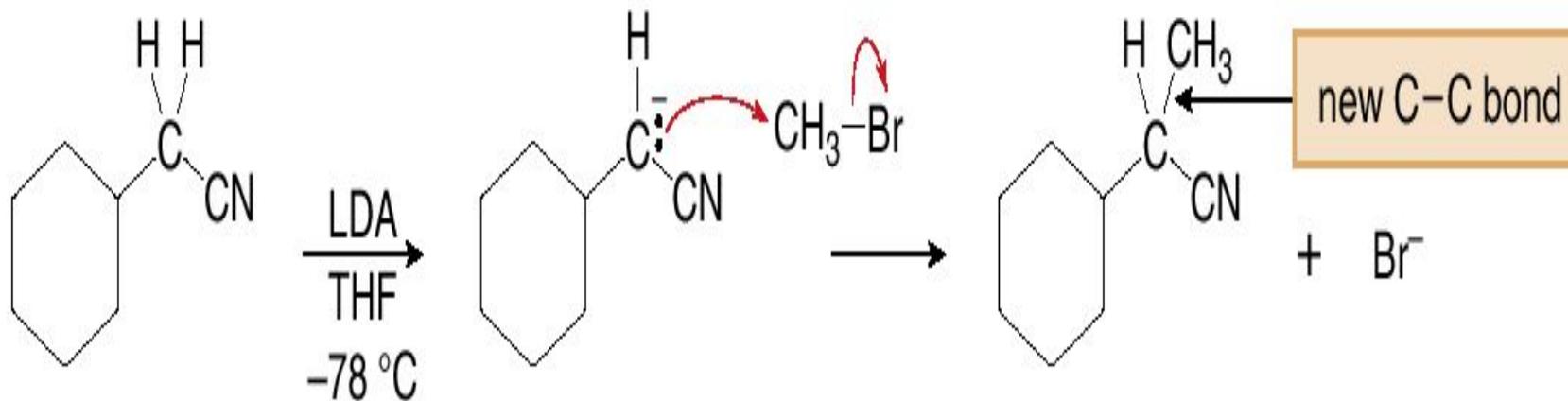


- В реакцию также вступают нитрилы, сложные эфиры, нитросоединения.

Esters

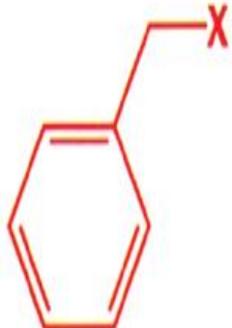
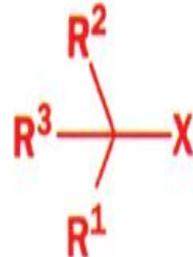


Nitriles



Выбор электрофила для алкилирования

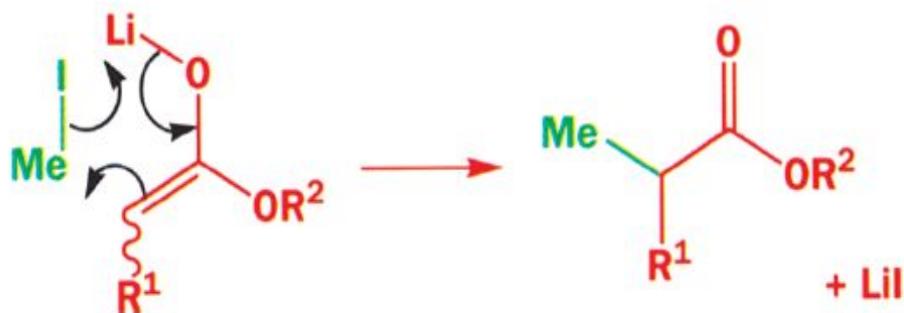
- Так как второй этап это S_N2 реакция, она происходит только с метильными или первичными галогеналканами. Вторичные, третичные галогеналканы, а также те, в которых галоген связан с sp^2 гибридизованным углеродом, не вступают в реакцию.

метил	аллил	бензил	первичные алкил-галогениды	вторичные алкилгалогениды	третичные алкил-галогениды
H_3C-X					
	алкилируют очень хорошо		алкилируют хорошо	алкилируют медленно	не алкилируют

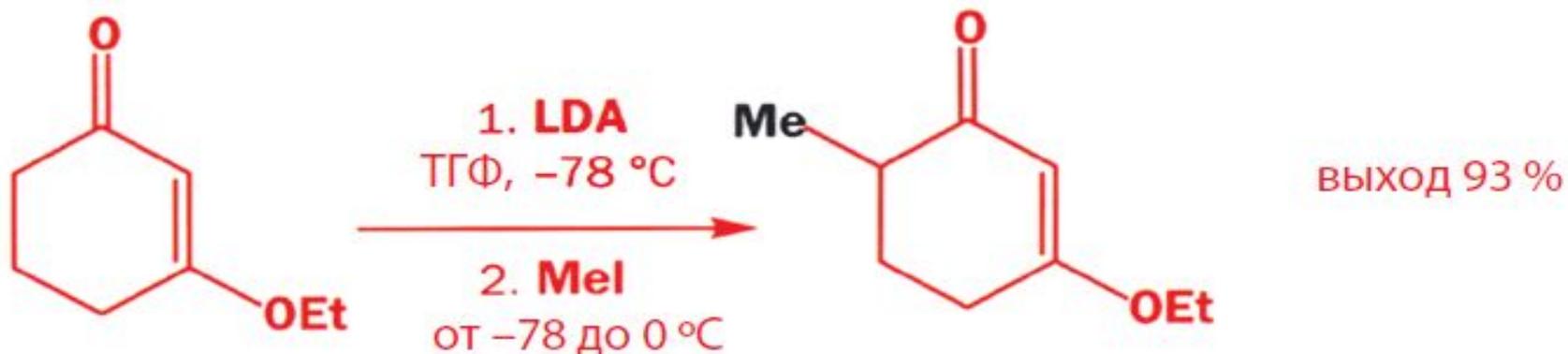
Алкилирование литиевых енолятов

- Алкилирование кетонов, сложных эфиров и карбоновых кислот лучше всего проводить с использованием литиевых енолятов.
- Реакции енолятов лития с алкилгалогенидами – один из наиболее важных методов образования связей C–C в химии. Алкилирование литиевых енолятов гладко протекает как для простых алкильных, так и для циклических кетонов, а также для простых алкильных и циклических сложных эфиров (лактонов).

Алкилирование енолята сложного эфира

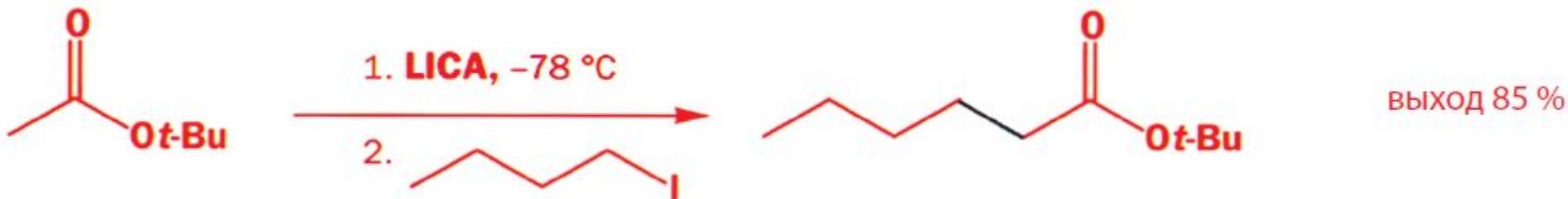


Алкилирование енолята кетона

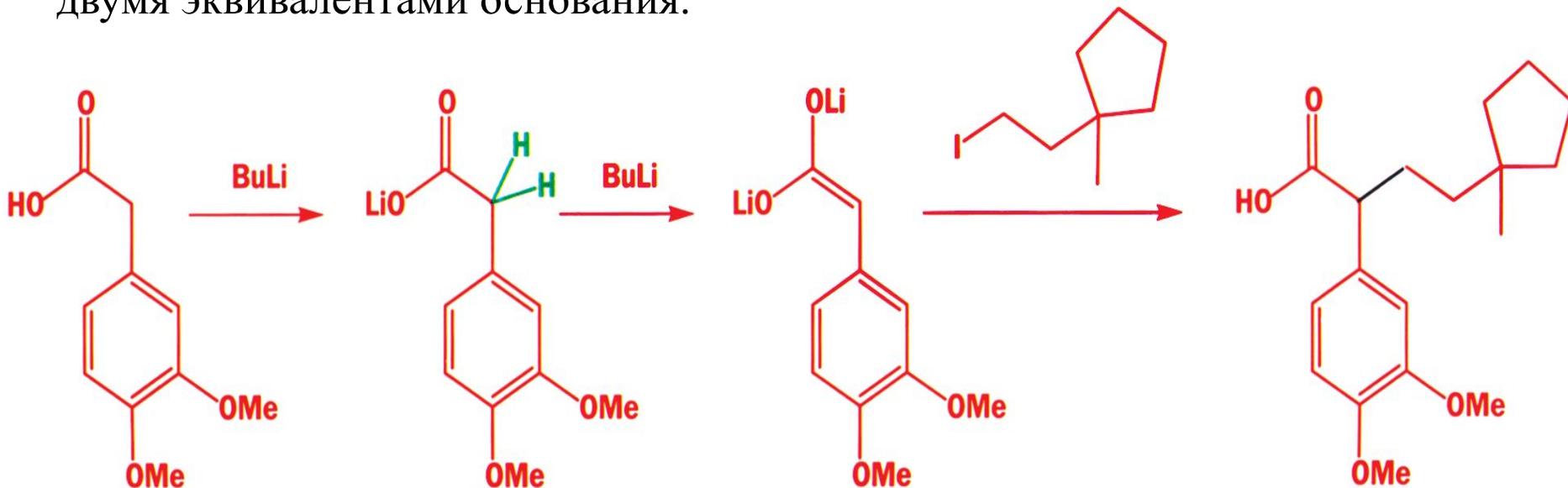


Алкилирование литиевых енолятов

- В показанном примере депротонирование трет-бутилацетата литийдиизопропилциклогексиламидом (LICA) приводит к литиевому еноляту, который реагирует с бутилиодидом при нагревании реакционной смеси до комнатной температуры.



- Литиевые еноляты карбоновых кислот можно получить обработкой последних двумя эквивалентами основания.



Алкилирование альдегидов

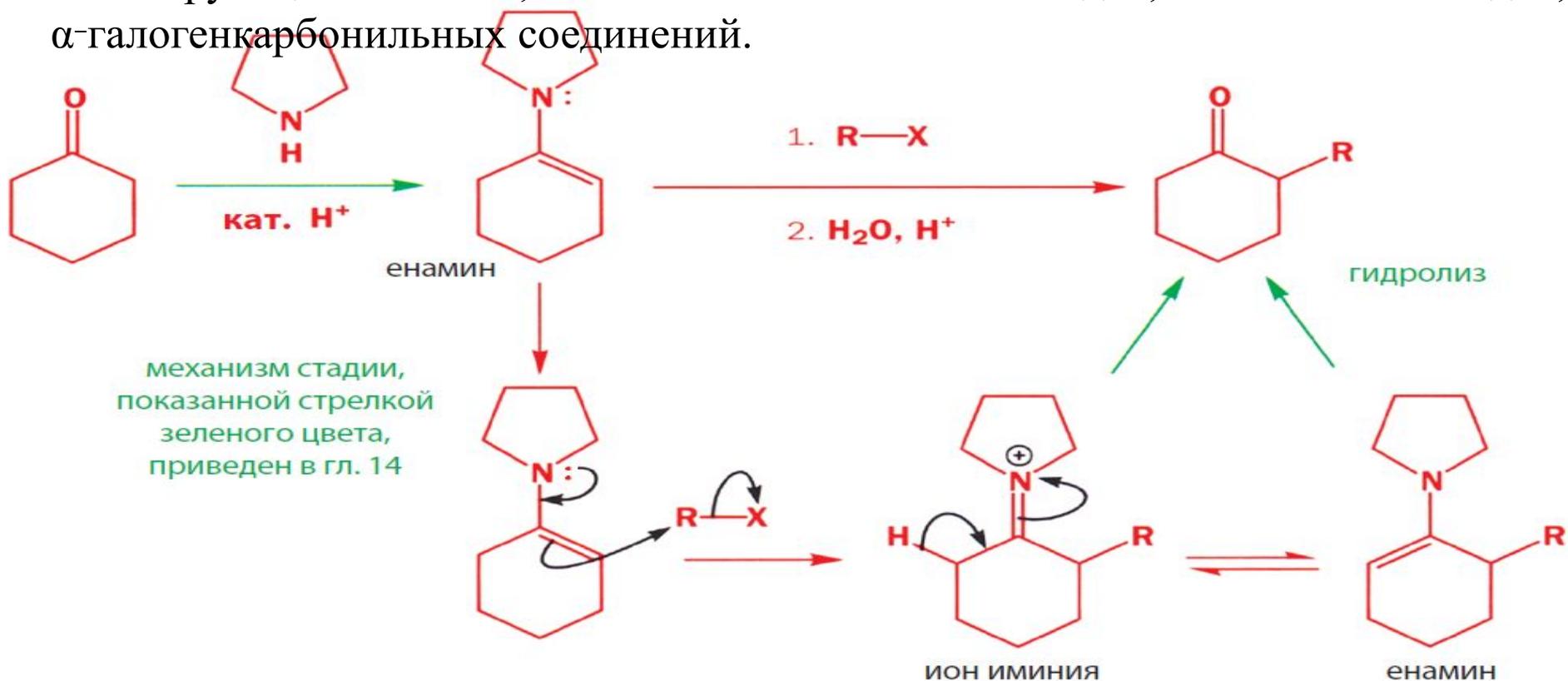
- побочные реакции препятствуют использованию литиевых енолятов альдегидов в качестве реакционноспособных интермедиатов. Вместо них обычно используют другие эквиваленты енолов и енолятов (подходят также и для кетонов!):
- **енамины,**
- **силиловые эфиры енолов,**
- **азаеноляты, получаемые из иминов.**

Реакции, конкурирующие с образованием енолятов альдегидов



Алкилирование енаминов реакционноспособными электрофилами

- Енамины образуются при реакции альдегидов или кетонов со вторичными аминами. При этом в реакционной смеси отсутствует сильное основание и сам енолят, так что нет опасности самоконденсации.
- Енамины можно использовать только в случае реакционноспособных алкилирующих агентов, а именно: аллилгалогенидов, бензилгалогенидов, α -галогенкарбонильных соединений.

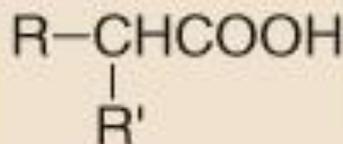
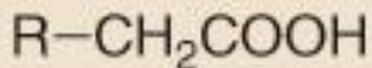


Алкилирование β -дикарбонильных соединений

Алкилирование β-дикарбонильных соединений

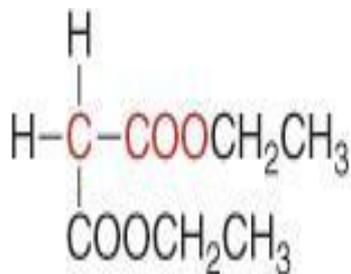
Синтезы из малонового эфира

- Синтезы из малонового эфира приводят к карбоновым кислотам с двумя возможными структурами:

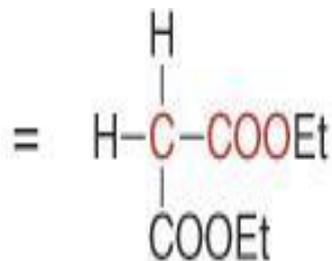


- Синтез из малонового эфира включает превращение диэтилмалоната в карбоновую кислоту, имеющую одну или две алкильных группы при α углеродном атоме.

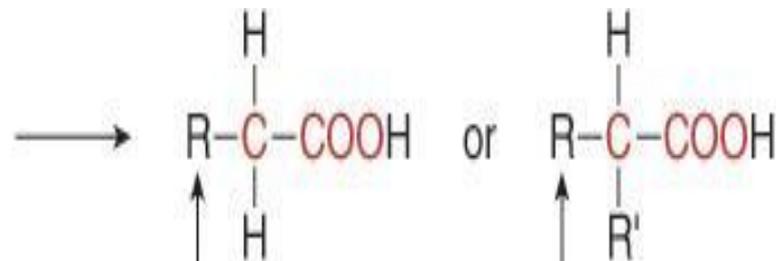
Malonic ester synthesis



diethyl malonate



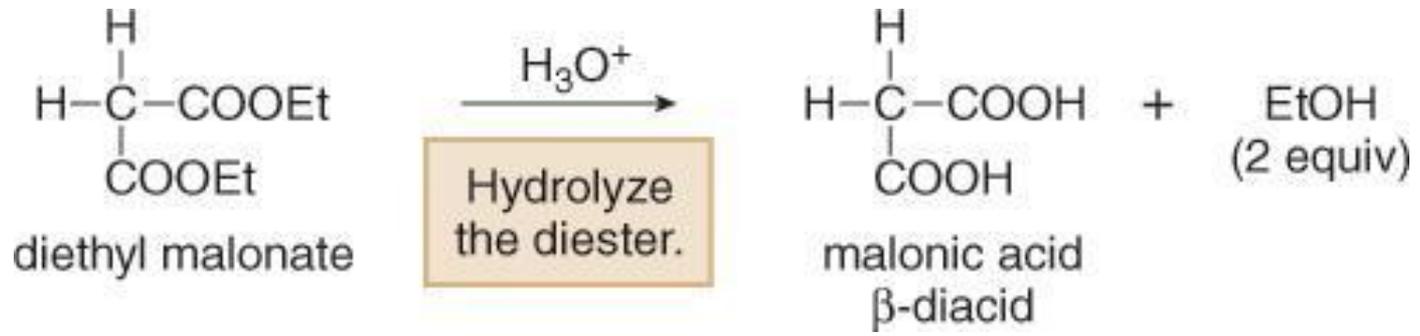
[CH₃CH₂ = Et]



from RX

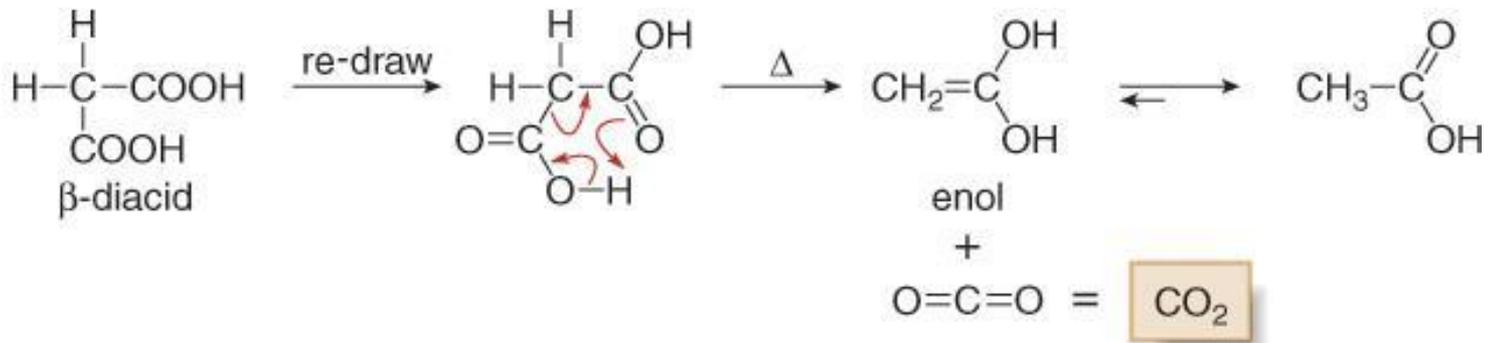
from RX and R'X

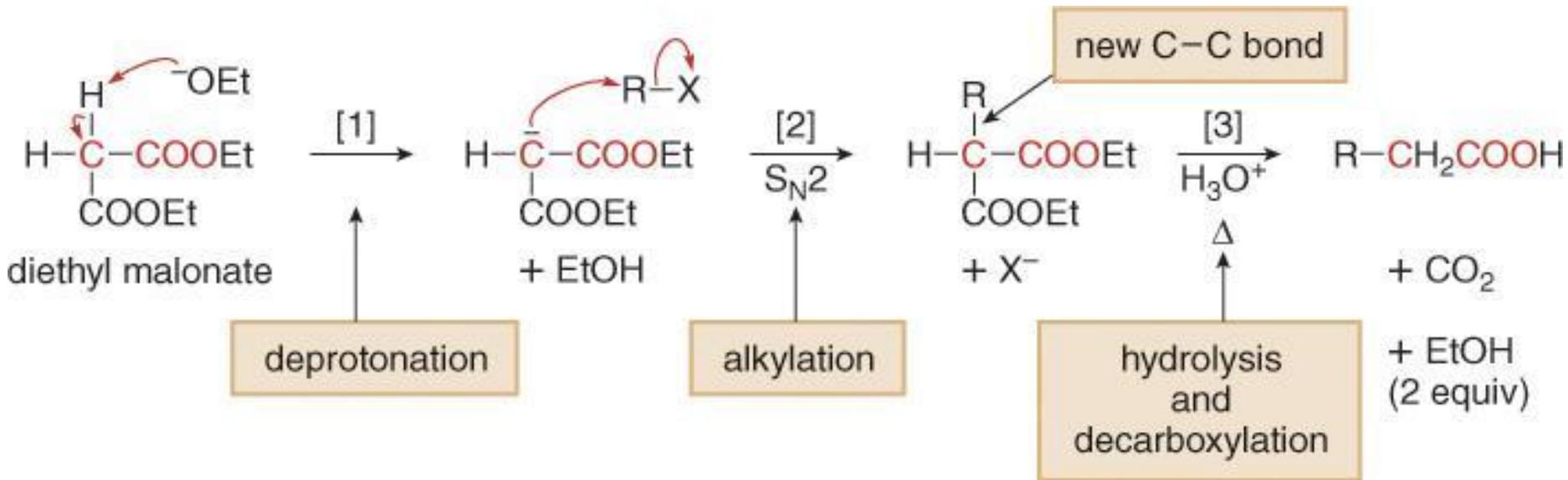
- Нагрев диэтилмалоната с кислотой и водой приводит к гидролизу сложного эфира до карбоновых кислот с образованием β-дикислоты (1,3-дикислоты).



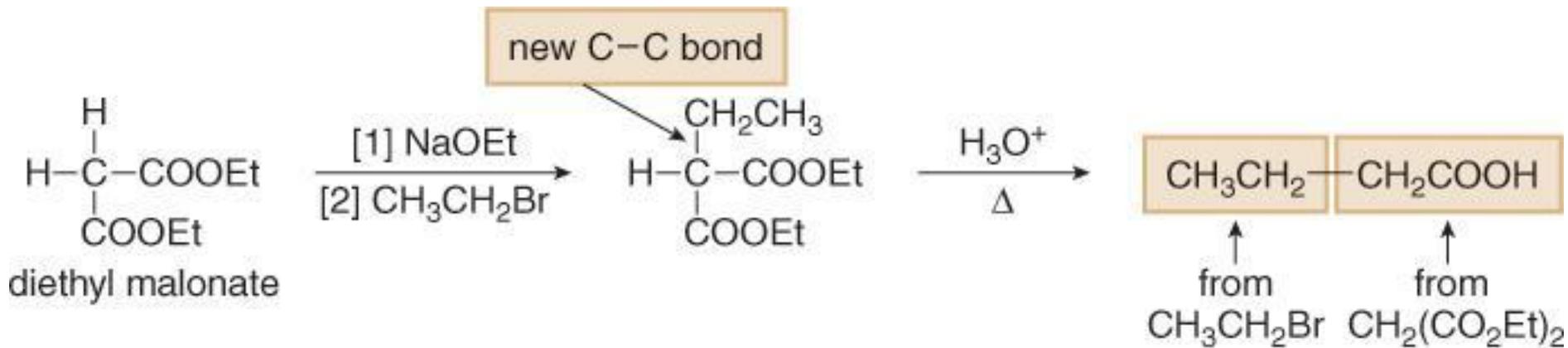
- β-дикислоты нестабильны при нагреве и декарбоксилируются с разрывом C-C связи и образованием карбоновой кислоты.

Decarboxylation of a β-diacid

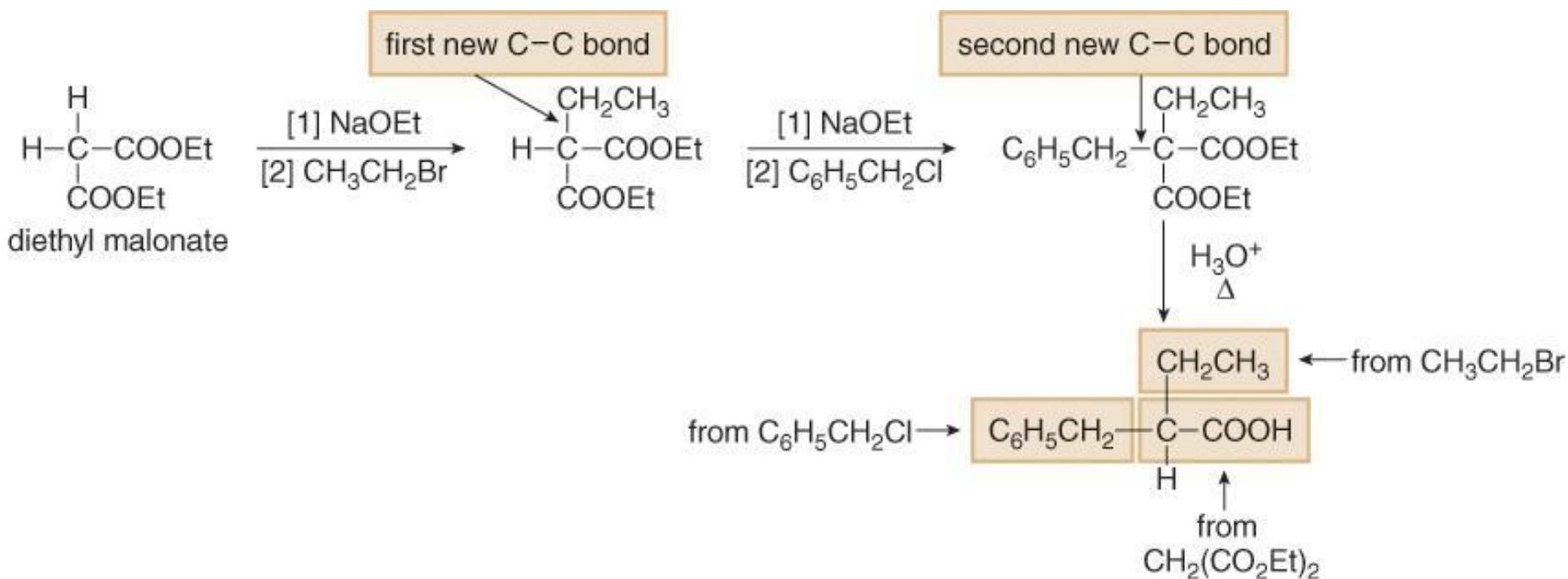




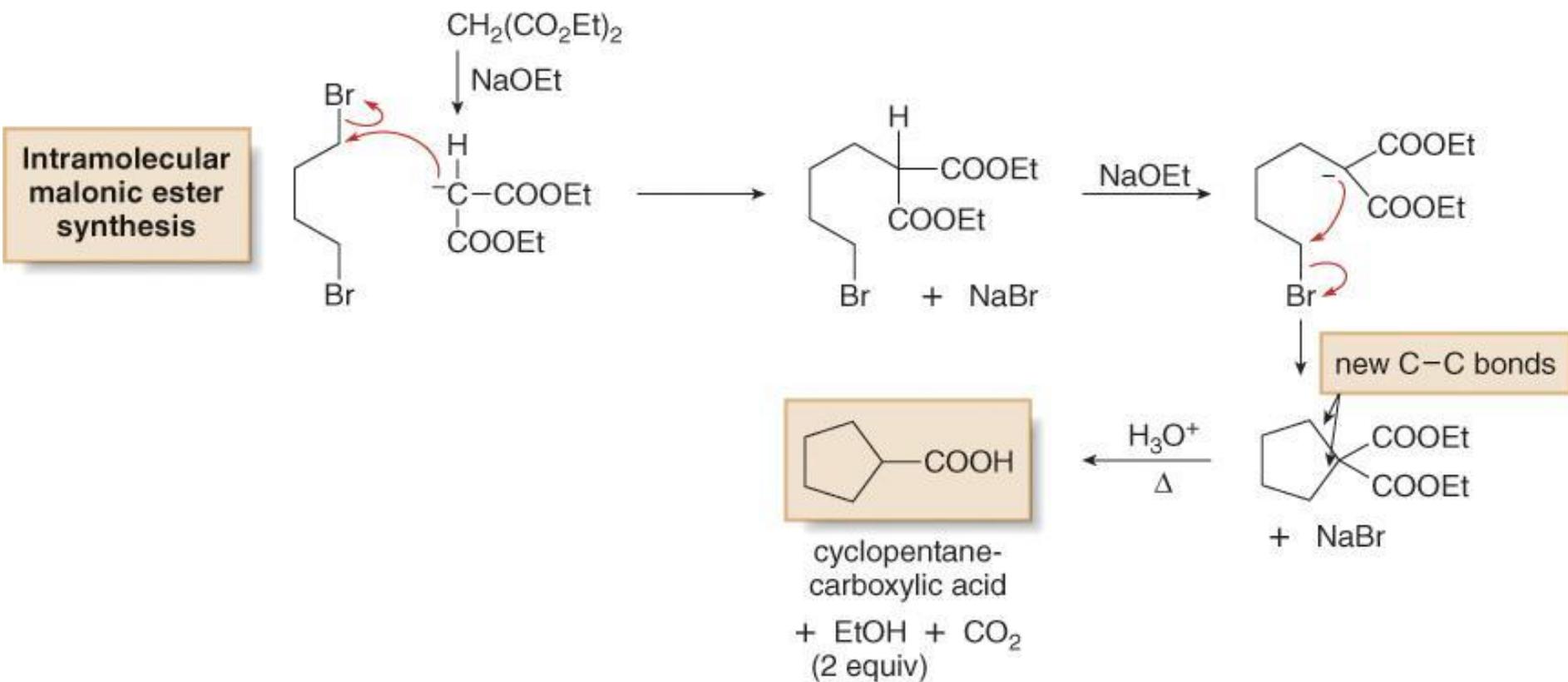
Пример: синтез бутановой кислоты ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) из диэтилмалоната:



- Если образование еноля происходит до процесса гидролиза и декарбоксилирования, то возможно синтезировать карбоновую кислоту, имеющую две новые алкильные группы при α атоме углерода.
- **Пример:** синтез 2-бензилбутановой кислоты $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{COOH}]$ из малонового эфира.



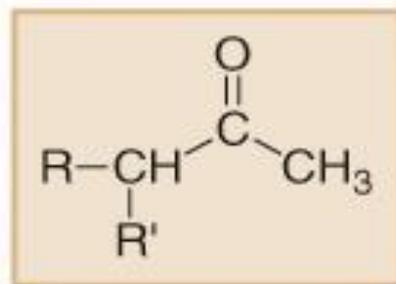
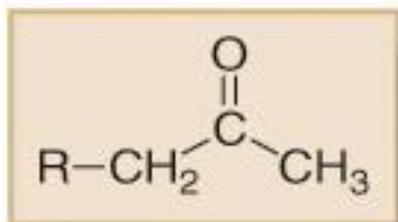
- При использовании дигалогеналканов и малонового эфира возможно образование циклических кислот с 3-6 атомами в цикле.
- **Пример:** синтез циклопентанкарбоновой кислоты из малонового эфира и 1,4-дибромбутана.



Реакции Енолятов

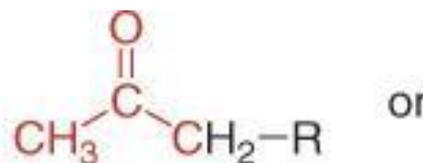
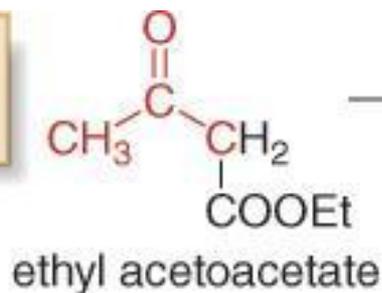
Синтезы из ацетоуксусного эфира

- Синтезы из ацетоуксусного эфира позволяют получать метилкетоны со структурой:

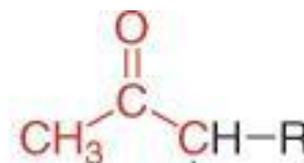


- Синтез из ацетоуксусного эфира заключается в превращении этил ацетоацетата в кетон, имеющий одну или две алкильные группы при α углеродном атоме.

Acetoacetic ester synthesis



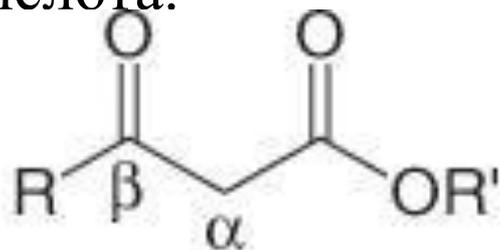
or



from RX

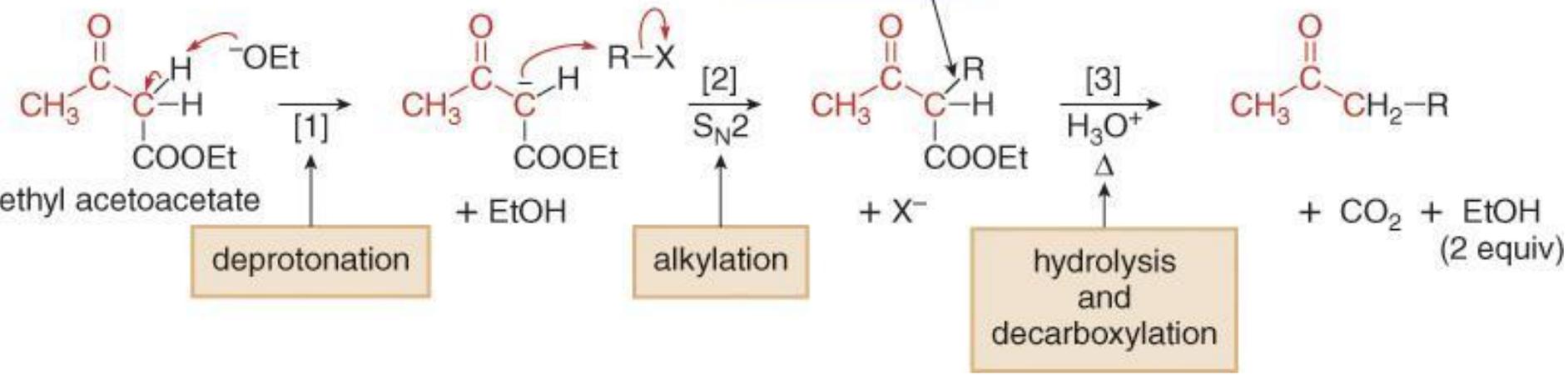
from RX and R'X

- Этапы синтеза аналогичны синтезам из малонового эфира. Так как исходное вещество β -кетоэфир, то конечный продукт это кетон, не карбоновая кислота.

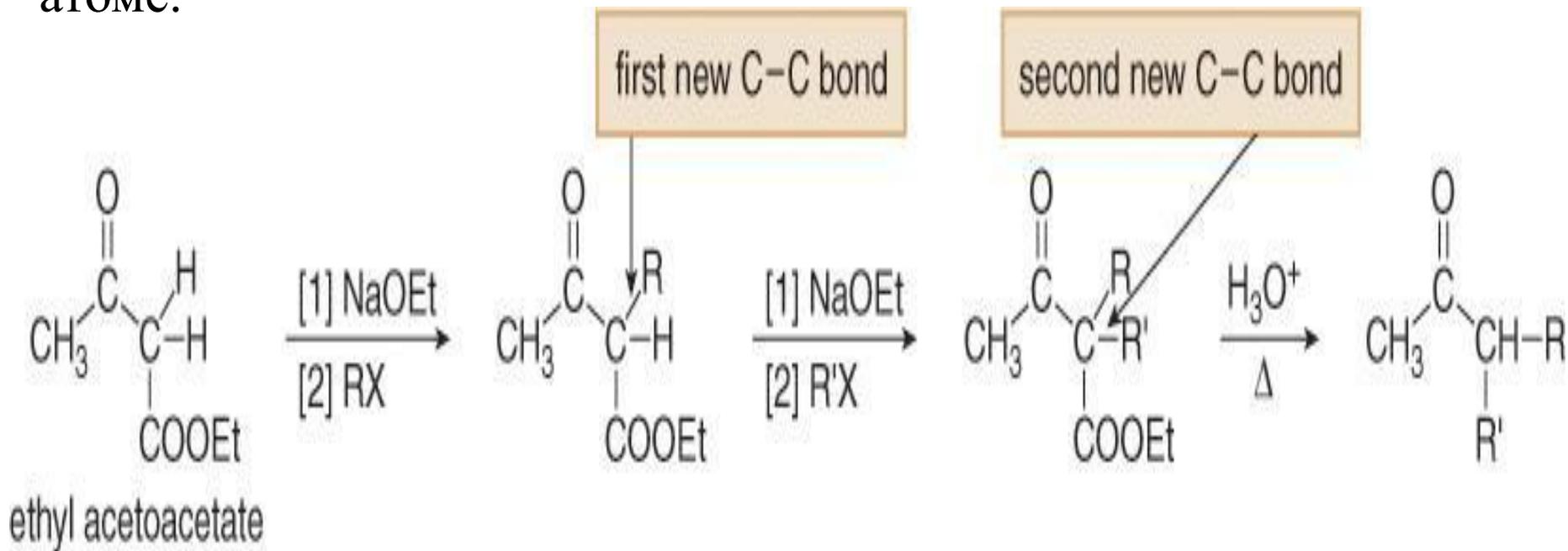


General structure of a β -keto ester

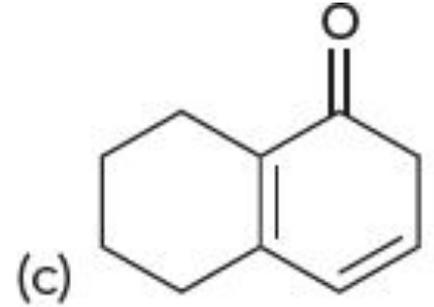
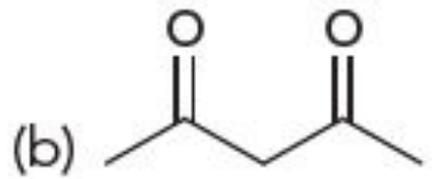
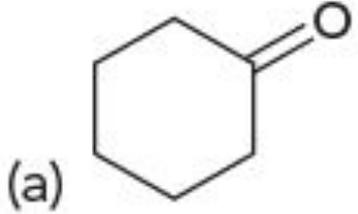
new C-C bond



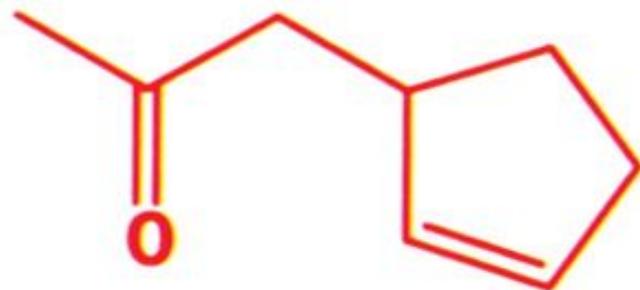
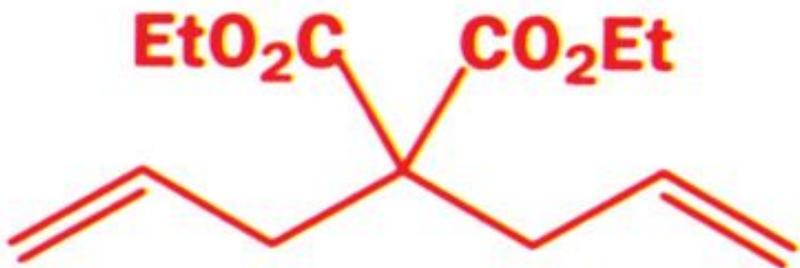
- Если образование енолята происходит до гидролиза и декарбоксилирования, то можно синтезировать кетон, имеющий две новые алкильные группы при α углеродном атоме.



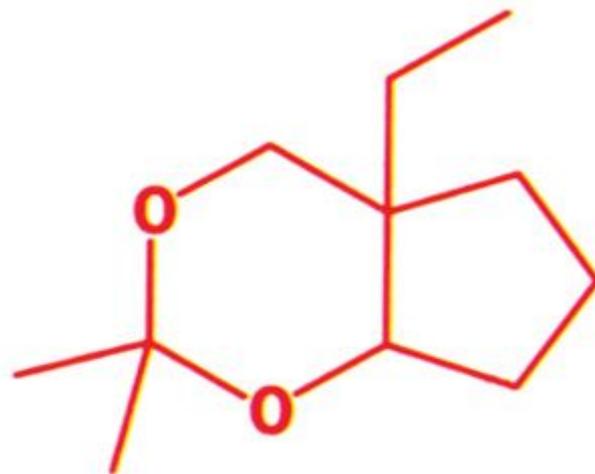
• Изобразите енол каждого из следующих соединений и определите имеет ли енол значительное присутствие в равновесии? Объясните.



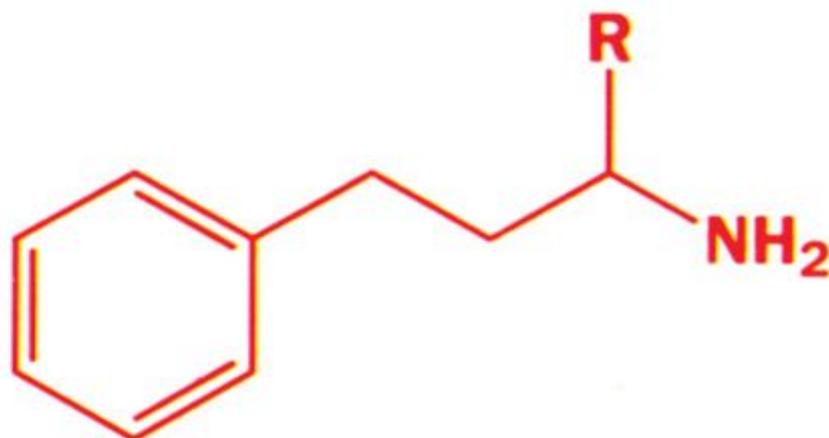
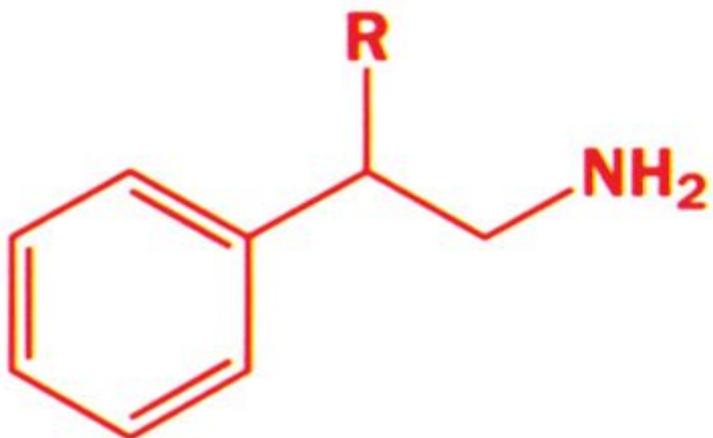
- Напишите способы получения соединений алкилированием енолов или енолятов:



- Напишите способы получения соединений, включающие алкилирование енолов или енолятов на одной из стадий:

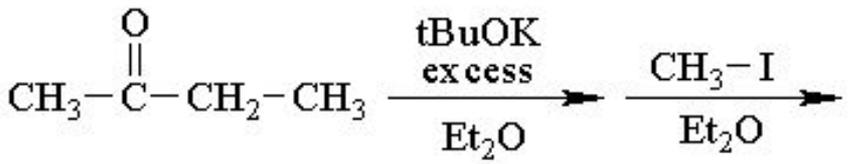


- Напишите способ синтеза амина с использованием реакций алкилирования енолятов в какой-либо части синтеза

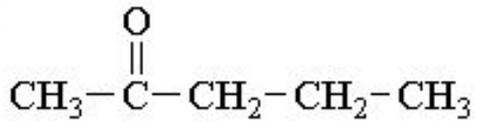


- Когда 2-гептен-4-он обрабатывают LDA, удаляется гамма-протон. Нарисуйте образующееся сопряженное основание и объясните, почему гамма-протон является наиболее кислым.

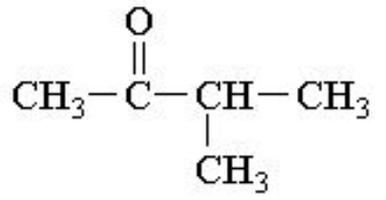
• Что является основным продуктом в следующей реакции?



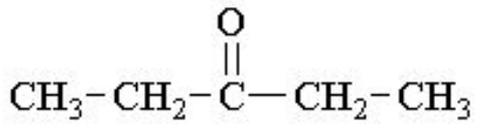
(a)



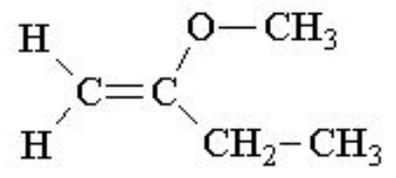
(b)



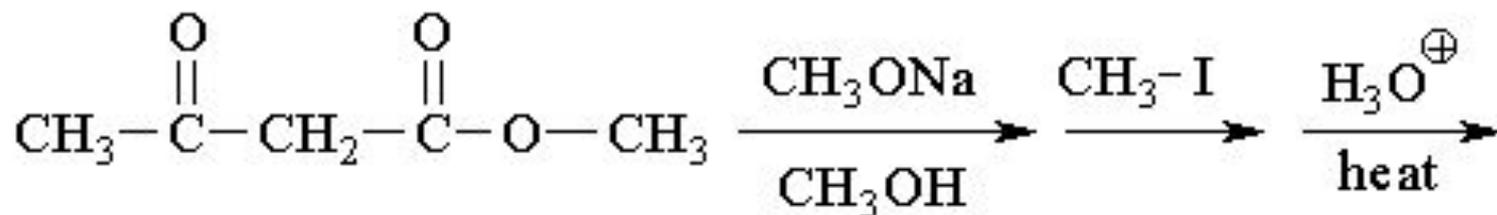
(c)



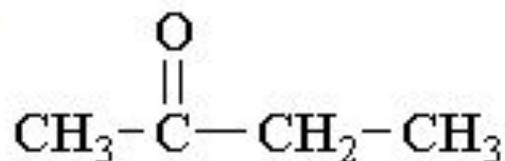
(d)



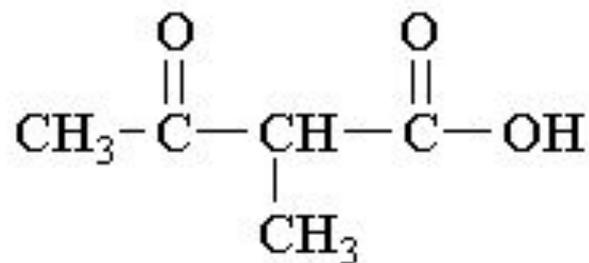
- Что является основным продуктом в следующей реакции?



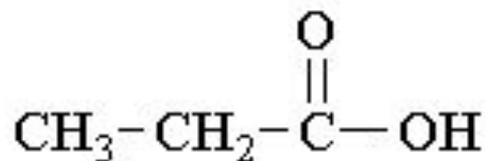
(a)



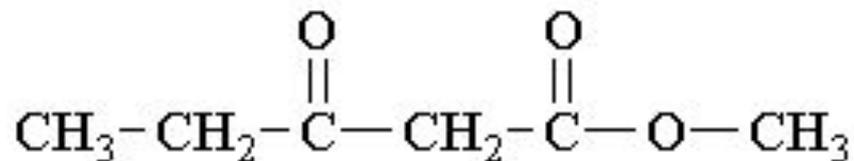
(b)



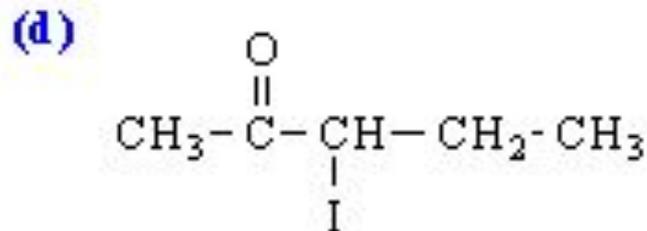
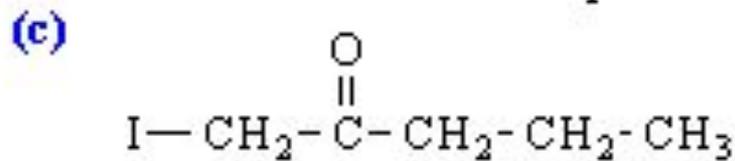
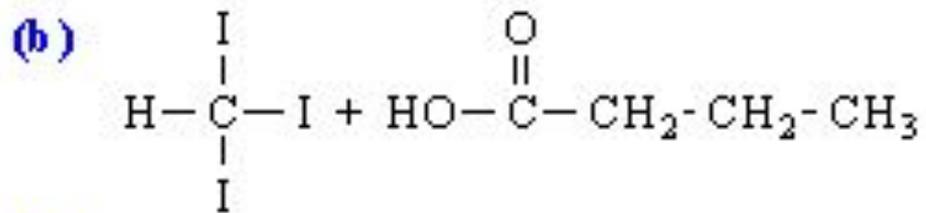
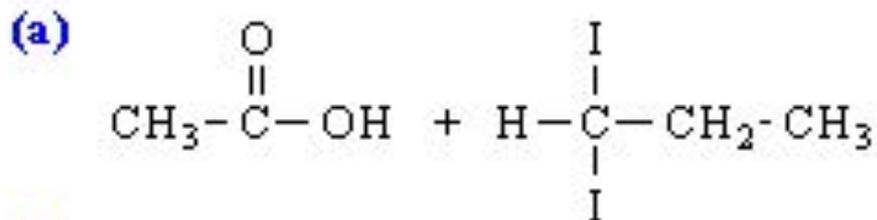
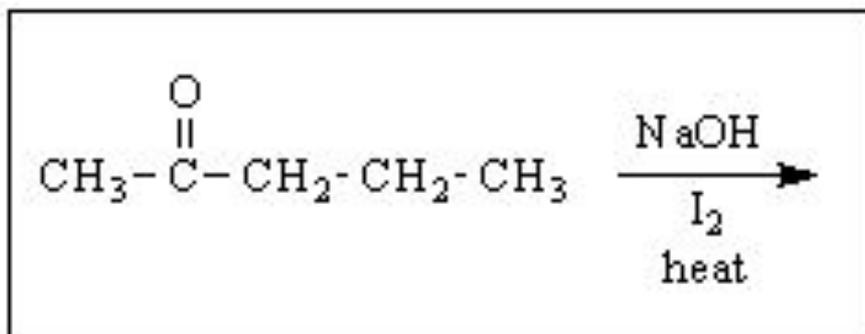
(c)



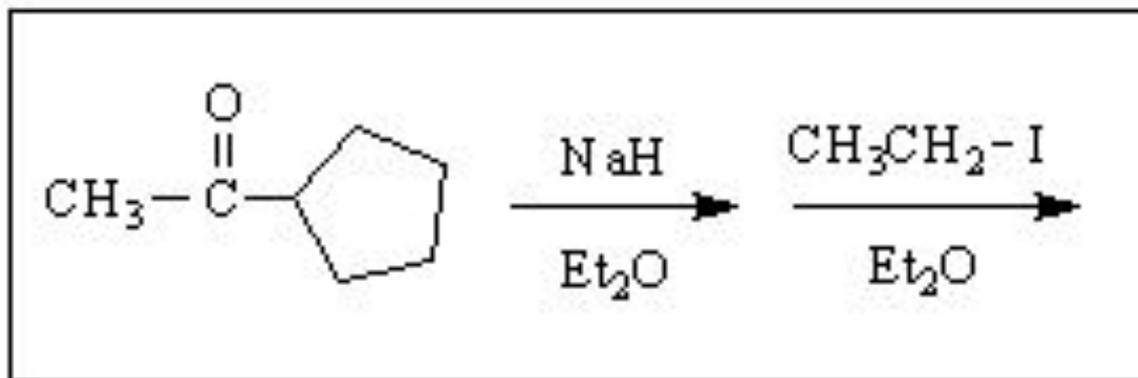
(d)



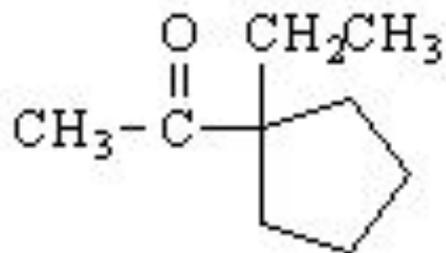
- Что является основным продуктом в реакции?



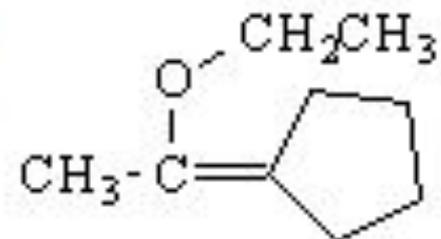
- Что является основным продуктом в реакции?



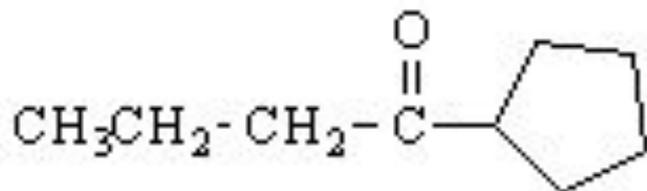
(a)



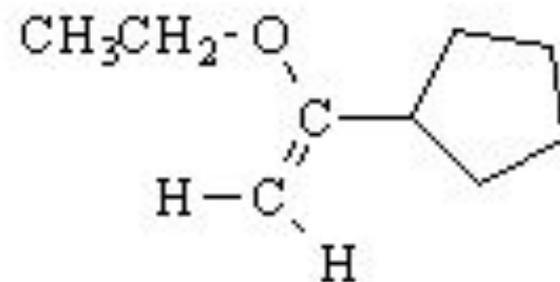
(b)



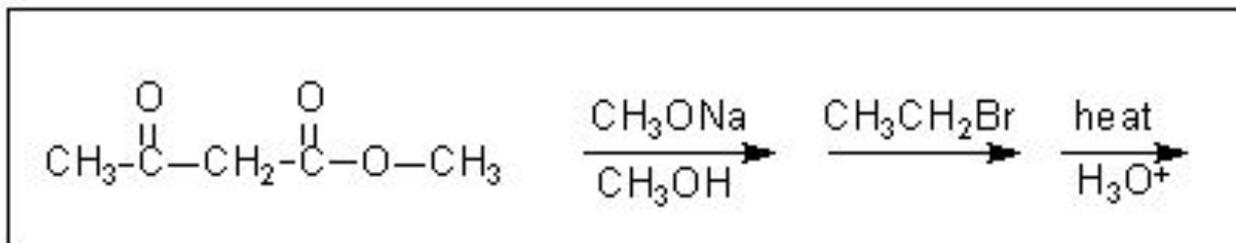
(c)



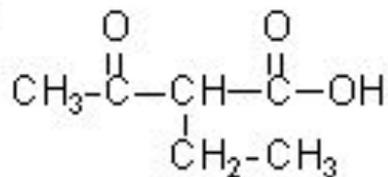
(d)



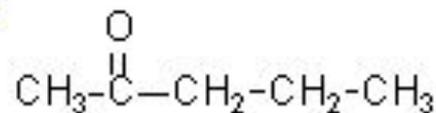
- Что является основным продуктом в реакции?



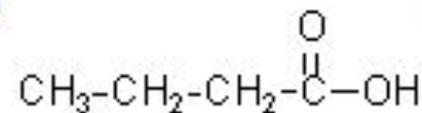
(a)



(b)



(c)



(d)

