

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

20. Дикарбонилни съединения. Киселинност на 1,3-дикарбонилни съединения и използването им като синтони. Кето-енолна тавтомерия. Хинони – строеж, получаване и свойства. Кoenзим Q.

Съединения съдържащи две карбонилни групи, $>C=O$, в структурата си. Представител може да е диалдехид, оксоалдехид, дион, хинон.

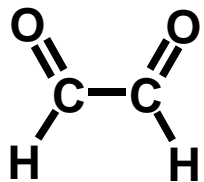
Според взаимното разположение на $>C=O$ групите дикарбонилните съединения се подразделят на:

- 1,2-дикарбонилни (или α -дикарбонилни) съединения;
- 1,3-дикарбонилни (или β -дикарбонилни) съединения;
- 1,4-дикарбонилни (или γ -дикарбонилни) съединения и т.н.

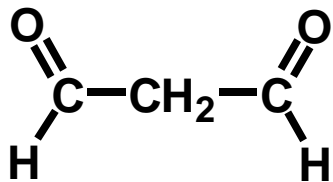
Свойствата на 1,2- и 1,3-дикарбонилните съединения са повлияни от взаимното въздействие на $>C=O$ групите. Когато те са по-отдалечени, дикарбонилното съединение проявява характерните отнасяния на алдехид или кетон.

Класификация, представители и номенклатура

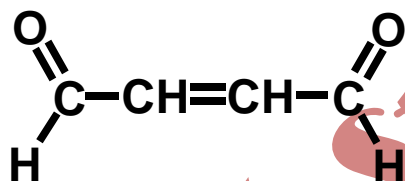
диалдехиди



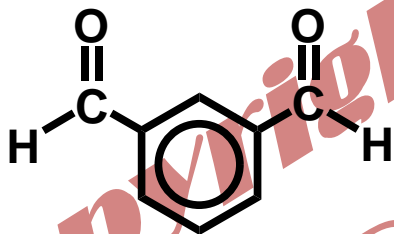
етандиал
(глиоксал)



пропандиал
(малонов диалдехид)

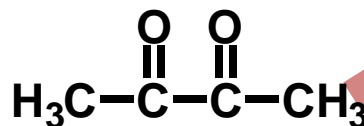


2-бутендиал

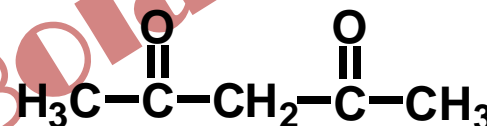


бензен-1,3-дикарбалдехид

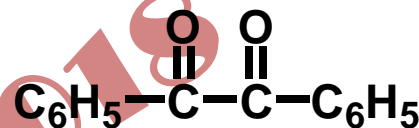
дикетони



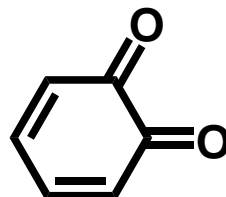
бутандион
(диацетил)



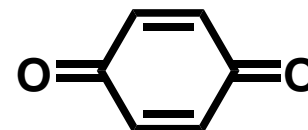
пентан-2,4-дион
(ацетилацетон)



1,2-дифенилетандион
(бензил)



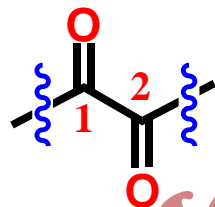
1,2-бензохинон



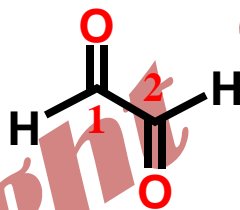
1,4-бензохинон

Когато двете карбонилни групи са съседни, съединенията се означават с α -дикарбонилни или 1,2-дикарбонилни.

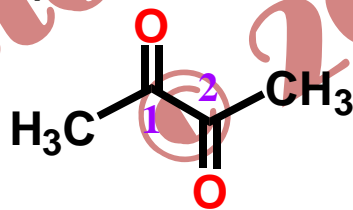
Обърнете внимание – 1,2- не се отнася до реалната номерация във веригата, а до взаимното разположение на $>C=O$ групите.



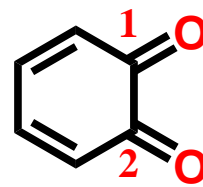
α -дикарбонилни с-я
(1,2-)



глиоксал
(етандиал)

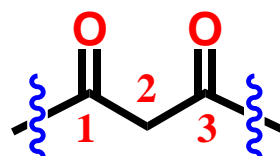


диацетил
2,3-бутандион

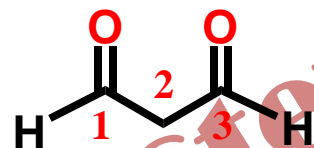


орто-бензохинон
1,2-бензохинон)

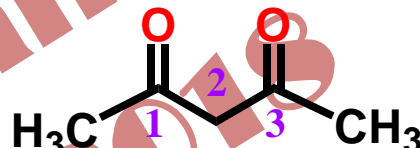
Когато двете карбонилни групи са разделени с една CH_2 , CHR или CR_1R_2 група, съединенията принадлежат към клас β -дикарбонилни или 1,3-дикарбонилни съединение. Техните свойства са особени и ще бъдат главен обект в тази тема.



β -дикарбонилни с-я
(1,3-)



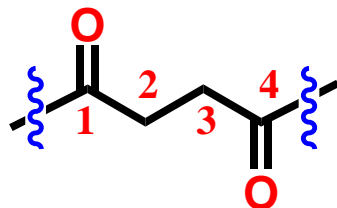
малонов алдехид
(пропандиал)



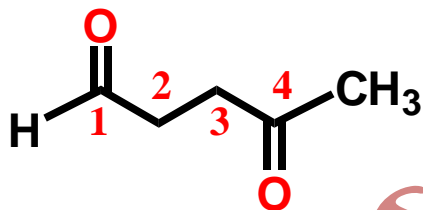
ацетилацетон
(пентан-2,4-дион)

Впоследствие към групата β -дикарбонилни съединения ще се прибавят по естествен начин и представители, в които едната $\text{C}=\text{O}$ е част от карбоксилна киселина или нейно производно, напр. β -кетоестер.

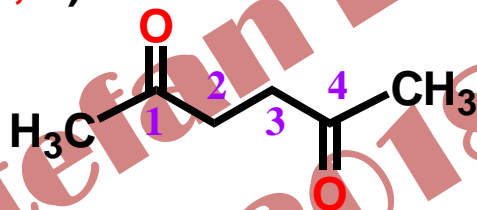
Отдалечени през повече от един С атом карбонилни групи се държат в химични трансформации като изолирани групи, но не се изключва вътрешномолекулна реакция между тях.



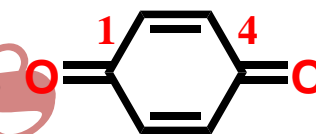
γ -дикарбонилни С-я
(1,4-)



4-оксопентанал



хексан-2,5-дион

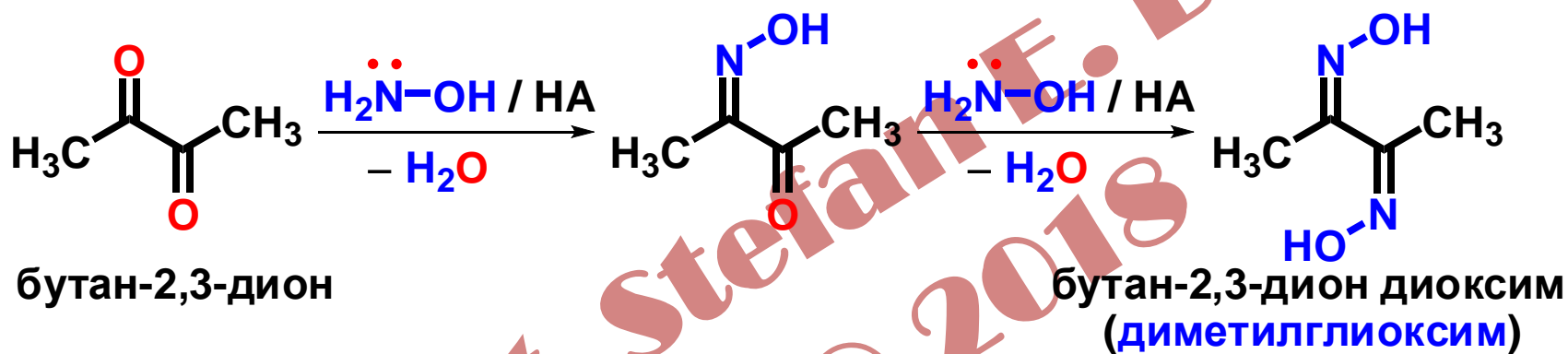


1,4-бензохинон

Отбележете: съгласно IUPAC номенклатурата, алдехидната група има приоритет пред кето-групата. Алдехидът е в основата на наименованието. Двойно свързаният кислород се счита заместител в главната алдехид-съдържаща верига и затова се именува с представката оксо-, както 4-оксопентанал.

Няколко характерни реакции за 1,2- и 1,4- или 1,5-дикарбонилни съединения:

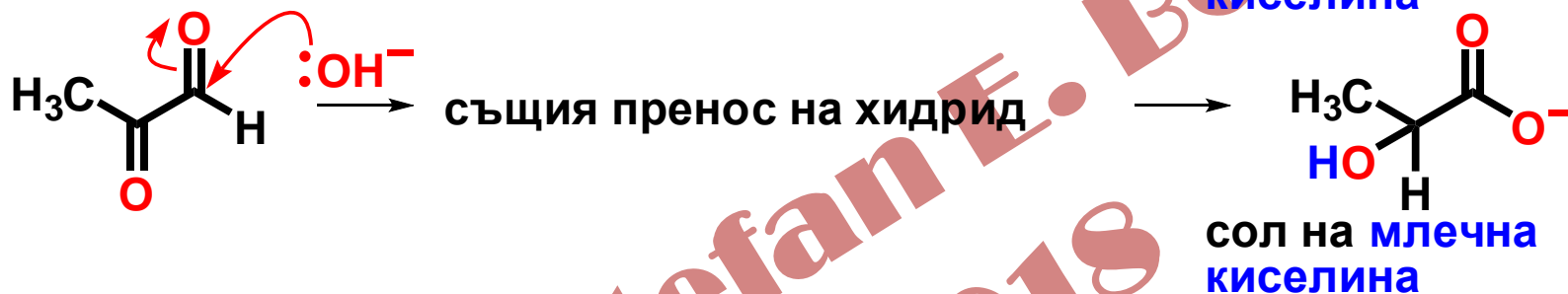
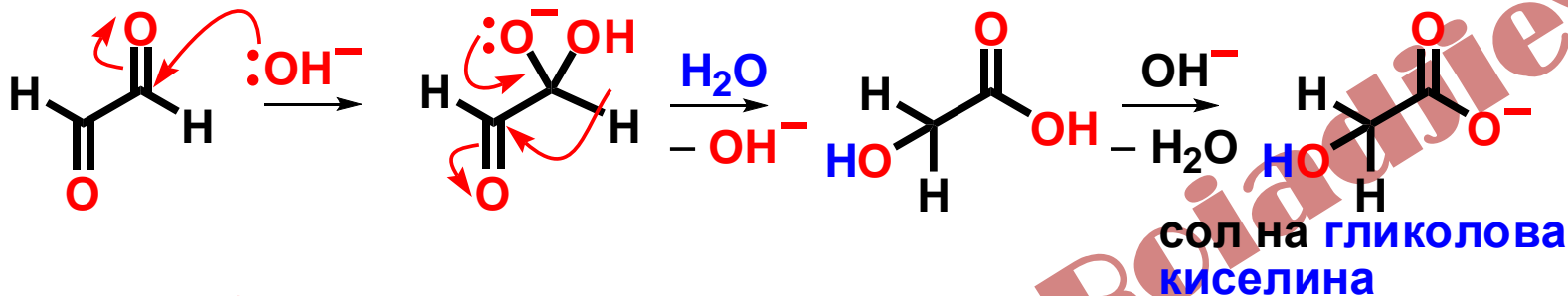
- Двойна A_N реакция с хидроксиламин на бутан-2,3-дион дава диметилглиоксим, който е класически реагент за количествено определяне на никел (II) йони (Чугаев).



комплекс

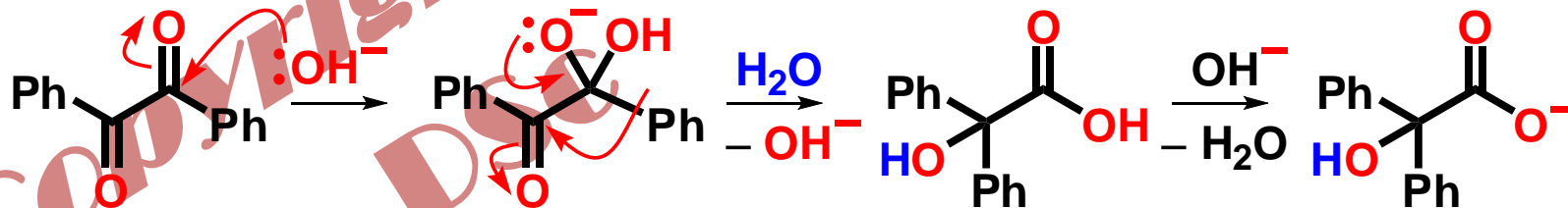
диметилглиоксим · Ni²⁺

■ Вътрешномолекулна реакция на Каницаро



■ Бензилова прегрупировка

Общото с Каницаровата реакция е мигриране на фенилова група заедно с двойка електрони.

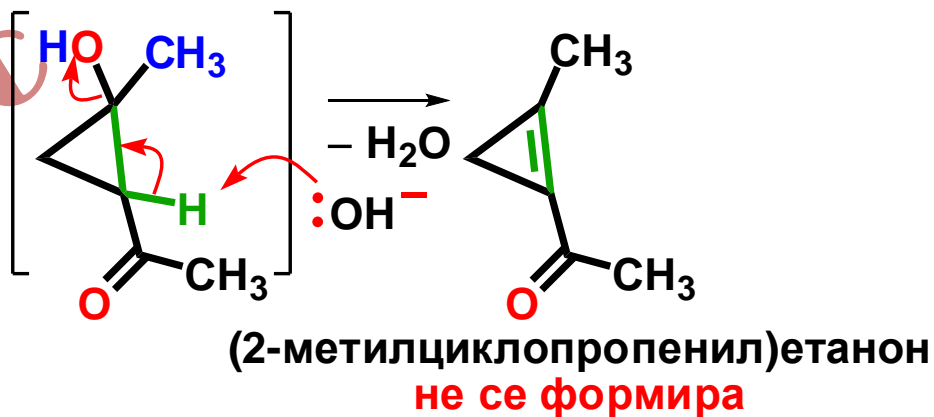
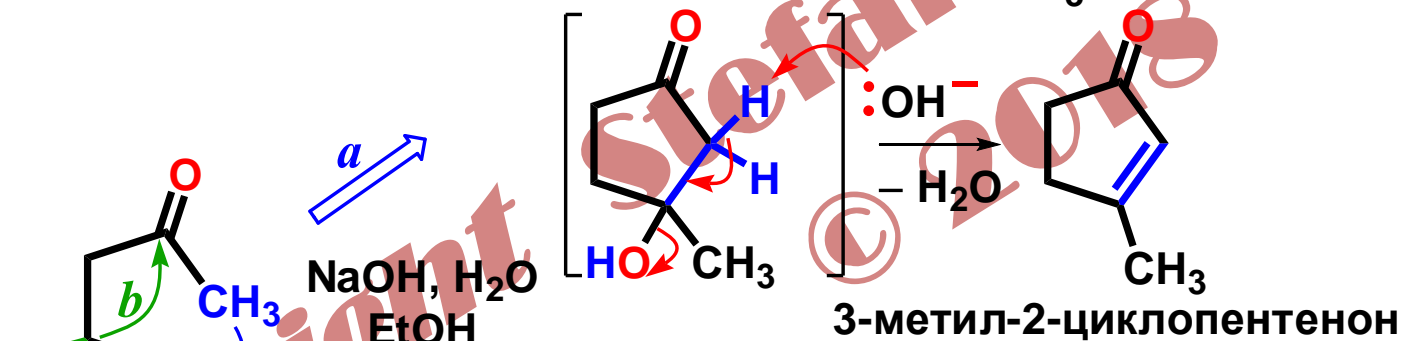
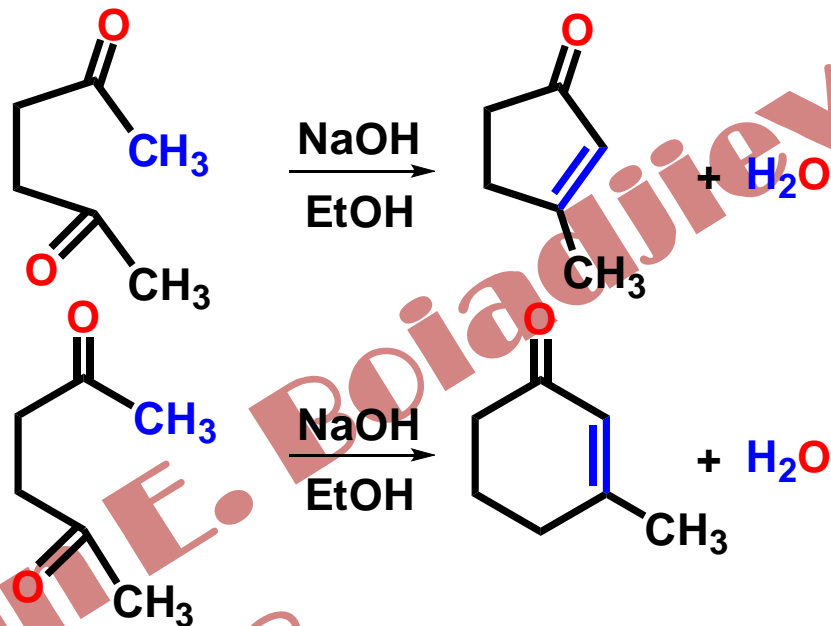


1,2-дифенилетан-1,2-дион
(бензил)

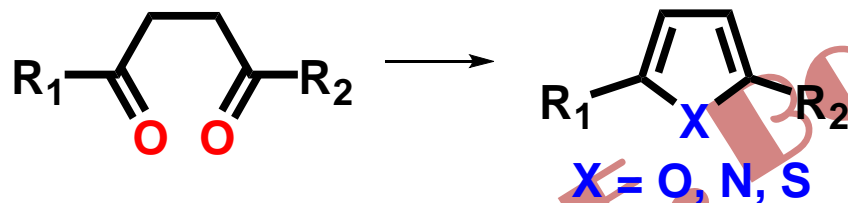
2,2-дифенил-2-хидроксиацетат
(сол на бензилова к-на)

- Вътрешномолекулярна алдолна кондензация в 1,4-дикарбонилни съединения и дори между по-отдалечени C=O групи.

Образуват се най-стабилните 5- и 6-членни пръстени.



1,4-Дикарбонилни съединения се използват за синтез на разнообразни хетероциклени съединения, в примера – фуран-пирол- и тиофенови производни.



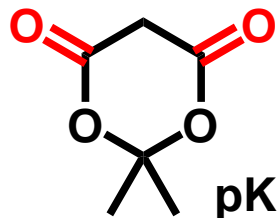
Възможно е въвеждане и на два хетероатома до 6- или 5-членен пръстен.

Copyright
PhD, DSC

Stefan L. Boiadjev,
© 2018

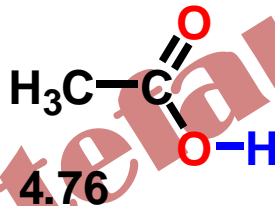
Киселинност на 1,3-дикарбонилни съединения

Вече се срещнахме с реакции, като **алдолна кондензация** и **α -бромиране** на кетон, в които водородни атоми намиращи се на съседен въглерод до $C=O$ групата (**α -H атоми**) **проявяват повишена киселинност**. На този факт се базират много, и то ценни, химични трансформации.

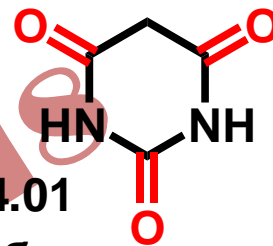


pK_a 4.97

киселина на Мелдрум
2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион



4.76



4.01

барбитурова киселина

пиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион

Защо тези съединения, диестер и диамид или ацилирана уреа, са наречени “киселини”? **Коя е киселинната група, от която се дисоциира протон?**

В никакъв случай не е $N-H$ от амидна връзка, не са и CH_3 групите.

Дисоциира протон от CH_2 група. Съединенията са CH киселини.

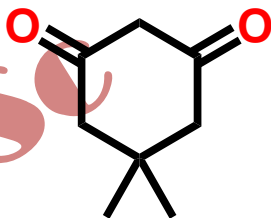
Кето-енолна тавтомерия

Този вид прототропна изомерия бе споменат в реакцията на Кучеров.

Да направим крачка назад и разгледаме първо по-подробно кето-енолна тавтомерия.

Преди всичко, бихте ли купили и използвали за синтез нечисто съединение? Явно – не.

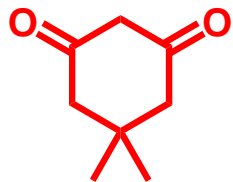
Търговският продукт димедон е чист, но ЯМР спектрите показват наличие на две съединения.



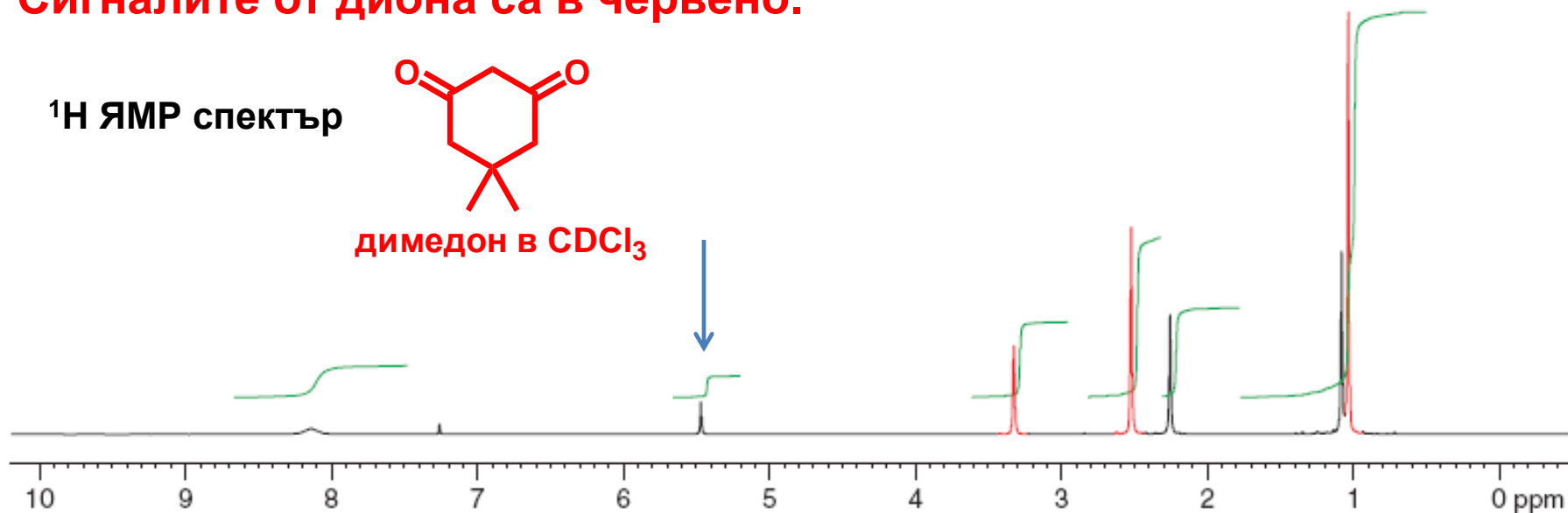
5,5-диметилцикло-
хексан-1,3-дион;
димедон

Сигналите от диона са в червено.

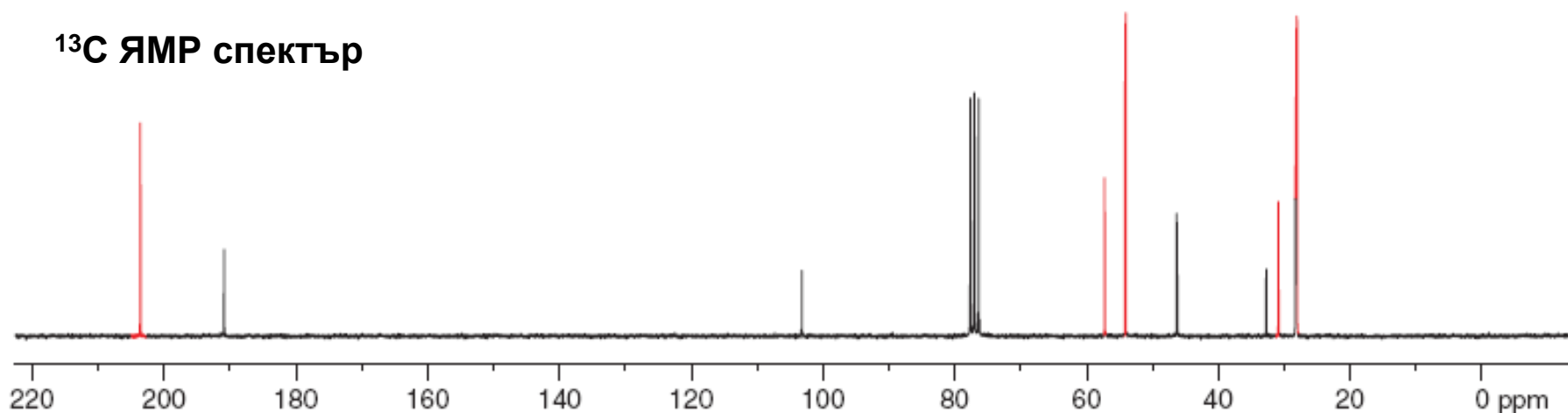
^1H ЯМР спектър



димедон в CDCl_3

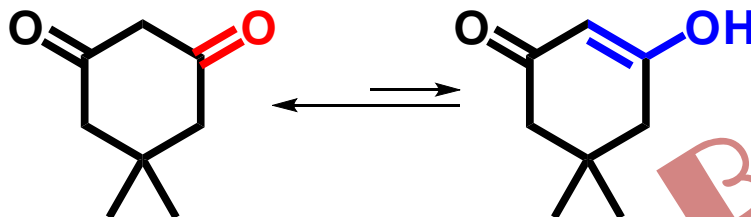


^{13}C ЯМР спектър



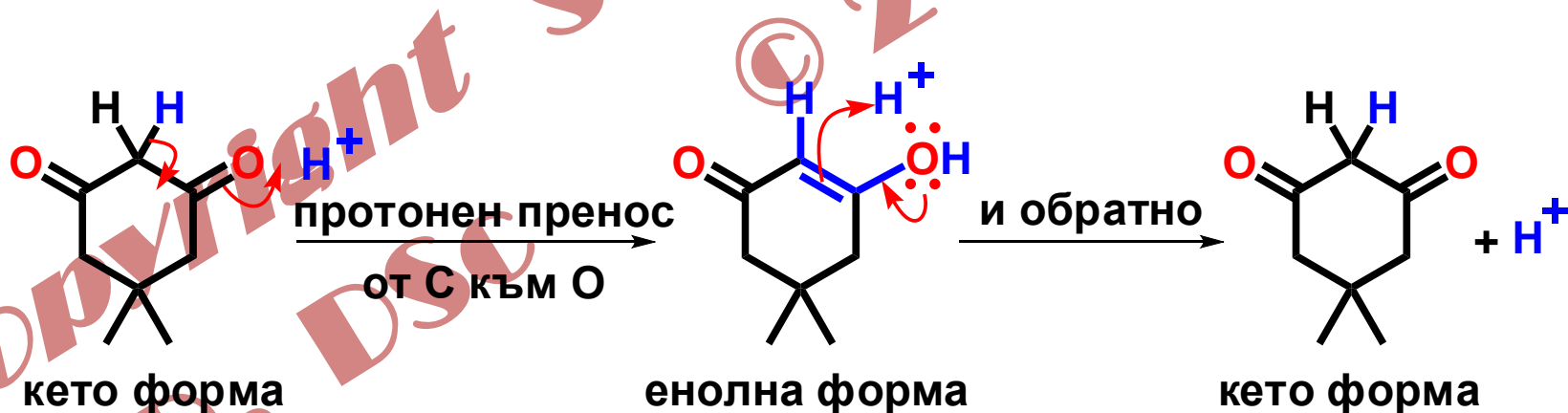
По-голямото количество в пробата е наистина дион. Какво е останалото? То има синглет за 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, две CH_2 и също има 5 ^{13}C сигнала. Широкият при 8.15 ppm изглежда от OH.

Тесният ^1H сигнал при 5.5 ppm е в областта за двойни връзки и двата различни sp^2 ^{13}C сигнала потвърждават присъствие на $\text{C}=\text{C}$. Всички данни отговарят на структура на **енол**.



67% кето в CDCl_3 33% енол

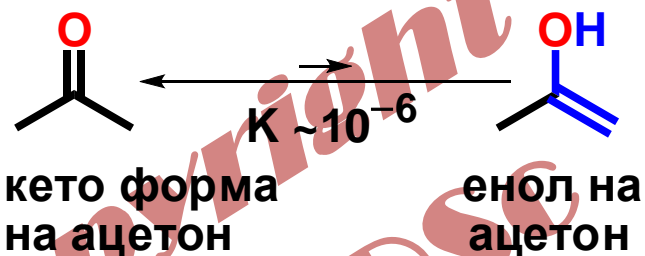
Кето-енолната тавтомерия е протонен пренос. В димедона – от централната CH_2 в кето формата към един от карбонилните кислородни атоми. Такава реакция се нарича **енолизация**.



pH не се изменя!

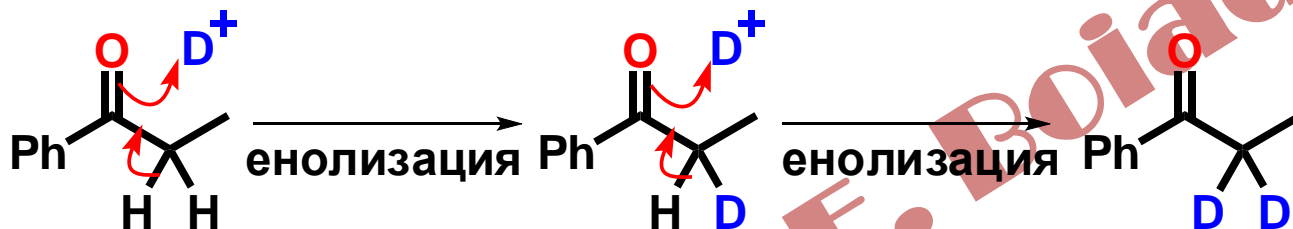
Променя се мястото на една двойна връзка и положението на един протон. Подобно взаимно превръщане се нарича тавтомерия. Индивидуалните изомери са тавтомери.

Тавтомерия се наблюдава също в карбоксилни киселини и имидазолови производни (последното с много важни последствия в биохимията).

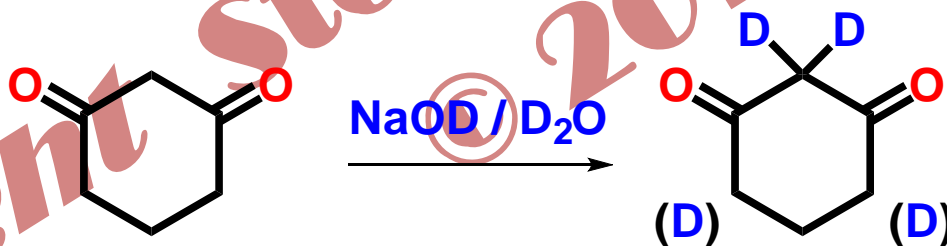


Обикновени алдехиди и кетони не енолизират (K е равновесна константа); не съдържат видимо количество енол, въпреки че има спектрални доказателства за извършване на протонен трансфер.

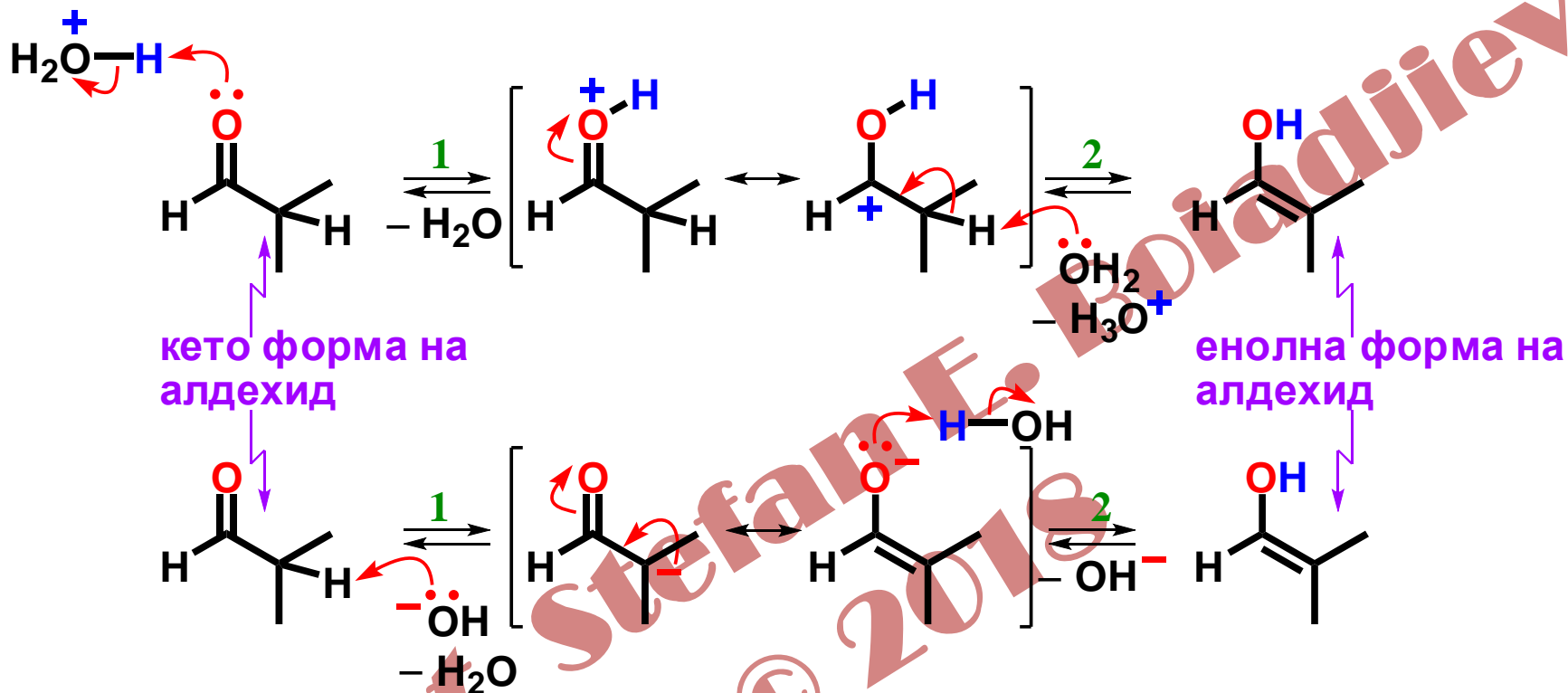
Едно от тези доказателства е **обмен с деутерий**. Когато 1-фенилпропан-1-он се разтвори в D_2O , след достатъчно дълго време 1H ЯМР сигналът за CH_2 изчезва защото става замяна H с D през енол.



Обменът е значително по-бърз в 1,3-дикетон и в присъствие на основа като катализатор.



Енолизацията се катализира както от киселини, така и от основи

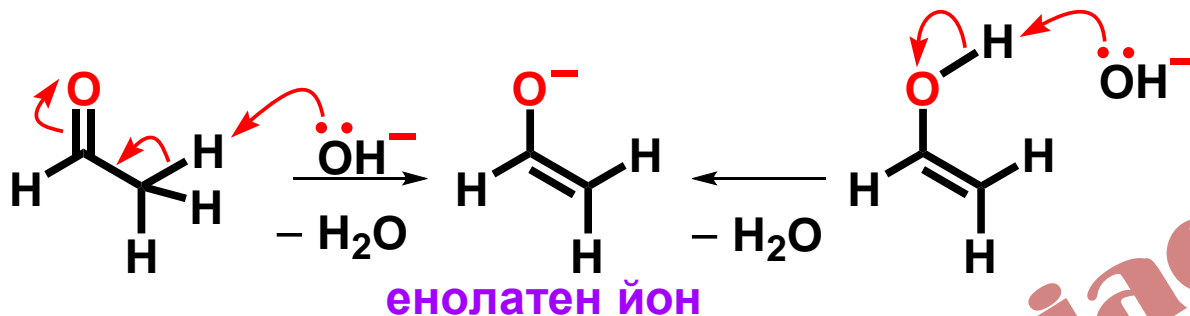


Киселинна катализа: 1) първо се протонира карбонилен O; 2) след това се откъсва протон от α -C;

Основна катализа: 1) първо се отстранява протон от α -C; 2) добавя се протон към O атом.

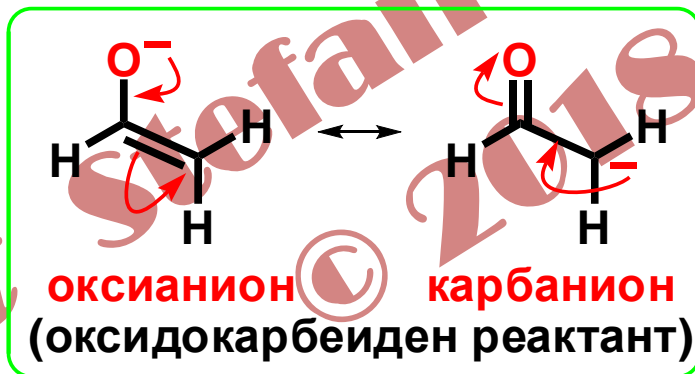
Примерът е с алдехид; по-същия начин се енолизира кетон.

Положението на равновесието не се променя от катализатора! – енолът е малко.



Извод: В основно катализирани реакции на алдехиди и кетони, реагиращата частица е енолатен анион.

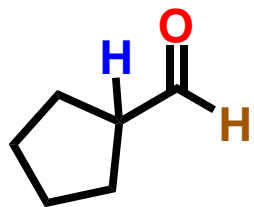
делокализация в енолатен йон



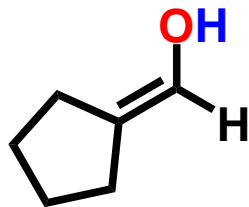
Енолатът е стабилизирен чрез делокализация. Той може да реагира като нуклеофил както по кислорода, така и по въглерода. Именно тази реактантност (особено на “C⁻”) води до ценните реакции на алдехиди, кетони, дикарбонилни съединения и (по-късно) естери и техни подобни – стига да имат α-Н.

Сумарно: алдехиди и кетони, които могат да се енолизират имат поне един α -H; тези които не могат да образуват енол / енолат – нямат α -H атоми.

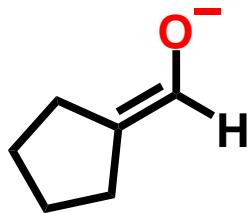
енолизираат



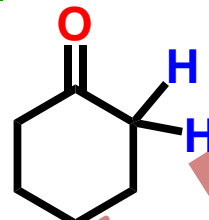
циклопентан
карбалдехид



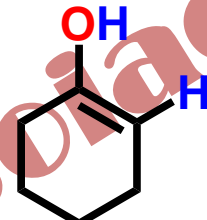
енол



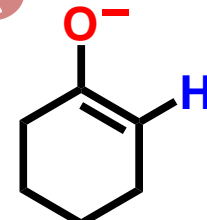
енолатен йон



циклохексанон

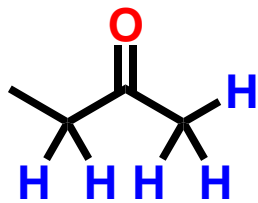


енол

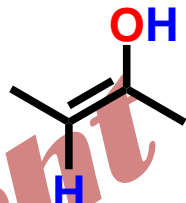


енолатен йон

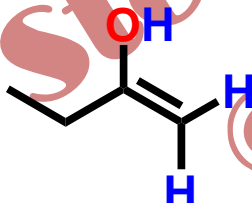
несиметрични, енолизиращи се кетони позволяват два различни енола и съответните им енолатни йона



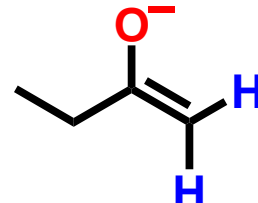
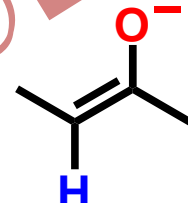
2-бутанон



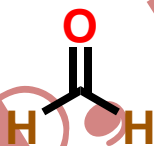
два региоизомерни енола



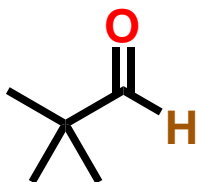
два региоизомерни енолатни йона



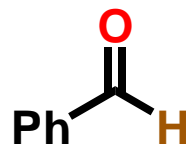
не енолизираат



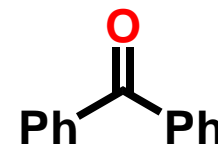
формалдехид



2,2-диметилпропанал



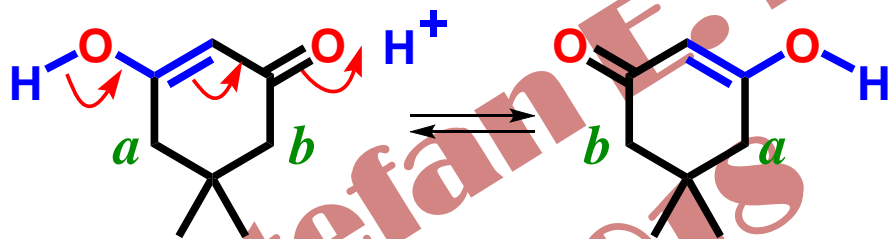
бензалдехид



бензофенон

Термодинамично стабилни еноли са от 1,3-дикарбонилни съединения.

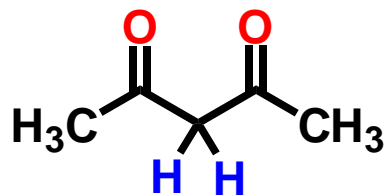
Съществуващият в разтвор на димедон енол е стабилизирани от уникална [1,3] прегрупировка, която се доказва от двата различни ^{13}C ЯМР сигнала за (а) и (б) CH_2 групи. В подобен енол няма делокализация, а тавтомерия – пренос на H.



Във всички 1,3-дикарбонилни съединения стабилизацията на енола / съответен енолатен йон е причината за неимоверно повишената CH киселинност в сравнение с монокарбонилните аналози.

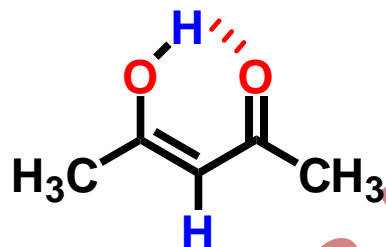
Количеството енолна форма е неимоверно по-голямо в β -дикарбонилните съединения, в сравнение с техните монокарбонилни аналози.

Кето тавтомер



пентан-2,4-дион $pK_a=9$

Енол тавтомер



% Енол тавтомер

чиста
течност

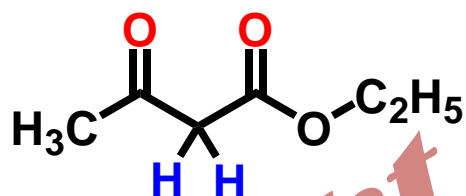
76

р-р във
вода

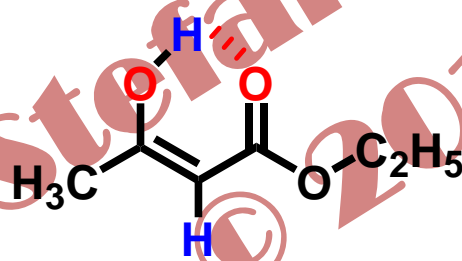
20

р-р в
хексан

92



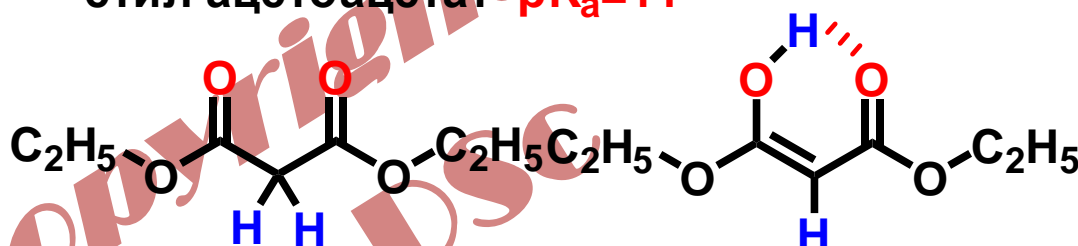
етил ацетоацетат $pK_a=11$



8

0.4

46



диетил малонат $pK_a=13$

< 0.1

0

< 1

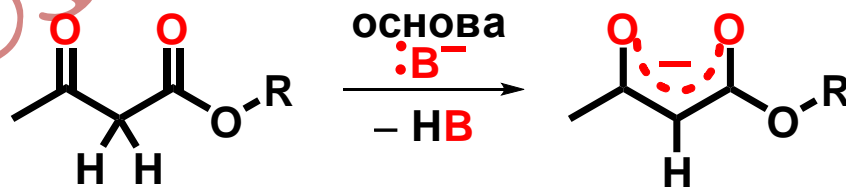
Киселинност на α -водороди до различни функционални групи:

Моно-активирани	$\text{RCH}_2\text{-NO}_2$	$\text{RCH}_2\text{-COR}$	$\text{RCH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$	$\text{RCH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$	$\text{RCH}_2\text{-SO}_2\text{R}$
pK_a	9	20	25	25	25
Ди-активирани	$\text{CH}_2(\text{NO}_2)_2$	$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2(\text{C}\equiv\text{N})_2$	$\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$
pK_a	4	9	11	11	13

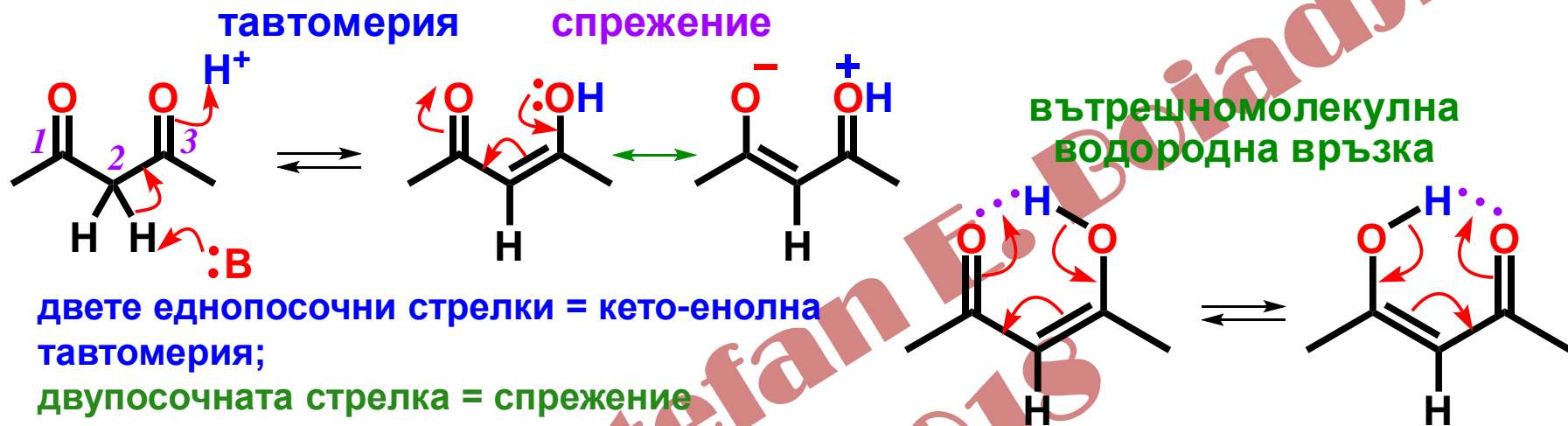
H_2O $pK_a=15.75$, DIA (за LDA) $pK_a=36$

Повишената киселинност (10^{11} пъти!) на β -дикетона, пентан-2,4-дион, в сравнение с 2-пентанон се дължи на способността на карбонилните групи да приемат генерирания отрицателен заряд. Енолатният анион е много ефективно стабилизиран чрез делокализация на заряда.

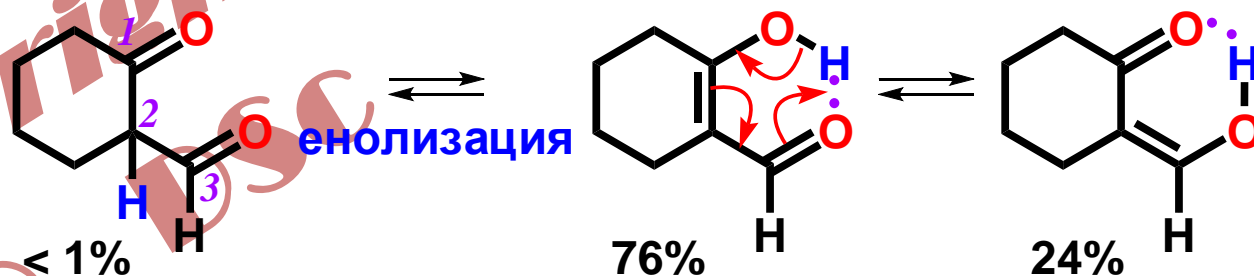
Същата причина прави енолатът на β -кетоестер много по-стабилен в сравнение с енолата от естер.



В типичните примери за енол, напр. от пентан-2,4-дион, има допълнителен стабилизиращ енола фактор – вътрешномолекулна водородна връзка.

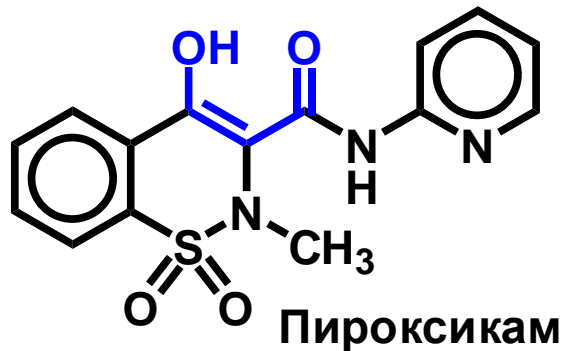


Две различни енолни форми са възможни в несиметрични β-дикарбонилни съединения.

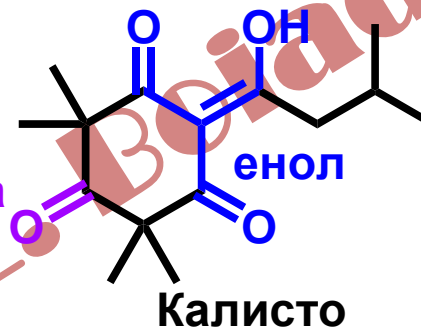


И в двата примера двете енолни форми се превръщат бързо една в друга.

Стабилни еноли В по-сложни структури може да се “заклучи” стабилен енолен фрагмент, без способността да се превърне в кето форма поради електронни и стерични фактори.

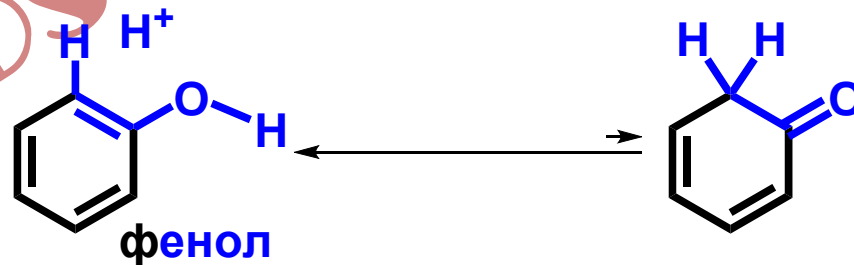


не може да енолизира



Калисто – хербицид срещу плевели в полета царевица и слънчоглед. Пироксикам – нестероидно противовъзпалително лекарство (NSAD) за облекчаване на артритни болки.

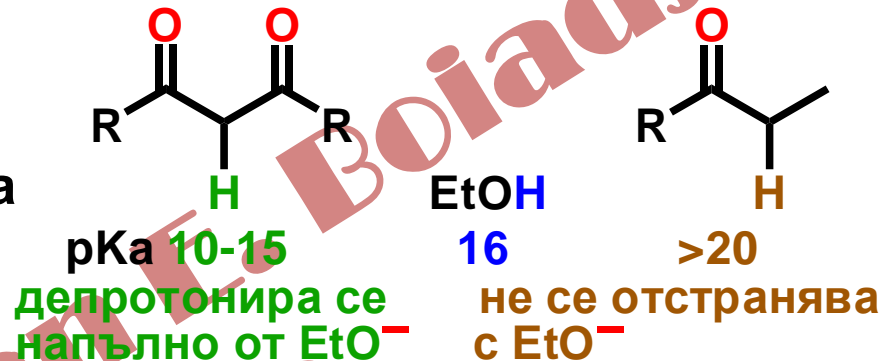
Фенолът **НЕ Е** пределно стабилният енол поради голямото предимство на ароматната система. Неговата кето форма не се наблюдава.



Използване на 1,3-дикарбонилни съединения като синтони поради тяхната киселинност

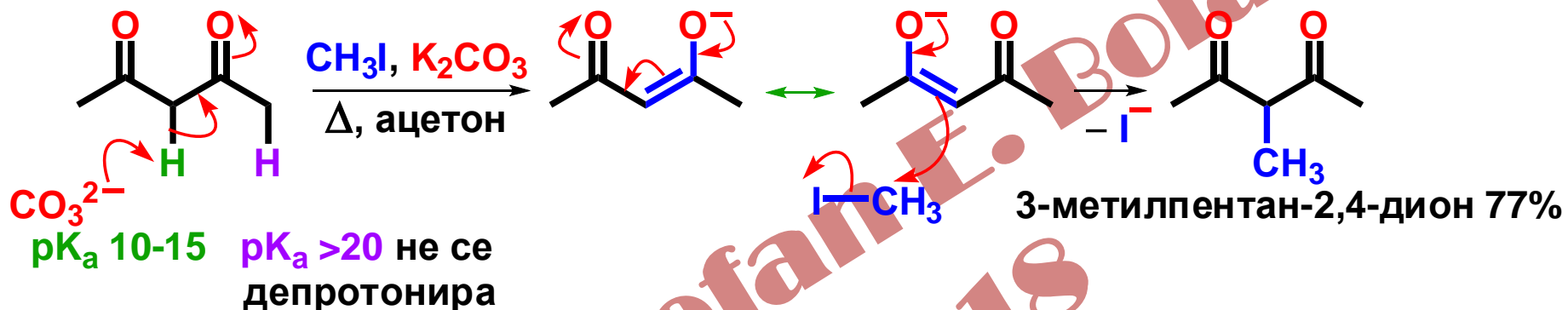
Присъствието на две електрон-акцепторни $>C=O$ групи на един и същ C прави неговите H атоми много киселинни (pK_a 10-15), така че дори умерено силна основа може да доведе до пълно образуване на енолатен йон.

Алкоксидите от ROH ($pK_a \sim 16$) не могат да депротонират напълно прости карбонилни съединения (pK_a 20-25).

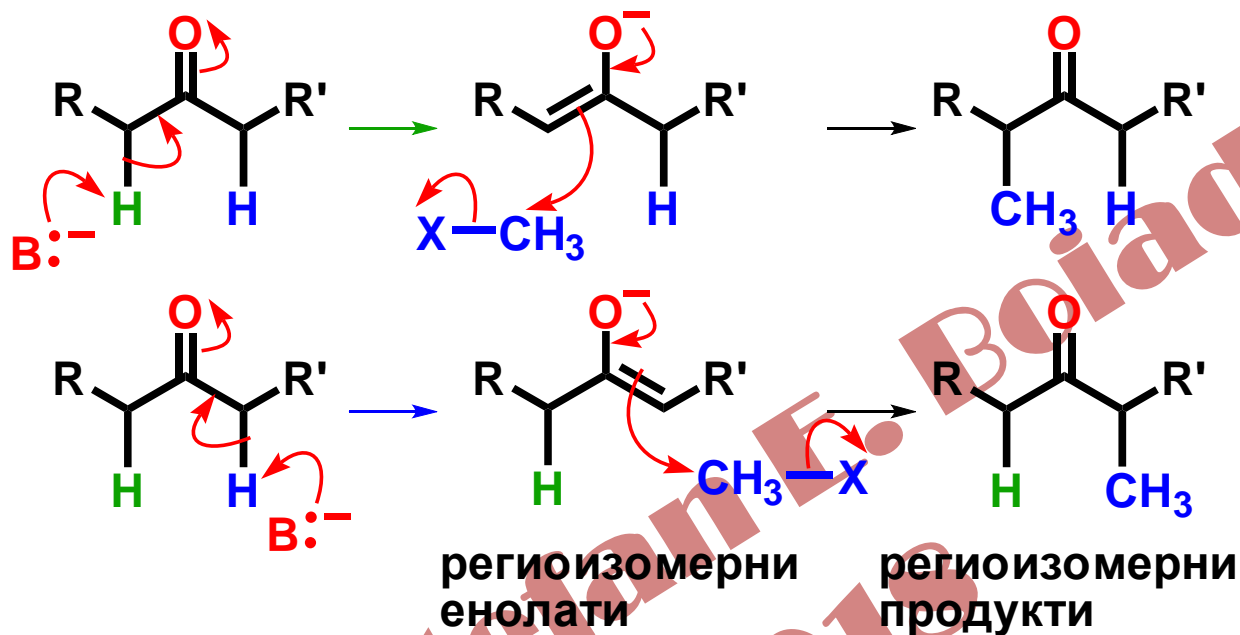


Енолатният анион е изключително добър нуклеофил. Той участва в редица реакции, най-елементарната от които е S_N2 с халогеноалкан. Реакцията е алкилиране на β -дикарбонилно съединение.

Алкилирането на пентан-2,4-дион през енолатен йон е много ефективно. В случая, карбонатният йон е толкова лош нуклеофил, че съжителства с прибавения от началото електрофил, метилйодид.



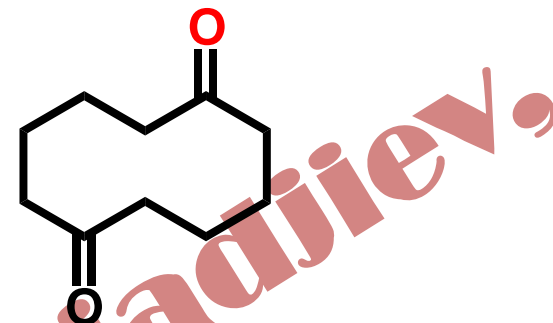
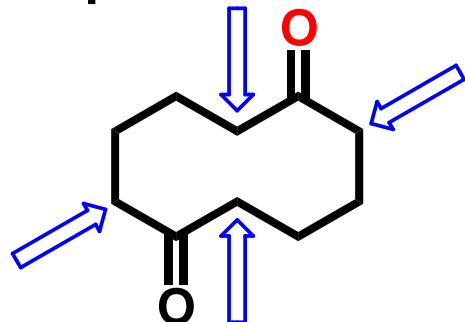
В близко бъдеще ще се срещнем с подобни реакции на енолати от разнообразни CH киселини – β -кетоестери, малонати, ацетацетати и др.



Алкилирането на несиметрични кетони създава проблем с региоселективността – възможни са два региоизомерни продукта.

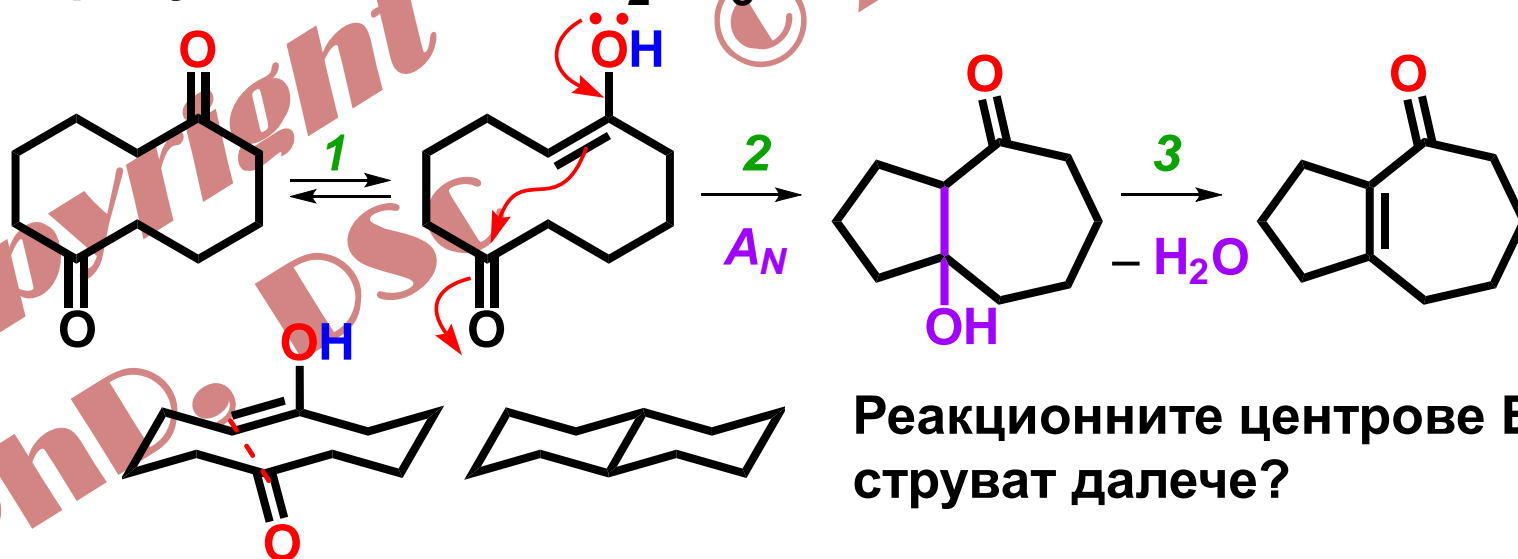
Вътрешномолекулни алдолни реакции на енолати – следва.

Предскажете структурата на продукта от третиране с основа на циклодека-1,6-дион.



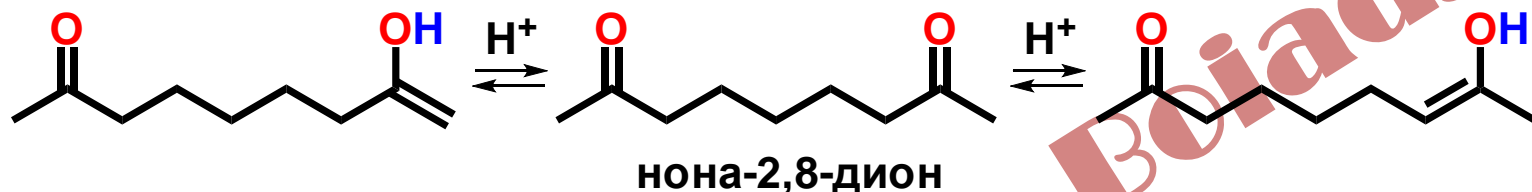
Той има 4 идентични места за **енолизация** – с основа ще се формира един и същ енол.

Веднъж образуван (1), енолът няма друг избор, освен да атакува друга C=O група. Тъй като вътрешномолекулните реакции са по-бързи от междумолекулните, A_N (2) в **алдолна кондензация** става към C=O в същата молекула, и не се наблюдава междумолекулна реакция. Дехидратация (3) дава 96% продукт във воден Na_2CO_3 .

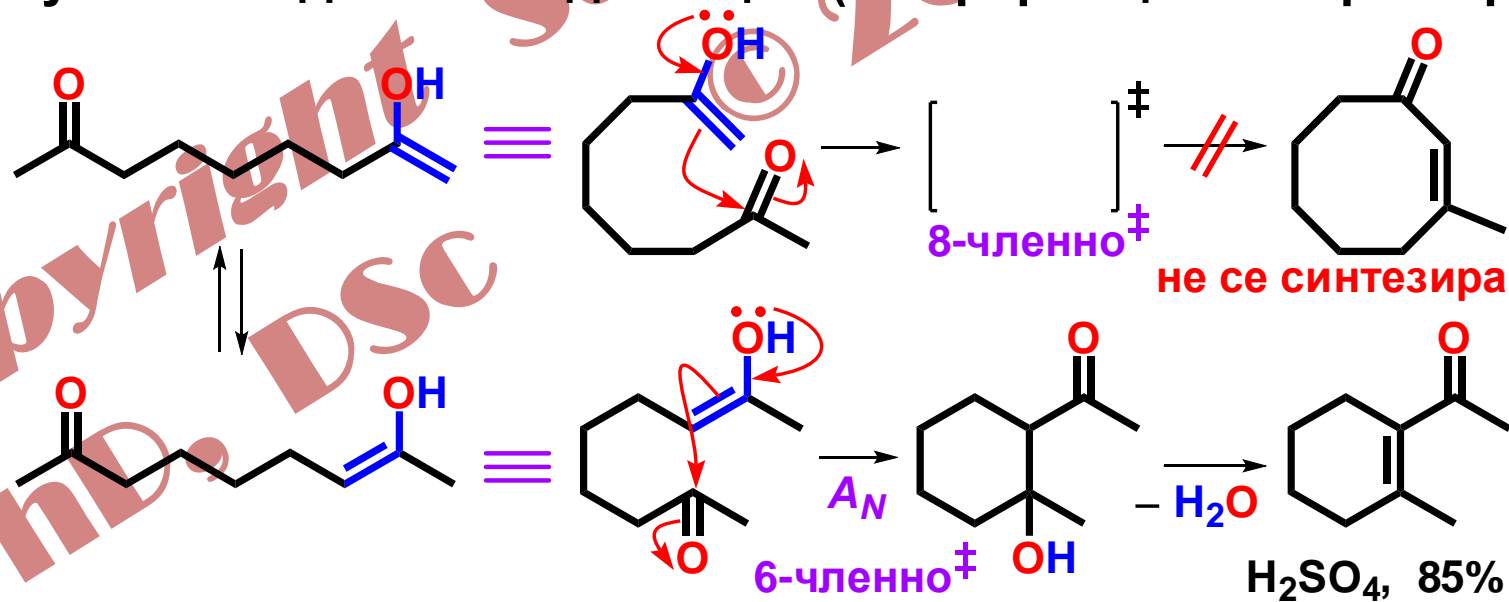


Реакционните центрове Ви се струват далече?

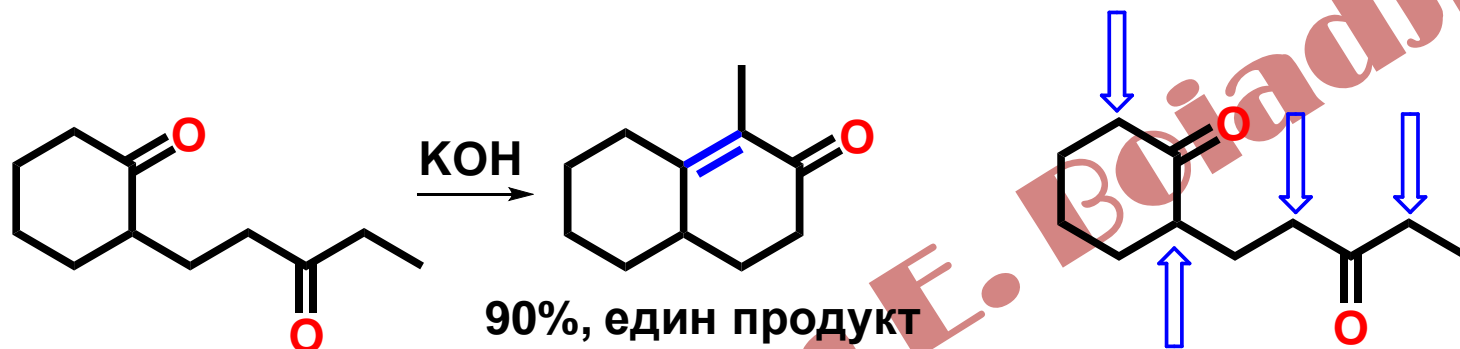
Вътрешномолекулни реакции, които водят до 5- или 6-членни пръстени са предпочетени пред тези даващи напрегнати 3- и 4-членни или по-големите 8- до 13-членни пръстени.



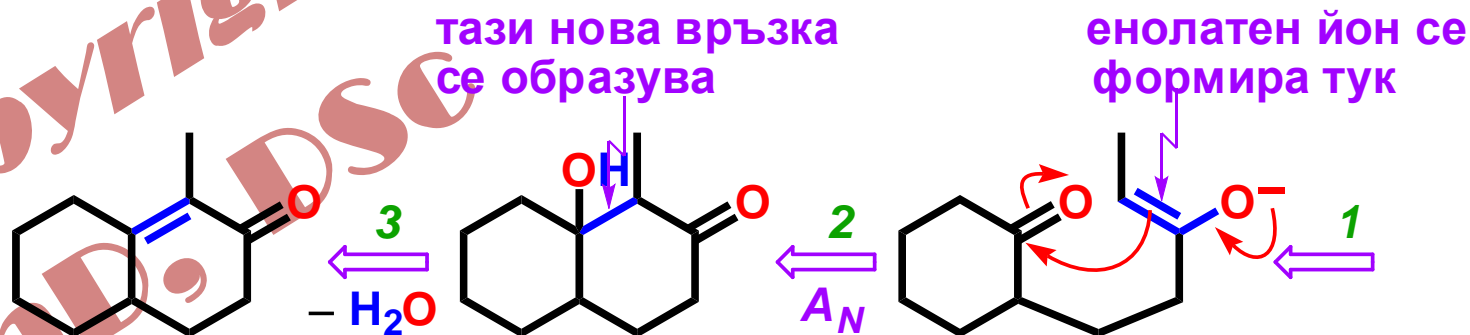
Като илюстрация: симетричният нона-2,8-дион, в кисела среда формира два енола. Единият ще се циклизира през 8-членно преходно състояние, а другият – през 6-членно. Единствено 6-членното преходно състояние дава продукта на вътрешномолекулната алдолна кондензация (конформационен фактор).



Предвижданията се усложняват когато в несиметрични дикетони, какъвто е примерът, има 4 различни места за формиране на енолат и две различни електрофилни $>C=O$ групи.

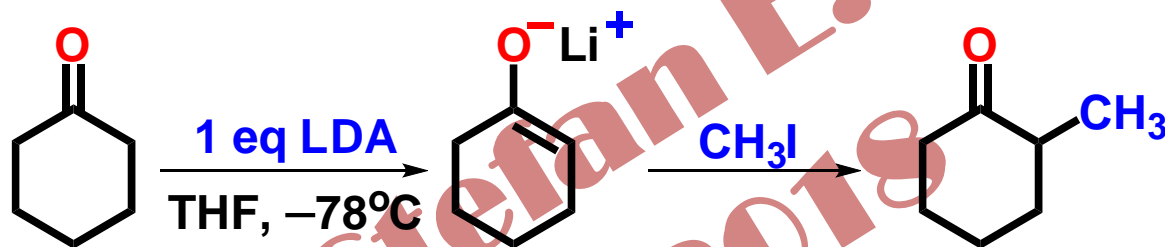


Синтезира се само един продукт. Не може да се приеме, че само един енолат се образува по-лесно (термодинамично) от останалите. От структурата на продукта и механизма на алдолната кондензация може само да се заключи, че точно **ТОЗИ енолат** се образува по-бързо.



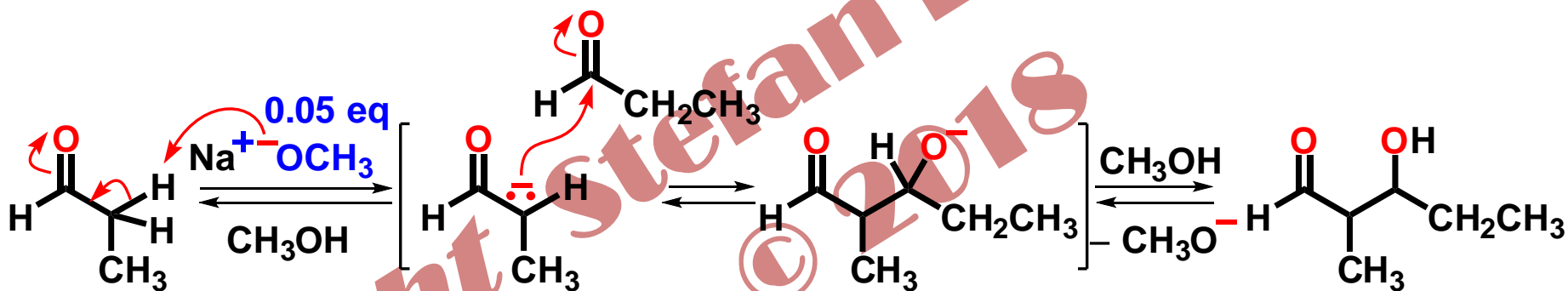
От разгледаните реакции възниква фундаментален въпрос – В кои случаи, след като сме генерирали енолатен йон, можем да го използваме в друга реакция, напр. α -алкилиране, преди той да е реагирал с изходното карбонилно съединение в алдолна кондензация?

Няма лесен отговор...



α -Заместването обикновено протича гладко когато няма налично, остатъчно карбонилно съединение, а то е превърнато изцяло в енолат. Като правило се прилага **1 еквивалент силна основа, като LDA, при ниска температура**. Електрофилът се прибавя сравнително бързо за да прореагира най-пълно.

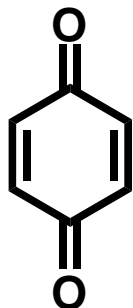
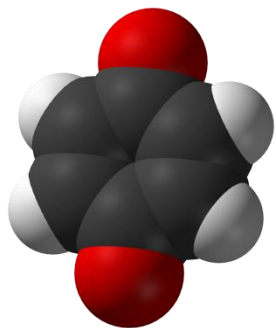
От друга страна, A_N алдолната кондензация изисква само каталитично количество, сравнително по-слаба основа, за да се образува **малко количество енолат в присъствие на много карбонилно съединение**, напр. пропанал. След кондензацията с 0.05 еквивалента натриев метоксид, той се възстановява.



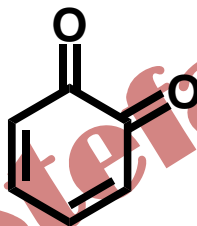
Хинони – строеж, получаване и свойства

Хиноните са окислителни продукти от арени и се синтезират чрез тяхното окисление. 1,4-Бензохинон се получава промишлено от окисление на *p*-диизопропилбензен или фенол.

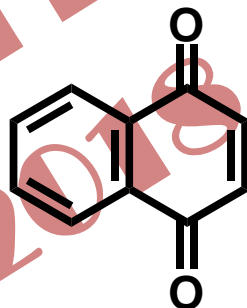
Структурата им е планарна, с алтерниращи по дължина C=O, C–C и C=C връзки и **нямат ароматен характер**. Химично се отнасят като α,β -ненаситени кетони.



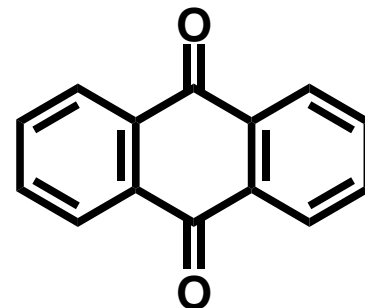
1,4-бензохинон



1,2-бензохинон



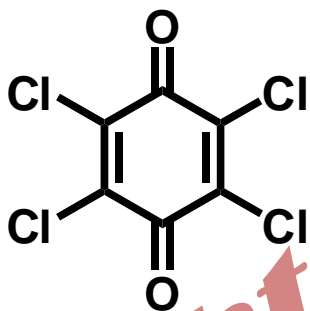
1,4-нафтохинон



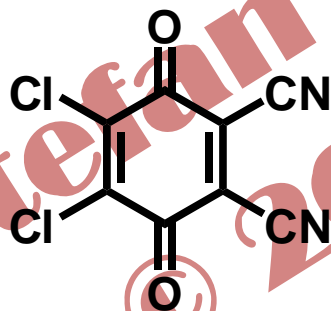
9,10-антрахинон

Наименованията се образуват с представка името на съответния арен, следвана от “хинон” – 1,4-нафтохинон, 9,10-антрахинон (в редица багрила).

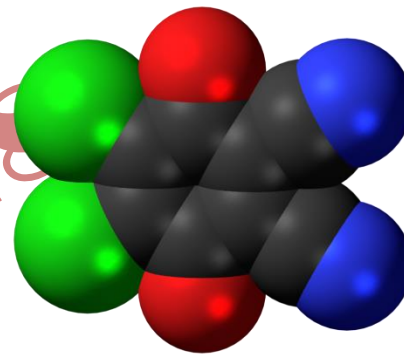
Типична реакция е **обратимата им редукция**, отбелязана в Тема 15. Бензохинонът служи като акцептор на водород в органични окислителни реакции. Често прилагани окислителни реагенти са хлоранил (тетрахлоро-1,4-бензохинон) и DDQ (2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон). Последният се прилага за окисление на частично хидрогенирани хетероцикли до по-стабилните ароматни аналози. Самият окислител се редуцира до хидрохиноново производно с ароматно ядро.



хлоранил

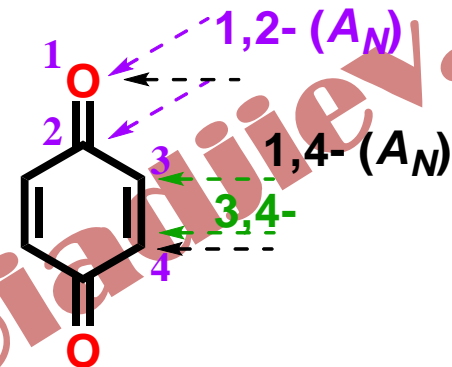


DDQ



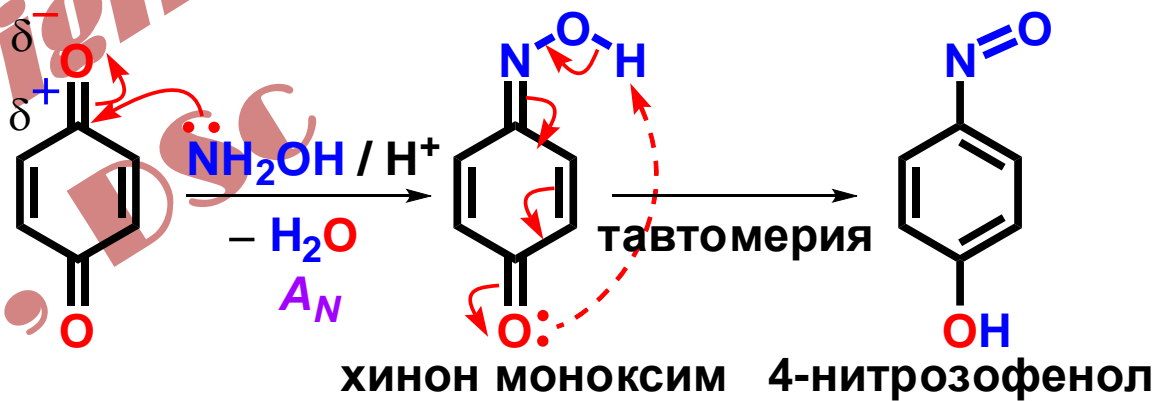
Илюстративни реакции на хиноново ядро са:

- 1,2-присъединяване, нуклеофилно;
- 1,4-присъединяване, спрегнато нуклеофилно;
- 3,4-присъединяване;

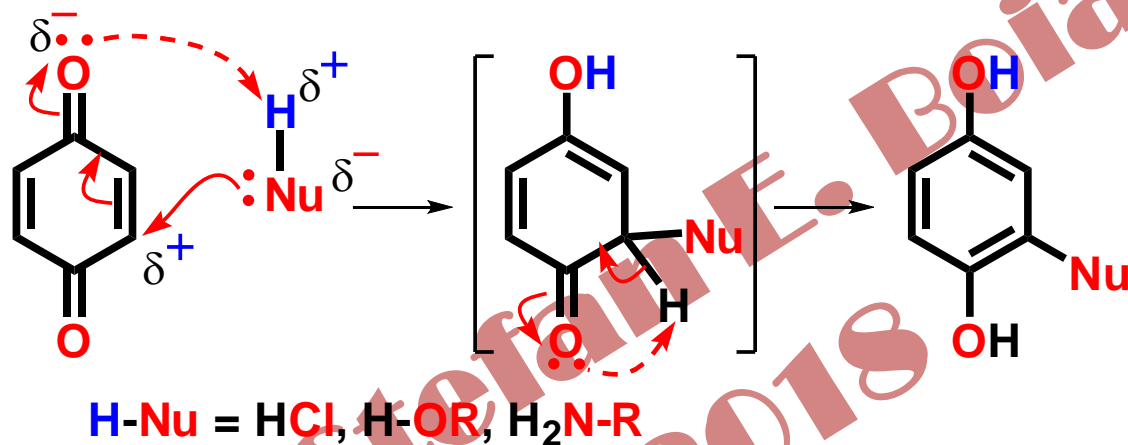


(Въвеждане на термини, като $1,4-A_N$, които са в центъра на следващата тема.)

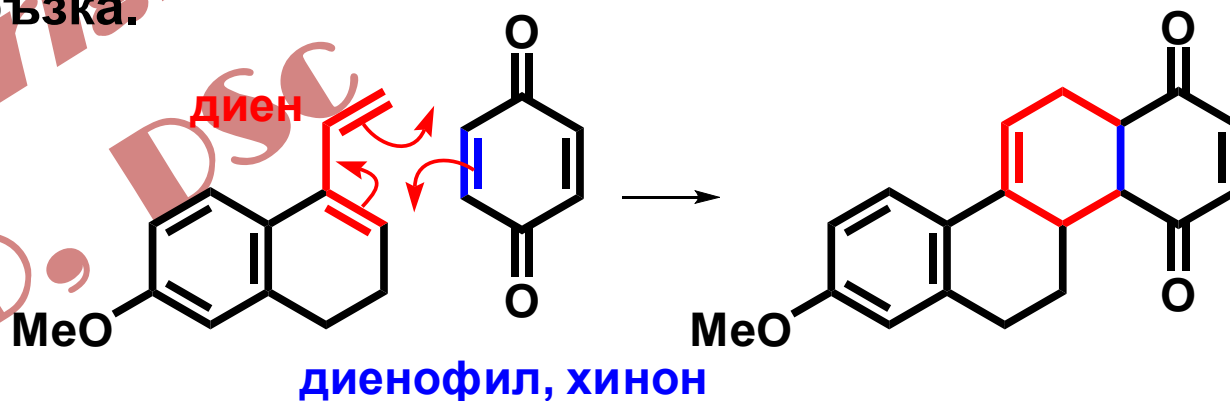
$1,2-A_N$: Една (или и двете) от карбонилните групи в 1,4-бензохинон може да присъедини хидроксиламин до оксим, който тавтомеризира до нитрозофенол.



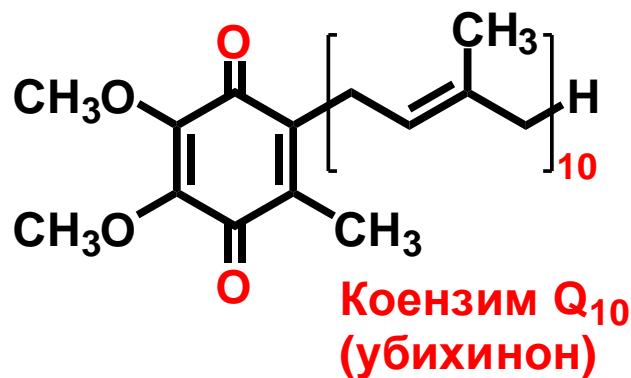
1,4- A_N : Нуклеофилът се свързва с края на спрегнатата система, по което реакцията прилича на спрегнатото присъединяване в α,β -ненаситени карбонилни съединения. Междинният продукт тавтомеризира до по-стабилна ароматна система.



1,3-присъединяване: Най-типичният пример е реакцията на **Дилс-Алдер**, в която **хинонът е диенофил** с участие на π -електроните от $\text{C}=\text{C}$ връзка.



Коензим Q.

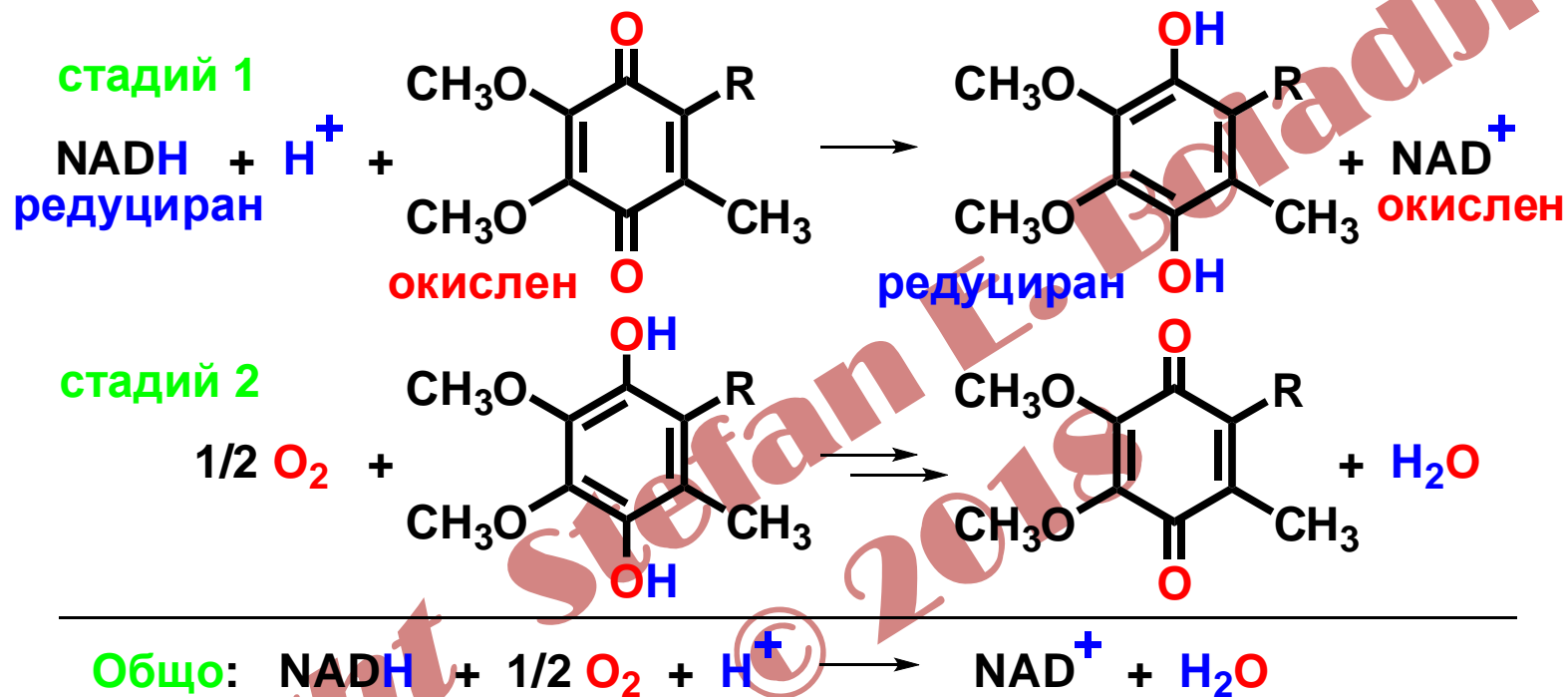


Подразбира се **CoQ10** (познат като **убихинон** от *ubiquitous* = повсеместен). Той е тетразаместен 1,4-бензохинон, където съкращението **Q** е за **хинон** и **10** е **броят изопренови единици**. Това мастно-разтворимо вещество присъства главно в мембраните в **митохондриите** на еукариотите.

Основната функция на коензима е генериране на енергия под формата на АТФ в митохондриалните мембрани. **CoQ10 участва в електрон-транспортната верига**, която е съставена от редокс системи. Във вътрешната митохондриална мембрана се извършва пренос на e^- от NADH (като « H^- ») до CoQ10, който се редуцира. Редуцираната форма на коензима (хидрохинон) предава електроните по-нататък по електрон-транспортната верига, с което се окислява обратно до хинонова форма.

Краен акцептор на електроните е кислород, който се редуцира до вода.

От химична гледна точка тази обратима редукция / окисление на CoQ10 се представя:



Преносът на e^- по електрон-транспортната верига е спрегнат с изпомпване на H^+ от матрицата в митохондриите извън нейната мембрана. Създава се електрохимичен градиент на H^+ (вън от мембраната са повече), който е движещата сила, ΔG , за синтез на АТФ.

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