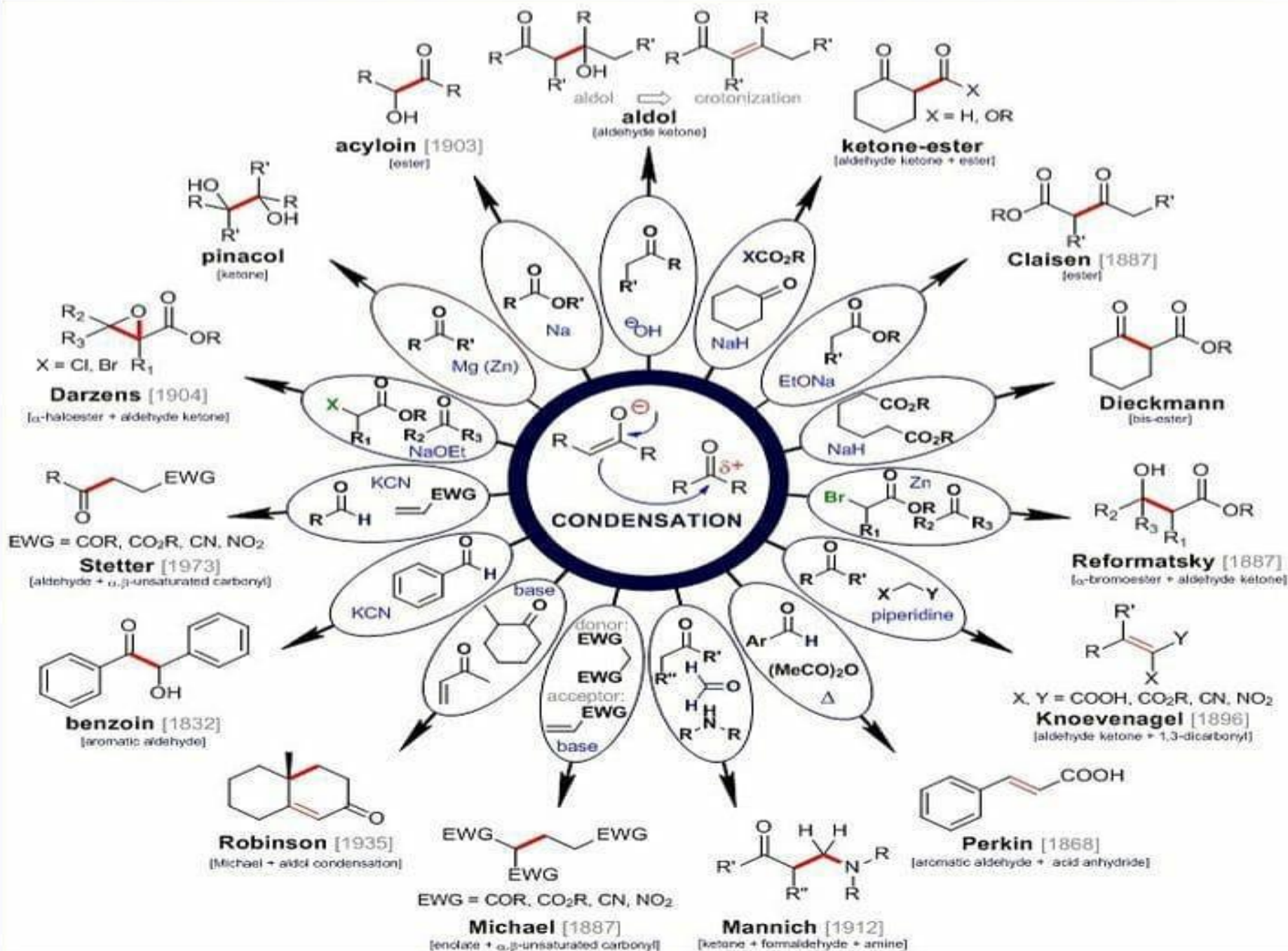
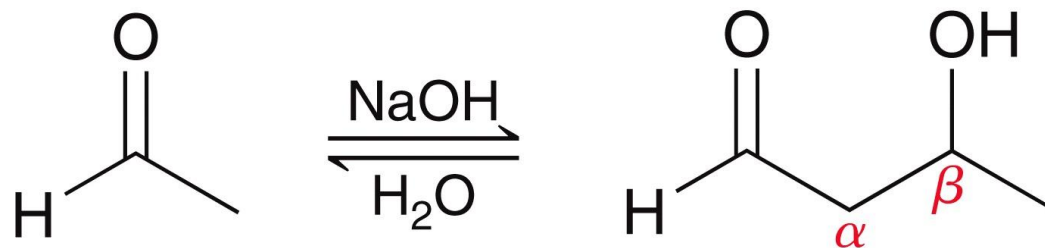


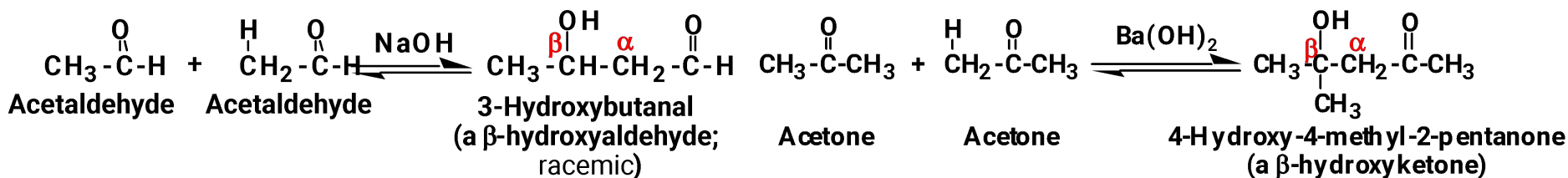


Альдольные реакции енолятов

- Когда альдегид (или кетон) обрабатывается гидроксидом или алкоксидом, то енолят и альдегид существуют в равновесии.
- Если енолят атакует альдегид (или кетон), образуются **альдо**ль.

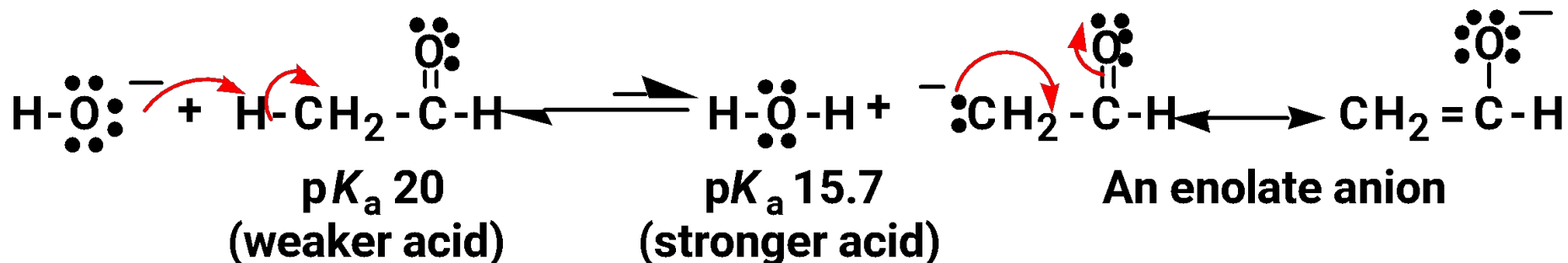


- Продукт содержит **аль**дегидную и **ОН**-группу.
- ОН группа располагается при β -углероде. Образуется **β -гидрокси альдегид** или **β -гидрокси кетон**.

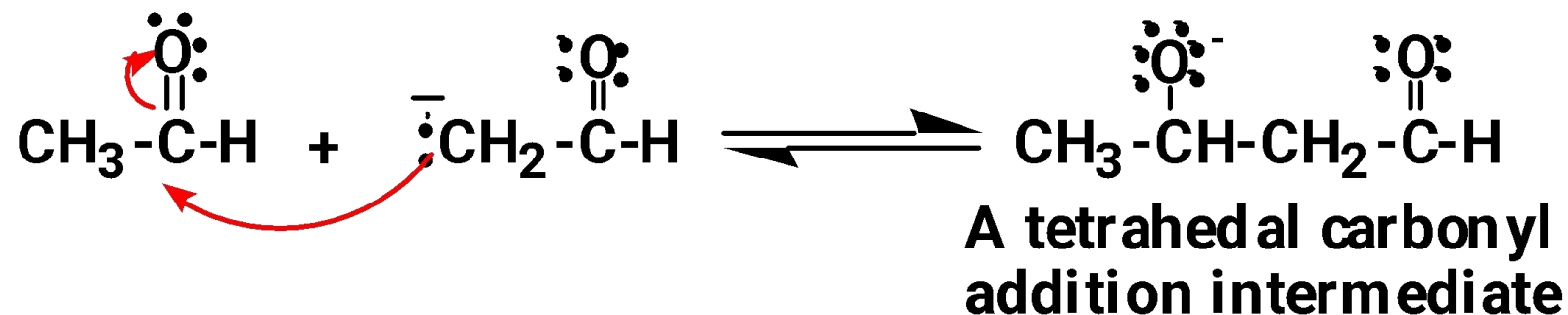


Механизм альдольной реакции

Этап 1: Образование енолята.



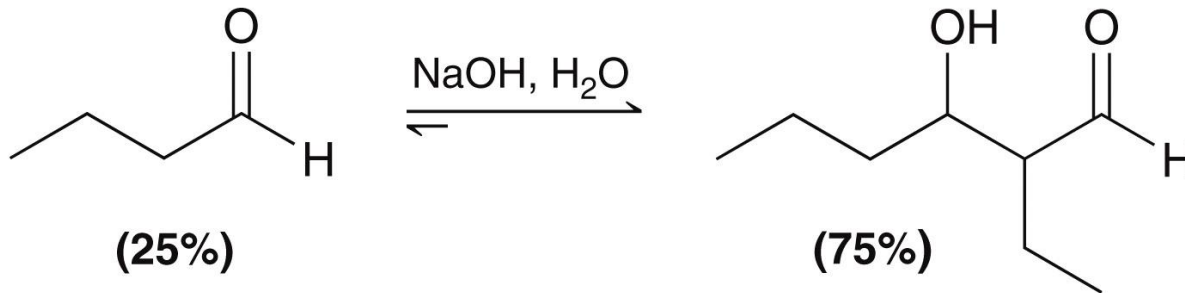
Этап 2: Присоединение к карбонильной группе с образованием тетраэдрического интермедиата.



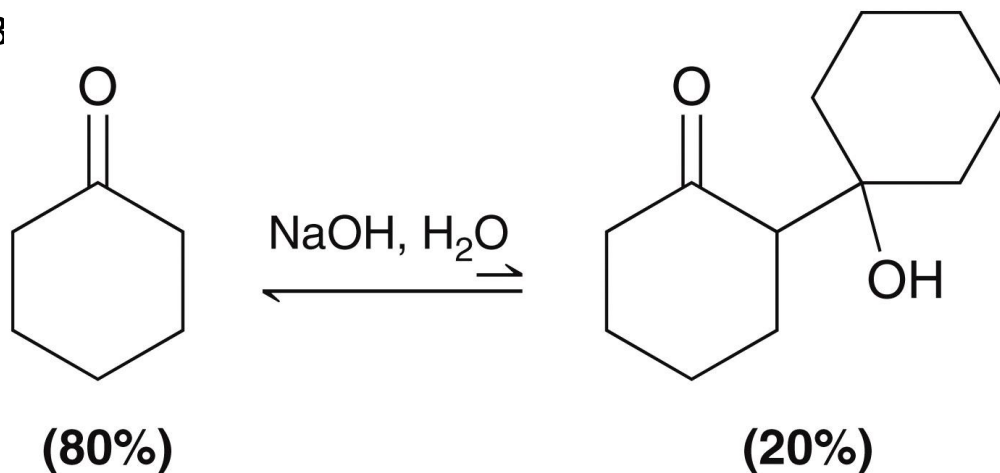
Этап 3: Перенос протона к O^- приводит к альдолю.

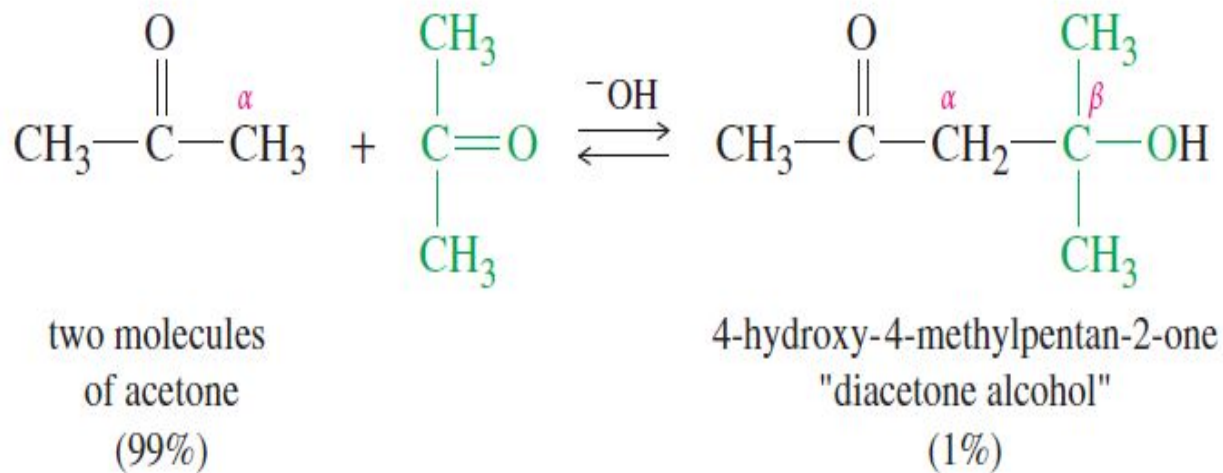
Альдольная реакция

- Эта реакция очень важна, поскольку образуется новая углерод-углеродная связь.
- Альдольная реакция это обратимый равновесный процесс.
- Обычно для альдегидов равновесие смещено в сторону продуктов.

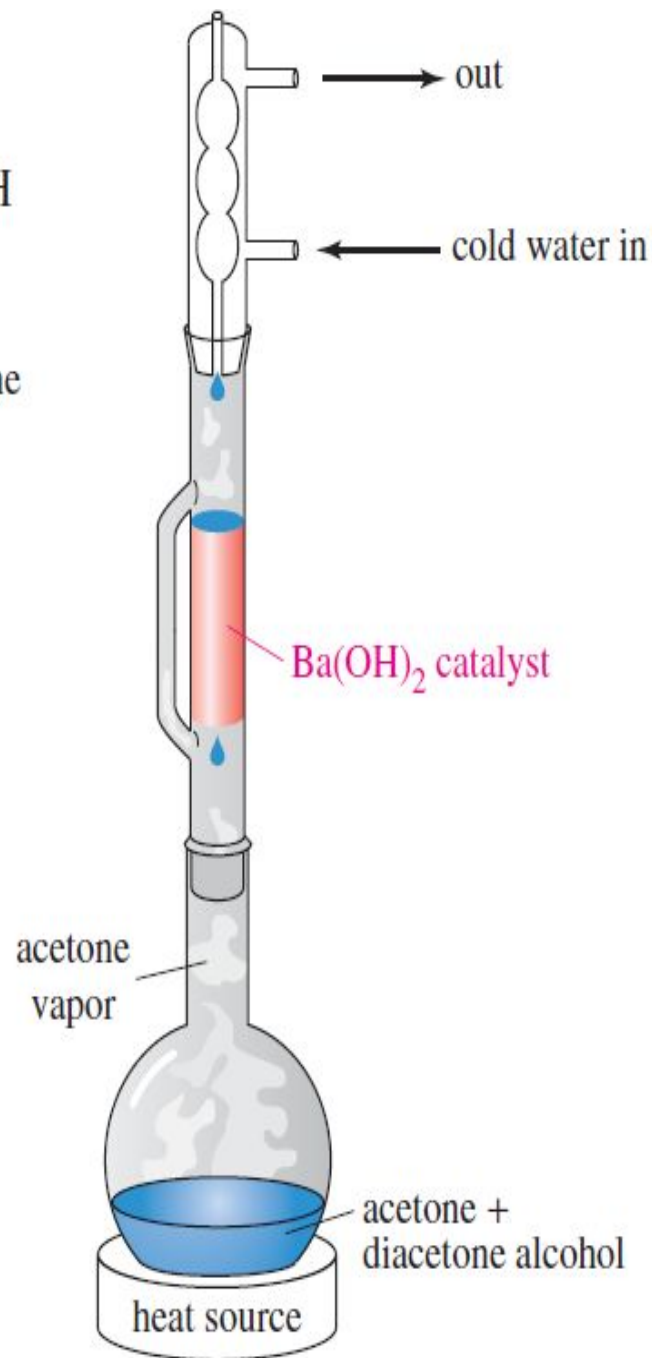


- Для кетонов равновесие смещено в сторону исходных веществ.



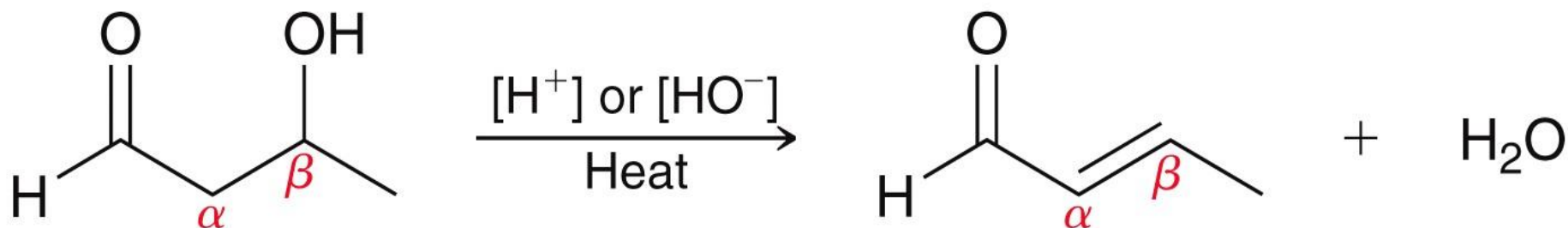


- Альдольная конденсация ацетона дает только 1% продукта при равновесии, поэтому надо использовать хитрость. Ацетон кипятят с обратным холодильником на основном катализаторе, таком как гидроксид бария. Нелетучий диацетоновый спирт не кипит, поэтому его концентрация постепенно увеличивается до тех пор, пока почти весь ацетон не превратится в диацетоновый спирт.



Альдольная конденсация

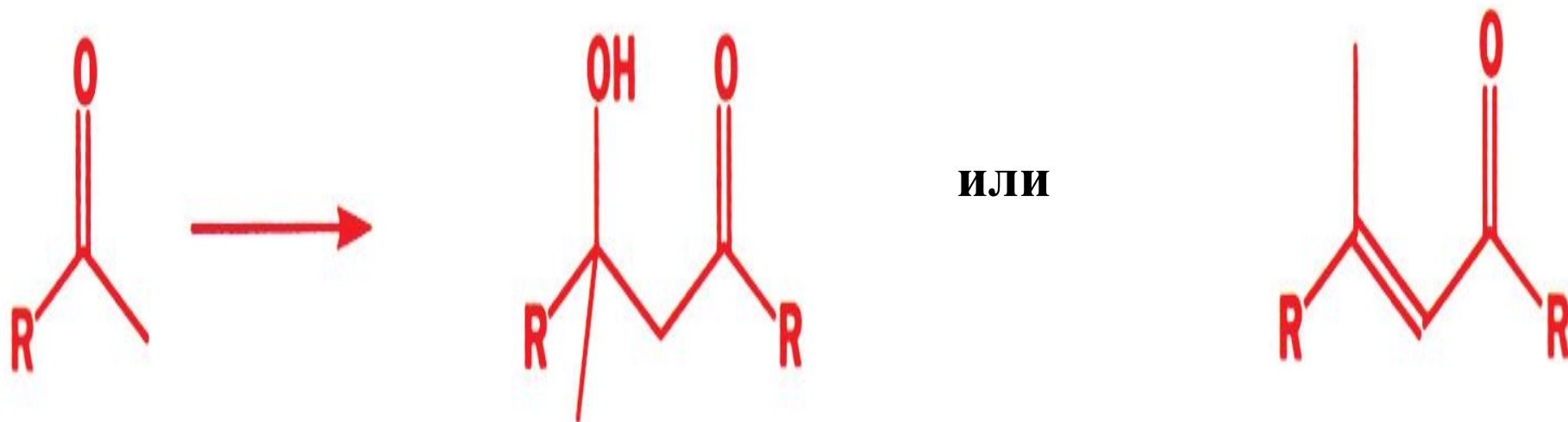
- Альдольные продукты очень легко дегидратируются до α,β -ненасыщенных альдегидов или кетонов.



- Дегидратация происходит **при нагреве** в основных или кислых условиях.
- Этот процесс носит название **конденсации**.
- Равновесие в реакции элиминирования обычно смещено в сторону продуктов.

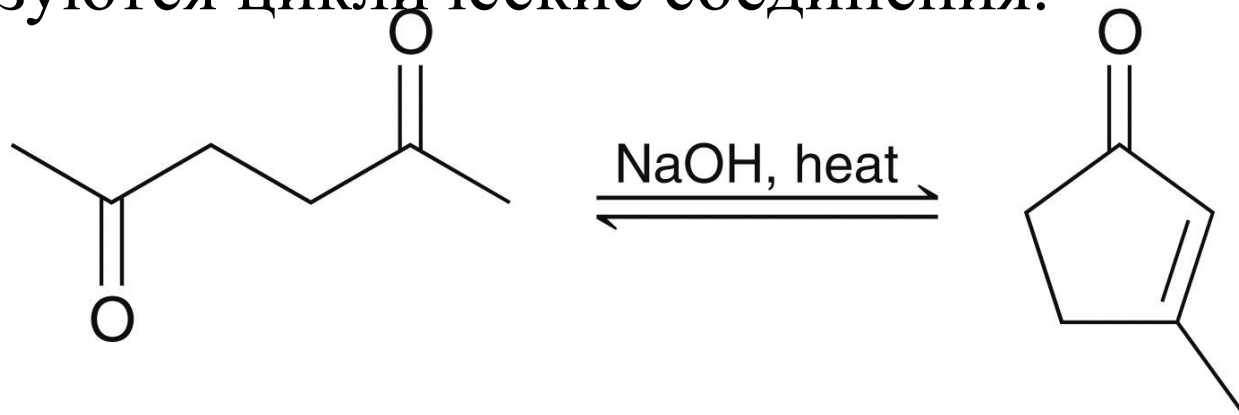
Альдольная конденсация

- Альдольная конденсация, катализируемая основанием, может приводить к образованию альдольного продукта либо дегидратированного енона или еналя по E1cB-механизму.
- Альдольная конденсация, катализируемая кислотой, может давать альдольный продукт, но обычно приводит к получению легитимированного енона или

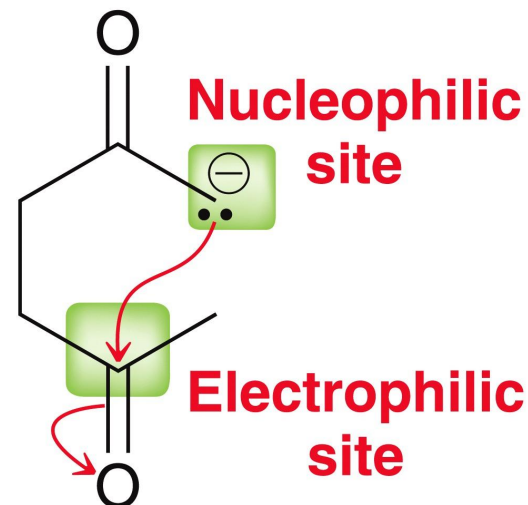


Альдольная конденсация

- При внутримолекулярной альдольной реакции образуются циклические соединения.

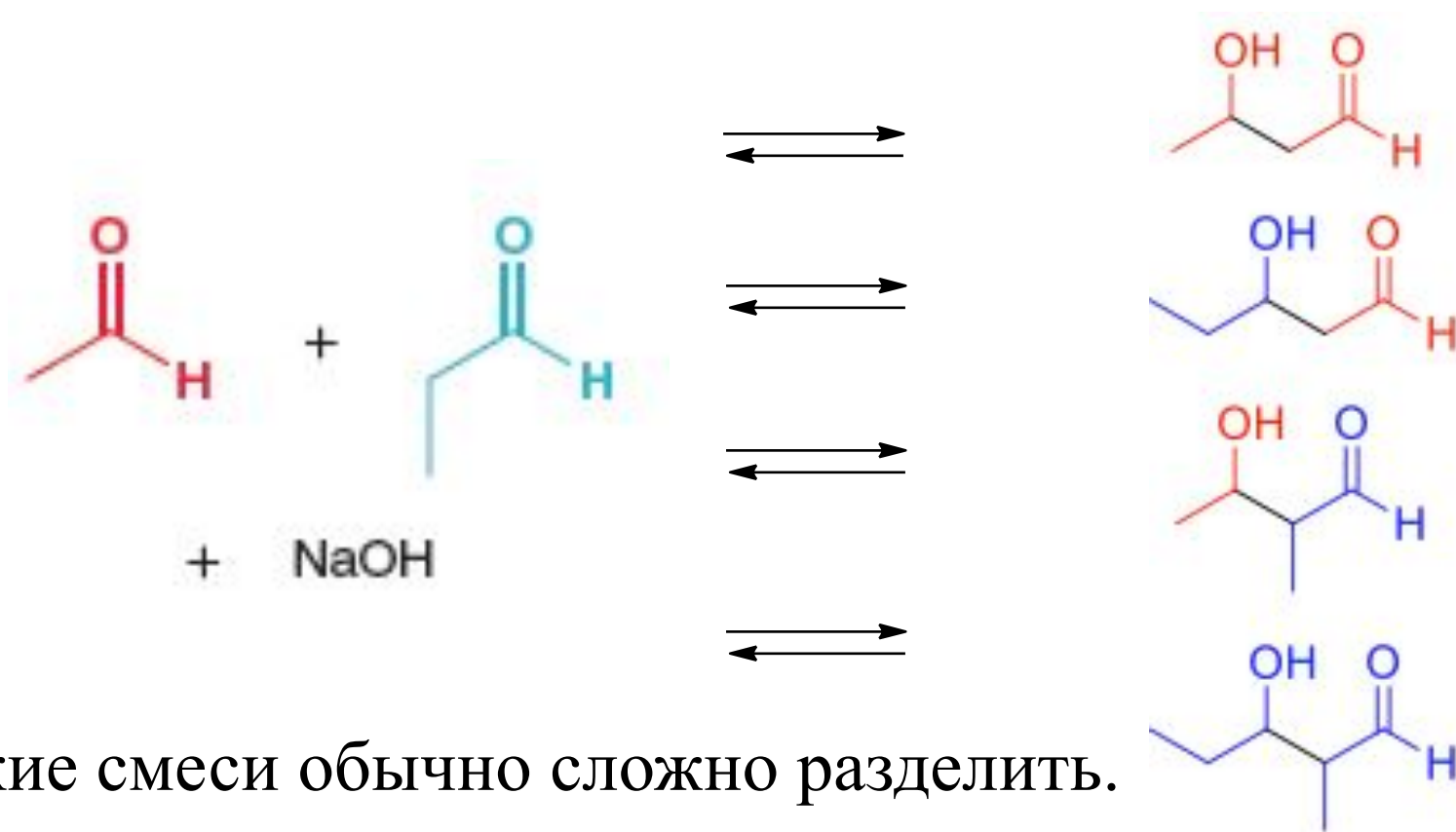


- Образуются преимущественно пяти и шестичленные кольца.



Кросс-альдольная конденсация

- Два разных карбонильных соединения могут вступать в кросс-(перекрестную) альдольную реакцию с образованием 4 возможных продуктов.

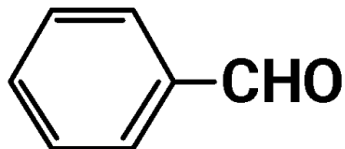


- Такие смеси обычно сложно разделить.

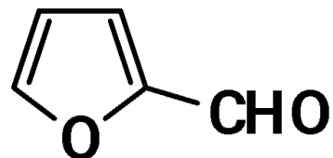
Кросс-альдольная конденсация



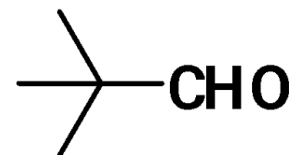
Formaldehyde



Benzaldehyde



Furfural

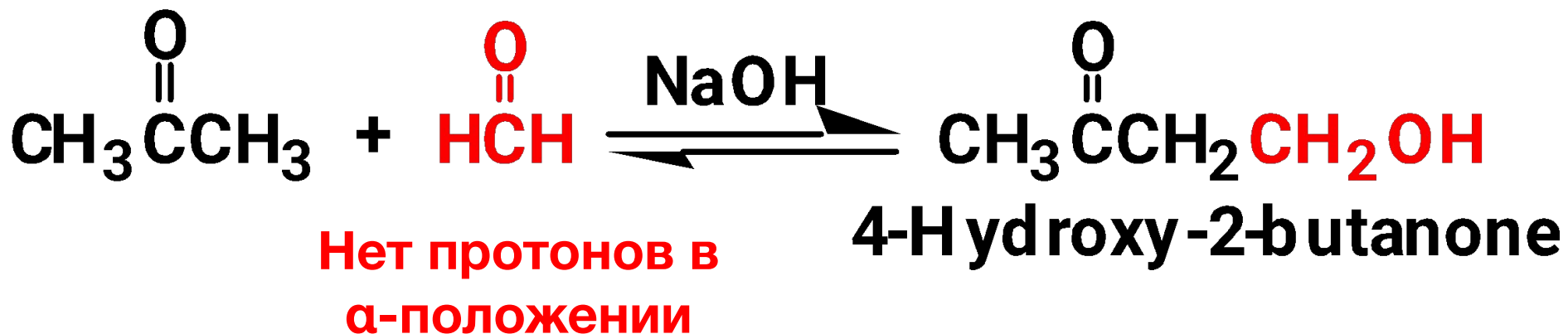


2,2-Dimethylpropanal

- Кросс-альдольная конденсация успешно протекает, если:
 - Один из реагентов не имеет **α-водородов** и, следовательно, не может образовывать енолят анион.
 - Один из реагентов имеет более кислые протоны, чем другой.
 - Один из реагентов альдегид с более реакционноспособной карбонильной группой.

Кросс-альдольная конденсация

- В кросс-альдольной реакции один тип молекул образует енолят, а второй тип не способен на это и вступает в реакцию в кетонной форме.



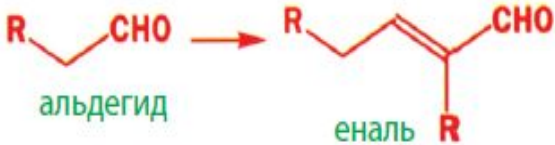
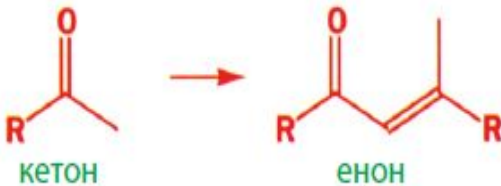
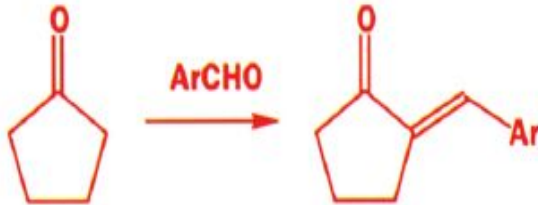
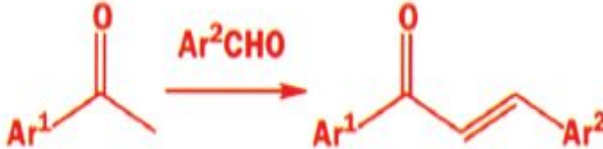
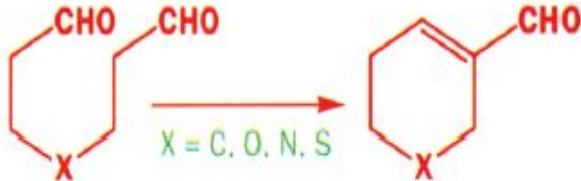
Кросс-альдольная конденсация

- В перекрестных конденсациях альдегидов и кетонов енолят выбирает более сильный электрофил, которым является альдегид.
- В других случаях баланс может сдвигаться в сторону самоконденсации.



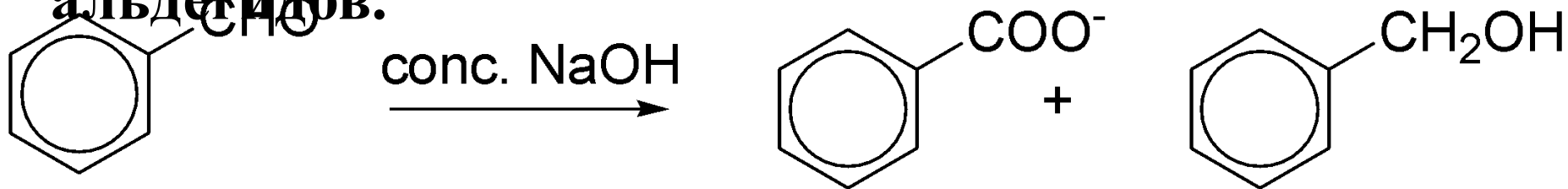
- Кетон сильно пространственно затруднен и сильно сопряжен. Он менее электрофилен, чем обычный кетон, а даже обычные кетоны менее реакционноспособны, чем альдегиды. Енолят может атаковать либо этот кетон, либо другую (неенолизованную) молекулу альдегида, но он всегда будет выбирать альдегид.

Типы альдольно-кратоновых конденсаций

Тип реакции	Типичные условия	Пример
Самоконденсация альдегидов	2 %-ный NaOH, водный этанол	
Самоконденсация кетонов	HCl, Al(OR) ₃ , NaOH или KOH	
Перекрестная конденсация енолизируемого кетона и неенолизируемого альдегида	NaOH, KOH, Na ₂ CO ₃ , HCl или H ₂ SO ₄	
Перекрестная конденсация арилметилкетона и неенолизируемого альдегида	Разбавленные HCl или NaOH	
Реакции циклизации	2 %-ный NaOH, водный этанол, или HCl, или H ₂ SO ₄	

Реакция Канницаро

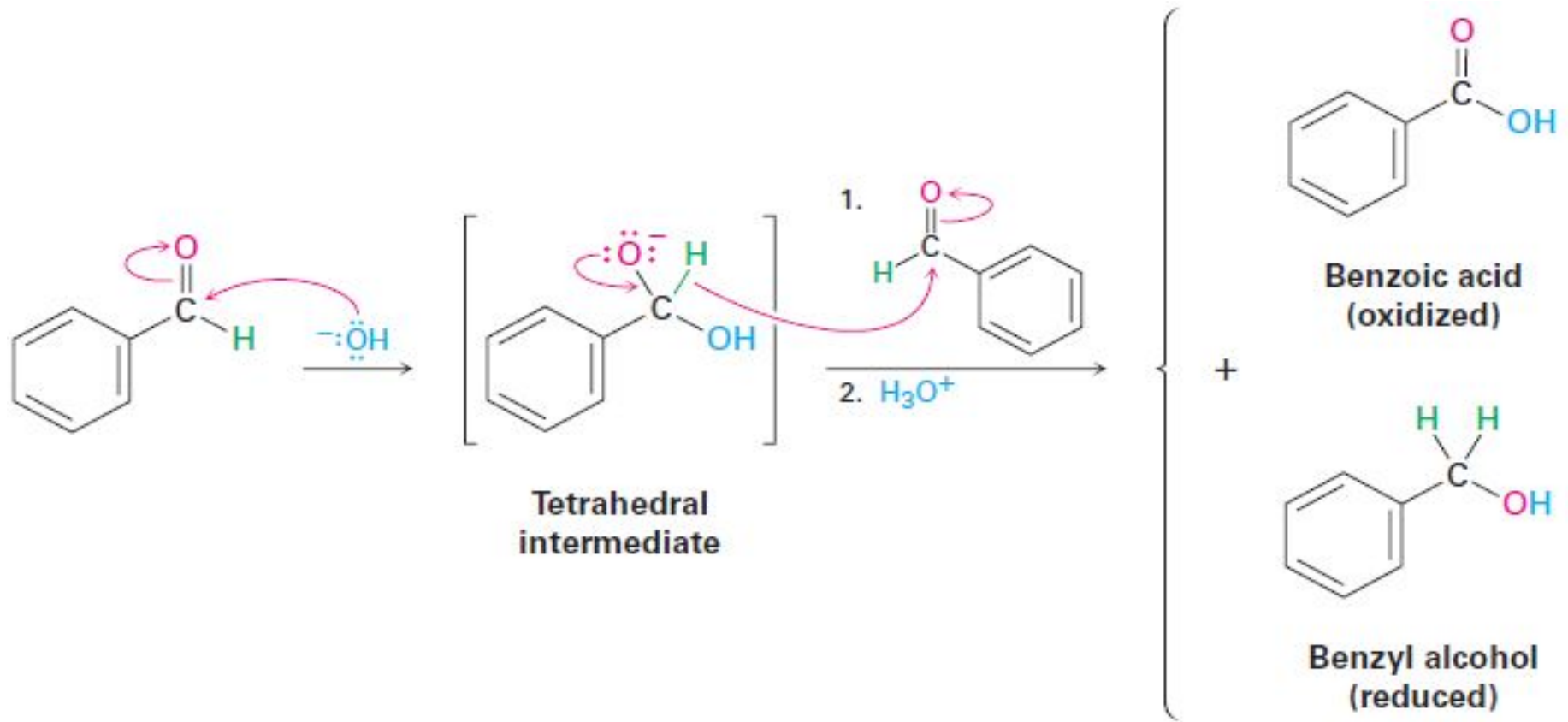
- Альдегиды без α -протонов при взаимодействии с концентрированным раствором основания вступают в реакцию Канницаро.
- Эта реакция протекает только для неенолизируемых альдегидов.



benzaldehyde

- Это реакция диспропорционирования. Продуктом окисления является карбоновая кислота, продуктом восстановления — спирт.

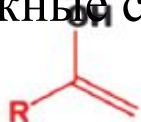
Реакция Канницаро



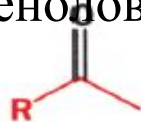
- Реакция Канницаро происходит путем нуклеофильного присоединения OH^- к альдегиду с образованием тетраэдрического промежуточного соединения, которое вытесняет гидрид-ион как уходящую группу и тем самым окисляется. Вторая молекула альдегида принимает ион гидрида на второй стадии нуклеофильного присоединения и тем самым

Контролируемые альдольно-кратоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

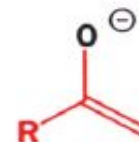
- Для селективного алкилирования енолятов лучше всего использовать синтетические эквиваленты енолов, полученные из карбонильных соединений. Этот подход наиболее плодотворен и для проведения направленной альдольной конденсации.
- Важные синтетические эквиваленты енолов:



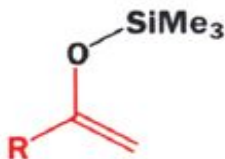
енол



карбонильное соединение

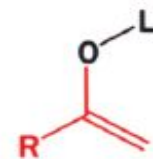


енолят-ион



силиловый эфир енола

Кислородные производные

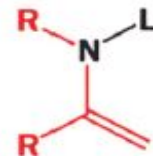


литиевый енолят

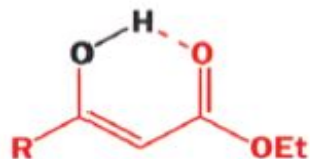


енамин

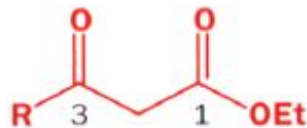
Азотные производные



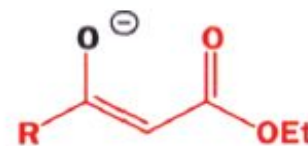
аза-енолят



енол



1,3-дикарбонильное соединение



енолят-анион

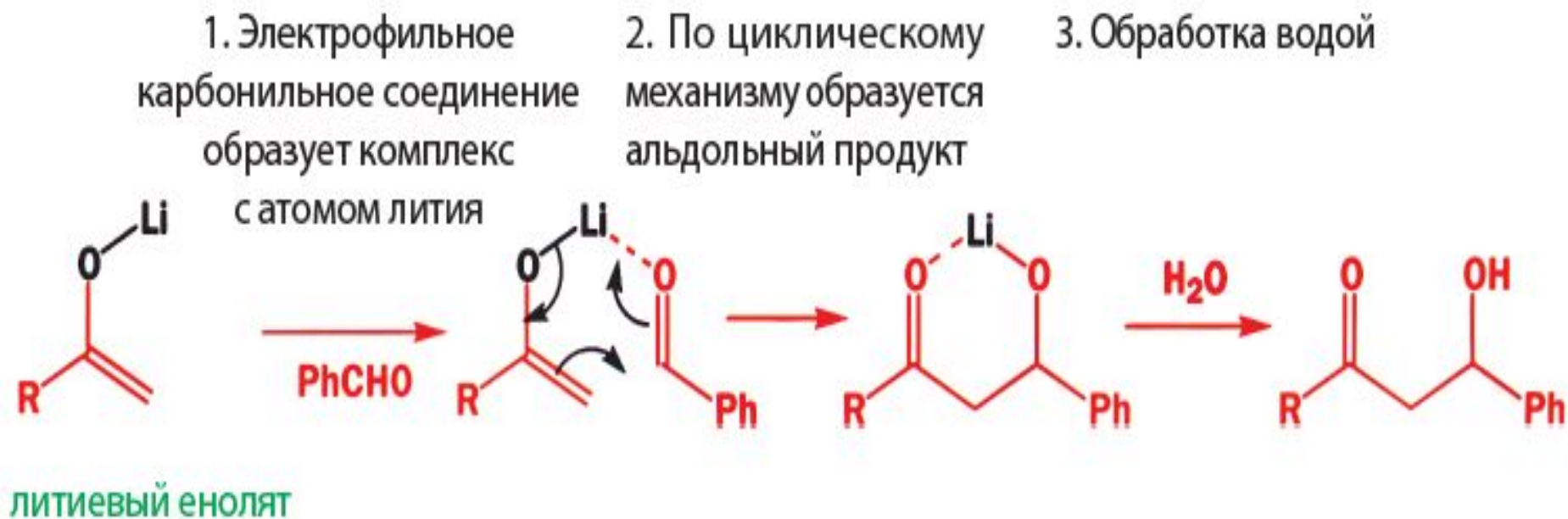
Контролируемые альдольно-кетоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- **Синтетические эквиваленты енолов** обладают реакционной способностью енолов или енолятов, но являются достаточно устойчивыми для того, чтобы их можно было получить с высоким выходом из карбонильных соединений без протекания альдольной конденсации.
- Силиловые эфиры енолов наиболее похожи на енолы: они не являются основаниями и не очень реакционноспособны. Литиевые еноляты более похожи на енолят-анионы: они основны и реакционноспособны.
- Каждый тип соединений используется в разных обстоятельствах.
- **Литиевые еноляты в альдольных конденсациях**
- Еноляты лития обычно получают при низкой температуре в ТГФ с использованием пространственно затрудненного амида лития (часто LDA) в качестве основания. Они устойчивы в этих условиях.



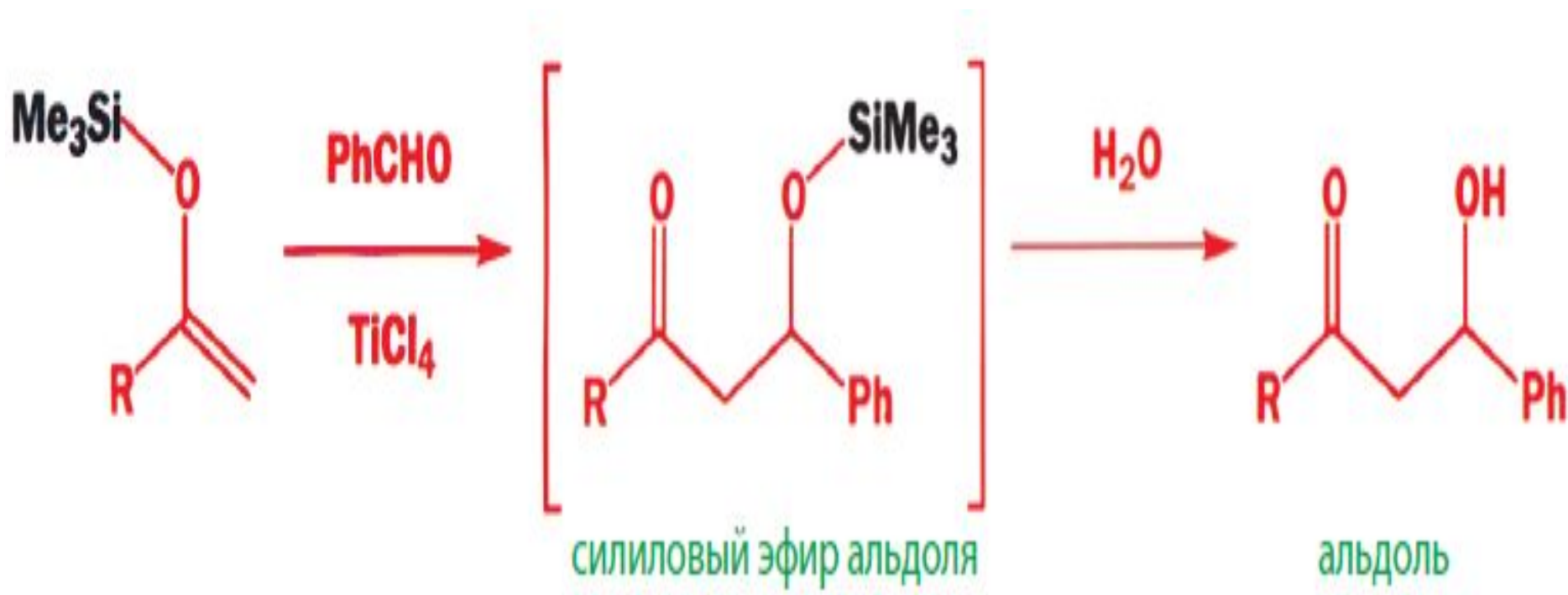
Контролируемые альдольно-кетоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- После образования литиевого еноля добавляют другое карбонильное соединение, которое образует комплекс с тем же атомом лития.
- Сама альдольная стадия теперь становится очень выгодной внутримолекулярной реакцией с шестичленным переходным состоянием. Продуктом реакции обычно является литиевый алколят альдоля, который при выделении образует альдоль.
- Эта реакция протекает хорошо, даже если электрофильным компонентом является способный к енолизации альдегид.



Контролируемые альдольно-кратоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- Силиловые эфиры енолов в альдольных конденсациях
- Они намного менее реакционноспособны, чем литиевые еноляты. Как и в случае алкилирования, чтобы осуществить альдольную реакцию, необходим катализ кислотами Льюиса, например TiCl_4 .



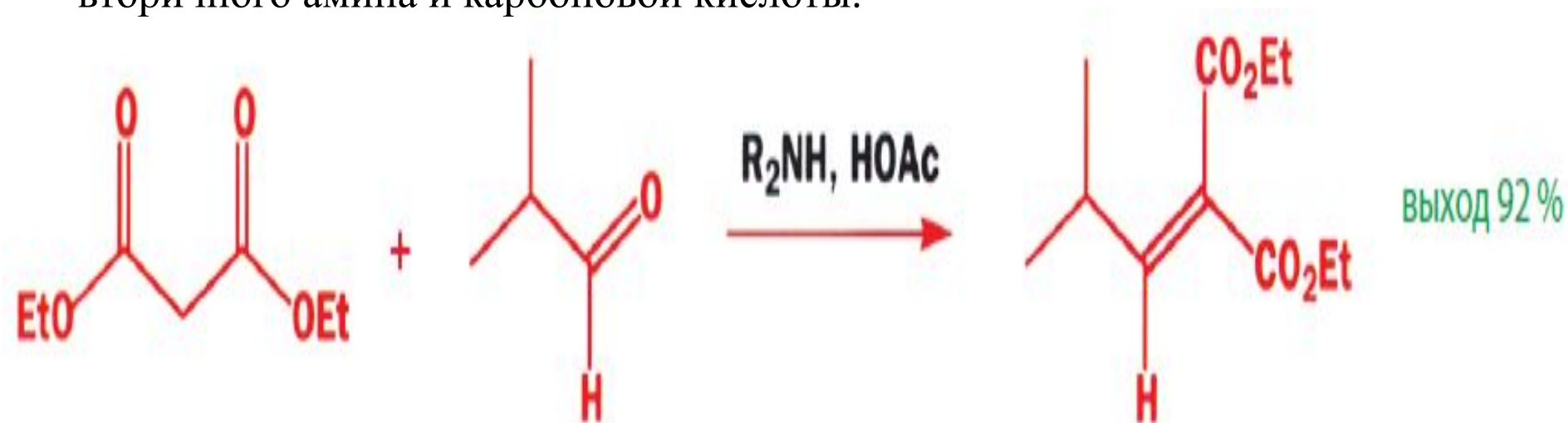
Контролируемые альдольно-кратоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- 1,3-дикарбонильные соединения в альдольных конденсациях
- Эти старейшие из известных синтетических эквивалентов енолов все еще широко используются, поскольку не требуют специальных условий проведения реакции – ни низкой температуры, ни строго безводных растворителей. Два наиболее важных из них – производные малонового эфира и этилацетоацетата.



Контролируемые альдольно-кратоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- Если хотим провести перекрестную альдольную конденсацию, то просто добавляем второе, электрофильное карбонильное соединение, например альдегид, и слабую кислоту или основание. Часто используется смесь вторичного амина и карбоновой кислоты.



- Енолят-ион дикарбонильного соединения образуется под действием амина, а карбоновая кислота делает раствор буферным, нейтрализуя продукт и предотвращая енолизацию альдегида. Амин ($pK_aH \sim 10$) – достаточно сильное основание, поэтому енолят 1,3-дикарбонильного соединения ($pK_a \sim 13$) образуется в значительной концентрации, но его основность не достаточна для енолизации альдегида ($pK_a \sim 20$).

Контролируемые альдольно-кратоновые конденсации с использованием синтетических эквивалентов енолов

- **Реакция Кнёвенагеля** – реакция конденсации альдегидов или кетонов с соединениями, содержащими активные метиленовые группы. Продукт обычно – α,β -ненасыщенное соединение с электроноакцепторной группой (карбонильная, циано, нитро).

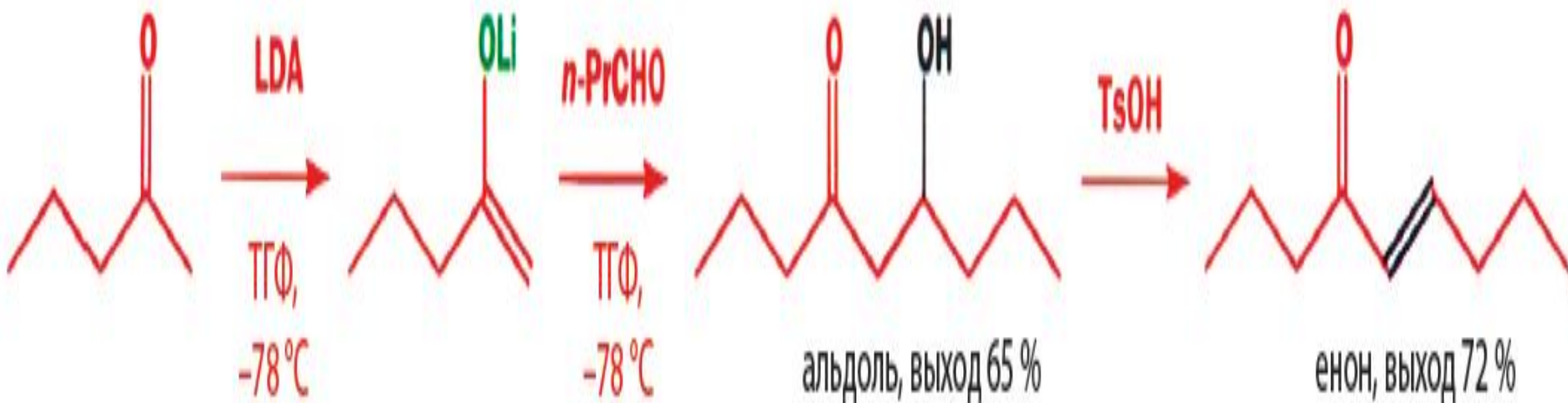


Для перекрестных альдольно-критоновых конденсаций в случае использования альдегида как енольного компонента применяют

- Альдегиды енолизуются очень легко, но так же легко и самоконденсируются. Литиевые еноляты альдегидов нельзя получить в чистом виде, поскольку самоконденсация протекает даже при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ так же быстро, как и енолизация под действием LDA.
- Намного предпочтительнее использовать силиловые эфиры енолов. Их легко получить из литиевых енолятов. В качестве основания обычно используют амин.

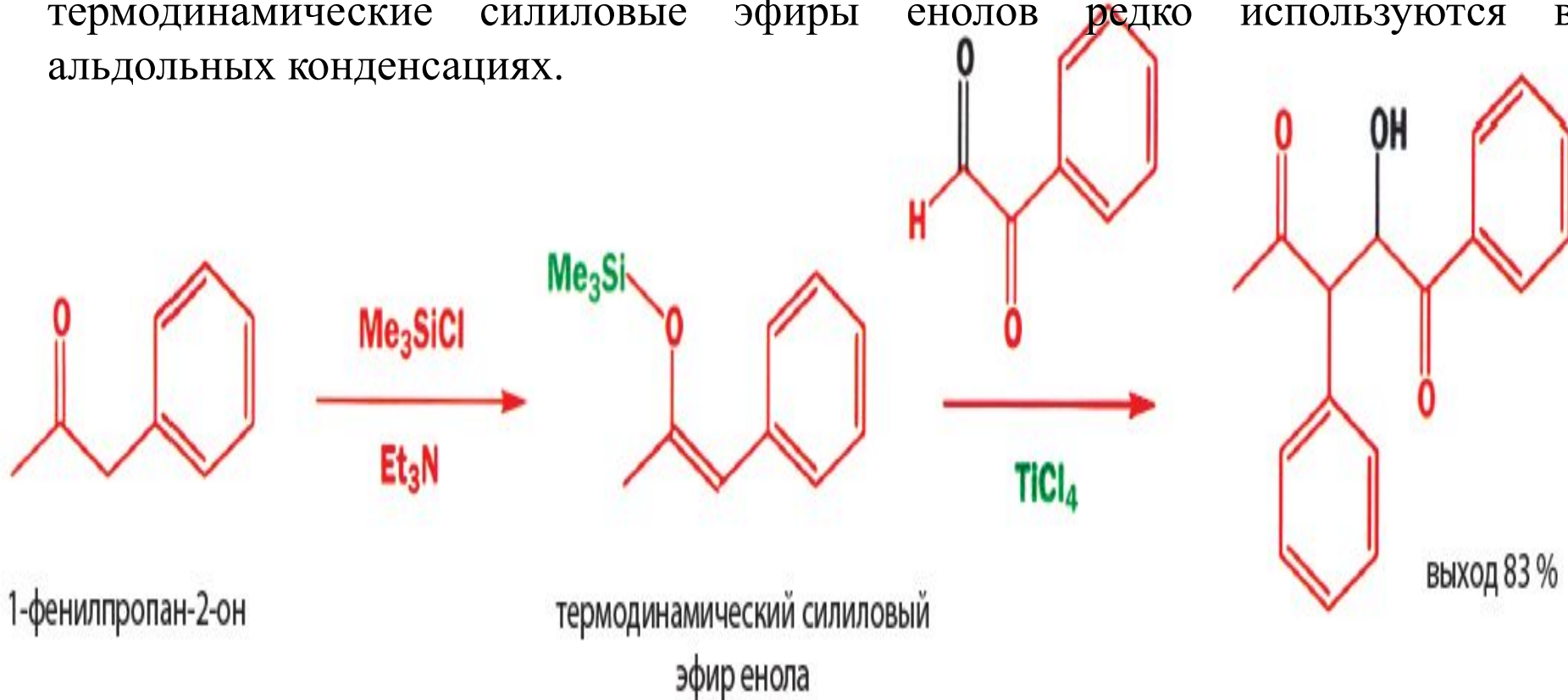
Для перекрестных альдольно-кетоновых конденсаций в случае использования кетона как енольного компонента применяют

- Енолизация кетонов, за исключением симметричных кетонов, составляет отдельную проблему. В этом случае необходимо не только предотвратить самоконденсацию (хотя она является меньшей проблемой, чем в случае альдегидов), но необходимо также контролировать, с какой стороны карбонильной группы будет енолизироваться кетон.
- Получение наименее замещенных эквивалентов енолятов - кинетические еноляты**
- Обработка метилкетонов LDA обычно приводит к единственному литиевому еноляту с двойной связью со стороны метильной группы. Этот енолят образуется быстрее. Эти кинетические литиевые еноляты устойчивы в ТГФ



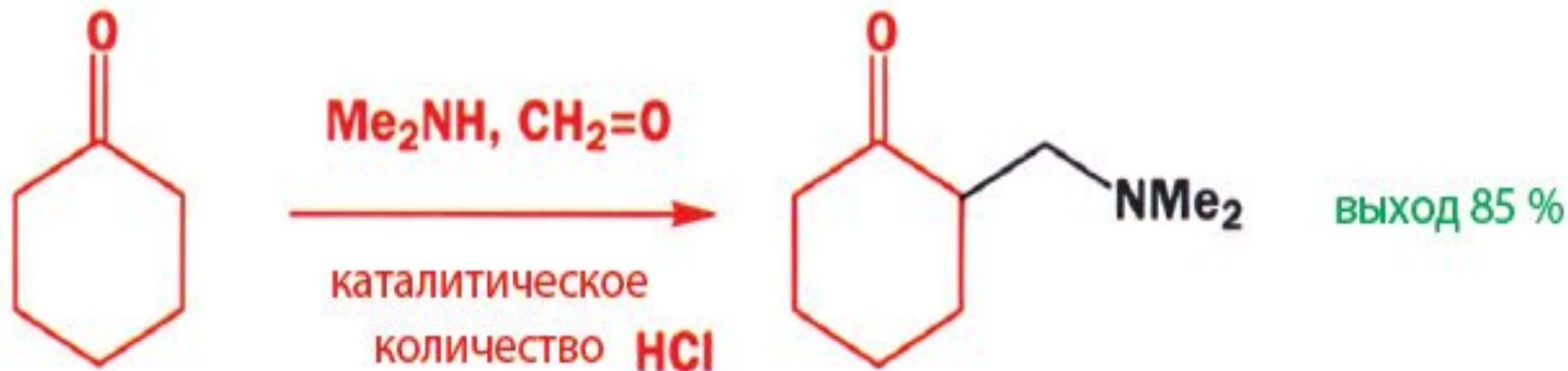
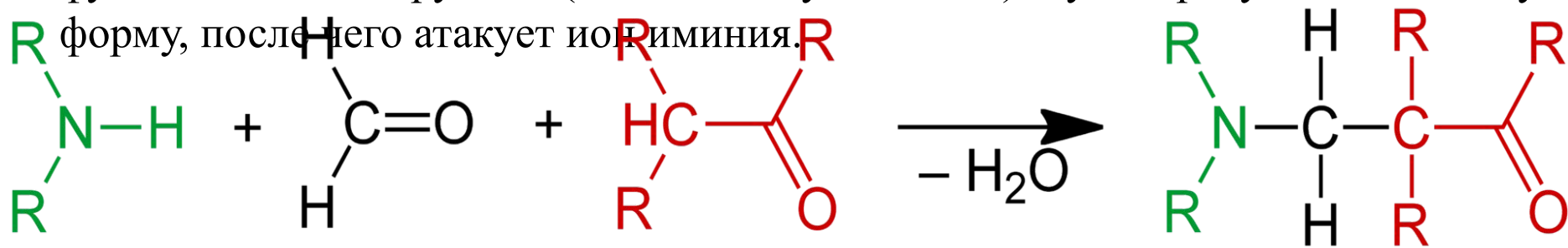
Для перекрестных альдольно-кетоновых конденсаций в случае использования кетона как енольного компонента применяют

- Получение более замещенных эквивалентов енолятов – термодинамические еноляты
- силиловые эфиры енолов по наиболее замещенному положению кетона можно получить обработкой кетона Me_3SiCl в присутствии слабого основания. Эти термодинамические силиловые эфиры енолов редко используются в альдольных конденсациях.



Реакция Манниха

- Трехкомпонентная реакция, которая включает аминоалкилирование кислого протона рядом с карбонильной функциональной группой формальдегидом и первичным или вторичным амином или аммиаком. Конечный продукт представляет собой β -аминокарбонильное соединение, также известное как **основание Манниха**. Механизм реакции Манниха начинается с образования иона иминия из амина и формальдегида. Соединение с карбонильной функциональной группой (в данном случае кетон) таутомеризуется в енольную форму, после чего атакует ион иминия.



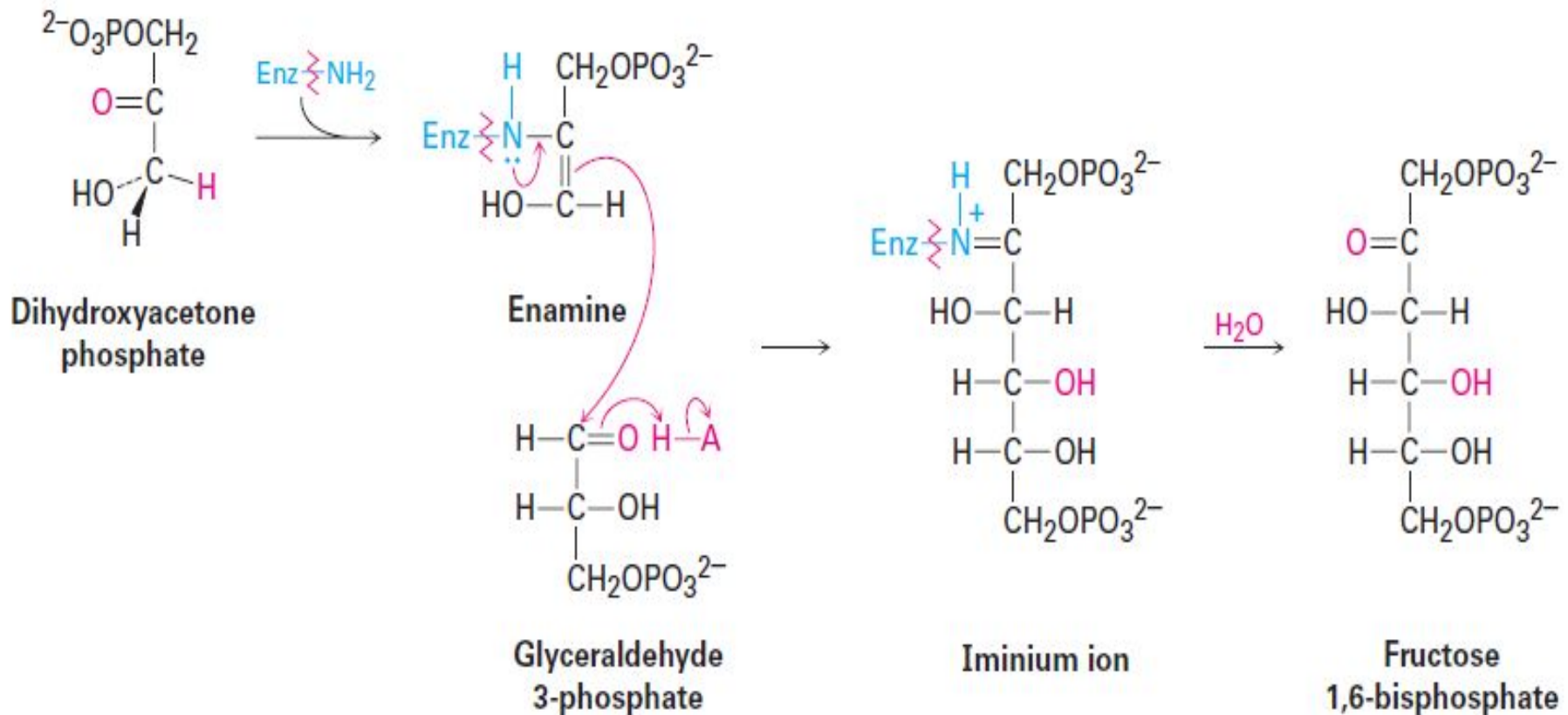
Равновесные и направленные альдольные конденсации

- **Равновесные реакции:** при использовании равновесных методов карбонильное соединение (соединения) обрабатывают сильными, обычно водными или спиртовыми, растворами кислот или оснований, и дают возможность осуществляться равновесию всех возможных енолов и енолятов. Протекание реакции по предпочтительному направлению обеспечивается или возможностью образования единственного продукта (благодаря симметрии или блокированию α -положений), или термодинамическими факторами (например, образованием устойчивых сопряженных енонов).
- **Направленные конденсации:** один компонент сначала превращают в синтетический эквивалент енола и только после этого добавляют электрофильный компонент.

Биологические альдольные реакции

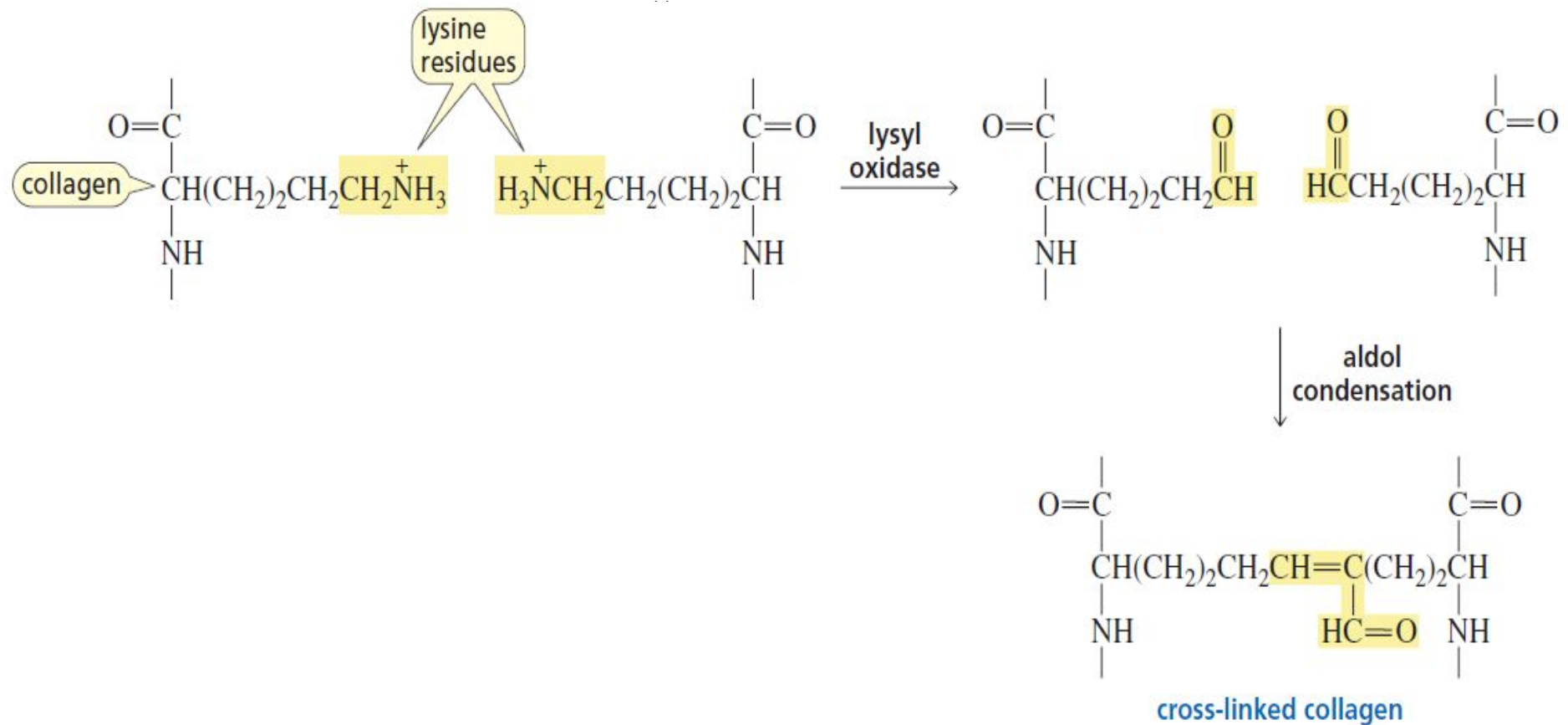
- Одной из стадий биосинтеза глюкозы является альдольная реакция. Фермент альдолаза катализирует перекрестное альдольное присоединение между дигидроксиацетонфосфатом и глицеральдегид-3-фосфатом. Продуктом является фруктозо-1,6-бисфосфат, который впоследствии превращается в глюкозу.

Type I aldolase



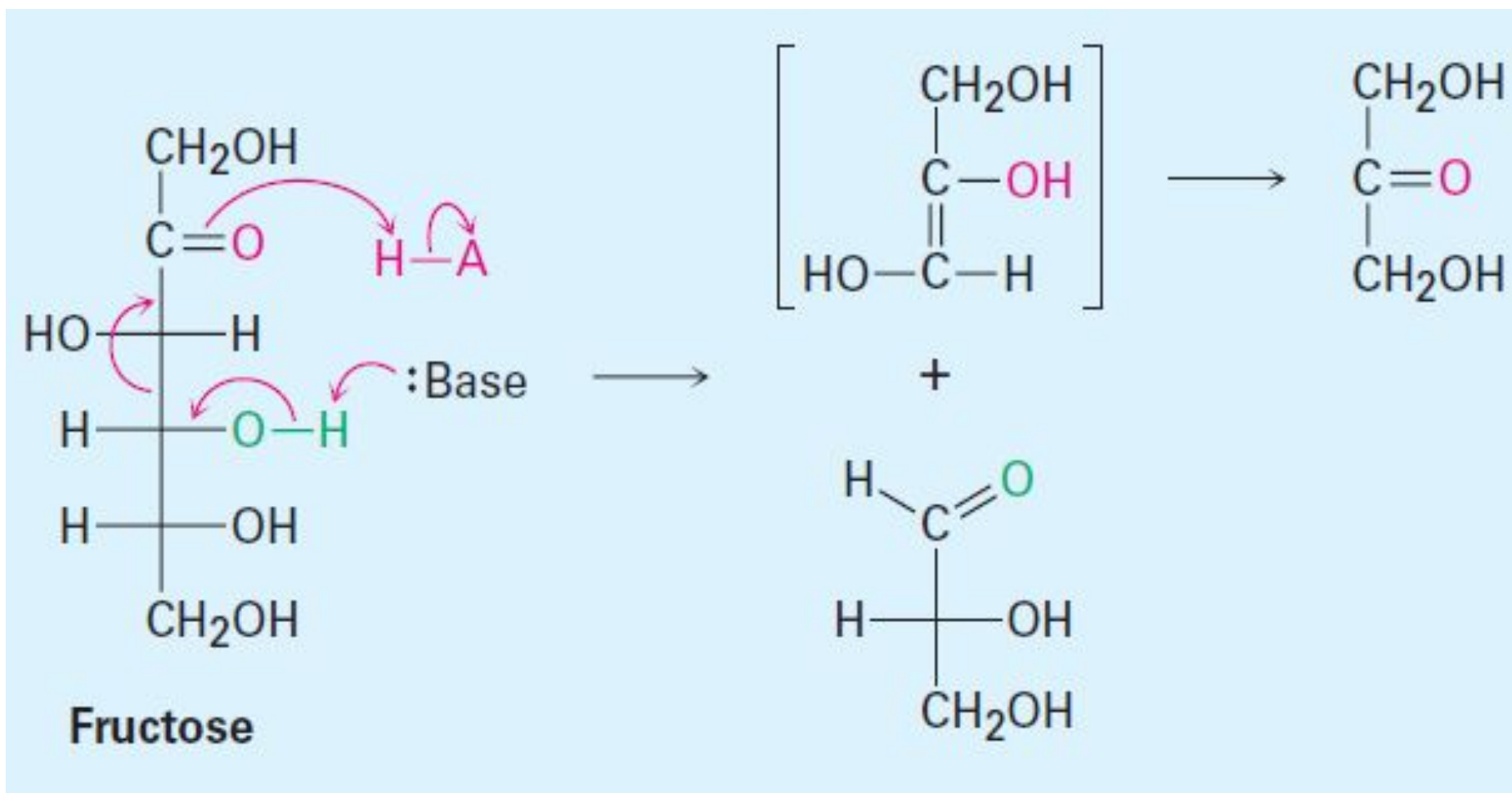
Биологические альдольные реакции

- Коллаген является наиболее распространенным белком у млекопитающих, составляющим около четверти общего белка. Это основной волокнистый компонент костей, зубов, кожи, хрящей и сухожилий. По мере старения животных отдельные молекулы коллагена становятся сшитыми, поэтому мясо старых животных более жесткое, чем мясо молодых. Сшивание коллагена

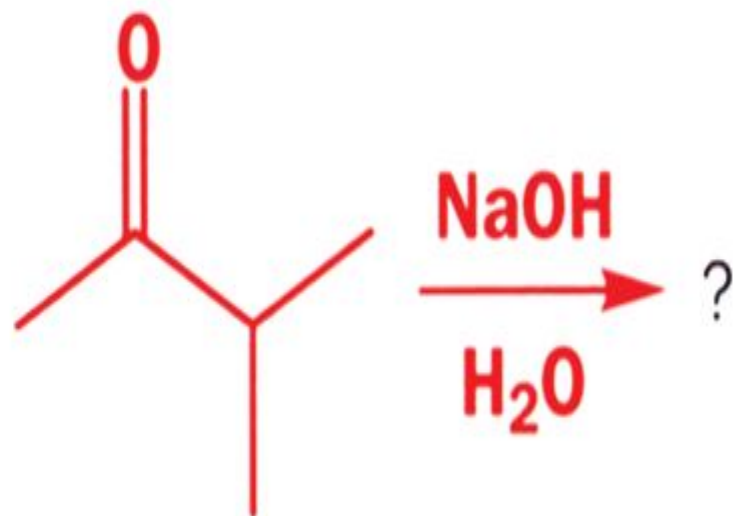
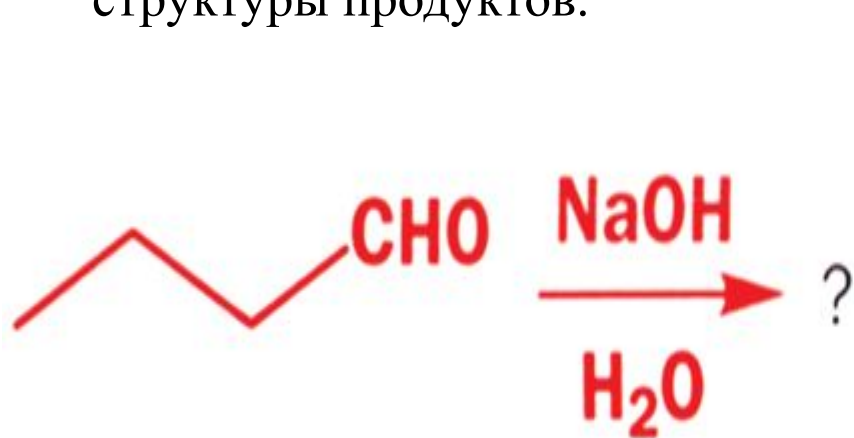


Биологические альдольные реакции

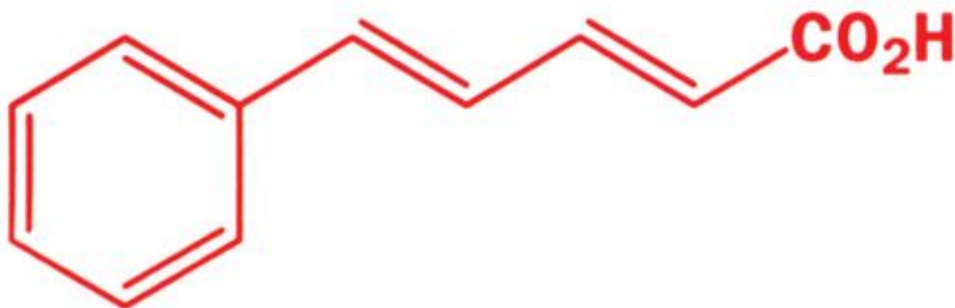
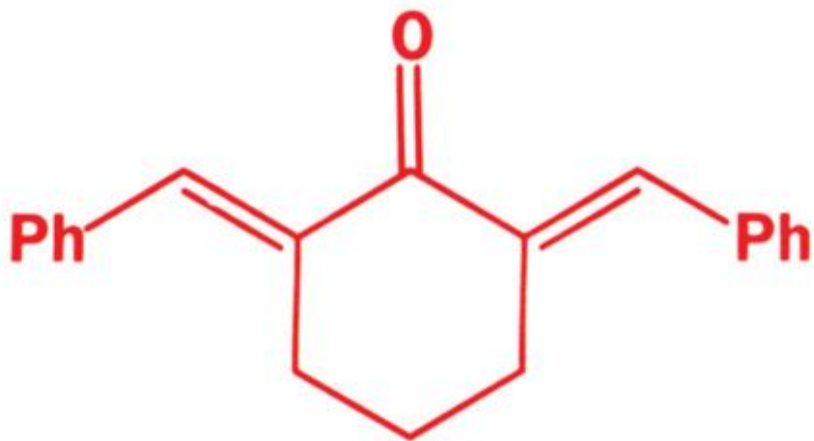
- В гликолизе фруктоза (β -гидроксикетон), расщепляется ретро-альдольной реакцией на две молекулы с тремя атомами углерода — один кетон и один альдегид.



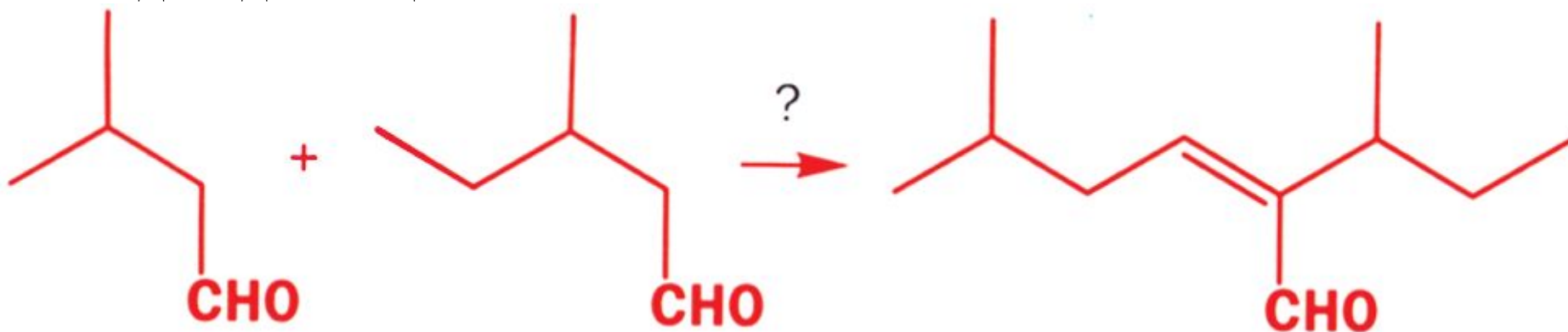
- Вещества вступают в реакции самоконденсации в водном растворе NaOH с образованием ненасыщенных карбонильных соединений. Нарисуйте структуры продуктов.



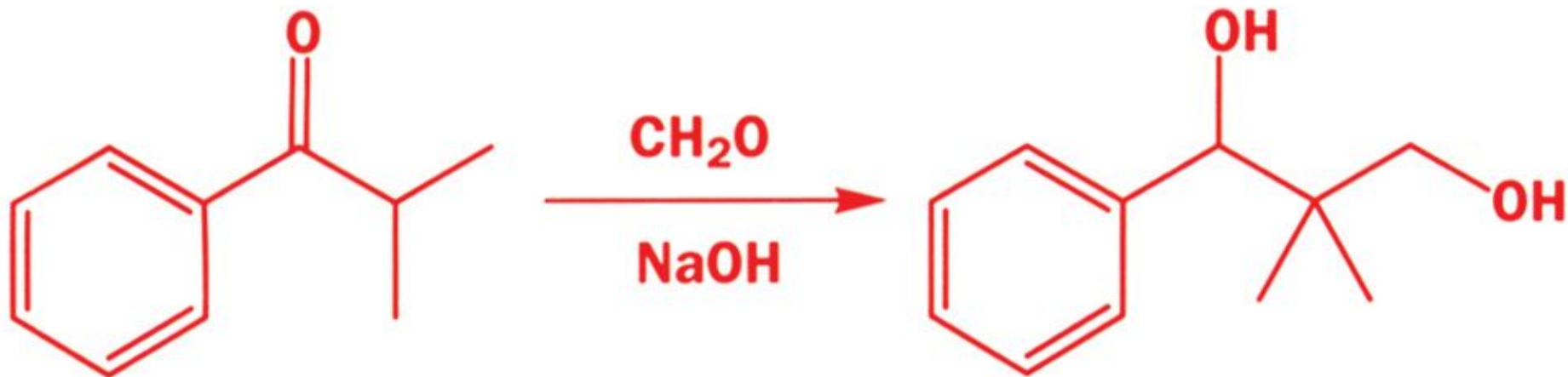
- Нарисуйте способ синтеза веществ:



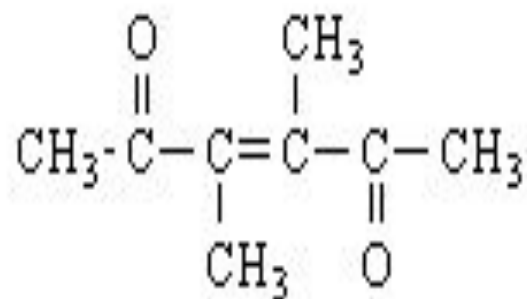
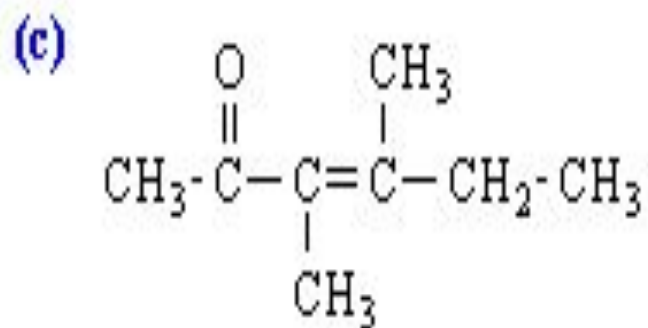
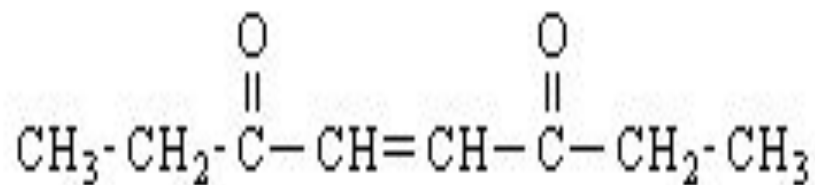
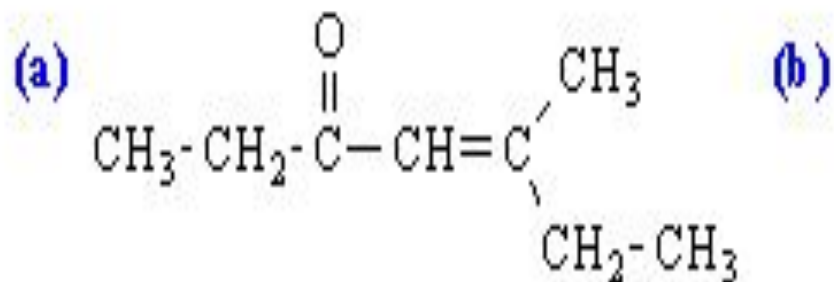
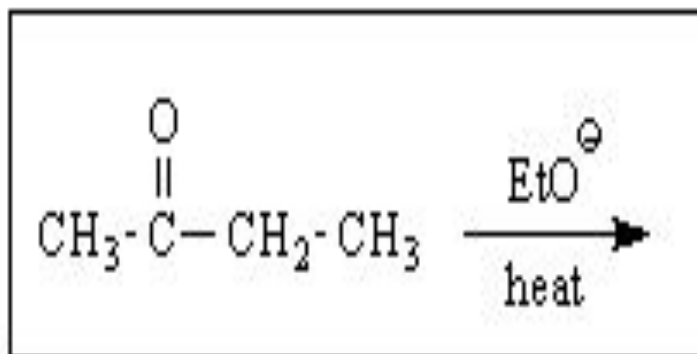
- Используйте силиловый эфир енола для получения продукта. Нарисуйте продукты, получающиеся при смешивании этих альдегидов в щелочи:



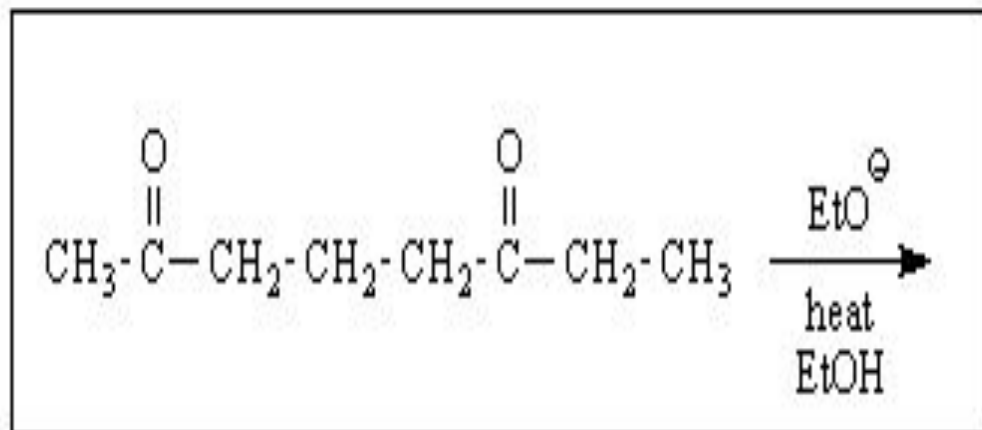
- Предположите механизм реакции. В каких условиях можно провести альдольную реакцию между реагентами?



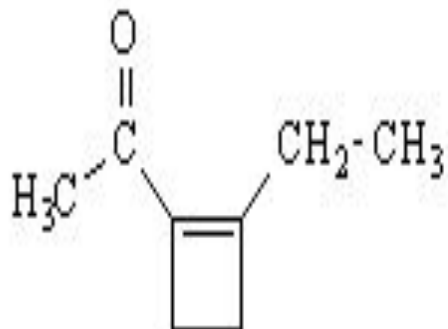
- Что является основным продуктом в следующей реакции?



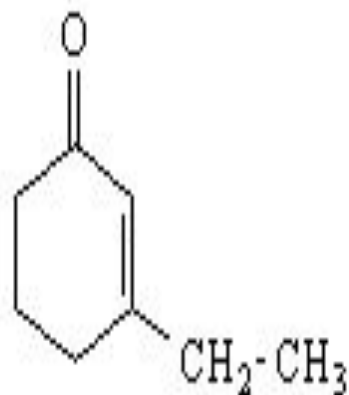
- Что является основным продуктом в следующей реакции?



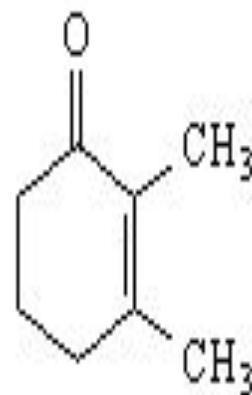
(a)



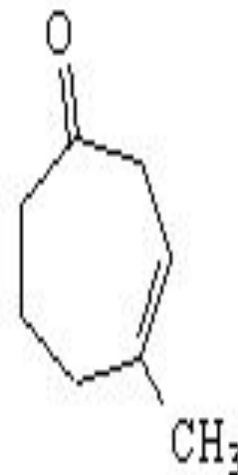
(b)



(c)

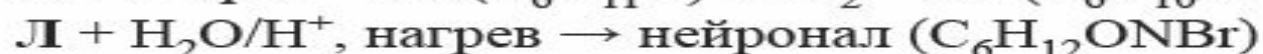
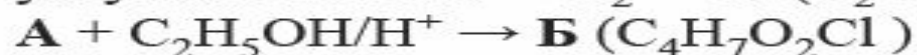


(d)



В промышленности метилизобутилкетон, используемый как растворитель, получают в результате конденсации, катализируемой основанием, широко известного как в лаборатории, так и в промышленности карбонильного соединения. При дегидратации продукта конденсации в кислой среде образуется непредельное соединение. Далее, при гидрировании полученного соединения на металлическом катализаторе образуется метилизобутилкетон. Определите, какое строение имел исходный реагент. Напишите схему реакций.

180. Изобразите структурные формулы всех промежуточных соединений в синтезе нейронала – снотворного лекарственного препарата:



148. Отдушкой для мыла и продуктов косметической и бытовой химии служит соединение **З** (альниталь), обладающее древесно-ирисовым запахом. Его синтез осуществляется по следующей схеме:

изобутиловый спирт + окисление $\rightarrow$ **А** ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$)

пропан + N-бромсукцинимид $\rightarrow$ **Б** ($\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$)

ацетоуксусный эфир + $\text{Na}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow$ **В** ($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_3\text{Na}$)

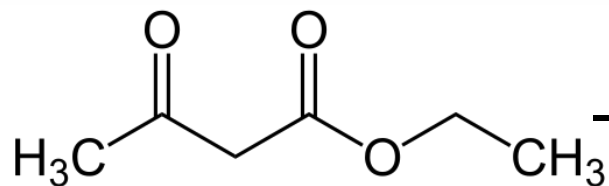
Б + **В** $\rightarrow$ **Г** ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$)

Г + $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+ \rightarrow$ **Д** ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$)

Д + нагрев ($150\text{--}160\text{ }^\circ\text{C}$) $\rightarrow$ **Е** ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$)

А + **Е** + $\text{H}_2\text{O}/\text{HO}^- \rightarrow$ **Ж** ($\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$)

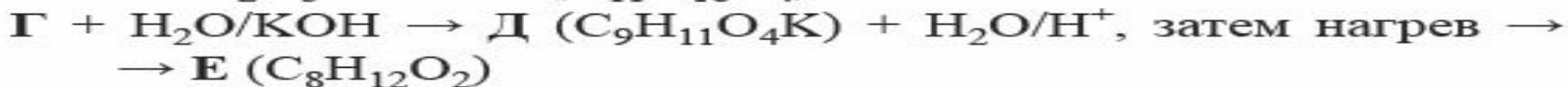
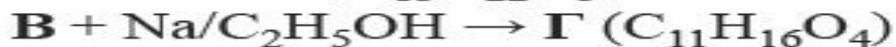
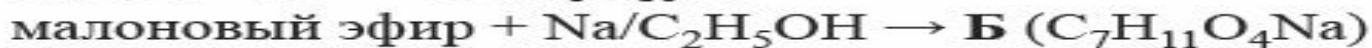
Ж + этиленгликоль/ $\text{H}^+ \rightarrow$ **З** ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_2$)



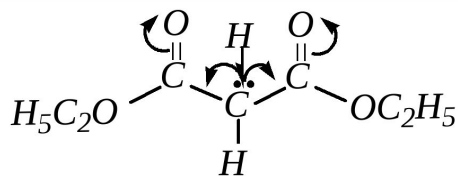
- Ацетоуксусный эфир

Синтез димедона

134. Назовите соединения А, Б, В, Г и Д, которые участвуют в приведенных ниже реакциях:



Установите структуру соединения Е и назовите его.



- Малоновый эфир