

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**

19. Механизъм на нуклеофилно присъединяване ( $A_N$ ) към алдехид или кетон. Примери за присъединяване на вода, алкохол, алкилортоформиат, тиол, натриев хидрогенсулфит, амоняк и амини, хидразини, карбаниони, цианид. Алдолна кондензация. Бензоинова кондензация. Реакция на Витиг. Реакция на Перкин. Редукция: с метални хидриди, по Волф-Кижнер, по Меервайн-Пондорф-Верлей, с алуминиев алкоксид. Реакция на Каницаро.

Електронната структура на карбонилната група,  $>C=O$ , определя нейната изобилна реакционна способност. Основната и най-характерна реакция за алдехиди и кетони е присъединяването по нуклеофилен механизъм,  $A_N$ .

## Характеристики на нуклеофилно присъединяване към алдеhid и кетон

В нуклеофилното присъединяване,  $A_N$ , един нуклеофил, **Nu**, се свързва с електрофилния въглерод на карбонилната група. Тъй като **Nu** използва една електронна двойка за образуване на новата връзка, двойка  $e^-$  от двойната C=O връзка трябва да се изместят към електроотрицателния O атом. Той присъединява електрофила **E**.



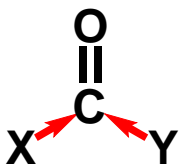
Карбонилният въглерод се рехибридизира от  $sp^2$  (планарен) до  $sp^3$  (тетраедричен) в продукта.

Характеристиките на реакцията зависят най-общо от:

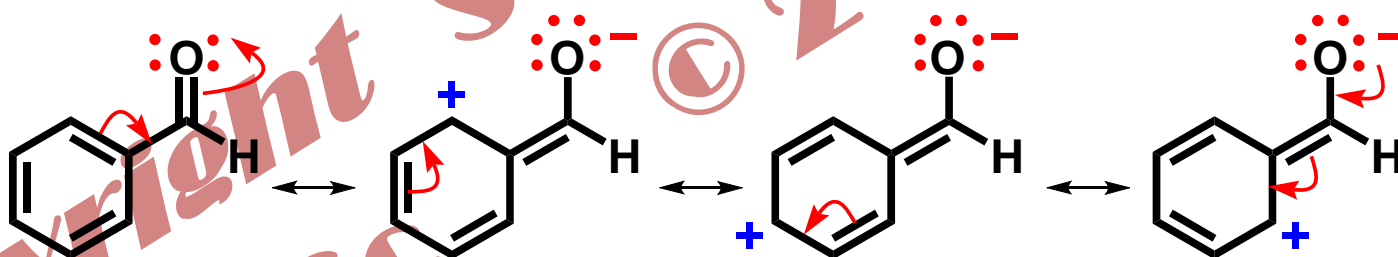
- ✓ природата на карбонилното съединение;
- ✓ вида и характера на нуклеофила, **Nu**;
- ✓ вида и характера на електрофила, **E**.

✓ **Реакционна способност на карбонилното съединение**

**Колкото по-голям е частичният положителен заряд върху карбонилния въглерод, толкова по-реактивно е карбонилното съединение.** Този заряд се модулира от електронните ефекти на заместителите X и Y.



Алкиловите групи са електронодонорни, с положителен индукционен ефект, **+ I**. Ариловите групи също имат **+ I** ефект, но те са спрегнати с  $\pi$ -системата на карбонилната група и влияят чрез делокализациянен ефект, **+ M**. Този ефект на спрежение се изразява с:

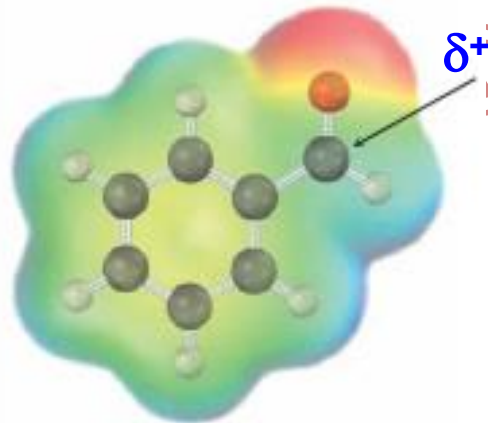
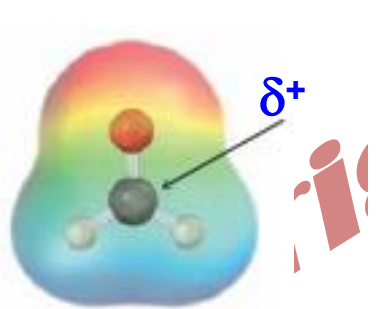
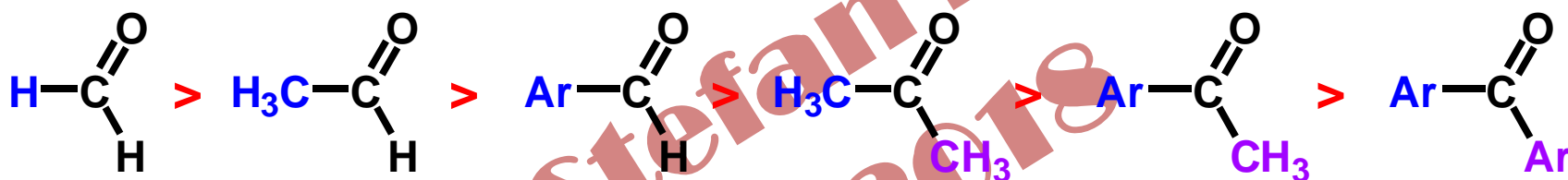


**+ M** ефект в ароматен алдехид или кетон

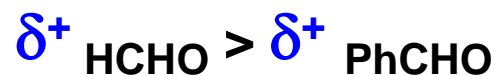
Следователно (1), **алкиловите и арилови групи намаляват  $\delta^+$  и в резултат, кетоните са с по-ниска реактивност от алдехидите, защото в алдехидите има само една R група, а в кетони – две.**

(2) Ефектът на спрежение,  $+M$ , е по-ефективен от  $+I$  ефекта;  $+M_{Ar} > +I_{Alk}$ . Затова ариловите заместители намаляват повече  $\delta^+$ . Следва, че един алифатен алдехид е по-реактивен от съответен ароматен алдехид и алифатен кетон е по-реактивен отколкото съответен ароматен кетон.

Най-общо редът на реакционна активност в  $A_N$  дължащ се на електронни ефекти е:



Според електростатичния потенциал,  $\delta^+$  в син цвят, карбонилният С в бензалдехида не е толкова лишен от електронна плътност колкото в  $\text{HCHO}$ ;



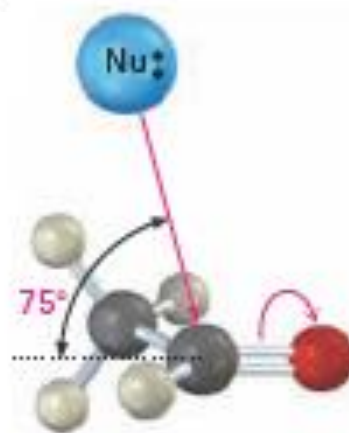
CONF  
PhD,

Наличието на повече на брой алкилови или арилови групи на съседен на C=O  $\alpha$ -въглерод намалява още повече реактивността. В по-заместени карбонилни съединения, особено в тези с повече разклонения, важна роля придобива **пространственият фактор**.

Нуклеофилът никога не атакува C=O групата в равнината на  $\sigma$ -връзките или близо до нея защото ще срещне нехните заместители. Подходът на **Nu** е под ъгъл 60-70° спрямо равнината на C=O.

Нуклеофилното присъединяване към стерично по-малко запрещения ацеталдехид е улеснено в сравнение с по-запрещения пространствено ацетон.

Преходното състояние водещо до тетраедричен интермедиат е по-малко стерично претрупано и е с по-ниска енергия за един алдехид в сравнение с това за един кетон.



ацеталдехид

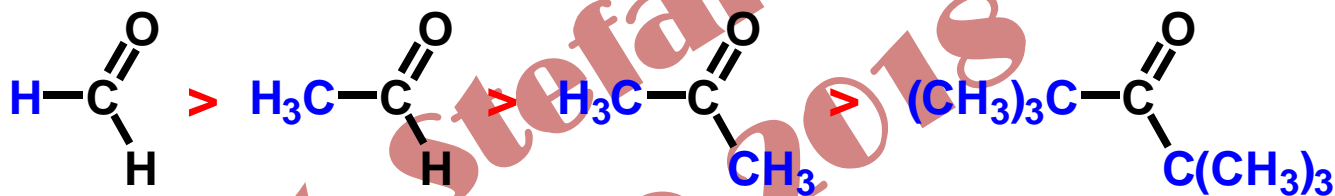


ацетон

(3) Алдехидите са по-реактивни от подобни по структура кетони поради по-малко пространствено пречене в алдехидите.

Допълнителни заместители на  $\alpha$ -въглерода във веригата намаляват още повече реактантността поради нараснало стерично пречене.

Редът на реакционна активност в  $A_N$  дължащ се на пространствен ефект е:

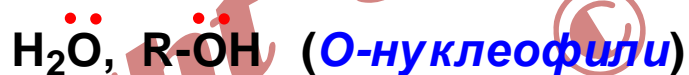


✓ Вид и характер на нуклеофила, Nu;

Най-общото разделяне на нуклеофилите е на неутрални и отрицателно заредени частици.

С цел по-прецизно изясняване на разновидностите в механизма на  $A_N$  е удачно нуклеофилите да се групират според техните характеристики:

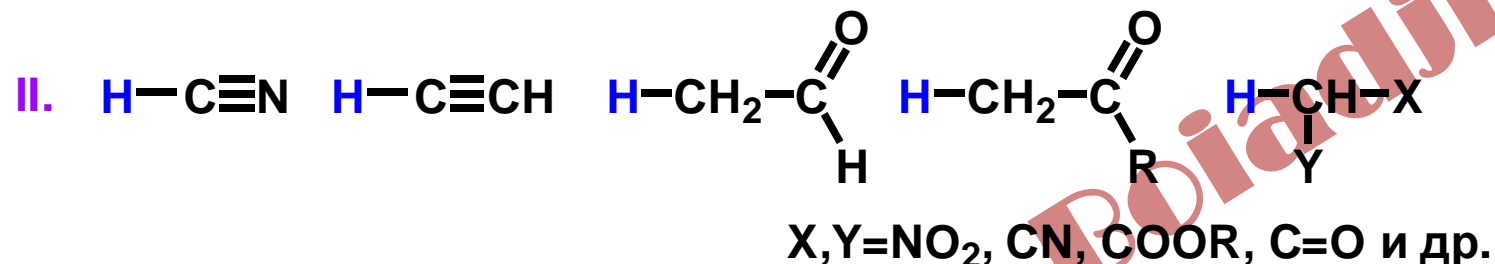
1) водородсъдържащи съединения, които могат да атакуват като неутрални молекули или като аниони, след дисоциация на  $H^+$ .



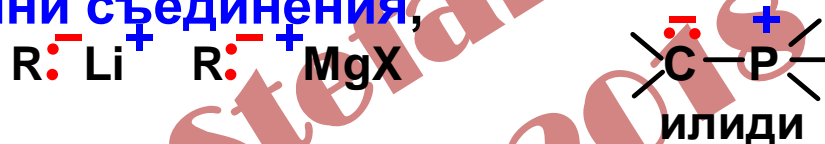
(съкращения на азотен, кислороден, серен нуклеофил)



2) карбанионни нуклеофили,  $\text{Nu}^-$ . Те са или  $\text{C-H}$  киселини, които се депротонират от силна основа – протоноакцептор,



или съединения с карбанионен фрагмент, като **органометални съединения**,



**илиди** и др.

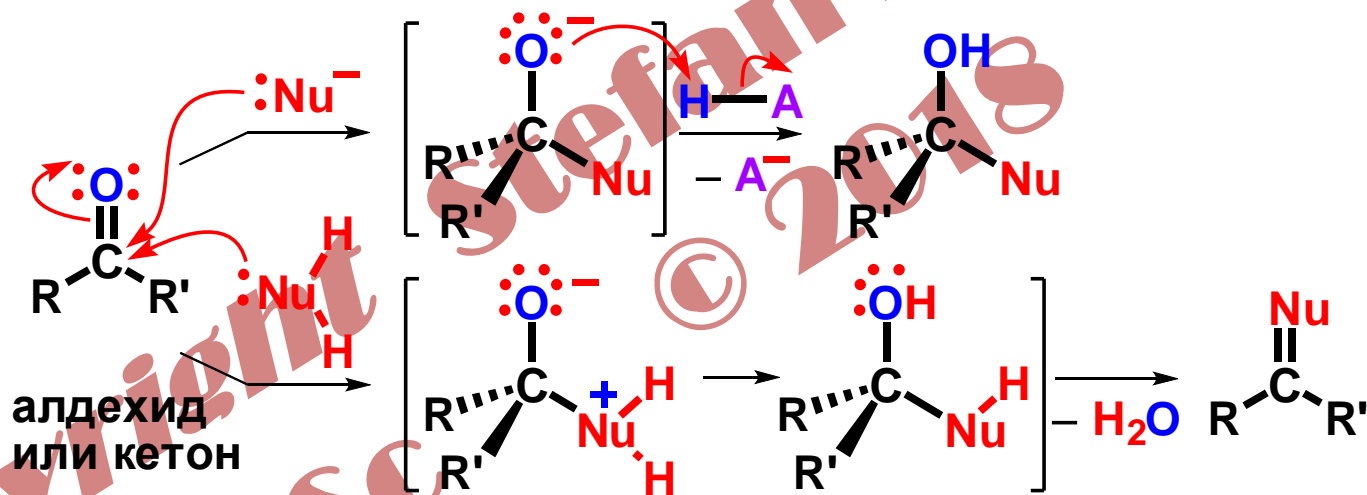
3) реагенти присъединяващи хидриден йон



## Механизъм на нуклеофилно присъединяване

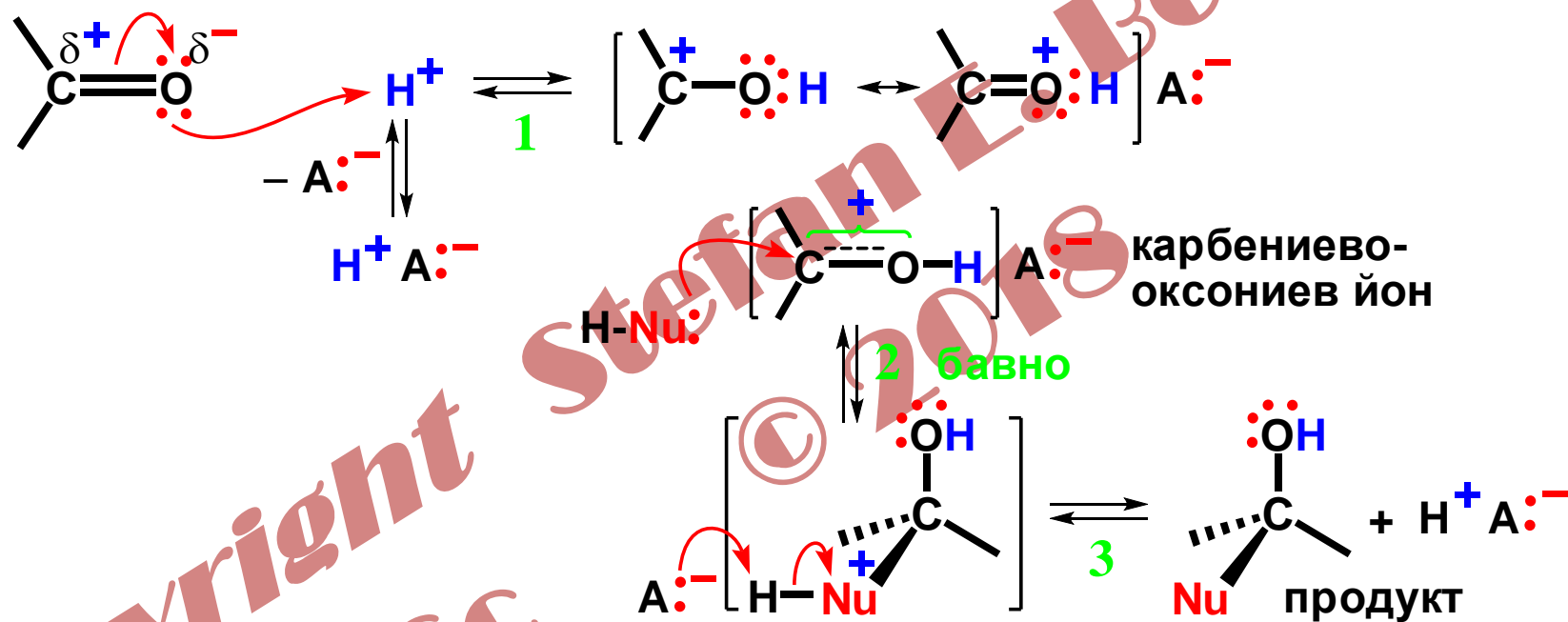
Нуклеофилното присъединяване към алдехиди и кетони има две основни вариации:

- ❖ Междинно формираният тетраедричен алкоксиден интермедиат се протонира от вода или киселина и дава краен **продукт алкохол**;
- ❖ Карбонилният кислород се протонира, но след това се елиминира като  $\text{OH}^-$  или  $\text{H}_2\text{O}$  до **продукт с  $\text{C}=\text{Nu}$  връзка**.



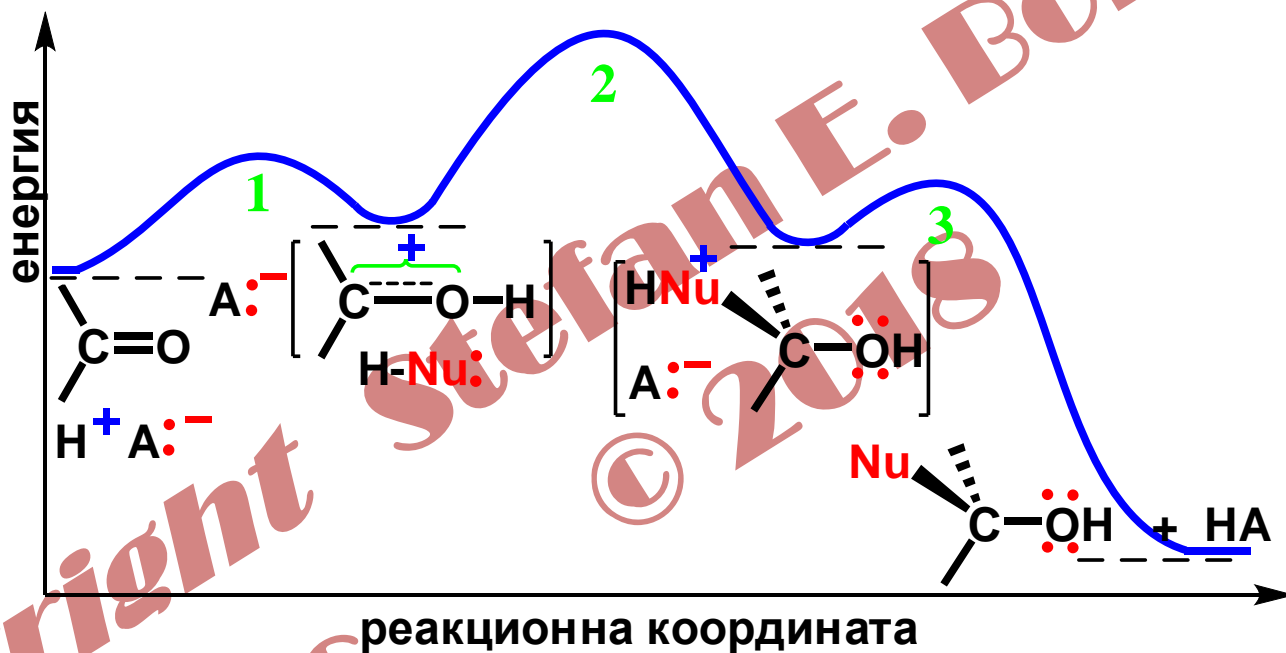
В зависимост от последователността на отделните елементарни етапи, с или без катализа, се наблюдават разновидностите: **с киселинна катализа** и **с основна катализа**.

От нуклеофилите от 1 група – N-нуклеофилите са сравнително активни, но O- и S-нуклеофилите са по-слабо активни. Реакциите с тези Nu често са катализирани от киселина. В първата елементарна стъпка, E е H<sup>+</sup>, който се присъединява първи към кислородния атом от C=O.



С този акт се увеличава положителният заряд върху карбонилния въглерод и той става по-податлив към атака от Nu, т.е. междинният йон има по-изразен карбениев характер.

Катализаторът  $\text{H}-\text{A}$  може да протонира не само  $\text{C}=\text{O}$ , но и нуклеофилния реагент:  $\text{H}-\text{Nu}^{\cdot} + \text{H}-\text{A} \rightleftharpoons \text{H}-\text{Nu}^{\oplus}-\text{H} + \text{A}^{\ominus}$ .  
 Затова се избират условия с оптимално  $\text{pH}$ , с което да има достатъчна концентрация  $\text{H}-\text{Nu}$ .



Скоростопределящ стадий в киселинно-катализираната  $A_N$  реакция е присъединяването на  $\text{Nu}$  (стъпка 2).

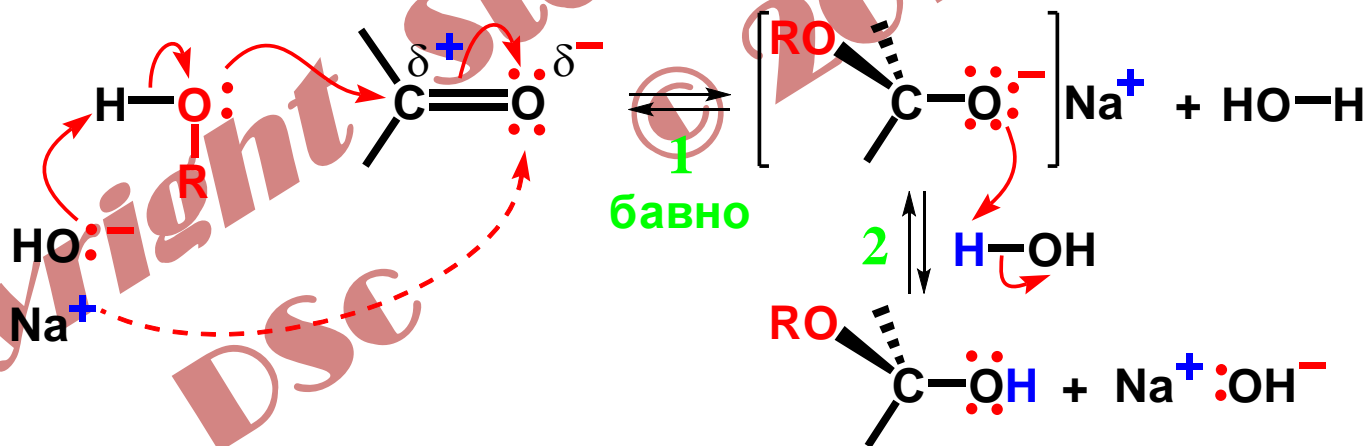
Реакциите с **O-** и **S-**нуклеофили се извършват чрез **киселинна или основна катализа**. Механизмът в първия случай е идентичен на вече показания. Разликите му от основно-катализирана  $A_N$  реакция с всички нуклеофили от **I група** са две:

а) основата **B:** активира **H-OH, H-OR, H-SR** чрез депротониране

до **анион**, който е същинският **Nu**;  $B: + H-Nu \rightleftharpoons B-H + Nu:^-$

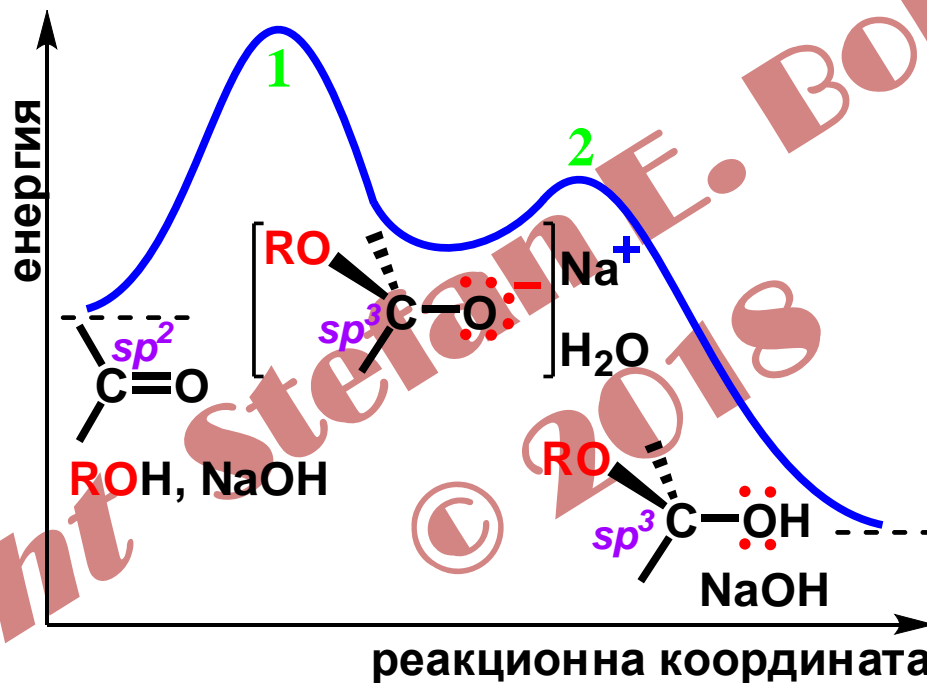
б) електрофилът **H<sup>+</sup>** се присъединява последен към карбонилния кислород.

Общ механизъм на основно-катализирана  $A_N$  реакция



продукт  
(полуацетал от алдеhid,  
полукетал от кетон)

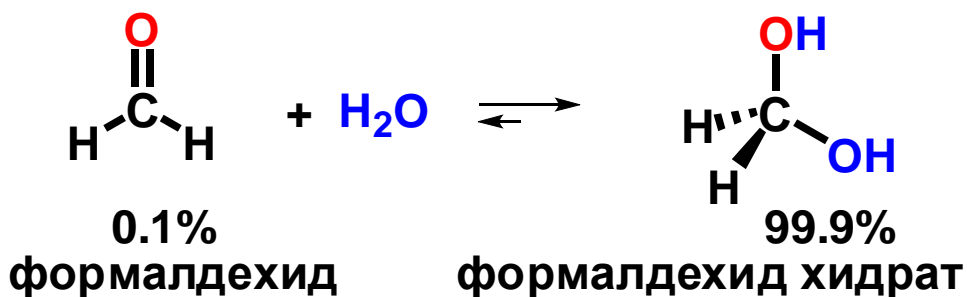
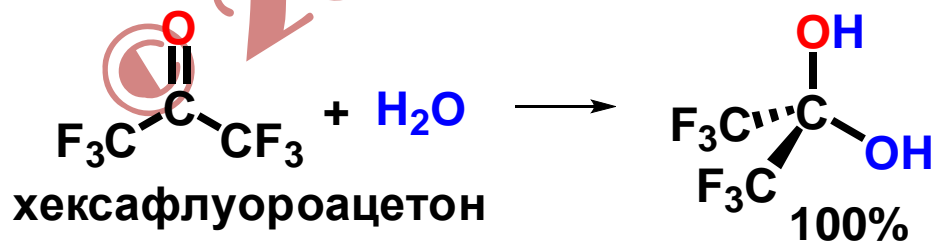
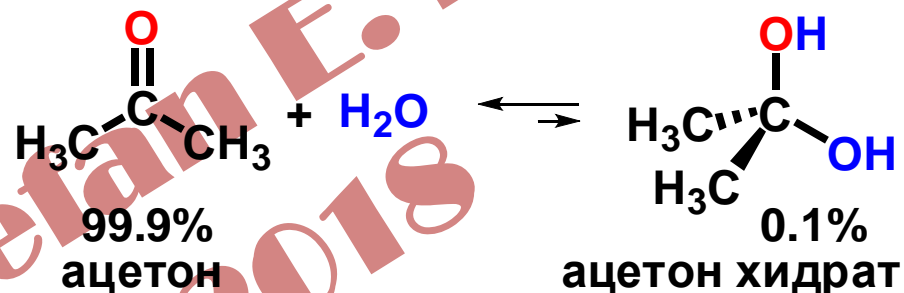
# Енергетична диаграма за основно-катализирано нуклеофилно присъединяване на алкохол към алдеhid или кетон



Copyright © 2018  
PhD, DSC  
Stefan E. Boiadiev

## Примери за присъединяване на:

➤ **Вода** Реакцията се нарича хидратиране. Алдехиди и кетони реагират с вода до **1,1-диоли, геминални диоли**. Превръщането е обратимо и продуктът може да елиминира вода и се възстанови изходното съединение. Равновесието обикновено е изтеглено към карбонилното съединение по пространствени причини. Формалдехидът е почти напълно хидратиран във воден разтвор.



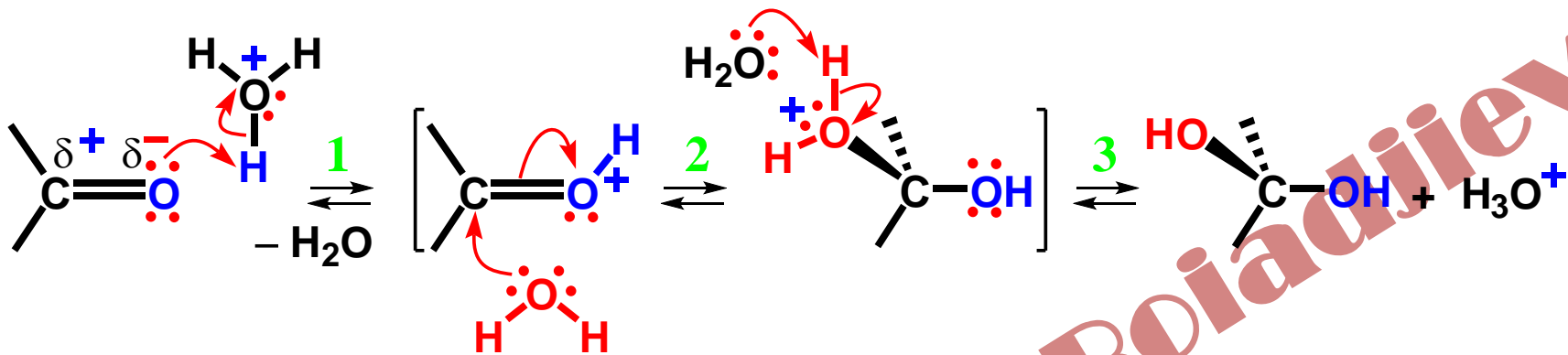
Електронноакцепторни заместители облагодетелстват хидратирането чрез стабилизация на продукта.

$A_N$  на  $H_2O$  е бавна реакция в неутрални условия. Тя се катализира от основи и от киселини. При  $pH > 7$ , основна катализа, нуклеофилът е  $OH^-$ . Отрицателно зареденият  $Nu^-$  се присъединява към карбонилния C атом, с което избутва два  $e^-$  от  $\pi$  връзката към O. Образува се (1) междинен алкоксиден йон. Той се протонира от вода. Получава се неутрален продукт на присъединяване на  $Nu-H$  и се регенира  $OH^-$  (2).



Разликата с киселинно-катализирана  $A_N$  на  $H_2O$  е в последователността на присъединяването на  $Nu$  и  $E$  – в погорния случай първо се присъединява  $Nu$ , но в киселинно-катализираната разновидност, първо се присъединява  $E$ .

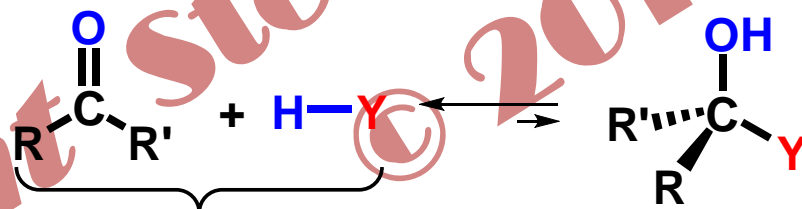




При  $\text{pH} < 7$ , киселинна катализа, карбонилният кислороден атом се протонира най-напред (1), с което въглеродът става много по-електрофилен.  $\text{Nu}$  е неутрална молекула вода, която използва електронна двойка да формира новата връзка с  $\text{C}$  от  $\text{C}=\text{O}$  и два  $e^-$  от  $\pi$  връзката преминават към  $\text{O}$  от  $\text{C}=\text{O}$  (2). Неговият заряд е неутрализиран, а  $\text{Nu}$  придобива (+) заряд. Спрегната основа на катализатора, вода, депротонира тетраедричния интермедиат (3). Получава се неутрален продукт на присъединяване на  $\text{Nu}-\text{H}$ , алдохидрат или кетохидрат, и се регенерира катализаторът,  $\text{H}_3\text{O}^+$ .

Катализираната с основа  $A_N$  реакция е ускорена защото  $\text{OH}^-$  е много по-добър  $\text{Nu}$  от  $\text{H}_2\text{O}$ . Киселинно-катализираната  $A_N$  реакция е ускорена защото протонирането прави карбонилната група много по-добър електрофил.

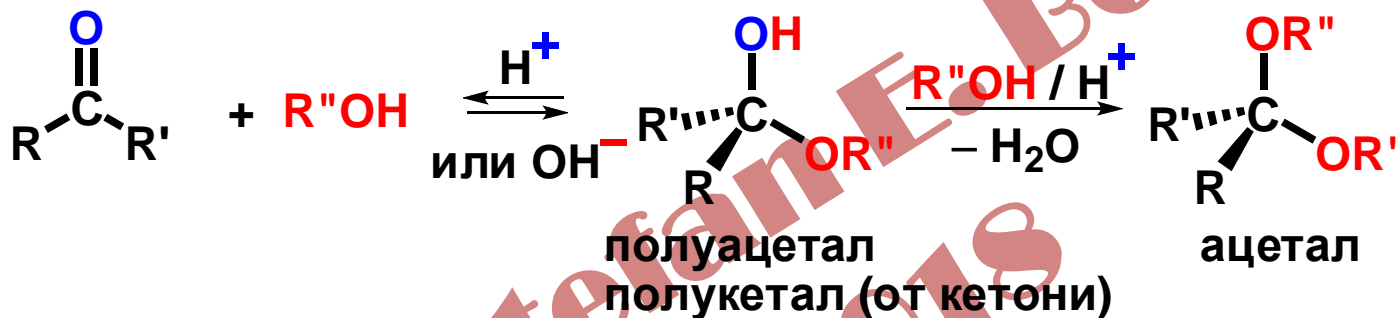
Разгледаният по-подробно първи пример за  $A_N$  на  $H_2O$  дава обща представа какво се случва когато алдехид или кетон реагира с нуклеофил от типа  $H-Y$ , където  $Y$  е електроотрицателен атом, способен да стабилизира отрицателен заряд (O, N, S, халоген). В тези случаи  $A_N$  е обратима реакция и карбонилната форма е предпочетена пред тетраедричния продукт. С други думи, третирането на алдехид или кетон с  $H_2O$ ,  $CH_3OH$ ,  $HCl$  или  $H_2SO_4$  обикновено не води до стабилен тетраедричен продукт – алкохол.



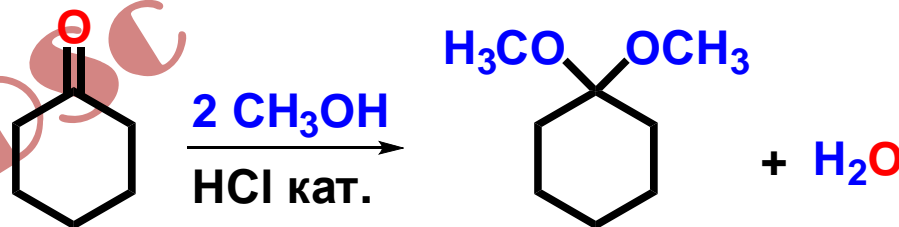
изтеглено наляво когато  
 $Y = -OCH_3, -OH, -Cl, -Br, HSO_4^-$

## ➤ Алкохол

Алдеhid или кетон реагира обратимо с един или два еквивалента алкохол с киселинна катализа до полуацетал,  $RR'C(OH)(OR'')$ , или ацетал,  $RR'C(OR'')_2$ . Реакцията е с голямо значение в химията на въглехидратите и като защита на  $C=O$  в синтеза.



В някои източници, термините “полукетал” и “кетал” са изоставени. IUPAC препоръчва прилагане на заместителна номенклатура, вместо “ацетал”, “полуацетал”, напр.:



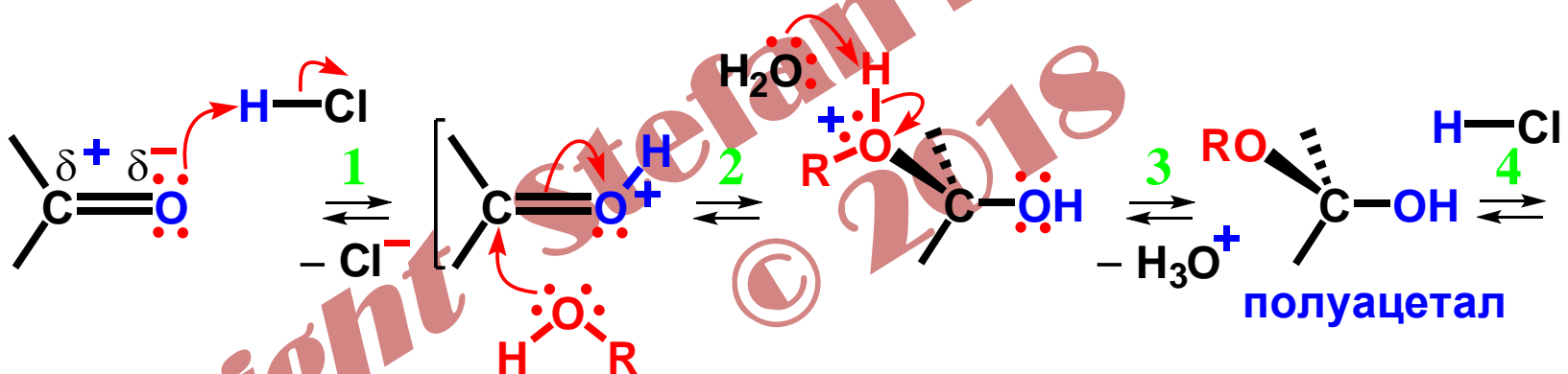
циклохексанон

1,1-диметоксициклохексан

вместо циклохексанон диметилацетал

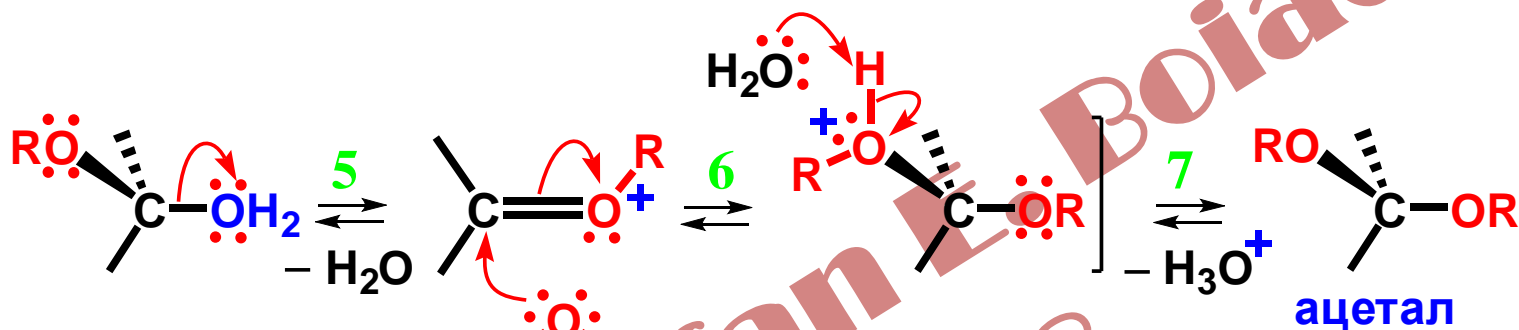
Механизмът на формиране на ацетал в присъствие на киселина, напр. HCl, е:

(1) протонирането на карбонилния O поляризира силно C=O групата, увеличава положителния заряд върху C; (2) активираният карбонилен C претърпява нуклеофилна атака от електронна двойка на алкохола; (3) загуба на H<sup>+</sup> дава тетраедричен, неутрален интермедиат – **получава се полуацетал** (той може да се синтезира и с основна катализа, Nu = RO<sup>-</sup>).



(4) протониране на полуацеталната OH група я прави добра напускаща група (като неутрална H<sub>2</sub>O вместо OH<sup>-</sup>)

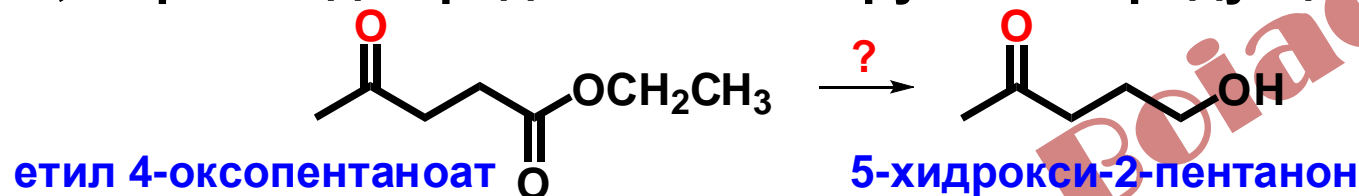
От протонирания полуацетал: (5) дехидратация до оксониев йон с карбениев характер, значителен положителен заряд на С; (6) нуклеофилно присъединяване на втора молекула алкохол дава протониран ацетал; (7) загуба на  $\text{H}^+$  води до неутрален ацетал.



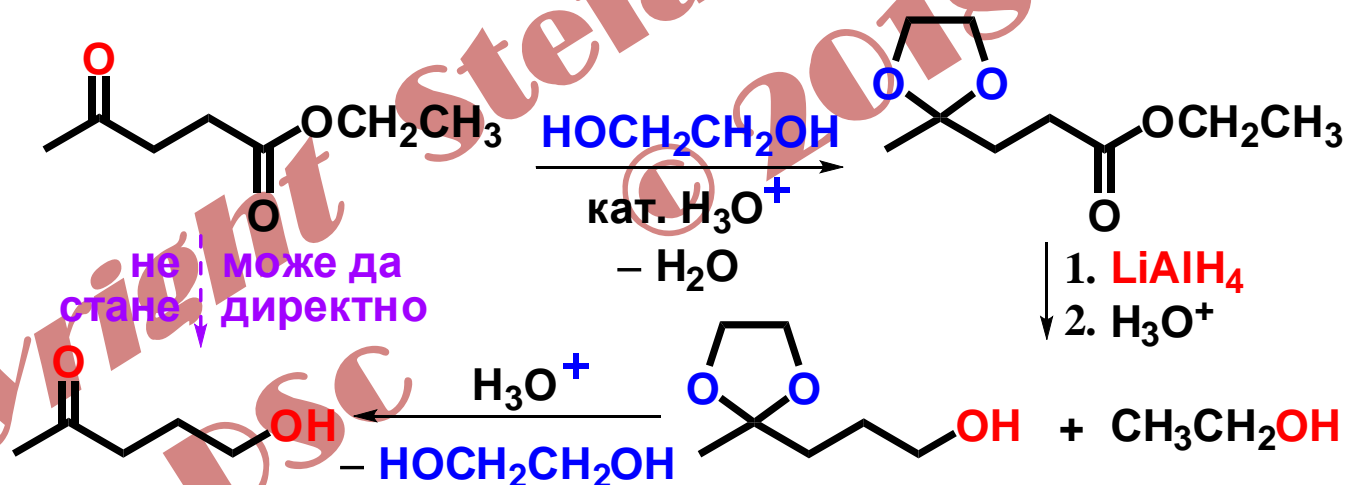
Всички стадии за образуване на ацетал са обратими. Затова по-пълно превръщане се осъществява чрез отстраняване на отделената вода от реакционната смес – напр. чрез (ацеотропна) дестилация или с изсушаващ агент в сместа.

Ацеталите са стабилни в основна среда, но се разпадат в кисела среда. Това им свойство ги прави удобни защитни групи за кетонна или алдехидна карбонилна група.

Нека синтезираме 5-хидрокси-2-пентанон от етил 4-оксопентаноат, с който разполагаме в момента. Силен редутор, какъвто е  $\text{LiAlH}_4$ , ще редуцира и двете функционални групи, а трябва да предпазим кето групата от редукция.



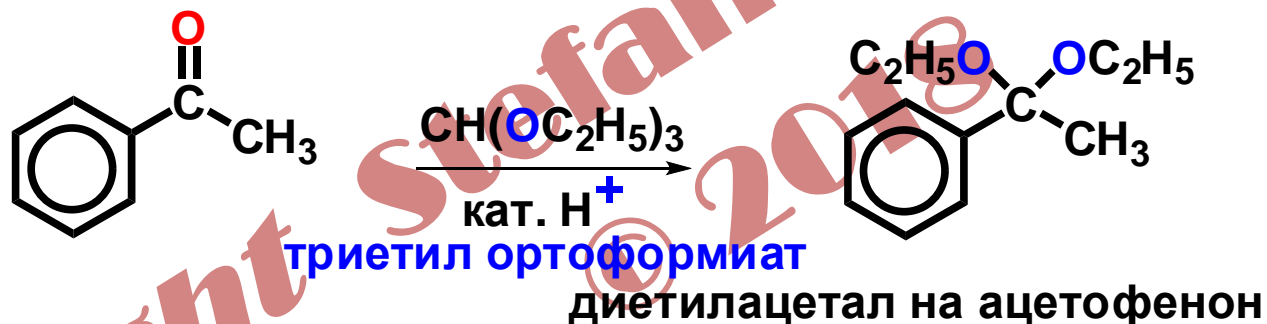
Проблемът се решава чрез **защита на кето групата като ацетал**. Следва редукцията само на естерната група с  $\text{LiAlH}_4$  до алкохол и снемане на ацеталната защита с киселинна хидролиза.



По-ефективна **защитна реакция** (по ентропийна причина) е с 1 екв диол, като **етиленгликол**, с катализатор  $p\text{-TosOH}$  или  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  до циклен ацетал, в случая 1,3-диоксолан.

## ➤ Алкил ортоформиат

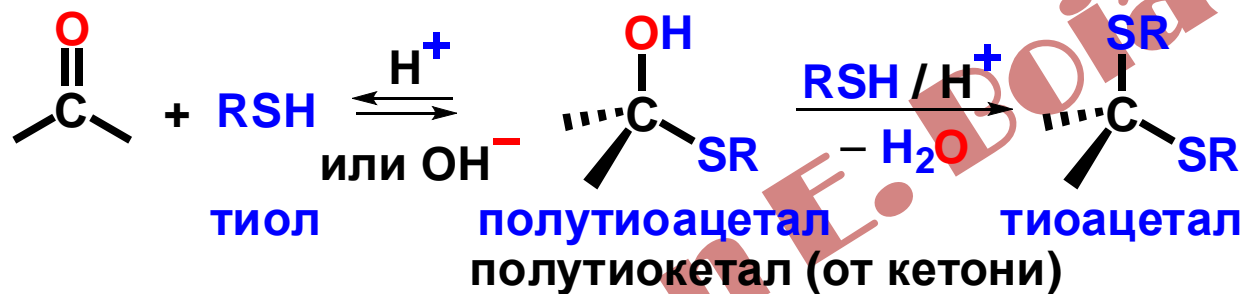
Синтезът на ацетали  $(R')_2C(OR')_2$  от кетони се осъществява трудно защото реакциите са обратими и равновесието обикновено е изтеглено към карбонилното съединение. Затова като реагент, вместо алкохол, се използва естер на ортомравчената киселина – триметил ортоформиат, триетил ортоформиат или друг.



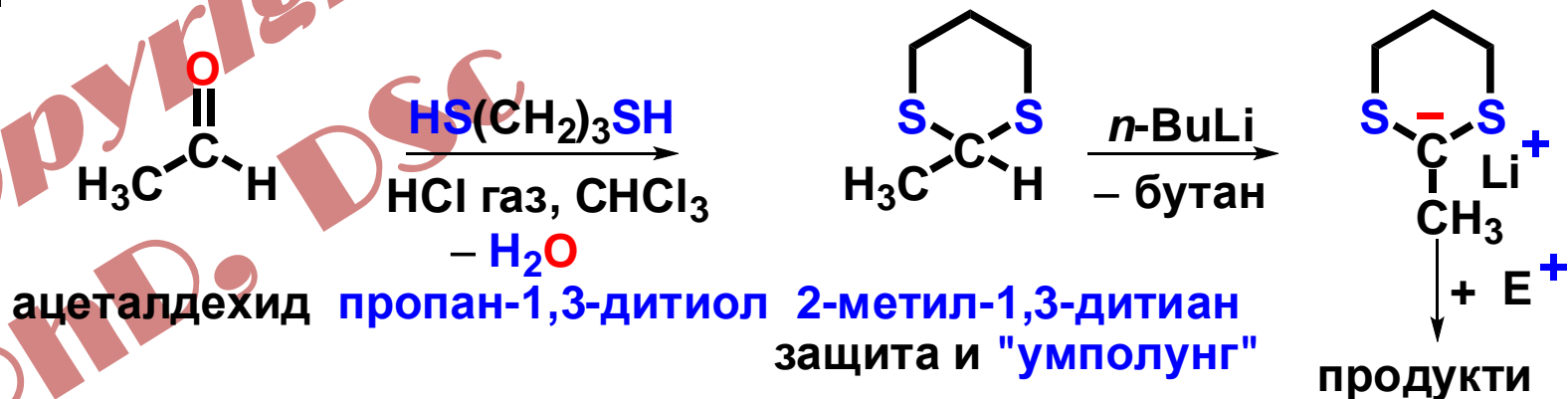
От реакцията с триалкил ортоформиат не се отделя вода, а съответният формиат и алкохол, и ацеталът не се хидролизира обратно до изходния реагент.

## ➤ Тиол

Тиоли се присъединяват към карбонилна група по същия, както алкохоли.

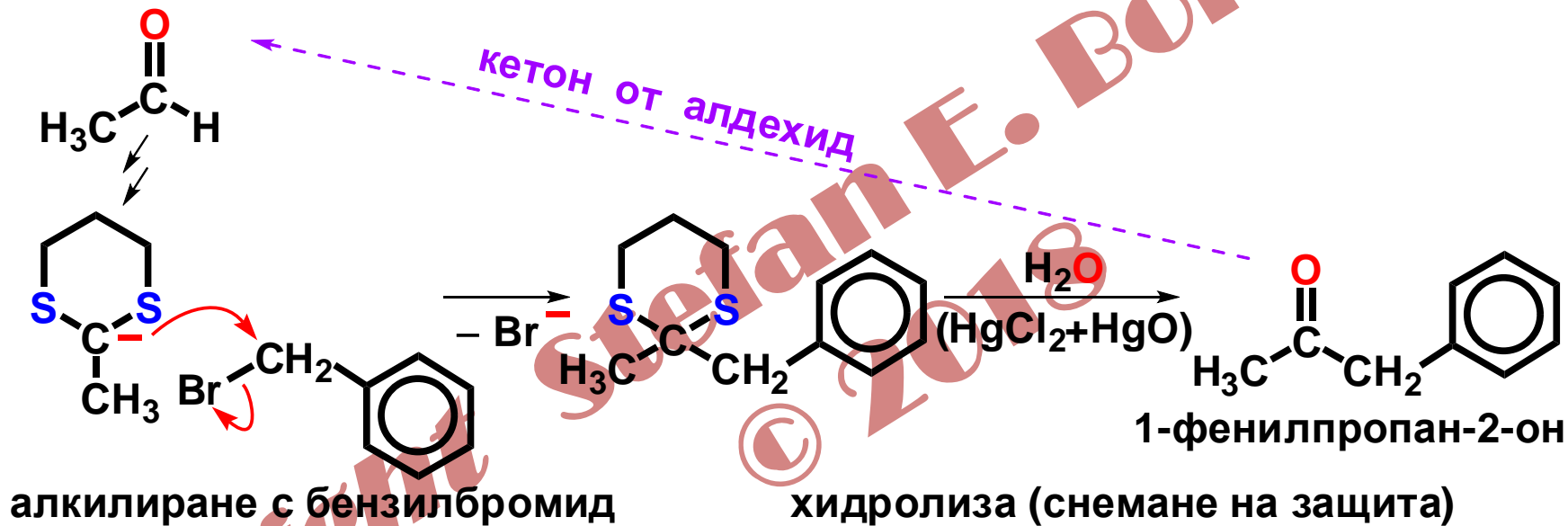


Тиоацеталите намират синтетично приложение за получаване на кетони и въглеводороди от алдехиди. Цикленият тиоацетал синтезиран от пропан-1,3-дитиол се използва за обръщане полярността на карбонилна група, *umpolung* (разгледан в Тема 17).



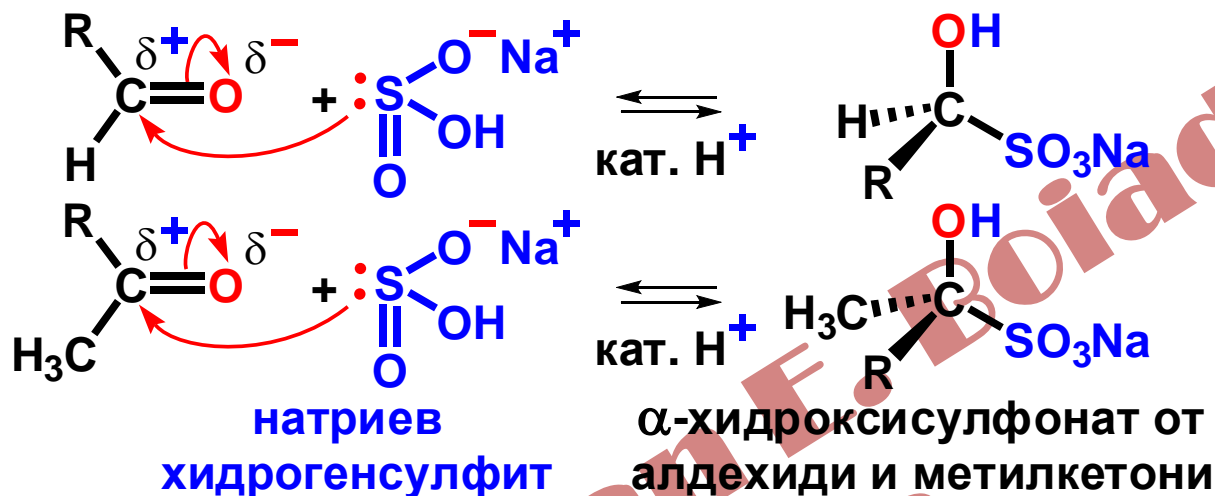


Пример за превръщане на електрофилния С атом в С=О в нуклеофилен център, след депротониране със силна база на 1,3-дитианово производно.



Редукция на тиацетал, напр. с  $\text{H}_2 / \text{Ni}$  води до въглеродород.

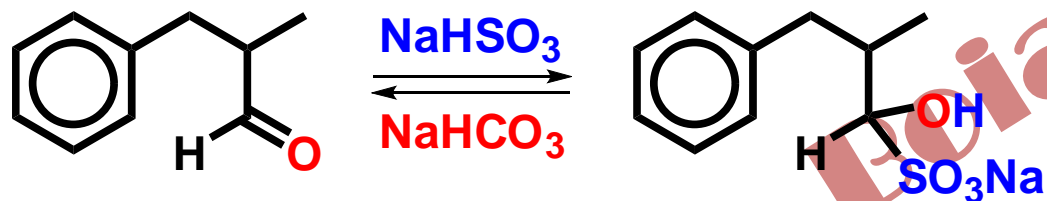
## ➤ Натриев хидрогенсулфит



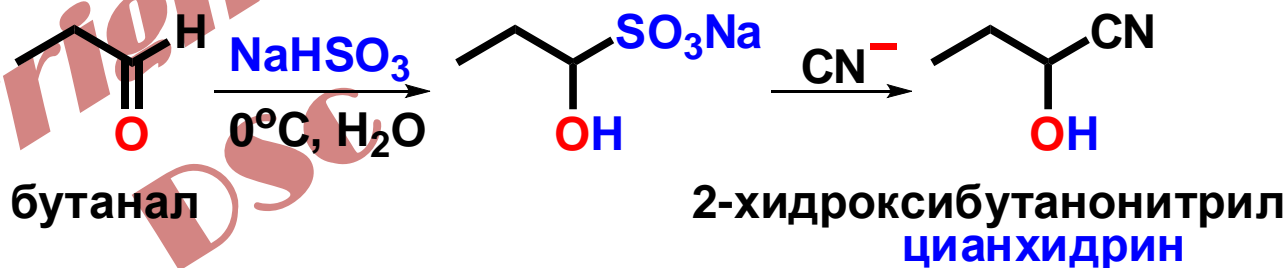
След нуклеофилното присъединяване на хидрогенсулфитния анион (**старо: бисулфит**) следва пренос на протон към междинния алкоксиден йон.

Реакцията е обратима и затова се прилага (исторически) за пречистване на алдехиди и кетони, които реагират добре.

Бисулфитният присъединителен продукт се разцепва от разредена киселина или основа и се регенерира карбонилното съединение.



Бисулфитният адукт може да реагира с цианиден анион до 2-хидроксинитрили. Това е ограничен, индиректен метод за получаване на цианхидрини.



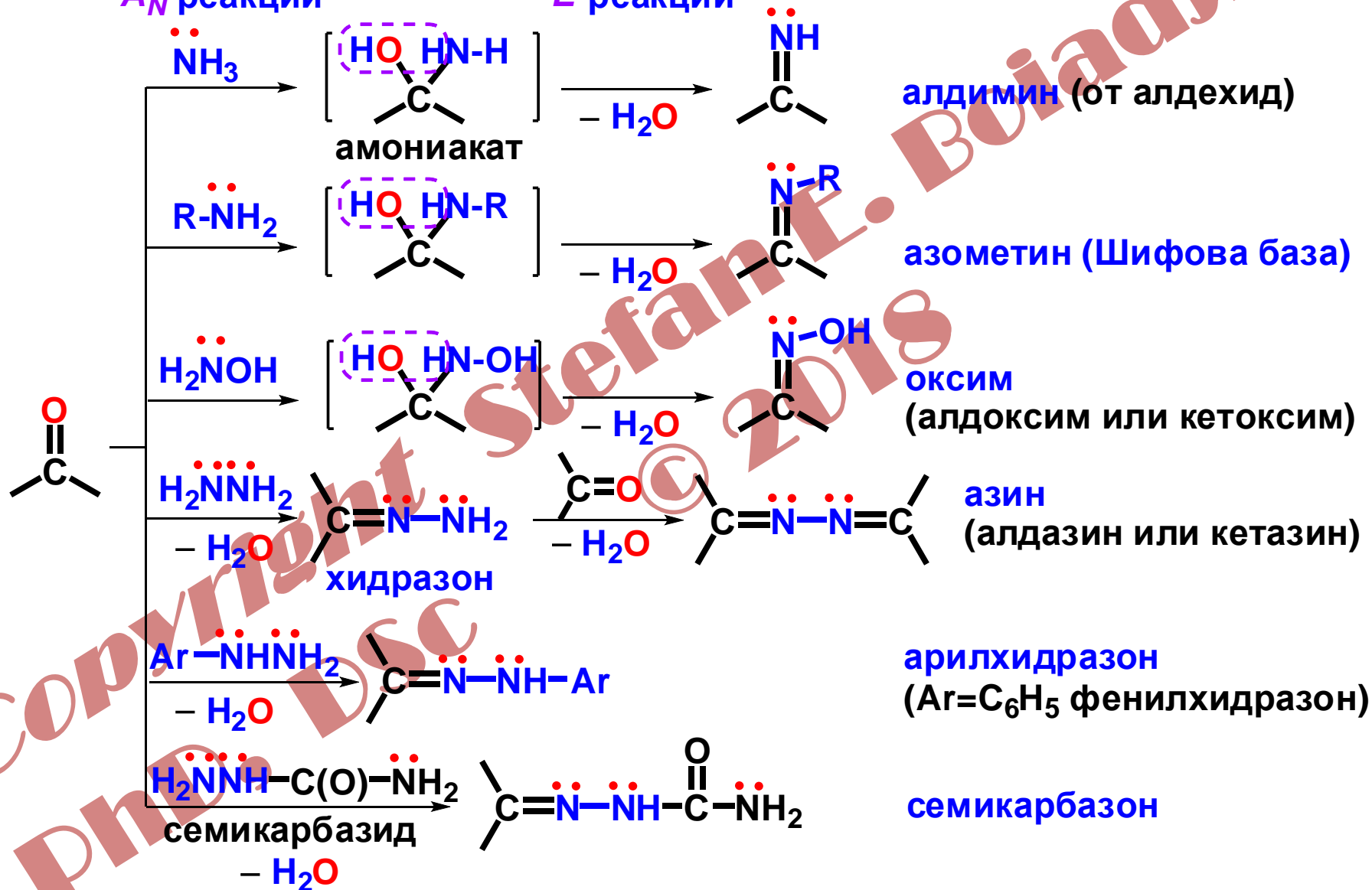
## ➤ Амоняк, амини, хидразини

Разнообразни N-нуклеофили се присъединяват към C=O. В

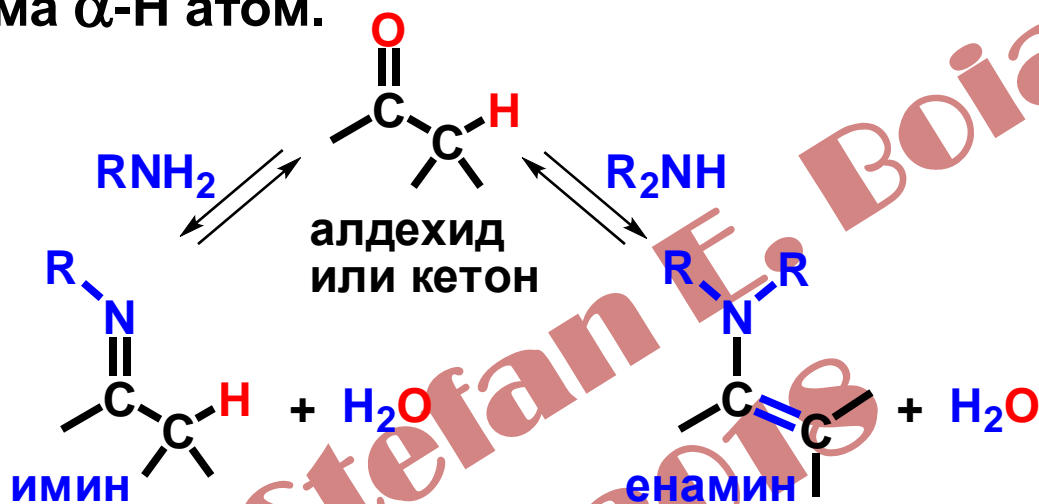
резюме:

$A_N$  реакции

$E$  реакции

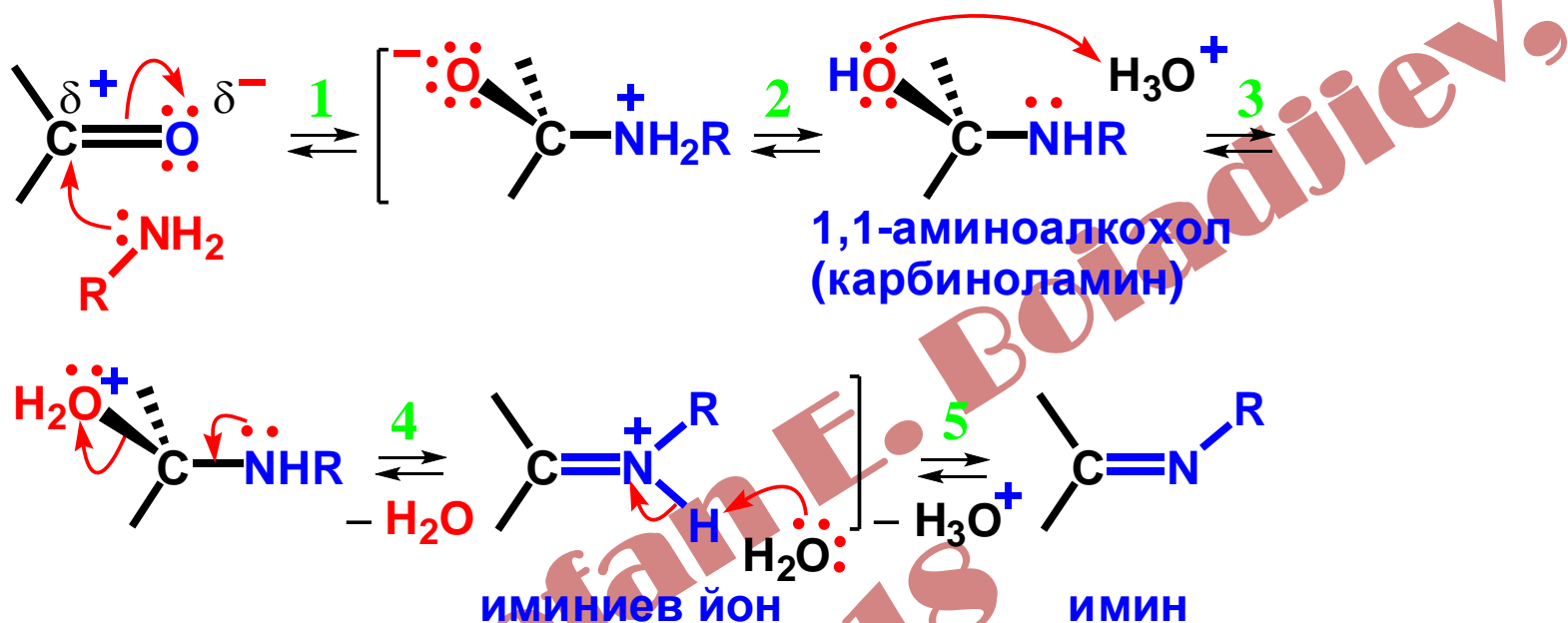


Амоняк и първични амини,  $\text{RNH}_2$ , се присъединяват по  $\text{A}_\text{N}$  механизъм водейки до **имини** и **Шифови бази** ( $\text{R}'_2\text{C}=\text{NR}$ , **азометини**). Вторични амини,  $\text{R}_2\text{NH}$ , водят до **енамини**, когато субстратът има  $\alpha$ -H атом.



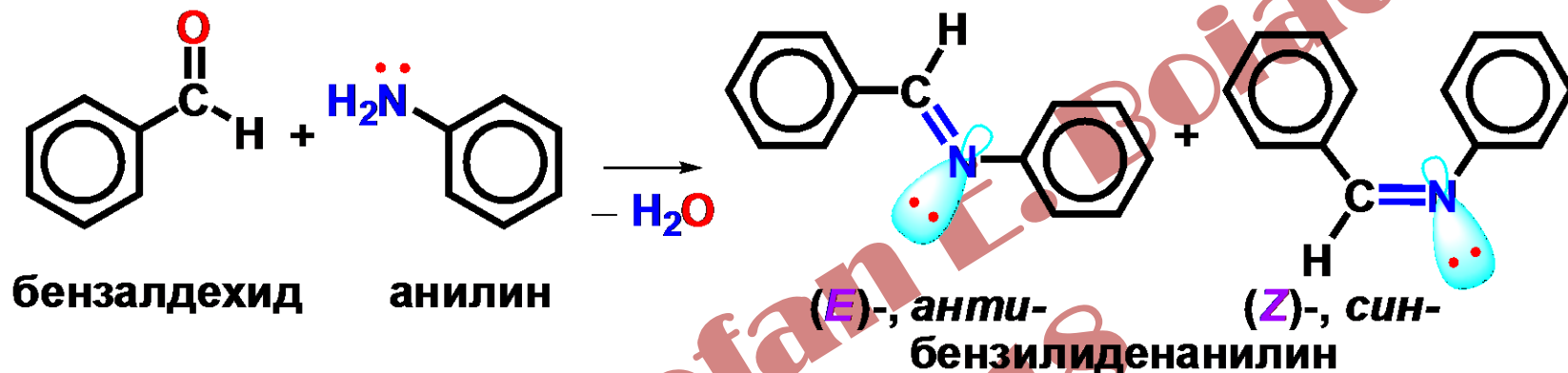
Въпреки че, образуването на имин, с  $\text{C}=\text{N}$  връзка, и образуването на енамин, с  $\text{C}=\text{C}$  връзка, изглежда различно, реакциите всъщност са твърде подобни.

Основна разлика между присъединяване на **N-нуклеофили** от  $\text{A}_\text{N}$  на  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ROH}$  и  $\text{RSH}$  е елиминирането на вода от тетраедричния интермедиат и формирането на двойна  $\text{C}=\text{N}$  връзка.



Един имин е продукт от обратима, киселинно-катализирана реакция, която започва с нуклеофилна атака на първичен амин върху карбонилната група (1). Следва пренос на  $\text{H}^+$  от N към O (2) до неутрален 1,1-аминоалкохол. Той е нестабилен и протонирането на неговия O атом (3) превръща OH в добра напускаща група. Тя се отделя като неутрална  $\text{H}_2\text{O}$  по подобен на  $\text{E1}$  механизъм и се получава иминиев йон (4). Загуба на протон (5) дава крайния продукт и се регенерира киселият катализатор.

Поради наличие на неподделена електронна двойка на азота, съединенията с C=N двойна връзка (оксими, Шифови бази и др.) съществуват като геометрични изомери.



В случая, (E)- изомерът е по-стабилен тъй като в (Z)- има пространствено пречене между двете фенилови групи.

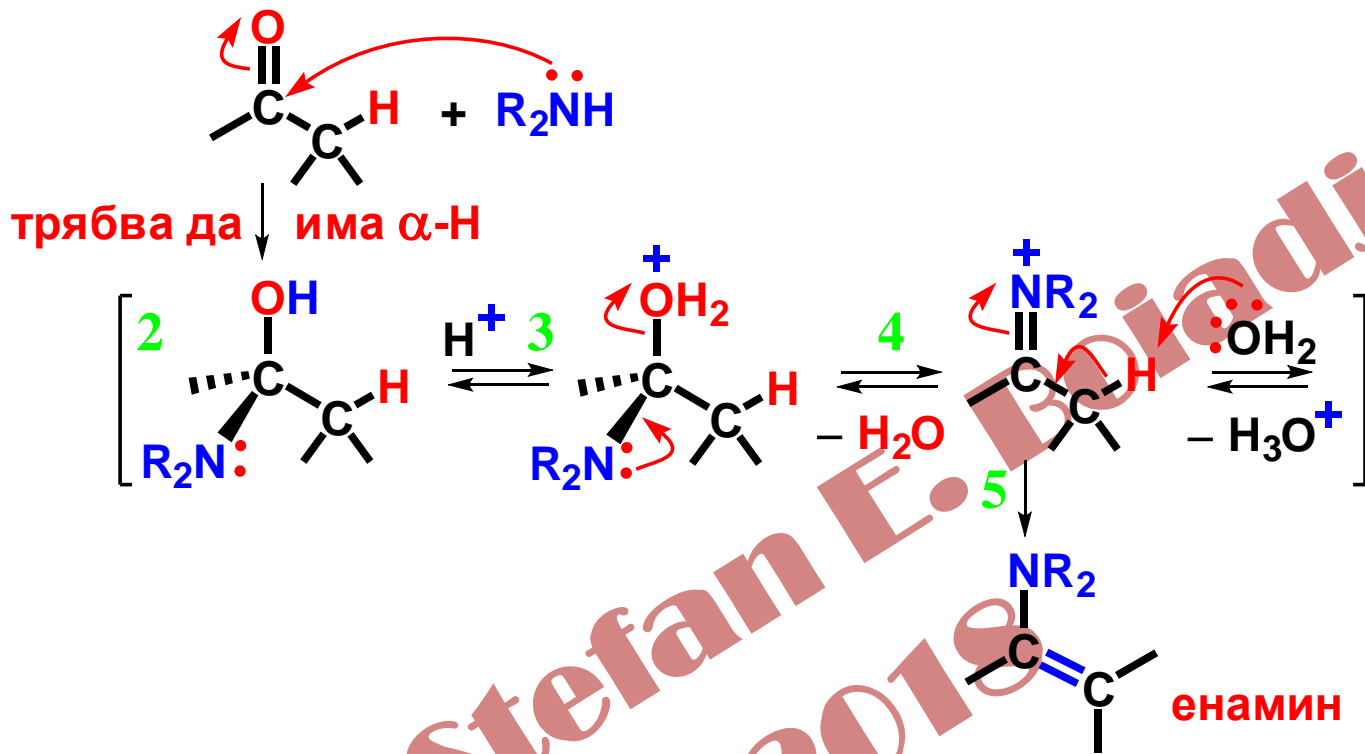
Copyright © 2018  
PhD, DSC

Шифови бази участват междинно в метаболизма на аминокиселините.



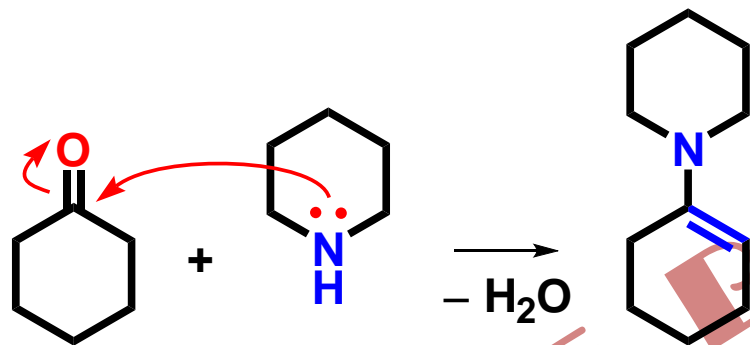
Оксимите (от реагент – хидроксиламин), хидразоните (от хидразин), по-специално – (2,4-динитрофенил)хидразоните (от 2,4-динитрофенилхидразин), семикарбазоните (от семикарбазид) са обикновено кристални вещества, които се пречистват успешно чрез прекристализация. Тези продукти от A<sub>N</sub> реакция между алдеhid или кетон и съответния N-нуклеофил имат добре дефинирана и табулирана т. т. и се използват за идентификация в класическия органичен анализ.





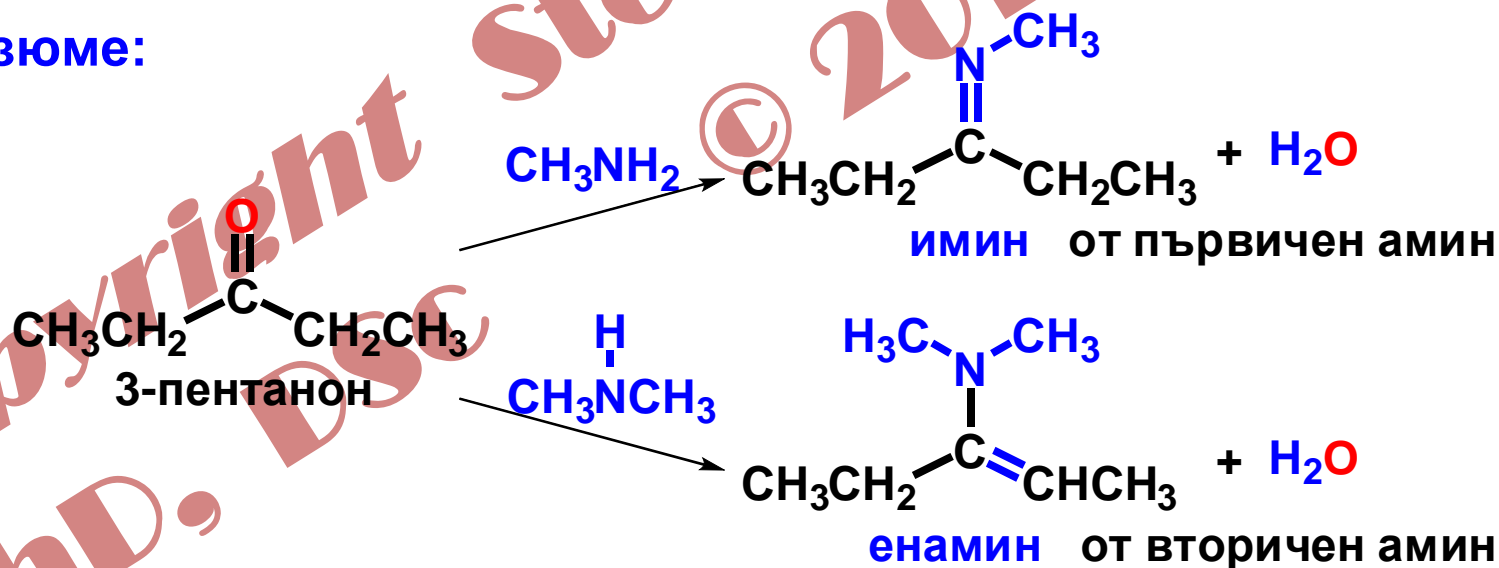
Енамин се получава от вторичен амин,  $\text{R}_2\text{NH}$ , и карбонилно съединение, което има  $\alpha$ -водороден атом. Механизмът е идентичен с този за образуване на имин до стадия иминиев йон (2). Той няма на N атом водороден атом, който да се елиминира. Вместо него се елиминира протон (киселинен) от съседния C атом. Протонирането на OH (3) позволява лесно отцепване на вода (4). Полученият положително зареден иминиев йон губи протон от съседния на  $\text{C}=\text{N}$  въглерод (5) и се получава енамин.

Често, за синтетични цели, се прилагат циклени вторични амини, напр. пиперидин.



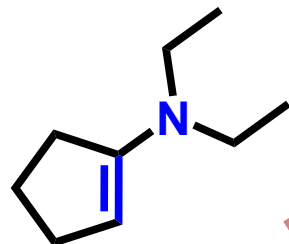
циклохексанон + пиперидин (вторичен амин) → 1-пиперидино-циклохексен + H<sub>2</sub>O

В резюме:

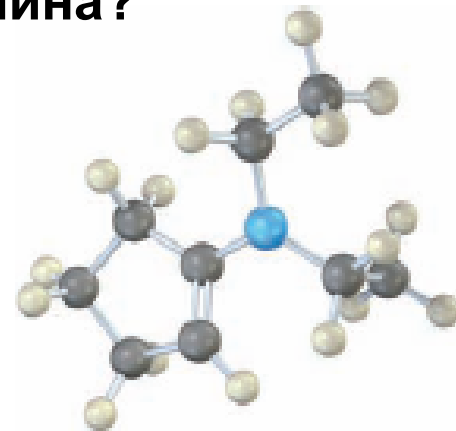


Кои са изходните съединения за синтез на енамина?

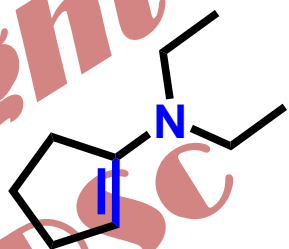
Превръщаме пространствената структура в химична формула.



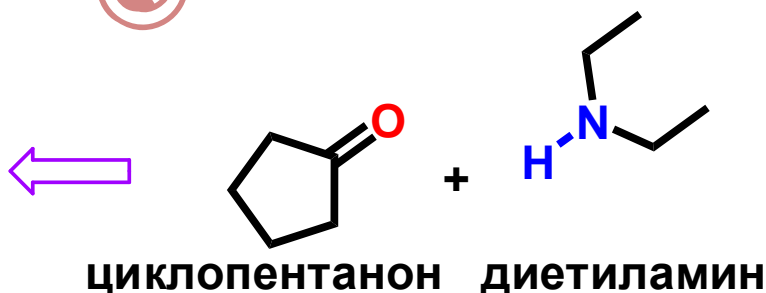
1-(N,N-диетиламино)-  
циклопентен



Необходим е вторичният амин, диетиламин, който е образувал C–N връзка с карбонилен въглерод в циклен кетон – циклопентанон.



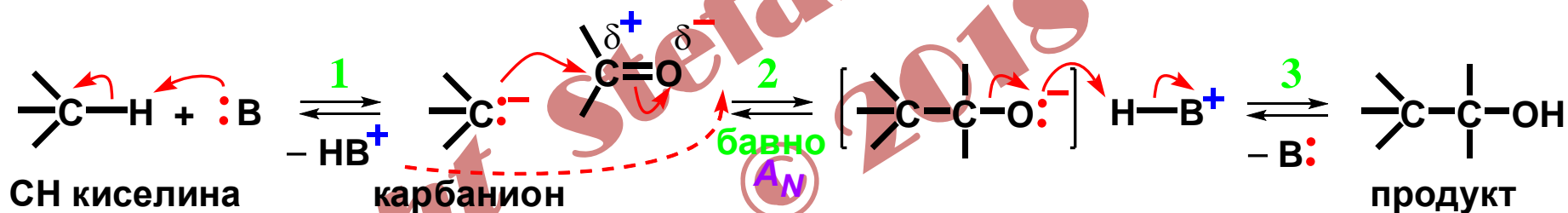
1-(N,N-диетиламино)-  
циклопентен



циклопентанон + диетиламин

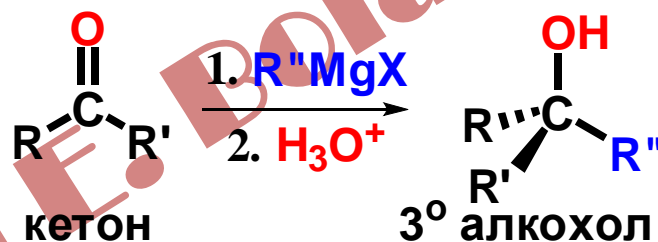
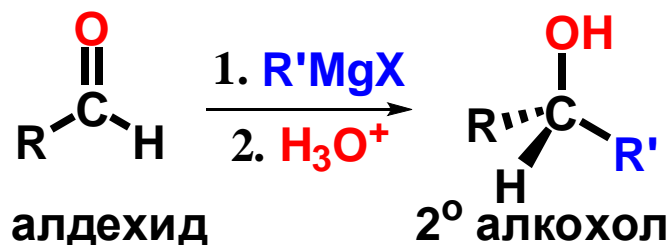
## ➤ Карбаниони

За протичане на  $A_N$  реакция с **CN киселини** (2 група нуклеофили) е необходима основа, **B**, за генериране на карбанион. Силата на основата се определя от киселинността на субстрата. Общият механизъм е тристадийен: (1) получаване на карбаниона; (2) неговото бавно присъединяване към въглерода на C=O; (3) протониране или друго превръщане на междинния тетраедричен алкоксиден йон.



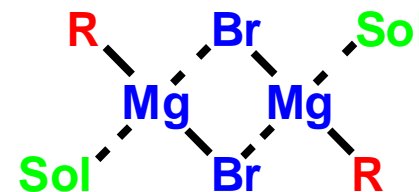
Когато карбанионният реагент е образуван по-друг начин, няма нужда от стадий (1).

Типични реагенти с ярко изразен карбанионен характер са Гриняровите реактиви, органолитиевите и други органометални съединения.



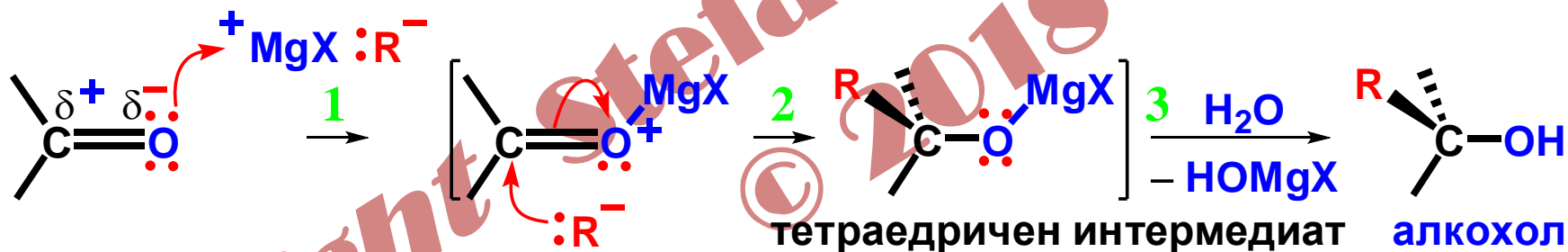
Въпреки че Гриняровите реагенти се изразяват удобно с  $\text{RMgX}$ , тяхната структура в разтвор или в кристал е по-сложна и е различна в различни разтворители (Sol).

Това трябва да се има предвид в изясняване на механизма на  $\text{A}_\text{N}$  с тях, в който участват хелатни комплекси.



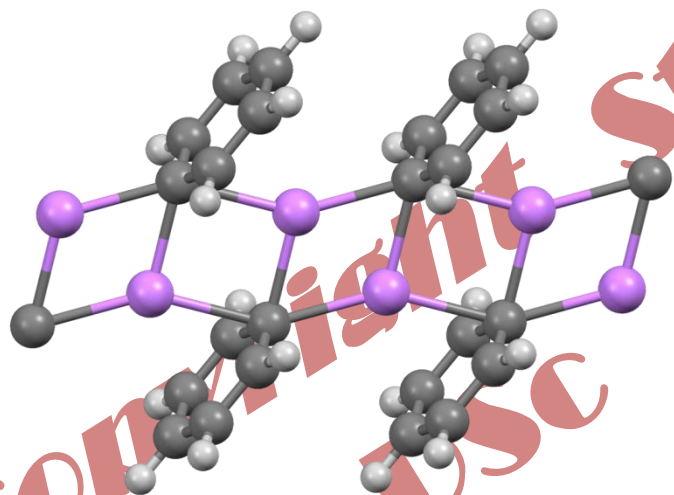
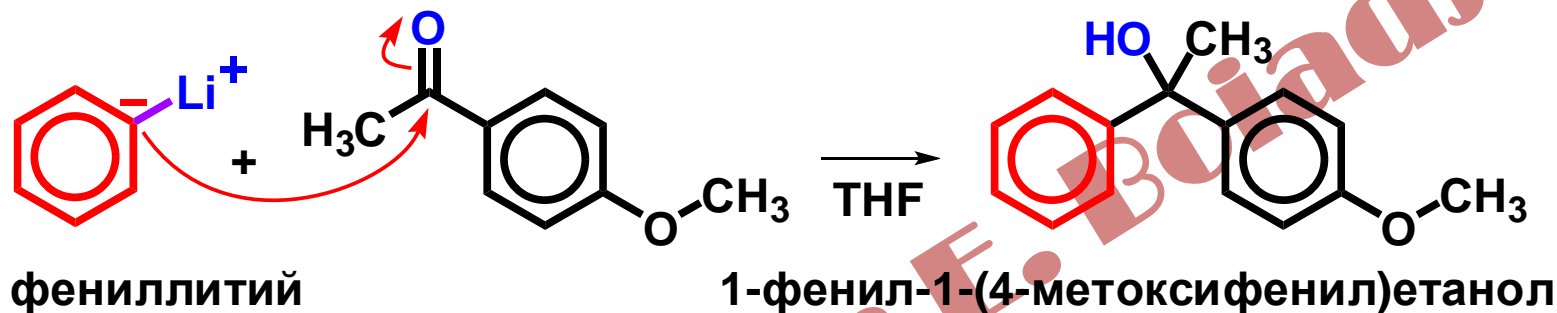
Механизмът на присъединяване на Гриняров реагент към алдехид или кетон, представен опростено е:

- (1) люисовата киселина  $Mg^{2+}$  първо комплексира с Люисовата основа  $:O:$  от  $C=O$  групата, с което тя става по-силен акцептор за електрони;
- (2) нуклеофилно присъединяване на карбанионната група  $:R^-$  до тетраедрично междинно съединение;
- (3) то се хидролизира до алкохол с вода и разреждана киселина.



Гриняровата реакция е необратима защото карбанионът не може да се пропъди в обратима стъпка;  $:R^-$  е много лоша напускаща група.

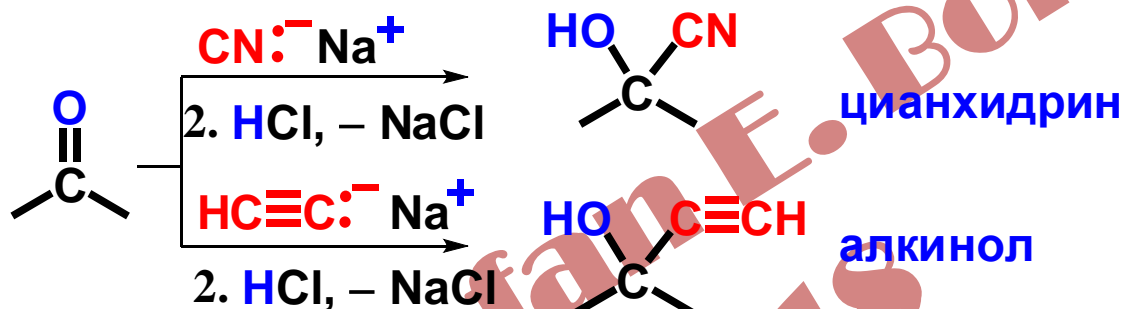
Фениллитий е удобен реагент за въвеждане на фенилова група.



Кристална структура на PhLi.  
В THF съществува равновесие димер / мономер, а в Et<sub>2</sub>O – тетрамер.

## ➤ Цианиден анион

Типичните  $A_N$  реакции с нестабилизирани карбаниони, като соли, са с  $\text{NaCN}$ , цианиден анион, и  $\text{HC}\equiv\text{C}:\text{Na}$ , ацетилениден анион.



В реакциите на Фаворски и на Репе участва ацетилениден анион.

Алдехиди и незапречени кетони **присъединяват** **циановодород,  $\text{HCN}$** , което дава **цианхидрини,  $\text{RCH}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{N}$** .

Реакцията е бавна с чист  $\text{HCN}$ , но се ускорява от основа, която произвежда нуклеофила  $\text{CN}^-$ , цианиден анион.

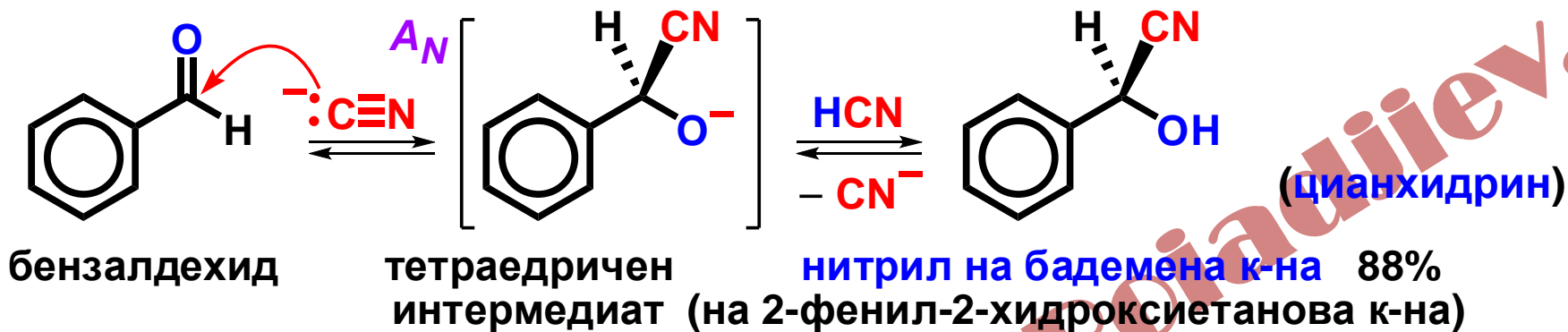


Преходът от планарен карбонилен С в  $sp^2$  в тетраедричен С в  $sp^3$  се вижда ясно в примера за превръщане на формалдеhid в цианхидрин

Addition of HCN to a Carbonyl Group



HCN

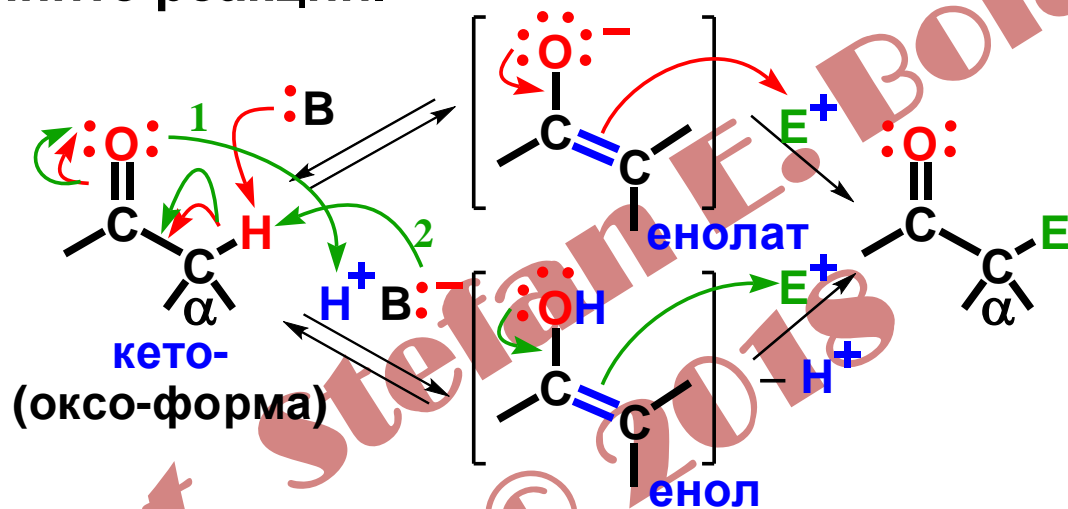


Образуването на цианхидрин ( $\alpha$ -хидроксинитрил) е донякъде необикновено, защото други протонни киселини ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) не се присъединяват поради неблагоприятна  $K_{\text{eq}}$ .

Цианхидрините са полезни в синтеза. Веригата се удължава с един въглероден атом ( $\text{CN}^-$  е **едновъглероден синтон**), което се използва в химията на въглехидратите. Нитрилът може да се редуцира с  $\text{LiAlH}_4$  до  $\beta$ -аминоалкохол ( $-\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OH})-$ ) или да се хидролизира до  $\alpha$ -хидроксикарбоксилна киселина ( $-\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$ ).

## Алдолна кондензация

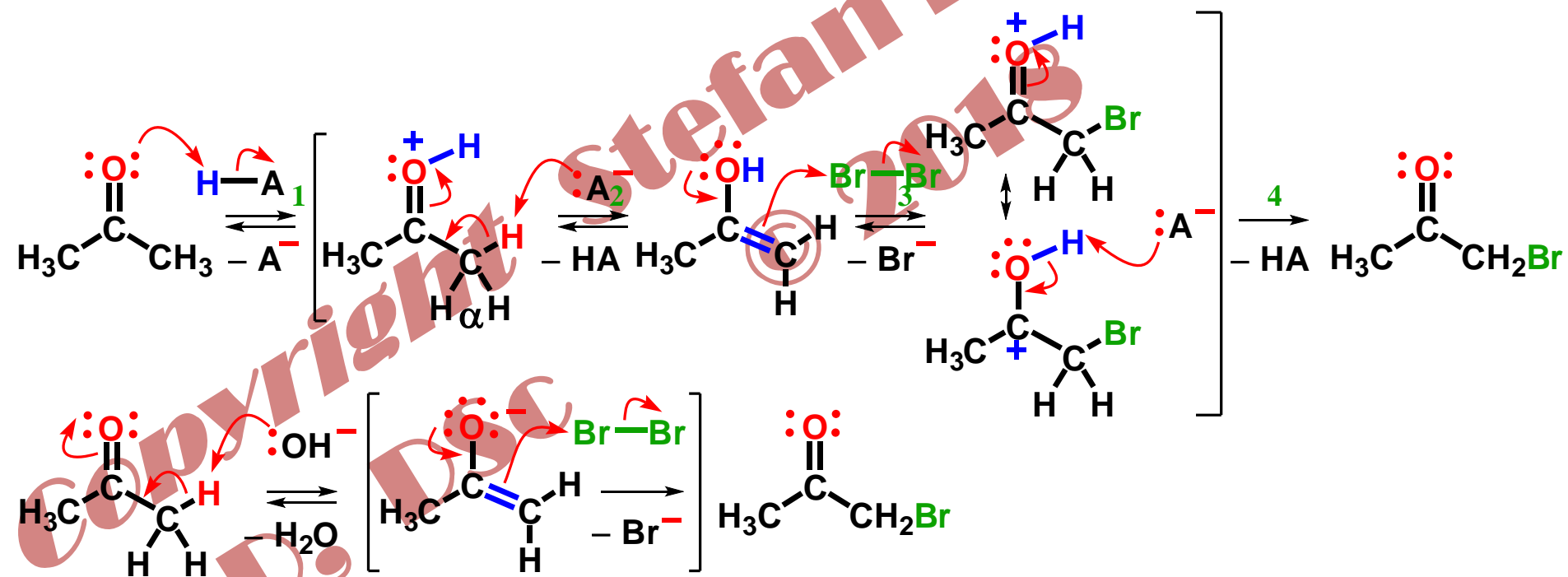
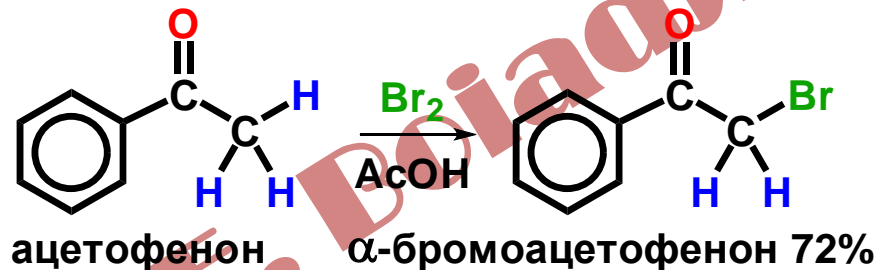
Освен подробно разгледаните  $A_N$  реакции, в които главен участник е С от  $C=O$ , характерни превръщания за алдехиди и кетони притежаващи поне един водороден атом на съседен С, са  $\alpha$ -заместителните реакции.



В тях се замества един  $\alpha$ -водороден атом на съседен на  $C=O$  въглерод с електрофил,  $E^+$ , преминавайки междинно или през енолатен анион, или през енол (в зависимост от катализата – основна или киселинна, съответно).

Кето-енолната тавтомерия ще бъде описана по-подробно в следващата Тема 20.

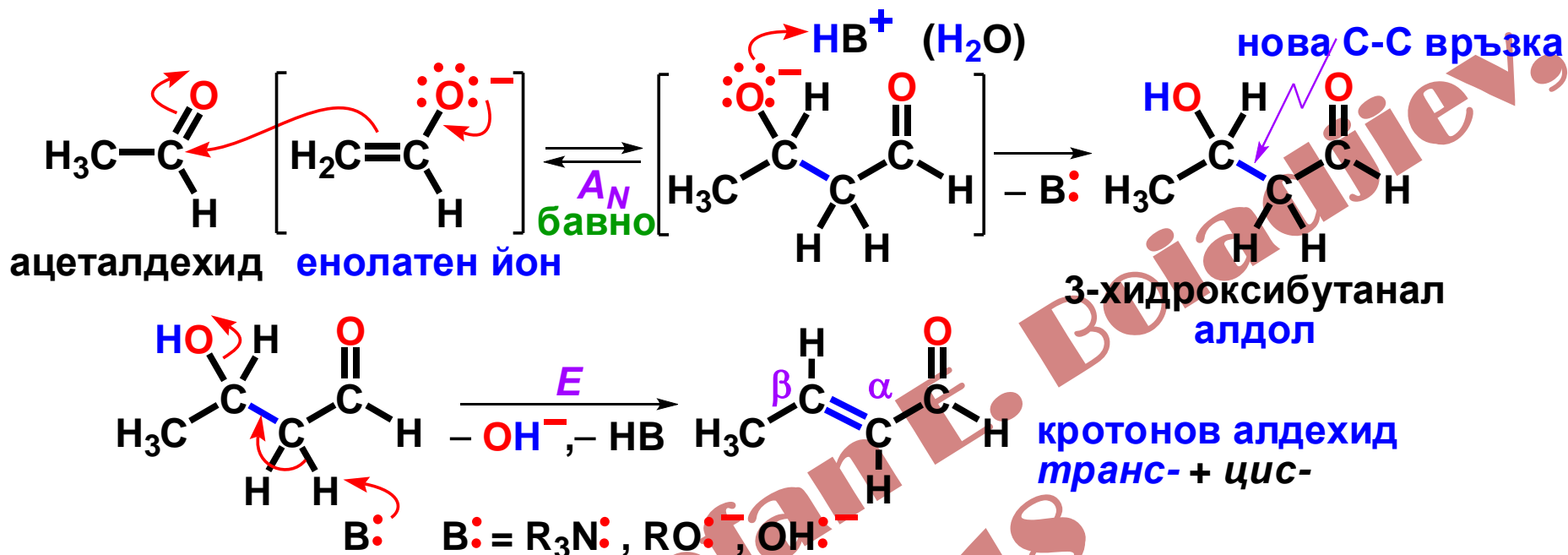
Пример за  $\alpha$ -заместителна реакция е  $\alpha$ -бромилането на кетон, което може да се постигне в кисела среда (до монобромно производно) или в алкална среда (често до ди- и трибромпроизводни).



Киселинността на  $\alpha$ -Н атомите до  $C=O$  се използва в редица синтетични приложения. Едно от тях е **алдолна кондензация**. Наименованието е съкратено от **алдехид**  $\rightarrow$  **алкохол**. Когато двата компонента в кондензацията са еднакви, напр. ацеталдехид, тя се означава с **хомоалдолна** реакция.

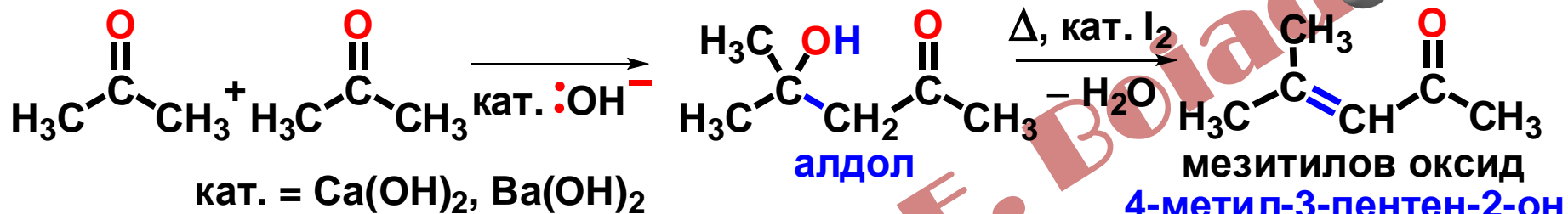
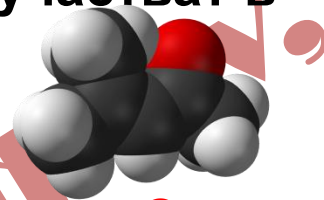
Силна основа е необходима за да се получи **енолат** от **алдехид**, който всъщност е атакуващият  $C=O$  нуклеofil – оксидо-карбеиден анион.





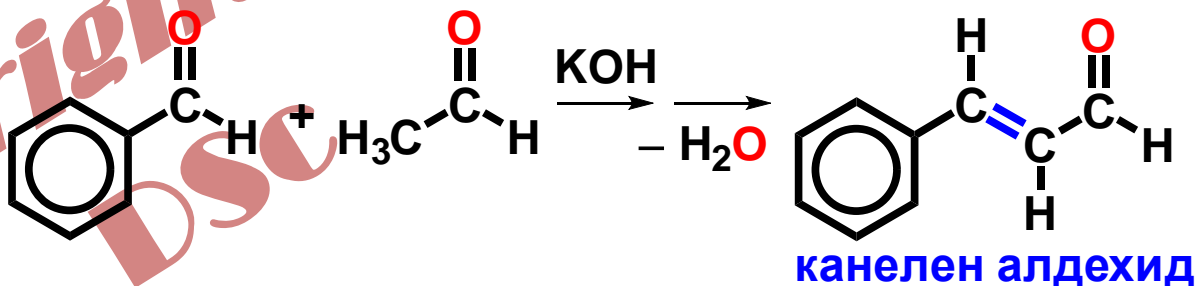
Така образуваният енолатен йон (нуклеофил) се присъединява,  $A_N$ , към карбонилната група (електрофилен C) на втора молекула алдехид. Нуклеофилният партньор претърпява  $\alpha$ -заместване. В някои случаи алдолният продукт може да се дехидратира (елиминира  $H_2O$ ,  $E$ , пак поради киселинността на  $\alpha$ -H) до  $\alpha,\beta$ -ненаситено карбонилно съединение. Обратната реакция е ретроалдолно разкъсване.

Кетони, като най-елементарният ацетон, също може да участват в алдолна кондензация.

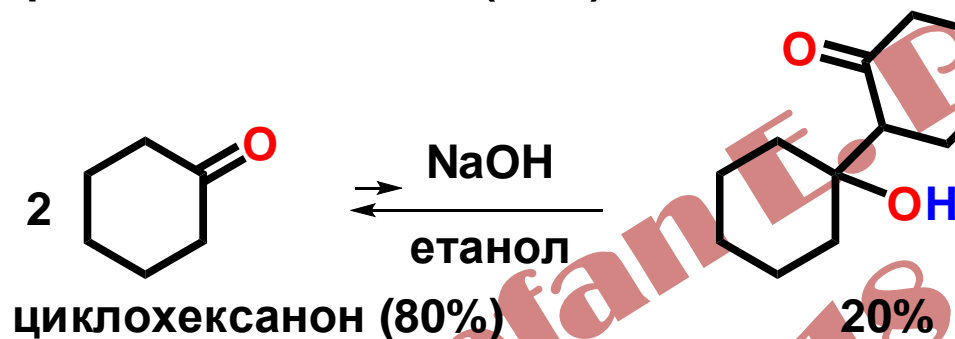
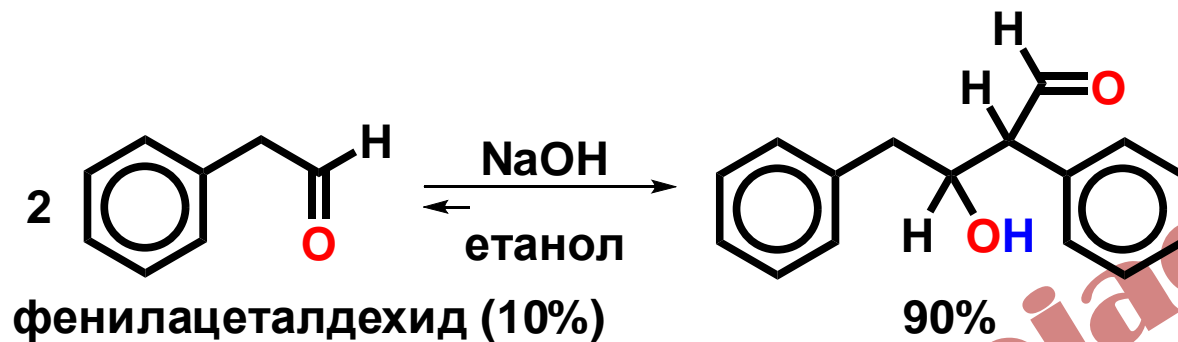


(Синтезът на мезитилов оксид е класически пример: *Org. Synth. Coll. Vol. 1*, 345, 1941.)

В смесена алдолна кондензация е желателно единият партньор да няма  $\alpha$ -H атоми (бензалдехид) за да се избегне сложна смес продукти.

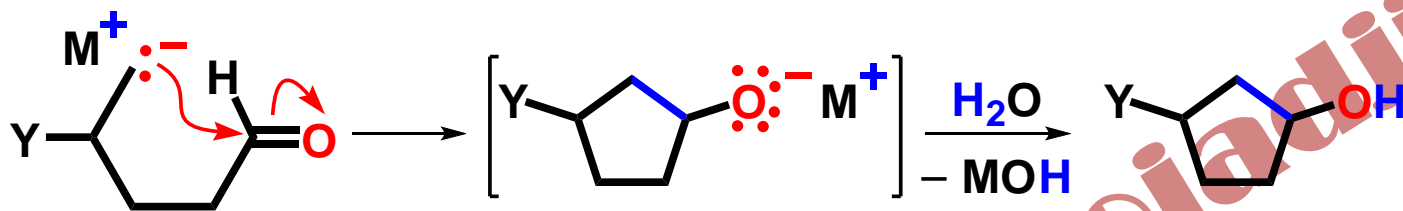


В примера, вероятно се получава и 3-хидроксибутанал и кротонов алдехид от хомоалдолна кондензация на ацеталдехида.



Равновесието в алдолната кондензация на монозаместени алдехиди ( $\text{RCH}_2\text{CHO}$ ) е изтеглено към продукта, но в случаите на дизаместени алдехиди ( $\text{R}_2\text{CHCHO}$ ) и повечето кетони – към карбонилното съединение. Вероятна причина е стеричен фактор – в алдолния продукт нараства пространственото пречене когато заместителите около реакционния център са повече на брой.





**Вътрешномолекулна алдолна кондензация** може да се осъществи когато в молекулата на едно карбонилно съединение се генерира отдалечен от C=O карбанионен център.

Продуктът е алициклен алкохол.

Copyright  
PhD, DSC

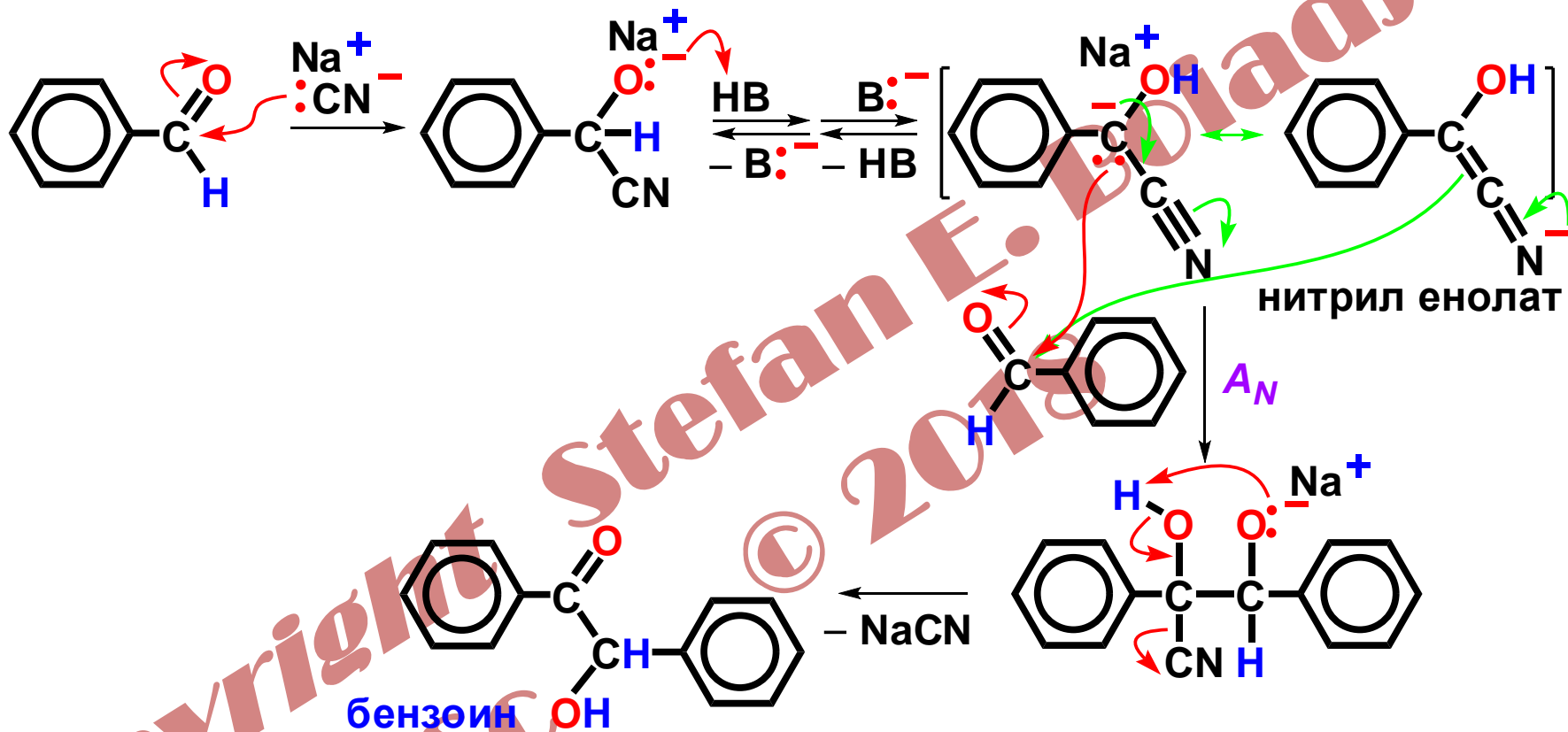


© 2018

Stefan V. Bojadiev,

## Бензоинова кондензация

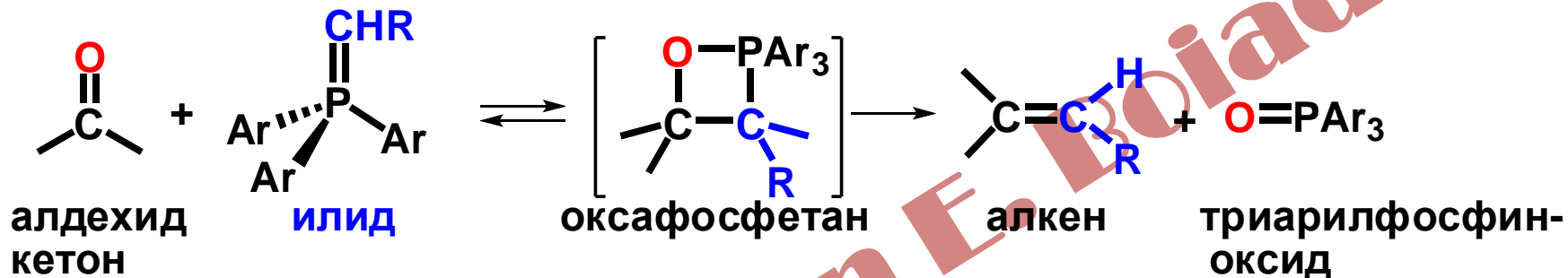
Тя протича между два ароматни алдехида под каталитичното действие на алкален цианид.



Реакцията е от алдолов тип и е обратима. Атакуващият нуклеофил е депротониран цианхидрин, който се отнася като карбанион.

## Реакция на Витиг

Алдеhide и кетони се превръщат гладко и с висок добив в алкени чрез нуклеофилно присъединяване, наречено реакция на Витиг.



В нея участва като нуклеофил **фосфорен илид**, обикновено  $\text{Ar} = \text{Ph}$ .

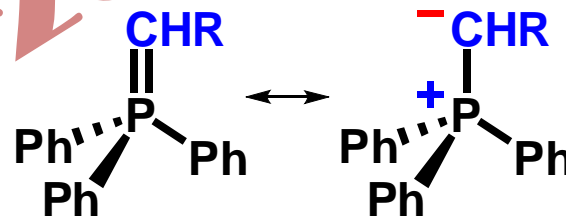


Х. Браун



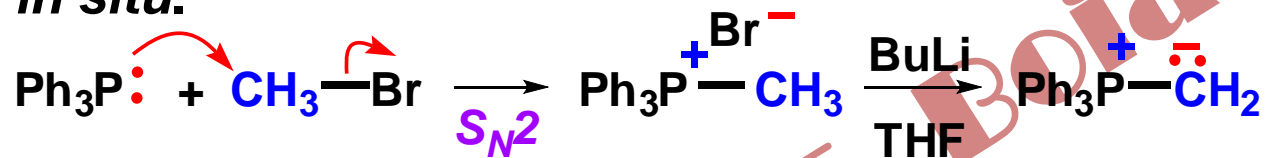
Г. Витиг

Нобелова награда 1979 за  
“развитието на бор- и фосфор-  
съдържащи съединения, като  
важни реагенти в органичния  
синтез”

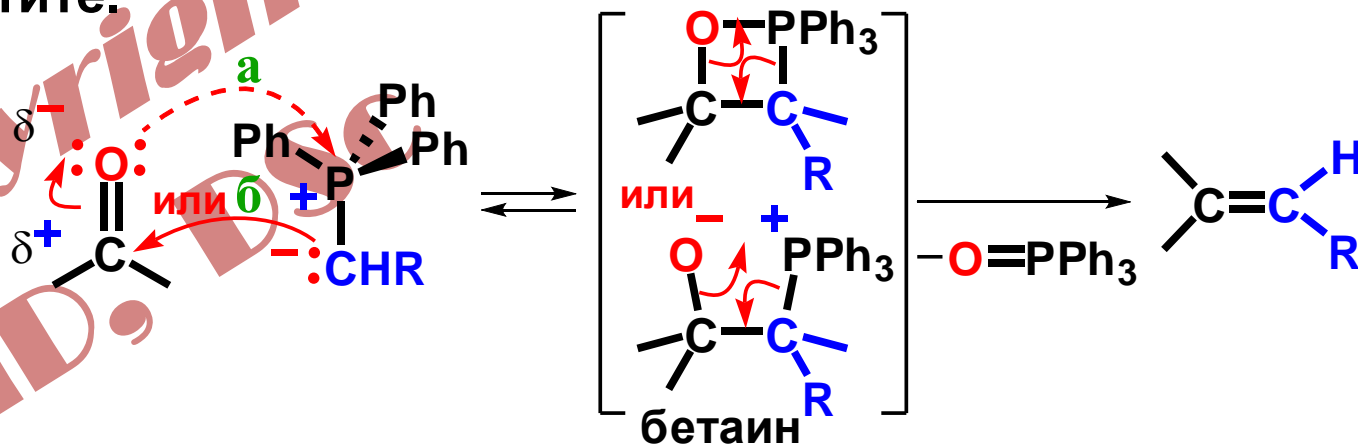


**Трифенилфосфорният илид** е неутрално, структурно стабилизирано съединение, което реагира като **карбанион**, **C** е **Nu**.

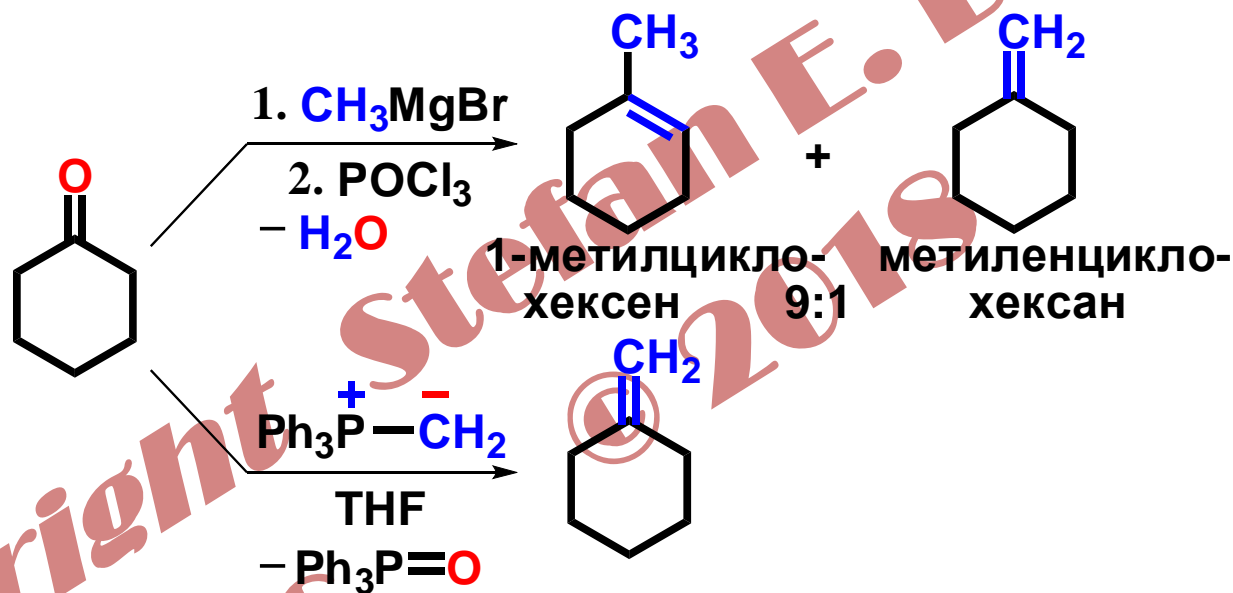
Трифенилфосфорен илид се синтезира от трифенилфосфин, който се алкилира с халогеноалкан по  $S_N2$ , в примера до трифенилфосфониев бромид. Получената с висок добив (P е добър нуклеофил) сол се депротонира с бутиллитий и илидът се използва *in situ*.



Механизмът включва различни пътища за първоначалната стъпка, в зависимост от структурата на реактантите и условията. Един от тях е циклоприсъединяване (а, както в Дилс-Алдер) до четири-членна циклена междинна структура в оксафосфетан. Предполага се също образуване на диполярен интермедиат (б), наречен бетаин. Интермедиатът се разпада спонтанно до продуктите.

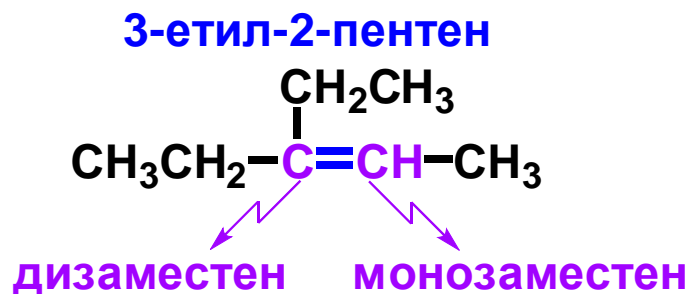


Реакцията на Витиг е твърде обща – до моно-, ди- и тризаместени алкени. Нейната ценност се състои също в сигурността на предсказаната структура на крайния алкен. **Новата C=C връзка в продукта е винаги точно където е била C=O в реактанта** (няма изомеризация, освен *цис-* / *транс*).



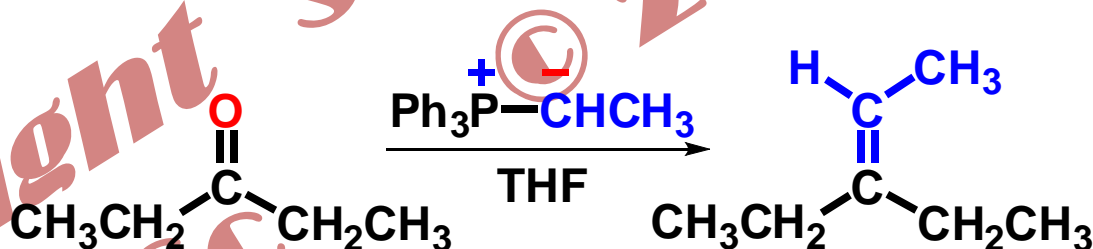
Задача за избор на реагенти:

Как да синтезираме 3-етил-2-пентен по реакцията на Витиг?



Анализираме структурата като **помним:** в реакцията кислородният атом от  $\text{C}=\text{O}$  се заменя с  $=\text{CR}_2$  от илида. Фосфорни илиди се синтезират по-успешно по  $\text{S}_{\text{N}}2$  с първичен алкилхалогенид – типичен илид е първичният  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}$ .

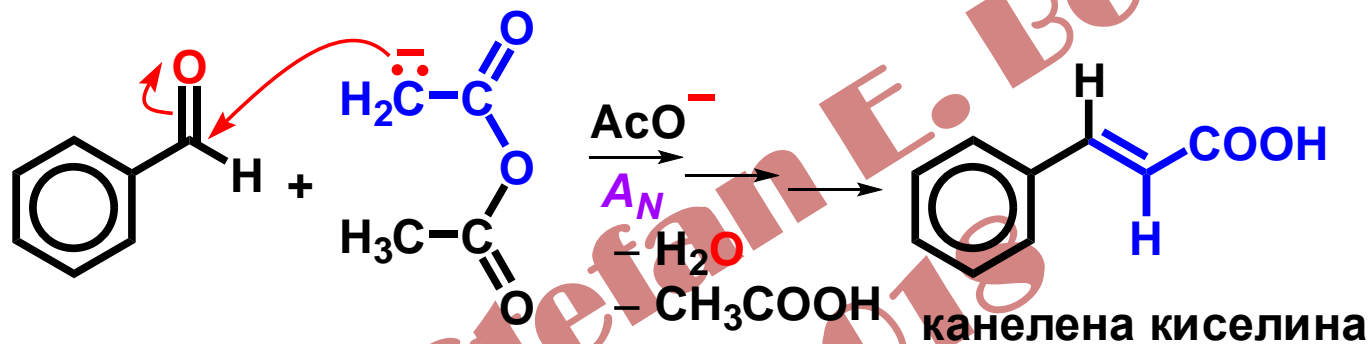
Следователно, илидът ще внедри монозаместения C атом, а дизаместеният въглероден атом от двойната връзка е бил в карбонилната група на кетона. Синтоните са:



За синтеза са необходими 3-пентанон, етилбромид, трифенилфосфин и бутиллитий.

## Реакция на Перкин

Тя е нуклеофилно присъединяване на карбанион, получен от оцетен анхидрид, (механизъм в Тема 24) към ароматен алдеhid, последвано от елиминиране на вода и оцетна киселина.



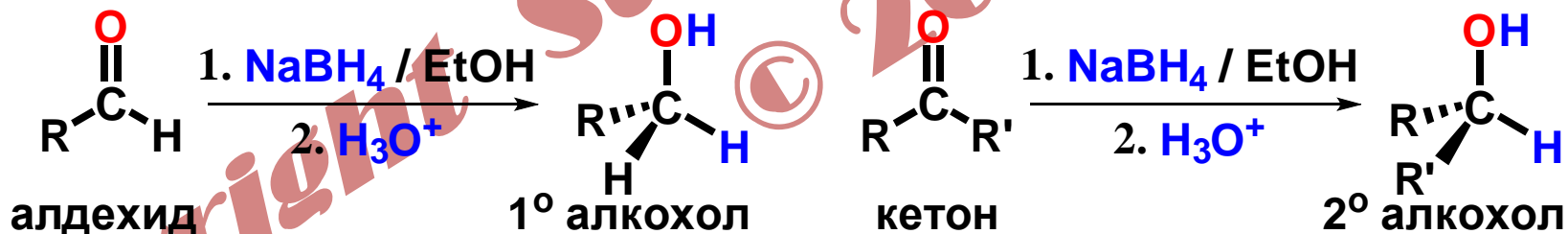
В оригиналната версия реакцията дава канелена киселина.

## Редукция с метални хидриди

Нуклеофилна атака от хидриден йон «гол  $\text{H}^-$ » е почти непозната реакция (хидридът в  $\text{NaNH}$  реагира само като основа поради много висока плътност на отрицателния заряд).

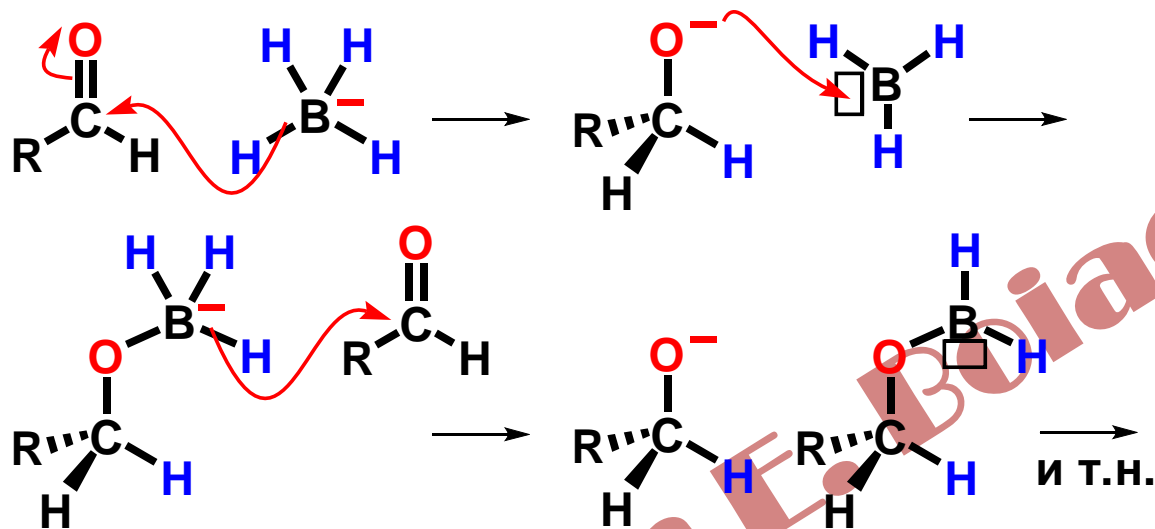
Най-популярните комплексни метални хидриди са  $\text{LiAlH}_4$  и  $\text{NaBH}_4$ . Литиевоалуминиевият хидрид е много мощен редуктор в сравнение с натриевия борохидрид поради по-слабата  $\text{Al-H}$  връзка в сравнение с  $\text{B-H}$  и редуцира редица други ФГ.

За редукция на алдехиди и кетони е достатъчен по-мекият  $\text{NaBH}_4$  в алкохолна или водна среда.



Механизмите на редукция с  $\text{LiAlH}_4$  и  $\text{NaBH}_4$  не са елементарни. Те се описват като “хидриден пренос”, но бъдете внимателни! – да не се смесва тетраедричният комплексен йон,  $\text{BH}_4^-$ , със самия хидриден йон,  $\text{H}^-$ .

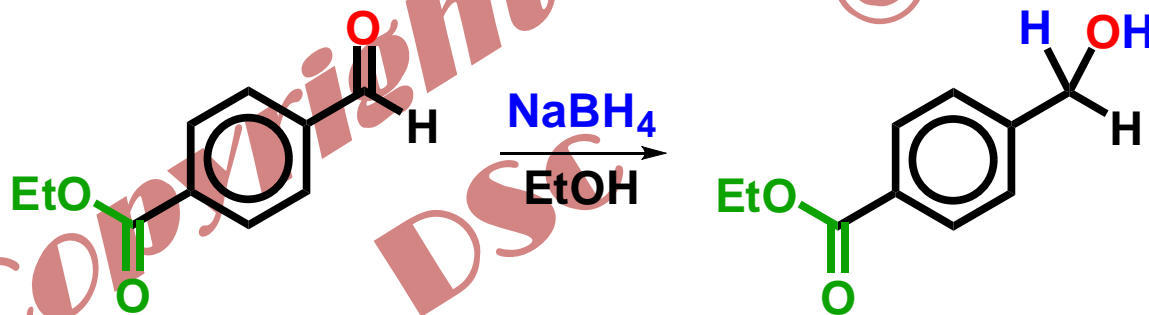
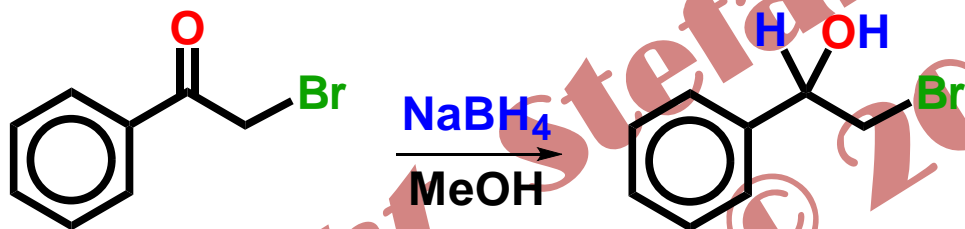
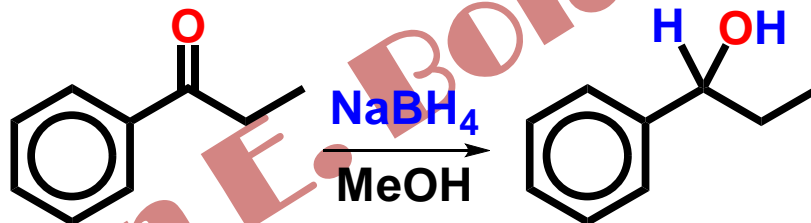
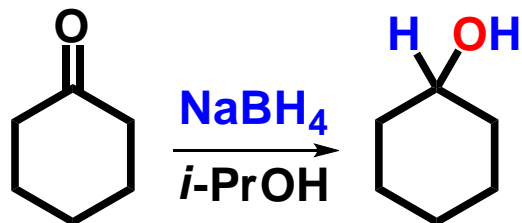
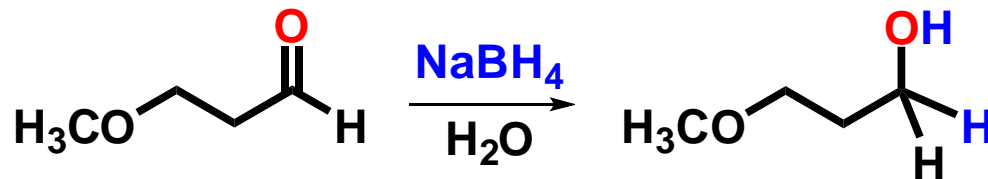




Хидридният трансфер от  $\text{BH}_4^-$  отнема двойка електрони за образуване на  $\text{C}-\text{H}$  връзка с карбонилния въглерод. Временно се формира (вероятно, несамостоятелен) електронно-дефицитен  $\text{BH}_3$ , който се стабилизира от подадена от оксоаниона електронна двойка. Процесът на пренос на водороден атом заедно с двойка  $e^-$  може да продължи към втора молекула субстрат. На практика реакцията не е толкова ефективна, че да се оползотворят всичките 4  $\text{H}$  в  $\text{NaBH}_4$ . Той е сравнително евтин реагент и се прилага в излишък, обикновено в алкохолен разтворител.

«Хидриден трансфер», и в биохимията, е пренос на водороден атом заедно с двойка електрони – ефективно  $\text{H}^-$ .

Примери за редукция с натриев борохидрид:

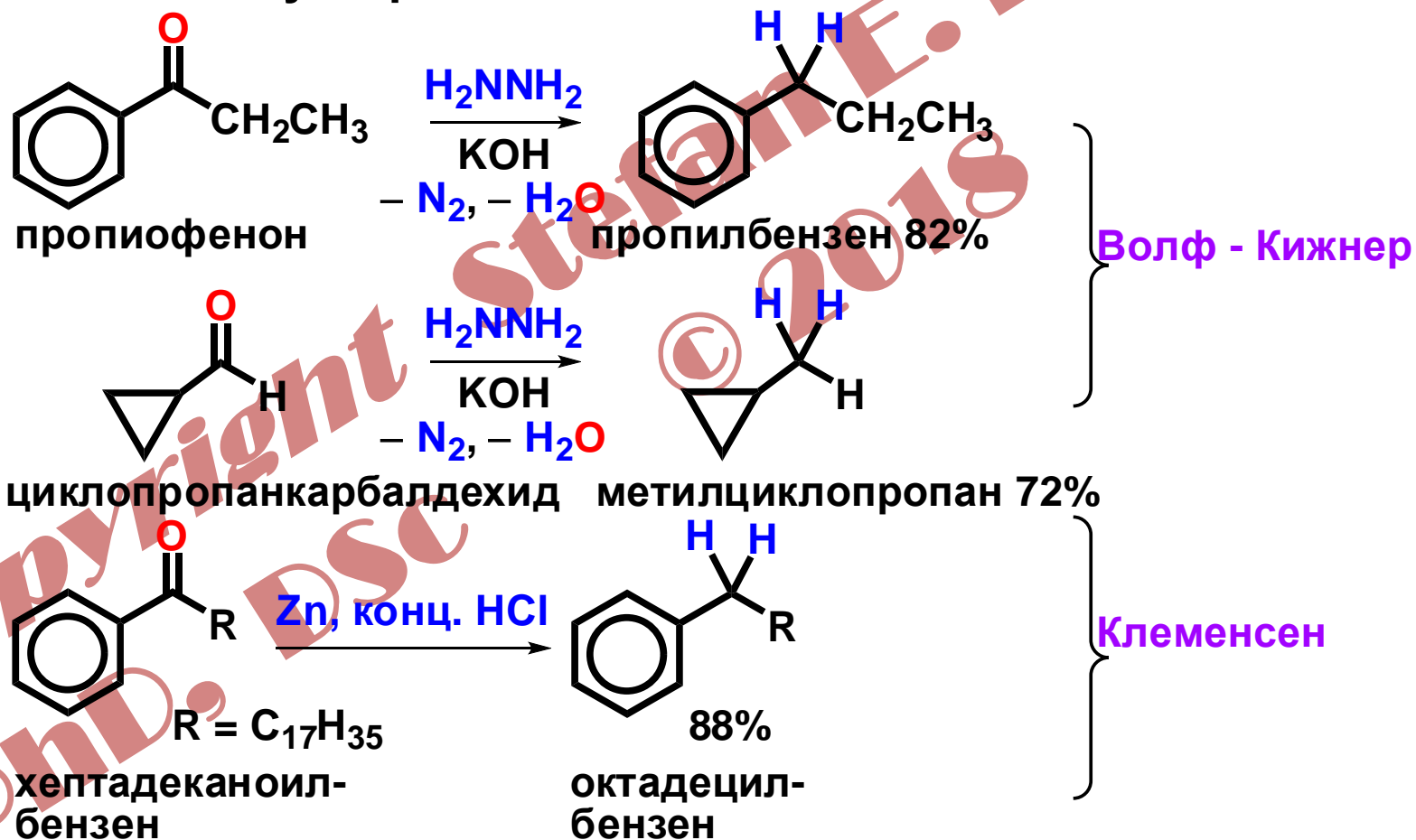


Селективност, която не е осъществима с  $\text{LiAlH}_4$ .

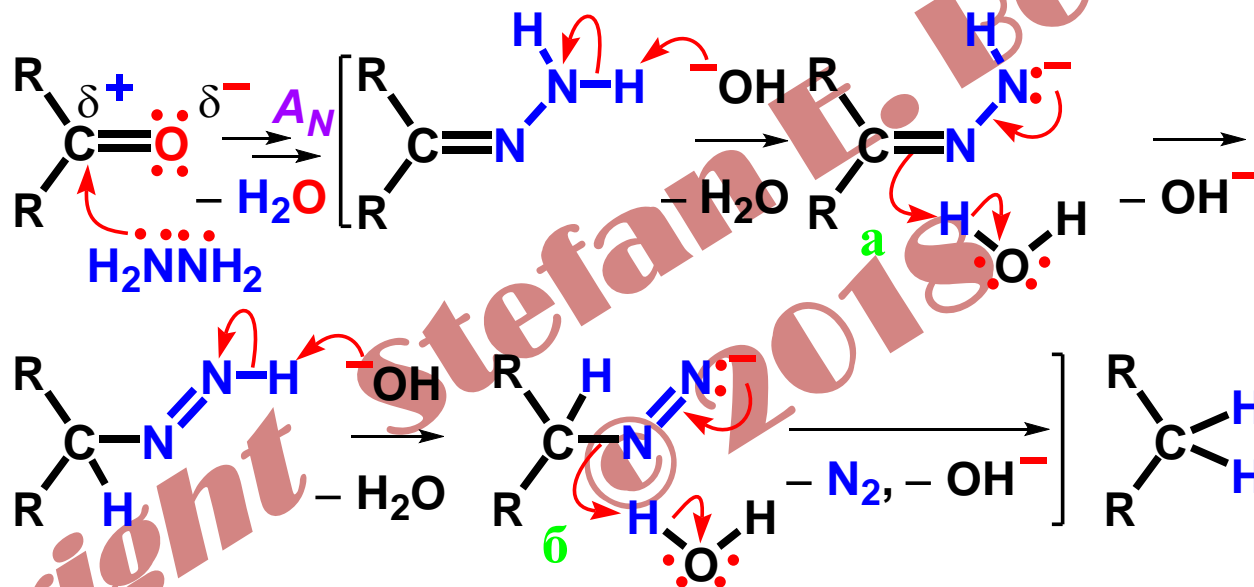
$\alpha,\beta$ -Ненаситени кетони се редуцират с  $\text{LiAlH}_4$  до алилови алкохоли; двойната  $\text{C}=\text{C}$  връзка не се засяга.

## Редукция по Волф-Кижнер

Полезно използване на  $A_N$  на хидразин към алдехид или кетон в присъствие на KOH е в редукцията по Волф-Кижнер. Методът е общ за превръщане на алдехид или кетон в алкан ( $R_2C=O \rightarrow R_2CH_2$ ) и има предимство пред класическата редукция по Клеменсен, която не може да се приложи към чувствителни към киселина субстрати.

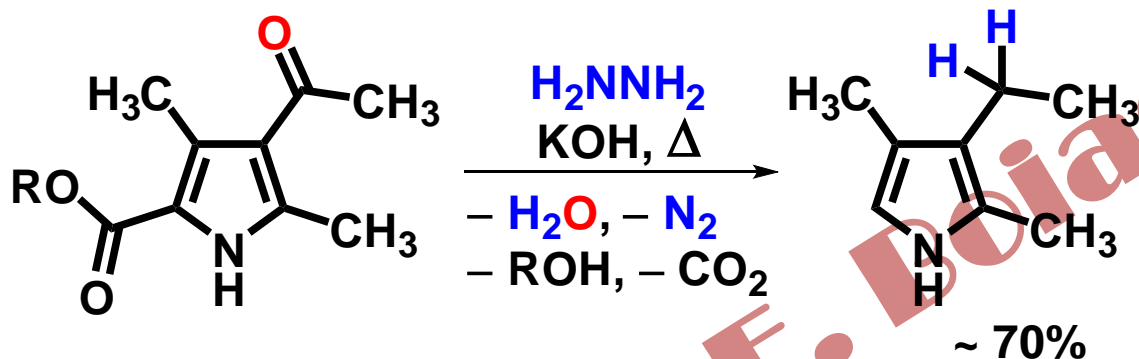


Същността в механизма е междинно образуване на **хидразон** ( $R_2C=NNH_2$ ), следвано от основно-катализирана миграция на двойната връзка чрез депротониране / протониране, второ депротониране / протониране заедно със загуба на  $N_2$ .



В някои текстове, хидразониевите аниони **a** и **b** се представят с гранична карбанионна структура ( $^-$  върху C), която се протонира от вода или присъстващ алкохол.

Приложение на редукцията по Волф-Кижнер в собствени изследвания:

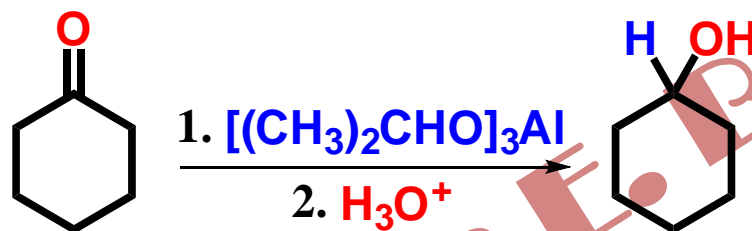


Отбележете: три трансформации в една колба!

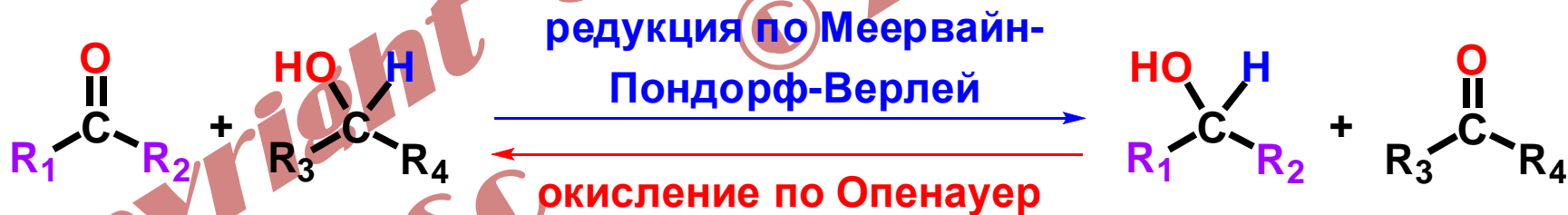
- хидролиза на естер;
- декарбоксилиране на ароматна карбоксилна киселина;
- редукция на кетон до алкилова група.

## Редукция по Меервайн-Пондорф-Верлей

Реакцията е редукция на кетон до вторичен алкохол с излишък алуминиев триизопророксид. Тя има висока хемоселективност и използва евтин, екологично “чист” редуктор.



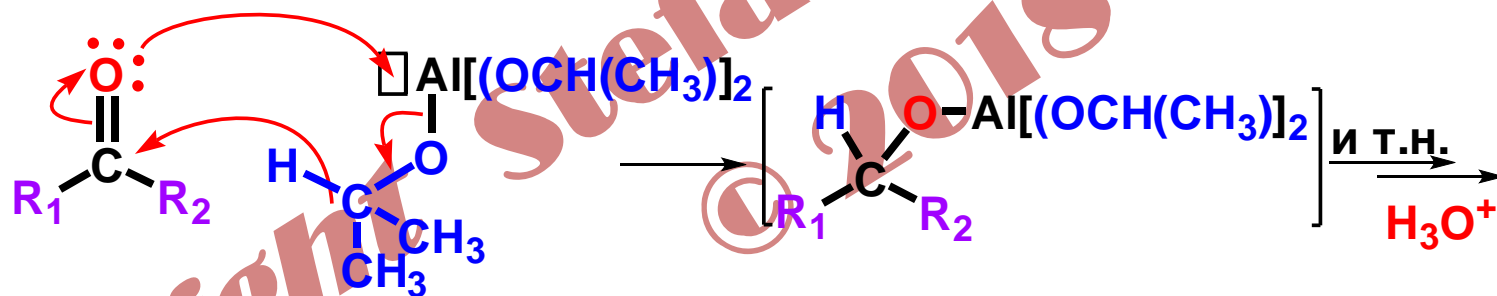
В нейната същност е обмен на окислителното състояние на карбонилна група в субстрата / продукта и в лиганда на алуминия ( $\text{R}_3\text{R}_4\text{CHOH}$ ).



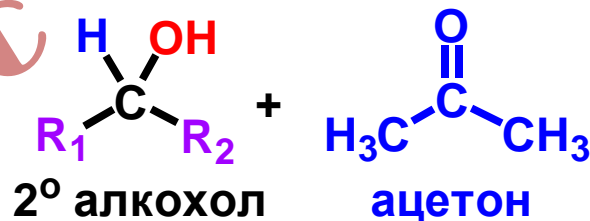
Обратната реакция се нарича **окисление по Опенауер**.

Механизмът се счита за по-сложен от показания. Реакцията преминава през каталитичен цикъл включващ шест-членно преходно състояние в тетракоординиран Al – четвъртият лиганд е кетонът, който се редуцира.

В опростено представения механизъм се извършва **пренос на хидрид от изопропиловата група към карбонилната, заедно с освобождаване на ацетон.**



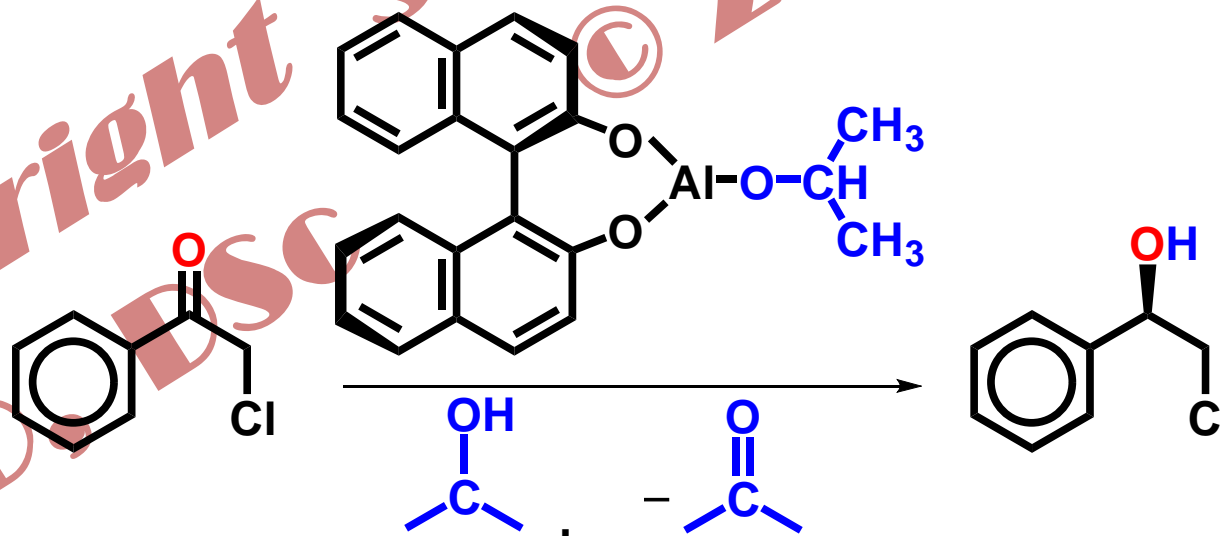
кетон      алуминиев триизопроксид



## Редукция с алуминиев алкоксид

Редукцията по Меервайн-Пондорф-Верлей е типичният пример за редукция с алуминиев алкоксид. Меервайн и Верлей, независимо един от друг 1925 г., са използвали разтвор на алуминиев триетоксид в етанол за редукция на алдехиди до съответните първични алкохоли. Пондорф е приложил реакцията към кетони и е въвел алуминиев триизопропоксид.

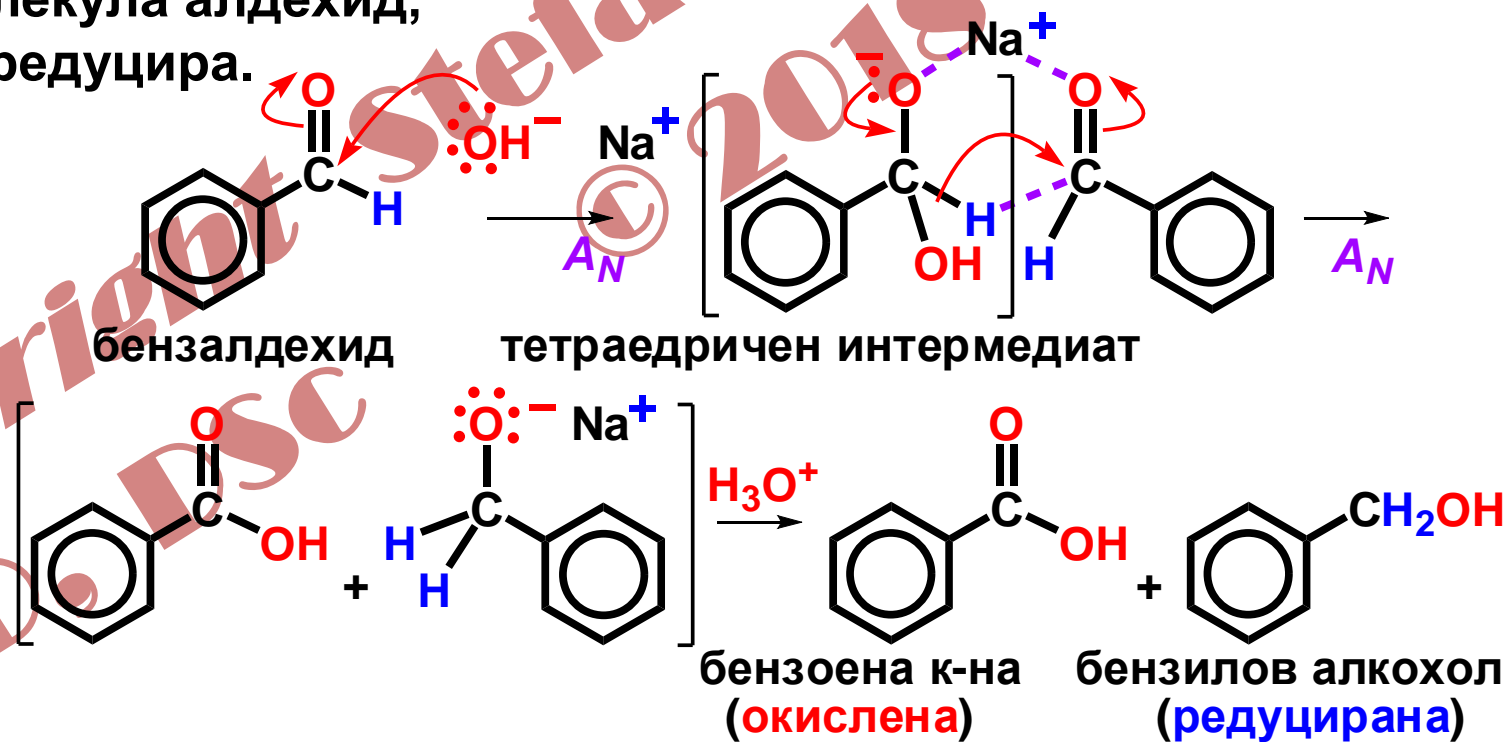
С използване на енантиомерно чисти алкохоли като лиганди на алуминия се осъществява стереоселективна (енантиоселективна) редукция, както в показания пример за производно от 1,1'-би-2-нафтол.





## Реакция на Каницаро

Реакция на диспропорциониране на две молекули алдеhid, който не съдържа  $\alpha$ -H атоми (напр. мравчен алдеhid, бензалдеhid и др.), в присъствие на конц. NaOH / H<sub>2</sub>O. За разлика от другите  $A_N$  реакции, механизмът на Каницаровата реакция включва тетраедричен интермедиат, от който се отстранява хидрид (всъщност – окисление, отдаване на двойка e<sup>-</sup>) (в останалите  $A_N$  водород и алкилова група не напускат!). Хидридът, като нуклеофил в хелатно преходно състояние, се присъединява към втора молекула алдеhid, която се редуцира.



Реакцията на Каницаро няма голямо синтетично значение, но е забележителна с механизма си. Той наподобява редица биохимични редукции.

Един от най-важните редуктори в живите клетки е NADH (НАДН, никотинамид адениндинуклеотид в редуцирана форма, Тема 42). Този коензим пренася «хидриден йон,  $H^-$ » до кето група, напр. в пируват. Пируватът се редуцира до лактат, а коензимът се окислява до  $NAD^+$  (НАД<sup>+</sup>).

Copyright  
PhD, DSC

Stefan K. Poianjov,  
© 2018

## Окисление на алдехиди

Алдехидите и кетоните се държат много различно към окислителите. **Запомнете, алдехидите имат много нисък стандартен електроден потенциал:  $-0.03V$  за воден  $HCHO$ , което означава, че този алдехид е електрохимично по-добър редуктор от  $H_2$  газ с  $0.00V$ .**

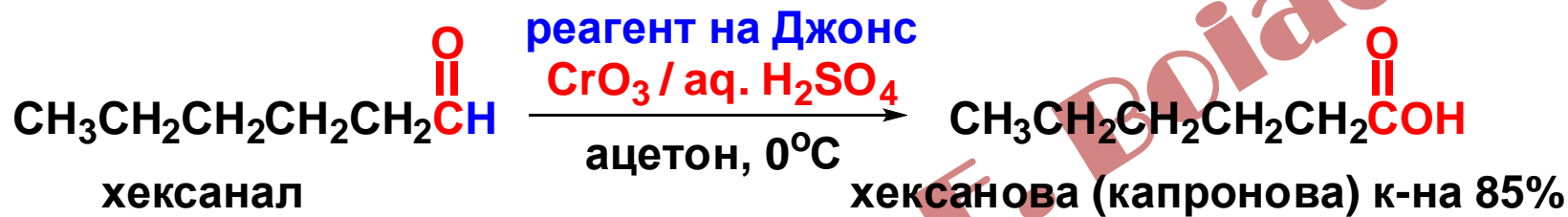
**Алдехидите се окисляват много леко до карбоксилни киселини, дори при стоене на въздуха; кетоните се окисляват много по-трудно, дори са устойчиви на слаби окислителни.**



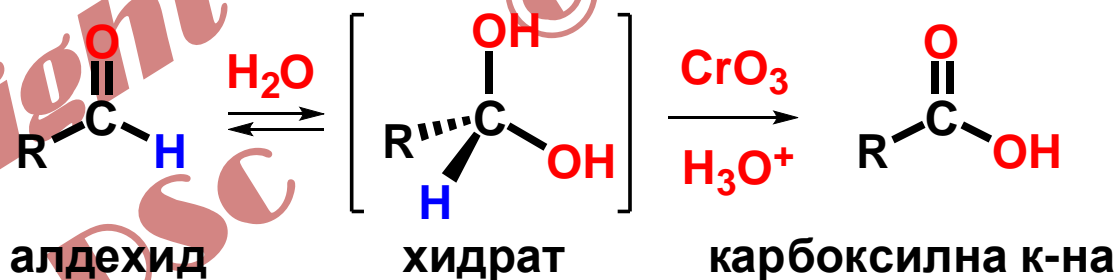
Твърде много на брой са окислителите, които могат да окислят един алдехид.

(Затова е невъобразима глупост кандидат-студент да окислява първичен алкохол до алдехид с  $KMnO_4$  – реакцията никога няма да спре до там.)

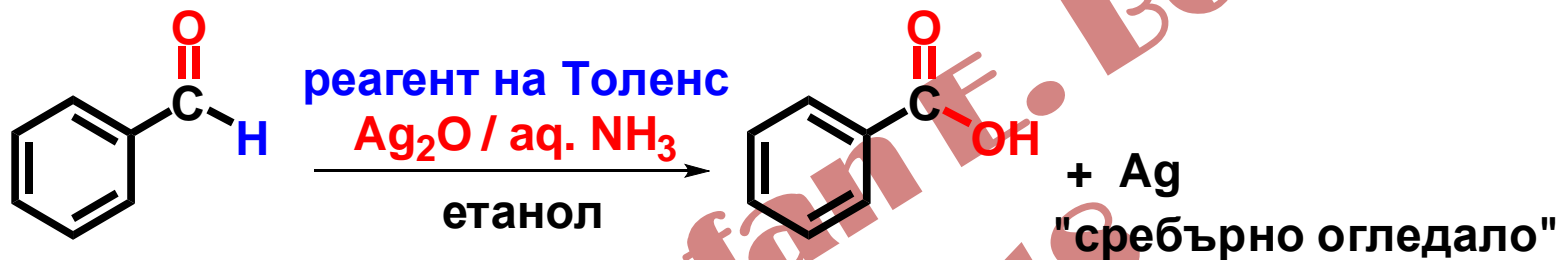
Силен окислител, като **реактив на Джонс** (разтвор на  $\text{CrO}_3$  в разредена  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и ацетон, или дихромат  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) може да се приложи когато в молекулата няма други чувствителни към окисление групи.



Реакцията преминава през междинен хидрат, 1,1-диол, образуван в обратима стъпка. Следва типично, необратимо окисление на първичен или вторичен алкохол до карбоксилна киселина.



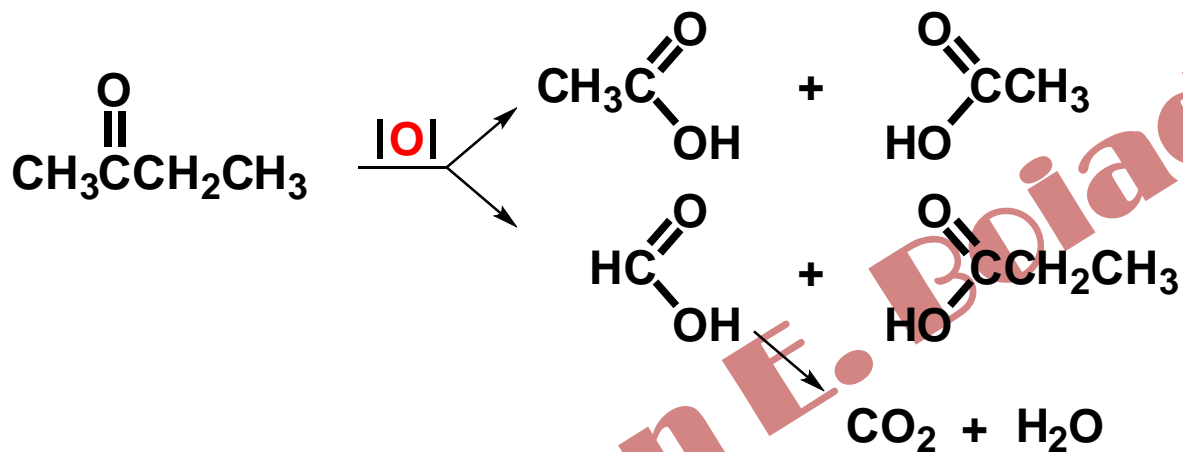
Познати са Ви окислителните свойства на реактив на Толенс (диаминосребърен хидроксид), реактив на Фелинг (Cu(II) комплекс с K,Na-тартарат) и реактив на Бенедикт (Cu(II) комплекс с цитрат). Всички те окисляват в алкална среда алдехиди и по-важното – редуциращи захари.



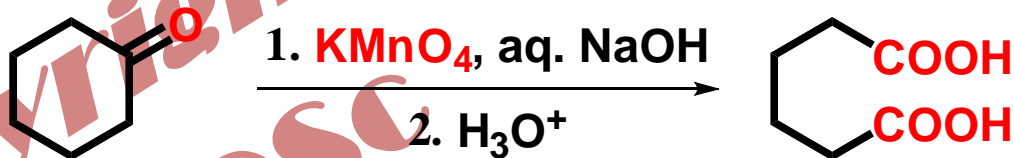
Положителен тест на Фелинг за глюкоза в урина (индикация за диабет) дава оранжево до кафяво оцветяване.

Copyright © 2019  
PhD, DSC

## Окисление на кетони



Окислението на кетони става с енергични окислители, които предизвикват разкъсване на веригата до смес карбоксилни киселини.



циклохексанон

хександикарбоксилна к-на, **адипинова к-на**  
(терминалните локанти 1,6- не се указват)

***Copyright* Stefan E. Boiadjev, PhD**  
**© 2018**