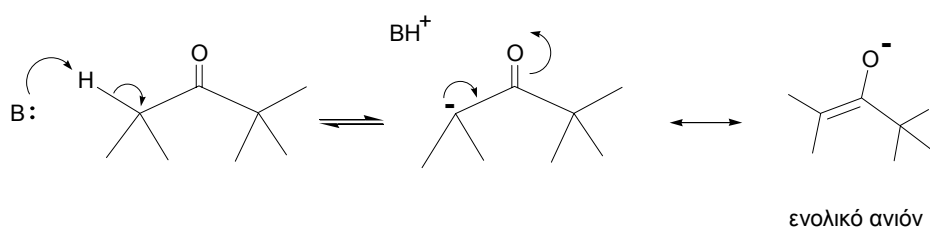


ΕΝΟΛΙΚΑ ΑΝΙΟΝΤΑ ΚΑΙ ΕΝΑΜΙΝΕΣ.

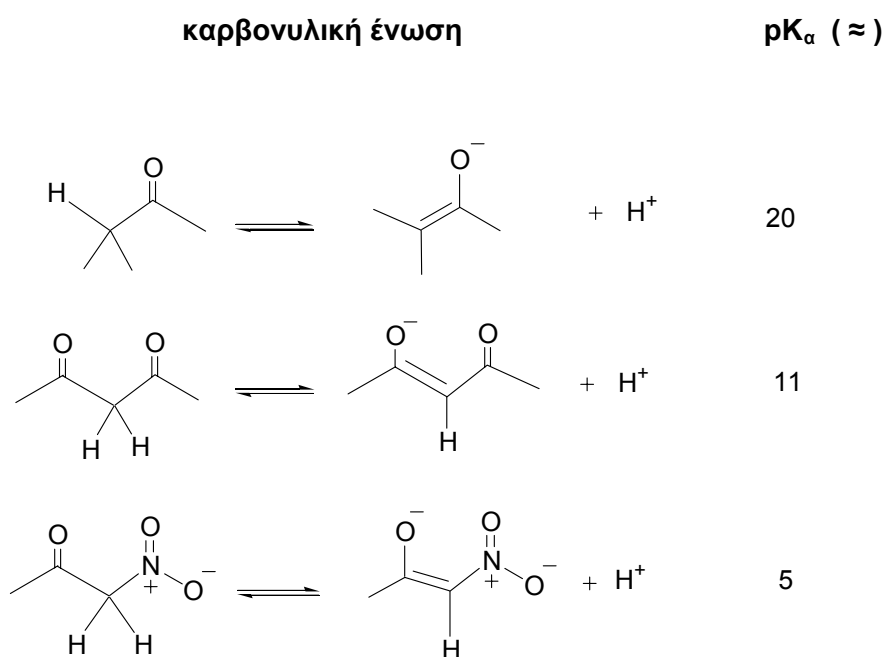
Παρασκευές και αντιδράσεις με αλκυλιωτικά αντιδραστήρια.

Ο γενικότερος τρόπος δημιουργίας πυρηνόφιλου άνθρακα είναι η αποπρωτονίωση του με βάση, ώστε να δημιουργηθεί ένα καρβανιόν. Η σταθερότητα του καρβανιόντος αυξάνεται από την παρουσία υποκαταστατών που μπορούν να δεχθούν ηλεκτρονική πυκνότητα. Μια καρβονυλομάδα κατ' ευθείαν συνδεδεμένη με τον ανιονικό άνθρακα τον σταθεροποιεί με συντονισμό, και έτσι αποπρωτονίωση από α - θέση σε καρβονύλιο είναι μια πολύ χαρακτηριστική (και χρήσιμη !) ιδιότητα των καρβονυλικών ενώσεων.



Τα καρβανιόντα αυτά φέρουν το μεγαλύτερο μέρος του αρνητικού φορτίου στο ηλεκτραρνητικότερο οξυγόνο και γι' αυτό αναφέρονται συνήθως ως ενολικά ανιόντα.

Κατά την αποπρωτονίωση μιας καρβονυλικής ένωσης λειτουργεί μια αντιστρεπτή αντίδραση μεταφοράς του πρωτονίου μεταξύ καρβονυλικής ένωσης, βάσης, ενολικού ανιόντος και συζυγούς οξέος της βάσης. Για να είναι γρήγορη και ποσοτική (κατά το δυνατόν) η αποπρωτονίωση θα πρέπει η βάση που θα χρησιμοποιηθεί να έχει pK_a μερικές μονάδες μεγαλύτερο από το pK_a της καρβονυλικής ένωσης.

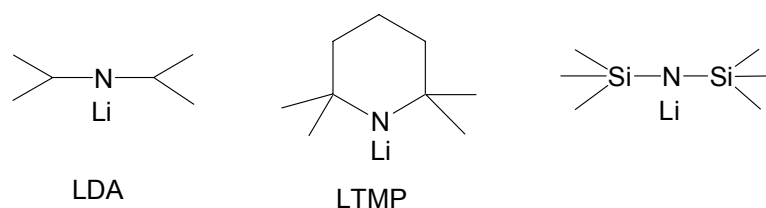


συνήθεις βάσεις		pK _a (≈)
EtOH	\rightleftharpoons EtO ⁻ + H ⁺	16
t-BuOH	\rightleftharpoons t-BuO ⁻ + H ⁺	19
NH ₃	\rightleftharpoons NH ₂ ⁻ + H ⁺	35
Ph ₃ CH	\rightleftharpoons Ph ₃ C ⁻ + H ⁺	33

Έτσι π.χ. το EtO⁻ Na⁺ αποπρωτονιώνει ποσοτικά την νιτροακετόνη (16-5=9) αλλά όχι και την ακετόνη (16-20= -4) η οποία χρειάζεται π.χ. NaNH₂ (35-20=15) για τον ποσοτικό σχηματισμό του αντίστοιχου ενολικού ανιόντος.

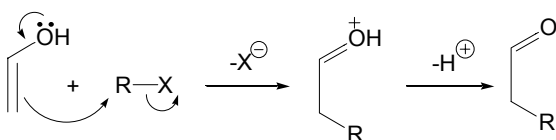
Μια ισχυρή βάση του τύπου αμιδικού ανιόντος είναι το διΐσοπροπυλαμιδολίθιο (LDA) το οποίο έχει μειωμένη πυρηνόφιλη δραστηριότητα σε σχέση με το αμιδικό ανιόν NH₂⁻ λόγω της στερεοχημικής παρεμπόδισης που ασκούν οι δύο ογκώδεις ισοπροπυλομάδες.

Παρόμοιες είναι οι ιδιότητες και των διαδεδομένων αντιδραστηρίων τετραμεθυλοπιπεριδίδιο του λιθίου και λιθιακό άλας του εξαμεθυλοδισιλαζάνιου.

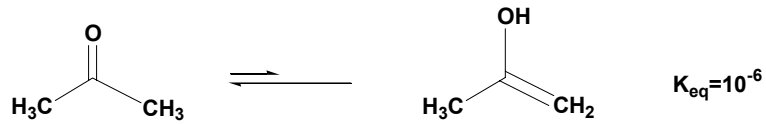


Η γρήγορη και ποσοτική μετατροπή μιας καρβονυλικής ένωσης στο ενολικό ανιόν είναι κρίσιμη γιατί το σχηματιζόμενο πυρηνόφιλο ενολικό ανιόν μπορεί να προσβάλλει την ηλεκτρονιόφιλη καρβονυλική ένωση από την οποία προέρχεται, κάτι το οποίο συνήθως δεν είναι επιθυμητό. (αυτοσυμπύκνωση αλδολικού τύπου)

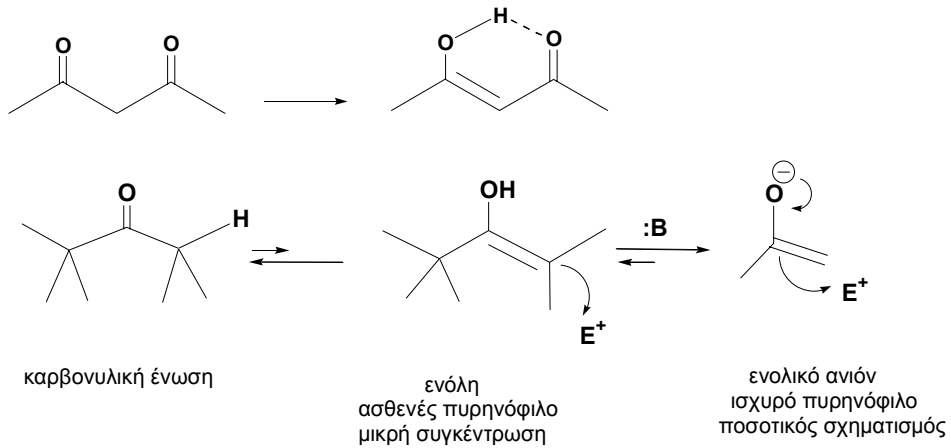
Πρέπει να σημειωθεί ακόμη ότι το συζυγές οξύ ενός ενολικού ανιόντος, η ενόλη, είναι επίσης πυρηνόφιλο αλλά κατά πολύ ασθενέστερο από το ενολικό ανιόν που φέρει ένα ολόκληρο αρνητικό φορτίο.



Επί πλέον, οι ενόλες των απλών καρβονυλικών ενώσεων, σε όξινο ή μετρίως αλκαλικό περιβάλλον υπάρχουν σε μικρή μόνο συγκέντρωση ισορροπίας με την καρβονυλική μορφή η οποία επικρατεί κατά πολύ.

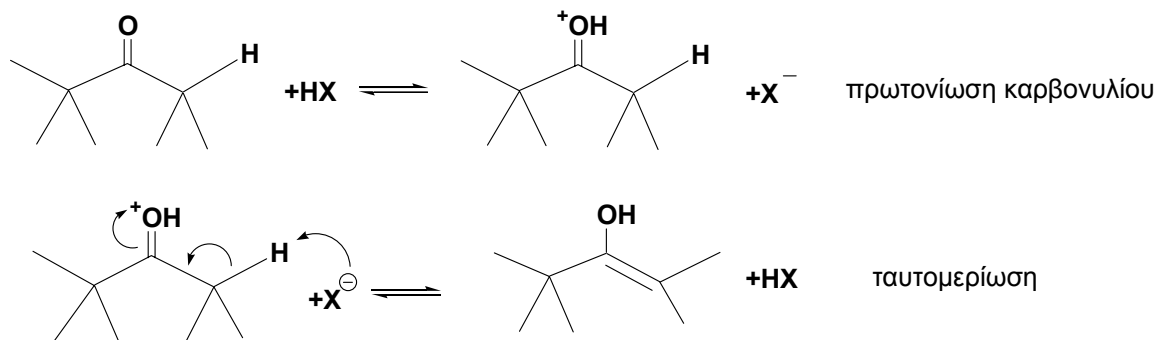
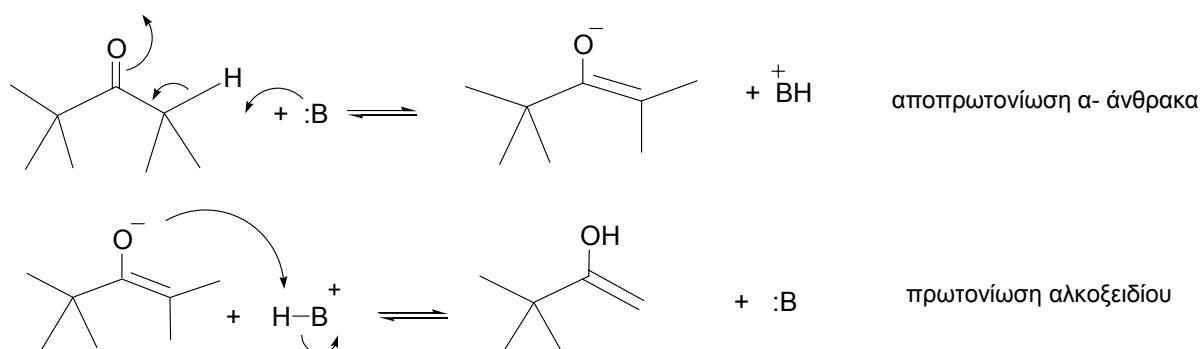


Σημαντικές συγκεντρώσεις ενόλης (με συνθετική χρησιμότητα) μπορούν να επιτευχθούν μόνο όταν αυτές διαθέτουν αυξημένη σταθερότητα π.χ.

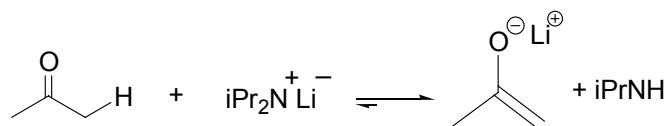


Ενόλες 1,3- δικάρβονυλικών ενώσεων

Ο σχηματισμός της ενόλης είναι μια αντίδραση που καταλύεται τόσο από οξέα όσο και από βάσεις που λειτουργούν ως διακινητές του πρωτονίου μεταξύ άνθρακα και οξυγόνου χωρίς να επηρεάζουν ουσιαστικά τη θέση ισορροπίας της αντίδρασης, η οποία παραμένει μετατοπισμένη προς την καρβονυλική ένωση.

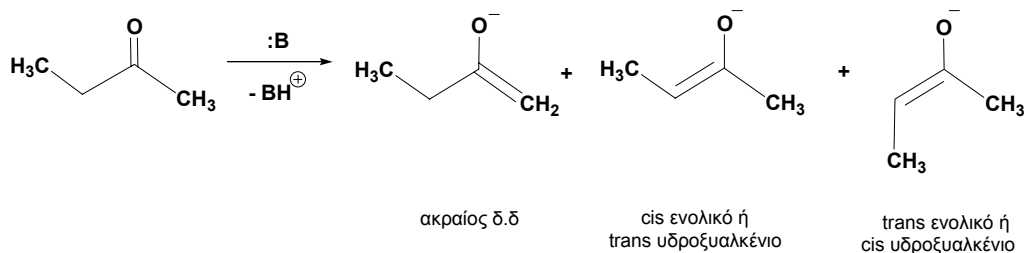
Σχηματισμός ενόλης με όξινη κατάλυσηΣχηματισμός ενόλης με βασική κατάλυση

Εάν η βάση :B που χρησιμοποιείται είναι ισχυρότερη βάση από το ενολικό ανιόν και ευρίσκεται σε στοιχειομετρική τουλάχιστον ποσότητα τότε προκύπτουν αυξημένες συγκεντρώσεις ενολικού ανιόντος, ή ακόμη και ποσοτικός σχηματισμός του, εάν η βάση είναι αρκετά ισχυρή. Π.χ. μια τυπική ενόλη έχει pK_a στην περιοχή του 20 ενώ ένα αμιδικό ανιόν (R_2N^-) έχει pK_a στη περιοχή του 35, δηλαδή 15 λογαριθμικές μονάδες βασικότερο. Έτσι, το LDA (διίσοπροπυλαμιδο λίθιο) σε στοιχειομετρική αναλογία επαρκεί για τον πλήρη ιονισμό των περισσότερων καρβονυλικών ενώσεων, και χρησιμοποιείται ευρύτατα.



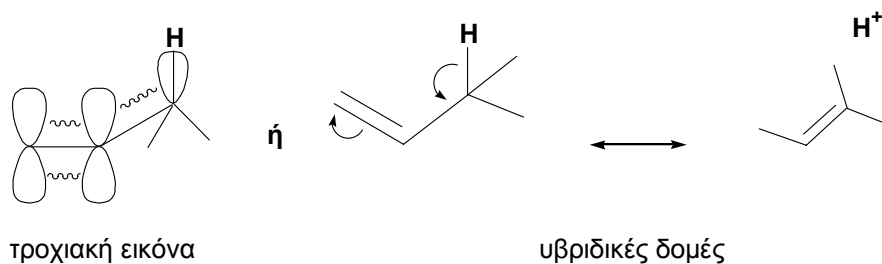
Θερμοδυναμική και κινητική αποπρωτονίωση καρβονυλικών ενώσεων. Ισομερή ενολικά ανιόντα, επιλεκτικός σχηματισμός.

Εάν μια καρβονυλική ένωση διαθέτει α-πρωτόνια διάφορων ειδών είναι δυνατό να σχηματισθούν περισσότερα από ένα ενολικά ιόντα με διαφορετικές δομές και διαφορετική συμπεριφορά στις παραπέρα πυρηνόφιλες αντιδράσεις τους. Π.χ.



Θερμοδυναμικός σχηματισμός ενολικών ανιόντων.

Οι ενόλες, ασφαλώς είναι υδροξυ-αλκένια και μπορεί κανείς να αξιολογήσει τη σχετική τους σταθερότητα με επιχειρήματα γνωστά από τη χημεία των απλών αλκενίων. Έτσι, μπορεί να προβλεφθεί ότι τα cis και trans ενολικά θα είναι σταθερότερα από το ακραίο ενολικό ως πλέον υποκατεστημένα αλκένια που σταθεροποιούνται από τη συσσώρευση υδρογόνων σε α-θέσεις ως προς το π-σύστημα (υπερσυζυγική σταθεροποίηση).

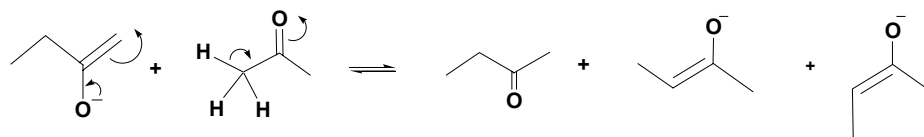


υπερσυζυγική σταθεροποίηση

Μεταξύ των cis και trans ενολικών το cis ισομερές με τη μεθυλομάδα συνεπίπεδη προς την πλευρά του μικρού οξυγόνου (trans αλκένιο) υποφέρει από μικρότερη καλυπτική τάση απ' ό,τι αν η μεθυλομάδα βρισκόταν δίπλα στο άλλο μεθύλιο (cis αλκένιο).

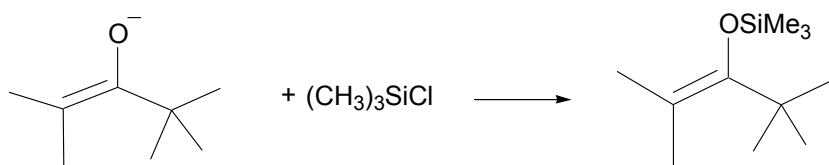
Τα παραπάνω επιχειρήματα ισχύουν βεβαίως μόνο αν τα τρία ενολικά ιόντα βρίσκονται σε ισορροπία μεταξύ τους μέσω της κοινής κετονικής μορφής, οπότε οι αναλογίες τους καθορίζονται από τις σχετικές θερμοδυναμικές σταθερότητες, δηλαδή ισχύουν μόνο εφόσον η παρασκευή τους έγινε υπό θερμοδυναμικό έλεγχο. Οι παραπάνω προβλέψεις επαληθεύονται πειραματικά εάν η

αποπρωτονίωση γίνει όχι υπό ψύξη, αλλά σε συνήθη θερμοκρασία (ταχύτερη αλληλομετατροπή), όπως επίσης όταν χρησιμοποιηθεί η κετόνη σε μικρή περίσσεια ώστε να λειτουργεί ως καταλύτης για την ισομερείωση π.χ.

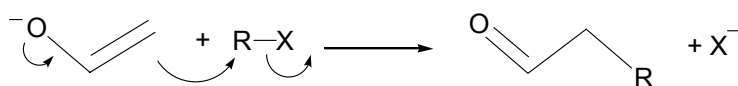


Η σύσταση ενός μίγματος ενολικών ιόντων προσδιορίζεται με ταχεία παγίδευση τους προς παράγωγα τα οποία δεν έχουν πλέον δυνατότητα ισομερείωσης και έτσι οι σχετικές ποσότητες στις οποίες παράγονται αντανακλούν ακριβώς τις αναλογίες του αρχικού μίγματος.

Το αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται συνήθως είναι το $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (TMSCl) το οποίο σχηματίζει γρήγορα και ποσοτικά τους αντίστοιχους ενολικούς σιλυλαιθέρες οι οποίοι μπορούν ακολούθως να προσδιοριστούν και να μετρηθούν με χρωματογραφικές μεθόδους (π.χ. αέριο χρωματογραφία) ή και

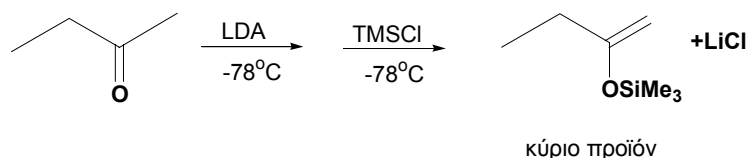


με κατ' ευθείαν αποτίμηση του φάσματος NMR του μίγματός τους. Ας σημειωθεί ότι το πυριτιοχλωρίδιο αντιδρά αποκλειστικά με το οξυγόνο και έτσι διατηρείται η δομή του ενολικού συστήματος πράγμα που δε θα συνέβαινε αν το ενολικό αντιδρούσε προς παράγωγο μέσω του α- άνθρακα, όπως είναι ο συνήθης τρόπος εκδήλωσης της πυρηνόφιλης δράσης του ενολικού ανιόντος (π.χ. σε μια αντίδραση αλκυλίωσης).

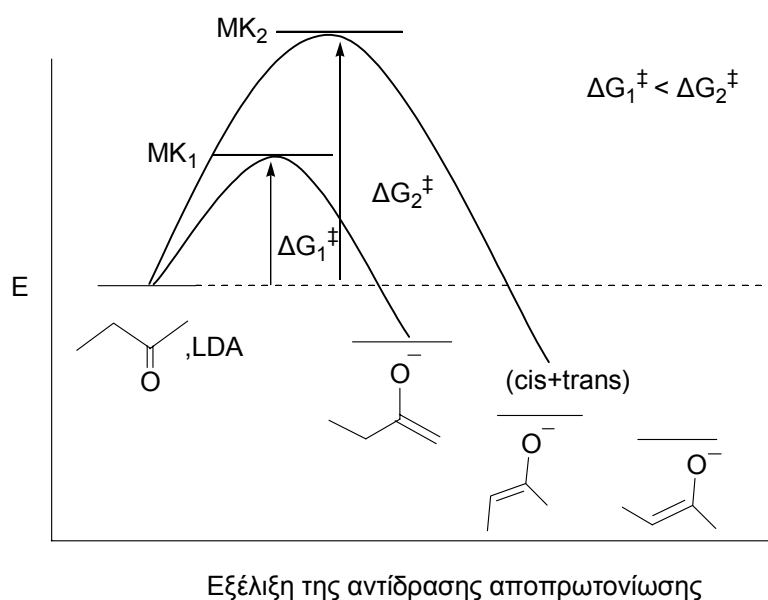


Κινητικός σχηματισμός ενολικών ανιόντων

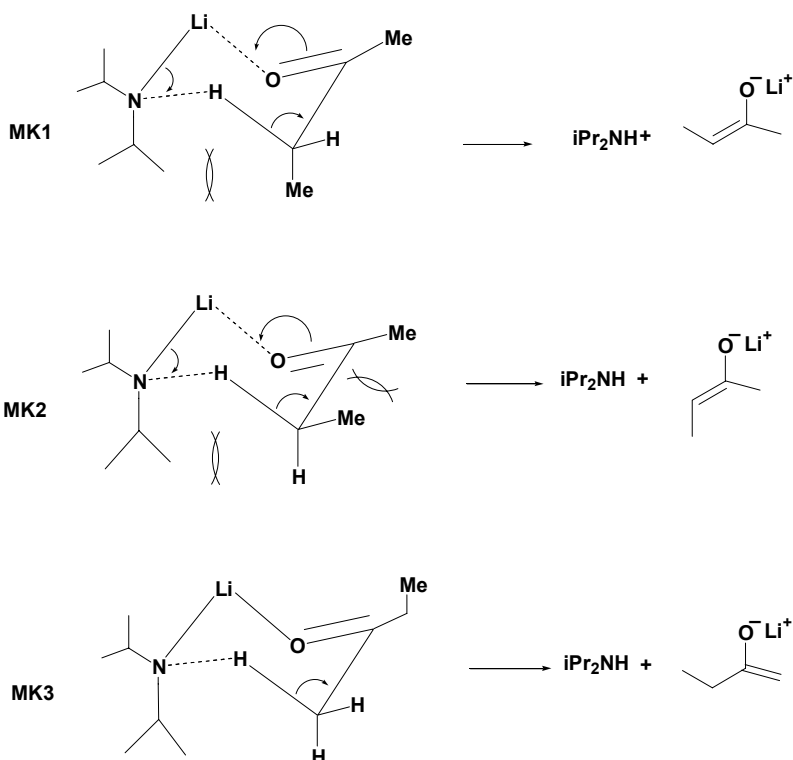
Εάν κατά την αποπρωτονίωση π.χ. βουτανόνης με LDA ληφθούν προφυλάξεις ώστε να εμποδιστεί κατά το δυνατόν η θερμοδυναμική εξισορρόπηση των ισομερών ενολικών, δηλαδή. εάν η θερμοκρασία είναι χαμηλή, η βάση σε μικρή περίσσεια, η κετόνη προστεθεί στη βάση και όχι το αντίστροφο, και αν ακόμα ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος που θα μεσολαβήσει, τότε η ανάλυση του μίγματος των ενολικών ανιόντων που παράγονται αποκαλύπτει ότι το κυρίαρχο ισομερές είναι το ακραίο ενολικό.



Ο σχηματισμός του θερμοδυναμικά ασταθέστερου προϊόντος δείχνει ότι ο παραπάνω τρόπος διεξαγωγής της αντίδρασης εξασφαλίζει μια κινητικά ελεγχόμενη αποπρωτονίωση. Στην περίπτωση αυτή επικρατεί το προϊόν το οποίο σχηματίζεται ταχύτερα ανεξαρτήτως της σταθερότητάς του και αυτό συμβαίνει διότι παράγεται μέσω μιας σταθερότερης μεταβατικής κατάστασης με χαμηλότερη ενέργεια ενεργοποίησης.



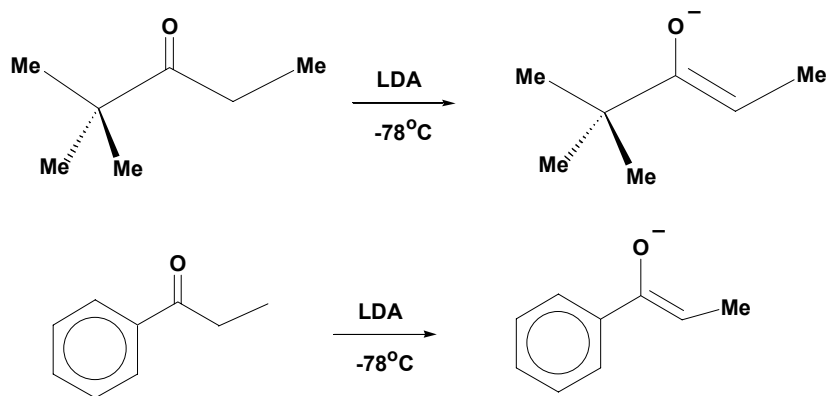
Οι δομές των μεταβατικών καταστάσεων που οδηγούν στα αντίστοιχα ισομερή θα πρέπει να αντανakλούν τη γεωμετρία της δομής των προϊόντων που δίνουν η κάθε μία και θα πρέπει να διαφέρουν ενεργειακά κυρίως λόγω των διαφορετικών στερεοχημικών παρεμποδίσεων που δημιουργούνται με τους διάφορους τρόπους διάταξης των ομάδων. Ένα μοντέλο που απεικονίζει την ανταλλαγή θέσεων μεταλλικού ιόντος και πρωτονίου μεταξύ αζώτου και οξυγόνου αφ' ενός και μεταξύ αζώτου και άνθρακα αφ' ετέρου, είναι το σχήμα Ireland με κυκλική δομή εξαμελούς δακτυλίου.



Μοντέλο Ireland για το στερεοεκλεκτικό σχηματισμό ενολικών ανιόντων

Το κύριο αίτιο της διαφοράς στις ενεργειακές στάθμες των MK1, MK2, MK3 είναι οι 1,3-διαξονικού τύπου αλληλεπιδράσεις στο ανάκλιντρο της μεταβατικής κατάστασης. Η MK1 έχει αλληλεπίδραση του ογκώδους ισοπροπυλίου με μεθύλιο και η αλυσίδα ανθράκων έχει διαμόρφωση που θα οδηγήσει σε αντιπαράλληλία zig-zag, δηλαδή trans ολεφίνη (cis ενόλη) και είναι η λιγότερο σταθερή. Η MK2 που θα οδηγήσει στη cis ολεφίνη είναι ευνοϊκότερη αφού η μεθυλομάδα είναι σε ισημερινή θέση. Τέλος η MK3 που θα οδηγήσει στην ακραία ολεφίνη έχει μόνο υδρογόνα στον εξαμελή δακτύλιο και συνεπώς είναι η ευνοϊκότερη όλων.

Οι 1,3-διαξονικές αλληλεπιδράσεις εξηγούν επαρκώς τις κινητικές προτιμήσεις της αποπρωτονίωσης στις περισσότερες περιπτώσεις. Υπάρχουν όμως παραδείγματα κετονών που δεν επιτυγχάνεται κινητική αποπρωτονίωση και το προϊόν είναι το θερμοδυναμικά αναμενόμενο cis ενολικό ανιόν (trans ολεφίνη) π.χ.

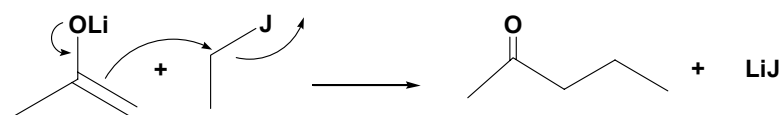


Κοινό χαρακτηριστικό τέτοιων περιπτώσεων είναι ένας ιδιαίτερα ογκώδης υποκαταστάτης στη κετόνη ο οποίος δε μπορεί να υποχρεωθεί να υιοθετήσει *cis* θέση στο αλκένιο, η οποία θα είχε μεγαλύτερο ενεργειακό κόστος από την αξονική τοποθέτησή του στη ΜΚ. Στην αντίστοιχη ΜΚ (ανάλογη της ΜΚ3 προηγουμένως) αυτή η παρεμπόδιση εμφανίζεται ως μη ευνοϊκή αλληλεπίδραση μεταξύ του ισημερινού α- υποκαταστάτη και του σχεδόν συνεπίπεδου υποκαταστάτη του καρβονυλίου.

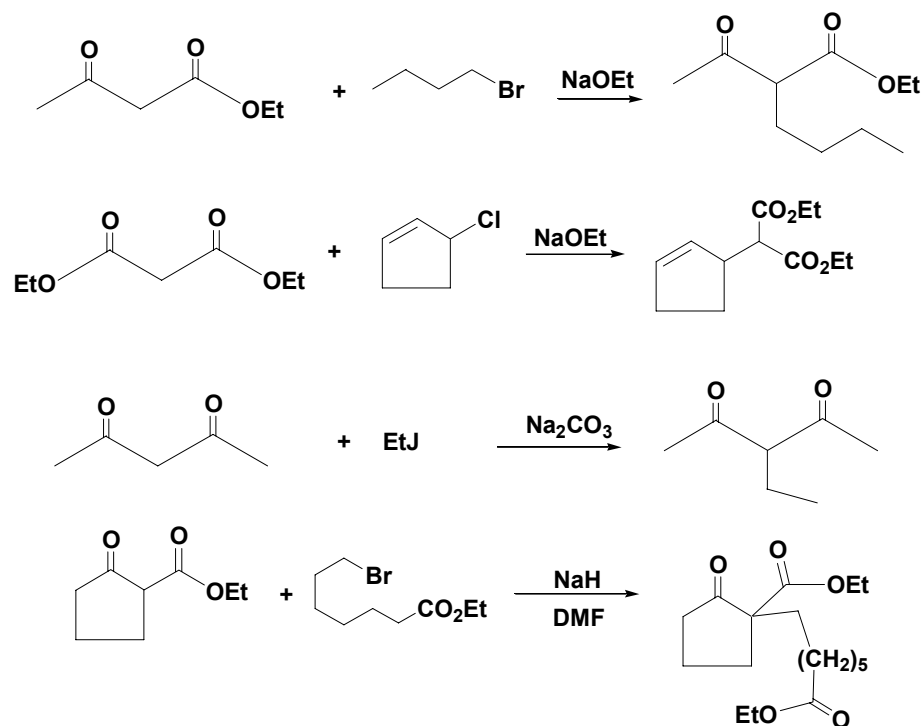
Πυρηνόφιλη δραστηριότητα των ενολικών ιόντων

Ενολικά ιόντα που προέρχονται από σχετικά όξινες ενώσεις όπως είναι οι β-δικαρβονυλικές ενώσεις (β-δικετόνες, β-κετοεστέρες και μηλονικοί εστέρες) σχηματίζονται εύκολα με τη χρησιμοποίηση αλκοξειδίων (EtONa για αιθυλεστέρες) και οι αντιδράσεις μπορούν να γίνουν σε αλκοολικό διάλυμα (της ίδιας δηλαδή αλκοόλης που περιέχει και ο εστέρας ώστε να μην υπάρξουν μετεστεροποιήσεις). Η χρησιμοποίηση σε διάλυμα αλκοόλης βάσεων ισχυρότερων από το αντίστοιχο αλκοξείδιο δεν έχει ασφαλώς νόημα αφού η ισχυρή βάση θα αποπρωτονιώσει πρώτα την αλκοόλη του διαλύτη και θα δημιουργήσει την ισοδύναμη ποσότητα του αντίστοιχου αλκοξειδίου το οποίο θα είναι και πάλι αυτό που θα δημιουργήσει την ισορροπία του ενολικού ανιόντος.

Η προσβολή ενός ηλεκτρονιόφιλου από το ενολικό ιόν είναι μια αντίδραση τύπου S_N2 και συνεπώς πρωτοταγή αλογονίδια και σουλφονικοί εστέρες αλκυλιώνουν ικανοποιητικά τα ενολικά ιόντα.

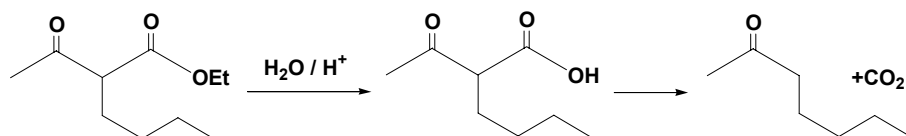


Δευτεροταγή συστήματα είναι λιγότερο ικανοποιητικά λόγω των παράπλευρων αντιδράσεων απόσπασης ενώ τριτοταγή συστήματα δίνουν μόνο προϊόντα απόσπασης :

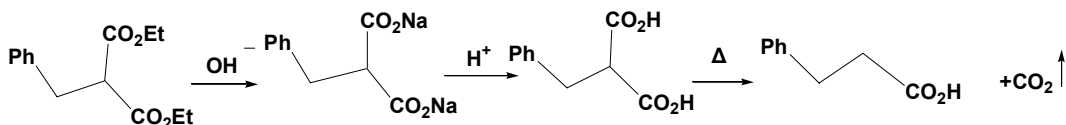


Οι β-καρβονυλοεστέρες εκτός από τον εύκολο σχηματισμό ανιόντων έχουν (λόγω της δομής τους) την πολύ χρήσιμη ιδιότητα (ως ελεύθερα οξέα) να αποβάλλουν εύκολα διοξείδιο του άνθρακα, με μια αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης. Έτσι στις συνθετικές τους χρήσεις συνήθως περιλαμβάνεται η ακολουθία : 1ο. Αποπρωτονίωση 2ο. Αλκυλίωση 3ο. Υδρόλυση 4ο. Αποκαρβοξυλίωση.

Ο βουτυλιωμένος ακετοξικός αιθυλεστέρας που παρασκευάστηκε στο παράδειγμα παραπάνω, θερμαίνεται με υδατικό οξύ για να δώσει 2-επτανόνη.

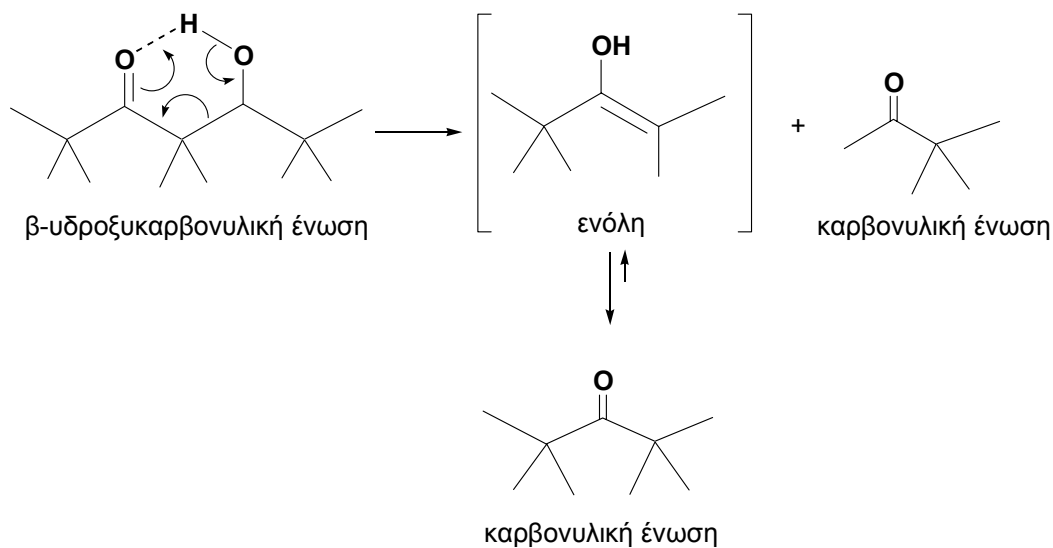


Αντιστοίχως ο βενζυλιωμένος μηλονικός εστέρας με σαπωνοποίηση, οξίνιση, θέρμανση δίνει β-φαινυλοπροπιονικό οξύ.



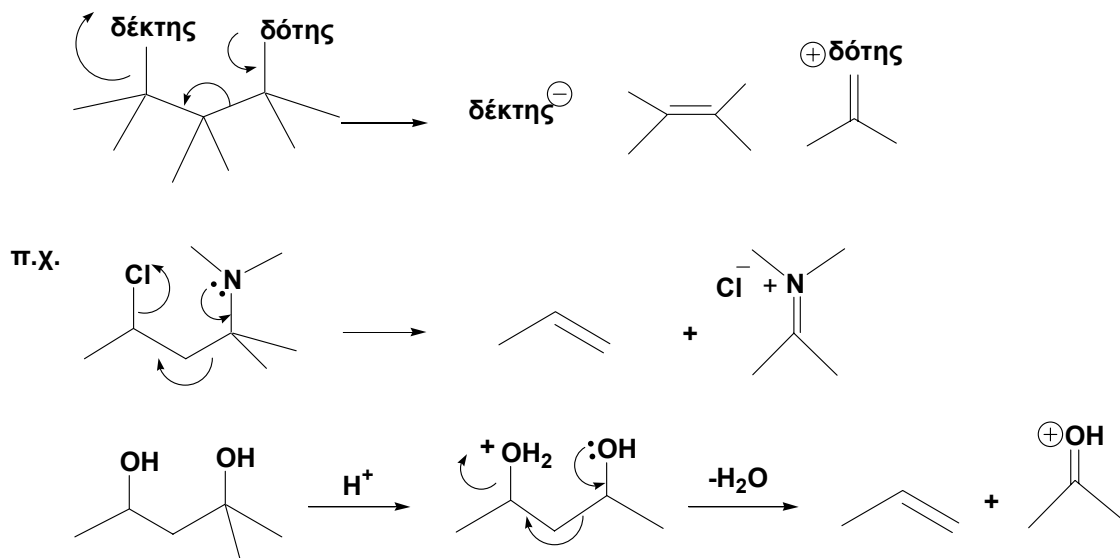
Η διάσπαση του δεσμού στη θέση α- ως προς το καρβοξύλιο είναι συνέπεια της ύπαρξης του β-υδροξυκαρβονυλικού συστήματος που εμπεριέχεται στη δομή του κετονοξέος.

Η διάσπαση του ανθρακικού σκελετού ενός β- υδροξυκαρβονυλικού συστήματος γίνεται μεταξύ των θέσεων α και β και παριστάνεται μηχανιστικώς ως εξής:



(Η αρχικά σχηματιζόμενη ενολική ένωση ταυτομεριώνεται προς την αντίστοιχη καρβονυλική).

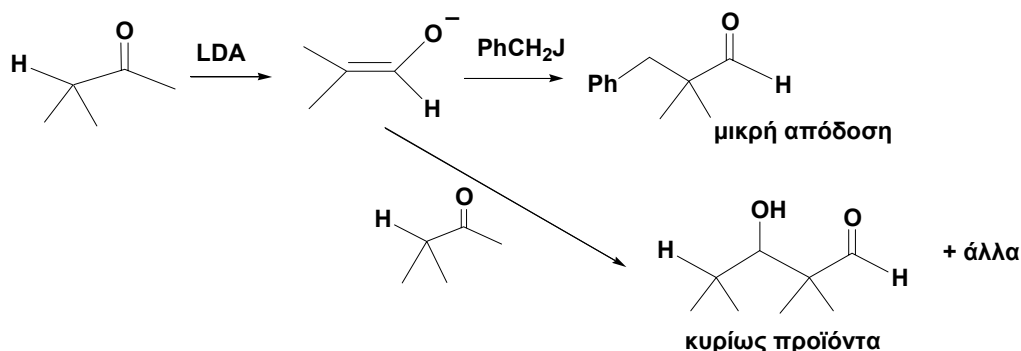
Η μειωμένη σταθερότητα του δεσμού Cα— Cβ οφείλεται στη συνύπαρξη πάνω στο ίδιο άτομο άνθρακα Cα ενός δέκτη ηλεκτρονικής πυκνότητας (καρβonyλίο) και ενός δότη (άτομο οξυγόνου, μέσω των ασύζευκτων ηλεκτρονίων του) και είναι ένα γενικό φαινόμενο που παρατηρείται σε ποικιλία ενώσεων που όλες έχουν αυτή τη σχέση δέκτη – δότη.



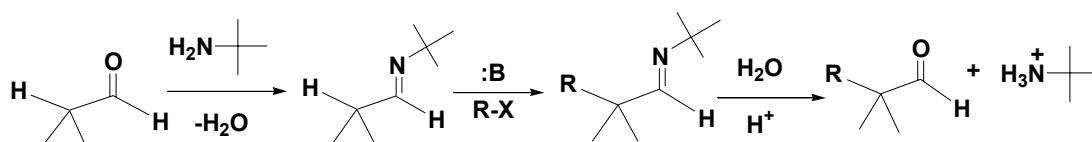
α-Αλκυλίωσεις αλδευδών, εστέρων, αμιδίων.

Οι απλές καρβονυλικές ενώσεις δίνουν ενολικά ιόντα με αυξημένη βασικότητα σε σχέση με τις β-δικαρβονυλικές που συζητήθηκαν προηγουμένως. Για τον ποσοτικό σχηματισμό τέτοιων ενολικών δεν επαρκεί το αιθοξειδίο ανιόν αλλά πρέπει να χρησιμοποιηθούν ισχυρότερα βασικά αντιδραστήρια π.χ. διαλκυλαμίδια μετάλλων, όπως το LDA, σε απρωτικούς διαλύτες όπως διμεθυλοφορμαμίδιο (DMF), διμεθυλοσουλφοξειδίο (DMSO) ή ακόμη και αιθέρα ή τετραϋδροφουράνιο (THF). Η ταχεία και ποσοτική μετατροπή της καρβονυλικής στο ενολικό ιόν είναι συνήθως απαραίτητη ώστε να ελαχιστοποιηθεί η συνύπαρξη μητρικής καρβονυλικής ένωσης με τη θυγατρική της ενόλη και άρα να ελαχιστοποιηθεί η μεταξύ τους αντίδραση προς προϊόντα συμπυκνώσεων (συμπύκνωση Claisen, αλδολική κ.λ.π.).

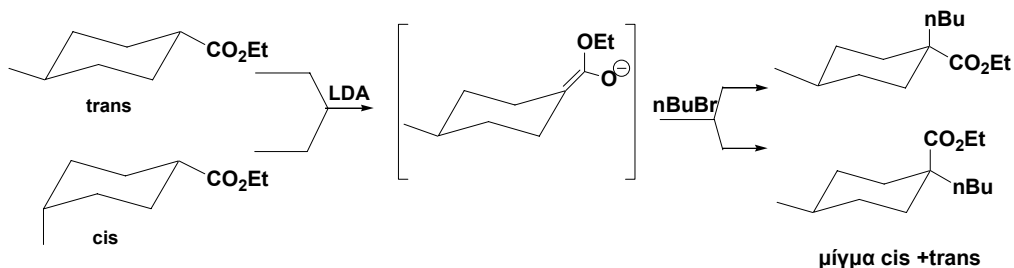
Οι αλδεΐδες, έχοντας καρβονύλιο αυξημένης δραστηριότητας και λιγότερο παρεμποδισμένο, (άτομο H έναντι R αλκυλοϋποκαταστάτη των κετονών) είναι ιδιαίτερος επιρρεπείς σε αυτοσυμπύκνωση και οι αντιδράσεις αλκυλίωσης συνήθως αποτυγχάνουν να παράγουν το αλκυλιωμένο προϊόν σε ικανοποιητική απόδοση και καθαρότητα.



Για την επιτυχή α-αλκυλίωση αλδευδών αναπτύχθηκαν μέθοδοι που χρησιμοποιούν αντί της αλδεΐδας κατάλληλες αλδιμίνες από τις οποίες μετά την αντίδραση αναγεννάται το αλδεΐδικό καρβονύλιο με όξινη υδρόλυση (σύνθεση Stork, εναμίνας). π.χ.

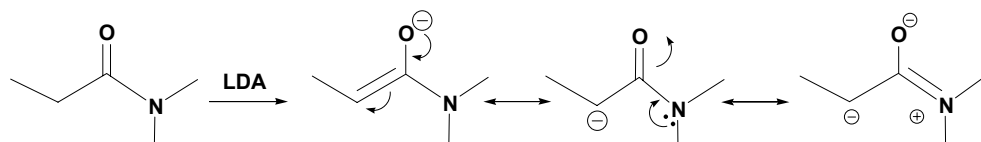


Οι απλοί καρβοξυλικοί εστέρες αλκυλιώνονται εύκολα στην α-θέση αν χρησιμοποιηθεί ισχυρή βάση για το σχηματισμό του ενολικού ιόντος και ένα δραστικό ηλεκτρονιόφιλο ως αλκυλιωτικό (π.χ. ιωδίδιο ή βρωμίδιο).



Στο παραπάνω παράδειγμα αλκυλίωσης εστέρα γίνεται φανερή η απώλεια στεreoχημείας στην α -θέση επειδή το ενολικό ανιόν έχει μετατρέψει τον α -άνθρακα από τετραεδρικό sp^3 σε επίπεδο τριγωνικό (sp^2).

Τα δευτεροταγή αμίδια με τη χρήση ισχυρής βάσης όπως το LDA αποπρωτονιώνονται στην α -θέση προς ανιόντα που έχουν δομή ενόλης και εναμίνης ταυτοχρόνως.



Τα ανιόντα αυτά αλκυλιώνονται στον α -άνθρακα με αλογονίδια ως ηλεκτρονιόφιλα αλλά η συνθετική χρησιμότητα τέτοιων απλών αμιδίων δεν είναι μεγάλη επειδή τα ίδια συνήθως παρασκευάζονται από τα αντίστοιχα καρβοξυλικά οξέα ή εστέρες και αμίνες. Αντιθέτως δευτεροταγή αμίδια με ειδικά δομικά χαρακτηριστικά (χειρικότητα) στους υποκαταστάτες του αζώτου είναι εξαιρετικά χρήσιμα στη στερεοεκλεκτική σύνθεση δισυποκατεστημένων οξικών οξέων (η ακυλιωμένη αμίνη λειτουργεί ως χειρικό βοήθημα και επάγει εκλεκτικότητα στις αντιδράσεις α - αλκυλίωσης του αμιδίου).

Οι μέθοδοι αυτές εκμεταλλεύονται αφ' ενός μεν την εύκολη σχετικά μετατροπή οξέων προς αμίδια (και το αντίστροφο) αφ' ετέρου δε τη δυνατότητα, λόγω των υποκαταστατών του αζώτου, να διαφοροποιούνται οι δύο πλευρές του ενολικού ανιόντος ως προς την ευκολία προσέγγισης του ηλεκτρονιόφιλου. Η διαφοροποίηση αυτή συνιστά και την επιθυμητή στερεοεκλεκτικότητα στη στερεοδομή του τετραεδρικού άνθρακα που προκύπτει από την αλκυλίωση.