

В. А. Каминский

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Часть 2

УЧЕБНИК ДЛЯ СПО

2-е издание, исправленное и дополненное

Рекомендовано Учебно-методическим отделом среднего профессионального образования в качестве учебника для студентов образовательных учреждений среднего профессионального образования

**Книга доступна в электронной библиотечной системе
biblio-online.ru**

Москва ■ Юрайт ■ 2017

УДК 547(075.32)

ББК 24.2я723

К18

Автор:

Каминский Владимир Абрамович — доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Школы естественных наук Дальневосточного федерального университета.

Рецензенты:

Акимова Т. И. — доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой органической химии Дальневосточного федерального университета;

Новиков В. Л. — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза природных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии имени Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук.

Каминский, В. А.

К18 Органическая химия. В 2 ч. Часть 2 : учебник для СПО / В. А. Каминский. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2017. — 314 с. — Серия : Профессиональное образование.

ISBN 978-5-534-02912-3 (ч. 2)

ISBN 978-5-534-02910-9

Учебник посвящен закономерностям, определяющим связь химического строения и свойств органических соединений.

В первой части следует описание углеводородов, галогенпроизводных углеводородов, маталлорганических соединений, гидроксипроизводных углеводородов, простых эфиров и аминов. Значительное внимание уделено механизмам реакций.

Во второй части характеризуются карбонильные соединения, углеводы, карбоновые кислоты и их производные, нитросоединения, диазосоединения, гетероциклические соединения. Также кратко изложены основные принципы органического синтеза.

Соответствует актуальным требованиям Федерального государственного образовательного стандарта среднего профессионального образования и профессиональным требованиям.

Для студентов образовательных учреждений среднего профессионального образования.

УДК 547(075.32)

ББК 24.2я723



Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав. Правовую поддержку издательства обеспечивает юридическая компания «Дельфи».

ISBN 978-5-534-02912-3 (ч. 2)

ISBN 978-5-534-02910-9

© Каминский В. А., 2004

© Каминский В. А., 2016, с изменениями

© ООО «Издательство Юрайт», 2017

Оглавление

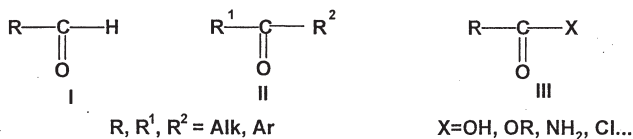
Глава VII. Карбонильные соединения (альдегиды и кетоны)	6
VII.1. Способы получения	6
VII.2. Монокарбонильные соединения	9
VII.2.1. Реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.....	10
VII.2.2. Реакции при атоме углерода, соседнем с карбонильной группой...32	
VII.2.3. Реакции окисления и восстановления карбонильных соединений	34
VII.3. Дикарбонильные соединения	42
VII.3.1. 1,2-Дикарбонильные соединения	42
VII.3.2. 1,3-Дикарбонильные соединения	44
VII.3.3. 1,4-Дикарбонильные соединения	48
VII.3.4. 1,5-Дикарбонильные соединения	49
VII.4. Ненасыщенные карбонильные соединения.....	50
VII.4.1. α , β -Ненасыщенные карбонильные соединения	51
VII.4.2. Хиноны	55
VII.5. Природные карбонильные соединения.....	59
Глава VIII. Углеводы	62
VIII.1. Моносахариды.....	63
VIII.1.1. Стереоизомерия открытых форм моносахаридов; D- и L-ряды	63
VIII.1.2. Кольчато-цепная таутомерия моносахаридов.....	66
VIII.1.3. Химические свойства моносахаридов.....	71
VIII.1.3.1. Реакции гидроксигрупп моносахаридов	72
VIII.1.3.2. Реакции карбонильной группы	78
VIII.1.3.3. Реакции окисления и восстановления	81
VIII.1.3.4. Некоторые превращения в ряду моносахаридов	84
VIII.1.4. Некоторые моносахариды с модифицированной структурой.....	87
VIII.2. Олигосахариды	88
VIII.2.1. Дисахариды.....	89
VIII.2.2. Высшие олигосахариды.....	90
VIII.3. Полисахариды	92
Глава IX. Карбоновые кислоты и их производные.....	97
IX.1. Карбоновые кислоты	98
IX.1.1. Способы получения.....	99

IX.1.2. Физические свойства.....	101
IX.1.3. Химические свойства.....	102
IX.1.3.1. Кислотные свойства.....	102
IX.1.3.2. Нуклеофильные реакции карбонильной группы карбоновых кислот.....	108
IX.1.3.3. Реакции, сопровождающиеся потерей карбоксильной группы.....	117
IX.1.3.4. Реакции α -положения к карбоксильной группе.....	120
IX.2. Производные карбоновых кислот.....	122
IX.2.1. Производные формулы R-CO-X.....	122
IX.2.1.1. Галогенангидриды карбоновых кислот (ацилгалогениды).....	123
IX.2.1.2. Ангидриды карбоновых кислот.....	126
IX.2.1.3. Сложные эфиры.....	129
IX.2.1.4. Амиды и родственные соединения.....	140
IX.2.2. Производные формулы R-C(=Z)-X.....	148
IX.2.2.1. Имидоэфиры.....	148
IX.2.2.2. Амидины.....	149
IX.2.3. Ортоэфиры и ацетали амидов.....	150
IX.2.3.1. Ортоэфиры.....	150
IX.2.3.2. Ацетали амидов.....	152
IX.2.4. Кетены и нитрилы.....	153
IX.2.4.1. Кетены.....	153
IX.2.4.2. Нитрилы.....	156
IX.2.5. Производные угольной кислоты.....	159
IX.2.5.1. Производные формулы X-CO-Y.....	160
IX.2.5.2. Производные формулы X-C(=Z)-Y.....	162
IX.2.5.3. Производные с кумулированными двойными связями.....	164
IX.3. Метиленактивные соединения в ряду карбоновых кислот и их производных.....	167
IX.3.1. Малоновый эфир и синтезы на его основе.....	168
IX.3.2. Ацетоуксусный эфир и синтезы на его основе.....	171
IX.3.3. Малонитрил и синтезы на его основе.....	175
IX.4. Полимерные и олигомерные производные карбоновых кислот.....	176
IX.4.1. Синтетические полимерные производные карбоновых кислот.....	177
IX.4.2. Пептиды и белки.....	180
IX.4.2.1. α -Аминокислоты — мономеры в синтезе пептидов и белков.....	181
IX.4.2.2. Пептидный синтез.....	185
IX.4.2.3. Свойства белков.....	191
IX.4.2.4. Принципы установления первичной структуры белков.....	196
Глава X. Нитросоединения.....	199
X.1. Алифатические нитросоединения.....	199
X.2. Ароматические нитросоединения (нитроарены).....	205
Глава XI. Диазосоединения.....	211
XI.1. Соли арилдиазония.....	211

XI.1.1. Реакции, сопровождающиеся выделением азота (реакции замещения диазогруппы).....	213
XI.1.2. Реакции, не сопровождающиеся выделением азота.....	216
XI.2. Диазоалканы.....	221
Глава XII. Гетероциклические соединения	227
XII.1. Пятичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.....	228
XII.1.1. Одноядерные (моноциклические) соединения.....	228
XII.1.1.1. Способы получения.....	228
XII.1.1.2. Свойства.....	232
XII.1.2. Индол.....	238
XII.1.2.1. Способы получения.....	238
XII.1.2.2. Свойства.....	240
XII.1.3. Пятичленные гетероароматические соединения с двумя гетероатомами.....	243
XII.1.3.1. Пиразол и его производные.....	244
XII.1.3.2. Имидазол и его производные.....	245
XII.1.4. Природные соединения, содержащие пятичленные гетероциклы.....	247
XII.2. Шестичленные гетероароматические соединения с одним гетероатомом.....	249
XII.2.1. Пиридин и его производные.....	250
XII.2.1.1. Получение.....	250
XII.2.1.2. Свойства.....	253
XII.2.2. Конденсированные соединения, включающие пиридиновый цикл. Хинолин и изохинолин.....	262
XII.2.2.1. Получение.....	262
XII.2.2.2. Свойства.....	265
XII.2.3. Соли пирилия.....	268
XII.2.4. Шестичленные гетероароматические соединения с двумя гетероатомами.....	271
XII.2.4.1. Получение.....	271
XII.2.4.1. Свойства.....	273
XII.2.5. Природные соединения, содержащие шестичленные гетероциклы.....	276
XII.2.5.1. Производные пиридина.....	276
XII.2.5.2. Производные хинолина и изохинолина.....	277
XII.2.5.3. Соли пирилия и пироны.....	277
XII.2.5.4. Производные гетероциклов с двумя и более гетероатомами. Нуклеиновые кислоты.....	278
Глава XIII. Принципы органического синтеза.....	287
Предметный указатель.....	305
Рекомендуемая литература.....	313
Новые издания по дисциплине «Органическая химия» и смежным дисциплинам	314

Глава VII. КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (АЛЬДЕГИДЫ И КЕТОНЫ)

Карбонильные соединения содержат группу $C=O$ - *карбонильную группу*. В широком смысле к карбонильным соединениям можно отнести следующие типы соединений:



Соединения типа I – *альдегиды*; группа $C=O$ – *альдегидная группа* (другое название – *формильная*, см. ч. 1); соединения типа II – *кетоны*; в этом случае карбонильную группу называют *кетогруппой*. Соединения типа III – *карбоновые кислоты и их производные* (эфиры, амиды, хлорангидриды и другие производные).

Однако чаще название «карбонильные соединения» применяют в «узком смысле» - к ним относят только соединения *первых двух типов*; их химическое поведение сходно между собой, но заметно отличается от поведения карбоновых кислот и их производных (хотя наблюдается и определенная аналогия). В частности, в соединениях типа III атом углерода находится в более окисленной форме, чем в соединениях первых двух групп. В данном разделе будут рассмотрены *только альдегиды и кетоны*.

Альдегиды и кетоны могут включать насыщенные, ненасыщенные и ароматические заместители R^1 ; карбонильная группа может находиться в цикле (циклические кетоны). В соединении может находиться одна карбонильная группа (монокарбонильные соединения), две (дикарбонильные) и т.д.

VII.1. Способы получения

Существует много способов получения карбонильных соединений; некоторые из них уже рассматривались ранее.

1. *Окисление углеводов*. Варианты приводились ранее: А. Окисление алканов (получение метилэтилкетона из бутана); Б. Озонолиз алкенов. В. Окисление боковых цепей аренов, например, окисление метильной группы до альдегидной при действии CrO_2Cl_2 .

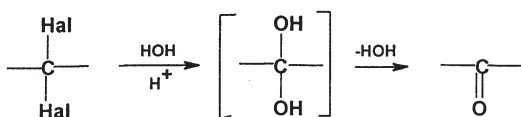
2. *Окисление спиртов* (первичные спирты → альдегиды, вторичные → кетоны, окисление 1,2-диолов иодной кислотой или тетраацетатом свинца) было рассмотрено в разделе «Спирты».

3. *Гидроформилирование алкенов* (см. реакции алкенов с металлокомплексным катализом).

4. *Получение из алкинов*: А. Гидратацией, катализируемой ионами Hg^{2+} ; Б. Через гидроборирование (см. реакции алкинов).

5. *Ацилирование аренов и их производных* (для получения альдегидов – формилирование) – весьма распространенные способы получения карбонильных соединений с арильными заместителями; эти способы достаточно подробно рассматривались в разделах «Арены» и «Фенолы».

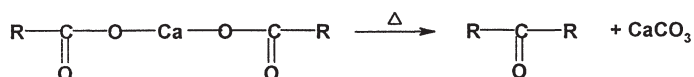
6. Гидролиз гем-дигалогенпроизводных:



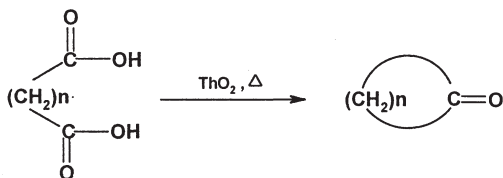
Промежуточно образующиеся *гем*-диолы в большинстве случаев неустойчивы и отщепляют воду с образованием карбонильной группы. Этот способ практически используется нечасто, т.к. сами *гем*-дигалогенпроизводные обычно получают из альдегидов и кетонов (см. ниже).

7. Получение из карбоновых кислот и их производных; здесь используется несколько вариантов:

А. *Сухая перегонка солей карбоновых кислот* – старинный способ; наиболее часто используют кальциевые соли:

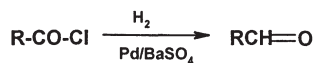


Соли нагревают до температуры выше 200 °С. Эта реакция - один из вариантов декарбоксилирования. Реакцию чаще используют для получения *циклических* кетонов – для этого применяют кальциевые, а еще лучше – ториевые соли *двухосновных* (дикарбоновых) кислот:



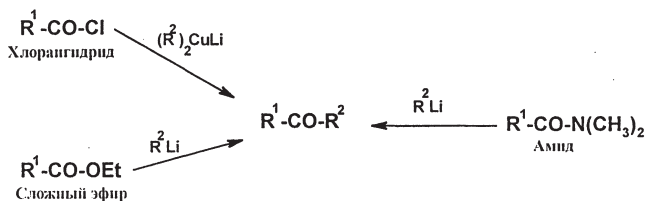
Вместо соли можно нагревать смесь дикарбоновой кислоты и ThO₂; при этом можно получать не только 5- и 6- членные циклические кетоны, но также кетоны со средними и даже макроциклами (n=7-9 и более); это - один из не очень многочисленных способов получения таких циклов; данный вариант называется *циклизацией Ружички* (по имени автора метода – известного швейцарского химика Л. Ружички).

Б. *Восстановление производных кислот* – используется для получения *альдегидов*. В частности, альдегиды получают при гидрировании хлорангидридов кислот в присутствии катализатора – палладия, нанесенного на сульфат бария:



Этот вариант называют *восстановлением по Розенмунду*. Для восстановления хлорангидридов, а также эфиров и амидов карбоновых кислот широко используют комплексные гидриды (в частности алюмогидрид лития LiAlH₄), а также литий в жидком аммиаке или метиламине.

В. Действие металлоорганических соединений на производные карбоновых кислот. Производные карбоновых кислот – хлорангидриды, эфиры, амиды – взаимодействуют с металлоорганическими соединениями металлов I и II групп по различным схемам, в том числе с образованием карбонильных соединений. Реакции имеют препаративное значение; ниже представлены некоторые из них:



Более подробно эти реакции будут описаны в разделе «Карбоновые кислоты».

8. Получение путем перегруппировок.

А. Пинаколиновая перегруппировка – превращение 1,2-диолов в кетоны.

Б. Действие кислот на бензильные гидропероксиды (реакция Удриса-Сергеева) – одновременное получение кетонов и фенолов.

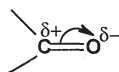
Обе реакции рассматривались ранее в разделе «Гидроксипроизводные»

Физические свойства

Карбонильные соединения имеют более низкие температуры кипения, чем соответствующие спирты, т.к. в альдегидах и кетонах нет межмолекулярной ассоциации за счет водородных связей. Карбонильные группы дают весьма характеристические полосы в ИК спектрах, атомы углерода карбонильных групп дают характеристические сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C .

Химические свойства

Химические свойства карбонильных соединений в подавляющей степени определяются карбонильной группой; эта группа способна вступать в огромное число специфических реакций; кроме того, она оказывает заметное влияние на соседние атомы углерода.



Карбонильная группа *полярна*, т.к. образована атомами с разной электроотрицательностью (ее дипольный момент составляет 2,5-2,8 D); на атоме углерода возникает частичный положительный заряд, на атоме кислорода – частичный отрицательный. В то же время π -электроны карбонильной группы легко поляризуемы. Определенное значение имеет также наличие неподеленных электронных пар на атоме кислорода. Эти факторы обеспечивают весьма высокую реакционную способность карбонильной группы.

Карбонильная группа обладает $-I$ -эффектом, а в сопряженных системах – M -эффектом. Именно эти эффекты обеспечивают влияние карбонильной

группы на соседние фрагменты – на атомы углерода, стоящие рядом с карбонильной группой, и на сопряженные с ней кратные связи.

Все эти факторы обуславливают большое разнообразие химических свойств карбонильных соединений и, соответственно, их огромный синтетический потенциал; в этом отношении карбонильные соединения превосходят многие, если не все другие классы органических соединений. Ниже будут рассмотрены лишь некоторые наиболее важные реакции из этого богатейшего набора.

При рассмотрении химических свойств кажется целесообразным разделить карбонильных соединений на три группы:

I. *Монокарбонильные соединения, кроме α,β -ненасыщенных.*

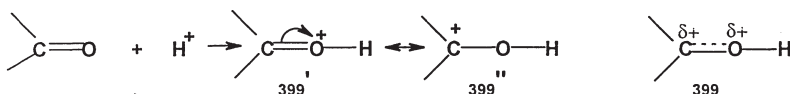
II. *Дикарбонильные соединения.*

III. *α,β -Ненасыщенные карбонильные соединения.*

VII.2. Монокарбонильные соединения .

Кислотно-основные свойства.

А. На карбонильном атоме кислорода имеются неподеленные пары электронов; поэтому карбонильная группа *проявляет свойства основания*. Для нее возможно О-протонирование:



При этом образуется резонансно-стабилизированный катион (399). О-Протонирование происходит во многих реакциях карбонильной группы, катализируемых кислотами.

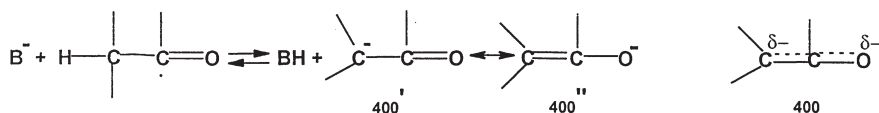
Карбонильная группа координируется с неорганическими кислотами Льюиса: $>C=O \rightarrow AlCl_3$.

Карбонильная группа является *жестким* основанием Льюиса.

Б. Благодаря частичному положительному заряду на атоме углерода карбонильная группа *проявляет свойства кислоты Льюиса*; эти свойства лежат в основе важнейших реакций карбонильных соединений – реакций нуклеофильного присоединения.

Карбонильная группа является *мягкой* кислотой Льюиса.

Карбонильные соединения *могут проявлять свойства СН-кислот* в тех случаях, когда рядом с карбонильной группой находится связь С-Н. При действии оснований устанавливается равновесие:



При отрыве протона от α -положения к карбонильной группе возникает анион (400) – резонансный гибрид карбаниона (400') и енолят-аниона (400''); делокализация заряда стабилизирует анион, что и придает карбонильному со-

единению СН-кислотные свойства. Енолятная форма (400^{''}), как более устойчивая, вносит в гибрид много больший вклад, чем карбанионная, поэтому анион (400) по структуре близок к енолят-аниону; его обычно и называют енолят-анионом. Монокарбонильные соединения являются слабыми кислотами Бренстеда – более слабыми, чем спирты, однако более сильными, чем терминальные алкины. Свойства карбонильных соединений как СН-кислот обуславливают протекание весьма важных реакций, в частности, реакций конденсации.

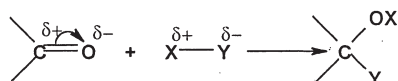
Химические реакции монокарбонильных соединений можно разделить на три группы:

- I. Реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.
- II. Реакции при атоме углерода, соседнем с карбонильной группой.
- III. Реакции окисления и восстановления.

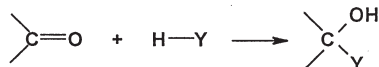
VII.2.1. Реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе

Важнейший тип реакций карбонильной группы – реакции *нуклеофильного присоединения*; такие реакции обозначаются символом Ad_N (Addition nucleophilic). Склонность к протеканию именно этого типа реакций вызвана наличием частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода – на него и направляется нуклеофильная атака; протекание реакции облегчается тем, что полярная и легко поляризуемая π-связь весьма склонна к гетеролитическому разрыву. Присоединение предполагает реакцию с бинарным реагентом X^{δ+}-Y^{δ-}, содержащим как нуклеофильный, так и электрофильный фрагменты; при этом нуклеофильный фрагмент всегда присоединяется в *лимитирующей* (скоростопределяющей) стадии. В этом отношении *присоединение к карбонильной группе прямо противоположно присоединению к связи С=С алкенов – там в лимитирующей стадии присоединяется электрофильный фрагмент*.

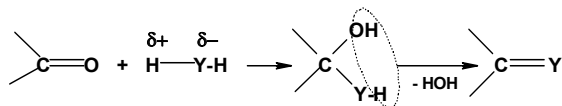
Формально схема присоединения выглядит следующим образом:



Весьма распространен случай, когда X=H – реагент типа Н-У:



Довольно часто используются реагенты типа Н₂У (Н^{δ+}-УН^{δ-}); в этом случае реакция может не ограничиться присоединением: от продукта присоединения может отщепляться вода. В этом случае *формальным* результатом реакции является замещение карбонильного кислорода на фрагмент У (схема присоединение – отщепление):



Легкость протекания нуклеофильного присоединения зависит от строения как субстрата (карбонильного соединения), так и нуклеофильного реагента.

1. Реакция идет *тем быстрее, чем сильнее нуклеофил*, потому что нуклеофил присоединяется в лимитирующей стадии.

2. Реакция протекает *тем легче, чем больше величина частичного положительного заряда на атоме углерода карбонильной группы*; поэтому *акцепторные заместители, связанные с карбонильной группой, облегчают протекание реакций, а донорные – затрудняют*. В частности, такие соединения, как трихлоруксусный альдегид (хлораль) $\text{CCl}_3\text{CH}=\text{O}$ и гексафторацетон CF_3COCF_3 исключительно реакционноспособны.

3. Реакции чувствительны к пространственному фактору, т.к. карбонильный атом углерода в исходном карбонильном соединении трехкоординирован, а в продукте присоединения (и в переходном состоянии) – тетракоординирован; поэтому *если в субстрате и (или) реагенте содержится объемные группы, в переходном состоянии возникает пространственное напряжение, и протекание реакций затрудняется*. Например, дитрет-бутилкетон весьма мало реакционноспособен.

4. При прочих равных условиях *карбонильная группа альдегидов активнее карбонильной группы кетонов*. Причины: А. Пространственный фактор: водород – самый малый заместитель, поэтому пространственное напряжение для альдегидов меньше, чем для кетонов; Б. Электронный фактор: если с карбонильной группой связаны алкильные радикалы, то они, обладая донорным +I-эффектом, замедляют реакции; два радикала в кетонах замедляют их больше, чем один радикал в альдегидах.

5. *Карбонильная группа, связанная с ароматическим ядром, имеет пониженную активность*, потому что после присоединения исчезает сопряжение:



Реакции нуклеофильного присоединения могут идти:

А. *Без катализа* – если реагирующая система достаточно активна;

Б. *С кислотным катализом*; кислотный катализ активирует *субстрат*, т.е. карбонильную группу: происходит О-протонирование с образованием структуры (399) (стр. 279), при этом возрастает величина частичного положительного заряда на атоме углерода;

В. *С основным катализом*; этот катализ активирует *нуклеофильный реагент* типа NY (N_2Y), превращая незаряженный реагент в активный анион:



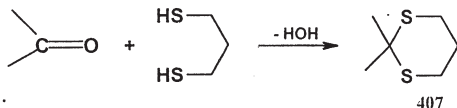
Реакции нуклеофильного присоединения *во многих случаях обратимы*.

Реакции нуклеофильного присоединения идут с разнообразными типами нуклеофильных реагентов.

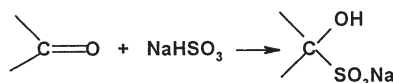
Образование циклических полуацеталей – одно из наиболее типичных превращений в химии углеводов; этот класс соединений будет рассмотрен несколько позднее.

Взаимодействие с S-нуклеофилами

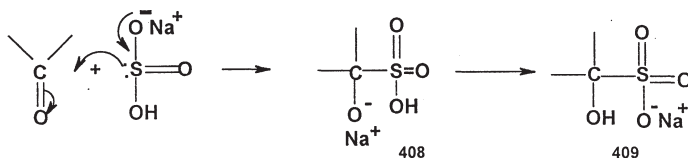
Карбонильные соединения реагируют с H_2S и тиоспиртами RSH аналогично взаимодействию с водой и спиртами – образуются *гем*-дителиды, тиополуацетали и тиаоацетали. Образование циклических тиаоацеталей так же, как и циклических ацеталей, используется для защиты карбонильной группы; часто получают 6-членные циклические тиаоацетали – *1,3-дитианы* (407):



Своеобразным S-нуклеофилом является бисульфит натрия; он легко реагирует с карбонильными соединениями:



Бисульфит-анион – достаточно сильный нуклеофил, поэтому данная реакция не требует катализа. Механизм реакции следующий:



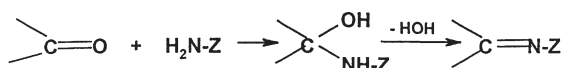
Вначале происходит *нуклеофильная атака* на карбонильную группу за счет неподеленной пары электронов атома серы; при этом образуется продукт (408); далее протон перемещается от группы S-OH к аниону C-O^- (электрофильная атака на атом кислорода), потому что при этом из более сильной кислоты (S-OH) образуется более слабая (C-OH).

Реакцию проводят с концентрированным водным раствором бисульфита натрия; образующееся *бисульфитное производное* (409) выпадает в виде осадка, нерастворимого в органических растворителях. Эту реакцию используют для выделения карбонильных соединений из смесей с другими органическими соединениями: для этого осадок бисульфитного производного отделяют, промывают органическими растворителями и расщепляют действием разбавленных растворов кислот или щелочей: при этом регенерируется карбонильное соединение.

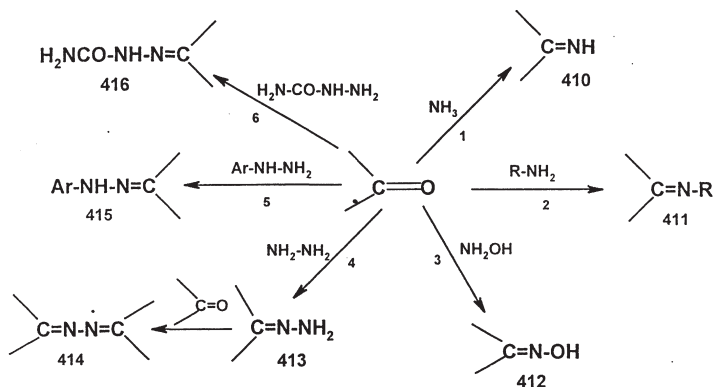
Взаимодействие с N-нуклеофилами.

Эта группа реакций достаточно многообразна. Наиболее типичные N-нуклеофилы – производные аммиака типа $\text{NH}_2\text{-Z}$, а также вторичные амины $\text{R}^1\text{-NH-R}^2$.

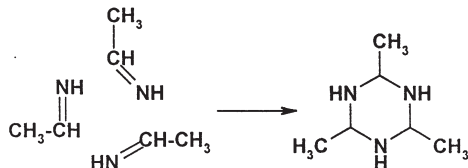
Взаимодействие реагентов типа $\text{NH}_2\text{-Z}$ (типичных реагентов типа H_2Y) с карбонильными соединениями в большинстве случаев не ограничивается присоединением; далее от продукта присоединения отщепляется вода с образованием связи C=N :



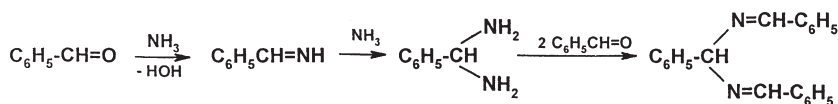
Ниже приведены наиболее характерные реакции этого типа:



Реакция 1 – взаимодействие с аммиаком (Z=H). Первоначально образуются продукты присоединения аммиака по карбонильной группе, которые отщепляют воду с образованием *иминов* (410); однако такие имины, как правило, неустойчивы, и претерпевают дальнейшие превращения, в частности, олигомеризацию; часто образуются сложные смеси соединений. Тем не менее, в ряде случаев удастся получить индивидуальные продукты этих превращений. Например, выделен продукт циклотримеризации имиона уксусного альдегида:

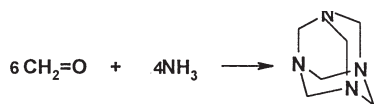


Для бензальдегида выделен продукт взаимодействия трех молекул бензальдегида с двумя молекулами аммиака (гидробензамид):



Промежуточным продуктом здесь является имин бензальдегида.

Пожалуй, наиболее известным продуктом взаимодействия карбонильных соединений с аммиаком является продукт взаимодействия шести молекул формальдегида с четырьмя молекулами аммиака – гексаметилентетрамин, имеющий тривиальное название *уротропин*:



Уротропин имеет тот же скелет, что и адамантан – он является тетраазаадамантаном. Это – достаточно устойчивое соединение. Из уротропина получают (путем нитрования) взрывчатое вещество – гексоген.

Реакция 2 – взаимодействие с первичными аминами. ($Z = \text{Alk}, \text{Ar}$). Продукты реакции (411) также можно назвать имидами; часто их называют *азометинами*. Они более устойчивы, чем продукты взаимодействия карбонильных соединений с аммиаком и во многих случаях могут быть выделены. Особенно легко выделяются имины, содержащие ароматические заместители (продукты на основе ароматических карбонильных соединений и/или ароматических аминов); такие имины обычно называют *основаниями Шиффа*.

Реакция 3 – взаимодействие с гидросиламином ($Z = \text{OH}$). Продукты взаимодействия (412) – *оксимы*; это, как правило, устойчивые кристаллические соединения.

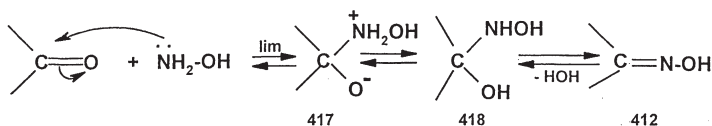
Реакция 4 – взаимодействие с гидразином ($Z = \text{NH}_2$). При взаимодействии одной молекулы карбонильного соединения с гидразином образуются соединения (413) – *гидразоны*; далее они могут реагировать со второй молекулой карбонильного соединения; при этом образуются *азины* (414). Остановить реакцию на стадии образования гидразона можно лишь при значительном избытке гидразина; в противном случае реакция идет до образования азинов.

Реакция 5 – взаимодействие с арилгидразидами ($Z = \text{NHAr}$). Вообще говоря, карбонильные соединения реагируют с различными монозамещенными и 1,1-дизамещенными гидразидами, но наибольшее распространение имеет взаимодействие именно с арилгидразидами. Продукты взаимодействия – *арилгидразоны* (415); чаще всего получают продукты взаимодействия с фенолгидразином ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$) – *фенилгидразоны* и с 2,4-динитрофенилгидразином [$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ 2,4] – *2,4-динитрофенилгидразоны* (ДНФГ).

Реакция 6 – взаимодействие с семикарбазидом ($Z = \text{NHCONH}_2$). Семикарбазид – гидразид карбаминовой кислоты (N-аминомочевина); продукты реакции (416) – *семикарбазоны*.

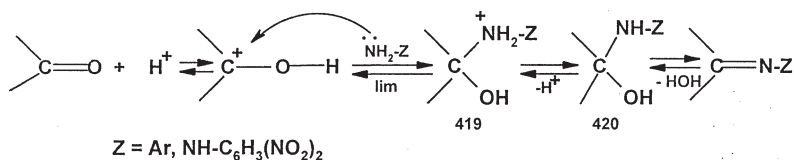
Механизмы взаимодействия карбонильных соединений с реагентами типа $\text{NH}_2\text{-Z}$ сводятся к двум типовым:

А. Реакции, не требующие катализа; эти реакции протекают с *нуклеофилами достаточной силы* (аммиак, алифатические амины, гидросиламин, гидразин, семикарбазид, многие арилгидразины, например, фенилгидразин). В качестве примера можно привести механизм образования оксимов:



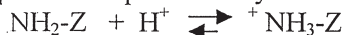
Первая стадия – *нуклеофильная* атака на карбонильный атом углерода; эта стадия – *скоростьюопределяющая*; в ее результате образуется биполярный интермедиат (417). Далее «лишний» протон от положительно заряженного фрагмента мигрирует к отрицательно заряженному атому кислорода (происходит электрофильная атака на атом кислорода) – образуется соединение (418) – продукт присоединения гидросиламина по карбонильной группе; от него отщепляется молекула воды с образованием оксима (412).

Б. Реакции с более слабыми N-нуклеофилами требуют *кислотного катализа* (такими нуклеофилами являются ароматические амины и особенно 2,4-динитрофенилгидразин, нуклеофильность которого резко ослаблена сильным –I-эффектом двух нитрогрупп). В этом случае механизм во многом напоминает механизм присоединения спиртов:



После предварительной электрофильной атаки (O-протонирования) следует *скоростьюопределяющая* нуклеофильная атака; образующийся N-протонированный интермедиат (419), отщепляя протон, переходит в продукт присоединения (420), который отщепляет воду с образованием конечного продукта.

В качестве кислотного катализатора в некоторых случаях достаточно использовать уксусную кислоту, в других случаях необходимо использовать сильные кислоты (HCl, H₂SO₄, *пара*-толуолсульфокислоту). Однако сильные кислоты надо использовать в *каталитических количествах*, поскольку они взаимодействуют с реагентами с образованием аммонийных солей и тем самым пассивируют их, т.к. аммонийные катионы не содержат неподеленных электронных пар и поэтому не обладают нуклеофильностью.



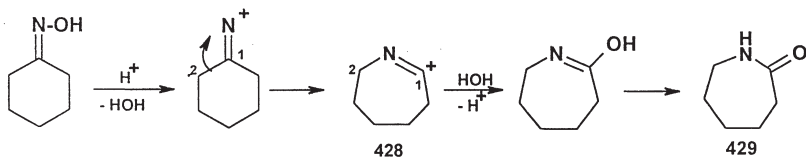
Поэтому, если использовать кислоты в больших концентрациях, будет пассивирован весь реагент или его большая часть.

Оксимы, арилгидразоны и семикарбазоны карбонильных соединений обычно являются устойчивыми кристаллическими соединениями с четкими температурами плавления, они легко очищаются перекристаллизацией. Поэтому они используются для *характеристики* карбонильных соединений; температуры плавления этих производных являются «паспортными данными» карбонильных соединений и входят во многие справочники типа «Словаря органических соединений». Эти производные широко используются для *идентификации* карбонильных соединений методом смешанной пробы тем-

Вначале происходит O-протонирование оксима (создание хорошей уходящей группы), затем с отщеплением воды образуется катион (425). Далее следует собственно перегруппировка – миграция радикала R¹ с парой электронов; движущей силой миграции является образование более устойчивого катиона (426) [в нем положительный заряд находится на менее электроотрицательном атоме, чем в катионе (425)]. Далее нуклеофил – вода – присоединяется к катиону (426), затем с отщеплением протона образуется «енольная» (точнее – лактимная) форма амида (427), которая перегруппировывается в собственно амид («кето-форму») (424).

Механизм, как и в случае перегруппировок Вагнера-Меервейна и пинаколиновой, дан несколько упрощенно: в действительности отрыв молекулы воды от протонированного оксима и миграция радикала идут синхронно; мигрирующий радикал как бы «подталкивает» уходящую группу с тыла; поэтому всегда мигрирует радикал, находящийся в анти-положении к группе OH оксима; в данном случае мигрирует радикал R¹, и образуется амид (424).

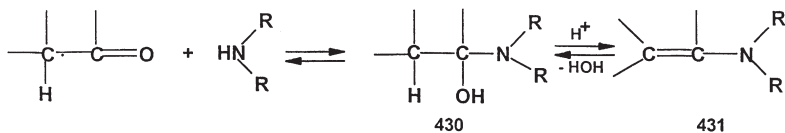
Перегруппировка Бекмана используется в промышленности для получения важного мономера – капролактама; для этого проводят перегруппировку оксима циклического кетона – циклогексанона:



При образовании целевого карбокатиона (428) связь C¹-C² мигрирует к атому азота с расширением цикла; дальнейшее присоединение воды приводит к конечному продукту – капролактаму (429).

Взаимодействие карбонильных соединений с вторичными аминами.

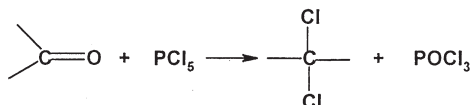
Данное взаимодействие происходит по несколько иной схеме, нежели взаимодействие с реагентами типа NH₂-Z. Здесь вначале также происходит нуклеофильное присоединение N-нуклеофила к карбонильной группе; продукты присоединения (430) также не вполне стабильны, поэтому наблюдается тенденция к отщеплению воды. Однако вода не может отщепляться по предыдущей схеме из-за отсутствия атома водорода при азоте – она отщепляется с участием связи C-H, соседней с группой C=O:



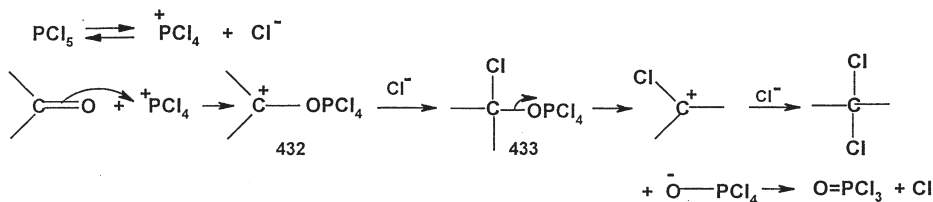
При этом образуются соединения (431) – *енамины* (стр.71, ч.1), содержащие аминогруппу при связи C=C. Устойчивы только енамины с третичной аминогруппой; в противном случае они перегруппировываются в имины (стр.72, ч.1).

Енамины – весьма реакционноспособные соединения, широко используемые в органическом синтезе.

Реакции, в которых в роли нуклеофила выступает галоген.
К этому типу реакций относится взаимодействие карбонильных соединений с галогенидами фосфора и серы; наиболее известны реакции с PCl_5 :



Продуктами реакции являются *гем*-дигалогенпроизводные. В несколько упрощенном виде механизм этого превращения следующий:



Катион PCl_4^+ электрофильно присоединяется к атому кислорода, далее следует нуклеофильная атака аниона Cl^- на интермедиат (432); в итоге PCl_5 присоединяется по карбонильной группе с образованием аддукта (433). Этот аддукт содержит очень хорошую уходящую группу OPCl_4 , поэтому далее происходит замещение этой группы на хлор по механизму $\text{S}_{\text{N}}1$; отщепляющаяся группа OPCl_4^- распадается на хлороксид фосфора и хлорид-анион. Данная реакция является основным способом получения *гем*-дигалогенпроизводных.

Взаимодействие с C-нуклеофилами.

Реакции карбонильных соединений с C-нуклеофилами – одни из наиболее широко практикуемых методов образования связей углерод-углерод. Это определяет их значение для органического синтеза; возможности, предоставляемые этими реакциями, весьма разнообразны.

В качестве C-нуклеофилов используют: А. Карбанионы; Б. Соединения, содержащие связь $\text{C}^{\delta-} \leftarrow \text{Z}^{\delta+}$, где Z – электроположительный атом (чаще всего – атом металла) и где величина частичного отрицательного заряда на атоме углерода достаточно велика; В. Соединения, содержащие легкополяризуемые π -электронные системы (связи $\text{C}=\text{C}$ и ароматические ядра).

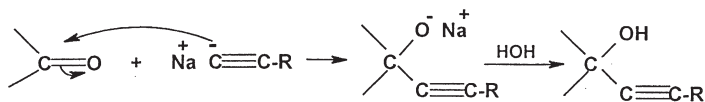
Рассмотрим вначале реакции с первыми двумя типами C-нуклеофилов. Эти реакции можно разделить на две группы: 1. Реакции с уже «готовыми» C-нуклеофилами. 2. Реакции, в которых C-нуклеофил генерируется в реакционной смеси под действием оснований – реакции с основным катализом.

Реакции с соединениями, уже содержащими C-нуклеофильный фрагмент.

1. Взаимодействие с металлорганическими соединениями.

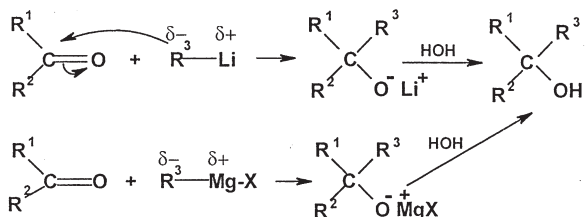
а. Реакции с ацетиленидами. Ацетилениды щелочных металлов, образующиеся из ацетилена и терминальных алкинов под действием амида натрия

(калия) и содержащие ионную связь углерод-металл, легко присоединяются по карбонильной группе альдегидов и кетонов:



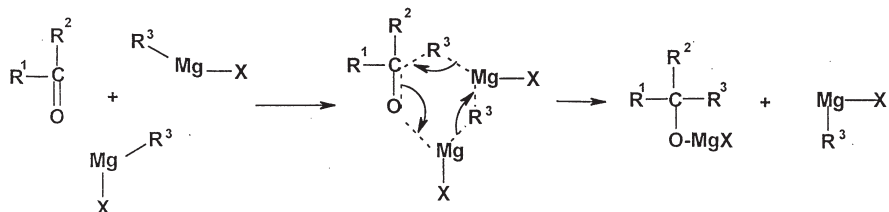
После нуклеофильной атаки сильного нуклеофила – карбаниона - на атом углерода карбонильной группы образуется алколят ацетиленового спирта; при добавлении воды он гидролизуется с образованием этого спирта. Реакция называется *этинилированием* и используется для введения тройной связи в углеродный скелет.

б. *Реакции с литий- и магнийорганическими соединениями.* В литий- и магнийорганических соединениях имеется сильно полярная ковалентная связь углерод-металл; на атоме углерода имеется весьма значительный частичный отрицательный заряд (он находится «на грани» карбаниона); поэтому данные соединения являются сильными С-нуклеофилами и легко присоединяются по карбонильной группе:



Здесь также образуются алколяты (литиевые или смешанные магниевые), которые далее гидролизуются до соответствующих спиртов: из альдегидов образуются вторичные спирты (из формальдегида – первичные), из кетонов – третичные.

Если механизм взаимодействия карбонильных соединений с литийорганическими соединениями особых вопросов не вызывает (он аналогичен механизму этинилирования), то механизм взаимодействия с реактивами Гриньяра не столь ясен и служит предметом дискуссий. В принципе, и здесь не исключается механизм аналогичный этинилированию (нуклеофильная атака карбаниона на карбонильную группу); однако имеются основания предполагать, что, по крайней мере, в некоторых случаях реакция протекает через циклическое переходное состояние, включающее одну молекулу карбонильного субстрата и две молекулы реактива Гриньяра:

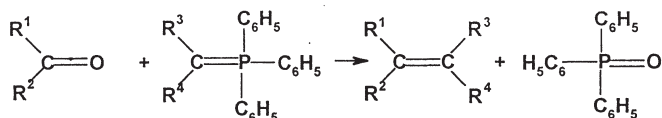


Предполагается, что образованию такого состояния способствует координация карбонильного атома кислорода с атомом магния. В пользу этого механизма косвенно свидетельствует то, что для получения достаточно хороших выходов спиртов требуется не менее, чем двукратный избыток реактива Гриньяра.

Предложены и другие механизмы данной реакции.

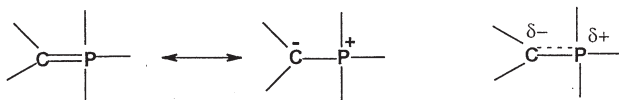
Реакции альдегидов и кетонов с литий- и магниорганическими соединениями – один из основных методов синтеза спиртов, позволяющий получать спирты практически любого строения; от спиртов можно перейти к другим классам соединений. Среди факторов, ограничивающих использование литий- и особенно магниорганических соединений, основное место занимает пространственный: если заместители R в карбонильном соединении и в реактиве Гриньяра имеют большой объём, присоединение не происходит.

2. *Реакция Виттига; синтез алкенов.* Реакция Виттига – взаимодействие карбонильных соединений с алкилиденфосфоранами – своеобразными соединениями тетракоординированного фосфора:

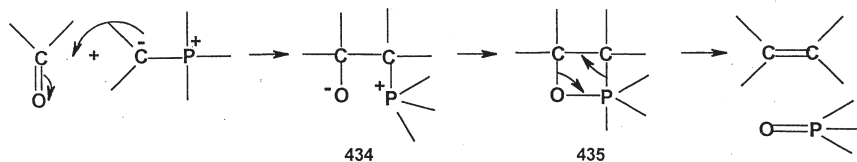


В результате реакции образуются алкены; данный метод позволяет получать алкены разнообразного строения, комбинируя различные радикалы R¹...R⁴.

Алкилиденфосфораны представляют собой гибриды двух резонансных структур – нейтральной фосфорановой и биполярной – илидной:



(илид – биполярный ион, у которого отрицательно заряженный атом углерода ковалентно связан с положительно заряженным оксигеном атомом – в данном случае с фосфониевым). Илидная форма, достаточно устойчивая, вносит большой вклад в резонансный гибрид; величина частичного отрицательного заряда на атоме углерода достаточно велика, поэтому алкилиденфосфораны являются C-нуклеофилами. В приведенном ниже механизме реакции Виттига реагент для наглядности представлен в илидной форме:

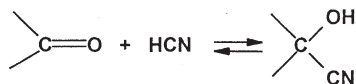


После нуклеофильной атаки на карбонильный атом углерода образуется биполярный интермедиат (434), который рекомбинирует в циклический интер-

медиат (435); его фрагментация приводит к конечным продуктам – алкену и фосфиноксиду.

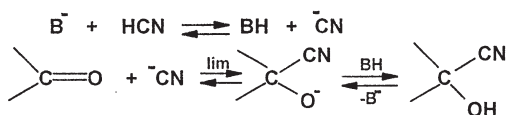
Реакции с генерацией карбаниона в реакционной смеси (реакции с основным катализом).

1. Присоединение синильной кислоты (гидроцианирование).



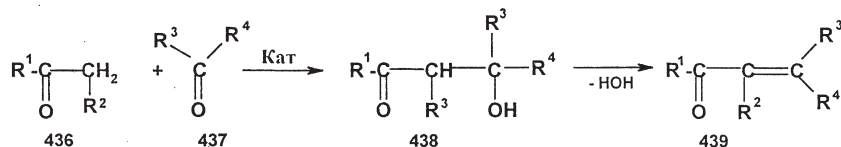
Синильная кислота обратимо присоединяется к альдегидам и кетонам. Продукты реакции – *гидроксинитрилы* (цианогидрины); из них можно получать α -гидроксикислоты путем гидролиза цианогруппы.

Нуклеофильной частицей при гидроцианировании является цианид-анион; в растворах синильной кислоты его концентрация мала, т.к. эта кислота лишь слабо диссоциирована; однако при добавлении основания концентрация CN^- резко возрастает, и реакция ускоряется:

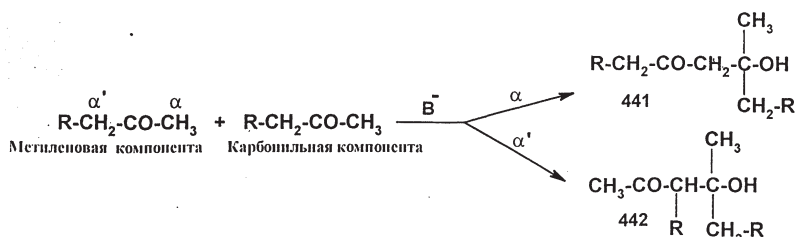


Образующийся на лимитирующей стадии алкоголь гидроксинитрила превращается в сам гидроксинитрил присоединяя протон от ВН и регенерируя катализатор – В⁻. В качестве катализаторов используют щелочи или амины.

2. Альдольно-кетоновая конденсация и родственные реакции. Реакции альдольно-кетоновой конденсации – один из наиболее эффективных подходов к усложнению углеродного скелета. Суть реакций – взаимодействие двух молекул карбонильных соединений, из которых одна играет роль субстрата, а другая – С-нуклеофила (точнее – источника С-нуклеофила):



Здесь формально происходит присоединение одной молекулы карбонильного соединения (436) по карбонильной группе другого соединения (437); присоединение идет за счет связи С-Н в α -положении к карбонильной группе соединения (436). Продукт присоединения (438) – β -гидроксикарбонильное соединение. Это соединение может далее отщеплять молекулу воды с образованием α,β -непредельного карбонильного соединения (439); такое отщепление происходит не всегда. Если реакция останавливается на стадии образования гидроксикарбонильного соединения (438), она называется *альдольной конденсацией*, а если проходит до образования соединения (439) – *кетоновой конденсацией*.

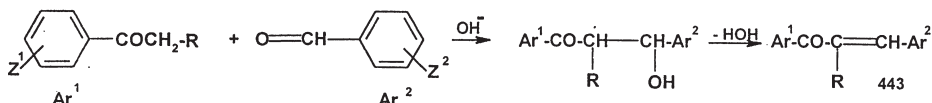


При конденсации двух *разных* карбонильных соединений (А и В) число возможных вариантов альдольной конденсации возрастает – в предельном случае до восьми (А+А, А+В, В+А, В+В; если А и В – несимметричные кетоны, то для каждой пары – по два варианта конденсации).

Во многих подобных случаях реакция альдольной конденсации неселективна – образуются смеси продуктов. Однако известно достаточное число примеров, когда круг вариантов сужается, а в некоторых случаях реакция становится практически полностью региоселективной. Эти случаи поддаются прогнозированию, если учитывать, с одной стороны, электрофильную активность карбонильной группы, с другой, – СН-кислотность α -положения, а также не забывать о пространственном факторе. В самом общем виде: в роли *карбонильной компоненты* выступает соединение с *самой активной (электрофильной) карбонильной группой*; в роли *метиленовой компоненты* – соединение с *наибольшей СН-кислотностью α -положения*; при прочих равных условиях образуется *наименее пространственно напряженный* продукт (продукт с наименьшими по объёму заместителями около бывшего карбонильного атома углерода).

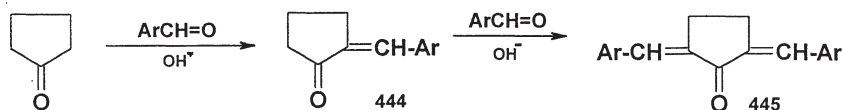
В частности, в приведенном выше примере преимущественно образуется соединение (441), но не (442): во-первых, если R=Alk, группа CH₃ имеет несколько большую СН-кислотность, чем группа CH₂-R; во-вторых, соединение (441) пространственно менее напряжено, чем соединение (442).

Если в реакцию конденсации вводят альдегид и кетон, то в большинстве случаев *карбонильной компонентой является альдегид*, т.к. его карбонильная группа *более активна*, чем карбонильная группа кетона; последний выступает в роли метиленовой компоненты. Если кетон имеет атомы водорода только в одном α -положении, а альдегид не имеет водорода в α -положении, то реакция идет *однозначно*, потому что альдегид не может конденсироваться сам с собой. В частности, при конденсации ароматического альдегида с ароматическим кетоном образуется единственный продукт кротоновой конденсации – соединение 443 (соединения этого типа часто называют *халконами*):



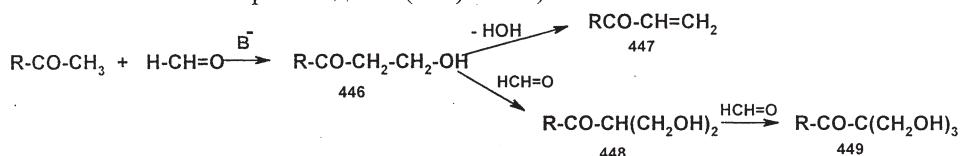
При конденсации ароматического альдегида с кетоном, содержащим две группы СН₂ в α -положениях, реакция может идти по одному или по двум α -

положениям в зависимости от соотношений реагирующих веществ; один из примеров – циклические кетоны (цикланоны):



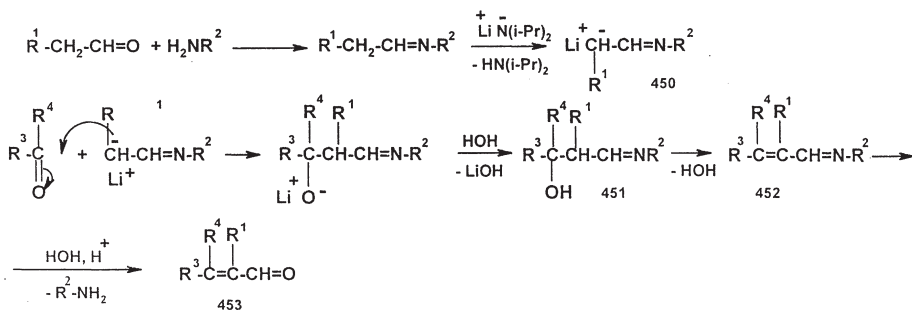
Остановить реакцию на стадии моноарилденевого производного (444) можно только при большом избытке кетона; в противном случае основным продуктом является диарилденевое производное (445).

Формальдегид также не имеет атомов водорода в α -положении, поэтому его конденсация с кетонами также не осложняется его самоконденсацией; продукты альдольной конденсации - α -гидрокси метильные (метилольные) производные кетонов (446); при их дегидратации образуются продукты кротоновой конденсации - α -метиленкетонны (447). При избытке формальдегида возможна конденсация кетона с несколькими его молекулами – образование полиметилольных производных (448) и 449):



Здесь также трудно остановить реакцию на стадии конденсации с одной молекулой формальдегида. Лучший способ получения метиленкетонны типа (447) – не «классическая» конденсация, а реакция Манниха (см. ниже).

Реакцию конденсации кетона с альдегидом можно провести по обратной схеме – роль метиленовой компоненты выполняет альдегид, а роль карбонильной – кетон. Для этого приходится использовать обходной путь:

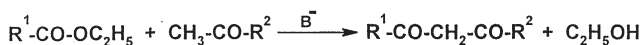


Вначале путем взаимодействия альдегида с первичным амином получают азометин; при действии на азометин очень сильного основания – диизопропиламида лития (LDA, стр.71, ч.1) от α -положения к связи $\text{C}=\text{N}$ отщепляется протон и образуется литиевое производное карбаниона (450); это производное обрабатывают кетоном; по обычной схеме взаимодействия кетонов с металлорганическими соединениями образуется гидроксимиин (451), легко от-

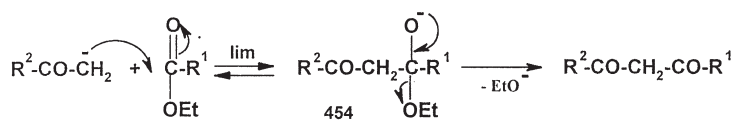
щепляющий воду с образованием неопределенного имина (452); кислотный гидролиз имина регенерирует карбонильную группу и образуется соединение (453) – продукт «обращенной» кротоновой конденсации.

Реакции, родственные альдольно-кротоновой конденсации.

А. Конденсация кетонов со сложными эфирами. При взаимодействии кетона со сложным эфиром в присутствии сильного основания (алкоголята или амида щелочного металла) происходит реакция конденсации с образованием 1,3-дикетона:



Механизм этой реакции отчасти напоминает механизм альдольной конденсации:

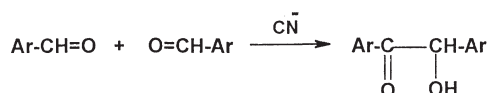


Вначале под действием основания из кетона генерируется анион; далее он присоединяется по карбонильной группе сложного эфира с образованием анионного интермедиата (454); эти стадии аналогичны альдольной конденсации. Далее в интермедиате (454) происходит вытеснение алкоксильной группы (фактически внутримолекулярное нуклеофильное замещение алкоксильной группы «избыточной» парой электронов анионного атома кислорода), и образуется конечный продукт – 1,3-дикетон.

Интересно, что роль метиленовой компоненты здесь выполняет кетон, а карбонильной – сложный эфир, несмотря на то, что карбонильная группа сложного эфира *менее активна*, чем карбонильная группа кетона (будет рассмотрено в разделе «Производные кислот»). Здесь решающее значение имеет *значительно большая СН-кислотность* кетона по сравнению со сложным эфиром; поэтому карбанион генерируется почти исключительно из кетона.

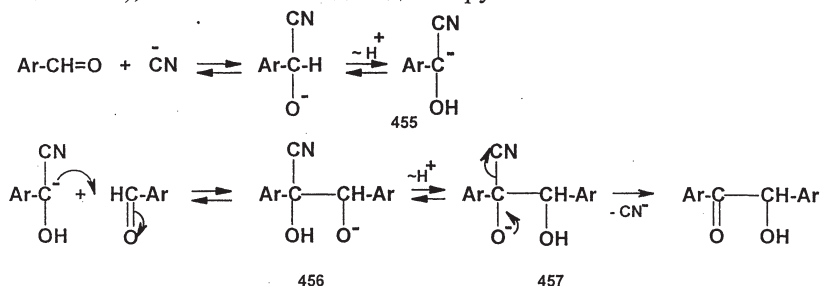
Значение этой реакции определяется ее продуктами – 1,3-дикетонами; благодаря своей четко выраженной химической специфике (см. ниже), они находят широкое применение в органическом синтезе.

Б. Бензоиновая конденсация. В эту реакцию вступают *ароматические альдегиды* при катализе цианид-ионом (обычно цианидом калия):



Продукты конденсации – ароматические 2-гидроксикетоны; простейший из них (Ar=Ph) называется бензоином, откуда и название реакции. В этой реакции, в отличие от альдольной конденсации, роль СН-кислоты выполняет не

связь С-Н в α-положении к карбонилу (таких связей в ароматических альдегидах нет), а связь С-Н альдегидной группы:



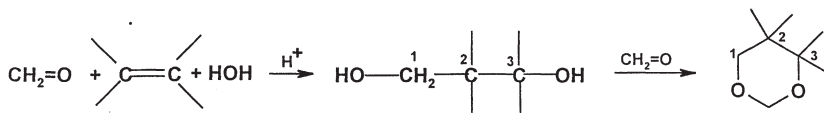
Цианид-ион присоединяется к карбонильной группе; в продукте присоединения происходит обратимая миграция протона от атома углерода к атому кислорода с образованием карбаниона (455); такая миграция становится возможной, потому что карбанион (455) стабилизирован сопряжением с ароматическим ядром и с электроноакцепторной (-I, -M) циано-группой. Карбанион (413), как С-нуклеофил, присоединяется по группе С=О второй молекулы альдегида; образовавшийся интермедиат (456) превращается в интермедиат (457) путем перемещения протона; далее происходит вытеснение цианид-иона (аналогично последней стадии конденсации кетонов со сложными эфирами), и образуется гидроксикетон.

Реакции карбонильных соединений с С-нуклеофилами - π-электронными системами.

В данных реакциях в роли С-нуклеофильных фрагментов выступают ароматические ядра и связи С=C; нуклеофильные свойства алкенов, аренов и их производных уже неоднократно обсуждались.

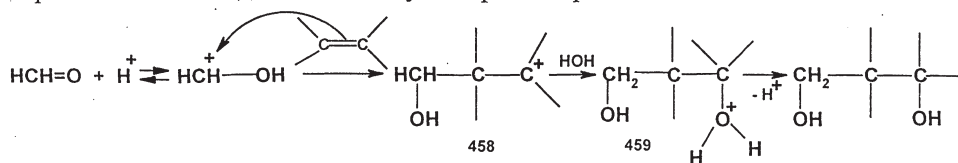
1. *Конденсация альдегидов с фенолами.* Реакция рассматривалась в разделе «Фенолы» на примере конденсации фенола с формальдегидом. Она рассматривалась как электрофильное замещение в ароматическом ядре; если же посмотреть на нее «с другой стороны», считая альдегид субстратом, а фенол – реагентом, то ее можно рассматривать как нуклеофильное присоединение электроноизбыточного ароматического ядра фенола к карбонильной группе, активированной О-протонированием.

2. *Реакция формальдегида с алкенами (реакция Принса).* Взаимодействие протекает в присутствии кислотных катализаторов:



Первоначальными продуктами реакции являются 1,3-диолы; далее они могут реагировать со следующей молекулой формальдегида с образованием циклических ацеталей (1,3-диоксоланов). В зависимости от строения алкена и условий реакция может остановиться на образовании диола или идти дальше –

до диоксолана. Механизм образования 1,3-диолов включает взаимодействие карбонильного соединения с π -нуклеофилом при кислотном катализе:



Электронная пара π -связи алкена образует связь с атомом углерода карбонильной группы, активированной O-протонированием; образуется катионный интермедиат (458), который присоединяет воду; после депротонирования интермедиата (459) образуется 1,3-диол.

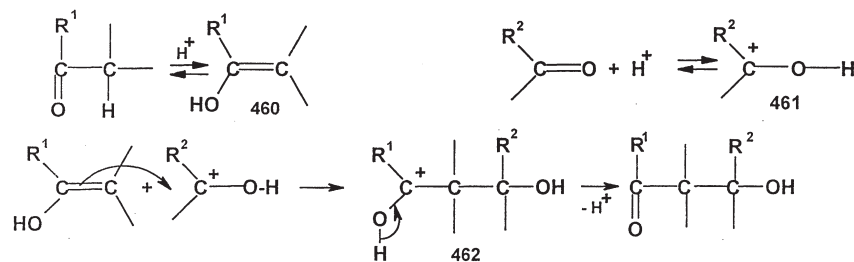
Если рассматривать реакцию «с обратной стороны», считая алкен субстратом, то ее можно считать сопряженным электрофильным присоединением протонированного формальдегида и воды к алкенам.

В реакцию Принса вступают и некоторые другие альдегиды, например, хлораль, но формальдегид используется чаще всего.

Далее рассмотрим реакции, в которых в роли π -электронных C-нуклеофилов выступают *енольные формы* карбонильных соединений.

3. Альдольно-кетоновая конденсация с кислотным катализом.

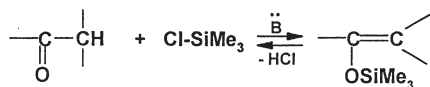
Как уже упоминалось, альдольно-кетоновая конденсация может катализироваться не только основаниями, но и кислотами. В этом случае, в отличие от основного катализа, не образуется карбанионных C-нуклеофильных частиц; роль C-нуклеофила выполняет связь C=C *енольной формы* метиленовой компоненты. Эта связь реагирует с группой C=O карбонильной компоненты, активированной O-протонированием:



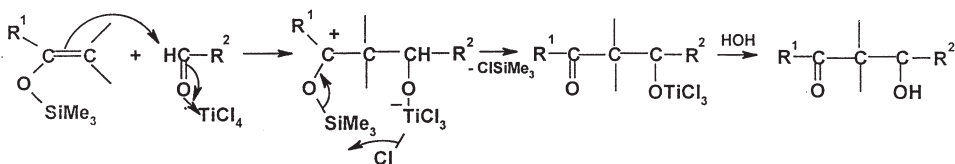
Кислота катализирует процесс енолизации метиленовой компоненты. Двойная связь енола (460) обладает повышенной нуклеофильностью за счет донорного (+M-) эффекта группы OH; π -электронная пара этой связи легко образует связь с O-протонированной карбонильной группой соединения (461) (карбонильной компоненты). Образующийся протонированный альдоль (462) отщепляет протон с образованием продукта альдольной конденсации.

4. Использование силиловых эфиров енолов для направленной альдольной конденсации. В качестве метиленовой компоненты в реакциях альдольной

конденсации можно использовать триметилсилиловые эфиры енолов, получаемые из кетонов и триметилхлорсилана в присутствии основания:

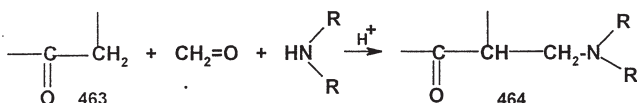


При взаимодействии этих эфиров с карбонильными соединениями в присутствии таких кислот Льюиса, как TiCl_4 , образуют продукты альдольной конденсации:



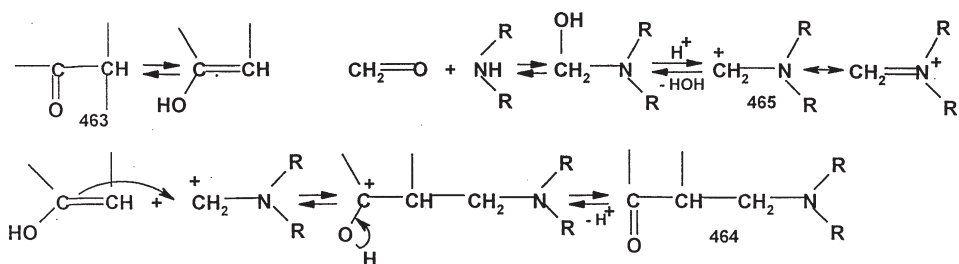
Электроноизбыточная связь $\text{C}=\text{C}$ силилового эфира енола нуклеофильно атакует карбонильную группу альдегида, активированную образованием комплекса с TiCl_4 ; от продукта присоединения отщепляется триметилхлорсилан, и после гидролиза титанового алкоголята образуется альдоль. Данный вариант позволяет, в частности, препаративно получать продукты альдольной конденсации *циклических* кетонов с одним молем альдегида, что весьма затруднительно при обычной конденсации под действием основания.

5. *Реакция Манниха.* Это – одна из весьма широко применяемых реакций; она получила название по имени немецкого химика *К. Манниха*, впервые систематически ее изучившего. Реакция протекает при взаимодействии карбонильного соединения, содержащего связи $\text{C}-\text{H}$ в α -положении, с формальдегидом и вторичным амином; чаще всего реакция катализируется кислотой:



Из вторичных аминов наиболее часто используют диметиламин, а также циклические вторичные амины – пиперидин и морфолин. Формальным результатом реакции является замещение α -атома водорода в карбонильном соединении (463) на аминотимильную группу $-\text{CH}_2\text{NR}_2$, поэтому реакцию часто называют *аминотимильрованием*. Продукт этой реакции (464) – β -аминокетон, который называют также *основанием Манниха*.

При рассмотрении механизма реакции Манниха легко заметить его сходство с механизмом кислотнo-катализируемой альдольной конденсации:

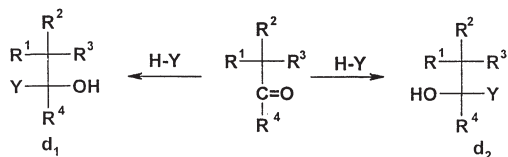


При этом карбонильное соединение (463) является метиленовой компонентой; оно реагирует в енольной форме. Аналогом же карбонильной компоненты является продукт взаимодействия формальдегида и вторичного амина в кислой среде – так называемый *катион Манниха* (465). Он образуется после присоединения вторичного амина по карбонильной группе формальдегида и отщепления от продукта присоединения группы OH (после ее O-протонирования); катион стабилизирован делокализацией заряда и потому образуется легко. Далее все аналогично кислотно-катализируемой альдольной конденсации.

Основания Манниха широко используются в органическом синтезе, поскольку они легко генерируют (с отщеплением вторичного амина) α-метиленкетоны (соединения, содержащие фрагмент –CO–C=CH₂) – весьма реакционноспособные α,β-непредельные карбонильные соединения.

О стереохимии нуклеофильного присоединения по карбонильной группе.

Атом углерода карбонильной группы *ахирален*, но после присоединения часто становится *хиральным* (если с карбонильной группой связаны разные заместители, а присоединяющиеся группы не совпадают с ними и друг с другом). Если исходное карбонильное соединение не содержит хиральных центров, проблем со стереохимией нет: как известно, в таких случаях образуется рацемат. Если же в карбонильном соединении уже имеется хиральный центр, то после присоединения могут образоваться разные *диастереомеры* (d₁ и d₂):



Реакция протекает стереоселективно, если: А. Хиральный центр находится *рядом* с карбонильной группой (т.е. в α-положении); Б. Заместители при хиральном центре (R¹, R², R³) *различны по объёму* (например, R¹=H, R²=Me, R³=Ph). В этом случае стереоселективность определяется *правилом Крама*.

Согласно этому правилу перед началом реакции карбонильное соединение находится в такой конформации, в которой *атом кислорода расположен между двумя меньшими по объёму группами*; в приведенном выше примере он находится между H и CH₃: