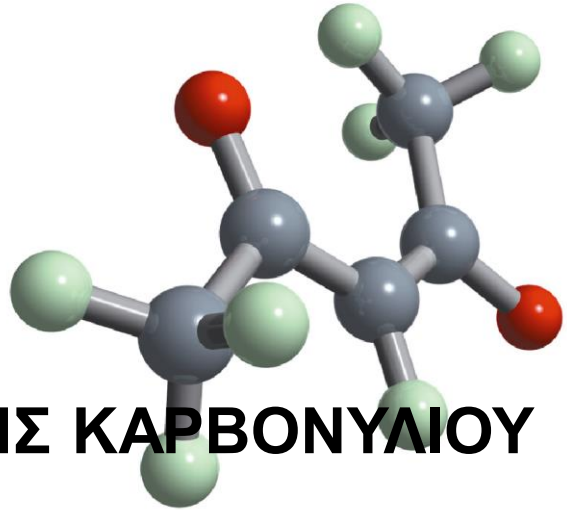
ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΙΙ

Κ. ΝΕΟΧΩΡΙΤΗΣ

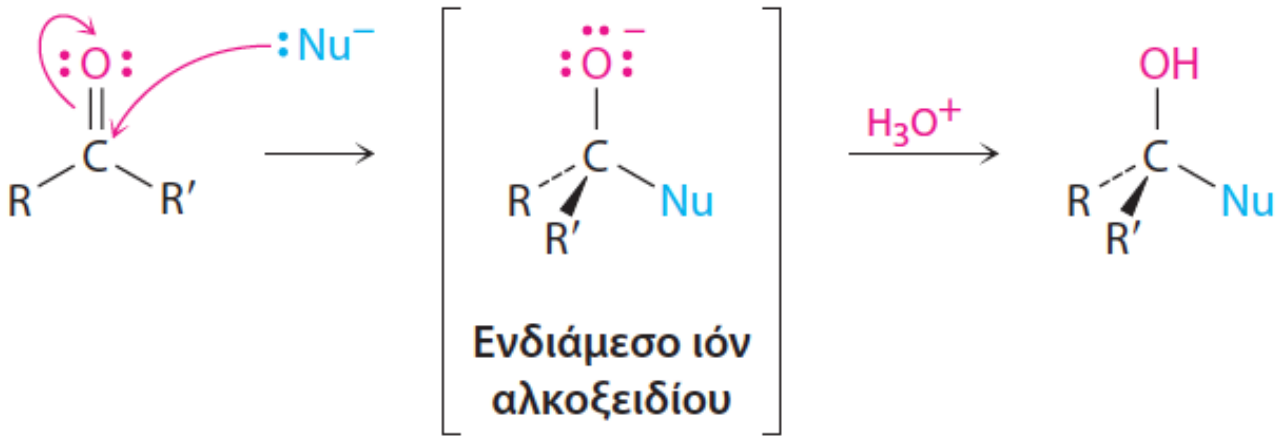


ΚΕΦ.22. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ α-ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ

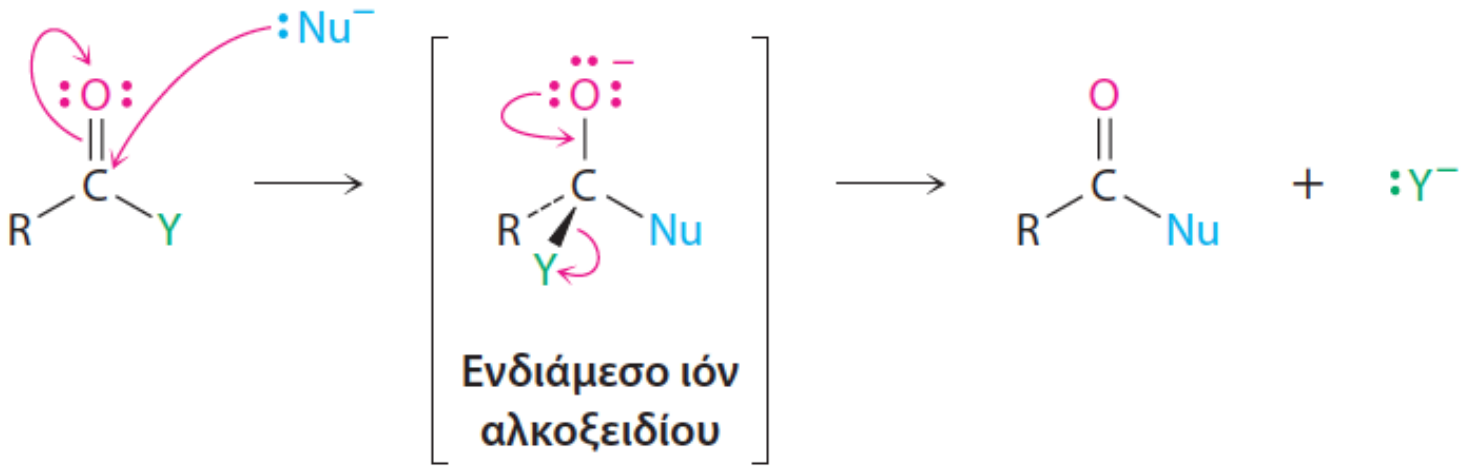
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2023

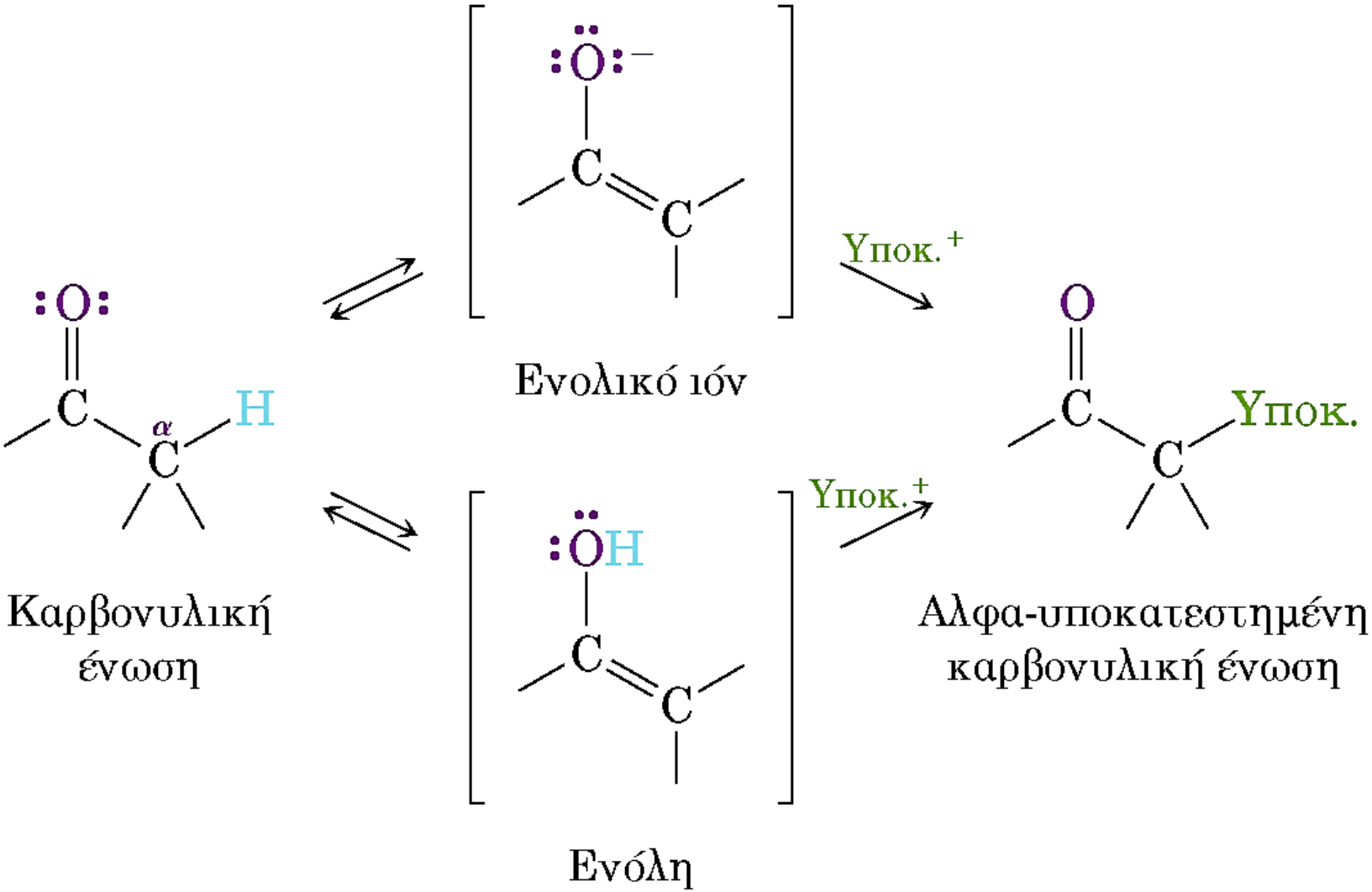
John McMurry, *ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ*, ΠΕΚ 2016, www.cup.gr

(α) Αλδεΰδες ή κετόνες: πυρηνόφιλη προσθήκη

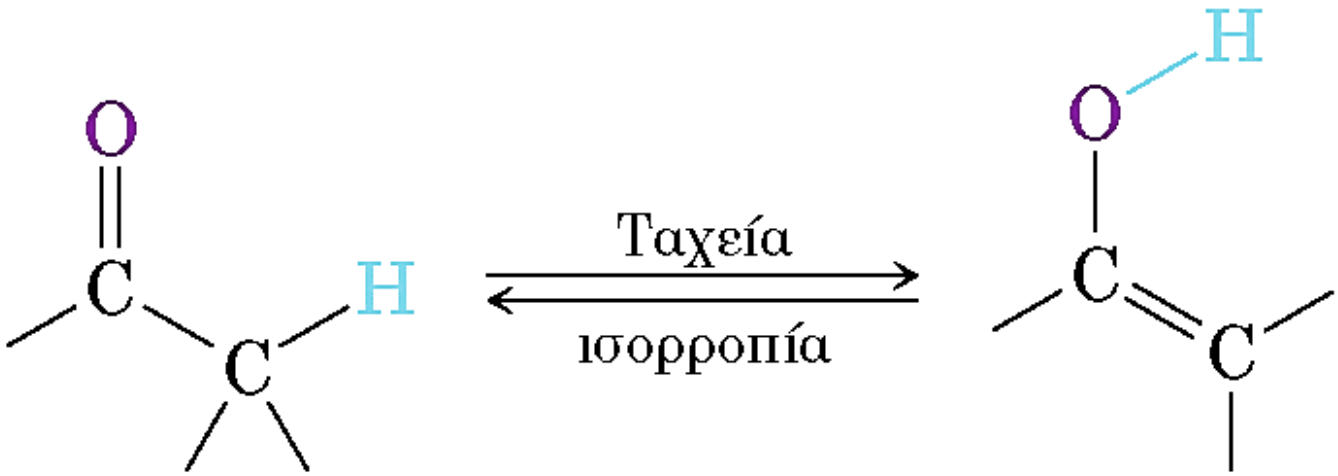


(β) Παράγωγα καρβοξυλικών οξέων: πυρηνόφιλη ακυλο υποκατάσταση



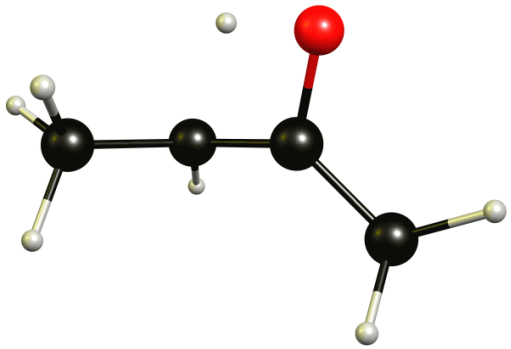

Ενολικό ιόν
Υποκ.+
Υποκ.+
Καρβονυλική ένωση
Ενόλη
Αλφα-υποκατεστημένη καρβονυλική ένωση
Υποκ.

22.1

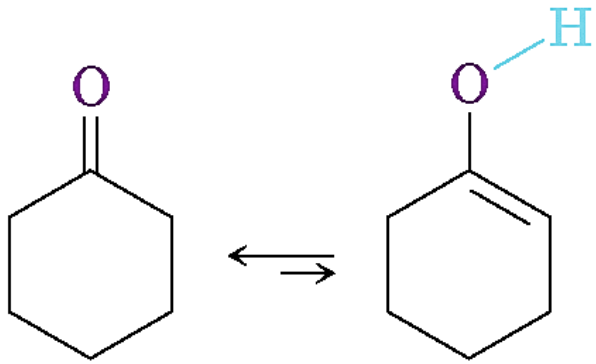


Κετο ταυτομερές

Ενολικό ταυτομερές

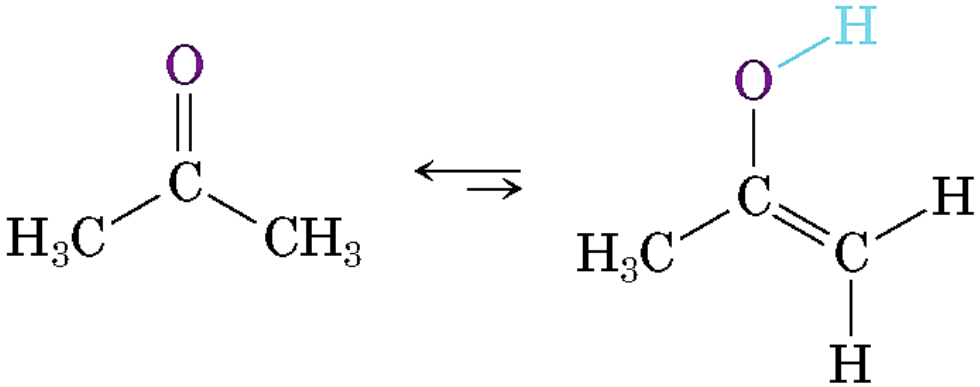


Κυκλοεξανόνη



99,9999% 0,0001%

Ακετόνη

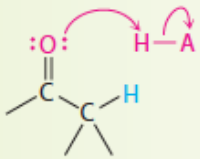


99,999999% 0,000001%

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

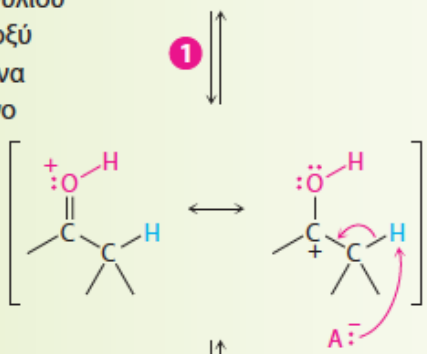
Μηχανισμός σχηματισμού ενόλης κάτω από όξινα καταλυόμενες και βασικά καταλυόμενες συνθήκες. (α) Η όξινη κατάλυση περιλαμβάνει (1) αρχικά την πρωτονίωση του καρβονυλικού οξυγόνου, ακολουθούμενη από (2) απόσπαση ενός H^+ από την *α*-θέση. (β) Η βασική κατάλυση περιλαμβάνει (1) αρχικά την αποπρωτονίωση του ατόμου άνθρακα που είναι σε *α*-θέση ως προς το καρβονύλιο προς σχηματισμό ενός ενολικού ιόντος, ακολουθούμενη από (2) επαναπρωτονίωση του αρνητικά φορτισμένου οξυγόνου.

(α) Όξινες συνθήκες

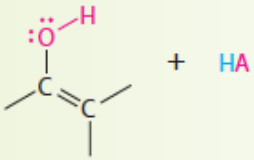


Κετο ταυτομερές

1 Το οξυγόνο του καρβονυλίου πρωτονιώνεται από το οξύ H–A, και σχηματίζεται ένα κατιόν σταθεροποιημένο μέσω δύο δομών συντονισμού.

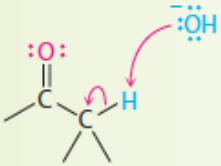


2 Η συζυγής βάση A^- αποσπά ένα H^+ από την *α*-θέση. Έτσι σχηματίζεται το ενολικό ταυτομερές, και αναγεννάται ο καταλύτης HA.



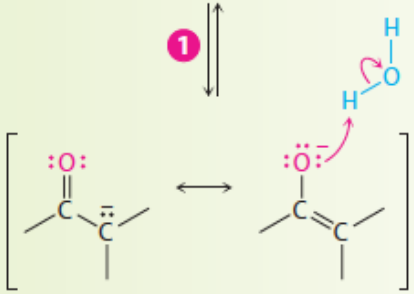
Ενολικό ταυτομερές

(β) Βασικές συνθήκες



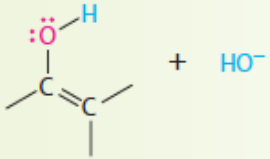
Κετο ταυτομερές

1 Η βάση αποσπά ένα όξινο *α*-υδρογόνο, οπότε σχηματίζεται ένα ενολικό ιόν, σταθεροποιημένο μέσω δύο δομών συντονισμού.

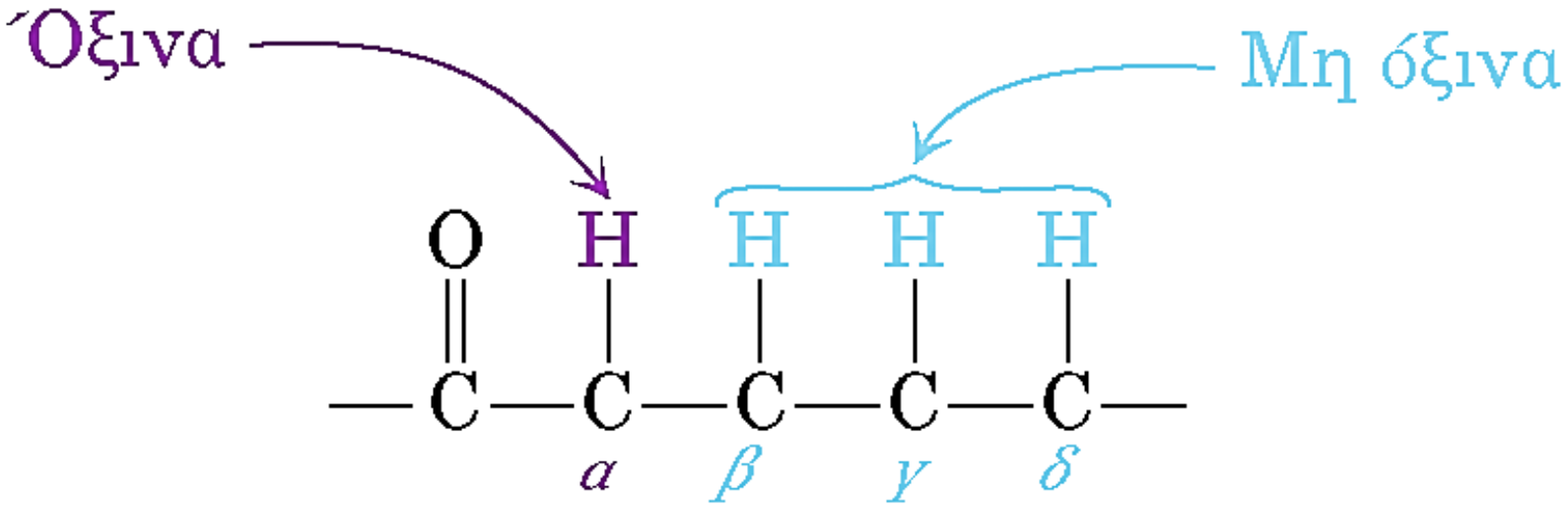


Ενολικό ιόν

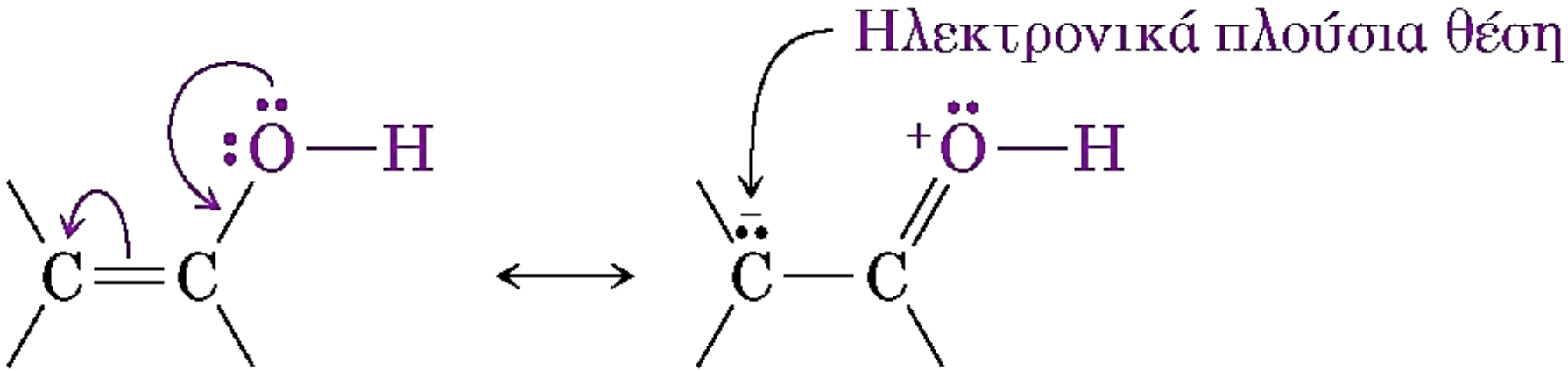
2 Με πρωτονίωση του ενολικού ιόντος στο αρνητικά φορτισμένο άτομο οξυγόνου σχηματίζεται η ενόλη και αναγεννάται ο καταλύτης (OH^-).

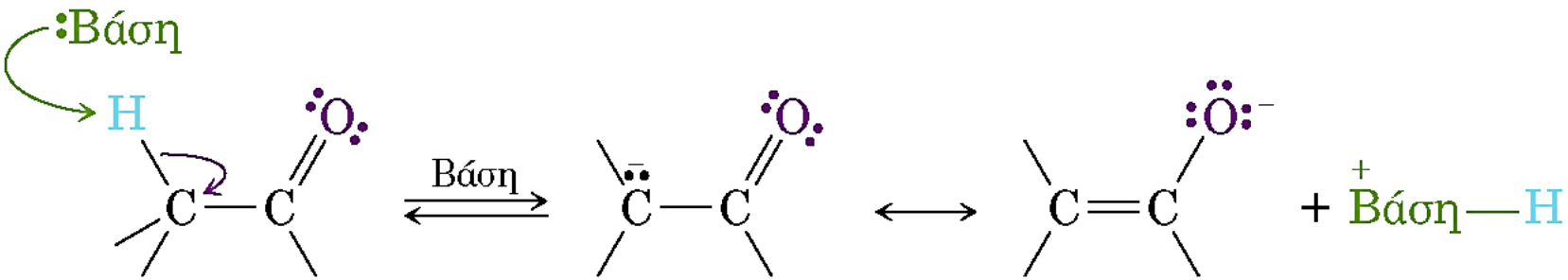


Ενολικό ταυτομερές


Όξινα
Μη όξινα
O
H
H
H
H
C
C
C
C
C
α
β
γ
δ

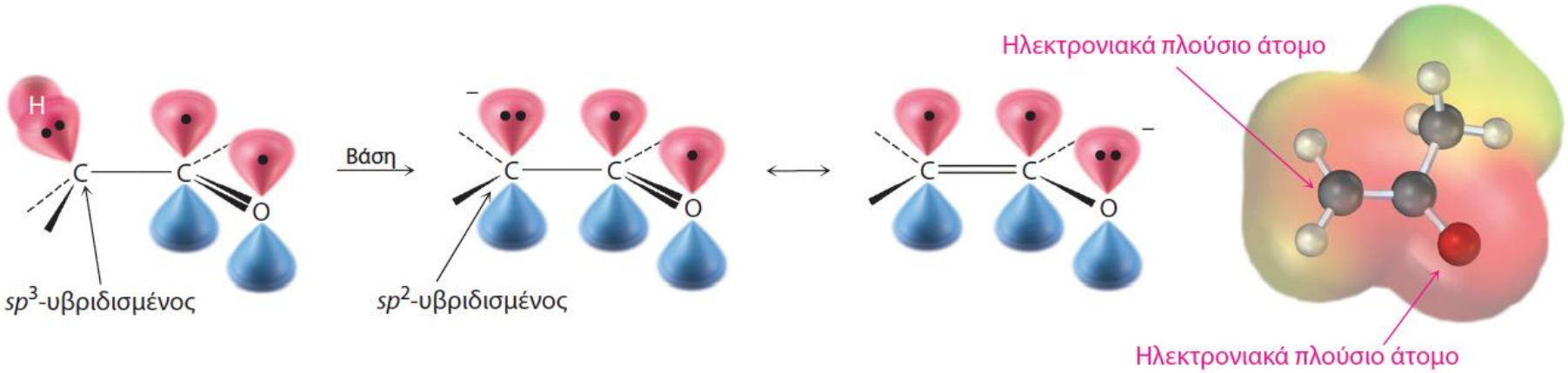
22.2



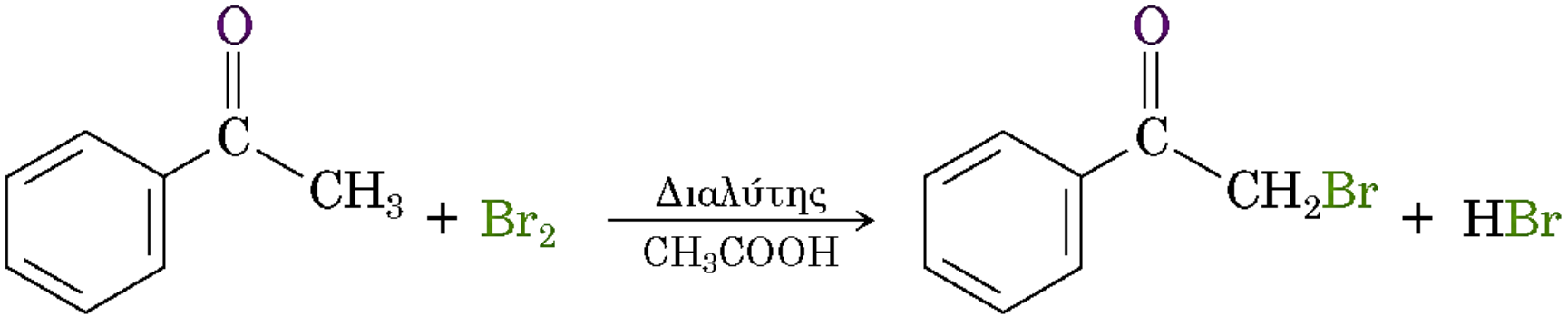


Ένα ενολικό ανιόν

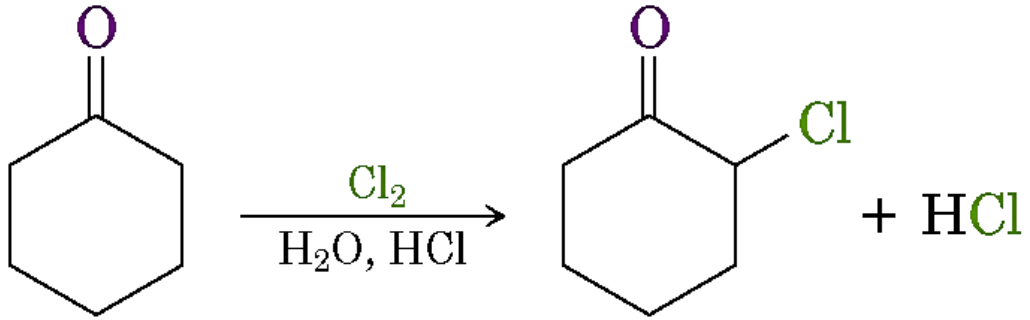
ΕΙΚΟΝΑ 22-4 Μηχανισμός σχηματισμού ενολικού ιόντος με απόσπαση ενός *α*-πρωτονίου από μια καρβονυλική ένωση. Το ενολικό ιόν σταθεροποιείται μέσω συντονισμού και το αρνητικό φορτίο (κόκκινο) απεντοπίζεται μεταξύ του ατόμου οξυγόνου και του *α*-ατόμου άνθρακα, όπως φαίνεται στον χάρτη ηλεκτροστατικού δυναμικού.



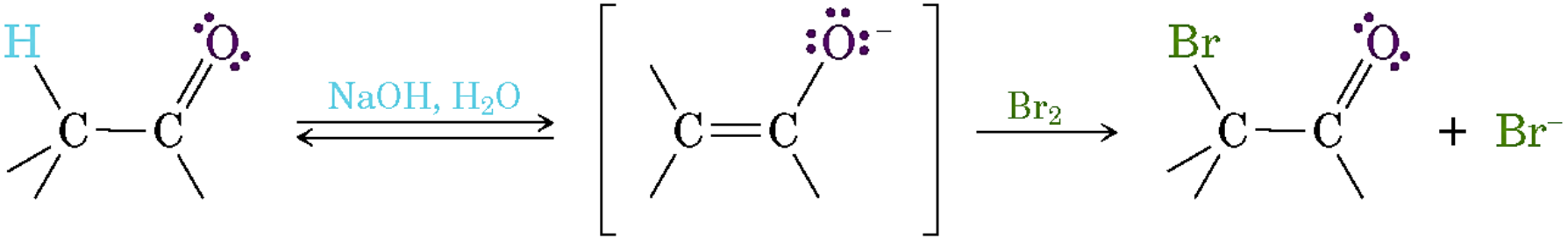
22.3

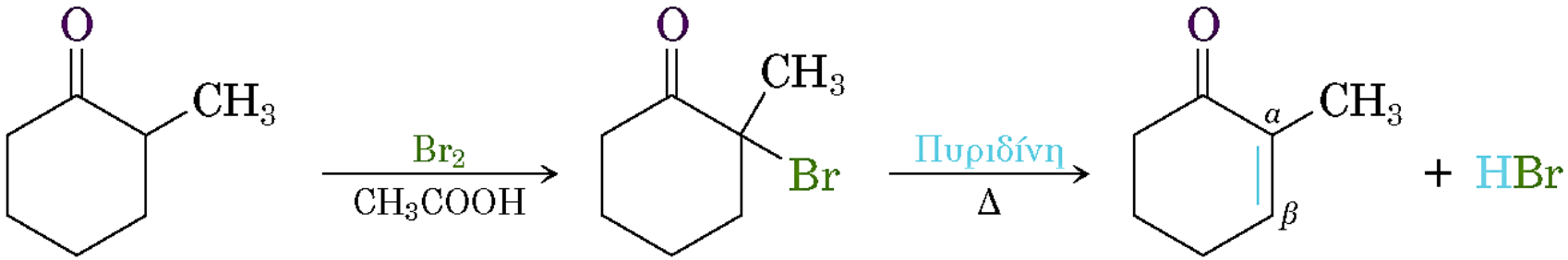


Ακετοφαινόνη **α-Βρωμοακετοφαινόνη (72%)**



Κυκλοεξανόνη **2-Χλωροκυκλοεξανόνη (66%)**

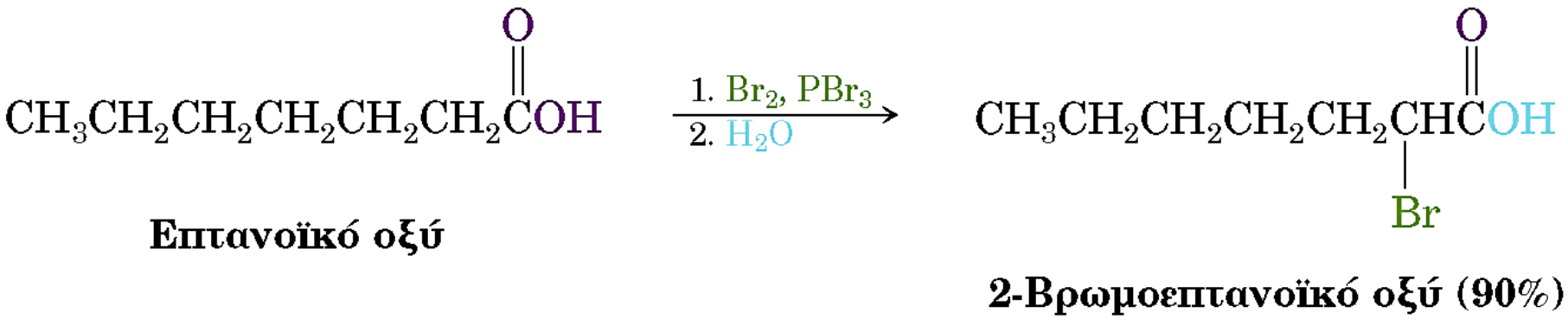

H
O
C
C
NaOH, H2O
O
C
C
Br2
Br
O
C
C
+ Br−

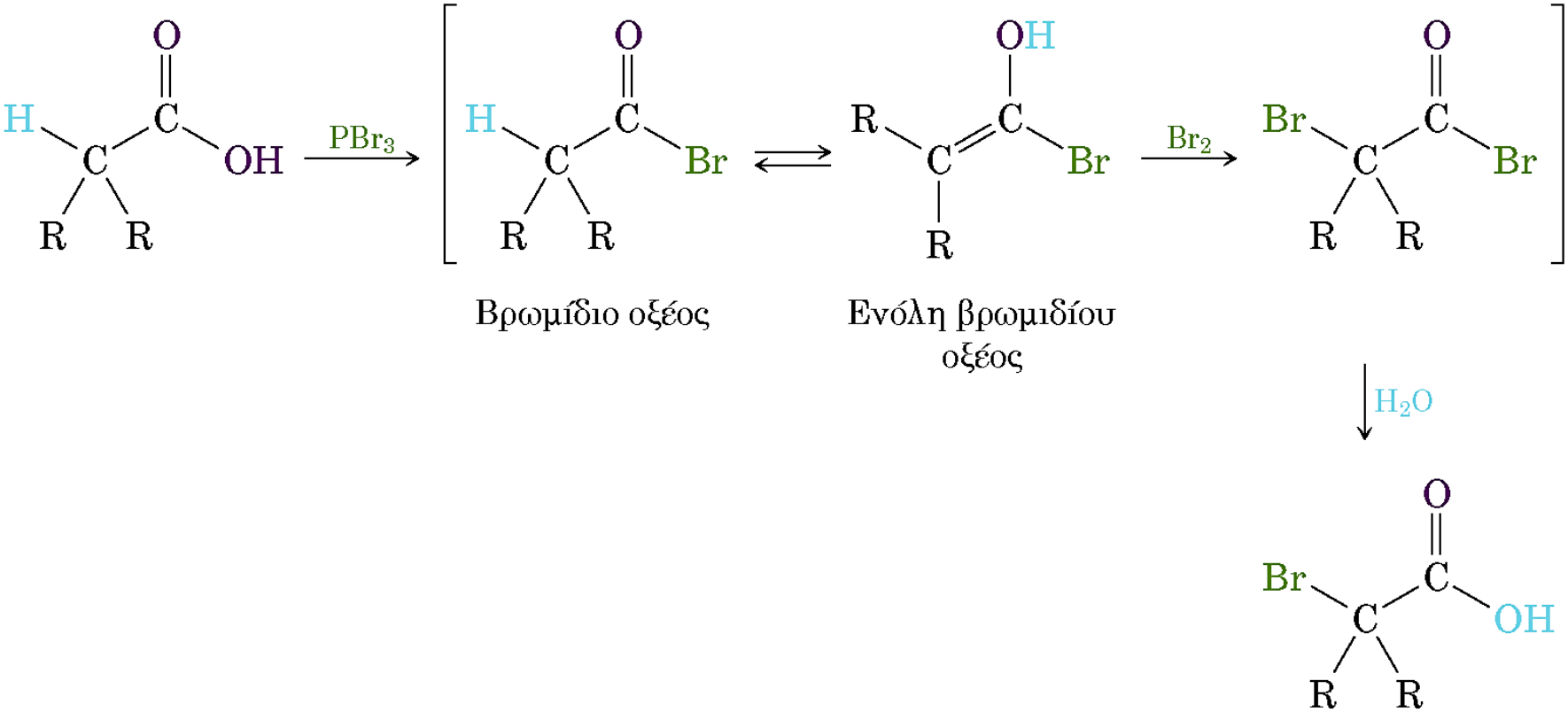


2-Μεθυλοκυκλο-εξανόνη **2-Βρωμο-2-μεθυλο-κυκλοεξανόνη** **2-Μεθυλο-2-κυκλο-εξενόνη (62%)**

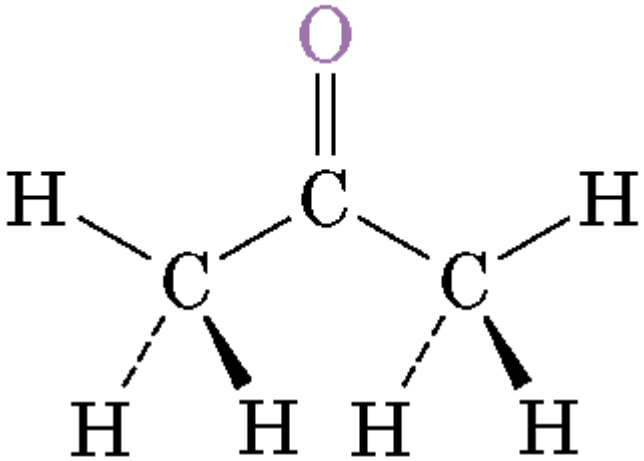
22.4

- Αντίδραση Hell-Volhardt-Zelinskii

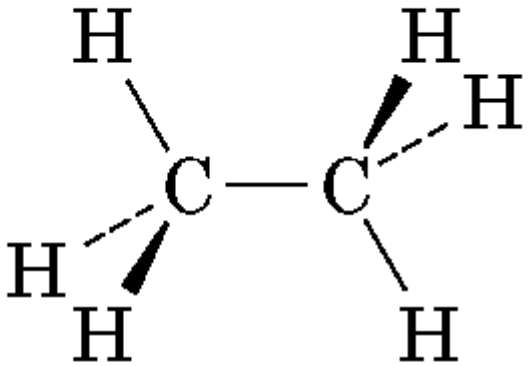



PBr3
Br2
H2O
Βρωμίδιο οξέος
Ενόλη βρωμιδίου οξέος

22.5



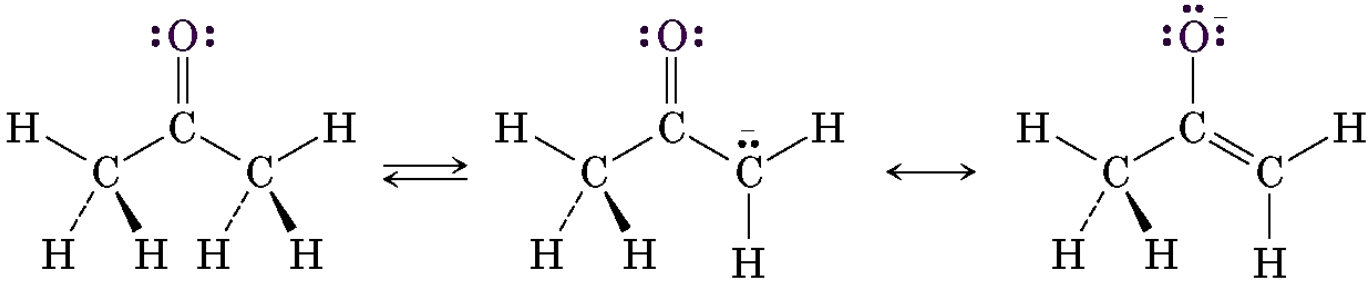
Ακετόνη
(pK_a = 19,3)



Αιθάνιο
($pK_a \approx 60$)

CH_3CH_3 ως προς

Αιθάνιο
(pK_a ≈ 60)

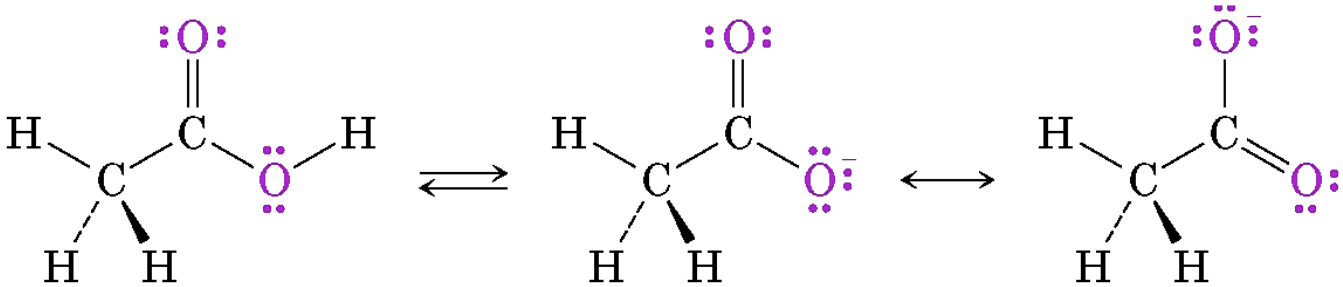


Ακετόνη
(pK_a = 19,3)

Μη ισοδύναμες δομές συντονισμού

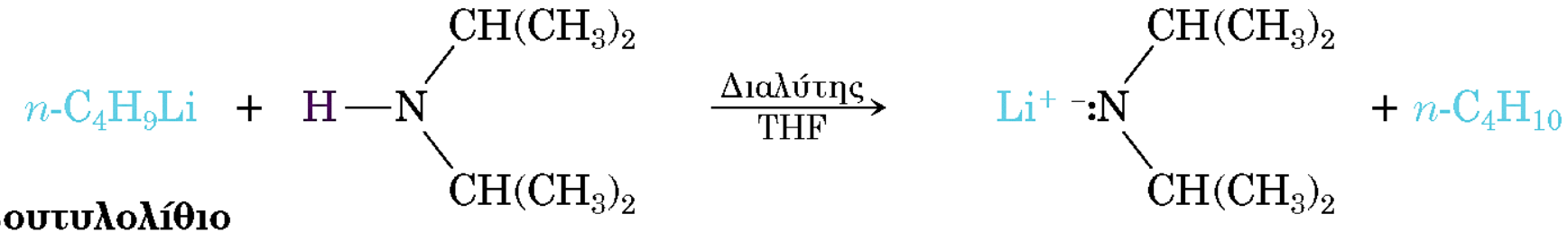
CH_3OH ως προς

Μεθανόλη
(pK_a = 15,5)



Οξικό οξύ
(pK_a = 4,7)

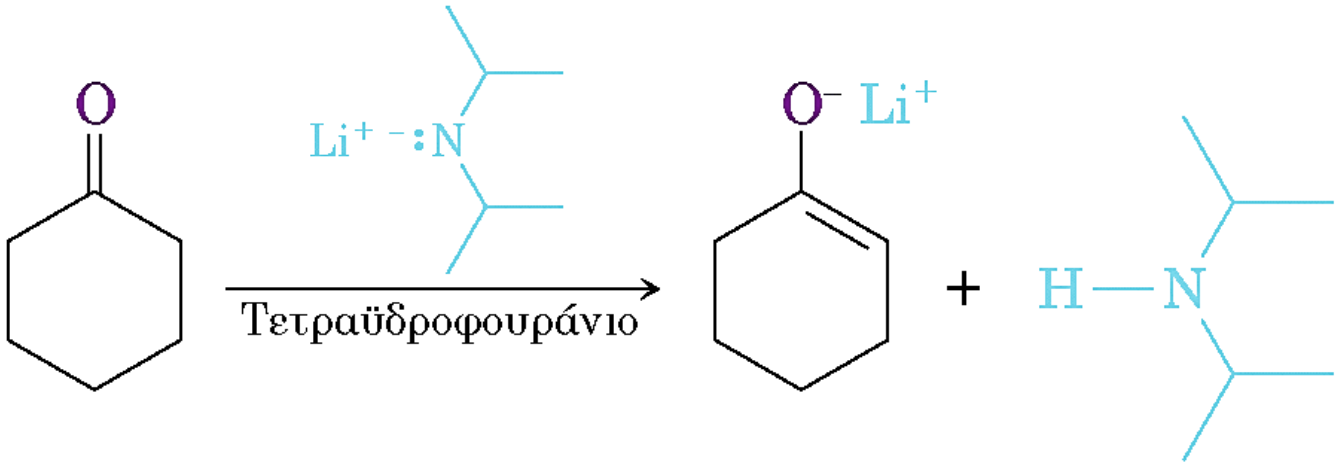
Ισοδύναμες δομές συντονισμού



Βουτυλολίθιο

Διισοπροπυλαμίνη

Διισοπροπυλαμιδικό λίθιο (LDA)

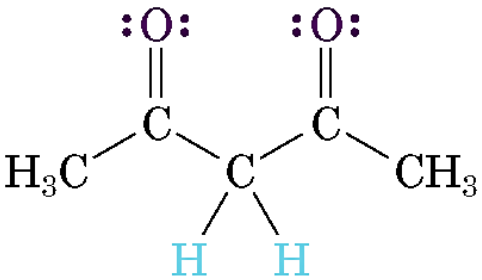


Κυκλοεξανόνη

Ενολικό ιόν κυκλοεξανόνης (100%)

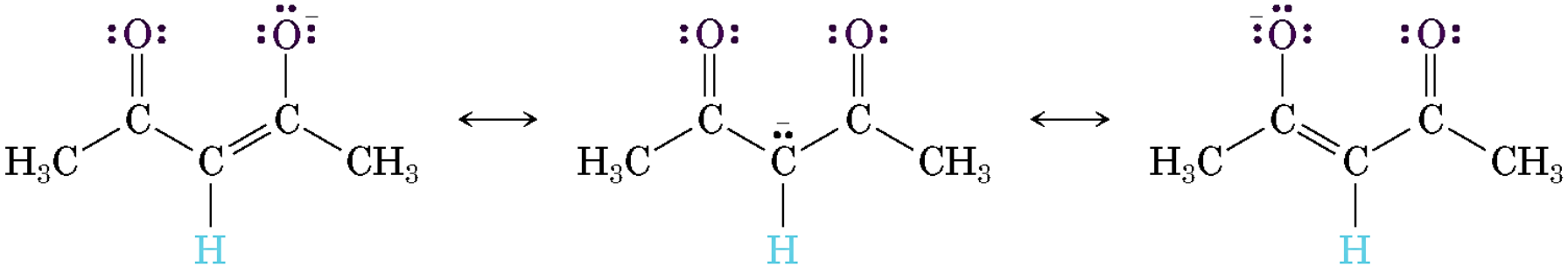
ΠΙΝΑΚΑΣ 22-1 Σταθερές οξύτητας ορισμένων οργανικών ενώσεων

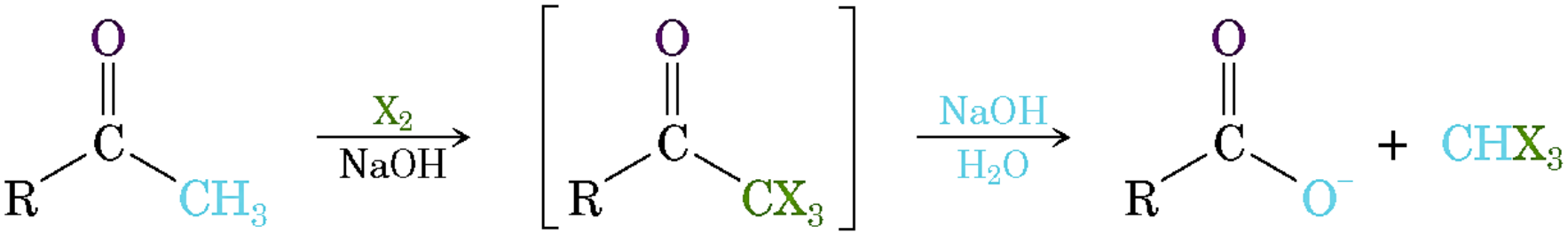
Λειτουργική ομάδα	Παράδειγμα	pK_a	Λειτουργική ομάδα	Παράδειγμα	pK_a
Καρβοξυλικό οξύ	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}OH$	5	Αλδεΰδη	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}H$	17
1,3-Δικετόνη	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_3$	9	Κετόνη	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_3$	19
3-Κετο εστέρας	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}OCH_3$	11	Θειεστέρας	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}SCH_3$	21
1,3-Διεστέρας	$CH_3O\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}OCH_3$	13	Εστέρας	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}OCH_3$	25
			Νιτρίλιο	$CH_3C{=}N$	25
Αλκοόλη	CH_3OH	16	*N,N*-Διαλκυλαμίδιο	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}N(CH_3)_2$	30
Χλωρίδιο οξέος	$CH_3\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}Cl$	16	Διαλκυλαμίνη	$HN(i\text{-}C_3H_7)_2$	36



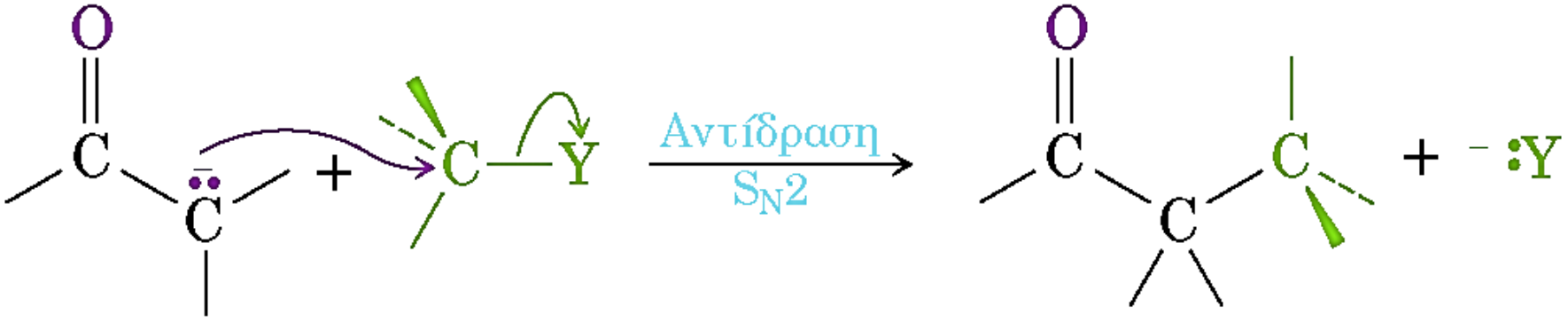
2,4-Πεντανοδιόνη (pK_a = 9)

Βάση ⇅




O
C
R
CH3
X2
NaOH
O
C
R
CX3
NaOH
H2O
O
C
R
O−
+
CHX3

22.7

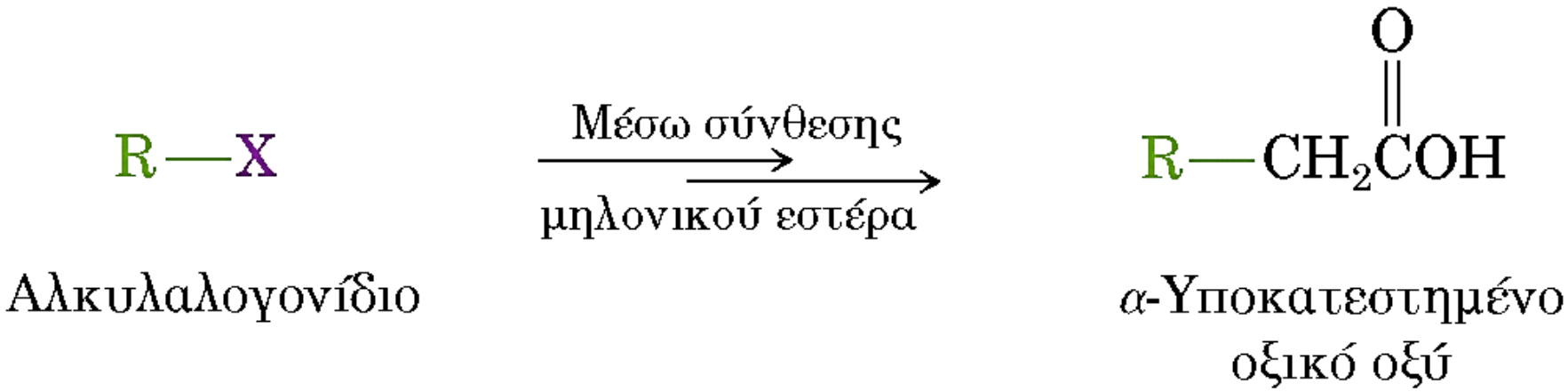


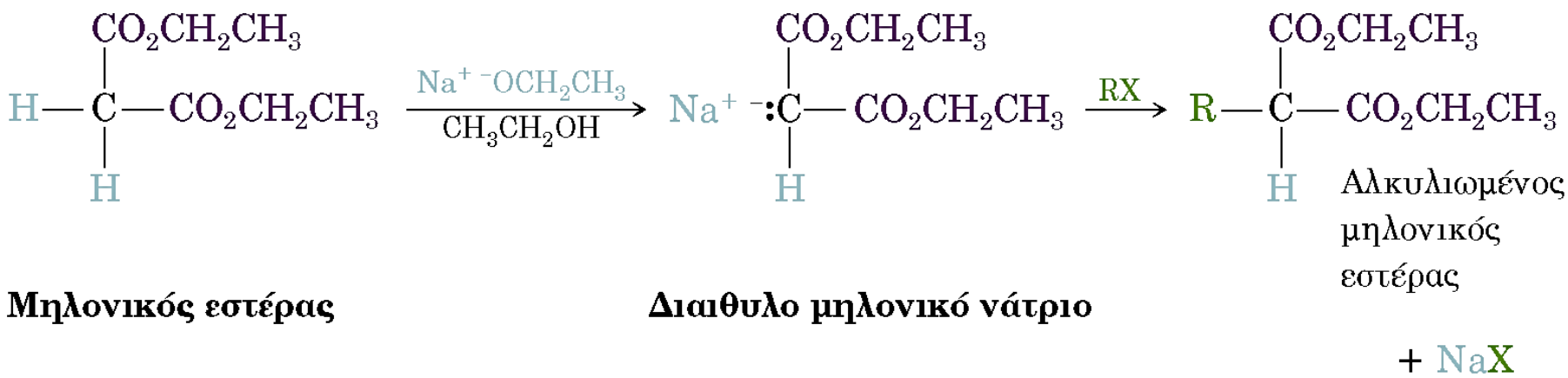
Ενολικό ιόν

Αλκυλ-
αλογονίδιο

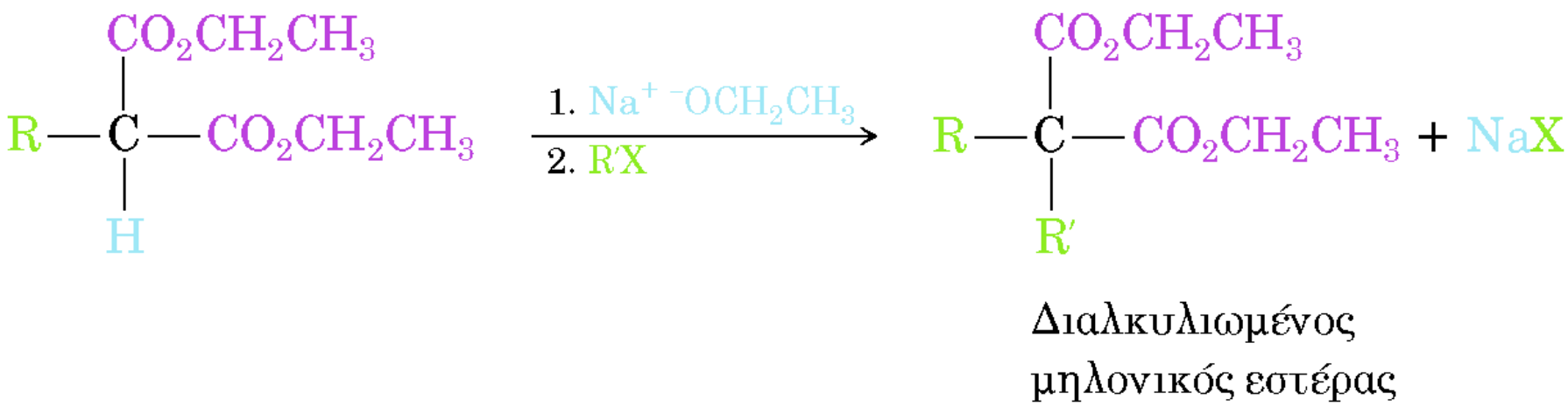
$$R{-}Y \quad \begin{cases} {-}Y & : \text{Τόσυλο} > {-}I > {-}Br > {-}Cl \\ R{-} & : \text{Άλλυλο} \approx \text{Βένζυλο} > H_3C{-} > RCH_2{-} \end{cases}$$

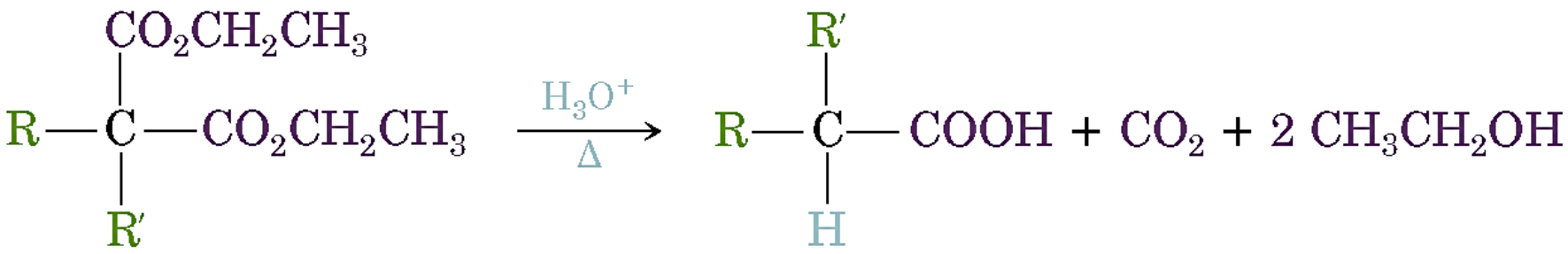
Μηλονική σύνθεση

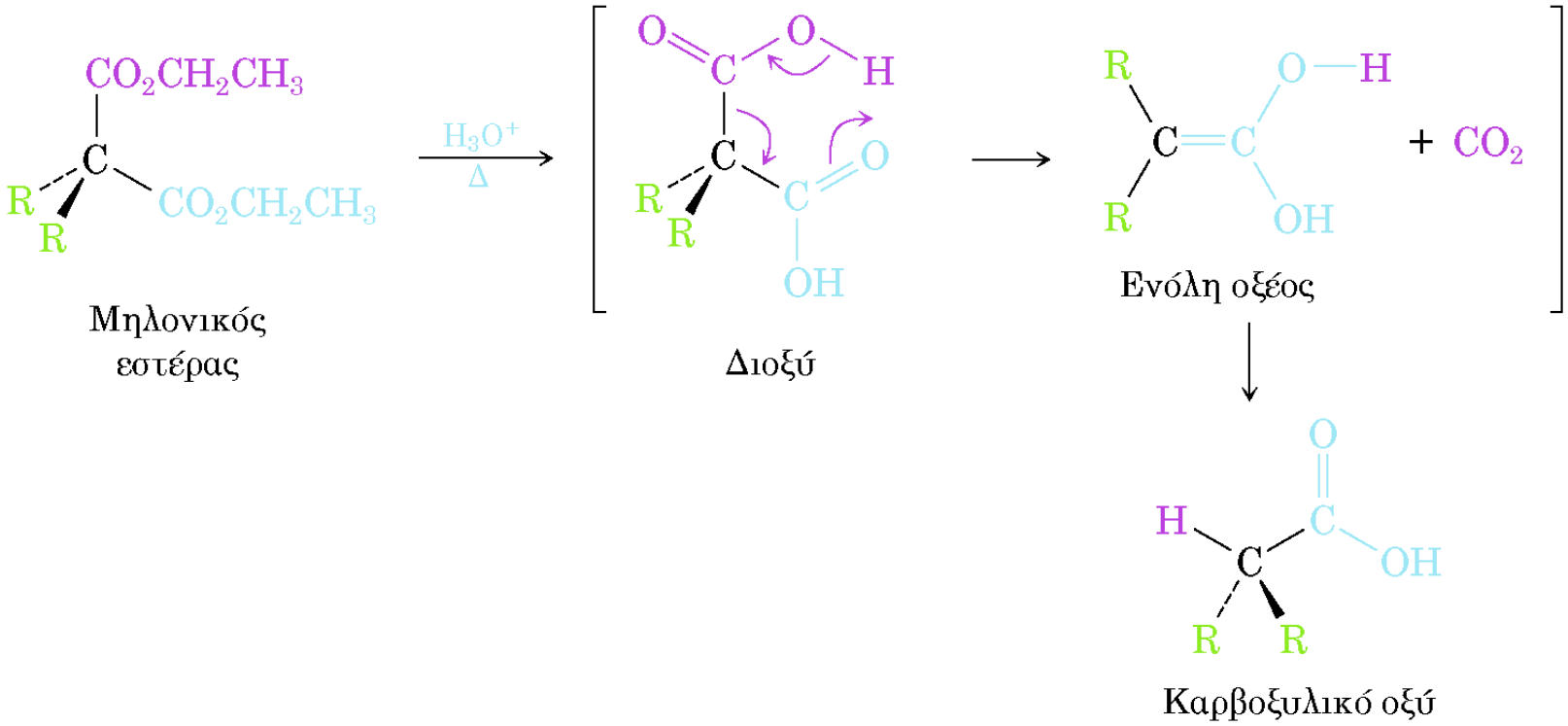




Μηλονικός εστέρας **Διαιθυλο μηλονικό νάτριο**







Καρβοξυλικό οξύ

$CH_3CH_2CH_2CH_2Br + Na^+\ ^-{:}CH(CO_2Et)_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CO_2Et)_2$

1-Βρωμοβουτάνιο **Διαιθυλομηλονικό νάτριο**

(84%)

$\downarrow H_3O^+, \Delta$

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$

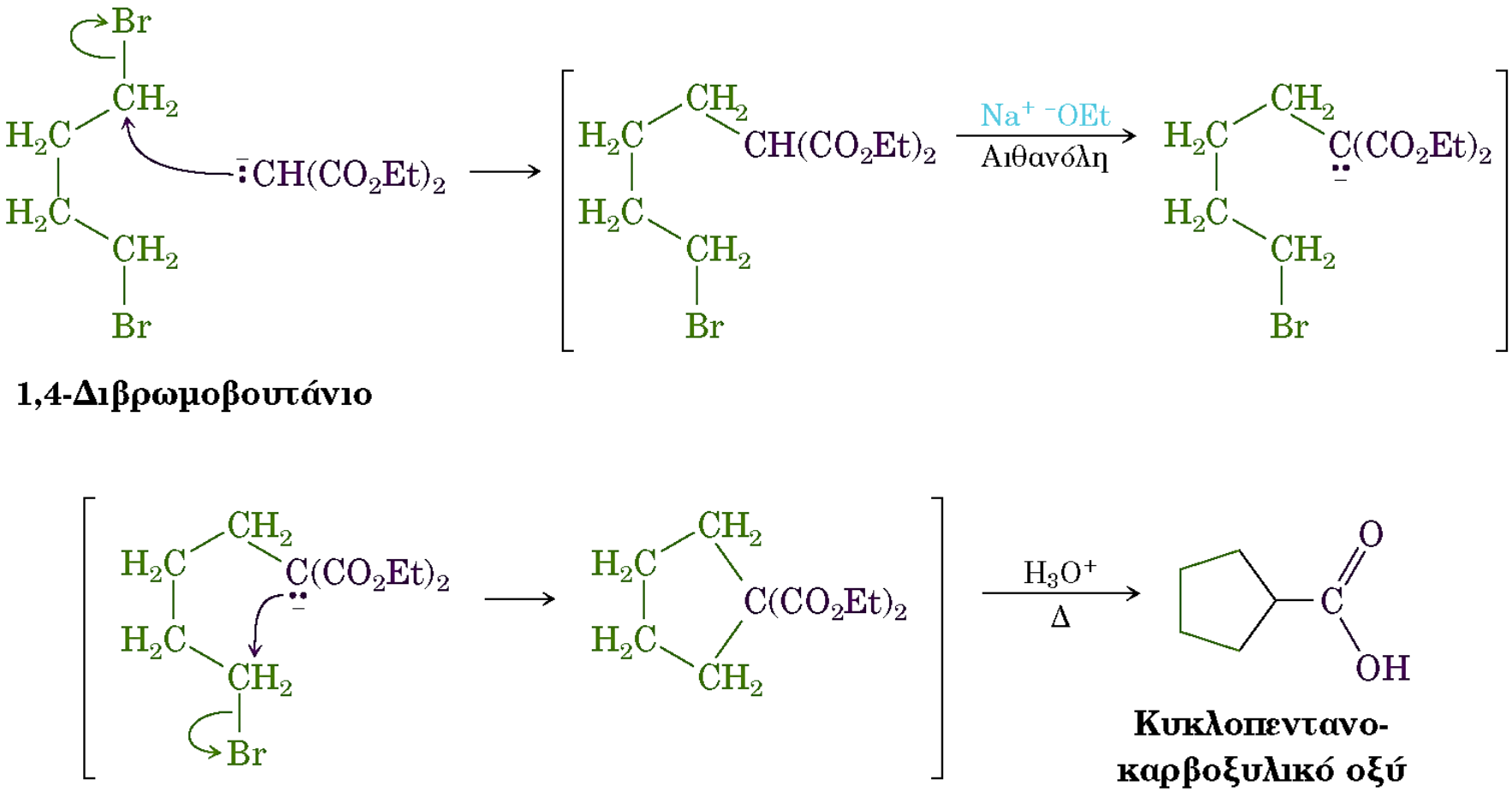
Εξανοϊκό οξύ (75%)

$$CH_3CH_2CH_2CH_2CH(CO_2Et)_2 \xrightarrow[2.\ CH_3I]{1.\ Na^+\ ^-OEt} CH_3CH_2CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}(CO_2Et)_2$$

$\downarrow H_3O^+, \Delta$

$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{C}H\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$

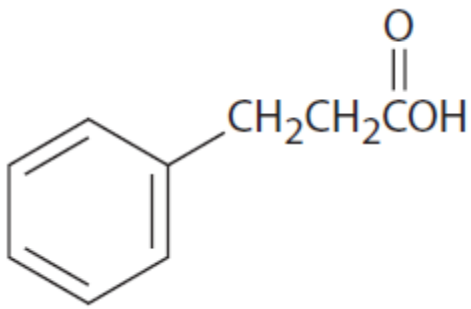
2-Μεθυλοεξανοϊκό οξύ (74%)



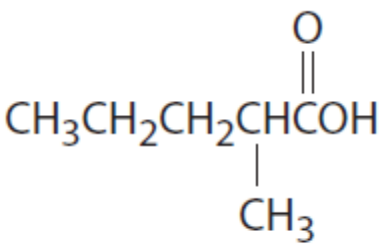
Σχήμα 22.7 Μηλονική σύνθεση του κυκλοπεντανοκαρβοξυλικού οξέος. (Η σύντμηση «Et» σημαίνει μια αιθυλομάδα).

22-10 Πώς θα χρησιμοποιήσετε τη μηλονική σύνθεση για να παρασκευάσετε τις παρακάτω ενώσεις; Δείξτε όλα τα στάδια.

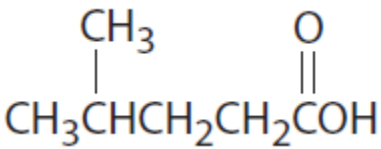
(α)



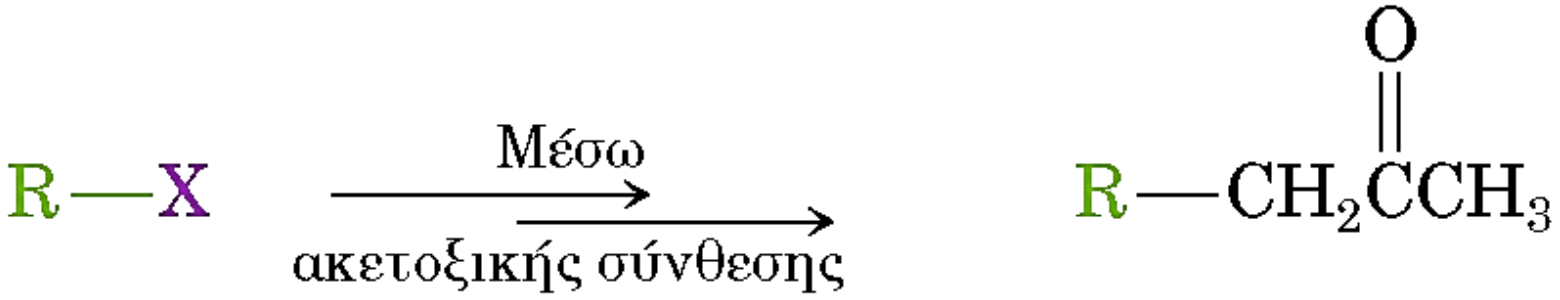
(β)



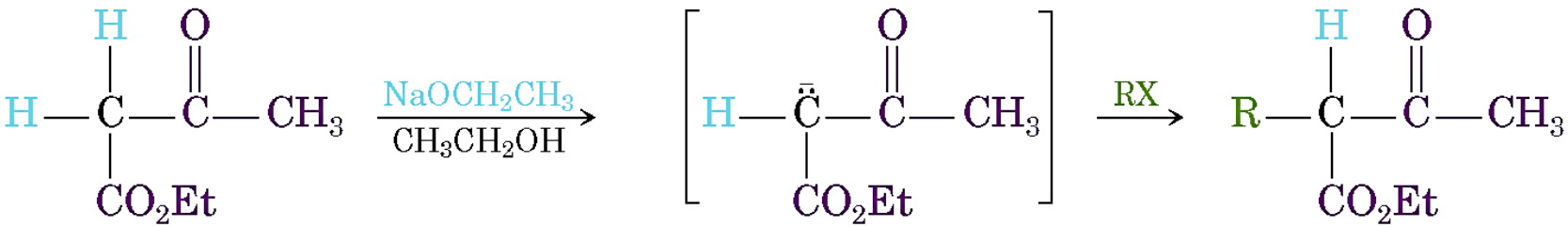
(γ)



Ακετοξική σύνθεση

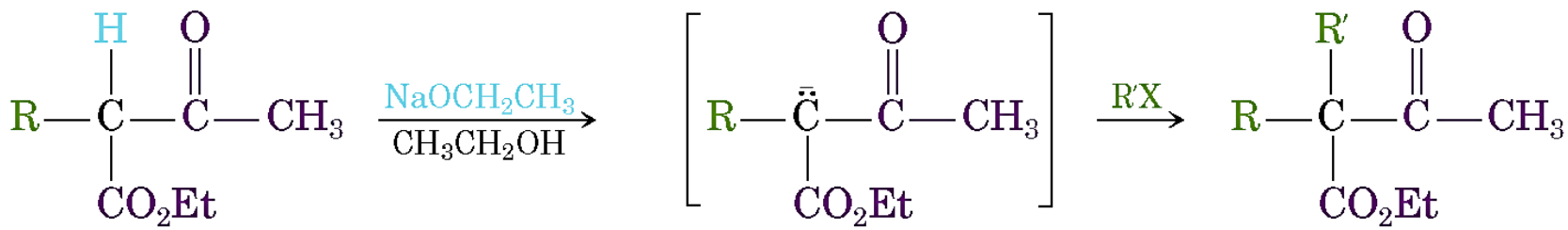


α-Υποκατεστημένη ακετόνη



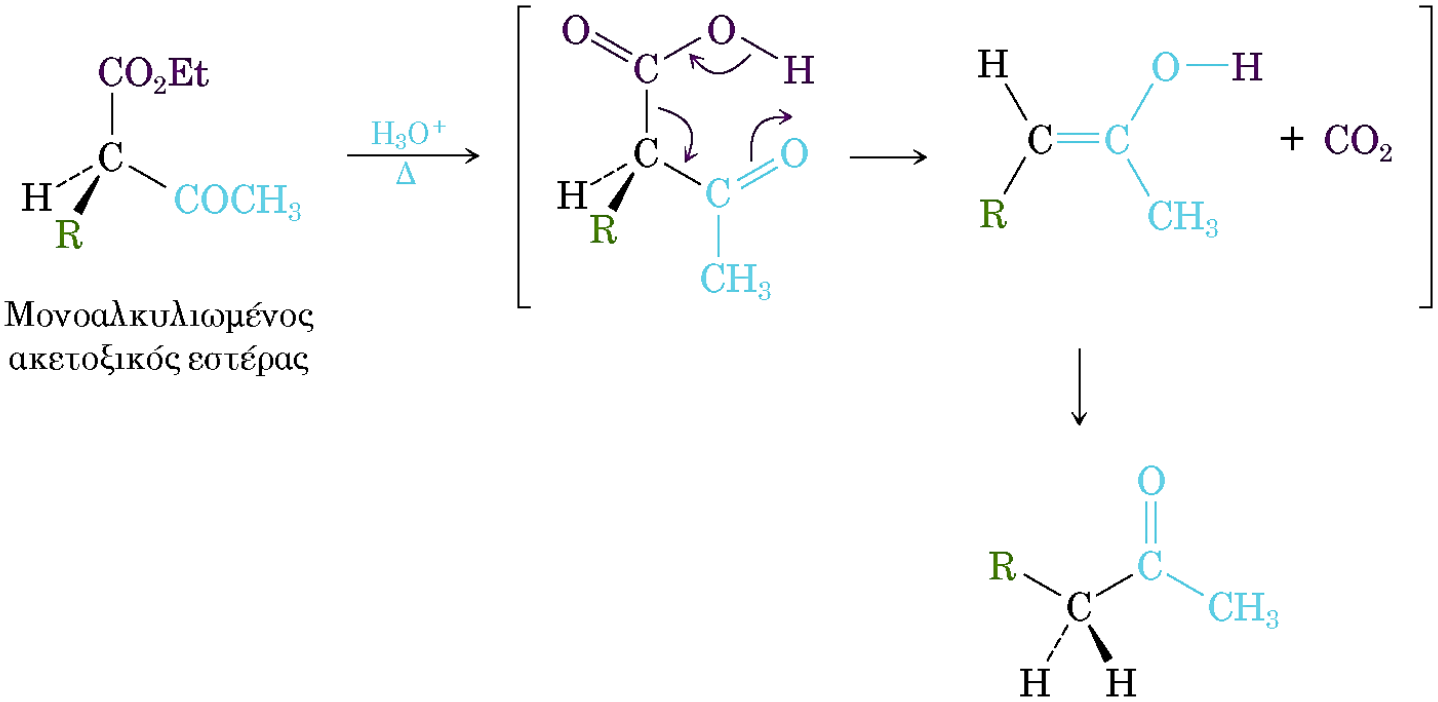
Ακετοξικός εστέρας

Μονοαλκυλιωμένος ακετοξικός εστέρας



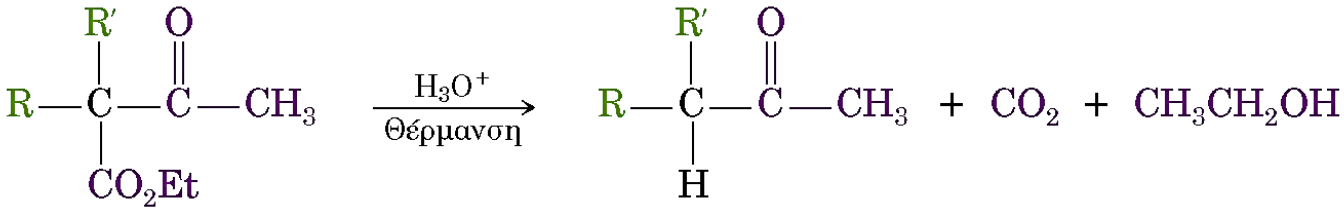
Μονοαλκυλιωμένος ακετοξικός εστέρας

Διαλκυλιωμένος ακετοξικός εστέρας



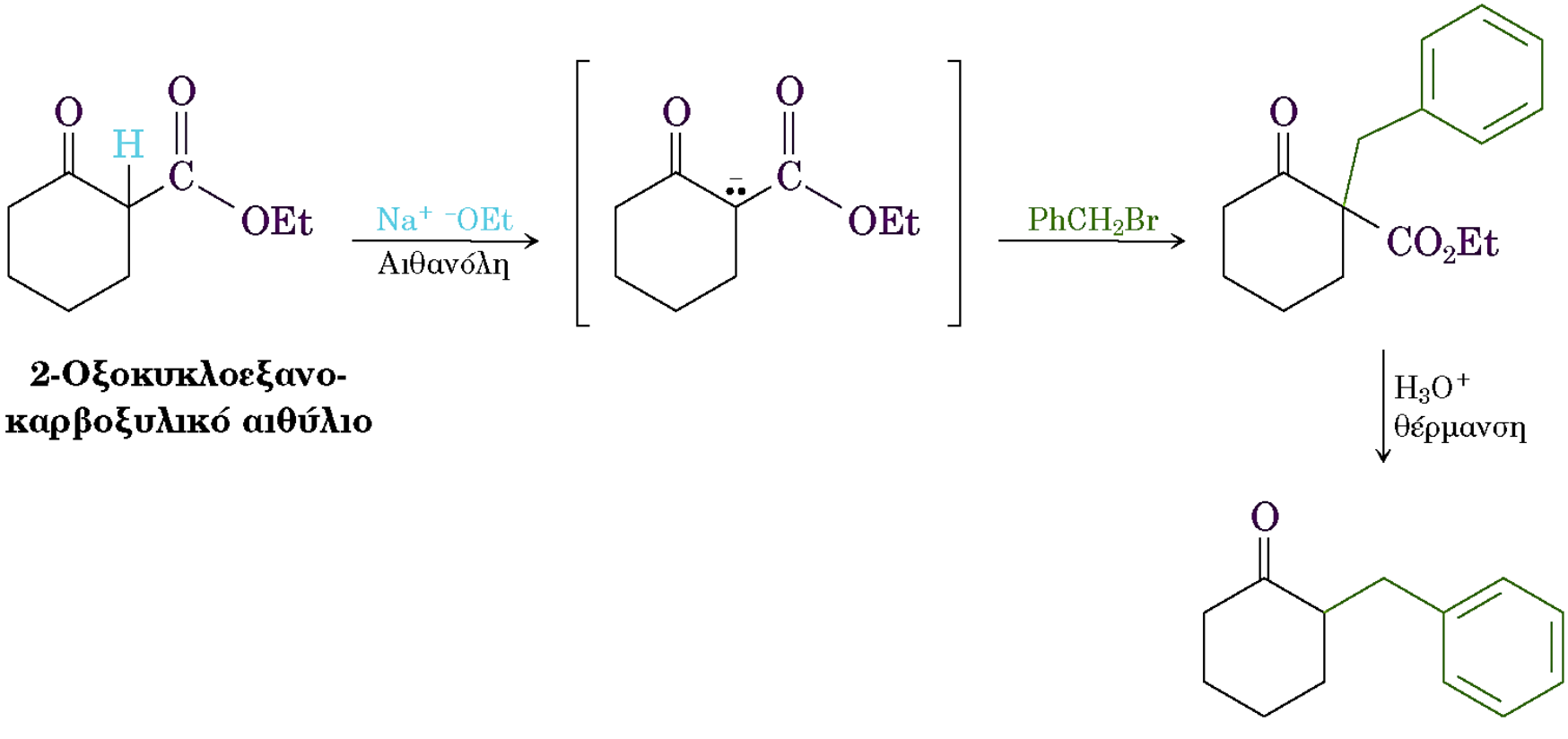
Μονοαλκυλιωμένος ακετοξικός εστέρας

α-Μονοϋποκατεστημένη ακετόνη



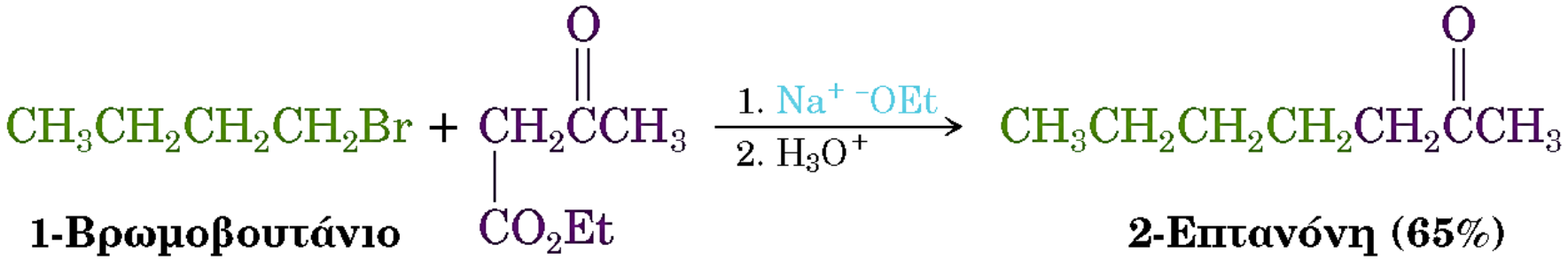
Διαλκυλιωμένος ακετοξικός εστέρας

Διυποκατεστημένη ακετόνη



2-Οξοκυκλοεξανο-καρβοξυλικό αιθύλιο

2-Βενζυλοκυκλοεξανόνη (77%)



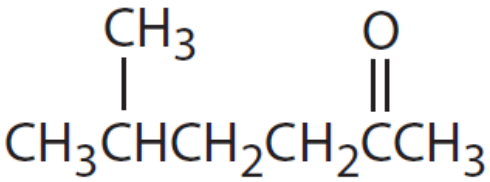
1-Βρωμοβουτάνιο

Ακετοξικός εστέρας

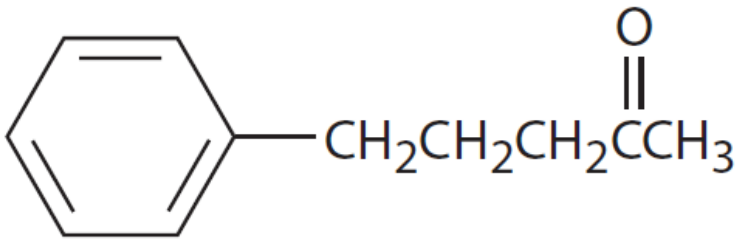
2-Επτανόνη (65%)

22-13 Ποια αλκυλαλογονίδια πρέπει να χρησιμοποιήσετε για να παρασκευάσετε τις ακόλουθες κετόνες με ακετοξική σύνθεση;

(α)

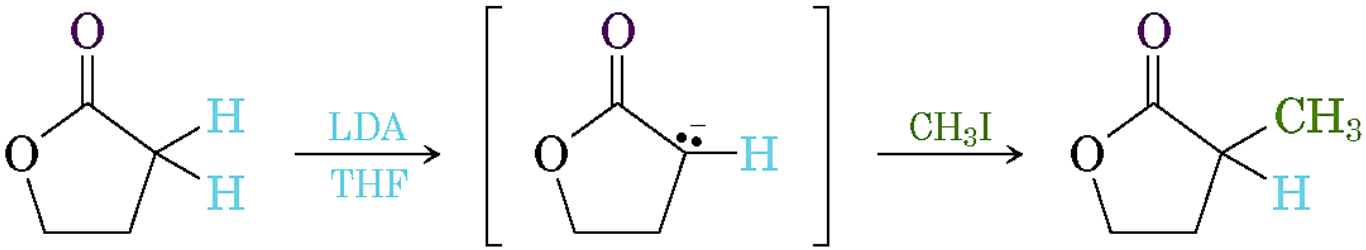


(β)



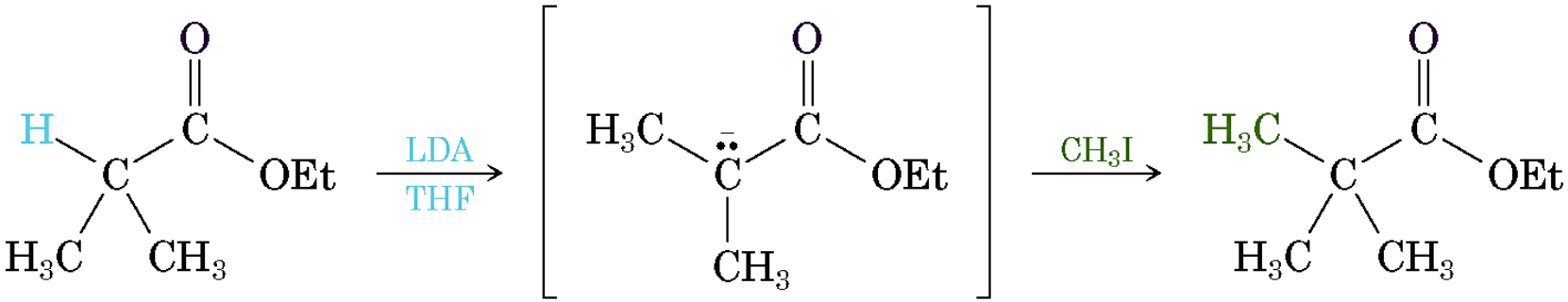
Απευθείας αλκυλίωση

Λακτόνη



Βουτυρολακτόνη **2-Μεθυλοβουτυρολακτόνη (88%)**

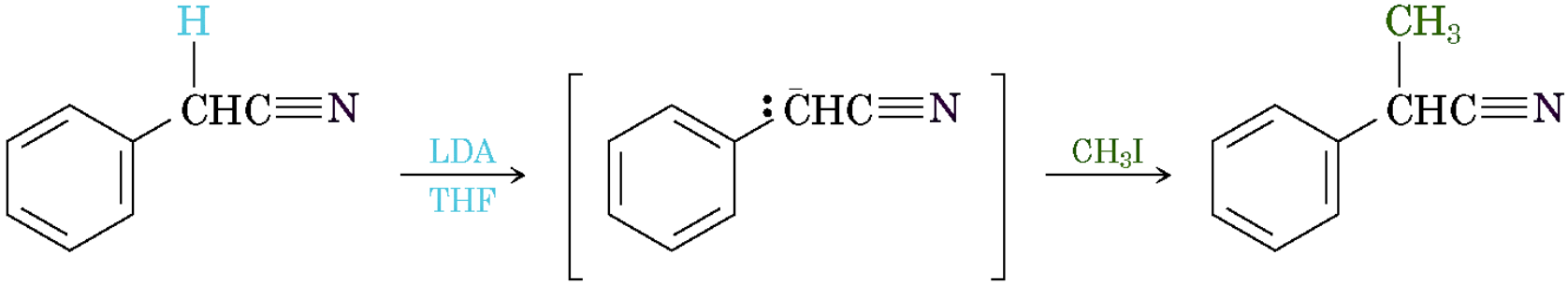
Εστέρας



2-Μεθυλοπροπανοϊκό αιθύλιο

2,2-Διμεθυλοπροπανοϊκό αιθύλιο (87%)

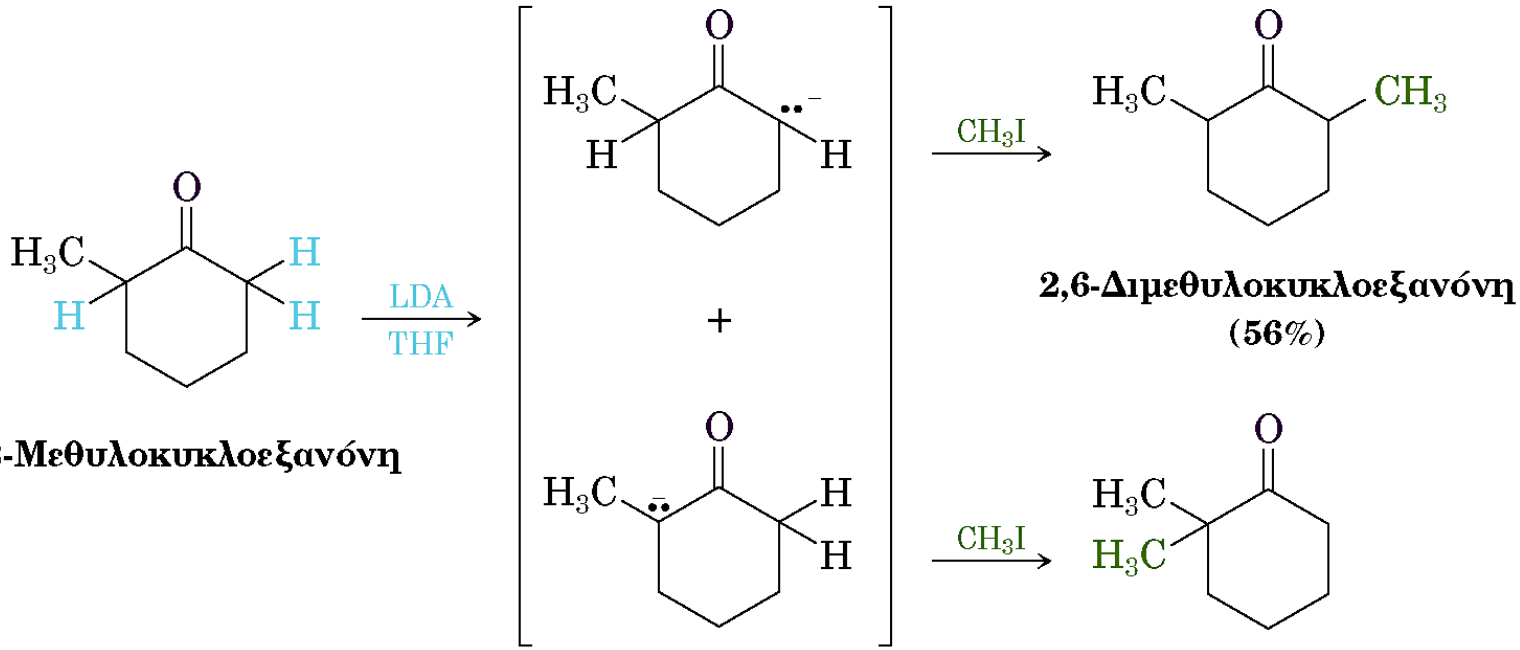
Νιτρίλιο



Φαινυλοακετονιτρίλιο

2-Φαινυλοπροπανονιτρίλιο (71%)

Κετόνη



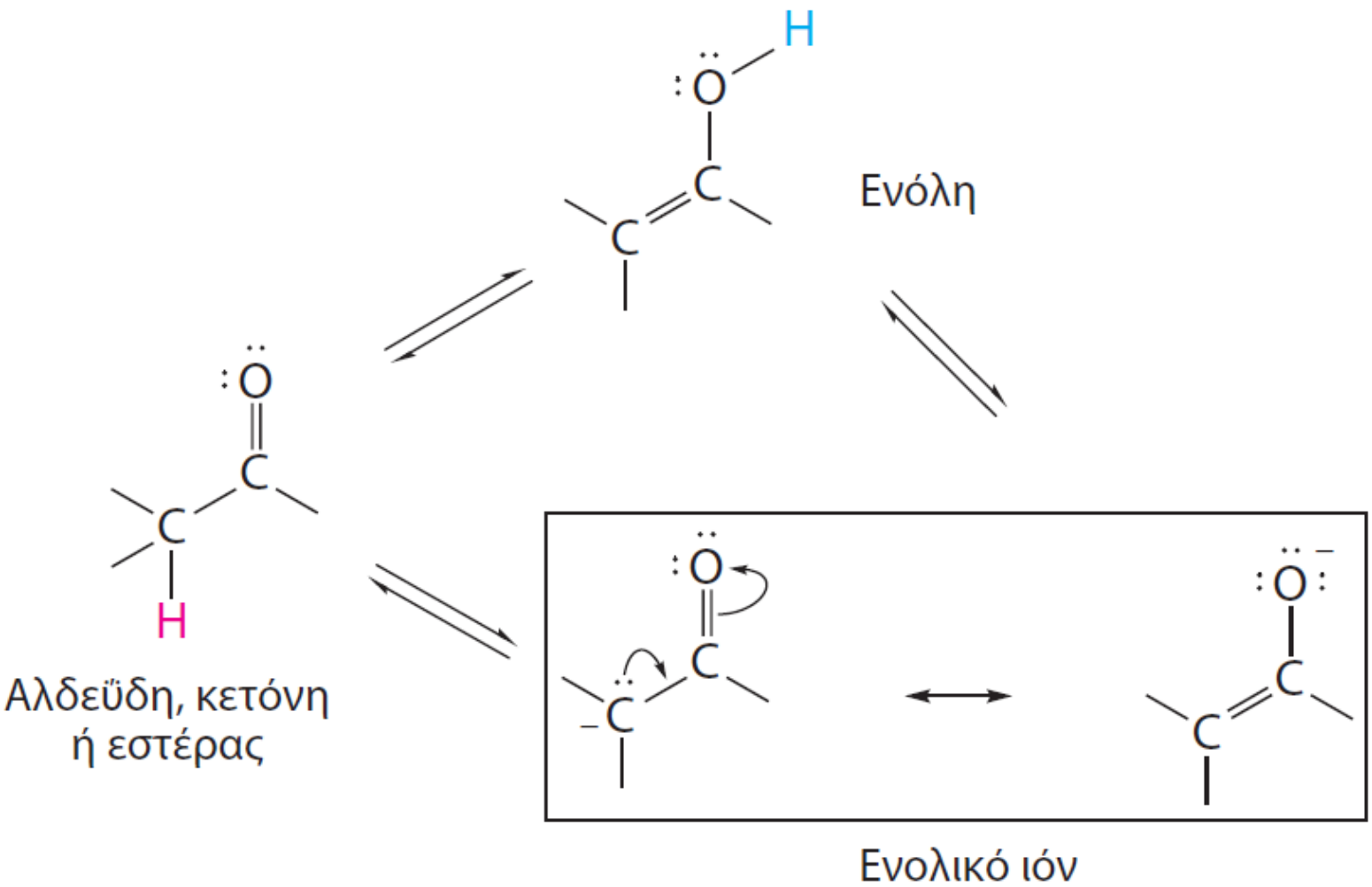
2-Μεθυλοκυκλοεξανόνη

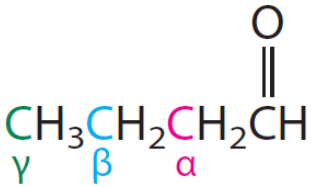
2,6-Διμεθυλοκυκλοεξανόνη
(56%)

2,2-Διμεθυλοκυκλοεξανόνη
(6%)

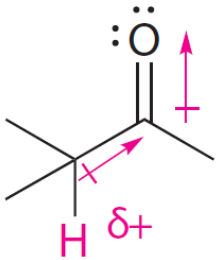
ΚΕΦ.22. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ α-ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΟΥ

Επανάληψη

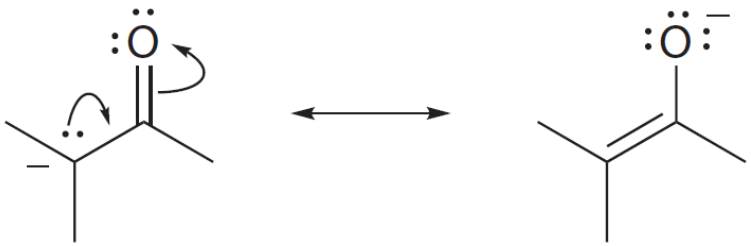

Ενόλη
Αλδεΰδη, κετόνη
ή εστέρας
Ενολικό ιόν



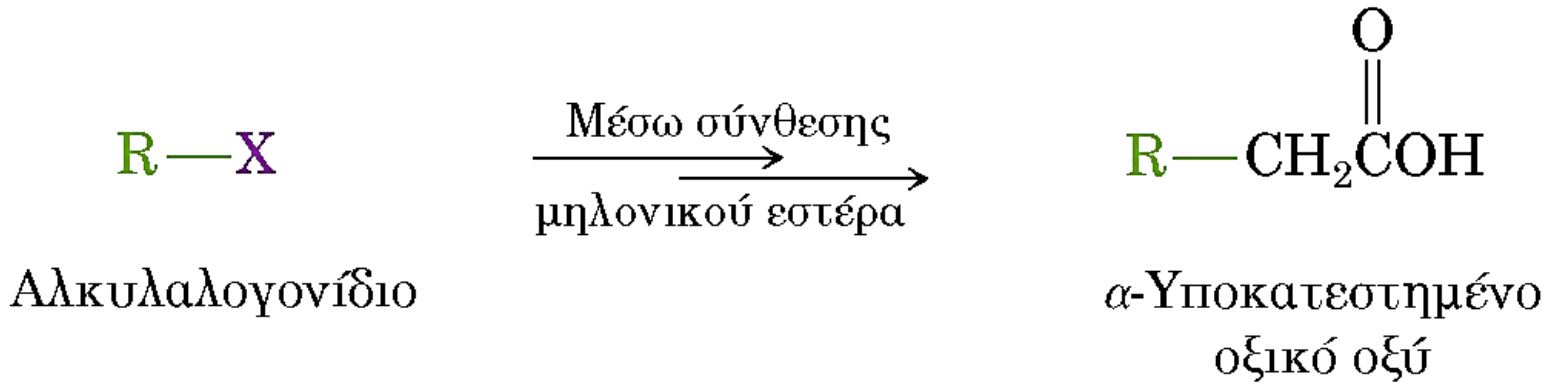
Ο άνθρακας του καρβονυλίου είναι το άτομο αναφοράς· κανένα ελληνικό γράμμα δεν τίθεται σε αυτό.

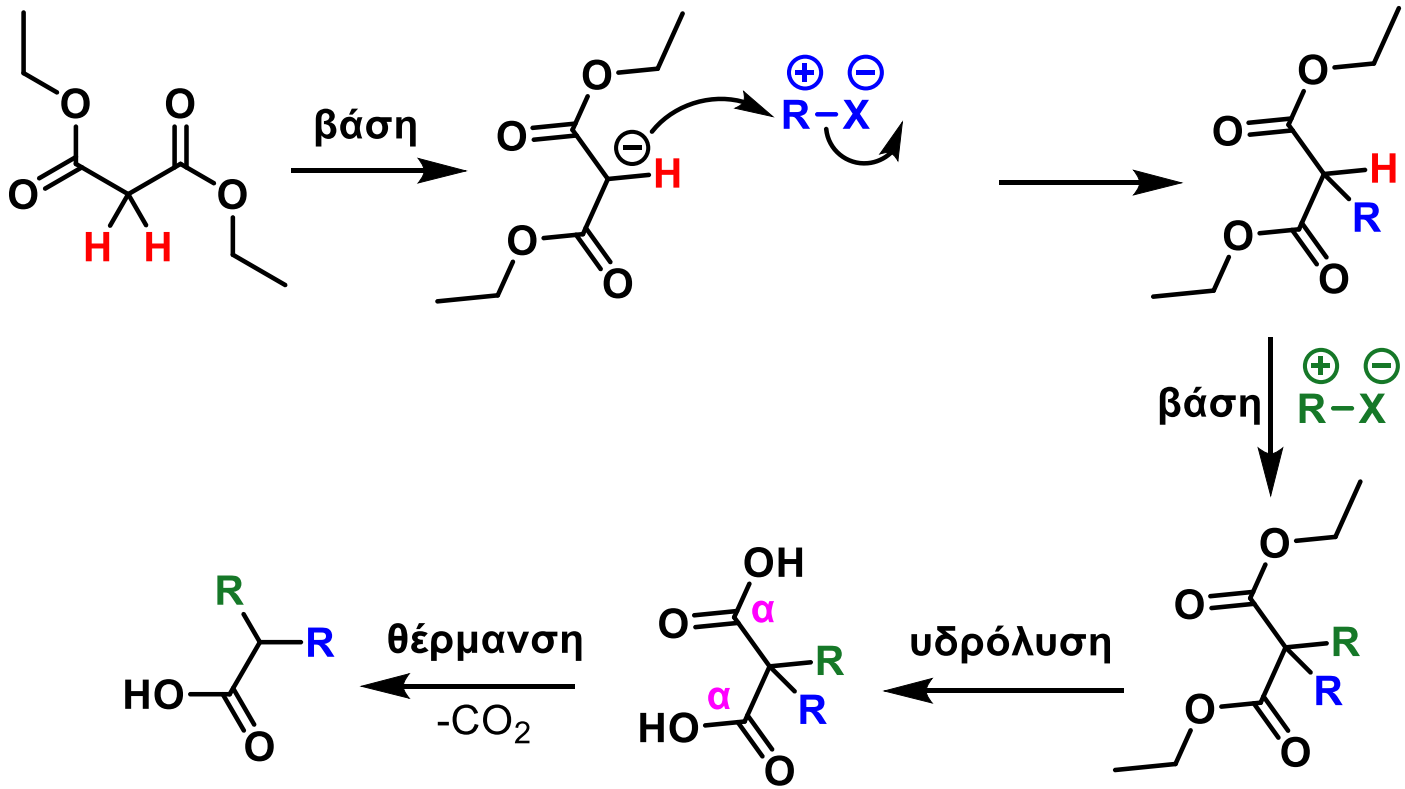


Το επαγωγικό φαινόμενο αυξάνει τον θετικό χαρακτήρα του α υδρογόνου

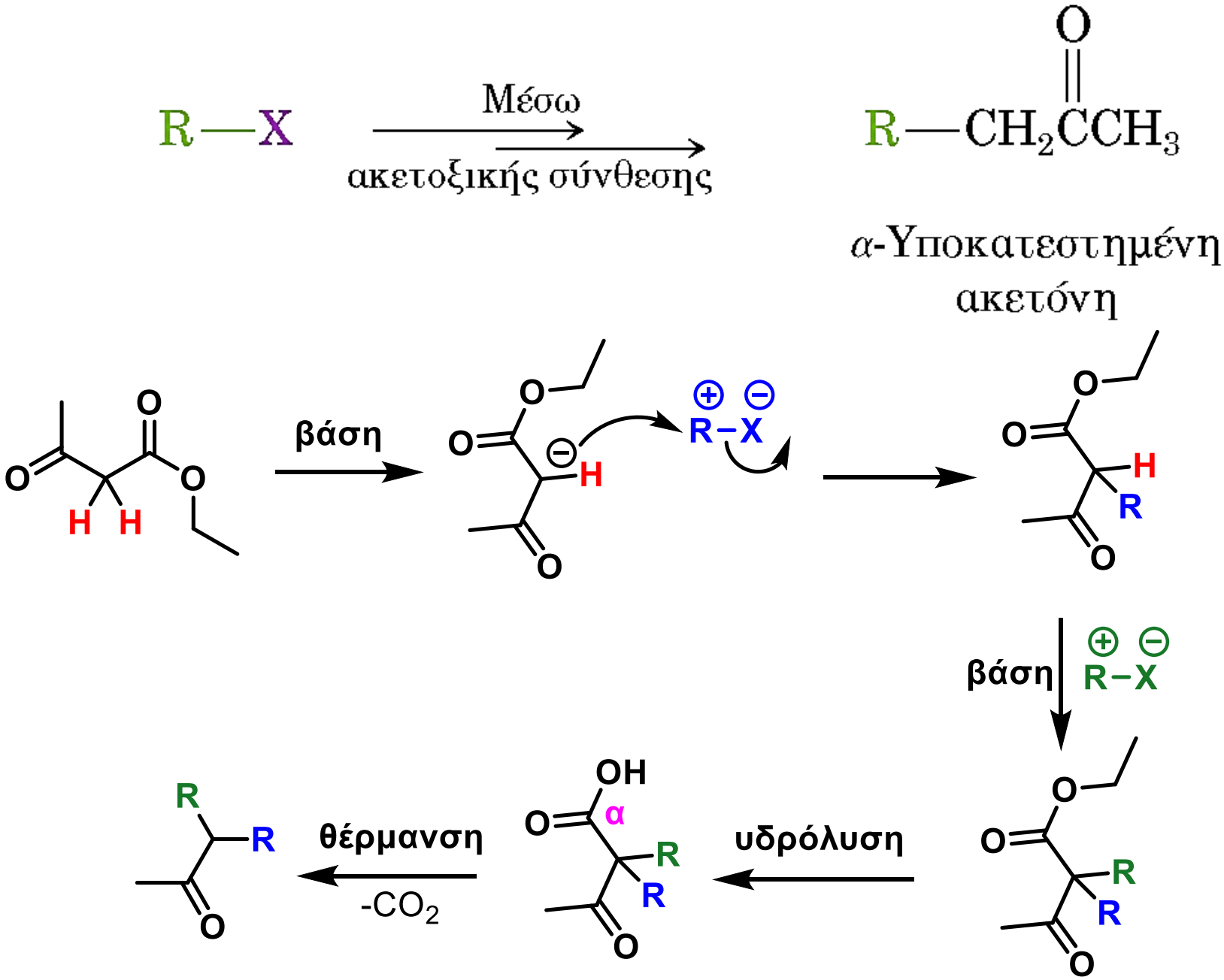


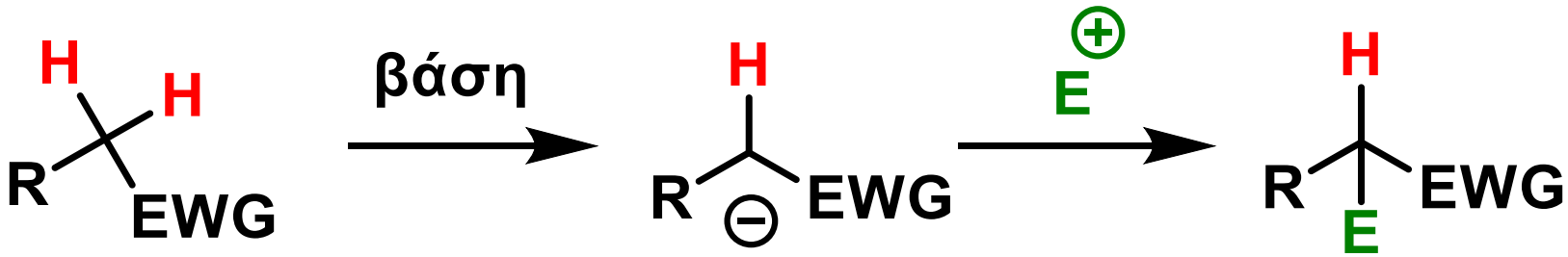
Ο απεντοπισμός των ηλεκτρονίων σταθεροποιεί το ενολικό ιόν

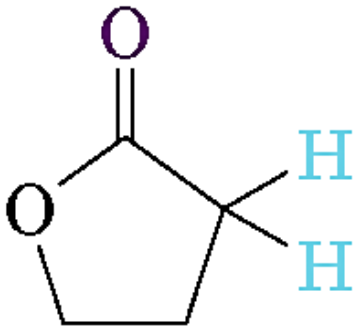

R—X
Μέσω σύνθεσης
μηλονικού εστέρα
R—CH2COH
Αλκυλαλογονίδιο
α-Υποκατεστημένο
οξικό οξύ

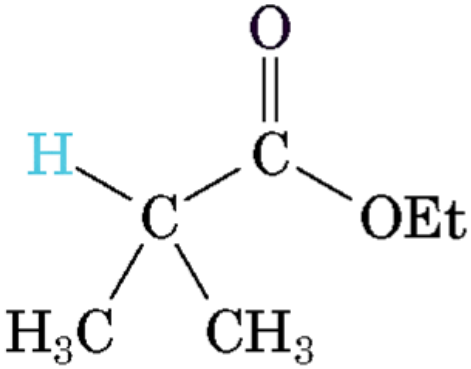

βάση
R–X
βάση
R–X
υδρόλυση
θέρμανση
-CO2

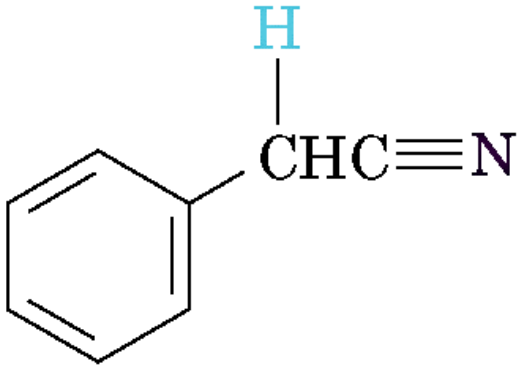
+2C

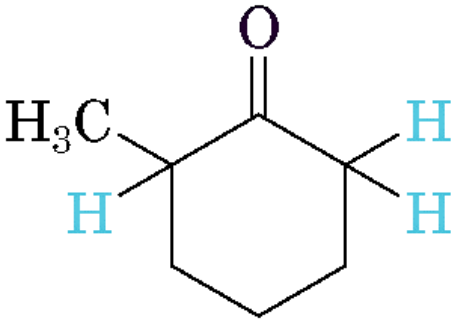

R—X
Μέσω
ακετοξικής σύνθεσης
R—CH2CCH3
α-Υποκατεστημένη ακετόνη
βάση
R–X
βάση
R–X
υδρόλυση
θέρμανση
-CO2
+3C


H
H
R
EWG
βάση
H
R
EWG
E
H
R
EWG
E


O
O
H
H

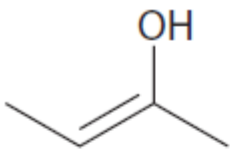

O
H
C
C
OEt
H3C
CH3


H
CHC≡N


O
H3C
H
H
H
H

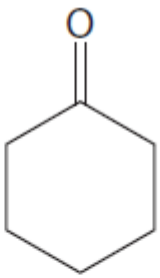
22-20 Για κάθε μία από τις παρακάτω αντιδράσεις σχεδιάστε το αντίστοιχο ταυτομερές στην ισορροπία κετόνης/ενόλης, καθώς και τον μηχανισμό ταυτομερείωσης.

(α)



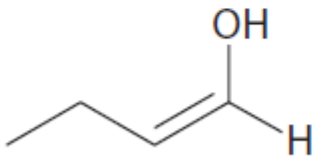
$\xrightarrow[H_2O]{\text{Καταλύτης } H_3O^+}$;

(β)



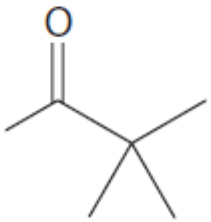
$\xrightarrow[H_2O]{\text{Καταλύτης } H_3O^+}$;

(γ)



$\xrightarrow[H_2O]{\text{Καταλύτης } OH^-}$;

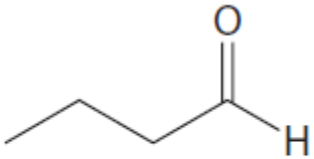
(δ)



$\xrightarrow[H_2O]{\text{Καταλύτης } OH^-}$;

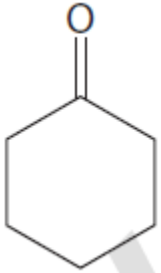
22-21 Προβλέψτε το προϊόν ή τα προϊόντα και γράψτε τον μηχανισμό για κάθε μία από τις παρακάτω αντιδράσεις.

(α)



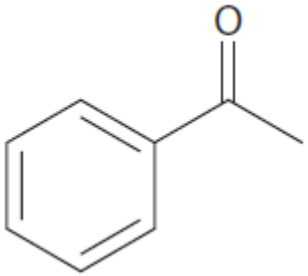
$\xrightarrow[CH_3CO_2H]{Br_2}$;

(β)



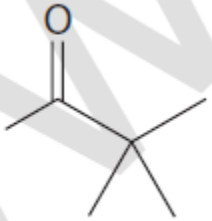
$\xrightarrow[CH_3CO_2H]{Cl_2}$;

(γ)



$\xrightarrow[CH_3CO_2H]{I_2}$;

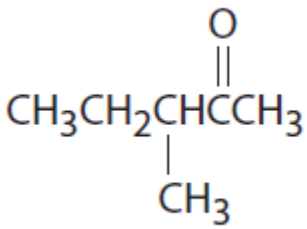
(δ)



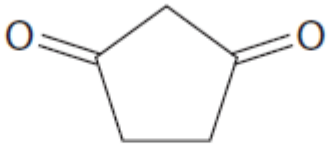
$\xrightarrow[CH_3CO_2H]{Br_2}$;

22-37 Αναγνωρίστε όλα τα όξινα υδρογόνα (p*K*a < 25) των παρακάτω ενώσεων:

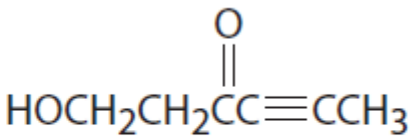
(α)



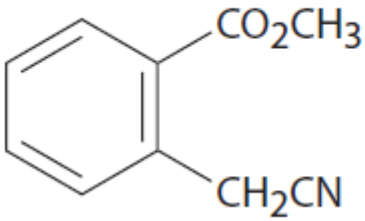
(β)



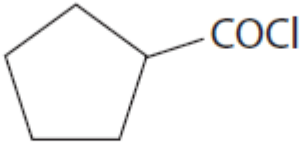
(γ)



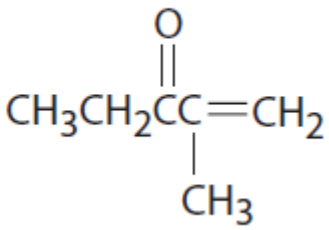
(δ)



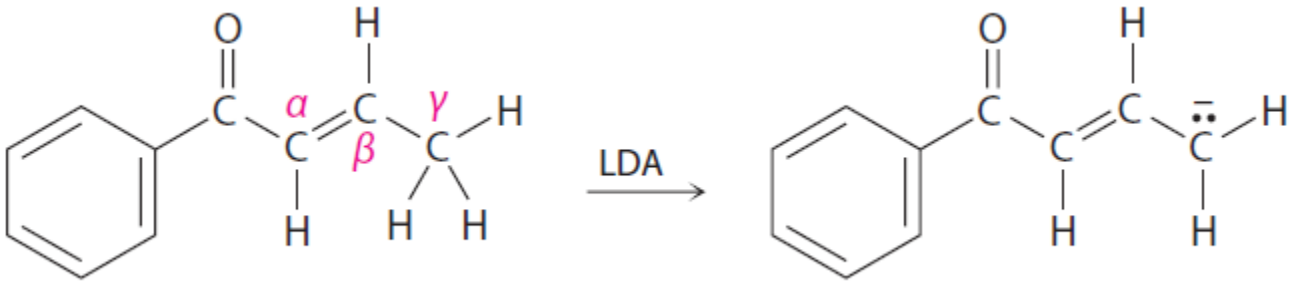
(ε)



(στ)

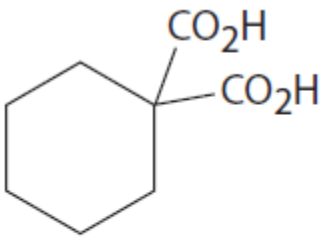


22-40 Κατά την κατεργασία της παρακάτω α,β-ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης με βάση σχηματίζεται ένα ανιόν με απόσπαση ενός H^+ από τον γ-άνθρακα. Γιατί τα υδρογόνα του γ-άνθρακα είναι όξινα;



22-42* Προβλέψτε το προϊόν ή τα προϊόντα των παρακάτω αντιδράσεων:

(α)



$\xrightarrow{\text{Θερμότητα}}$;

(β)

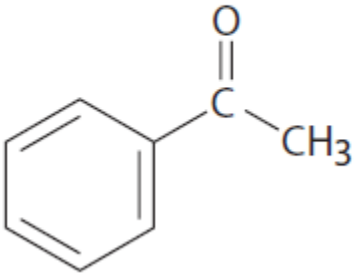
$\xrightarrow[\text{2. } CH_3I]{\text{1. } Na^+\ {}^-OEt}$;

(γ)

$CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}OH$

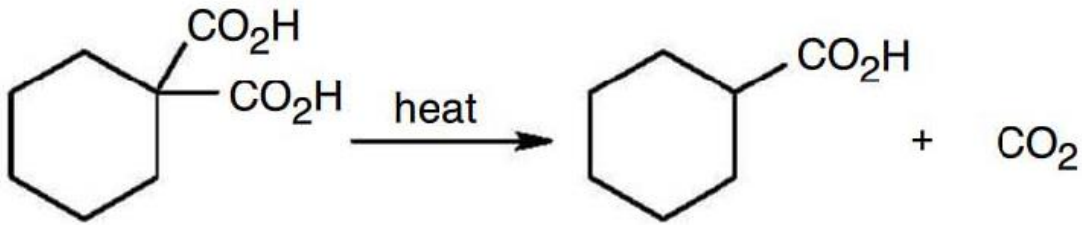
$\xrightarrow{Br_2,\ PBr_3}$; $\xrightarrow{H_2O}$;

(δ)

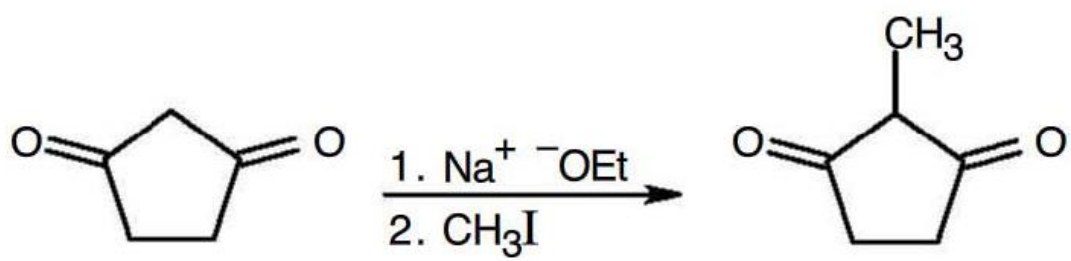


$\xrightarrow[I_2]{NaOH,\ H_2O}$;

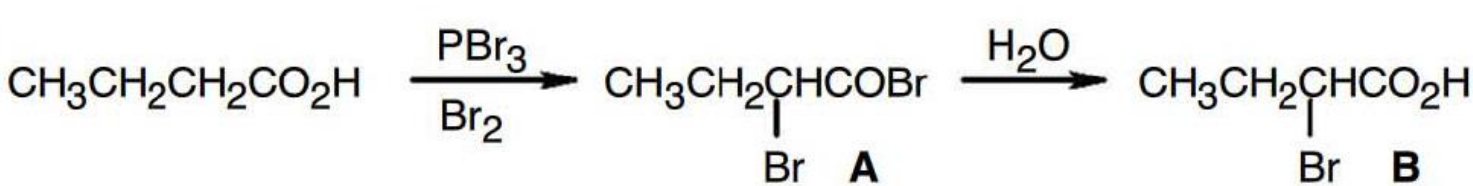
(a)


CO2H
CO2H
heat
CO2H
+ CO2

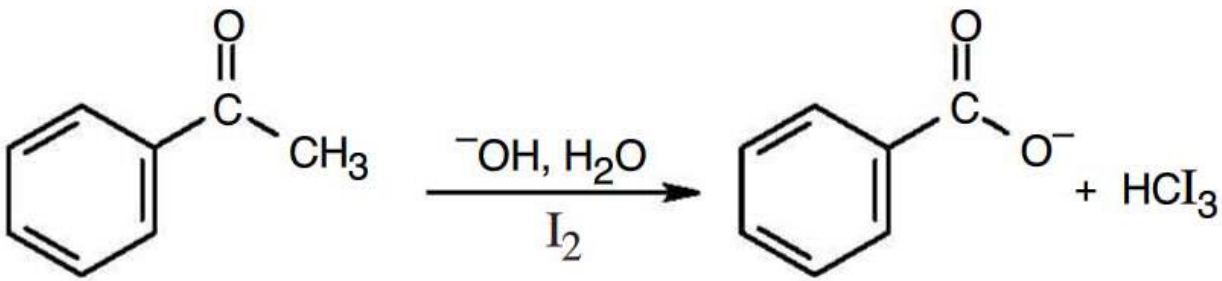
(b)


O
O
1. Na+ −OEt
2. CH3I
CH3
O
O

(c)

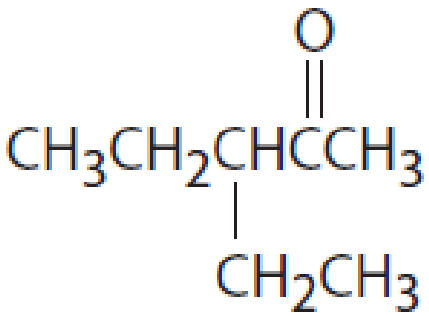

CH3CH2CH2CO2H
PBr3
Br2
CH3CH2CHCOBr
Br A
H2O
CH3CH2CHCO2H
Br B

(d)

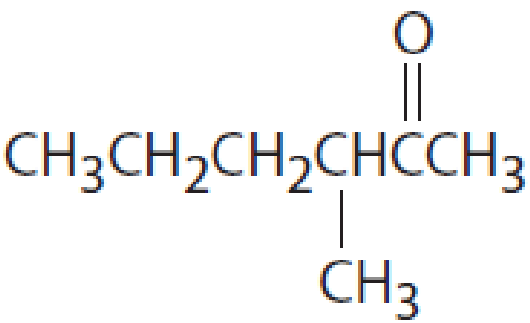

O
C
CH3
−OH, H2O
I2
O
C
O−
+ HCI3

22-45* Πώς θα παρασκευάσετε τις ακόλουθες κετόνες χρησιμοποιώντας την ακετοξική σύνθεση;

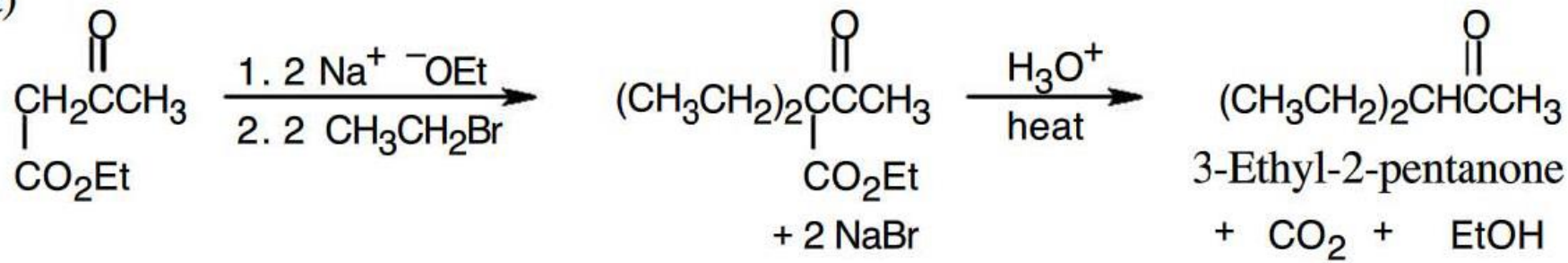
(α)



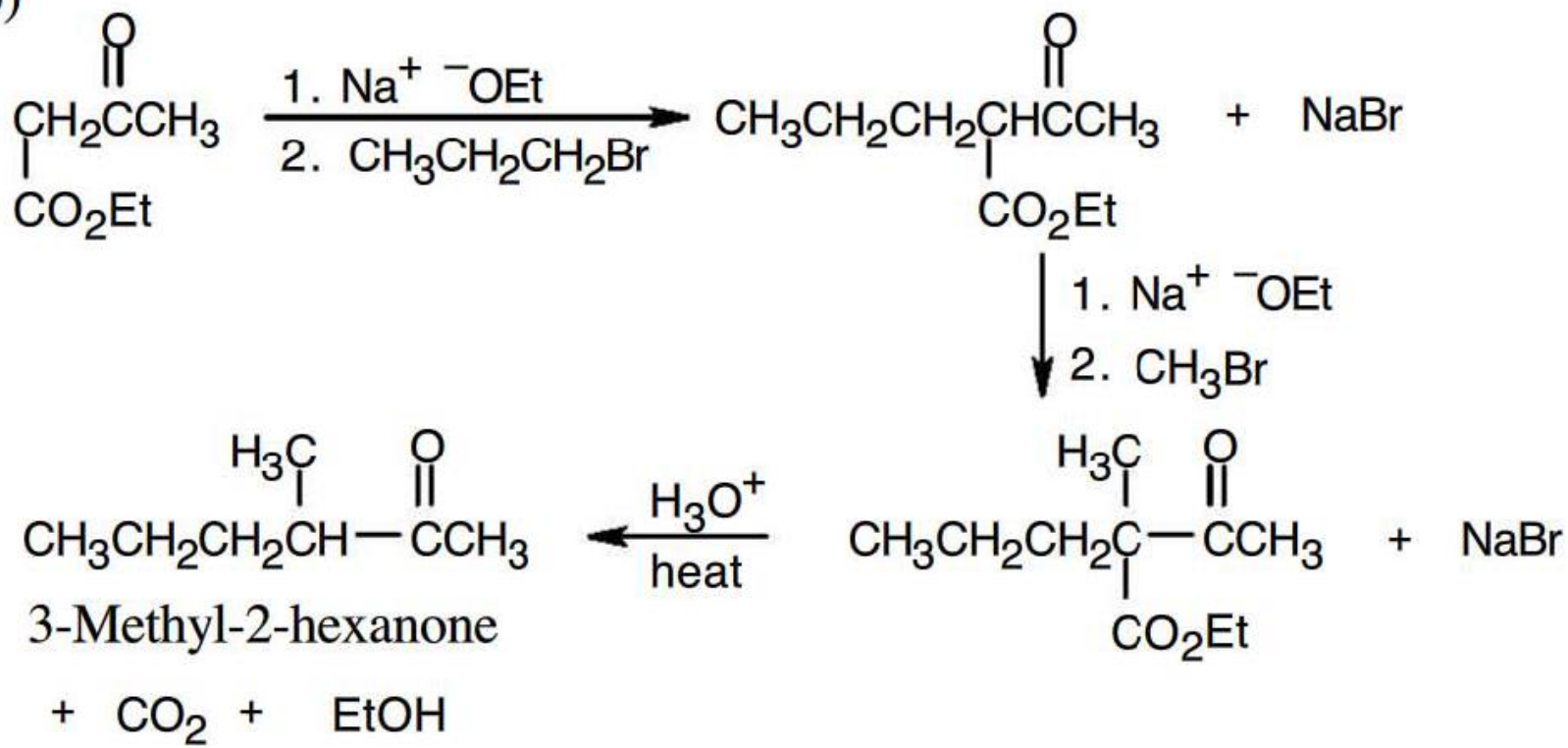
(β)



(a)

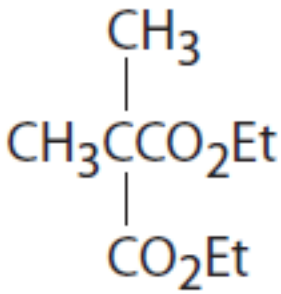

1. 2 Na+ −OEt
2. 2 CH3CH2Br
H3O+
heat
3-Ethyl-2-pentanone
+ 2 NaBr
+ CO2 + EtOH

(b)

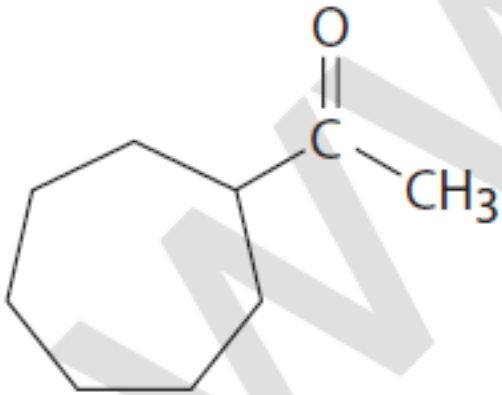

1. Na+ −OEt
2. CH3CH2CH2Br
+ NaBr
1. Na+ −OEt
2. CH3Br
H3O+
heat
3-Methyl-2-hexanone
+ NaBr
+ CO2 + EtOH

22-46* Πώς θα παρασκευάσετε τις παρακάτω ενώσεις χρησιμοποιώντας είτε την ακετοξική είτε τη μηλονική σύνθεση;

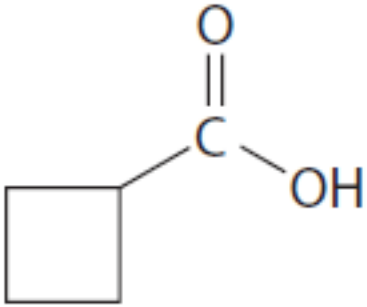
(α)



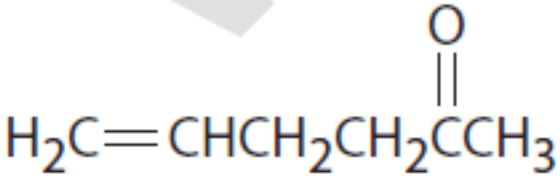
(β)



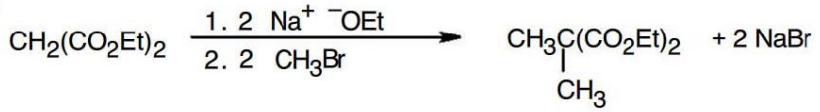
(γ)



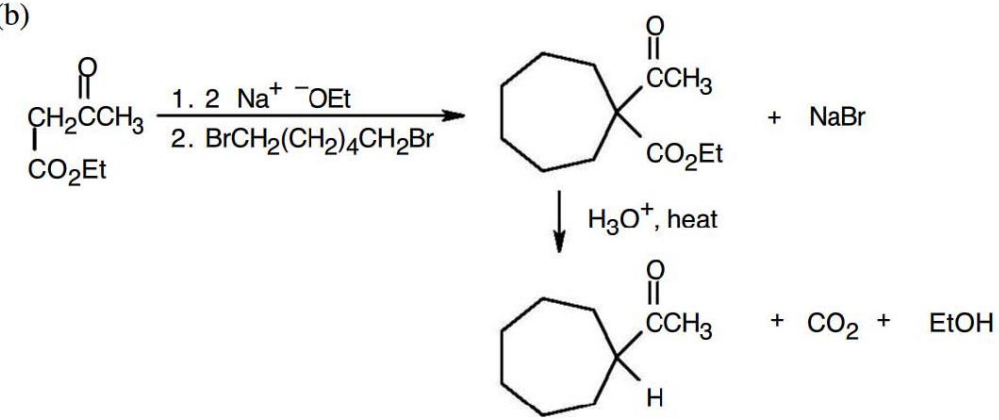
(δ)



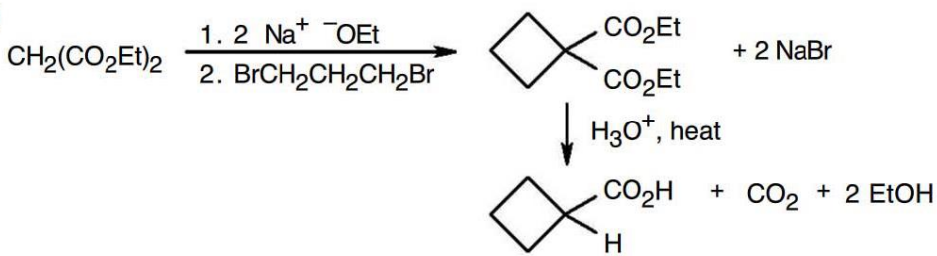
(a)


CH2(CO2Et)2
1. 2 Na+ −OEt
2. 2 CH3Br
CH3C(CO2Et)2
CH3
+ 2 NaBr

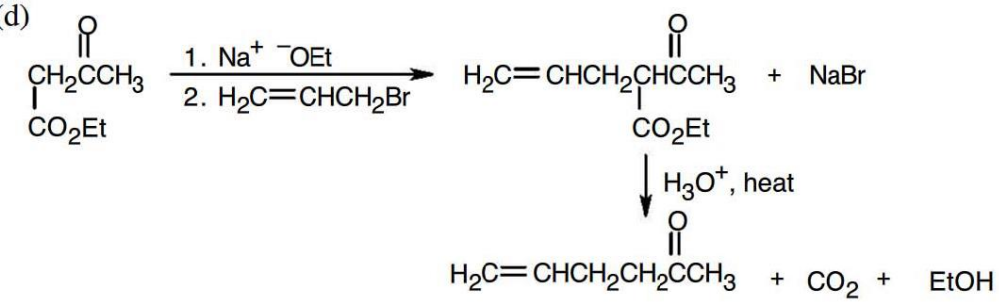
(b)


CH2CCH3
CO2Et
1. 2 Na+ −OEt
2. BrCH2(CH2)4CH2Br
CCH3
CO2Et
+ NaBr
H3O+, heat
CCH3
H
+ CO2 + EtOH

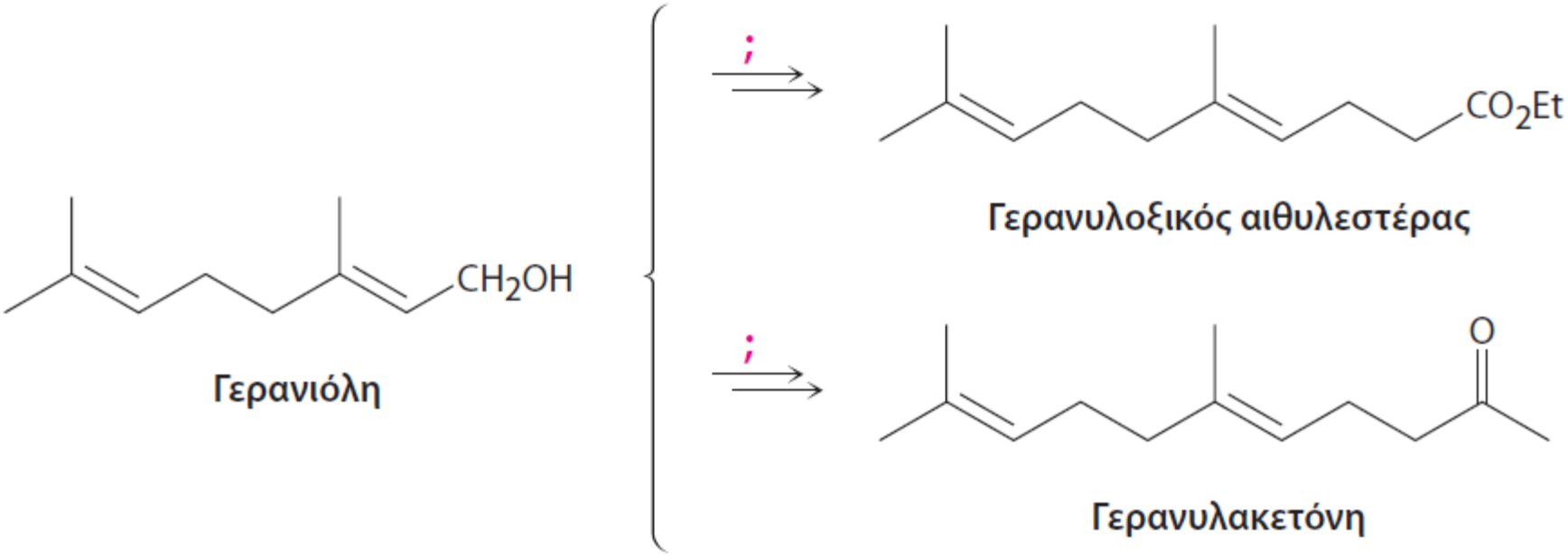
(c)


CH2(CO2Et)2
1. 2 Na+ −OEt
2. BrCH2CH2CH2Br
CO2Et
CO2Et
+ 2 NaBr
H3O+, heat
CO2H
H
+ CO2 + 2 EtOH

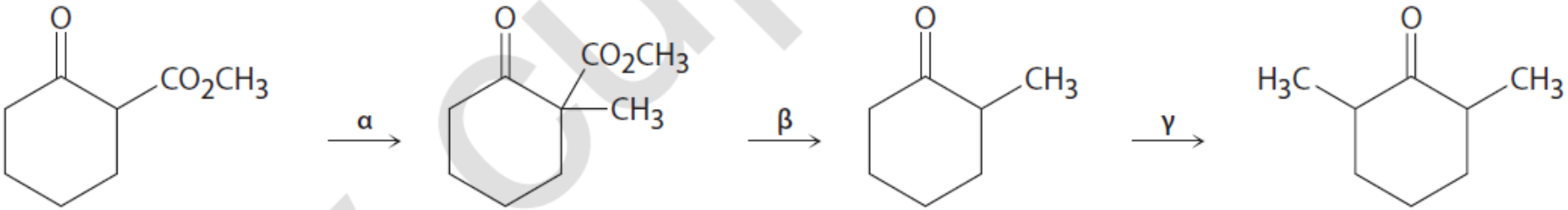
(d)


CH2CCH3
CO2Et
1. Na+ −OEt
2. H2C=CHCH2Br
H2C=CHCH2CHCCH3
CO2Et
+ NaBr
H3O+, heat
H2C=CHCH2CH2CCH3
+ CO2 + EtOH

22-48 Πώς θα μετατρέψετε τη γερανιόλη σε γερανυλοξικό αιθυλεστέρα και σε γερανυλακετόνη;

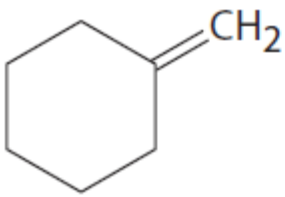


22-54 Συμπληρώστε τα αντιδραστήρια α-γ στο ακόλουθο σχήμα:

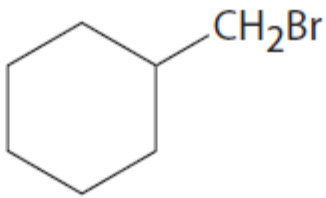


22-58 Πώς θα παρασκευάσετε τις παρακάτω ενώσεις από κυκλοεξανόνη; Είναι πιθανόν να χρειάζονται περισσότερα από ένα στάδια.

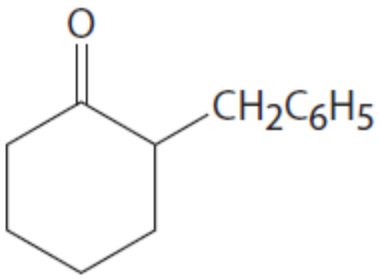
(α)



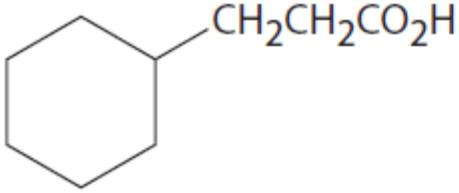
(β)



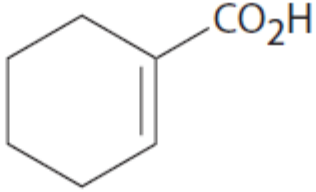
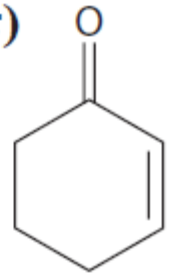
(γ)



(δ)



(ε)



(στ)