

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΦΟΙΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ

Δρ. ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΣ ΚΟΚΟΤΟΣ

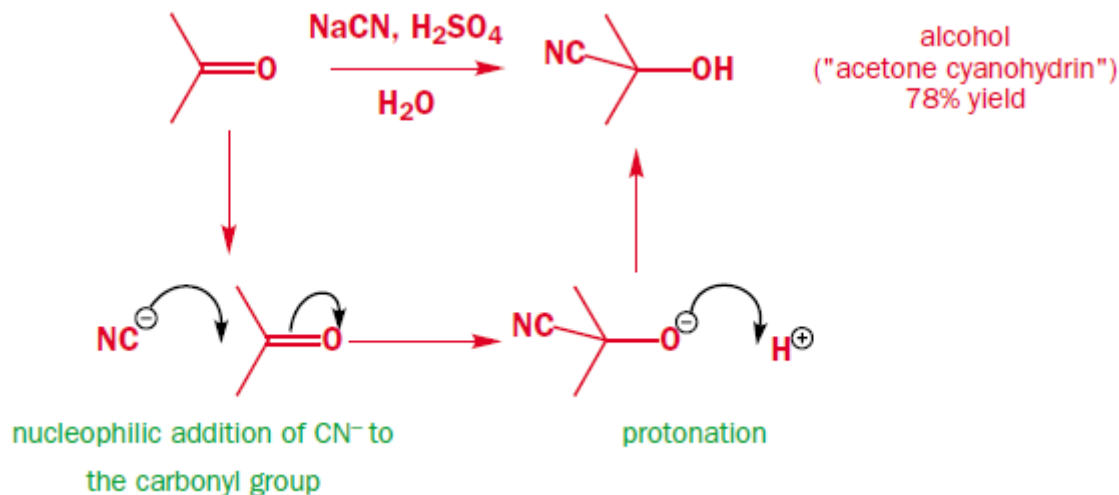
Email: ckokotos@chem.uoa.gr

ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Τα σχήματα προέρχονται από τα παρακάτω βιβλία και υπόκεινται στους περιορισμούς περί πνευματικών δικαιωμάτων:

1. Οργανική Χημεία I, Μετάφραση D. Klein, Utopia Publishing, ISBN-13: 978-618-5173-01-2, ΚΩΔΙΚΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΔΟΞΟ: 50657700
2. Οργανική Χημεία II, Μετάφραση D. Klein, Utopia Publishing, ISBN-13: 978-618-5173-02-9, ΚΩΔΙΚΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΔΟΞΟ: 50657702
3. Οργανική Χημεία, Μετάφραση Clayden-Greeves-Warren, Τόμος I, Utopia Publishing, ISBN-13: 978-618-5173-20-3, ΚΩΔΙΚΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΔΟΞΟ: 59380842
4. Οργανική Χημεία, Μετάφραση Clayden-Greeves-Warren, Τόμος II, Utopia Publishing, ISBN-13: 978-618-5173-21-0, ΚΩΔΙΚΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΔΟΞΟ: 59384178
5. Οργανική Χημεία, Μετάφραση John E. McMurry, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, ISBN 978-960-524-054-7, ΚΩΔΙΚΟΣ ΣΤΟΝ ΕΥΔΟΞΟ: 22689357

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

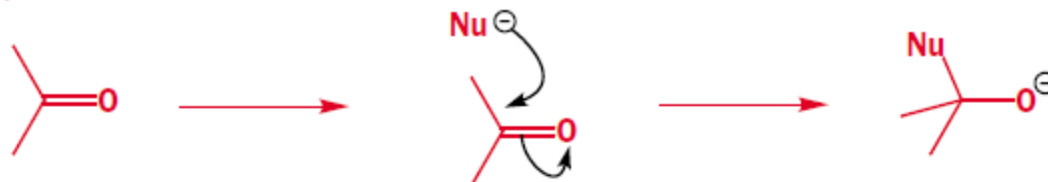


Η πυρηνόφιλη προσβολή σε καρβονυλικές ενώσεις γενικά ακολουθεί 2 βήματα:

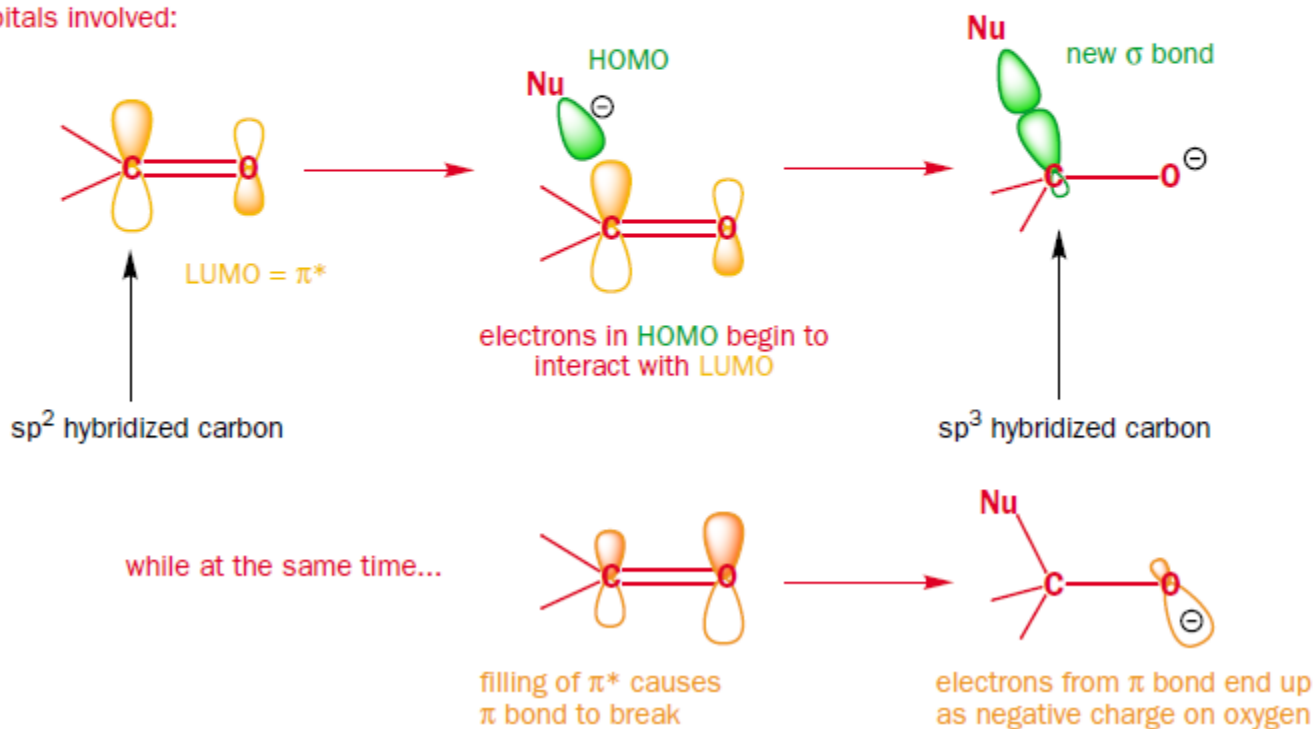
1. Πυρηνόφιλη προσβολή στο καρβονύλιο
2. Πρωτονίωση του ανιόντος που προέκυψε

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

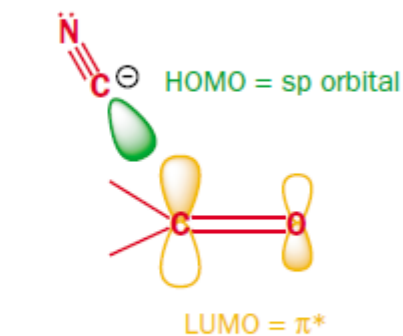
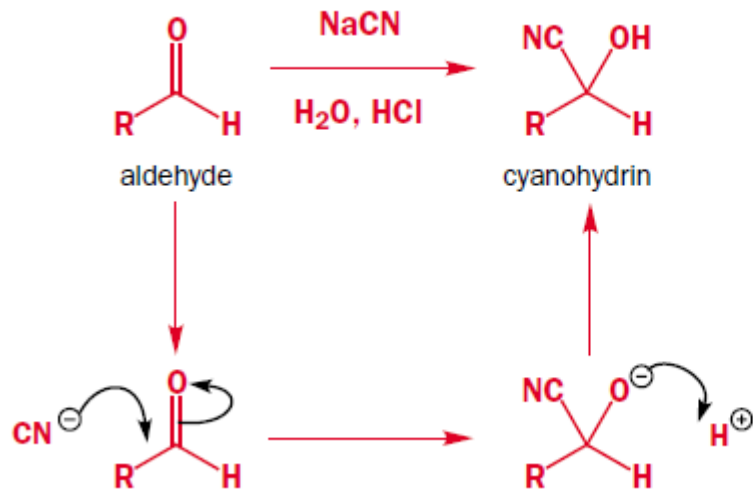
curly arrow representation:



orbitals involved:



ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ



orbitals involved in the addition of cyanide

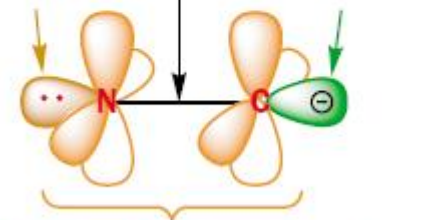
orbitals of the cyanide ion



C-N σ orbital (not shown)

sp orbital on N contains lone pair

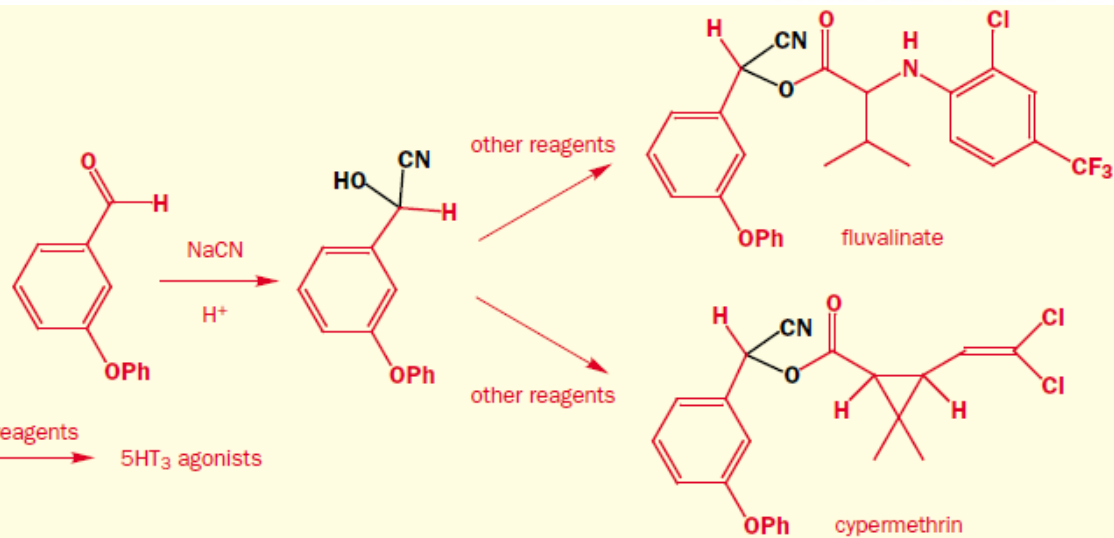
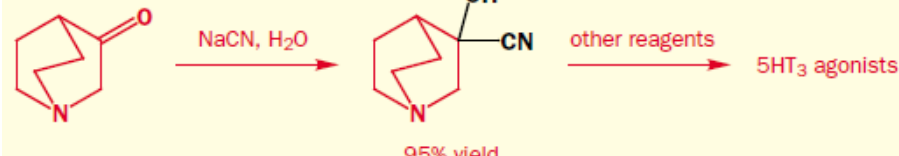
HOMO = sp orbital on C containing lone pair



two pairs of p orbitals make two orthogonal π bonds

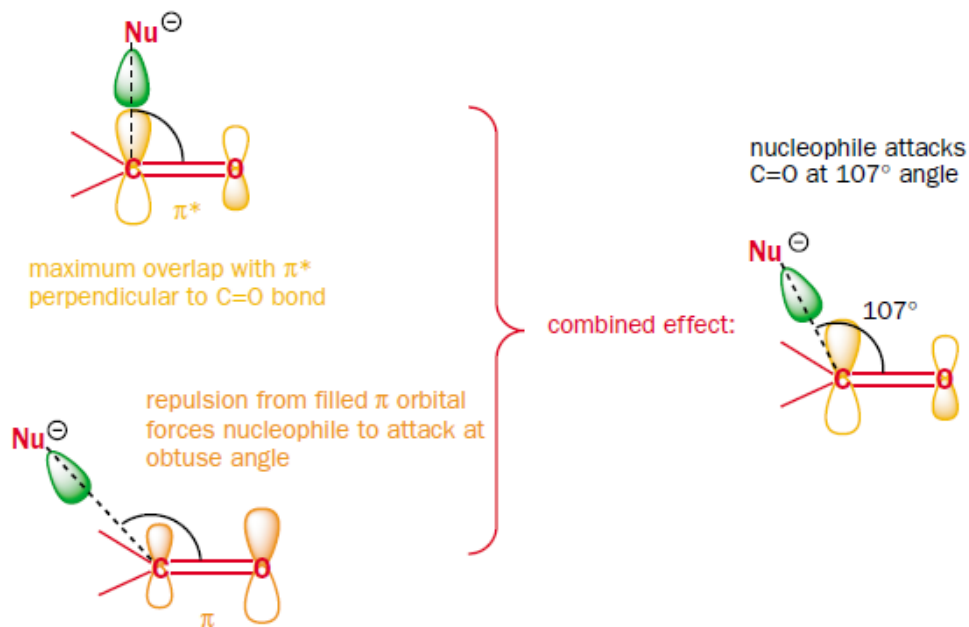
Cyanohydrins in synthesis

Cyanohydrins are important synthetic intermediates—for example, the cyanohydrin formed from this cyclic amino ketone forms the first step of a synthesis of some medicinal compounds known as 5HT₃ agonists, which were designed to reduce nausea in chemotherapy patients. Cyanohydrins are also components of many natural and industrial products, such as the insecticides cypermethrin (marketed as 'Ripcord', 'Barricade', and 'Imperator') and fluvalinate.



ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

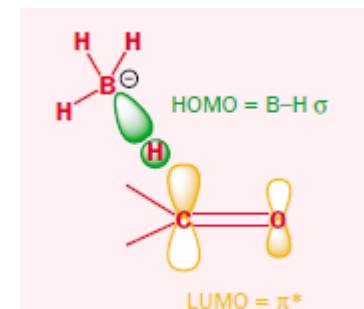
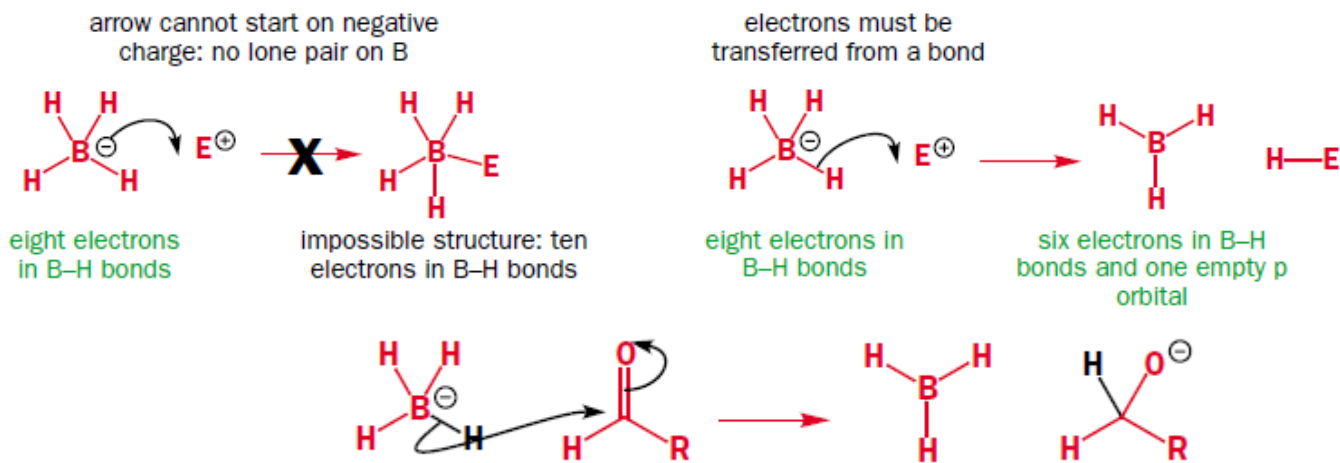
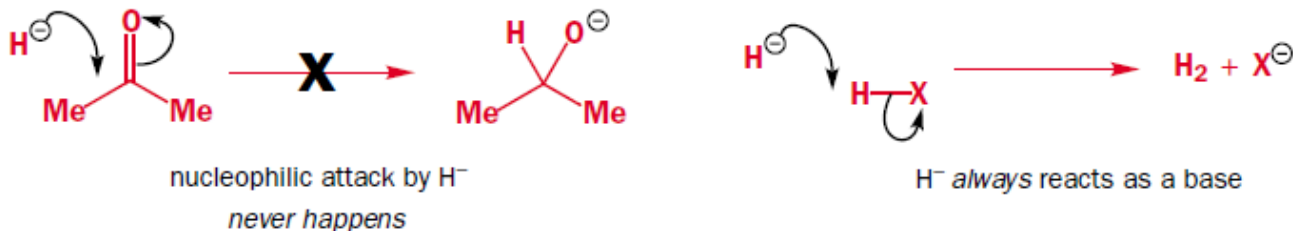
ΓΩΝΙΑ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗΣ ΠΡΟΣΒΟΛΗΣ ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ (ΓΩΝΙΑ BURGI-DUNITZ)



Τα πυρηνόφιλα πάντα κάνουν προσθήκη στον C του καρβονυλίου και υπό συγκεκριμένη γωνία. Η γωνία αυτή ονομάζεται γωνία Bürgi-Dunitz, από τους ερευνητές που το ανακάλυψαν με κρυσταλλογραφικές μελέτες. Στην ουσία, η γωνία εξαρτάται από 2 φαινόμενα: Τη γωνία που τα τροχιακά του πυρηνόφιλου (HOMO τροχιακό) και του καρβονυλίου (π^* τροχιακό) έχουν την maximum αλληλεπικάλυψη (90 μοίρες) και τη γωνία που τα ίδια τροχιακά έχουν την minimum άπωση λόγω της ηλεκτρονιακής τους πυκνότητας.

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ «ΥΔΡΙΔΙΟΥ» ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ

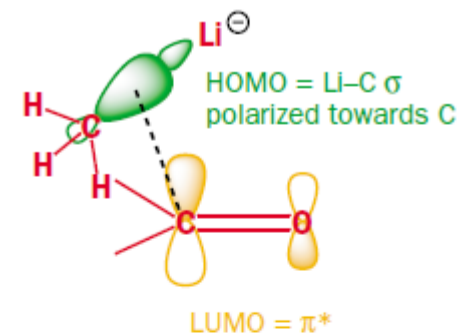
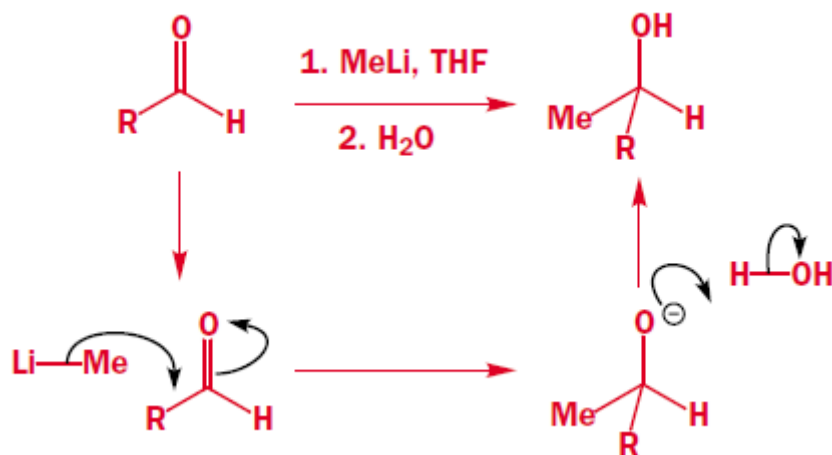


Η πυρηνόφιλη προσβολή υδριδίου σε καρβονυλικές ενώσεις δεν είναι γνωστή γιατί το 1s τροχιακό του υδριδίου είναι πολύ μικρό για να αλληλεπιδράσει με το π^* τροχιακό του καρβονυλίου. Έτσι, πάντα δρα ως βάση (αλληλεπίδραση με σ^* H-X).

Η αναγωγή καρβονυλικών ενώσεων είναι εφικτή με τη χρήση υδριδίων του βορίου. Το ανιόν του βορίου αντιδρά μέσω του σ δεσμού B-H και αντίδρα με ηλεκτρονιόφιλα. Έτσι, καθίσταται δυνατή η μεταφορά υδριδίου στην καρβονυλική ένωση με ταυτόχρονη αναγωγή αυτής.

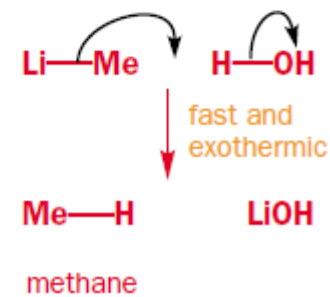
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΟΡΓΑΝΟΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ



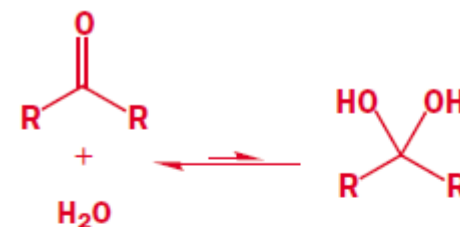
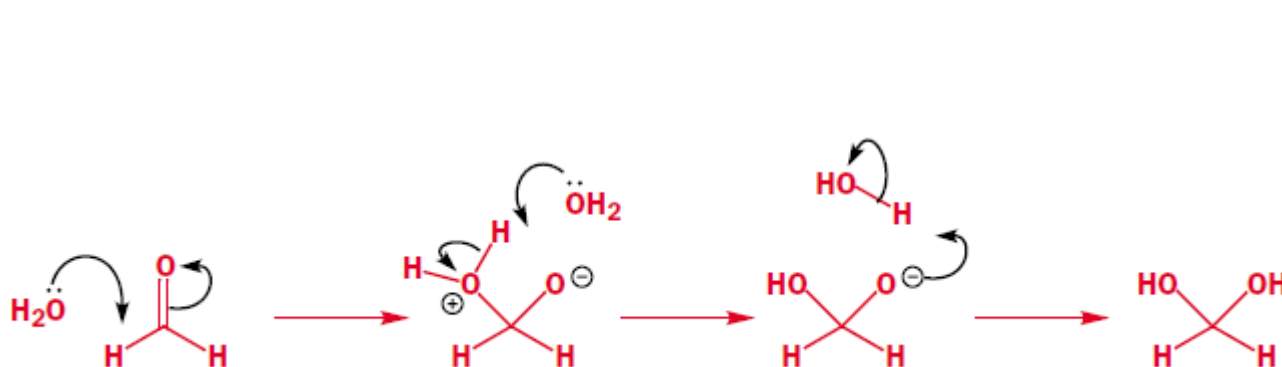
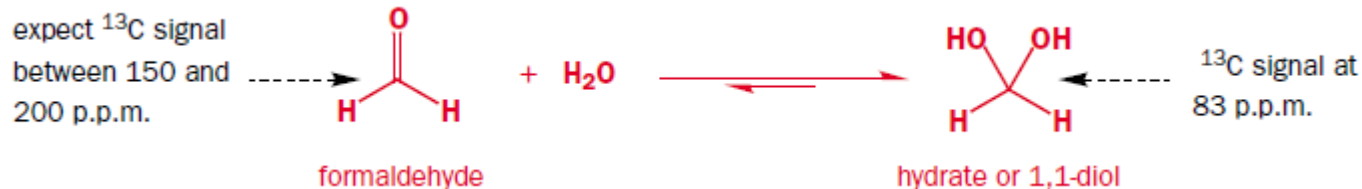
orbitals involved in the addition of methyl lithium

organometallics are destroyed by water

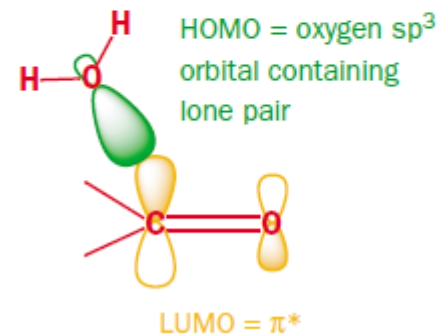


ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΝΕΡΟΥ ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ



significant concentrations of hydrate are generally formed only from aldehydes


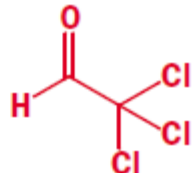
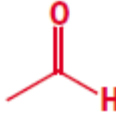
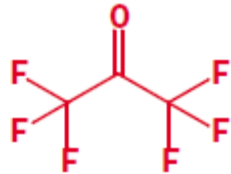
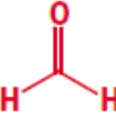


orbitals involved in the addition of water

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

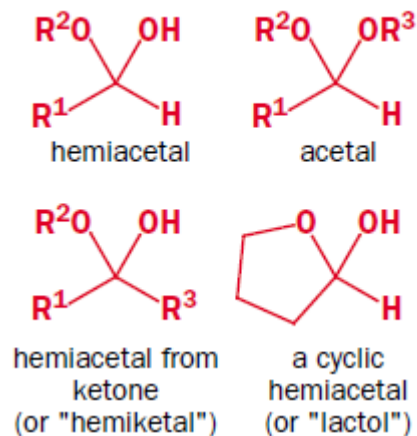
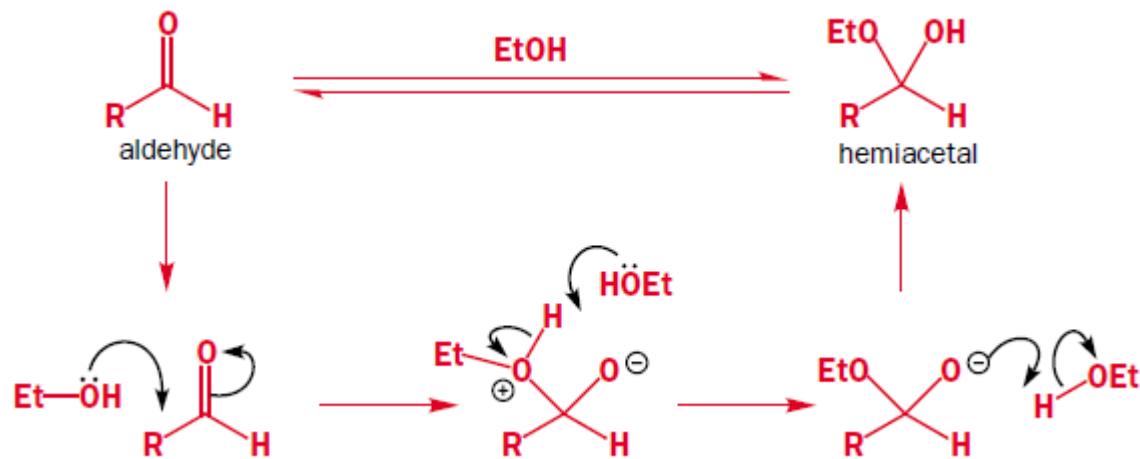
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΝΕΡΟΥ ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ



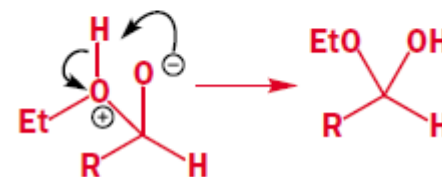
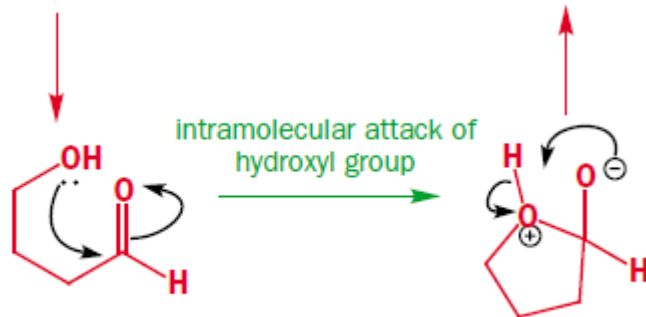
		equilibrium constant K			
acetone		0.001	chloral		2000
acetaldehyde		1.06	hexafluoroacetone		1 200 000
formaldehyde		2280			

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΛΚΟΟΛΩΝ ΣΕ ΑΛΔΕΥΔΕΣ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΕΣ

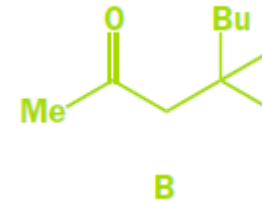
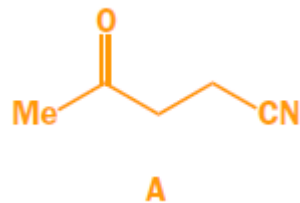
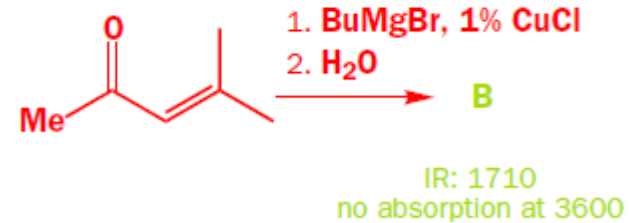
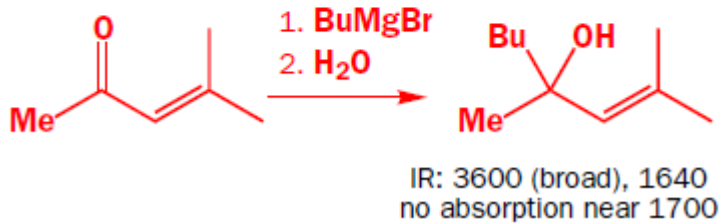
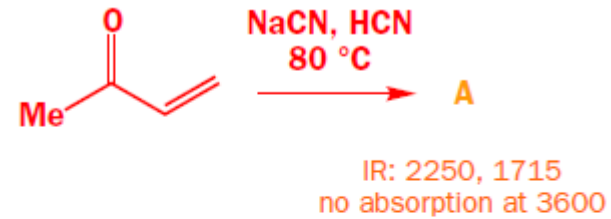
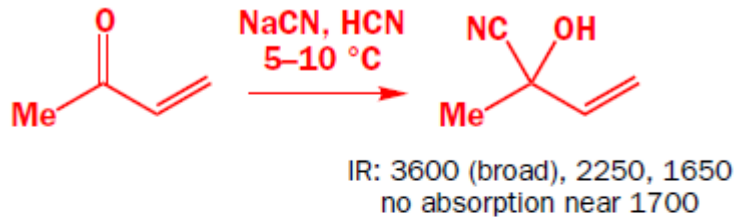


names for functional groups



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

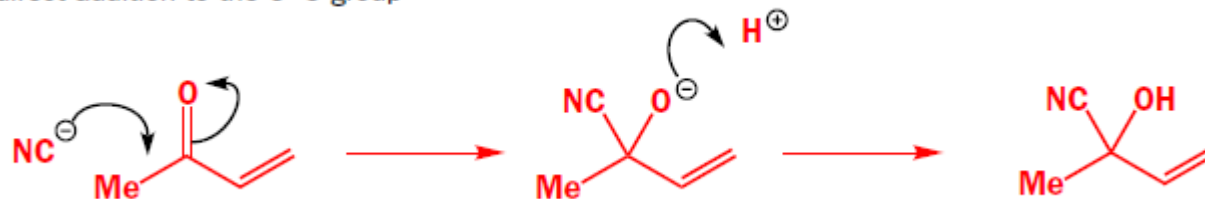
Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ



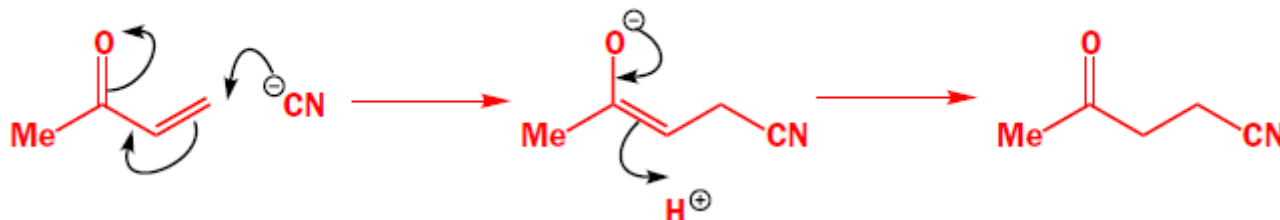
ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ

direct addition to the C=O group



conjugate addition to the C=C double bond

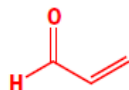


Η συζυγία μπορεί να αλλάξει την δραστηριότητα των καρβονυλικών ενώσεων. Και οι 2 μηχανισμοί ξεκινάνε με τη πυρηνόφιλη προσβολή και ακολουθεί πρωτονίωση. Στις συζυγείς προσθήκες η προσβολή πραγματοποιείται στο διπλό δεσμό δίπλα στο καρβονύλιο. ΠΡΟΣΟΧΗ: Δεν προσβάλουν διπλούς δεσμούς που δεν είναι δίπλα σε καρβονύλια. Αυτές οι ενώσεις ονομάζονται α,β-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις.

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

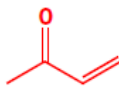
Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ

an α,β -unsaturated aldehyde
(an enal)



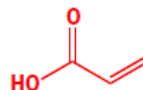
propenal
(trivial name = acrolein)

an α,β -unsaturated ketone
(an enone)



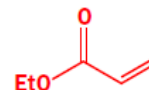
but-3-en-2-one
(trivial name = methyl vinyl ketone)

an α,β -unsaturated acid



propenoic acid
(trivial name = acrylic acid)

an α,β -unsaturated ester



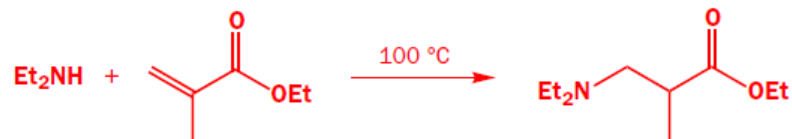
ethyl propenoate
(trivial name = ethyl acrylate)

types of nucleophile which
undergo conjugate addition

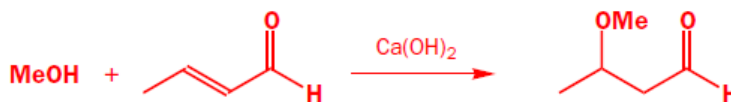
cyanide



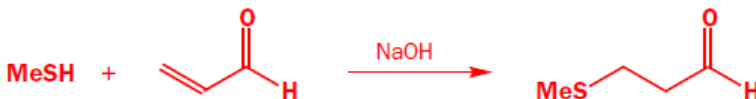
amines



alcohols



thiols



bromide

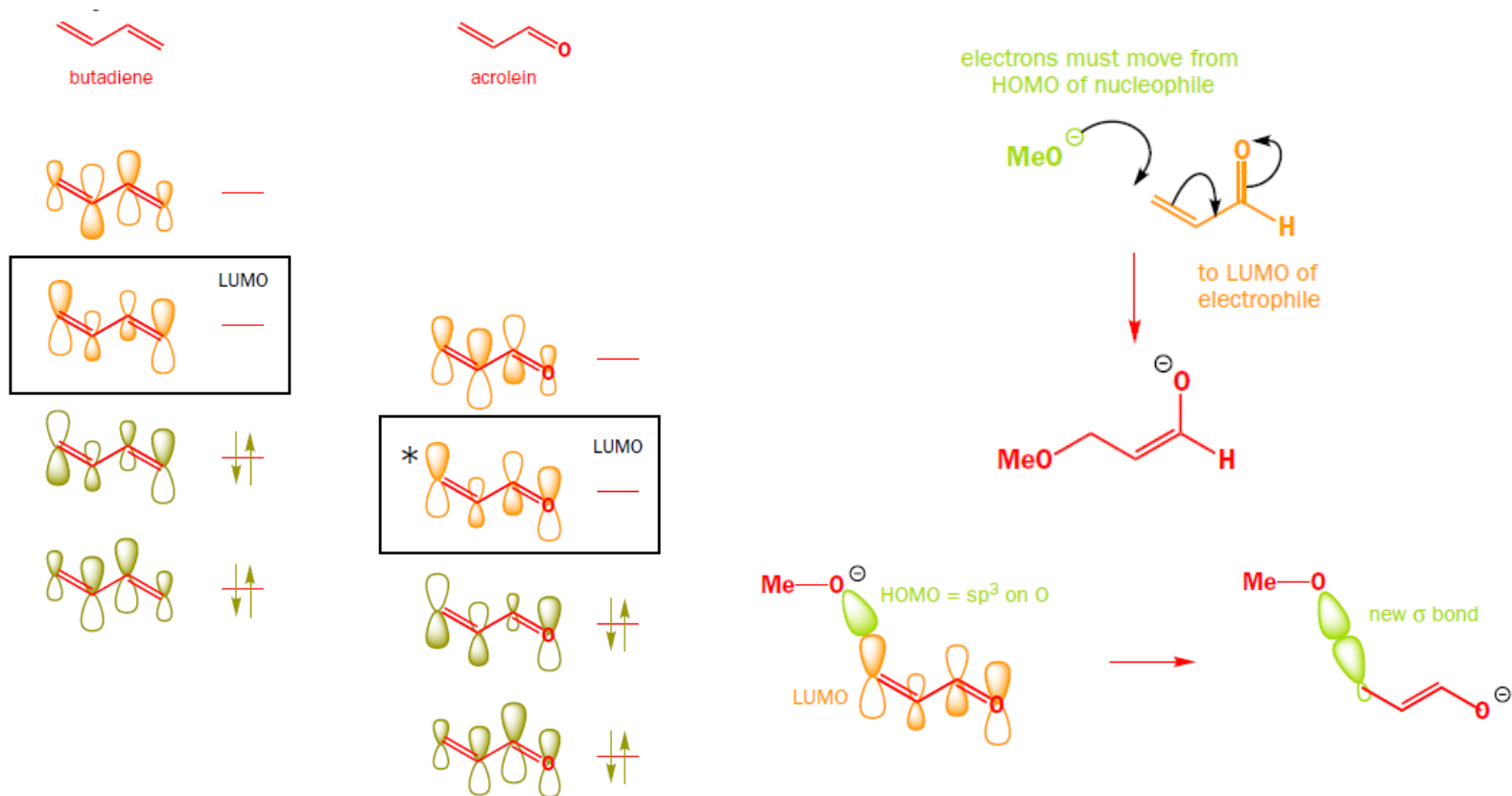


chloride



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

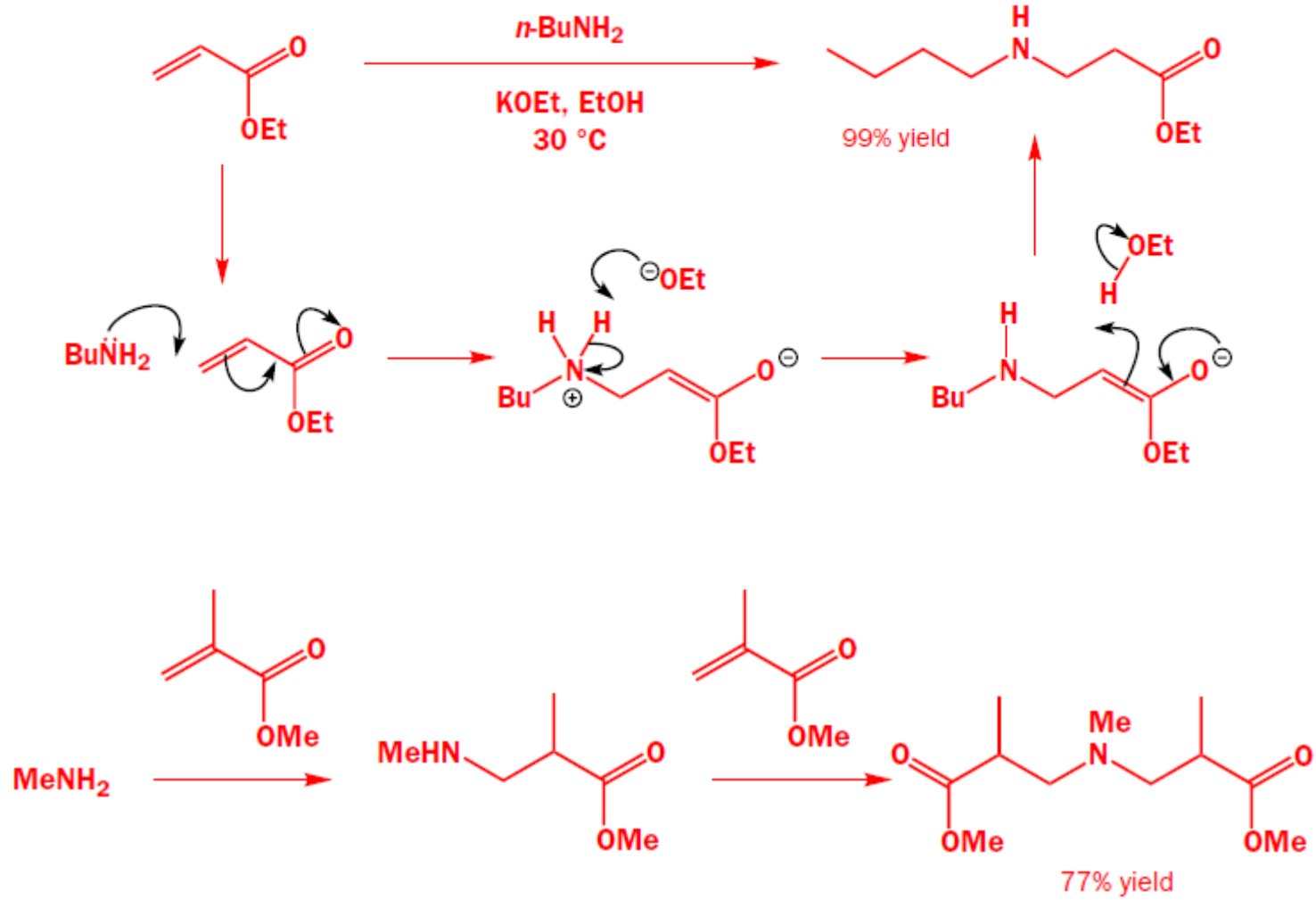
Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ



Η συζυγία προκαλεί πόλωση στο δίπλο δεσμό. Στην ουσία, υπάρχει αλληλεπίδραση των 4 p τροχιακών και έτσι προκαλείται μείωση την ενέργειας με ταυτόχρονη πόλωση των HOMO και LUMO τροχιακών της α,β -ακόρεστης καρβονυλικής ένωσης. Υπάρχει ξεκάθαρη προτίμηση για προσβολή πυρηνόφιλων στον β άνθρακα.

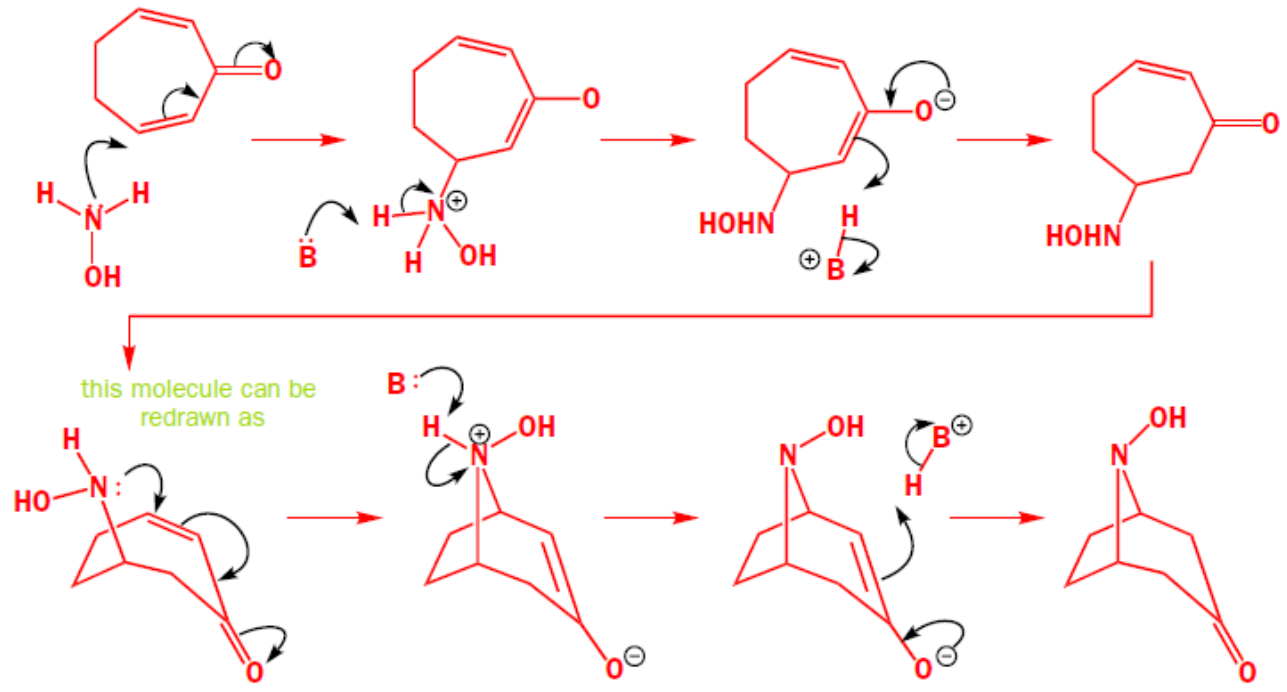
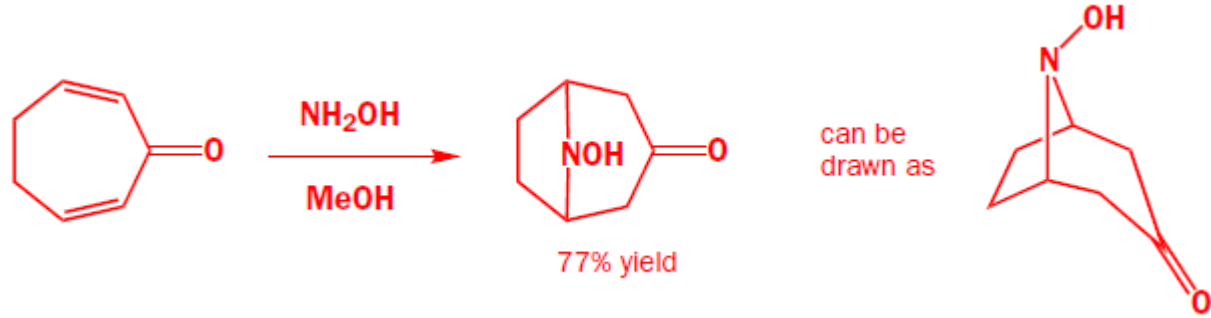
ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ



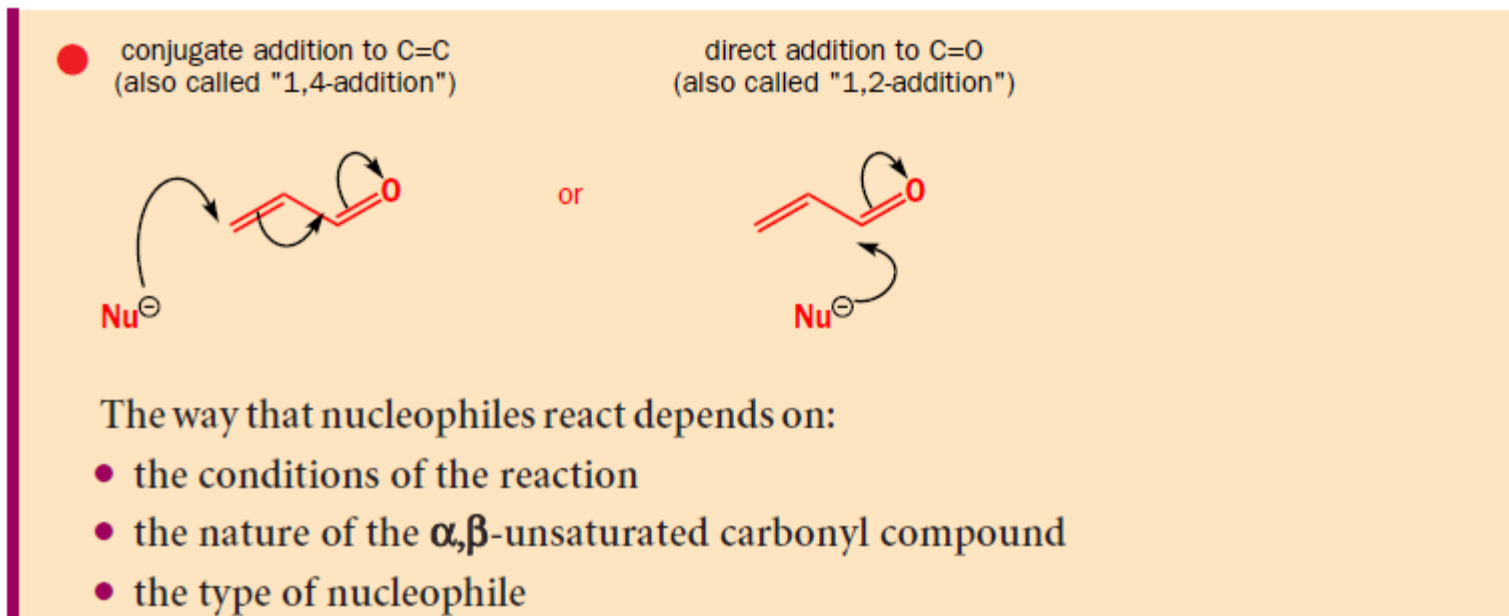
ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Η ΣΥΖΥΓΙΑ ΑΛΛΑΖΕΙ ΤΗΝ ΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΛΔΕΥΔΩΝ ΚΑΙ ΚΕΤΟΝΩΝ



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ?

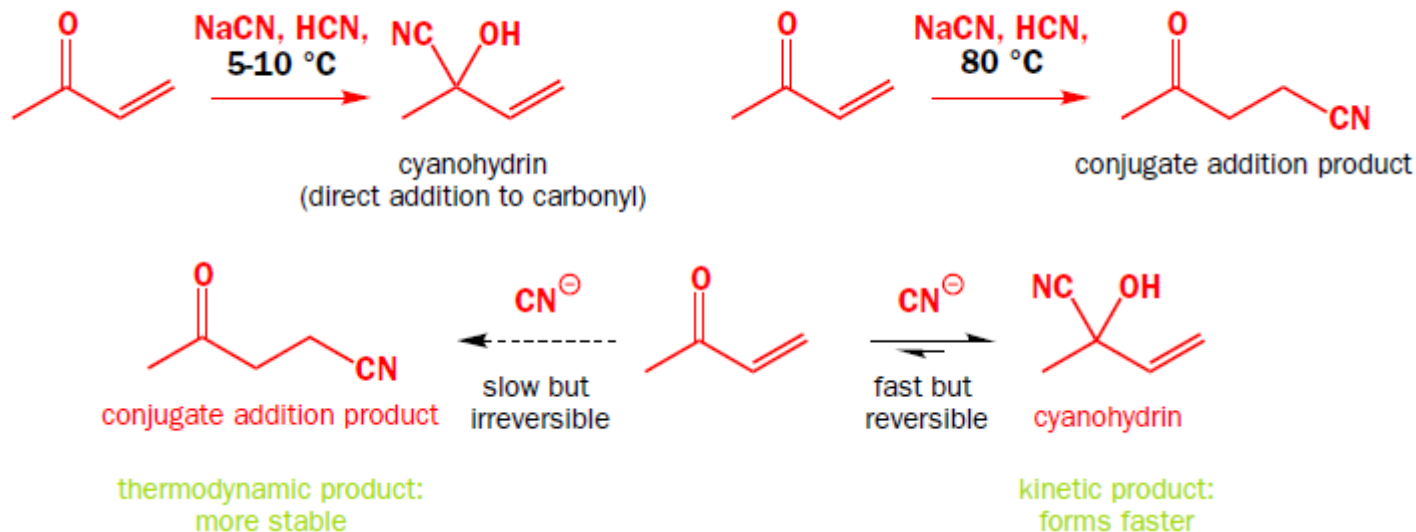


1,4- ή 1,2-προσθήκη

1. Συνθήκες αντίδρασης
2. Είδος α,β -ακόρεστης ένωσης
3. Είδος πυρηνόφιλου

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ



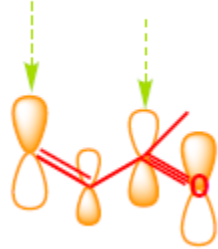
Η 1,4-προσθήκη του CN είναι αργή αλλά μη αντιστρεπτή αντίδραση, ενώ η 1,2-προσθήκη είναι γρήγορη αλλά αντιστρεπτή. Επομένως, σε χαμηλή θερμοκρασία προτιμάται το **κινητικό** προϊόν, ενώ αυξάνοντας την θερμοκρασία που πραγματοποιείται η αντίδραση προτιμάται το **θερμοδυναμικό** προϊόν.

Το προϊόν που παράγεται γρηγορότερα ονομάζεται **κινητικό**, ενώ το πιο σταθερό ονομάζεται **θερμοδυναμικό**. Όταν σχηματίζεται το κινητικό προϊόν η αντίδραση είναι κάτω από **κινητικό έλεγχο**, ενώ όταν σχηματίζεται το θερμοδυναμικό προϊόν η αντίδραση είναι κάτω από **θερμοδυναμικό έλεγχο**.

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

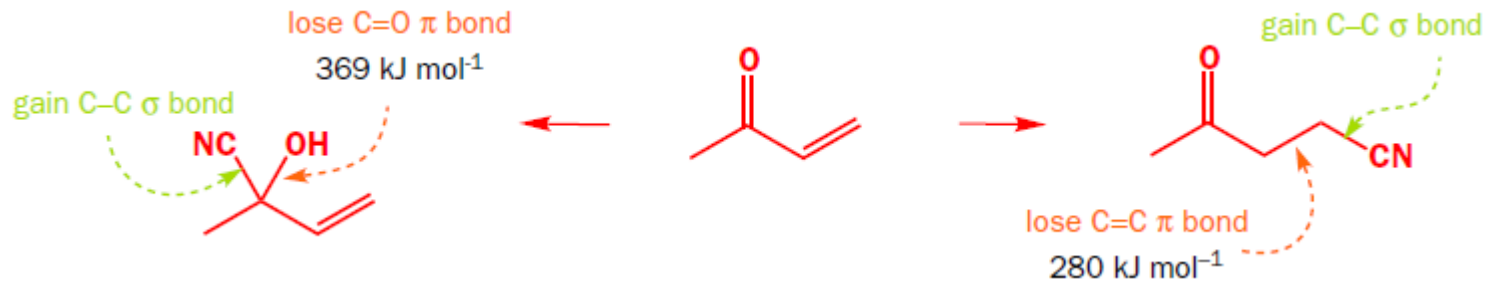
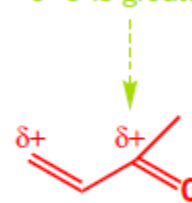
ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

attack is possible at either site



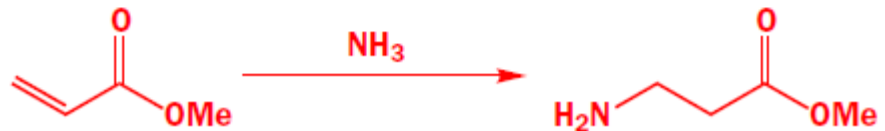
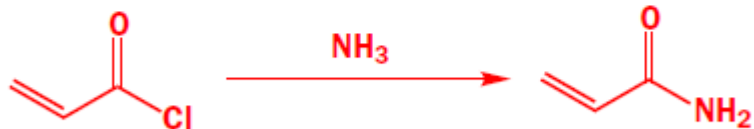
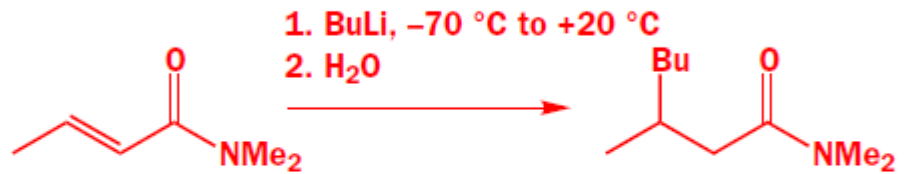
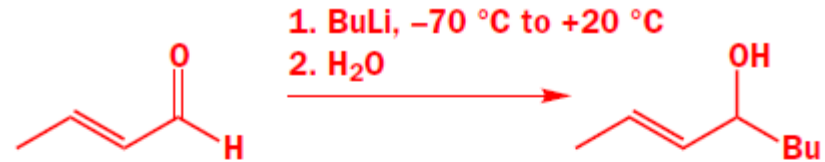
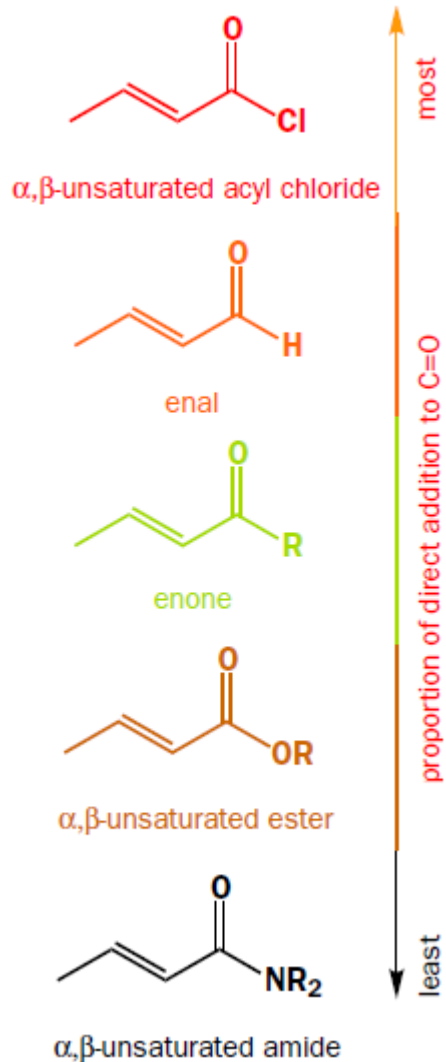
LUMO

but electrostatic attraction to C=O is greater



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

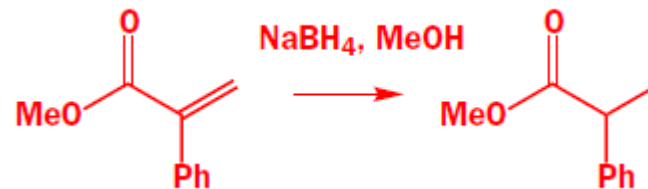
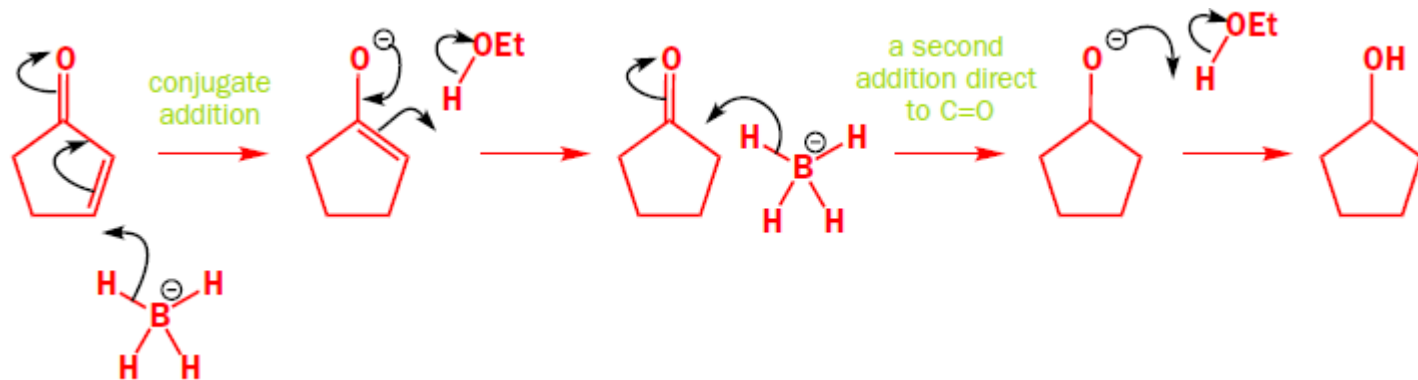
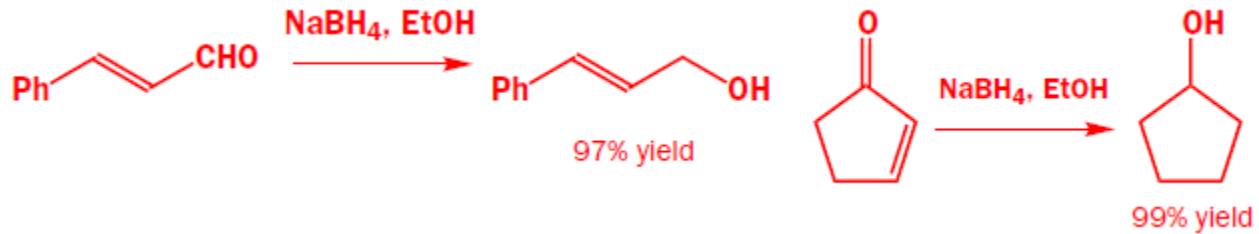
ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ



Δεν είναι όλες οι προσθήκες αντιστρεπτές. Ακυλοχλωρίδια δίνουν σχεδόν πάντα την 1,2-προσθήκη, ενώ α,β -ακόρεστα αμίδια δίνουν σχεδόν πάντα την 1,4-προσθήκη.

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΟΥ



«Σκληρά» πυρηνόφιλα είναι συνήθως άτομα των πρώτων γραμμών του Περιοδικού Πίνακα και φέρουν υψηλή πυκνότητα φορτίου, ενώ «Μαλακά» πυρηνόφιλα είναι συνήθως άτομα των τελευταίων γραμμών του Περιοδικού Πίνακα και δε φέρουν φορτίο ή έχουν μεγαλύτερα τροχιακά και το φορτίο διαχέεται στα τροχιακά.

Ειδικότερα, ηλεκτραρνητικά φορτισμένα πυρηνόφιλα (F, RO, Cl) και ουδέτερα ηλεκτραρνητικά μόρια είναι σκληρά πυρηνόφιλα. Θειόλες και φωσφορικές ενώσεις είναι μαλακά πυρηνόφιλα.

Hard and soft nucleophiles

Hard nucleophiles	Borderline	Soft nucleophiles
F ⁻ , OH ⁻ , RO ⁻ , SO ₄ ²⁻ , Cl ⁻	N ₃ ⁻ , CN ⁻	I ⁻ , RS ⁻ , RSe ⁻ , S ²⁻
H ₂ O, ROH, ROR', RCOR',	RNH ₂ , RR'NH,	RSH, RSR', R ₃ P
NH ₃ , RMgBr, RLi	Br ⁻	alkenes, aromatic rings

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΟΥ

● **Hard/soft reactivity**

- Reactions of hard species are dominated by charges and electrostatic effects
- Reactions of soft species are dominated by orbital effects
- Hard nucleophiles tend to react well with hard electrophiles
- Soft nucleophiles tend to react well with soft electrophiles

● **Hard/soft—direct/conjugate addition**

- Hard nucleophiles tend to react at the carbonyl carbon (hard) of an enone
- Soft nucleophiles tend to react at the β -carbon (soft) of an enone and lead to conjugate addition

Αντιδράσεις με σκληρά πυρηνόφιλα συνήθως έχουν φορτισμένα ενδιάμεσα, ενώ σε αντιδράσεις μαλακών πυρηνόφιλων εμπλέκονται ενδιάμεσα όπου κυριαρχούν αλληλεπιδράσεις τροχιακών.

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΟΥ



«Σκληρά» πυρηνόφιλα είναι συνήθως άτομα των πρώτων γραμμών του Περιοδικού Πίνακα και φέρουν υψηλή πυκνότητα φορτίου, ενώ «Μαλακά» πυρηνόφιλα είναι συνήθως άτομα των τελευταίων γραμμών του Περιοδικού Πίνακα και δε φέρουν φορτίο ή έχουν μεγαλύτερα τροχιακά και το φορτίο διαχέεται στα τροχιακά.

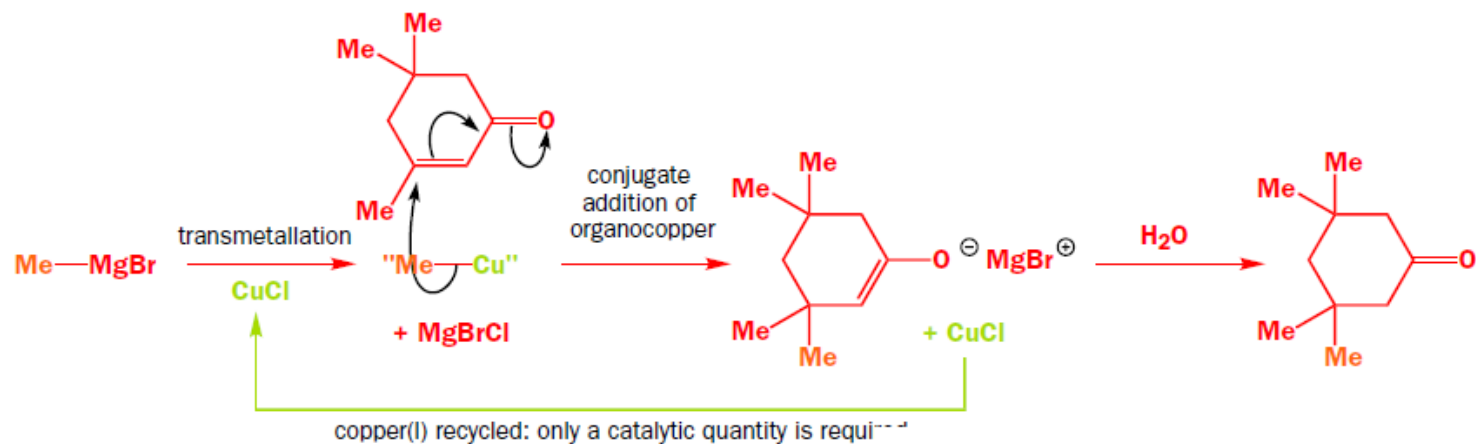
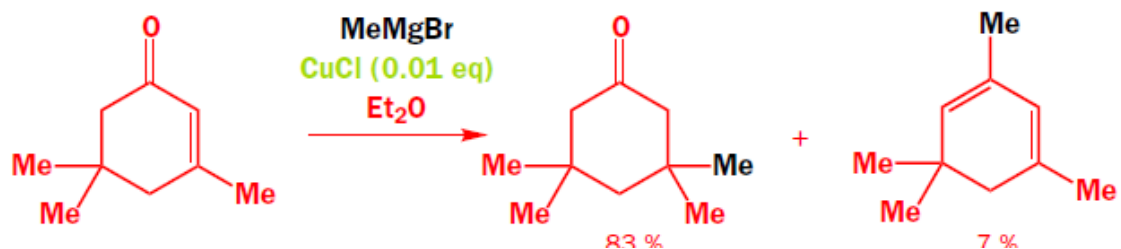
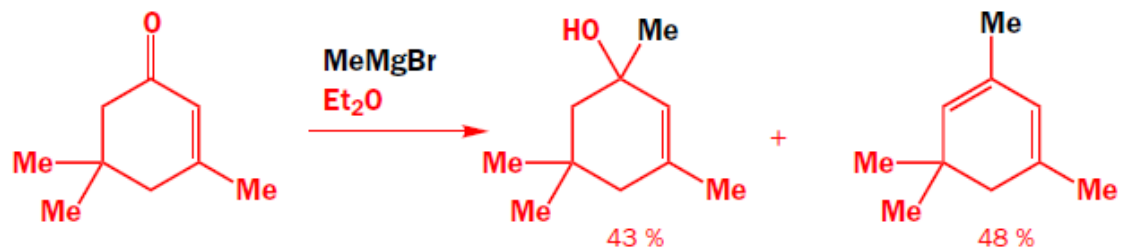
Ειδικότερα, ηλεκτραρνητικά φορτισμένα πυρηνόφιλα (F, RO, Cl) και ουδέτερα ηλεκτραρνητικά μόρια είναι σκληρά πυρηνόφιλα. Θειόλες και φωσφωρικές ενώσεις είναι μαλακά πυρηνόφιλα.

Hard and soft nucleophiles

Hard nucleophiles	Borderline	Soft nucleophiles
F ⁻ , OH ⁻ , RO ⁻ , SO ₄ ²⁻ , Cl ⁻	N ₃ ⁻ , CN ⁻	I ⁻ , RS ⁻ , RSe ⁻ , S ²⁻
H ₂ O, ROH, ROR', RCOR',	RNH ₂ , RR'NH,	RSH, RSR', R ₃ P
NH ₃ , RMgBr, RLi	Br ⁻	alkenes, aromatic rings

ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ? ΕΙΔΟΣ ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΟΥ



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

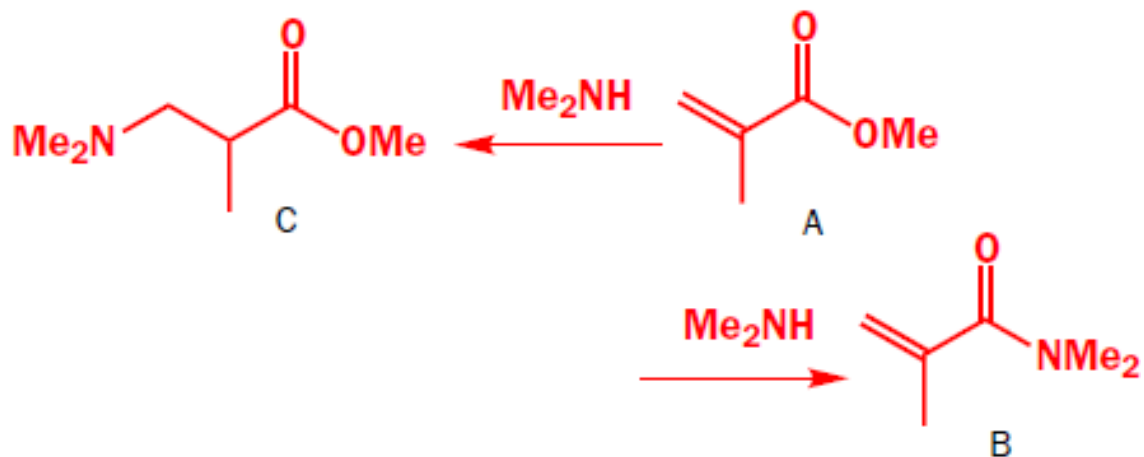
ΣΥΖΥΓΗΣ Ή ΚΑΝΟΝΙΚΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ?

● Summary

	Conjugate addition favoured by	Direct addition to C=O favoured by
Reaction conditions (for reversible additions):	<ul style="list-style-type: none">● thermodynamic control: high temperatures, long reaction times	<ul style="list-style-type: none">● kinetic control: low temperatures, short reaction times
Structure of α,β -unsaturated compound:	<ul style="list-style-type: none">● unreactive C=O group (amide, ester)● unhindered β carbon	<ul style="list-style-type: none">● reactive C=O group group (aldehyde, acyl chloride)● hindered β carbon
Type of nucleophile:	<ul style="list-style-type: none">● soft nucleophiles	<ul style="list-style-type: none">● hard nucleophiles
Organometallic:	<ul style="list-style-type: none">● organocoppers or catalytic Cu(I)	<ul style="list-style-type: none">● organolithiums, Grignard reagents

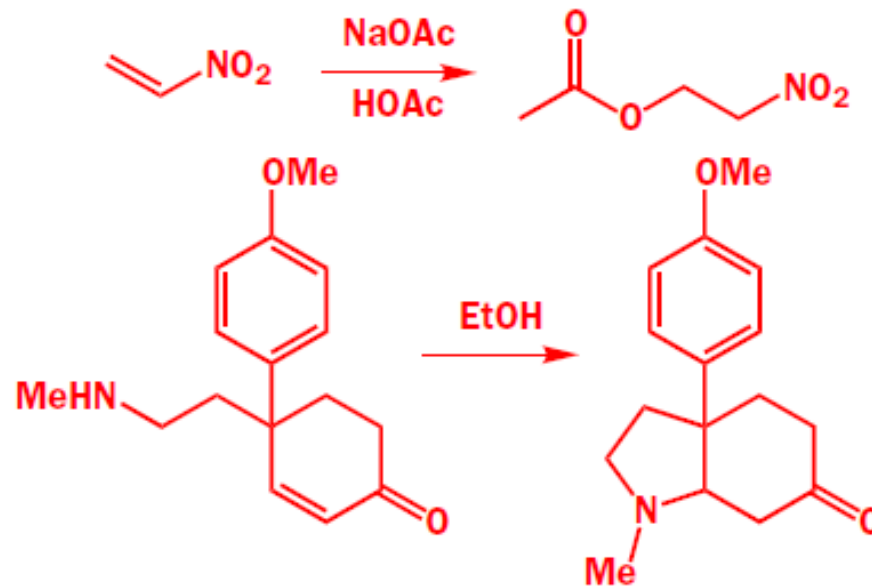
ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Γράψτε τους μηχανισμούς με τους οποίους μπορούν να παραληφθούν τα προϊόντα και πως θα μπορούσαμε με φασματοσκοπικές μεθόδους να αναγνωρίσουμε ποιο προϊόν έχει παρασκευασθεί



ΣΥΖΥΓΗΣ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Προτείνετε μηχανισμό για τους παρακάτω μετασχηματισμούς

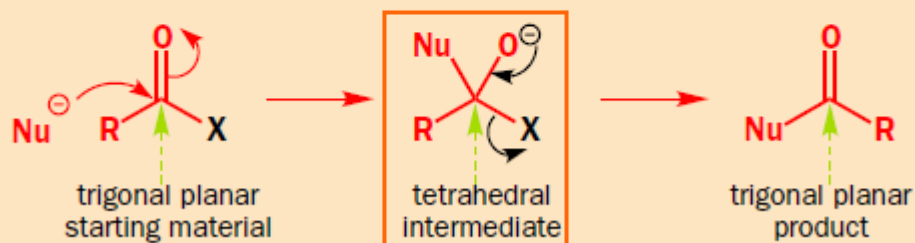


ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

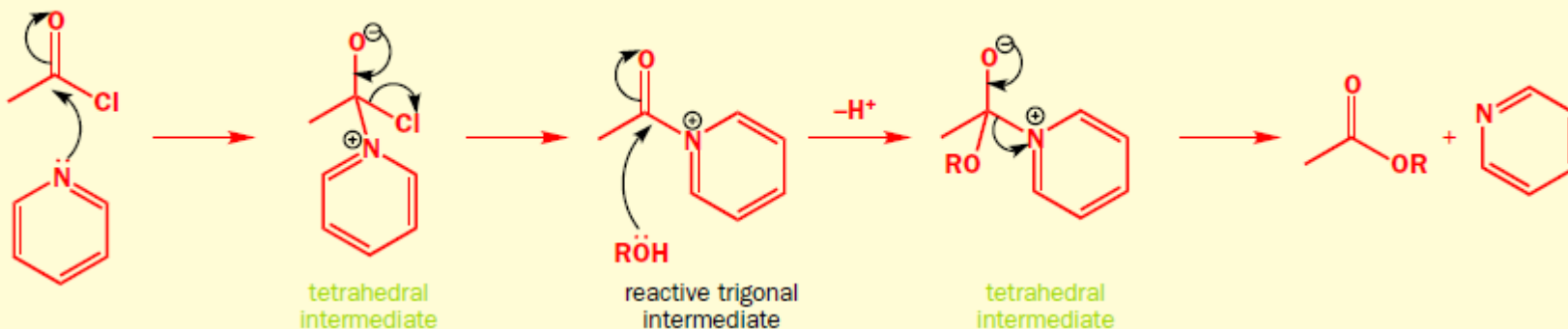
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

● Tetrahedral intermediates

Substitutions at trigonal carbonyl groups go through a tetrahedral intermediate and then on to a trigonal product.

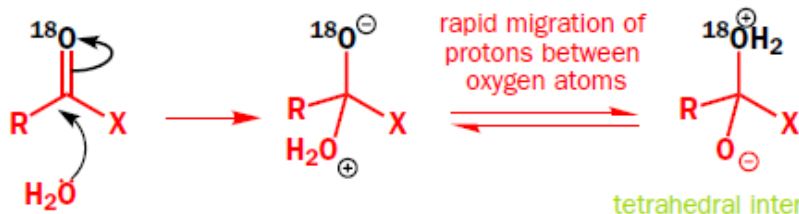


Nucleophilic catalysis in ester formation



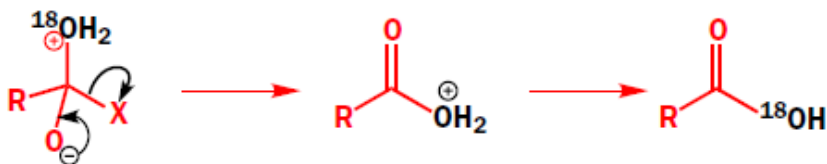
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

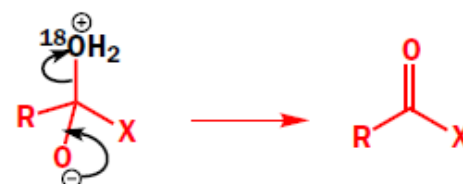


tetrahedral intermediate

the tetrahedral intermediate can collapse to give the carboxylic acid product



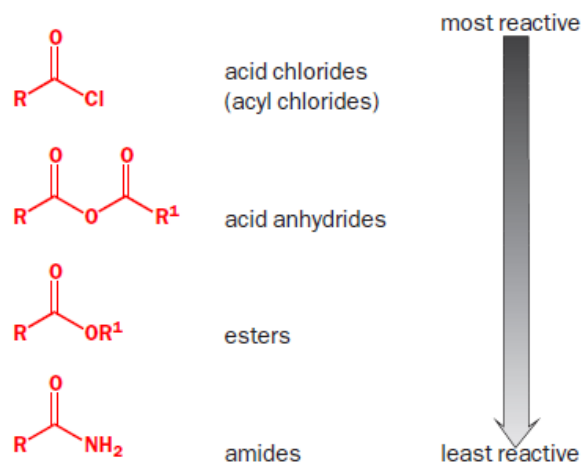
but it can also revert to unlabelled starting material



Την ύπαρξη του τετραεδρικού ενδιάμεσου την πιστοποιεί το γεγονός ότι αν ξεκινήσουμε από επισημασμένο ακυλο-παράγωγο με οξυγόνο-18, τότε προκύπτει μίγμα επισημασμένου και μη επισημασμένου καρβοξυλικού προϊόντος.

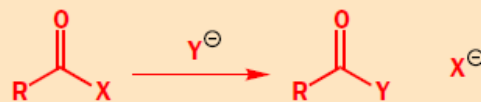
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



● Conditions for reaction

If this reaction is to go

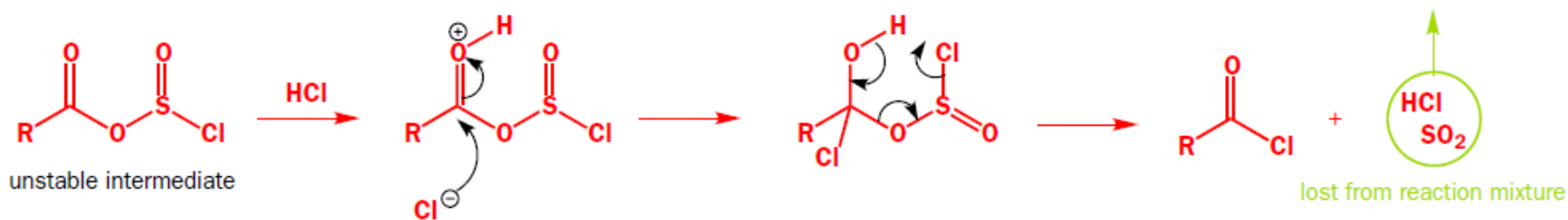
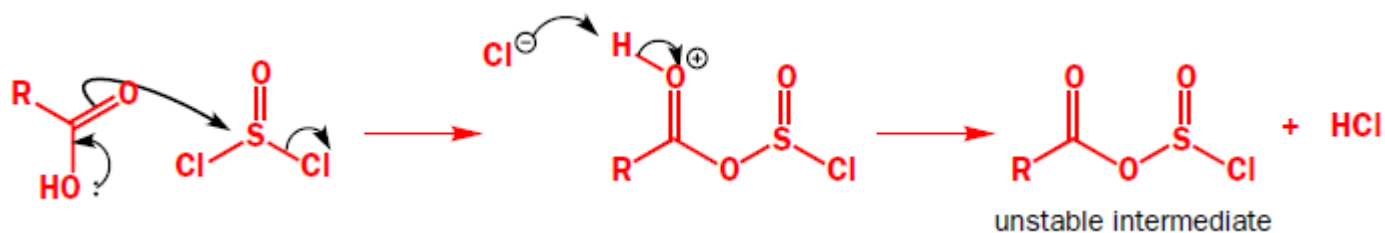
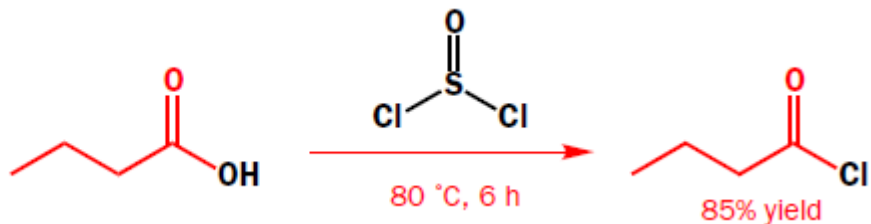


1. X must be a better leaving group than Y (otherwise the reverse reaction would take place)
2. Y must be a strong enough nucleophile to attack RCOX
3. RCOX must be a good enough electrophile to react with Y⁻

ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

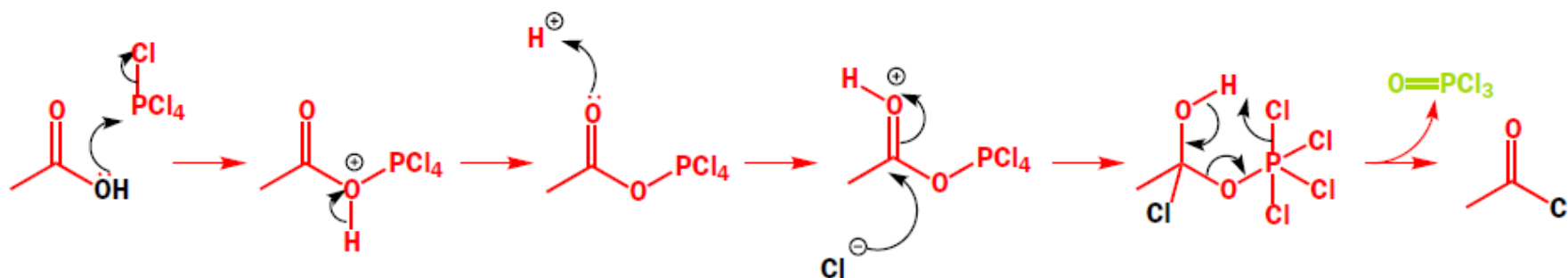
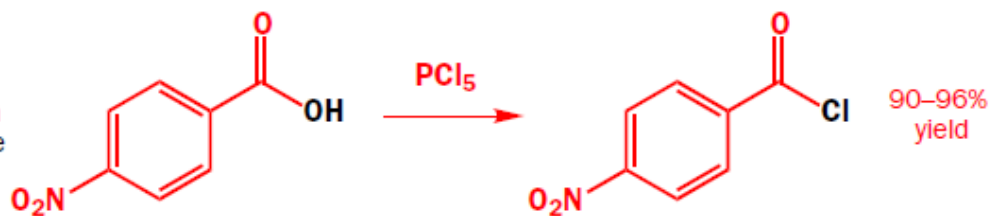
acid chlorides are made from carboxylic acids with thionyl chloride



ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

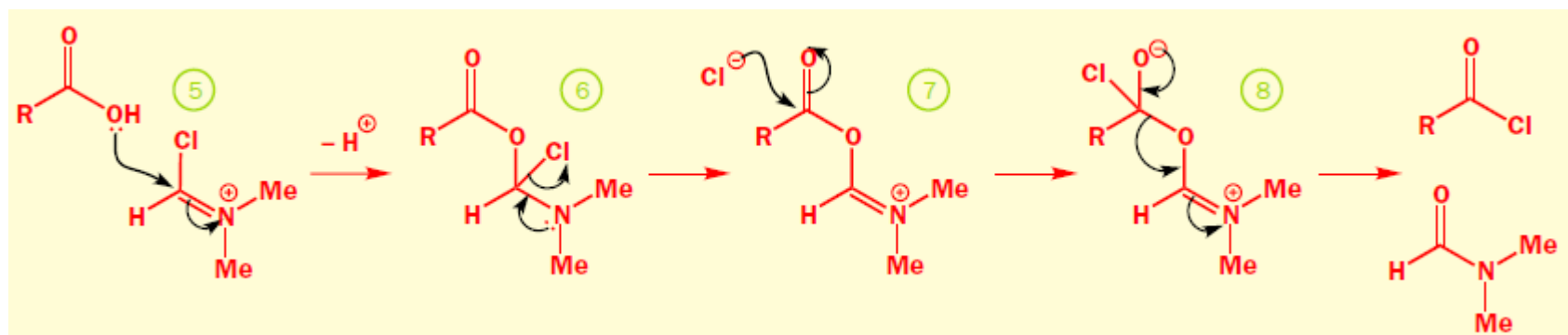
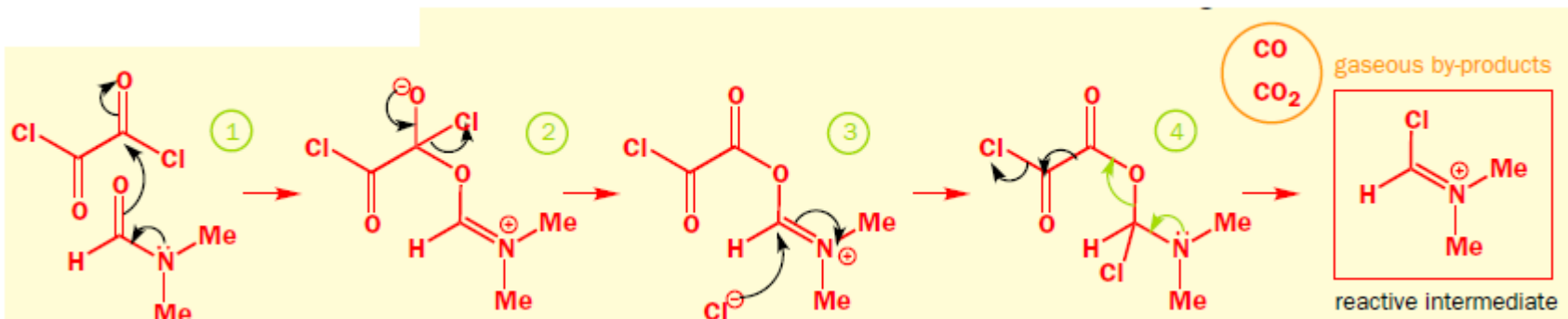
ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

acid chlorides are made from carboxylic acids with phosphorus pentachloride



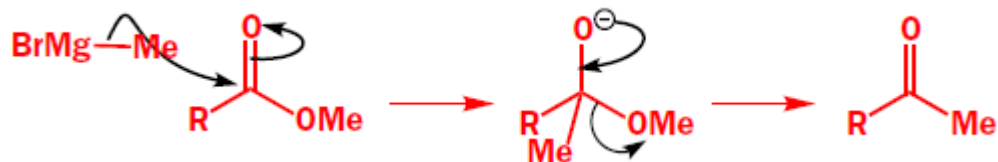
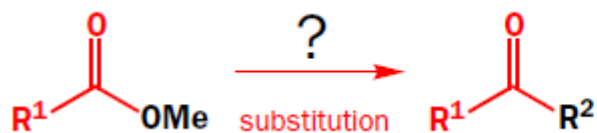
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



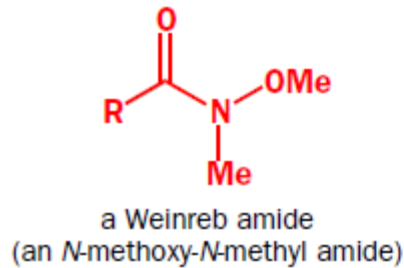
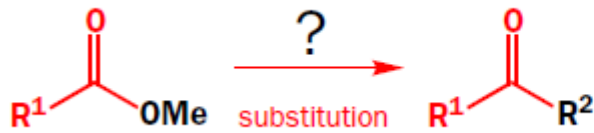
ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

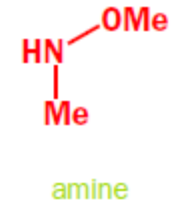
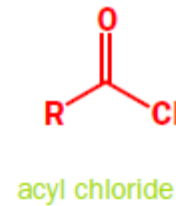


ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

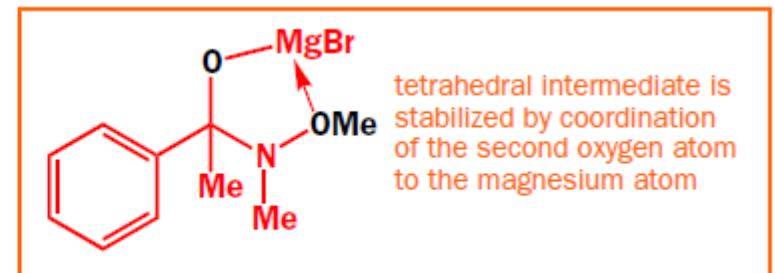
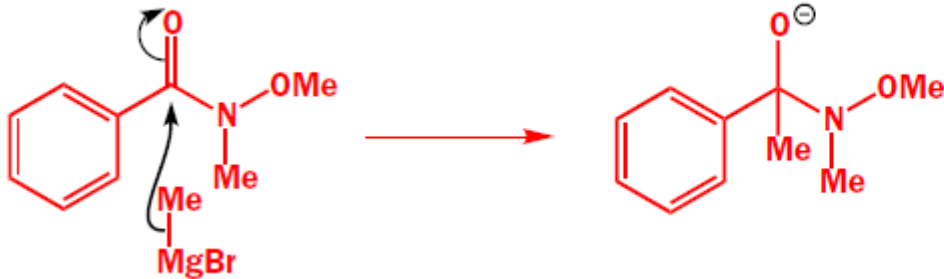
ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



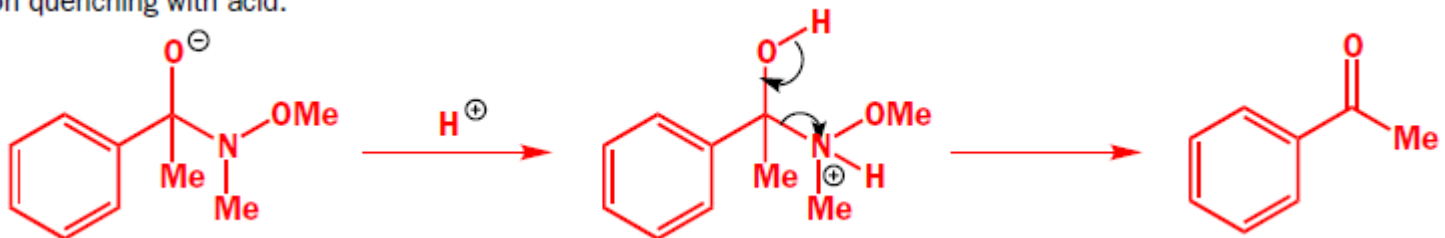
easily made from



during the reaction:

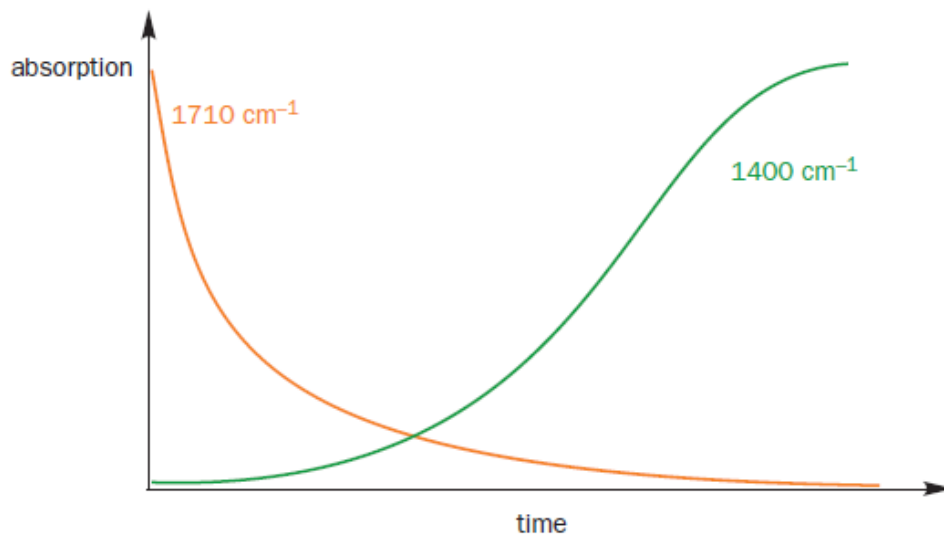
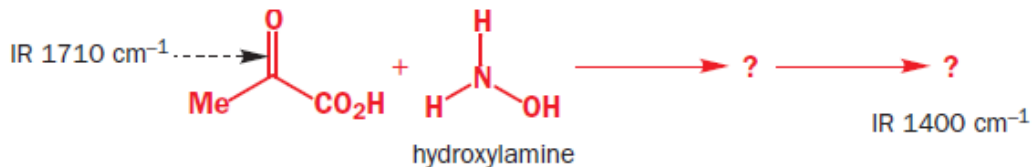


on quenching with acid:

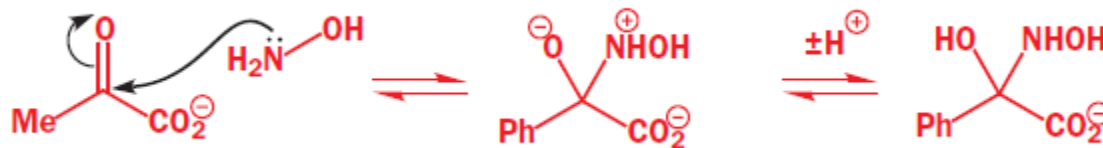


ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

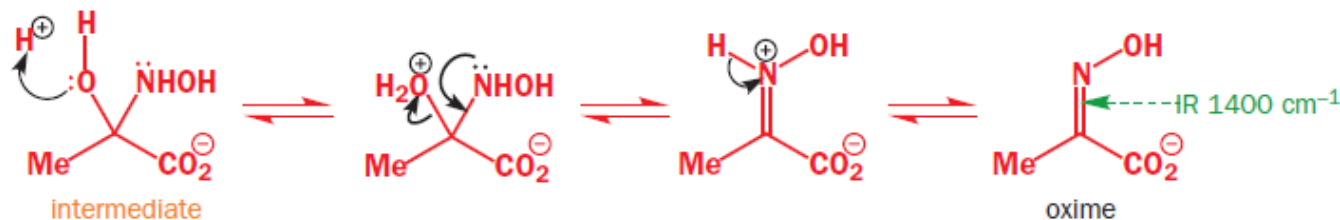
ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



intermediate formation

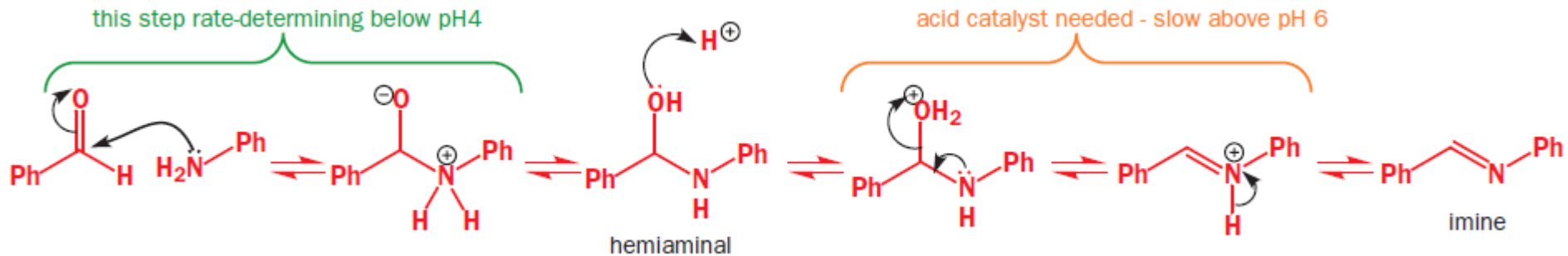
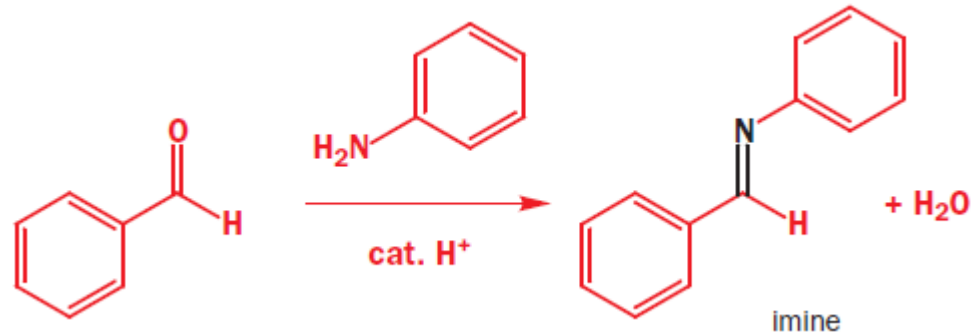


dehydration of the intermediate to give oxime



ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ



ΠΥΡΗΝΟΦΙΛΗ ΠΡΟΣΘΗΚΗ ΣΕ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

ΚΑΡΒΟΞΥΛΙΚΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ

