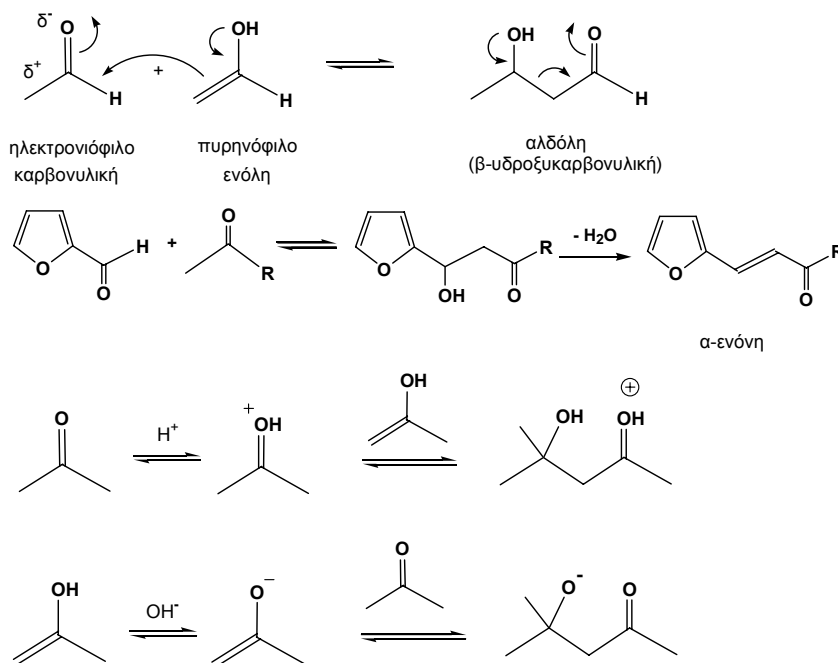


ΑΛΔΟΛΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Γενικά.

Ως αλδολική χαρακτηρίζεται η αντίδραση μεταξύ μιας καρβονυλικής ένωσης η οποία υπό τη μορφή ενόλης ή ενολικού ιόντος επιδρά ως πυρηνόφιλο επί μιας δεύτερης καρβονυλικής ένωσης η οποία έχει το ρόλο του ηλεκτρονιόφιλου. Το αρχικό προϊόν μιας τέτοιας αντίδρασης είναι μια β-υδροξυκαρβονυλική ένωση, γενικά, και ειδικά για την ακεταλδεΰδη η ένωση είναι η αλδόλη (εμπειρική ονομασία) που έδωσε το όνομα στο είδος αυτό των αντιδράσεων (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Σχηματισμός β-υδροξυκαρβονυλικής και α-ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης και ο ρόλος της κατάλυσης (όξινης ή βασικής).

Σε αρκετές περιπτώσεις, ιδίως όταν χρησιμοποιηθεί θέρμανση για τη διεξαγωγή της αντίδρασης, η αλδόλη δεν είναι το τελικό προϊόν, καθώς αφυδατώνεται προς ακόρεστη καρβονυλική ένωση (α-ενόνη), η οποία είναι συνήθως το σταθερό τελικό προϊόν. Η αλδολική αντίδραση μαζί με την ακολουθούσα αφυδάτωση της αρχικής αλδόλης συχνά αναφέρεται και ως αλδολική συμπύκνωση, επειδή συνολικά αποβάλλεται ένα μόριο νερού. (Σχήμα 1). Η καθ' αυτό αλδολική αντίδραση αναφέρεται και ως αλδολική προσθήκη.

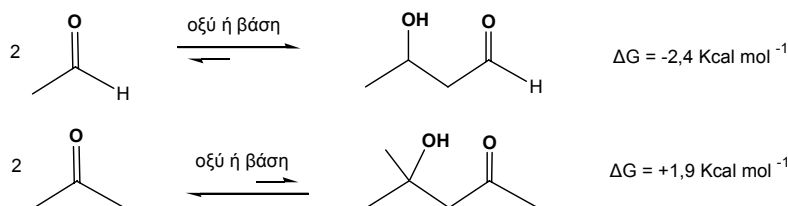
► Η αλδολική προσθήκη καταλύεται τόσο από οξέα όσο και από βάσεις.

Η όξινη κατάλυση αφορά το καρβονύλιο δέκτη (ηλεκτρονιόφιλο) το οποίο ενεργοποιείται με πρωτονίωση από το πρωτικό οξύ ή με σύμπλεξη εάν το οξύ είναι Lewis.

► Η βασική κατάλυση αφορά την πυρηνόφιλη ενόλη η οποία με αποπρωτονίωση μετατρέπεται στο ενολικό ανιόν το οποίο είναι κατά πολύ καλύτερο πυρηνόφιλο (Σχήμα 1).

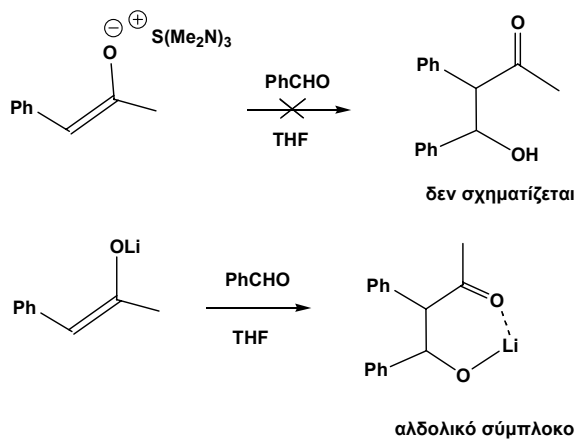
Σημαντικό χαρακτηριστικό των αλδολικών αντιδράσεων είναι η εύκολη γενικά αναστρεψιμότητά τους, καθώς είναι ελάχιστα εξώθερμες ως αντιδράσεις, και σε αρκετές

περιπτώσεις είναι και ενδόθερμες όπως π.χ. ο διμερισμός της ακετόνης (Σχήμα 2). Ο στερεοχημικός συνωστισμός στη β-θέση της παραγόμενης αλδόλης θεωρείται ότι είναι ο κύριος λόγος της αναστρεψιμότητας.



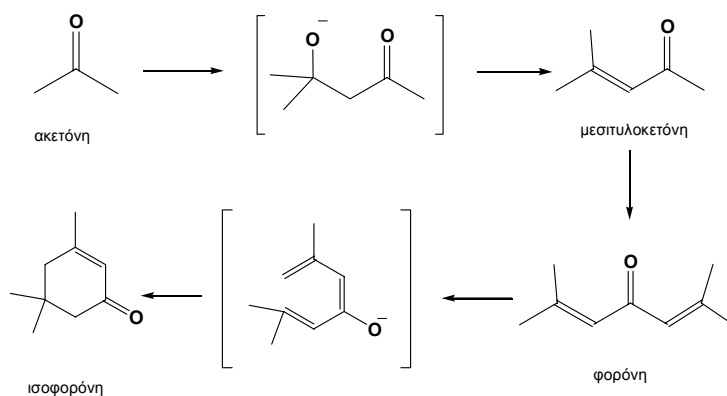
Σχήμα 2. Η καταλυτική αλδολική προσθήκη είναι εν γένει εύκολα αναστρέψιμη.

Εάν η αλδολική προσθήκη γίνει όχι καταλυτικά αλλά με προσθήκη προσχηματισμένου ενολικού ιόντος (τυπικά σε μη υδατικό περιβάλλον) παρατηρείται εν γένει αύξηση του εξώθερμου χαρακτήρα. Αυτό αποδίδεται στην αυξημένη χηλική σύμπλεξη του μεταλλικού αντισταθμιστικού κατιόντος με το προϊόν αλδόλη. Η σημασία της σύμπλεξης του μεταλλικού κατιόντος αποδεικνύεται από το ότι όταν το κατιόν είναι μη συμπλεκτικό, όπως π.χ. το ογκώδες οργανικό σουλφόνιο κατιόν TAS (τρεις διμεθυλαμινο σουλφόνιο) η αλδολική προσθήκη δεν πραγματοποιείται σε υπολογίσιμο βαθμό επειδή τότε είναι μια ενδόθερμη αντίδραση (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Η αλδολική ισορροπία επηρεάζεται από τη φύση του κατιόντος του ενολικού άλατος.

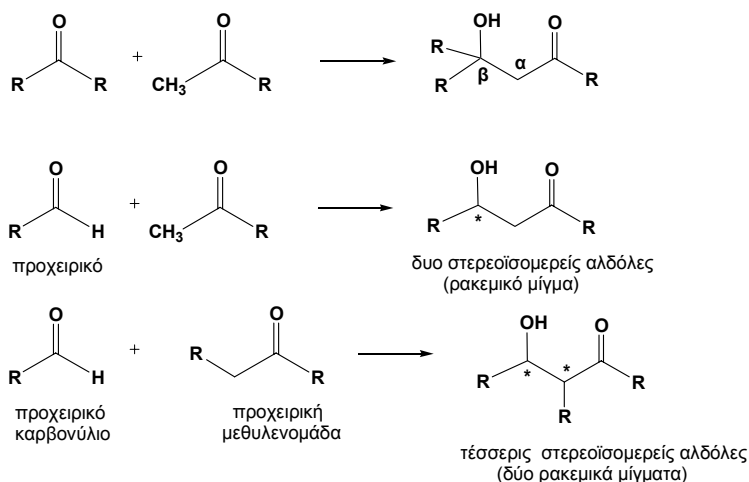
Στις αλδολικές συμπυκνώσεις όπου η αρχική αλδολική ισορροπία είναι συζευγμένη με την αφυδάτωση της αλδόλης προς α-ενόνη, οι αποδόσεις σε α-ενόνη είναι αυξημένες ακόμη και σε περιπτώσεις όπου η καθ' αυτό αλδολική προσθήκη δεν ευνοείται. Η σταθερότητα του συζυγιακού καρβονυλικού συστήματος του τελικού προϊόντος παρασύρει τις ισορροπίες προς τα δεξιά (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Η δημιουργία συζυγιακών ακόρεστων καρβονυλικών ενώσεων κάνει την πολυσυμπύκνωση της ακετόνης θερμοδυναμικά ευνοϊκή συνολικά.

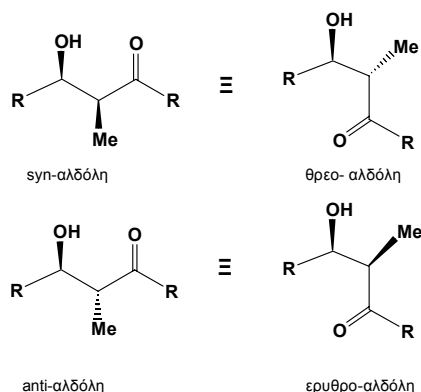
Στεreoχημεία της αλδολικής προσθήκης.

Οι δημιουργούμενες β-υδροξυκαρβονυλικές ενώσεις μπορεί να περιέχουν μέχρι δυο νέα στερεογονικά κέντρα στις θέσεις α- και β-, ανάλογα με τη δομή των αντιδρώντων, δηλαδή ανάλογα με το αν οι άνθρακες των αντιδρώντων που θα βρεθούν στις θέσεις α- και β- της αλδόλης είναι προχειρικοί άνθρακες ή όχι (Σχήμα 5).



Σχήμα 5. Μέχρι δυο νέα χειρικά κέντρα δημιουργούνται κατά την αλδολική προσθήκη.

Η σχετική στεreoχημεία των κέντρων α- και β- της αλδόλης προσδιορίζεται με χρήση των στεreoχημικών προθεμάτων anti και syn της ονοματολογίας Masamune. Η σύμβαση ορίζει ότι δυο υποκαταστάτες προσδιορίζονται ως anti εάν ευρίσκονται σε αντίθετες πλευρές του επιπέδου της εκτεταμένης (αντιπαράλληλης, zig-zag) κύριας αλυσίδας του μορίου. Στην αντίθετη περίπτωση ορίζονται ως syn (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Η σχετική στερεοχημεία στις θέσεις α- β- των αλδολικών ενώσεων (εικονίζεται ένα εναντιομερές σε προβολές Masamune και Fischer).

Η *syn-anti* ονοματολογία εφαρμόζεται συνήθως χωρίς προβλήματα, όμως, όπως και όλα τα άλλα συστήματα απεικόνισης σχετικής στερεοχημείας, βασίζεται στην επιλογή μιας κύριας αλυσίδας για το μόριο που πρόκειται να ονομασθεί. Επειδή αυτό δεν είναι πάντα προφανές σε μερικές περιπτώσεις η εφαρμογή της ονοματολογίας έχει ένα χαρακτηριστικό αυθαιρεσίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις καταφεύγει κανείς στο χαρακτηρισμό της δομής σύμφωνα με το σύστημα απόλυτης στερεοχημείας κατά C.I.P, δηλαδή αρκείται στη γραφική απεικόνιση της δομής χωρίς την απόδοση στερεοχημικού προθέματος.

Είναι αναγκαίο εδώ να τονισθεί ότι στη βιβλιογραφία επικρατεί γενικά σύγχυση στην ονομασία των διαστερομερών αλδολών εξ' αιτίας της αυθαίρετης (λανθασμένης) χρήσης της ονοματολογίας *erythro* / *threo* εκ μέρους αρκετών συγγραφέων. Η συγκεκριμένη ονοματολογία δημιουργήθηκε για το σύστημα προβολών κατά Fischer (καλυπτική διαμόρφωση της κύριας αλυσίδας και όχι αντιπαράλληλα διαβαθμισμένη όπως ορίζει το σύστημα Masamune). Η εφαρμογή της ονοματολογίας *erythro* / *threo* θα έπρεπε να γίνεται όπως φαίνεται στο σχήμα 6, ειδάλως να αποφεύγεται η χρήση της.

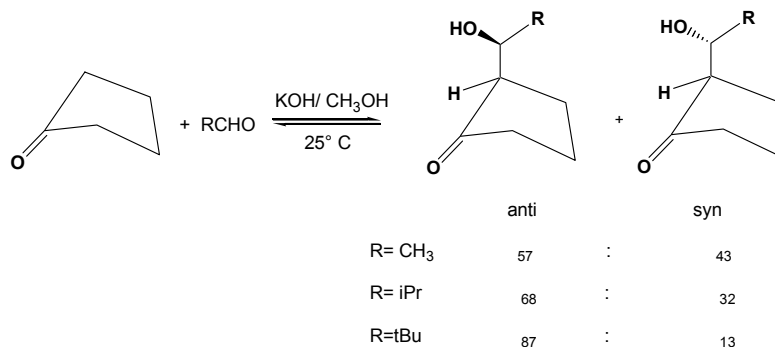
Κινητικός και θερμοδυναμικός έλεγχος της αλδολικής προσθήκης.

Syn – anti διαστεροεκλεκτικότητα.

Οι *syn* και *anti* αλδόλες που προκύπτουν από προσθήκη προχειρικών καρβονυλικών ενώσεων σε αλδεΐδες, είναι ενώσεις με διαφορετικό ενεργειακό περιεχόμενο (ως διαστερομερή) και συνεπώς αναμένεται να προκύπτουν σε άνισες ποσότητες, κατ' αρχήν, είτε η αλδολική αντίδραση γίνεται υπό συνθήκες που αποκαθιστούν θερμοδυναμική ισορροπία μεταξύ τους είτε όχι.

Επειδή η ενεργειακή διαφορά μεταξύ των *syn* και *anti* ισομερών συνήθως είναι σχετικά μικρή είναι επίσης μικρή και η διαστεροεκλεκτικότητα που προκύπτει (θερμοδυναμική προτίμηση του ενός ή του άλλου ισομερούς στο μίγμα των προϊόντων). Η κυκλοπεντανόνη π.χ. με διάφορες απλές αλδεΐδες (Σχήμα 7) δίνει αλδόλες με μικρή προτίμηση για το *anti* ισομερές.

Ειδικά με την πιβαλική αλδεΐδη (R=tBu) λόγω του αυξημένου όγκου της t-βουτυλομάδας δίνει αισθητά αυξημένο ποσοστό αντι αλδόλης.

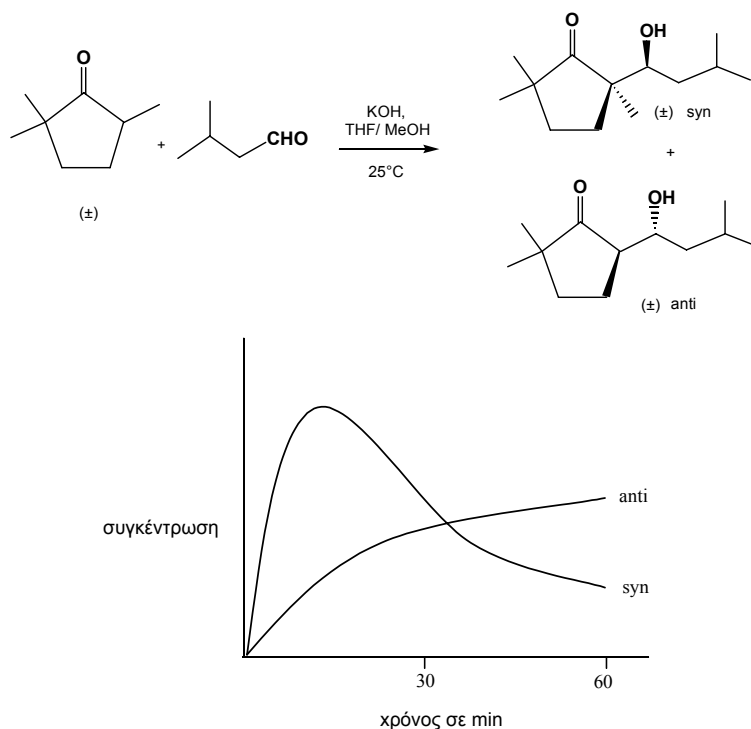


Σχήμα 7. Η δομή της αλδεΐδης έχει μικρή σχετικά επίδραση στην σύσταση του θερμοδυναμικού αλδολικού μίγματος.

Η θερμοδυναμική εξισορρόπηση των αλδολικών προϊόντων ευνοείται από την αύξηση της θερμοκρασίας καθώς και τους παρατεταμένους χρόνους αντίδρασης, όπως είναι άλλωστε αναμενόμενο. Την εξισορρόπηση επίσης ευνοούν οι πολικοί πρωτικοί διαλύτες, καθώς και η παρουσία μεταλλικών κατιόντων με μεγάλη ικανότητα σχηματισμού χηλικών συμπλόκων με την αλδόλη π.χ. Mg²⁺, Zn²⁺ κ.α.

Επειδή οι αλδολικές αντιδράσεις έχουν γενικά χαμηλές ενέργειες ενεργοποίησης, πραγματοποιούνται γρήγορα ακόμα και σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες (π.χ. - 78°C). Έτσι είναι σχετικά εύκολο να παραληφθούν αλδόλες σε χαμηλή θερμοκρασία ακόμα και ύστερα από πολύ σύντομους χρόνους αντίδρασης (π.χ. μερικών λεπτών). Τέτοιες συνθήκες καθυστερούν την θερμοδυναμική εξισορρόπηση του μίγματος των αλδολών, ενώ αντίθετα ευνοούν την εκδήλωση της κινητικής διαστερεοεπιλογής των προϊόντων (κινητικά ελεγχόμενη αντίδραση).

Το κινητικό μίγμα αλδολών μπορεί να έχει πολύ διαφορετική σύσταση από αυτή του θερμοδυναμικού μίγματος, όπως φαίνεται στο σχήμα 8 όπου καταγράφεται η σύσταση του αλδολικού μίγματος συναρτήσει του χρόνου αντίδρασης μεταξύ 2,2,5-τριμεθυλοκυκλοπεντανόνης και ισοβαλεριανικής αλδεΐδης. Στα αρχικά στάδια της αντίδρασης το κύριο προϊόν είναι η syn αλδόλη κινητικό προϊόν ενώ με την πάροδο του χρόνου εγκαθίσταται ισορροπία η οποία ευνοεί το anti προϊόν (θερμοδυναμικό προϊόν). Εάν αυξηθεί το ποσοστό της μεθανόλης στο μίγμα των διαλυτών η θερμοδυναμική εξισορρόπηση διευκολύνεται και σε διαλύτη καθαρή μεθανόλη οι αλδόλες βρίσκονται σε θερμοδυναμική ισορροπία ήδη από τα πρώτα στάδια της αντίδρασης.



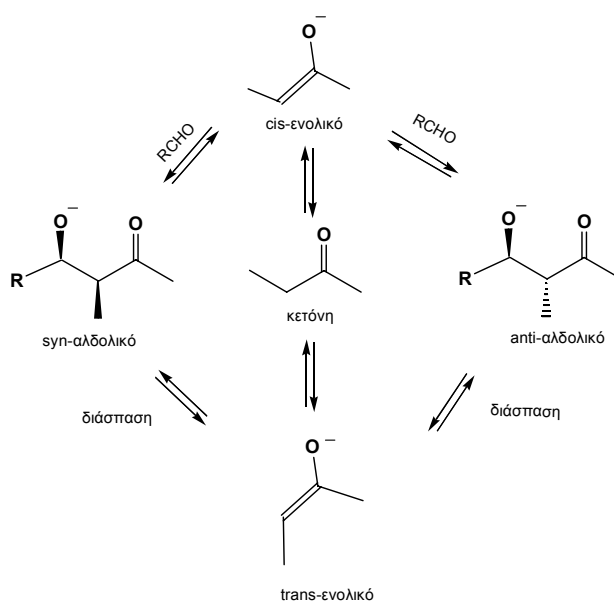
Σχήμα 8. Μεταβολή της σύστασης ενός αλδολικού μίγματος συναρτήσει του χρόνου κατά την αντίδραση της αλδολικής προσθήκης.

Ανάλογη μετάπτωση από κινητικό σε θερμοδυναμικό έλεγχο μπορεί να διαπιστωθεί και με μεταβολή της θερμοκρασίας της αντίδρασης ενώ ο χρόνος αντίδρασης διατηρείται σταθερός (συνήθως μερικά λεπτά).

Η αντίστροφη αλδολική αντίδραση (αλδολική διάσπαση ή και ρετροαλδολική αντίδραση) σε αλκαλικό περιβάλλον οδηγεί στο σχηματισμό της αρχικής αλδεΐδης (γενικά του καρβονυλικού ηλεκτρονιόφιλου) και του ενολικού ανιόντος της κετόνης (πυρηνόφιλο).

Εκτός βεβαίως από αυτά που προέρχονται από τις απλές μεθυλοκετόνες τα ενολικά εμφανίζουν *cis* – *trans* ισομέρεια περί τον διπλό δεσμό και μάλιστα τα δυο ισομερή μπορούν να αλληλομετατρέπονται μέσω της (κοινής) κετονικής μορφής (Σχήμα 9).

Η κάθε μια από τις μετατροπές αυτές γίνεται με διαφορετική ταχύτητα και το συνολικό αποτέλεσμα είναι η εκάστοτε παρατηρούμενη κινητική εκλεκτικότητα προς την μια ή την άλλη αλδολή.



Σχήμα 9. Οι ισορροπίες μιας θερμοδυναμικής αλδολικής αντίδρασης.

Έχει διαπιστωθεί ότι η κινητική εκλεκτικότητα είναι γενικά υψηλότερη από τη θερμοδυναμική, και ότι συνήθως η εξισορρόπηση μειώνει την κινητική εκλεκτικότητα που επιτυγχάνεται αρχικά. Συνεπώς η εξισορρόπηση γενικά αποφεύγεται και αυτό επιτυγχάνεται με διατήρηση της θερμοκρασίας στο κατάλληλο χαμηλό επίπεδο, με έλεγχο του χρόνου αντίδρασης και με τη χρήση απρωτικών διαλυτών (π.χ. THF).

Ακόμα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με διαχωρισμό της αντίδρασης σε δυο διακριτά βήματα : Σχηματισμό του ενολικού ιόντος αρχικά (και με την επιθυμητή cis-trans γεωμετρία) και αντίδρασή του ακολούθως με την αλδεΐδη, πάντοτε σε συνθήκες που δεν ευνοούν την εξισορρόπηση.

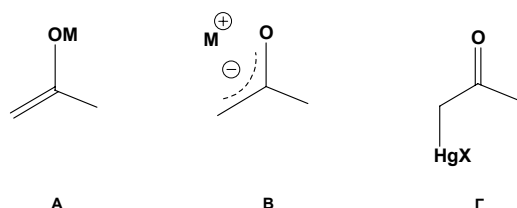
Αυτού του είδους οι αλδολικές λέγονται και “κατευθυνόμενες αλδολικές” επειδή ακριβώς η δομή της παραγόμενης αλδολής προσδιορίζεται από τη δομή του ενολικού αντιδραστήριου η οποία με τη σειρά της έχει καθοριστεί κατά την χωριστή ελεγχόμενη αντίδραση παρασκευής του.

Η χημική συμπεριφορά ενός ενολικού ανιόντος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη φύση του αντισταθμιστικού κατιόντος και κυρίως από τη συμπλεκτική του ικανότητα με τα άτομα οξυγόνου. Οργανικά κατιόντα όπως τετρααλκυλαμμώνια και τριαλκυλοσουλφόνια θεωρούνται ότι σταθεροποιούν το αρνητικό φορτίο του οξυγόνου αποκλειστικά με ιοντικό τρόπο και δεν έχουν ευρεία χρησιμότητα καθώς αφήνουν τόσο το ενολικό όσο και το αλδολικό ανιόν ελεύθερα (ασύμπλεκτα-γυμνά ανιόντα) κάτι το οποίο δεν είναι επιθυμητό στις ελεγχόμενες αλδολικές αντιδράσεις. Από τα αλκαλιμέταλλα και τις αλκαλικές γαίες τα Li^+ και Mg^{2+} εμφανίζουν σημαντική ικανότητα ομοιοπολικής σταθεροποίησης του ανιόντος οξυγόνου και χρησιμοποιούνται ευρέως, ιδίως το Li^+ .

Ο ομοιοπολικός χαρακτήρας του δεσμού M—O αυξάνει ακόμη περισσότερο με τα μέταλλα της τρίτης ομάδας, και τα βορικά παράγωγα των ενολικών είναι ουσιαστικά ομοιοπολικές ενώσεις και χρησιμοποιούνται ευρύτατα στις σύγχρονες αλδολικές συνθέσεις. Τα αντίστοιχα παράγωγα με Si (ενολικοί σιλυλαιθέρες) επίσης βρίσκουν εφαρμογές στην αλδολική αντίδραση και θα εξετασθούν χωριστά γιατί εμφανίζουν ιδιαιτερότητες που οφείλονται κυρίως στο μειωμένο μεταλλικό χαρακτήρα του ατόμου του πυριτίου.

Ενολικά άλατα του λιθίου και μαγνησίου. Εκλεκτικός σχηματισμός τους και αλδολικές προσθήκες. Κινητική και θερμοδυναμική οξύτητα.

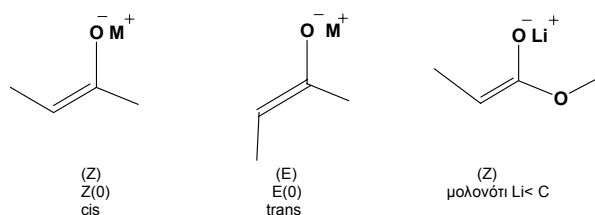
Τα λιθιοενολικά διαφέρουν από τα οργανολιθιακά αντιδραστήρια κατά το ότι το λίθιο θεωρείται ότι είναι συνδεδεμένο σαφώς με το οξυγόνο και όχι με το άτομο του α-άνθρακα της καρβονυλικής ένωσης (δεν είναι γνωστές α-λιθιοκαρβονυλικές ενώσεις). Το ίδιο ισχύει και για το Mg ενώ για διάφορα στοιχεία μεταπτώσεως το ενολικό μπορεί να έχει χαρακτήρα η₃ συμπλόκου. Άλλα μέταλλα πάλι, όπως ο Hg, έχουν βρεθεί ότι σχηματίζουν σαφώς δεσμό στον α-άνθρακα (π.χ. α-υδραργυρίωση των κετονών) (Σχήμα 10).



Σχήμα 10. Δομή των ενολικών διάφορων μετάλλων Α) πρώτης και δεύτερης ομάδας Β) στοιχεία μεταπτώσεως Γ) α-υδραργυρο κετόνες.

Στα διαλύματά τους τα ενολικά του λιθίου βρίσκονται ως δι- τετρα- ή εξαμερή ή και ανώτερα συσσωματώματα ($R_2C=CR(OLi)_x$) ανάλογα με την συμπλεκτική ικανότητα του διαλύτη, ο οποίος τυπικά είναι ένας αιθέρας όπως διαιθυλαιθέρας, τετραϋδροφουράνιο (THF), διμεθοξυαιθάνιο (DME) κ.λ.π. είτε μίγματα αυτών με υδρογονάνθρακες όπως βενζόλιο, τολουόλιο, πεντάνιο κ.λ.π. Αυτή ακριβώς η ικανότητα για ολιγομερισμό περιπλέκει την εξαγωγή συμπερασμάτων από τη μελέτη της σχέσης δομής- δραστηριότητας, καθώς δεν είναι γνωστή επακριβώς η δομή του δραστικού πυρηνόφιλου που συμμετέχει κάθε φορά στις αντιδράσεις.

Για την ονομασία των στερεοϊσομερών ενολικών χρησιμοποιείται μια παραφθορά του συστήματος (E) / (Z) κατά την οποία το αρνητικά φορτισμένο οξυγόνο έχει μέγιστη προτεραιότητα ανεξάρτητα από το είδος του γειτονικού υποκαταστάτη. Η ανάγκη για την τροποποίηση της επίσημης ονοματολογίας προέρχεται από το γεγονός ότι όμοιας στερεοχημείας ενολικά δρουν με όμοιο τρόπο και είναι επιθυμητό να ονομάζονται όμοια κάτι το οποίο δεν εξασφαλίζεται στην ονοματολογία C.I.P. (Σχήμα 11).

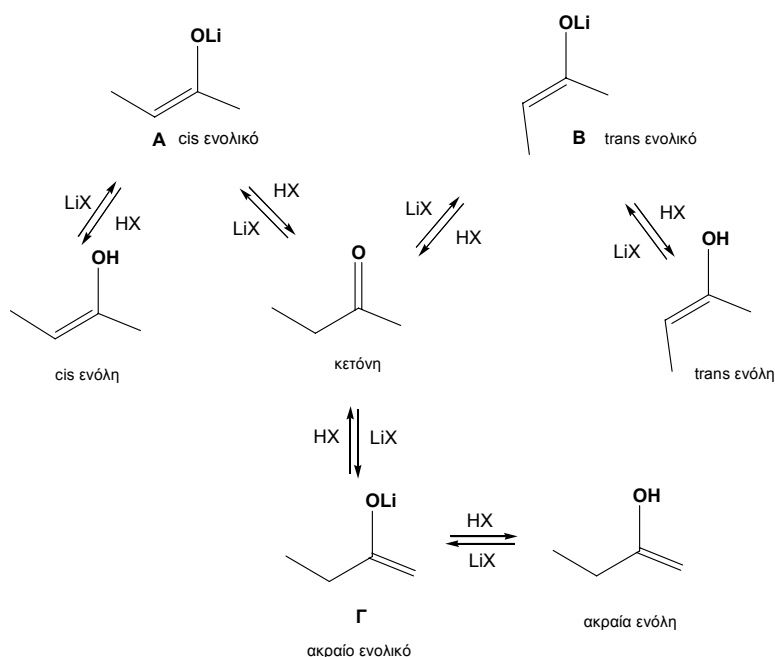


Σχήμα 11. Για την ονομασία στερεοϊσομερών ενολικών στο αρνητικό οξυγόνο αποδίδεται μέγιστη προτεραιότητα.

Τα σύμβολα που χρησιμοποιούνται είναι τα ίδια (E) / (Z) είτε E(O) / Z(O) για να εμφανίζεται η αναφορά στο οξυγόνο.

Επίσης χρησιμοποιείται και η ονοματολογία cis- trans πάλι με αναφορά στο άτομο οξυγόνου.

Παρουσία ενός δότη πρωτονίου τα ενολικά έχουν τη δυνατότητα να μετατραπούν στην αντίστοιχη καρβονυλική ένωση και μέσω αυτής στα διάφορα δυνατά ισομερή τους (στερεοϊσομερή Α,Β και συντακτικά ισομερή Γ, σχήμα 12).



Σχήμα 12. Οι ισορροπίες των ισομερών ενολικών της βουτανόνης καταλυόμενες από ένα δότη πρωτονίων HX.

Η πρωτονίωση ενός ενολικού μπορεί να γίνει στο οξυγόνο και να δώσει την ενόλη (που είναι το συζυγές οξύ του) είτε στον άνθρακα οπότε παράγει την κετόνη (πρωτονιωμένη). Δοθέντος επαρκούς χρόνου, ή με θέρμανση, είτε και με τα δυο εγκαθίσταται μια θερμοδυναμική ισορροπία στην οποία το κάθε ισομερές ενολικό αντιπροσωπεύεται στο μίγμα ανάλογα με τη θερμοδυναμική σταθερότητά του. Για τη βουτανόνη του σχήματος 12 επί παραδείγματός οι

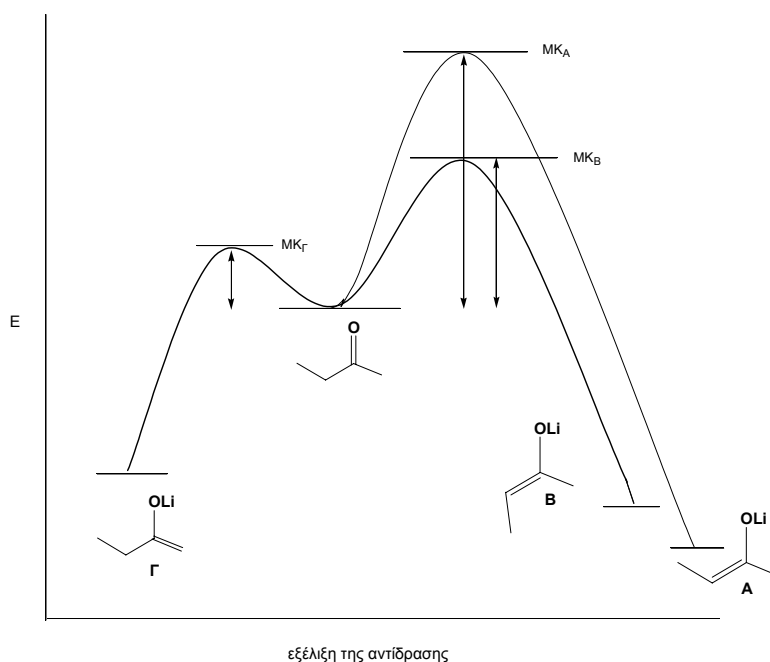
αναλογίες είναι περίπου A:B:Γ 7:2:1. Τα πιο υποκατεστημένα στο διπλό δεσμό παράγωγα είναι τα σταθερότερα και μεταξύ αυτών το A (cis ενολικό) έχει τη μικρότερη στερεοχημική παρεμπόδιση επειδή οι ογκωδέστεροι υποκαταστάτες ευρίσκονται σε trans θέσεις κατ' αναλογία με ένα trans αλκένιο.

Οι διάφορες ενολικές ισορροπίες του σχήματος 12 δεν εγκαθίστανται με την ίδια ταχύτητα επειδή η πρωτονίωση στο μεν οξυγόνο γίνεται ταχύτατα στον άνθρακα όμως γίνεται σχετικά αργά, και είναι αυτή ακριβώς που προκαλεί (μέσω της κετόνης) την ισομερίωση. Όστε η ισομερίωση των ενολικών σε χαμηλή θερμοκρασία και με αποκλεισμό πηγών πρωτονίου μπορεί να αποφευχθεί σε μεγάλο βαθμό και το ενολικό να διατηρηθεί δομικά ανέπαφο.

Θεωρώντας τις ισορροπίες του σχήματος 12 είναι προφανές ότι ένα ενολικό μπορεί να δημιουργηθεί με αποπρωτονίωση της σχετικής κετόνης χρησιμοποιώντας μια βάση LiX ισχυρότερη απ' ότι το ίδιο το ενολικό που θα προκύψει. Για να επιτευχθεί ποσοτική αποπρωτονίωση της κετόνης θα πρέπει η βάση να είναι επαρκώς ισχυρή, δηλαδή θα πρέπει το pK_a του οξέος HX (συζυγούς της βάσης LiX) να είναι μερικές τουλάχιστον μονάδες υψηλότερο από το pK_a της κετόνης. Μια τυπική κετόνη έχει pK_a της τάξεως του 20 και έχει βρεθεί ότι πολύ κατάλληλα για την αποπρωτονίωση είναι τα λιθιοαμίδια του τύπου $LiNR_2$ των οποίων το συζυγές οξύ (η ελεύθερη αμίνη HNR_2) έχει pK_a της τάξεως του 35. Αυτή η διαφορά των 15 λογαριθμικών μονάδων είναι επαρκής για την ποσοτική αποπρωτονίωση όλων των καρβονυλικών ενώσεων με όξινα α-υδρογόνα.

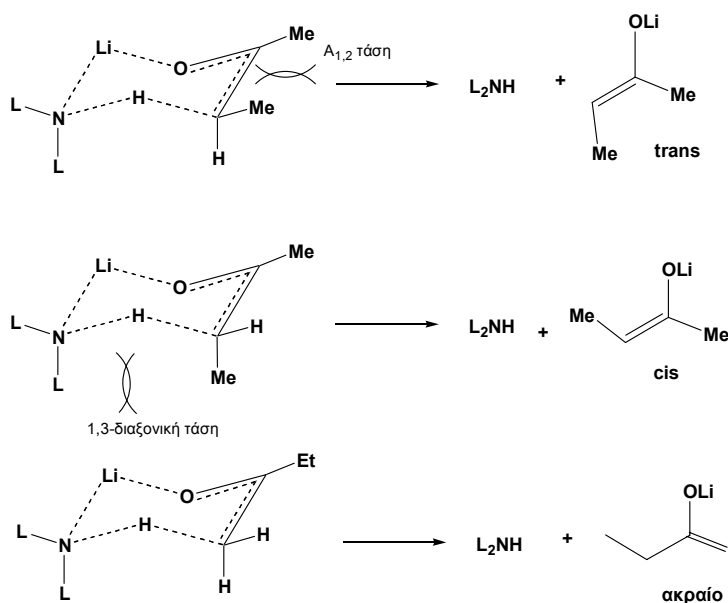
Η αποπρωτονίωση (α-υδρογόνων) μιας κετόνης είναι απλώς η ανάδρομη αντίδραση της πρωτονίωσης όπως φαίνεται και στο σχήμα 12 για τη βουτανόνη. Όπως ήδη αναφέρθηκε η μετακίνηση πρωτονίου από άτομο άνθρακα είναι μια σχετικά αργή αντίδραση. Ο λόγος γι' αυτό είναι ότι το καρβανιόν που προκύπτει σταθεροποιείται αλληλεπιδρώντας με το καρβονύλιο. Αυτό έχει σαν συνέπεια την αλλαγή του υβριδισμού του από sp^3 σε sp^2 και τη δημιουργία του επιπέδου ενολικού ιόντος. Η σημαντική αυτή αναδιοργάνωση της δομής στη περιοχή του καρβονυλίου είναι μια διεργασία που απαιτεί και σημαντική ενέργεια ενεργοποίησης. Σε αντίθεση, η διακίνηση πρωτονίου από και προς άτομο οξυγόνου δεν προκαλεί ουσιώδη μετακίνηση ηλεκτρονικής πυκνότητας προς άλλη θέση, επειδή το φορτίο παραμένει ουσιαστικά εκεί που δημιουργείται δηλαδή στο ηλεκτραρνητικό οξυγόνο.

Οι μεταβατικές καταστάσεις που οδηγούν από την κετόνη στο κάθε ισομερές ενολικό (Σχήμα 12 και 13) είναι διαφορετικής δομής και σταθερότητας και σ' αυτές συμμετέχει και η βάση LiX η οποία δέχεται το πρωτόνιο. Εάν η βάση είναι αρκετά ογκώδης (π.χ. $LiNiPr_2$) τότε ο στερεοχημικός συνωστισμός που δημιουργεί στις MK μεγεθύνει τις ενεργειακές διαφορές και άρα και τις διαφορές στην ταχύτητα σχηματισμού των προϊόντων. Το μίγμα των στερεοϊσομερών ενολικών που προκύπτει τα περιέχει σε αναλογίες που καθορίζονται από τις ταχύτητες σχηματισμού, δηλαδή είναι ένα κινητικό μίγμα το οποίο μπορεί να είναι και εντελώς διαφορετικό από το θερμοδυναμικό. Το κάθε είδος πρωτονίου (ετεροτοπικά πρωτόνια) εμφανίζεται να αποσπάται με διαφορετική ταχύτητα και αυτό ονομάζεται και **κινητική οξύτητα** του κάθε πρωτονίου, σε αντιδιαστολή με τη συνήθη έννοια της οξύτητας η οποία προσδιορίζεται σε συνθήκες ισορροπίας και είναι η **θερμοδυναμική οξύτητα**.



Σχήμα 13. Η ογκώδης βάση LiNR_2 σχηματίζει τα ισομερή ενολικά με διαφορετικές ταχύτητες: το ασταθέστερο Γ , είναι το κινητικά προτιμώμενο.

Για τη δομή των μεταβατικών καταστάσεων αποπρωτονίωσης θεωρείται ότι ισχύει το μοντέλο Ireland του εξαμελούς δακτυλίου όπου το μέταλλο (Li) συμπλέκεται ταυτόχρονα με το άζωτο της βάσης και το οξυγόνο της κετόνης (Σχήμα 14). Ο εξαμελής δακτύλιος θεωρείται ότι μοιάζει με ένα κυκλοεξάνιο και η κινητική στερεοεπιλογή ενολικού ερμηνεύεται με βάση τις στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις των διάφορων υποκαταστατών. Έτσι, το *trans* ενολικό σχηματίζεται μέσω MK στην οποία το μεθύλιο της θέσης 3 βρίσκεται σε ισημερινή θέση, αποφεύγοντας τους



Σχήμα 14. Μοντέλο Ireland για τη στερεοεκλεκτική αποπρωτονίωση κετόνης (στο συγκεκριμένο παράδειγμα βουτανόνης), από ογκώδη βάση λιθιοαμιδίου, LiNL_2 .