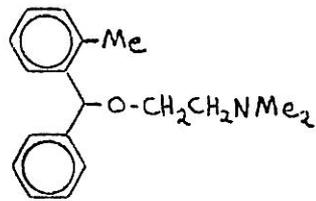
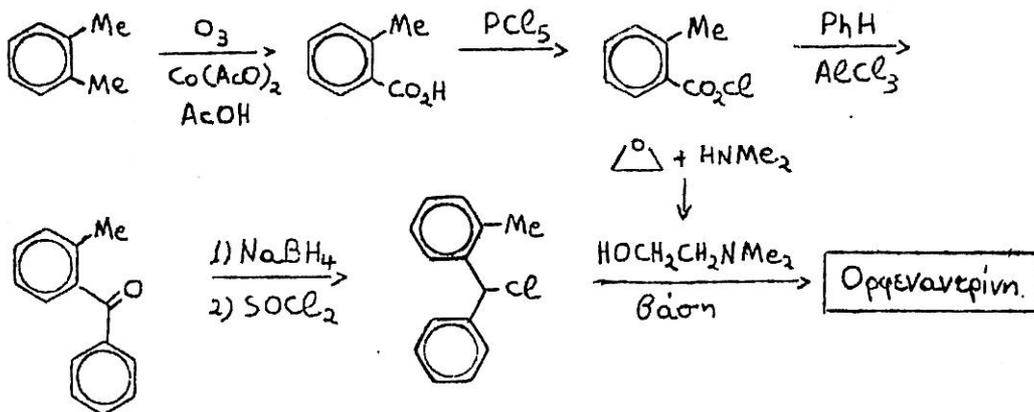


# ***ΡΕΤΡΟΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ***

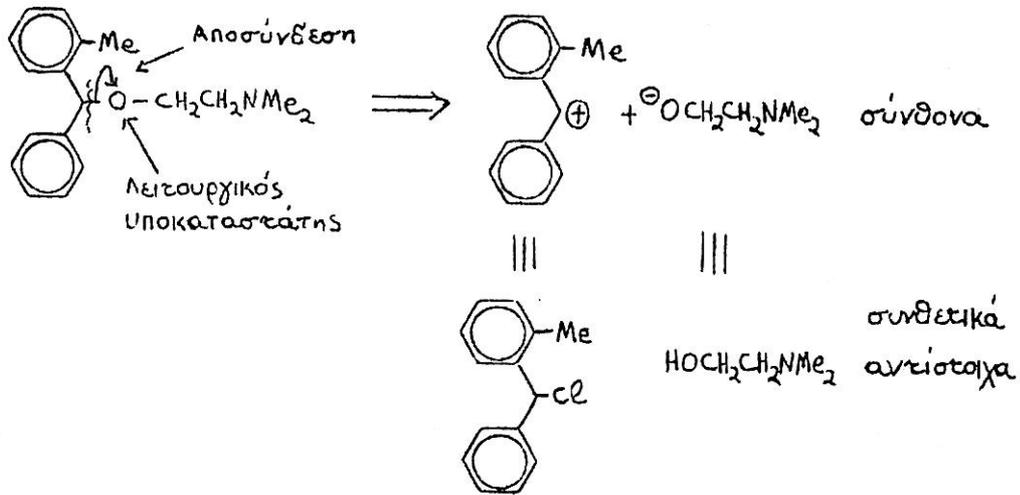
Ας υποθέσουμε ότι θέλουμε να παρασκευάσουμε την παρακάτω ένωση:



Από τη βιβλιογραφία θα δούμε ότι η ένωση αυτή, που είναι το αντιπαρκινσονικό φάρμακο ορφεναντρίνη, έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



Έτσι, εάν αγοράσουμε τις αρχικές ουσίες (οξυαιθέριο, ξυλόλιο κ.λ.π.) που είναι βιομηχανικά προϊόντα καθώς και τα αντιδραστήρια (SOCl<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Co(AcO)<sub>2</sub> κ.λ.π.) μπορούμε εύκολα να παρασκευάσουμε αυτή την ένωση. Ας υποθέσουμε όμως ότι η ένωση αυτή δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Πώς θα μπορούσαμε να σχεδιάσουμε μία σύνθεσή της; Δεν ξέρουμε ούτε τις αρχικές ουσίες ούτε τα αντιδραστήρια. Το μόνο στοιχείο που έχουμε είναι η δομή αυτής της ένωσης. Επομένως, ο μόνος λογικός τρόπος είναι να αρχίσουμε από τη δομή αυτή και να δουλέψουμε αντίστροφα. Το κλειδί του προβλήματος είναι η αναγνώριση των λειτουργικών υποκαταστατών στο μόριο. Για κάθε λειτουργικό υποκαταστάτη είναι δυνατές μία ή περισσότερες αποσυνδέσεις, δηλαδή αναγνωστικές διεργασίες που είναι το αντίστροφο των πραγματικών χημικών αντιδράσεων. Με αυτό τον τρόπο μπορούμε να βρούμε τις πιθανές αρχικές ουσίες για τη σύνθεσή μας. Ένα παράδειγμα αποσυνδέσεων στο μόριο της ορφεναντρίνης



## ΟΡΟΛΟΓΙΑ - ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΙ

**ΑΠΟΣΥΝΔΕΞΕΙΣ**: Είναι αναγωγικές διεργασίες που μετατρέπουν ένα μόριο σε αηλούστερες δομές (σύνθονα). Όπως αναφέρθηκε είναι το αντίστροφο των χημικών αντιδράσεων. Σύμβολο:  $\implies$ , ενώ οι δεσμοί που αποσυνδέονται υποδηλώνονται με κάθετη γραμμική ή κίνηση των ηλεκτρονίων του δεσμού με βέλος.

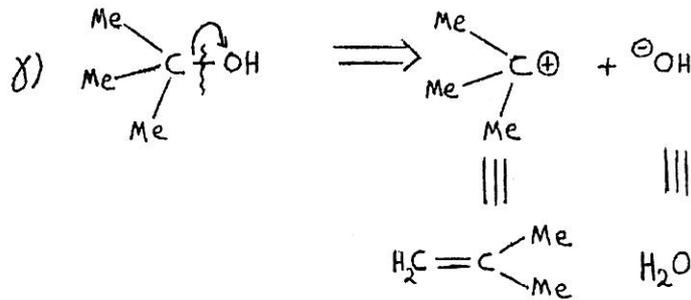
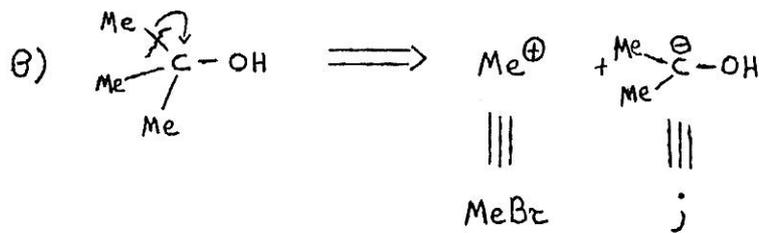
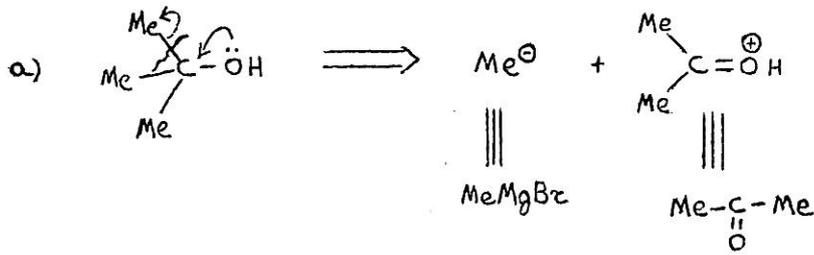
**ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΩΝ (ΜΥ)**: Είναι η διεργασία μετατροπής ενός υποκαταστάτη σε λειτουργικό υποκαταστάτη. Σύμβολο:  $\xrightarrow{ΜΥ}$

**ΣΥΝΘΟΝΟ**: Ένα γενικευμένο τμήμα, συνήθως ιόν, που παράγεται μετά από μία αποσύνδεση.

**ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟ**: Το αντιδραστήριο που μπορεί να παίξει το ρόλο του συνθόνου στην πραγματική χημική αντίδραση. Σύμβολο:  $\equiv$  (δηλαδή: σύνθονο  $\equiv$  συνθετικό αντίστοιχο).

Από τους παραπάνω ορισμούς φαίνεται ότι η ανάπτυξη μιας σύνθεσης μπορεί να ακολουθήσει την εξής σειρά: μετατροπή υποκαταστατών σε λειτουργικούς υποκαταστάτες (εάν χρειάζεται), αποσυνδέσεις, προσδιορισμός συνθόνων και μετατροπή των συνθόνων σε συνθετικά αντίστοιχα.

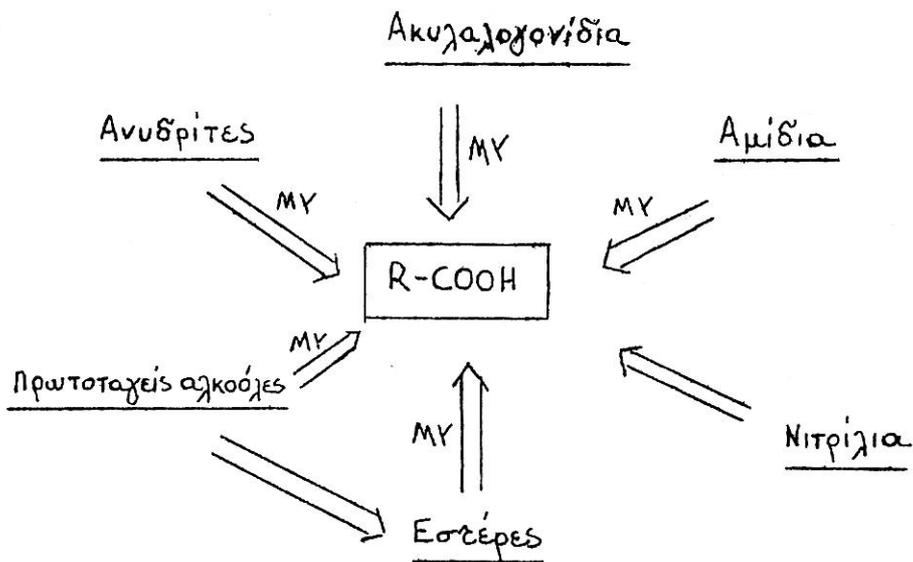
Πώς όμως μπορούμε να διαλέξουμε μεταξύ μιας σειράς πιθανών αποσυνδέσεων του ίδιου χημουργικού υποκαταστάτη; Ας δούμε ένα Παράδειγμα:

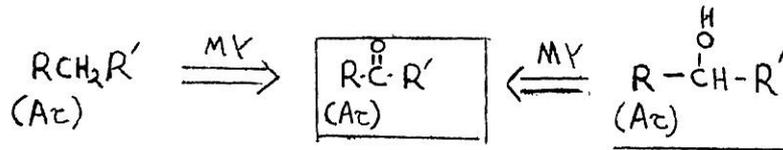
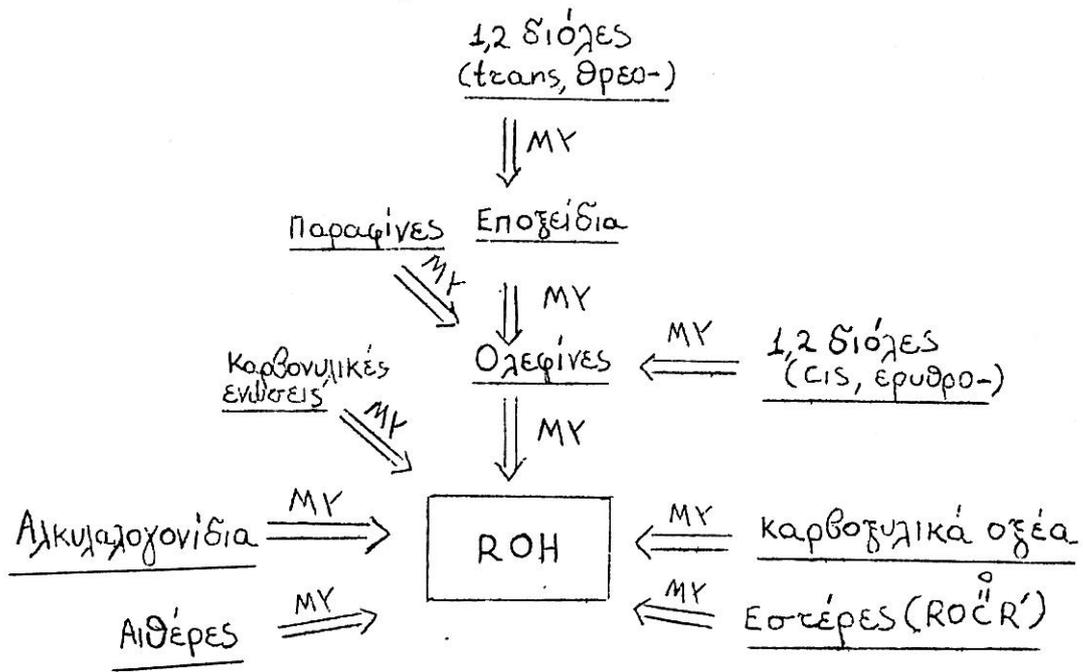


Από τις τρεις αποσυνδέσεις η αποσύνδεση β) δίνει ένα σύνθετο ( $\begin{array}{c} \text{Me}^\ominus \\ | \\ \text{C} - \text{OH} \\ | \\ \text{Me} \\ | \\ \text{Me} \end{array}$ ) που είναι αντίθετο σε βασικές χημικές αρχές. Από αυτό το αηρό παράδειγμα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι μία καλή αποσύνδεση πρέπει να βασίζεται σε ένα λογικό μηχανισμό.

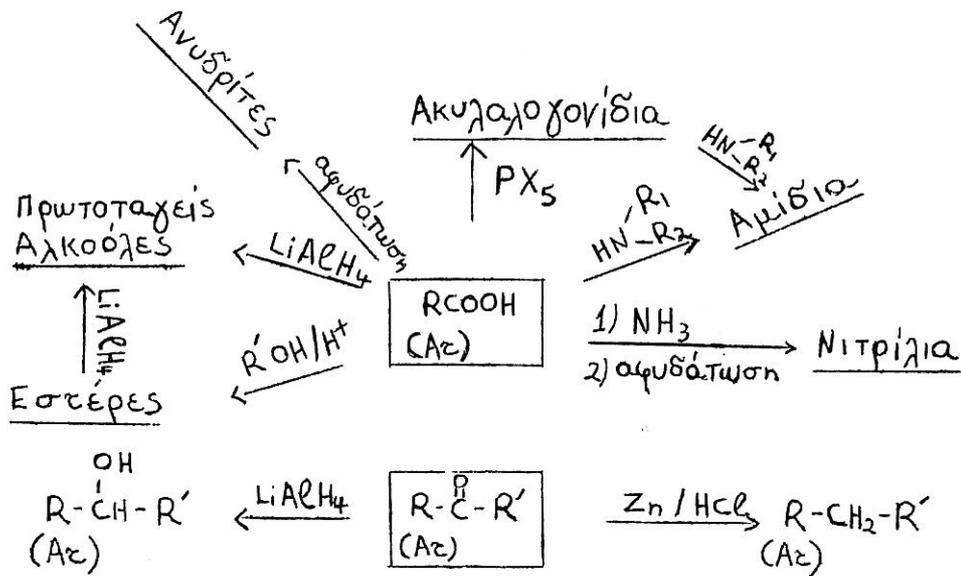
ΑΠΟΣΥΝΔΕΞΕΙΣ ΕΝΟΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΗ.

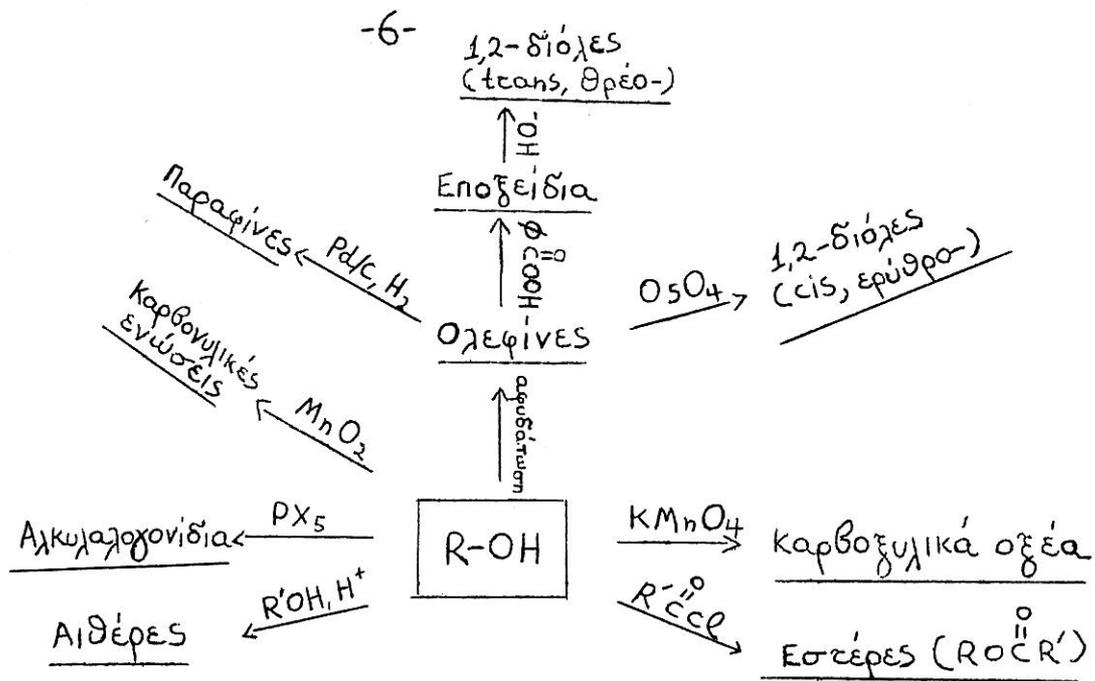
Οι κύριοι λειτουργικοί υποκαταστάτες πάνω στους οποίους βασίζονται οι αποσυνδέσεις αυτού του τύπου είναι: Καρβοξυλικά οξέα, Αλκοόλες, και Καρβονυλικές ενώσεις. Πριν όμως συζητήσουμε τις διάφορες δυνατές αποσυνδέσεις αυτών των λειτουργικών υποκαταστατών, είναι χρήσιμο να αναλύσουμε μερικές ΜΥ, δηλαδή, ποιοί μη λειτουργικοί υποκαταστάτες μπορούν να μετατραπούν σε Καρβοξυλικά οξέα, Αλκοόλες, και Καρβονυλικές ενώσεις. Βεβαίως, όπως θα δούμε και στα παρακάτω σχήματα, υπάρχει και η δυνατότητα αλληλομετατροπής αυτών των λειτουργικών υποκαταστατών.



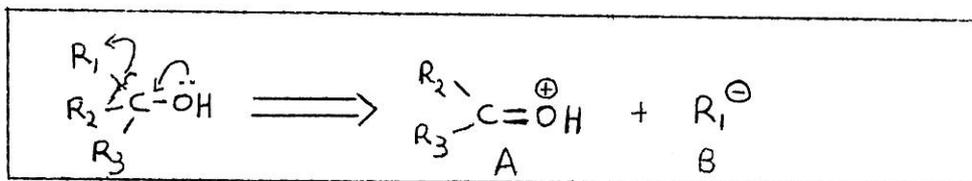


Πώς όμως θα μπορούσαν αυτές οι MY να μετατραπούν σε χημικές αντιδράσεις; Αυτό φαίνεται στα παρακάτω σχήματα:

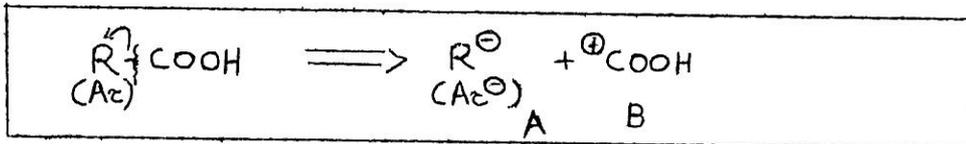
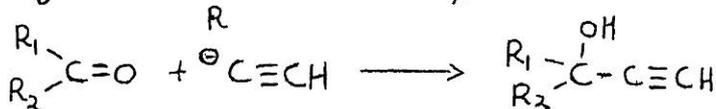




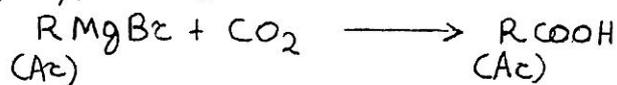
Βέβαια, τα αντιδραστήρια που αναφέρθηκαν είναι ενδεικτικά. Ας δούμε τώρα τις κύριες αποσυνδέσεις των παραπάνω λειτουργικών υποκαταστάσεων, καθώς και τα συνθετικά αντίστοιχα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θέση των συνθόνων που παράγονται.



Το συνθετικό αντίστοιχο του A είναι μία καρβονυλική ένωση ενώ του B είναι ένα πυρηνόφιλο αντιδραστήριο π.χ.  $\text{CN}^-$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ,  $\text{RMgX}$ ,  $\text{ZnEt}_2\text{CHCOEt}$ . Δηλαδή:

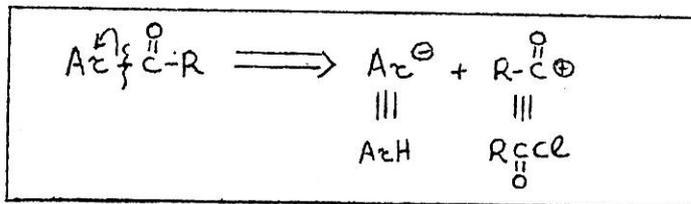
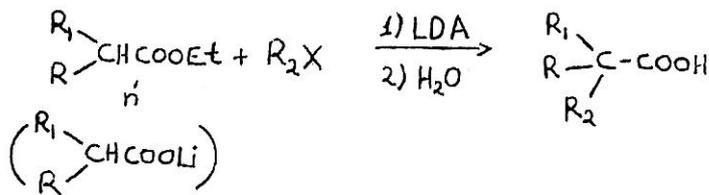


Το συνθετικό αντίστοιχο του A είναι μία οργανομαγνητική (οργανολιθιακή) ένωση ενώ του B είναι το  $\text{CO}_2$ . Δηλαδή:

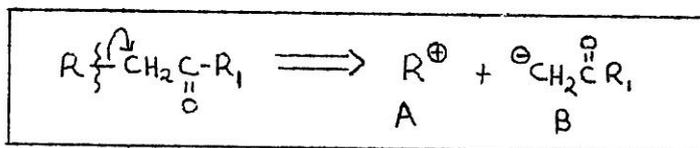




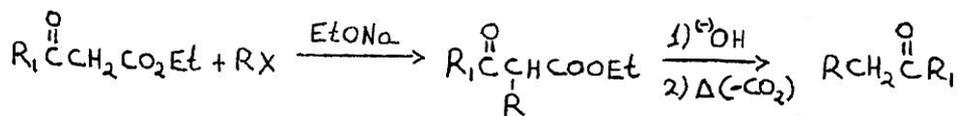
Κνωση Claisen δεν αποτελεί πρόβλημα. Η βάση που χρησιμοποιείται συνήθως είναι η LDA (δηλαδή, το μετα λιθίου άλας της διισοπροπυλαμίνης που παρασκευάζεται από διισοπροπυλαμίνη και η-BuLi)



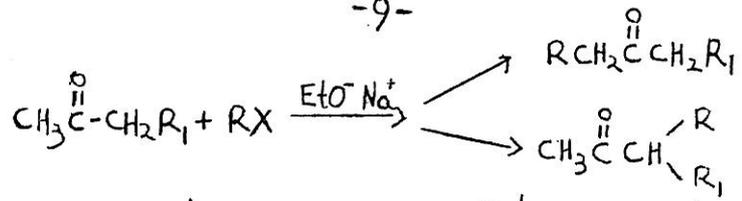
Η χημική αντίδραση της παραπάνω αποσύνδεσης είναι η γνωστή ακυλίωση Friedel-Crafts.



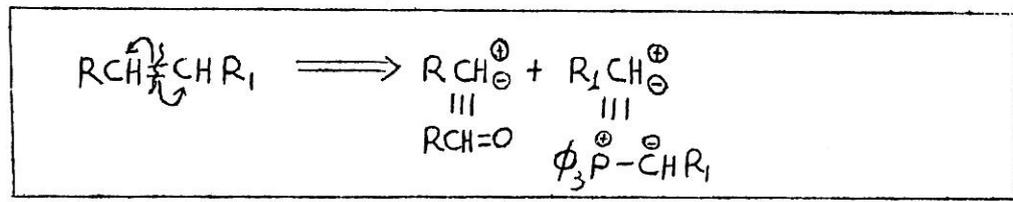
Το συνθετικό αντίστοιχο του συνθόνου Α το έχουμε συναντήσει προηγουμένως και είναι ένα ακυλαλοχονίδιο. Για να βρούμε το συνθετικό αντίστοιχο του συνθόνου Β πρέπει να χρησιμοποιήσουμε την έννοια της χημικής ενεργοποίησης. Έτσι, και για λόγους που θα εξηγήσουμε παρακάτω, ένα καλό συνθετικό αντίστοιχο είναι το ανιόν ενός ακυλοξικού εστέρα και εδώ η σύνθεση πρέπει να συμπληρωθεί με δύο ακόμα στάδια (υδρόλυση και αλοκαρβοξυλίωση). Δηλαδή:



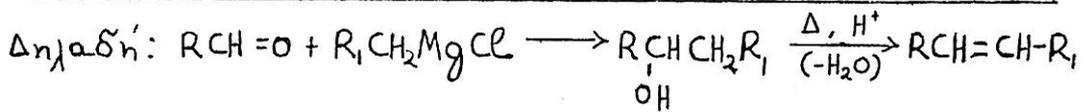
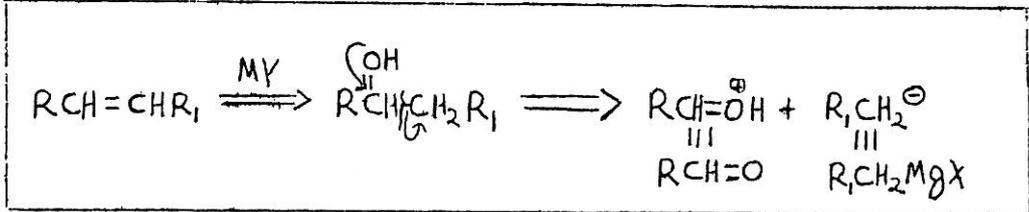
Γιατί όμως δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μία κετόνη στη θέση του ακυλοξικού εστέρα; Δύο είναι οι κύριοι λόγοι: α) Η ισορροπία μεταξύ του ανιόντος και της αρχικής κετόνης μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα, σε ορισμένες περιπτώσεις (όπως π.χ. με την κυκλοξεφαιρόνη), να γίνει μία αβδολική συμπύκνωση, και β) Εάν η κετόνη έχει δύο όξινα υδρογόνα σε θέση -α- ως προς το καρβonylio τότε υπάρχει η πιθανότητα σχηματισμού δύο ισομερών προϊόντων:



Πριν προχωρήσουμε στα παραδείγματα πρέπει να επισημάνουμε την αντίδραση Wittig:

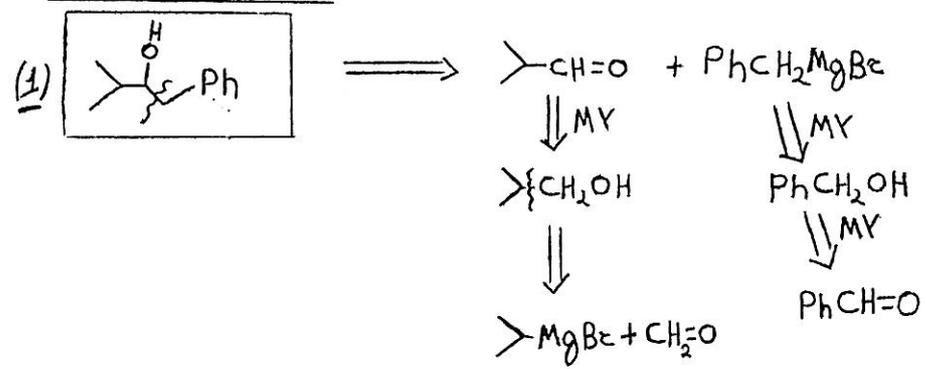


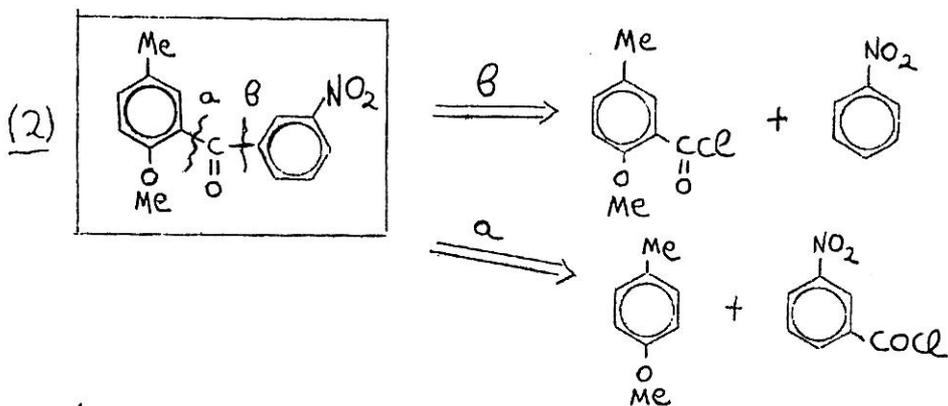
Δηλαδή:  $\text{RCH=O} + \text{P}^\oplus-\text{CHR}_1 \longrightarrow \text{RCH=CHR}_1$   
 Η σύνθεση μιας ολεφίνης μπορεί επίσης να βασιστεί στην παρακάτω αντίδραση:



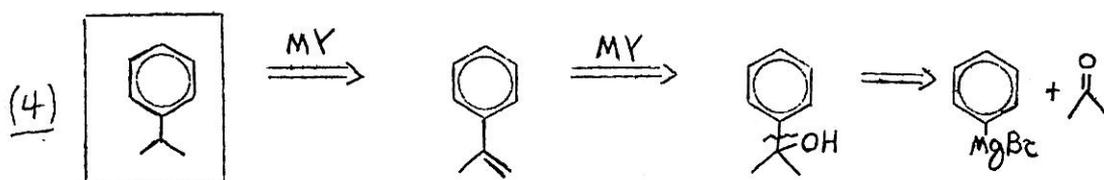
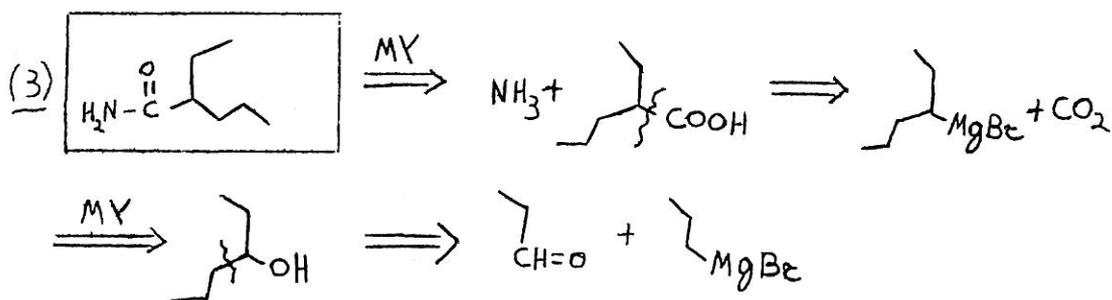
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Στα παραδείγματα θα αναφέρονται μόνο τα συνθετικά αντίστοιχα και όχι τα σύνθονα που σχηματίζονται από τις αποσυνδέσεις.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ:

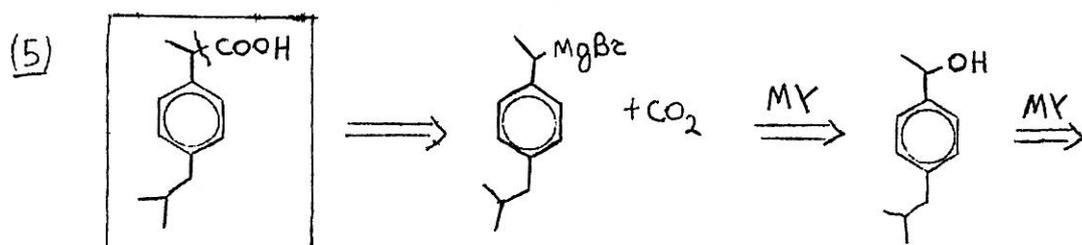


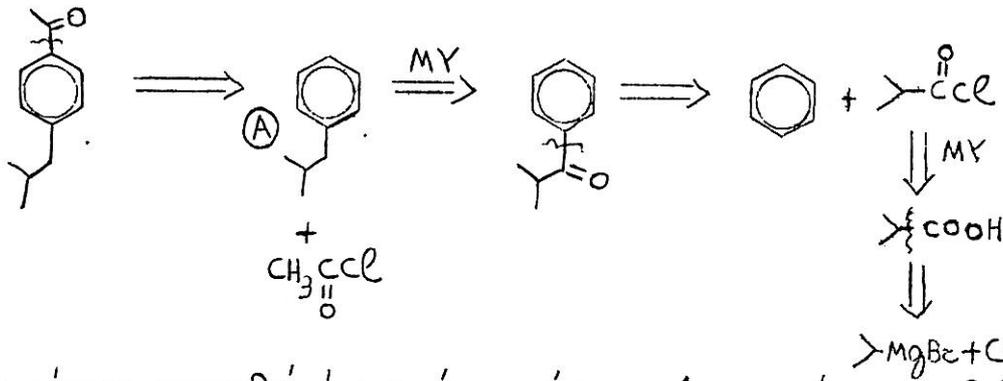


Από τις δύο αυτές αποσυνδέσεις η β δεν είναι σωστή διότι το νιτροβενζόλιο δεν αναδράσες συνθήκες της αντίδρασης Friedel-Crafts.

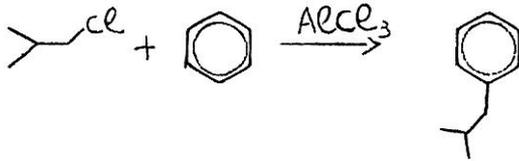


Ο παραπάνω τρόπος ανάγνωσης έχει γενική εφαρμογή. Δηλαδή, εάν σε ένα μόριο δεν υπάρχει κανένας λειτουργικός υποκαταστάσης, τότε η προσθήκη μιας -OH ομάδας στο περισσότερο υποκαταστημένο άτομο -C του μορίου διευκολύνει στην ανάπτυξη της σωστής σειράς αποσυνδέσεων.



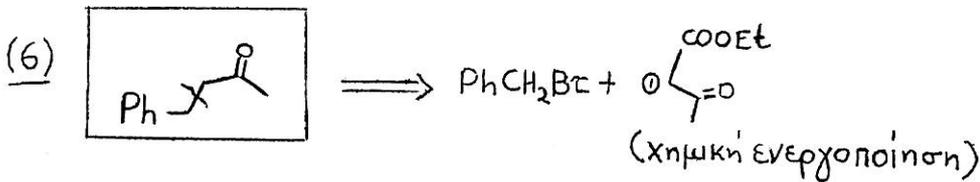


Θα είχατε σκεφθεί ίσως ότι η ένωση Α μπορεί να συνδεθεί με αλκυλίωση Friedel-Crafts:



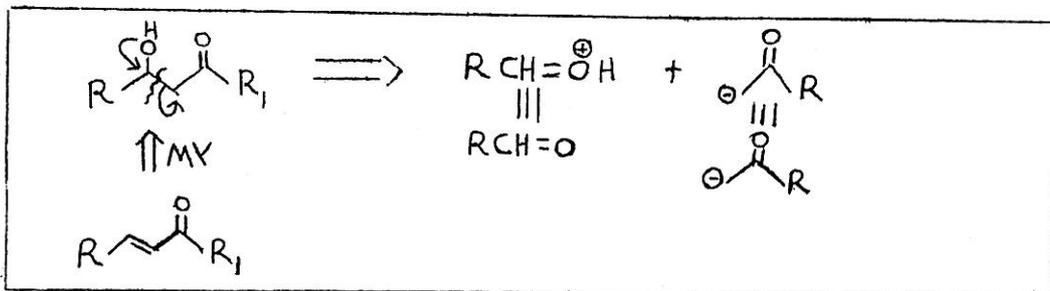
Η αλκυλίωση Friedel-Crafts δεν χρησιμοποιείται διότι δίνει μίγματα πολλαπλοκατασημένων αρωματικών ενώσεων.

Έτσι, είναι προτιμότερη η αλκυλίωση Friedel-Crafts και το επιπλέον στάδιο της αναγωγής της καρβονυλικής ομάδας.



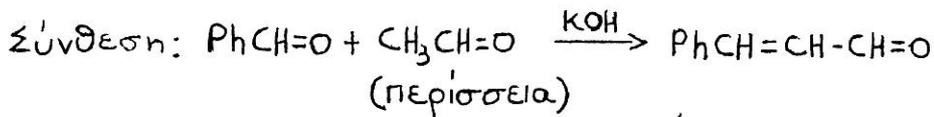
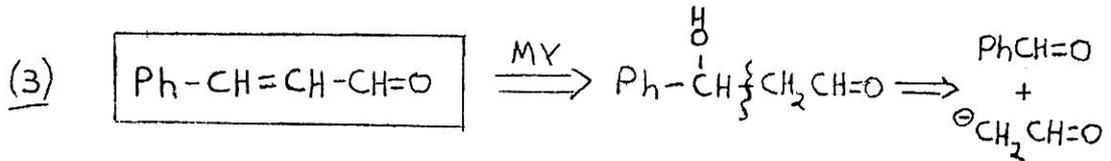
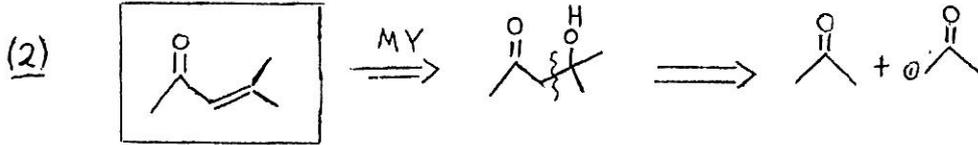
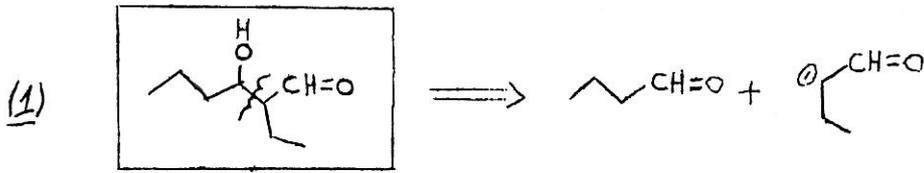
ΑΠΟΣΥΝΔΕΞΕΙΣ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΕ ΔΥΟ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΥΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΕΣ

I) β-υδρόξυ-, και α,β-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις

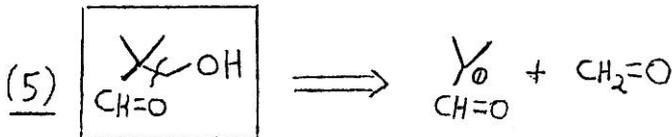
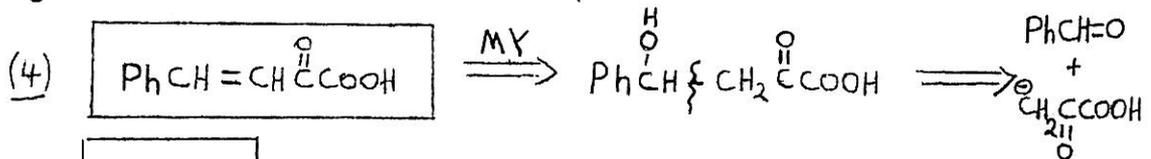


Όπως βλέπουμε και οι δύο τύποι ενώσεων μπορούν να συνθεθούν από τις ίδιες αρχικές ουσίες. Γενικά, ήπιες συνθήκες ευνουύν το σχηματισμό των β-υδρόξυ καρβονυλικών ενώσεων ενώ δραστηκές των α,β-ακόρεστων ενώσεων.

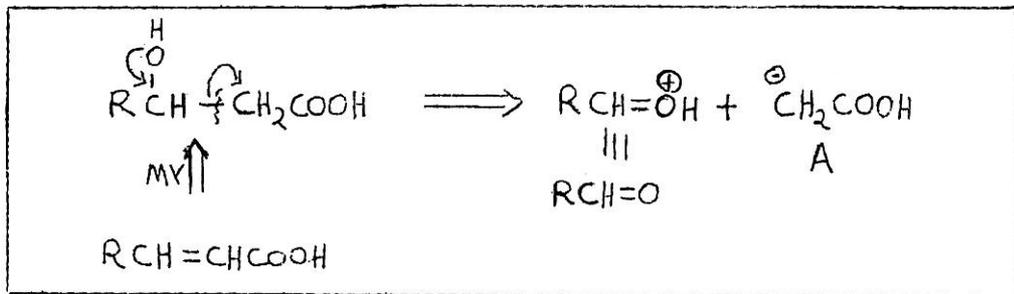
Παραδείγματα:



Χρησιμοποιούμε περίσσεια ακεταλδεΐδης διότι αυτή πολυμερίζεται στις συνθήκες της αντίδρασης.



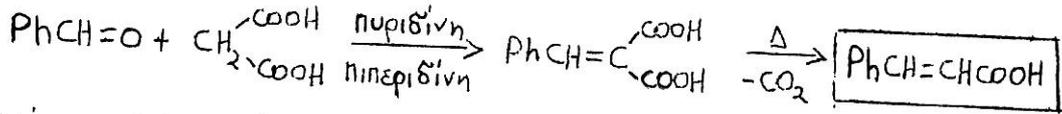
(II) β-υδρόξυ- και α,β-ακόρεστες καρβοξυλικές ενώσεις.



Το συνθετικό αντίστοιχο του συνδόνου Α εξαρτάται από την ισχύ της βάσης που χρησιμοποιούμε στην αντίδραση. Έτσι, εάν η βάση είναι ασθενής (π.χ.  $\text{EtO}^-\text{Na}^+$ ) τότε χρειάζεται χημική ενεργοποίηση. Δηλαδή, το συνθετικό αντίστοιχο είναι

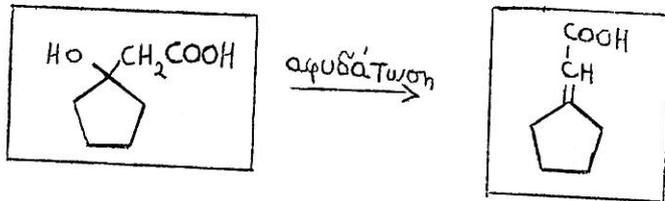
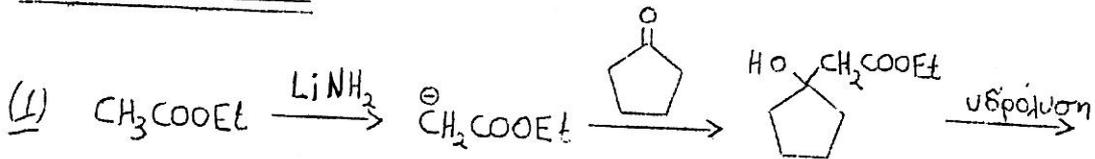
συνήθως ένα παράγωγο του μηχανικού οξέος. Το προϊόν της αντί-  
 δράσης είναι η α,β-ακόρεστη καρβοξυλική ένωση διότι οι συνθή-  
 κες της ανυδάρωσης είναι δραστικές και ευνοούν την αφυδάτωση  
 του ενδιάμεσου β-υδρόξυ παραγώγου.

Παραδείγματα:

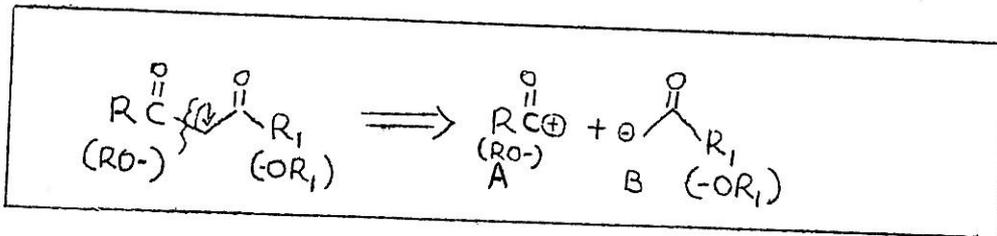


Εάν η βάση είναι ισχυρή (πχ. LDA, LiNH<sub>2</sub>) μπορούμε να χρησι-  
 μοποιήσουμε απευθείας ένα μονοκαρβοξυλικό παράγωγο.  
 Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι μπορούμε να  
 απομονώσουμε την ενδιάμεση β-υδρόξυ καρβοξυλική ένωση

Παραδείγματα:



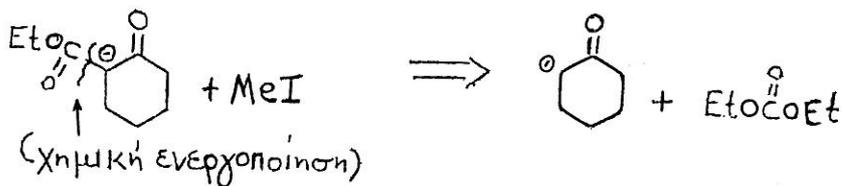
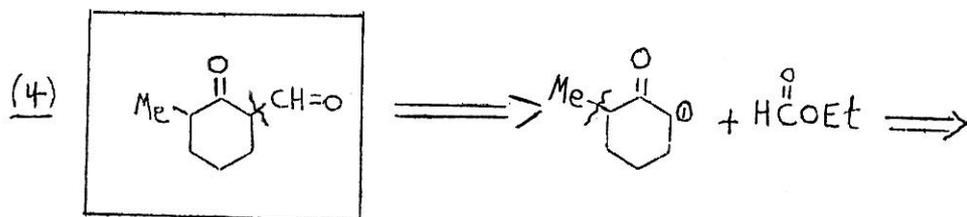
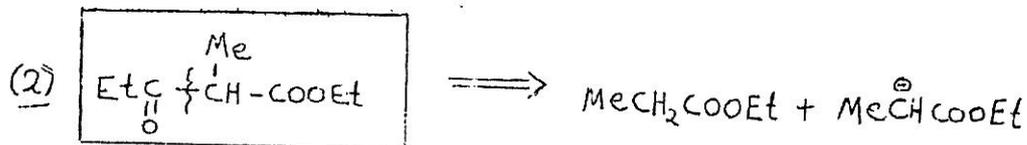
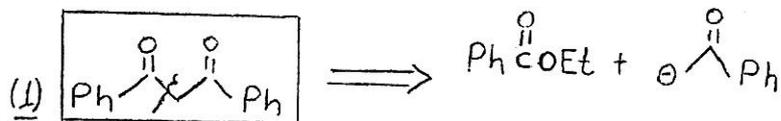
(III) 1,3-δίκαρβονυλικές, 1,3-δίκαρβοξυλικές και β-όξοκαρβο-  
 ξυλικές ενώσεις.



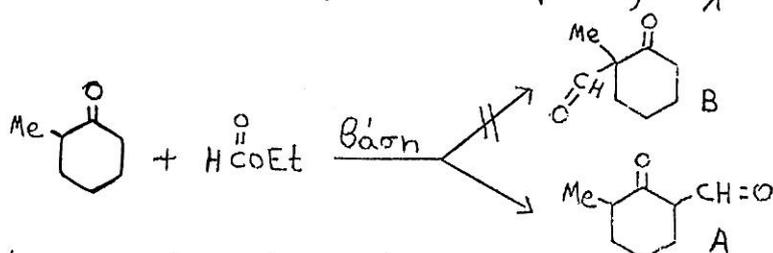
Το συνθετικό αντίστοιχο του συνθέτου A είναι μία  
 ένωση του γενικού τύπου  $R-C(=O)-X$ , όπου X είναι μία καλή  
 (RO-)

αποχωρούσα ομάδα (συνήθως -OEt ή -Cl) ενώ του Β τσωνιόν της κατάλληλης καρβονυλικής (καρβοξυλικής) ένωσης. Βέβαια, σε πολλές περιπτώσεις χρειάζεται χημική ενεργοποίηση, όπως θα φανεί στα παραδείγματα.

Παραδείγματα:

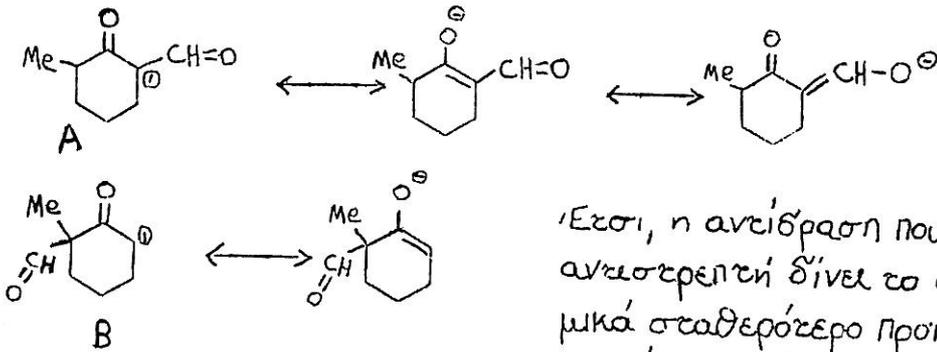


Εδώ πρέπει να σταθούμε για λίγο. Γιατί το τελευταίο στάδιο της σύνθεσης δίνει μόνο ένα προϊόν; Δηλαδή:

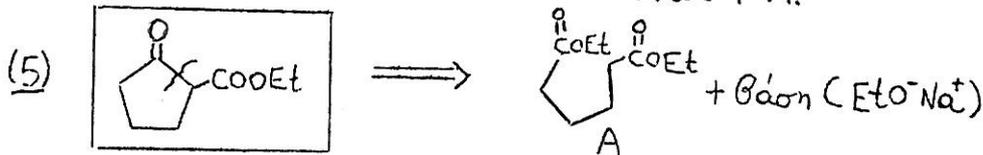


Διότι στο βασικό περιβάλλον της αντίδρασης τα προϊόντα βρίσκονται με τη μορφή του ανιόντος τους. Από τα δύο πιθανά

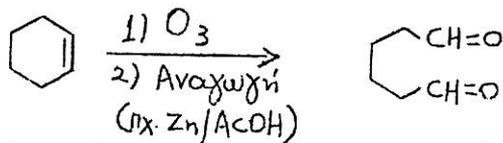
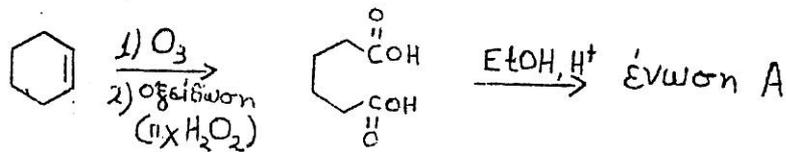
ανιόντα αυτό της ένωσης A είναι σταθερότερο λόγω της μεγαλύτερης διασποράς του φορτίου:



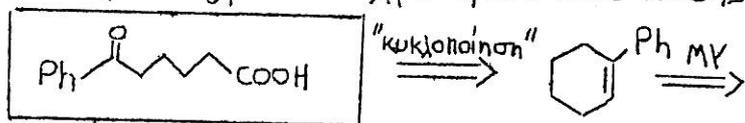
Έτσι, η αντίδραση που είναι αναστρέψιμη δίνει το θερμοδυναμικά σταθερότερο προϊόν, δηλαδή την ένωση A.



Πώς όμως θα μπορούσαμε να συνδέσουμε το 1,6-δίκαρβοξυλικό παράγωγο A; Ένας γενικός τρόπος παρασκευής αυτού του τύπου ενώσεων, καθώς και 1,6-δίκαρβονυλικών παραγώγων είναι η οξείδωση του κυκλοεξενικού δακτυλίου με O<sub>3</sub>. Ανάλογα δε με τις συνθήκες επεξεργασίας του προϊόντος της αντίδρασης (οξείδωση ή αναγωγή) μπορούμε να απομονώσουμε καρβοξυλικά οξέα ή καρβοξυλικές ενώσεις αντίστοιχα. Δηλαδή:

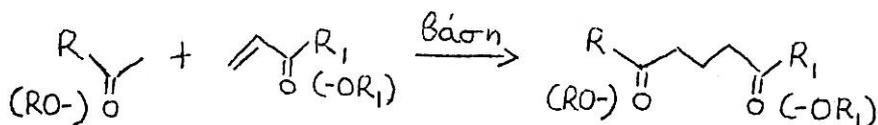


Ας δούμε ένα ακόμα παράδειγμα της χρησιμότητας αυτής της αντίδρασης:

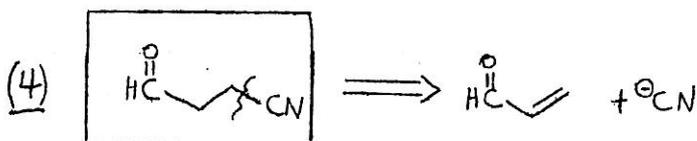
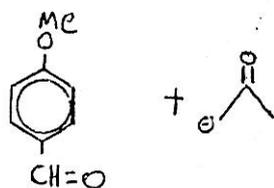
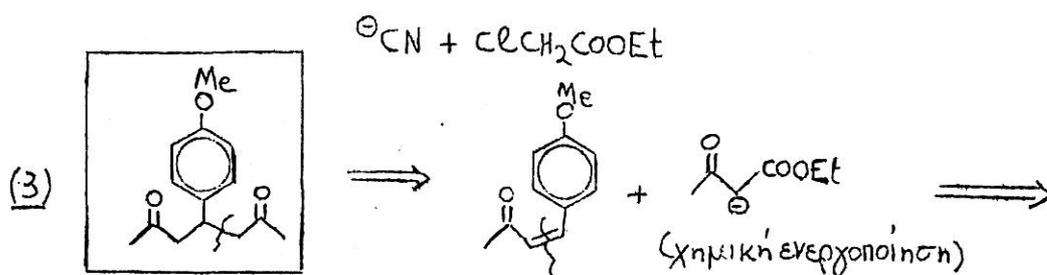
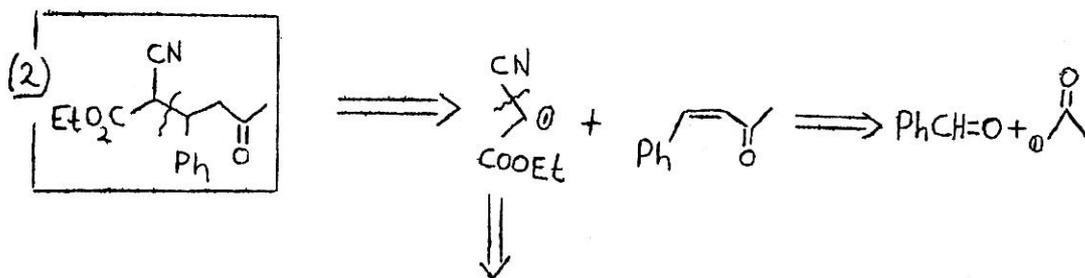
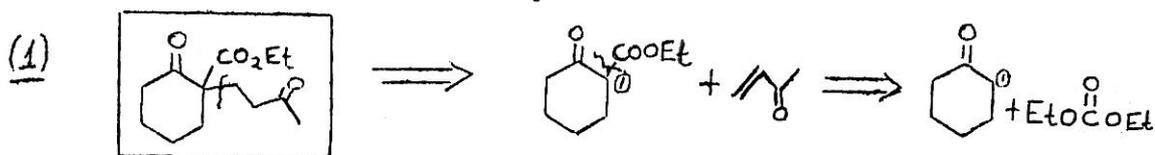




Το συνθετικό αντίστοιχο του συνδόνου Β είναι μια α,β-ακόρεστη καρβονυλική-καρβοξυλική ένωση. Δηλαδή, η αντίδραση είναι η γνωστή αντίδραση Michael.

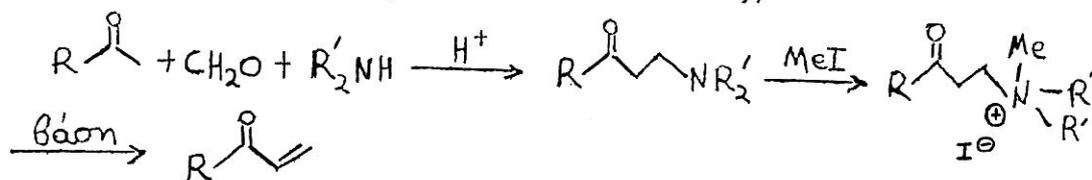


Σε πολλές περιπτώσεις για το συνθετικό αντίστοιχο του συνδόνου Α πρέπει να χρησιμοποιήσουμε χημική ενεργοποίηση όπως θα φανεί στα παρακάτω παραδείγματα.

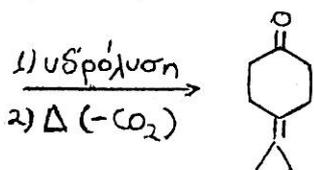
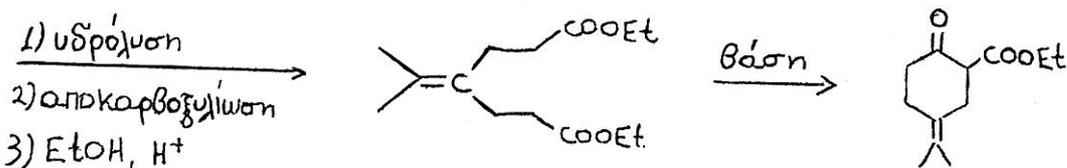
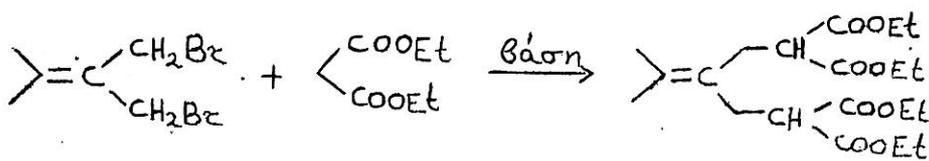
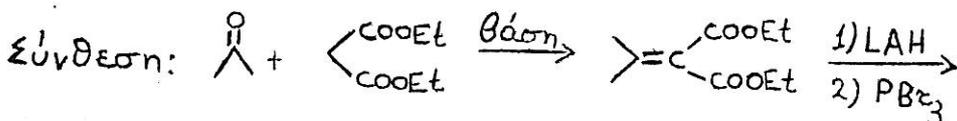
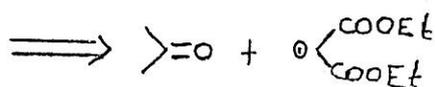
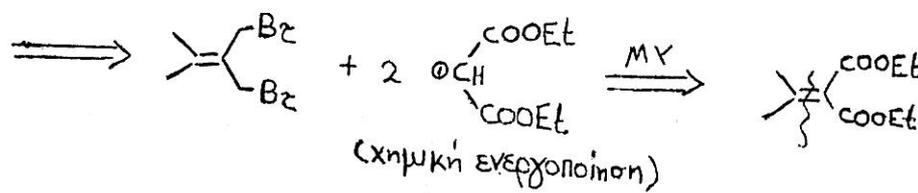
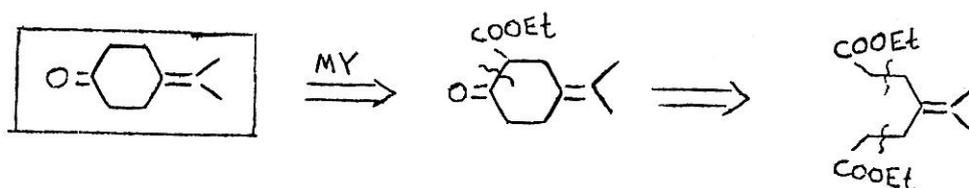


Εδώ το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο της αντίδρασης Michael είναι τα κυανιούχα ιόντα.

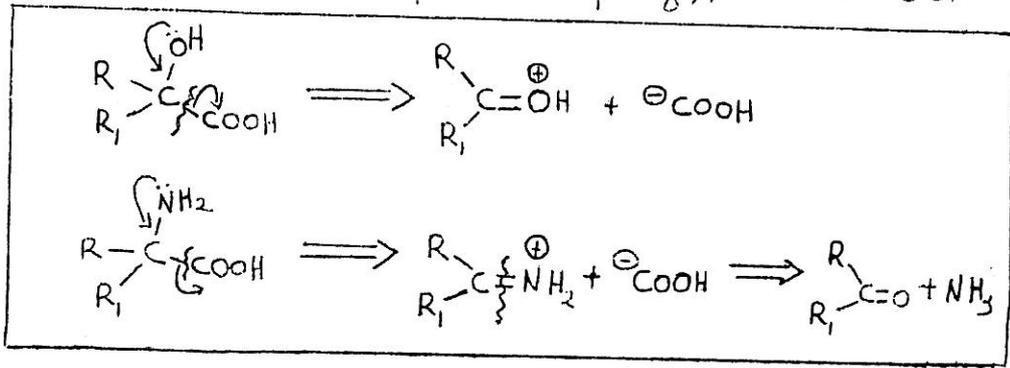
Όπως βλέπουμε από τα παραδείγματα για την αντίδραση Michael χρειάζομαστε πολλές φορές μία α,β-ακόρεστη καρβονυλική ένωση. Ένας καλός τρόπος σύνδεσης αυτού του τύπου ενώσεων είναι μέσω της αντίδρασης Mannich. Δηλαδή:



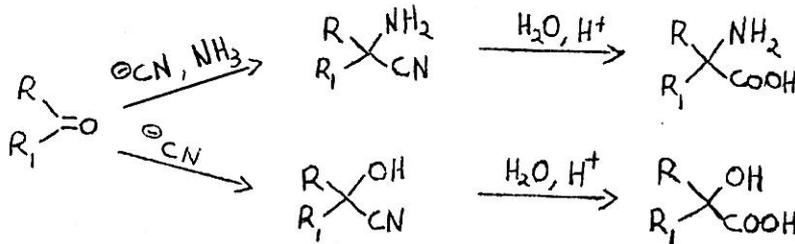
Παράδειγμα Ανασκόπησης.



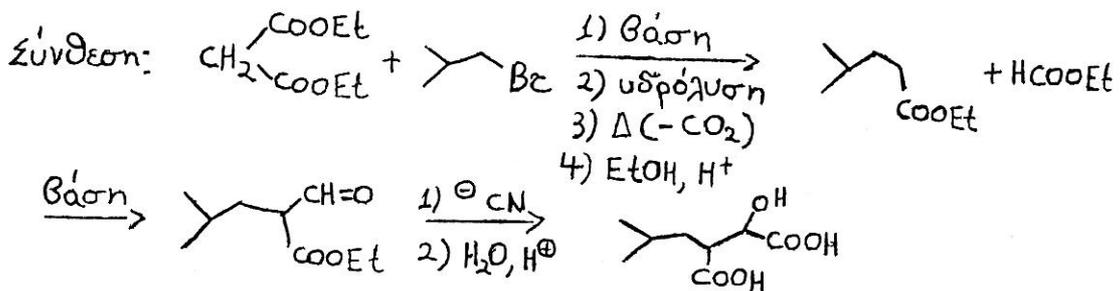
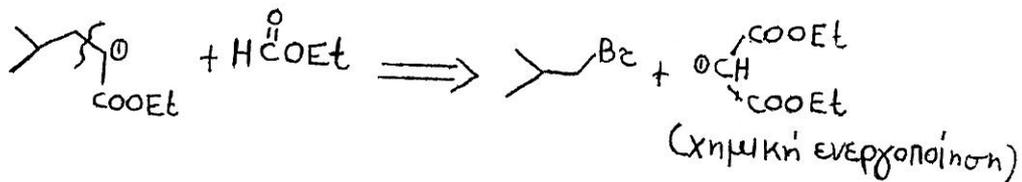
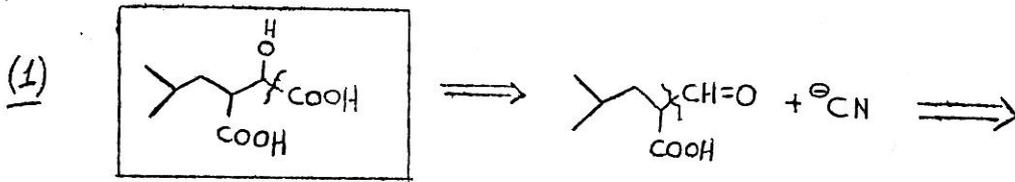
(V) α-υδροξύ- και α-άμινο- καρβοξυλικές ενώσεις.

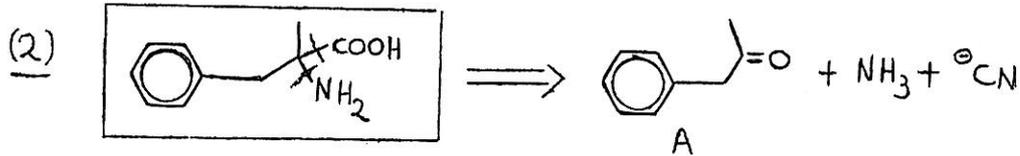


ΣΤΙΣ ΔΥΟ ΑΥΤΕΣ ΑΠΟΣΥΝΔΕΣΕΙΣ ΠΕΡΝΟΥΜΕ ΕΝΑ ΣΥΝΘΕΤΟ (⊖COOH) ΠΟΥ ΑΠΟ ΠΡΩΤΗ ΑΠΟΨΗ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΧΗΜΙΚΑ ΣΩΣΤΟ. ΕΞΕΝ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΝΑ ΑΠΛΟ ΣΥΝΘΕΤΙΚΟ ΑΝΕΙΣΟΧΙΟ, ΤΑ ΚΥΑΝΙΟΥΧΑ ΧΑ ΙΟΝΤΑ. Δηλαδή:

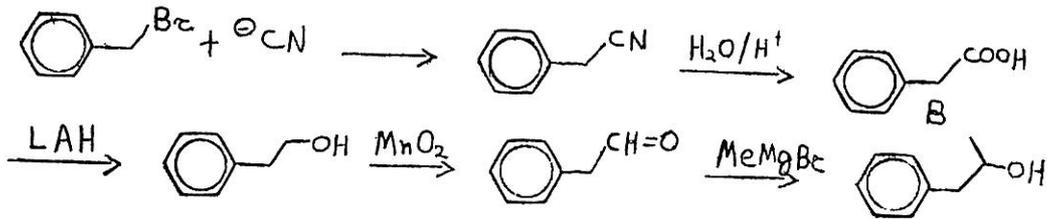


Παράδειγματα:





Πώς όμως θα μπορούσαμε να συνδέσουμε την κετόνη A;  
Ένας τρόπος βέβαια είναι σύμφωνα με τις αποσυνδέσεις που είδαμε μέχρι τώρα Δηλαδή:

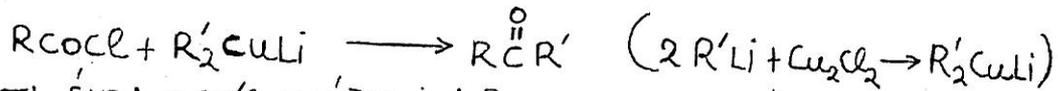
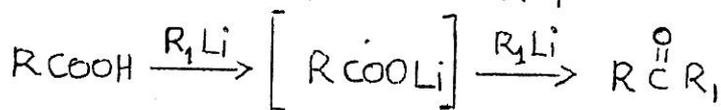


$\xrightarrow{\text{MnO}_2}$  ένωση A.

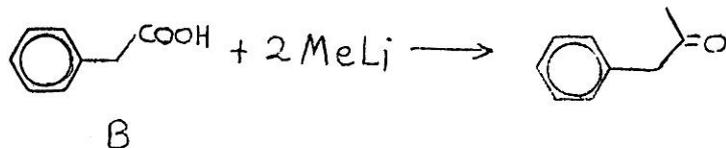
Εάν όμως μπορούσαμε να μετατρέψουμε το καρβοξυλικό οξύ B (ή ένα παράγωγό του) απευθείας στην κετόνη A τότε η σύνθεσή μας θα είχε δύο στάδια λιγότερα. Βέβαια, η αντίδραση Grignard δεν είναι η λύση διότι αυτή δίνει κύρια την αντίστοιχη δεσφαιρωμένη αλκοόλη:



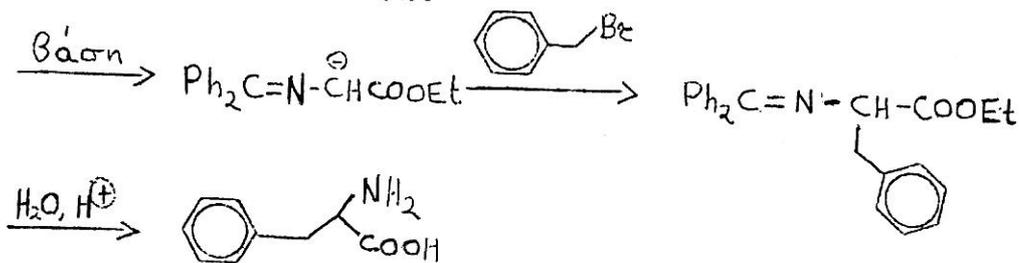
Δύο από τους πολλούς τρόπους που έχουν αναπτυχθεί για την απευθείας μετατροπή ενός καρβοξυλικού παραγώγου σε κετόνη φαίνονται στο παρακάτω σχήμα:



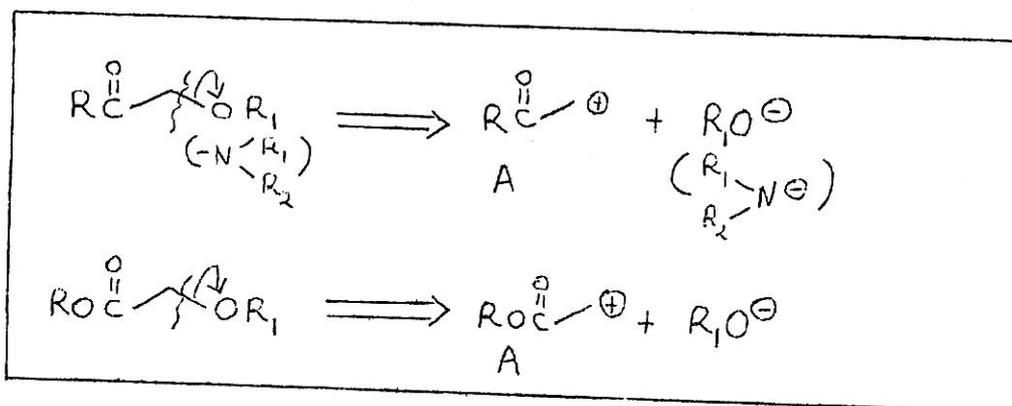
Έτσι, ένας αλτός τρόπος σύνθεσης της κετόνης A μπορεί να είναι:





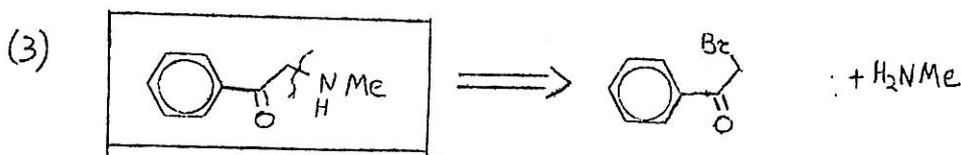
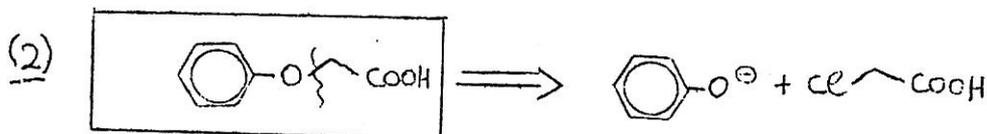
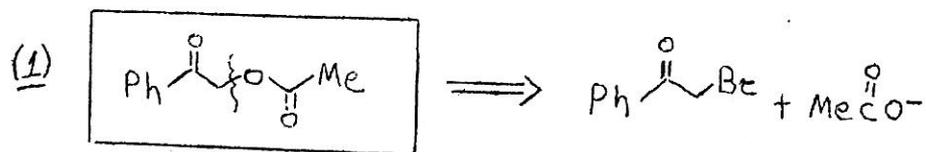


(VI) α-υδροξύ-, α-αμινο- καρβονυλικές ενώσεις και α-υδροξύ καρβοξυλικές ενώσεις.



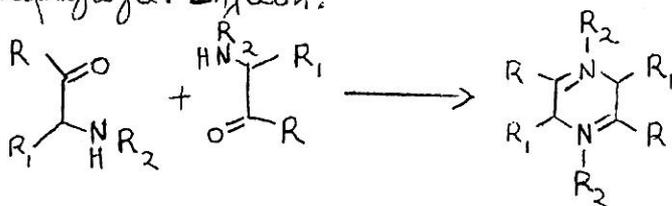
Εδώ το σύνδυο Α έχει αντίθετη πολικότητα από τα ανάλογά του που είχαμε συναντήσει προηγουμένα. Ένα καλό συνθετικό αντίστοιχο αυτώ του συνδύου είναι μία α-αλογονωμένη καρβονυλική-καρβοξυλική ένωση.

Παραδείγματα:

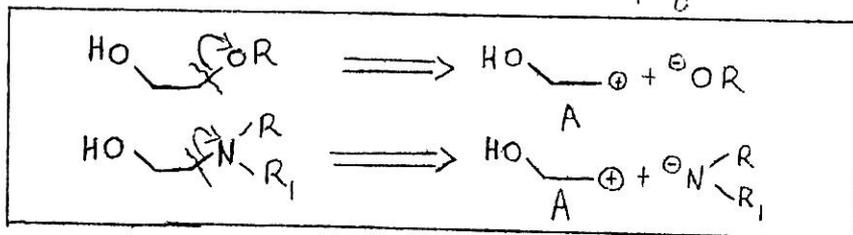


Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι οι α-αμινο καρβονυλικές ενώσεις, (εκτός εάν η αμινομάδα είναι κριτωταχής), πρέπει να αλομονώ-

νονται με τη μορφή του άλατος. Οι ελεύθερες βάσεις των α-αμινο καρβονυλικών ενώσεων διμερίζονται προς τα αντίστοιχα πυραζι- νικά παράγωγα. Δηλαδή:

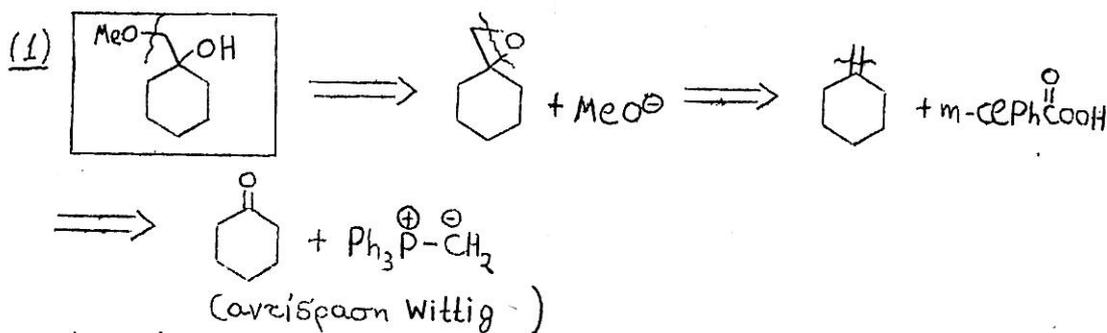


(VII) 1,2-δισόζες και 1-αμινο-2-υδροξύ ενώσεις

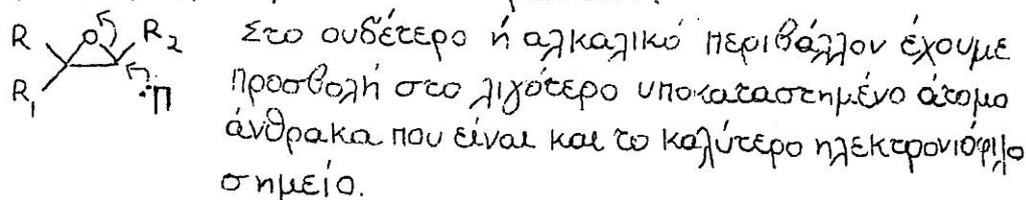


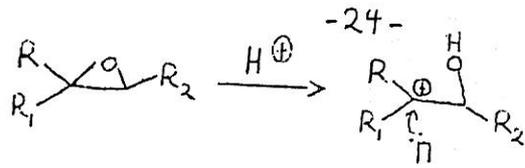
Το συνθετικό αντίστοιχο του παράξενου συνθέτου A είναι ένα εποξειδίο. Εποξειδία παρασκευάζονται εύκολα από οξεί- φίνες και m-χλωροπεροξυβενζοϊκό οξύ.

Παραδείγματα



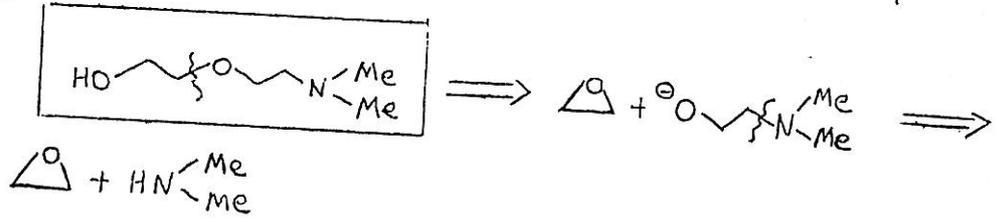
Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η πυρηνόφιλη προσβολή στα εποξειδία σε ουδέτερο ή αλκαλικό περιβάλλον γίνεται στο λι- γότερο υποκαταστημένο άτομο άνθρακα ενώ σε όξινο περιβά- λλον στο περισσότερο υποκαταστημένο άτομο άνθρακα. Γιατί; Ας δούμε το μηχανισμό των αντιδράσεων:



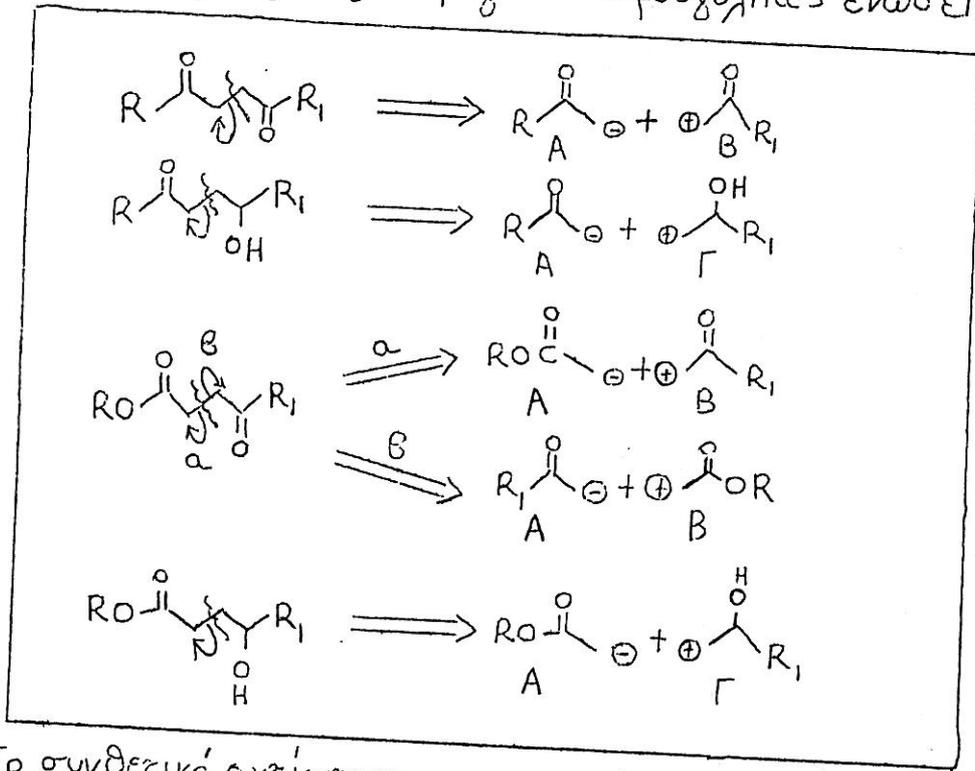


Ξε όξινο περιβάλλον, πριν από την πυρηνόφιλη προσβολή, έχουμε σχηματισμό ενδιάμεσα ενός κατιόντος. Από τα δύο πιθανά κατιόντα, αυτό του πιο υποκατασχημένου ατόμου άνθρακα είναι και το σταθερότερο.

(2)



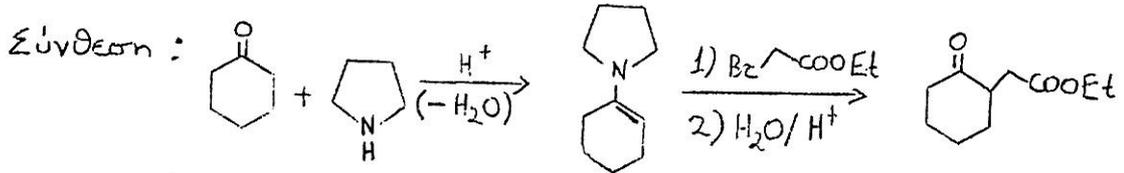
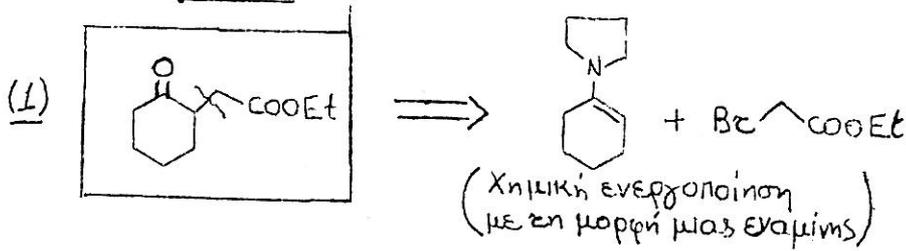
(VIII) 1,4-δίκαρβονυλικές, γ-υδροξυκαρβονυλικές ενώσεις και γ-όξο-, γ-υδροξυ- καρβοξυλικές ενώσεις.



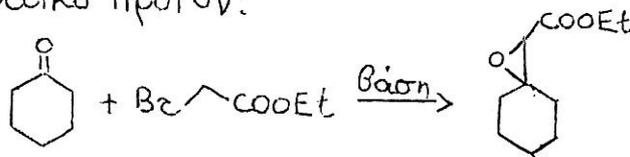
Το συνδετικό αντίστοιχο του πυρηνόφιλου συνδόνου Α είναι συνήθως τα χημικά ενεργοποιημένα ανιόντα καρβονυλικών-καρβοξυλικών παραγώγων. Ειδικά, δέ στις περιπτώσεις καρβονυλικών ενώσεων οι εναμίτες τους μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν τα πυρηνόφιλα αντιδραστήρια (παράδειγμα 1). Τα συνδετικά αντίστοιχα των συνδόνων Β και Γ τα έχουμε συναντήσει και προηγούμενα, δηλαδή, μπορεί να είναι

α-αλογονωμένες καρβονυλικές-καρβοξυλικές ενώσεις (B) ή εποξειδία (Γ).

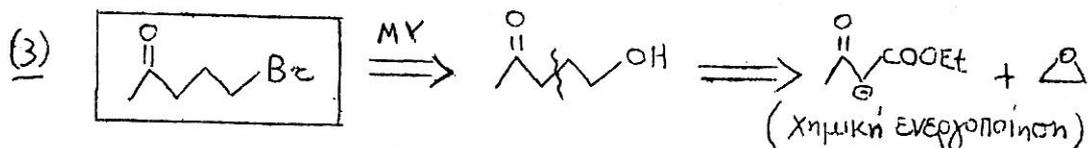
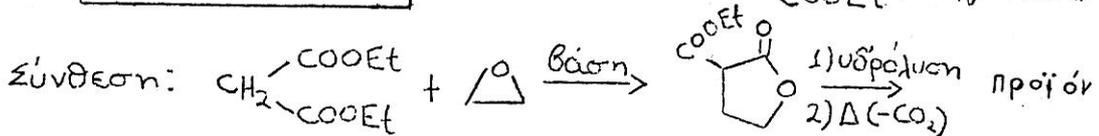
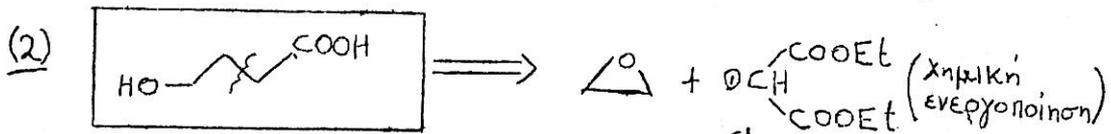
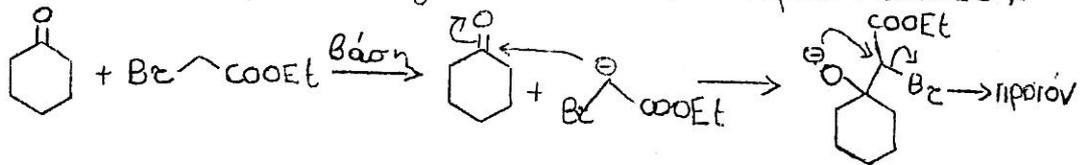
Παραδείγματα:

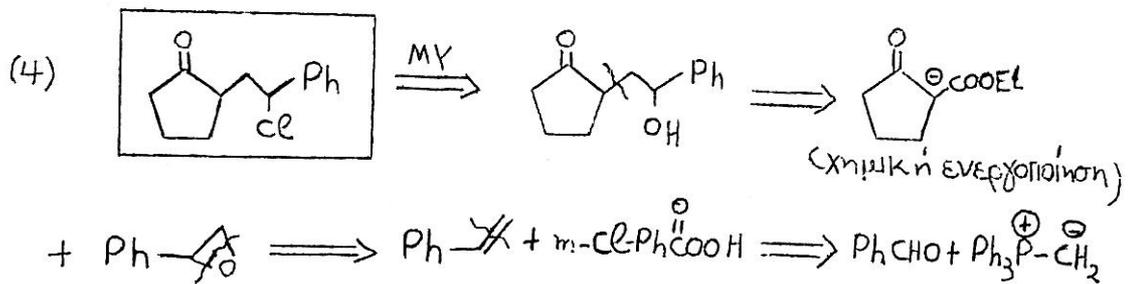
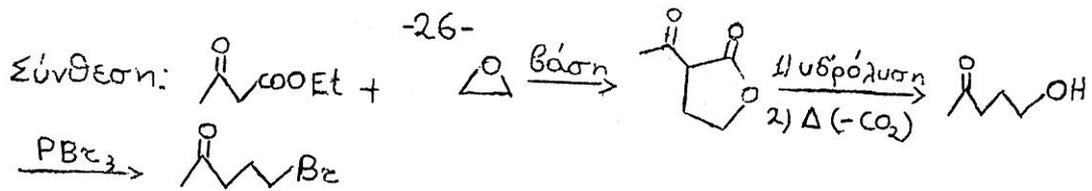


Στην περίπτωση που δεν χρησιμοποιήσουμε την εναμίνη σαν το πυρηνόφιλο αντιδραστήριο η παραπάνω αντίδραση θα έδινε διαφορετικό προϊόν:



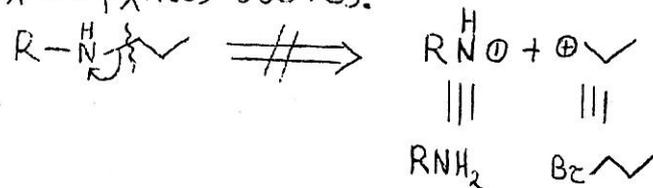
Αυτό οφείλεται στο ότι το πιο όξινο υδρογόνο είναι αυτό που βρίσκεται σε -α- θέση ως προς τον εστέρα και το αλογόνο, δηλαδή, η αντίδραση που γίνεται είναι η αντίδραση Darzens:



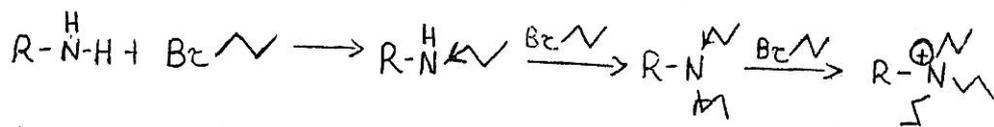


## AMINES

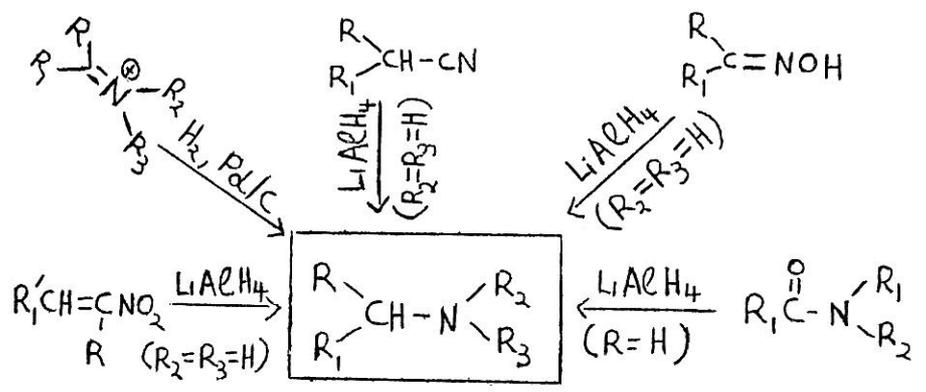
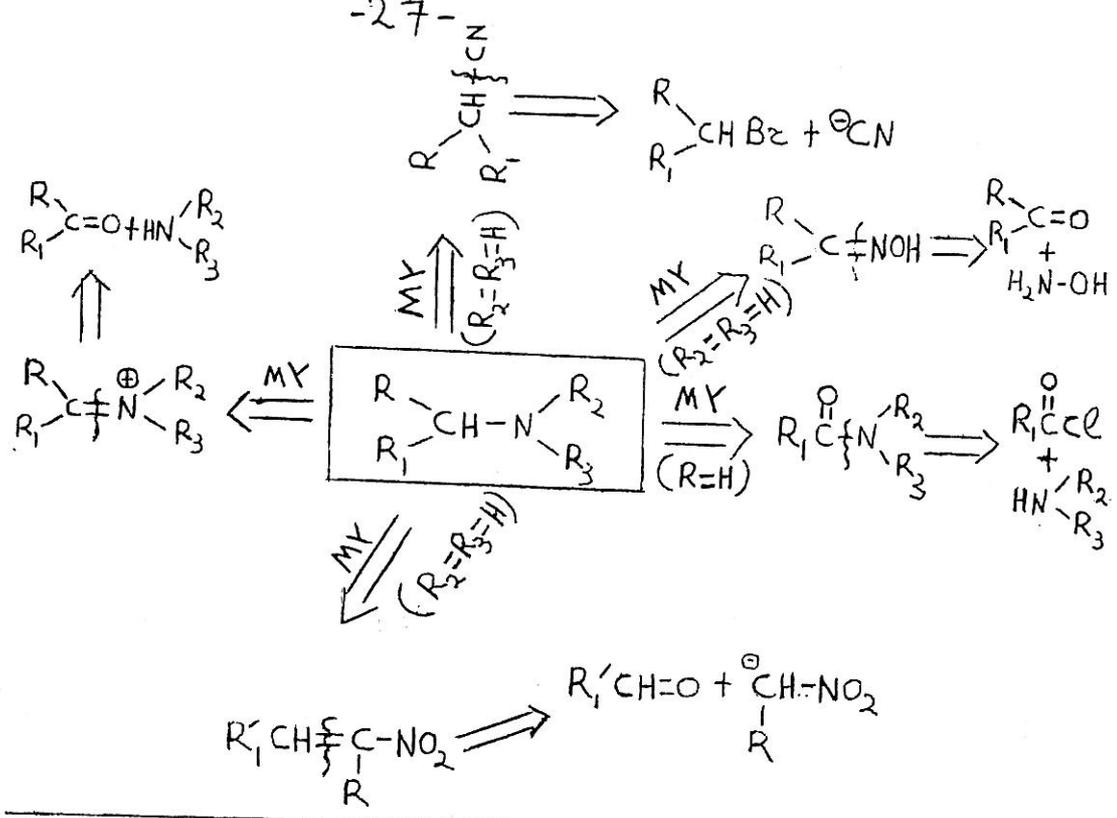
Συνήθως, οι δεσμοί που ενώνουν ετεροάτομα με άτομα άνθρακα είναι καλά σημεία για αποσύνδεση. Εξαίρεση αποτελούν οι αμίνες, όπου αυτός ο τρόπος αποσύνδεσης δεν μας οδηγεί σε κατάλληλες αρχικές ουσίες:



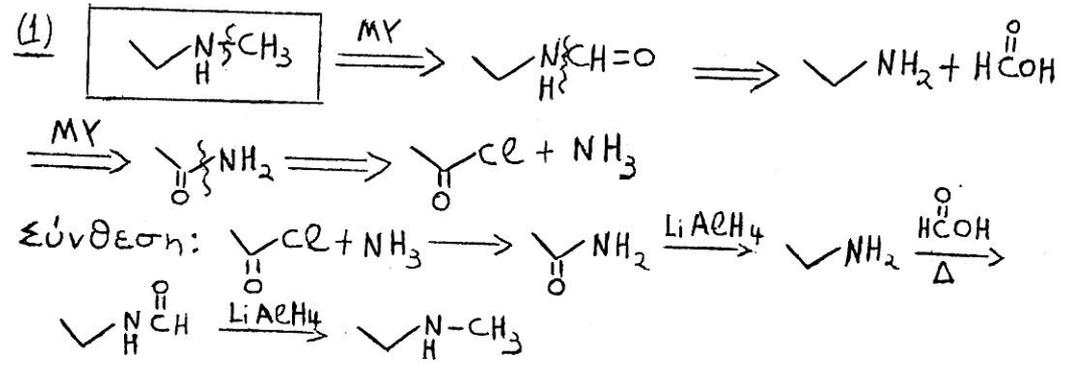
Γιατί όμως; Διότι είναι αδύνατο να αποτραπεί η πολλαπλασιαστική εφόσον το προϊόν, λόγω ελαστικού φαινομένου, είναι καλύτερο πυρηνόφιλο από την αρχική αμίνη. Δηλαδή:

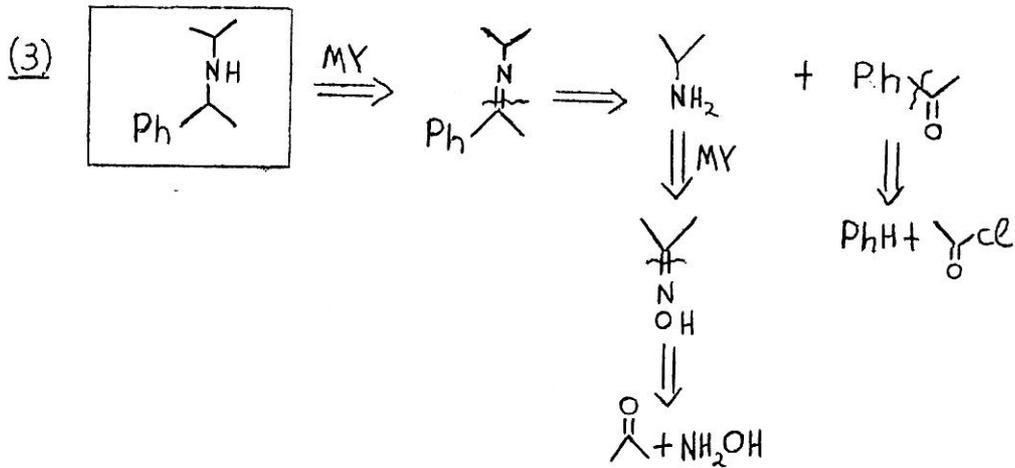
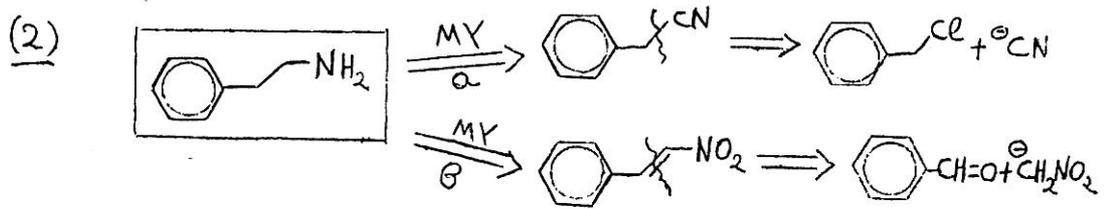


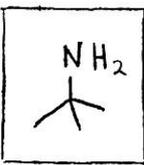
Υπάρχουν πολλές ειδικές συνθέσεις και αντιδραστήρια που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την αμίνη που θέλουμε να συνθέσουμε. Υπάρχει όμως και ένας γενικός τρόπος ανάγνωσης της σύνθεσης αμινών που βασίζεται στη μετατροπή τους σε κατάλληλους λειτουργικούς υποκαταστάτες με μεγαλύτερο οξειδωτικό σθένος. Αυτές οι ΜΥ καθώς και η μετατροπή των ΜΥ σε χημικές αντιδράσεις φαίνονται στα παρακάτω σχήματα:



Παραδείγματα:



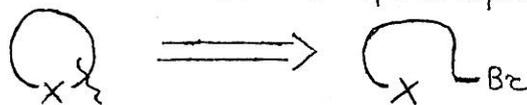
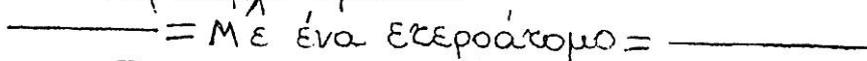


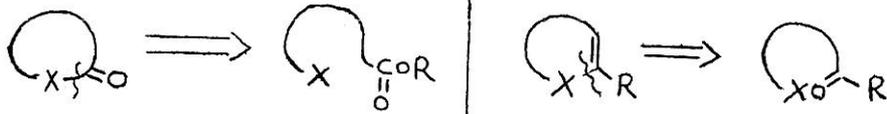
(4)  Βέβαια, για τη σύνθεση της *t*-βουτυλαμίνης δεν μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τον παραπάνω τρόπο ανάγνωσης. Ένας τρόπος παρασκευής της φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



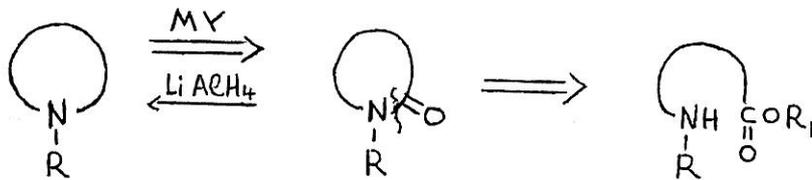
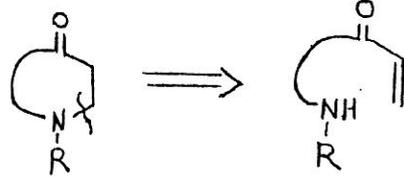
### ΕΤΕΡΟΚΥΚΛΙΚΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ

Οι ενδομοριακές αντιδράσεις και ο σχηματισμός δακτυλίων είναι γενικά ενεργειακά ευνοϊκός. Έτσι, στην ανάγνωση της σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων χρήσιμες είναι οι αλοσυνδέσεις των δεσμών ετεροατόμου (ων) - άνθρακα με αποτέλεσμα το σχηματισμό άκυκλων αρχικών ουσιών. Κατά το κλείσιμο του ετεροκυκλικού δακτυλίου το ετεροάτομο βρα πάντα σαν η πυρηνόφιλη ομάδα.





Στην περίπτωση που το ετεροάτομο είναι το άζωτο μπορούν να εφαρμοστούν και οι παρακάτω αποσυνδέσεις:

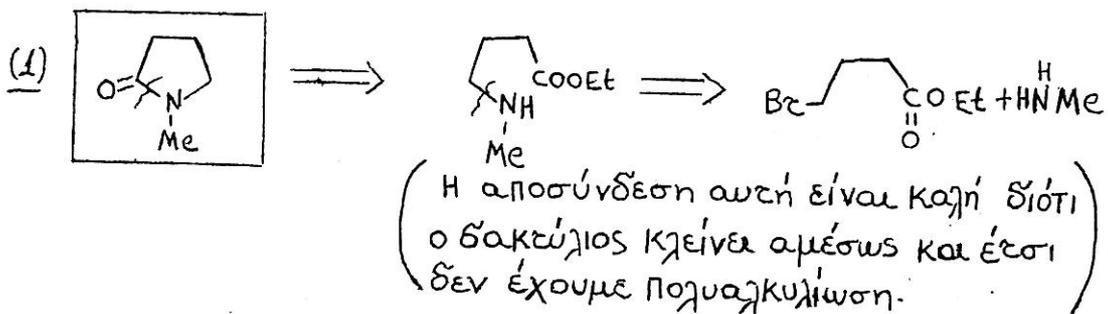


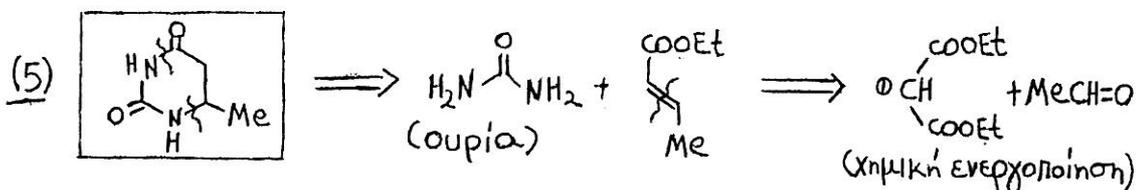
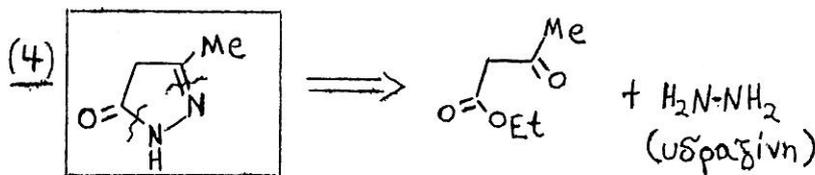
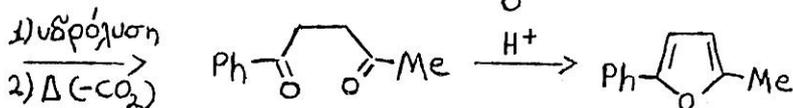
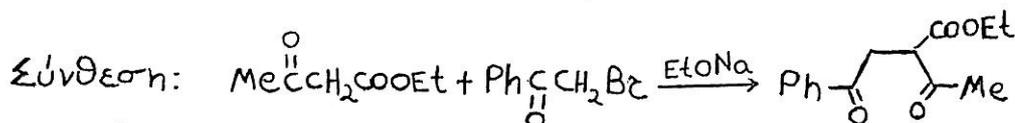
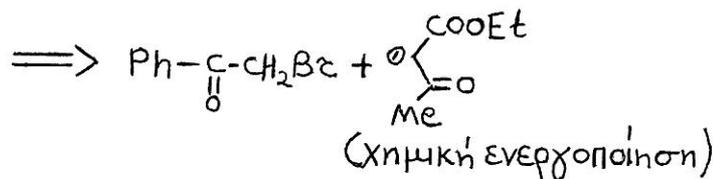
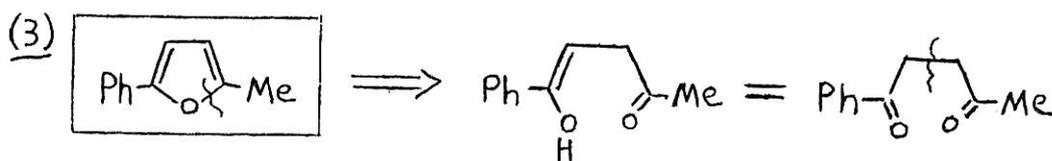
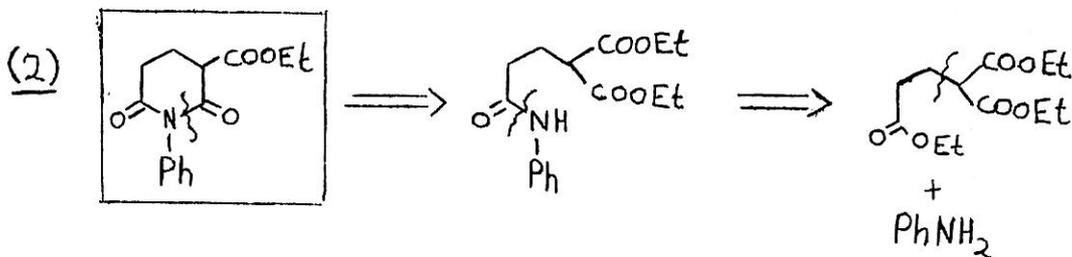
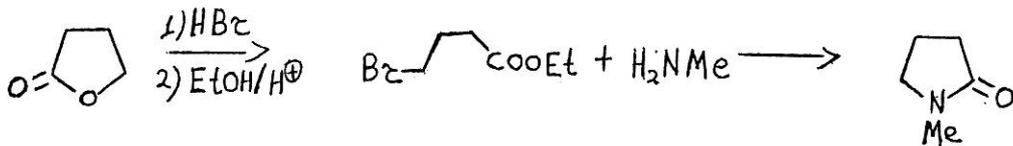
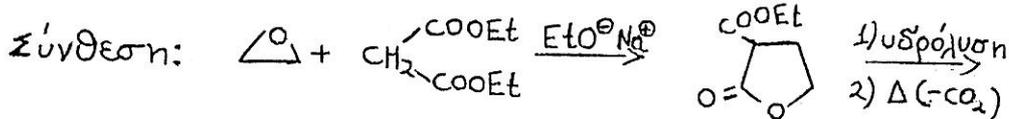
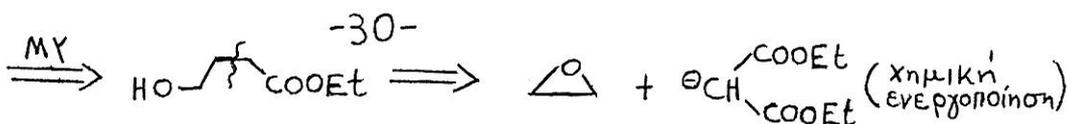
— = Με δύο ετεροάτομα = —

Αυτές οι ενώσεις αποτελούν ειδικό πρόβλημα και πολλές φορές υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να γίνουν οι πρώτες αποσυνδέσεις. Ένας καλός οδηγός είναι να κοιτάξουμε να βρούμε το μικρότερο τμήμα του δακτυλίου που περιέχει τα ετεροάτομα και είναι γνωστό αντιδραστήριο (π.χ. ουρία, υδραζίνη, γουανιδίνη). Ο τρόπος αυτός ανάγνωσης θα φανεί καλύτερα στα παραδείγματα.

Βέβαια, υπάρχουν πολλές ειδικές μέθοδοι σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων καθώς και τρόποι υποκατάστασης σε βιομηχανικά παραχόμενες ετεροκυκλικές αρχικές ουσίες. Αυτά δεν περιλαμβάνονται στην παραπάνω απλοποιημένη αλλά χρήσιμη ανάγνωση της ετεροκυκλικής σύνθεσης.

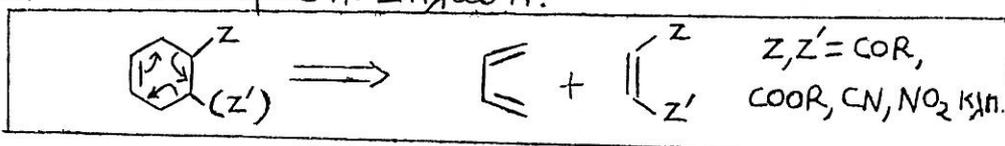
Παραδείγματα:



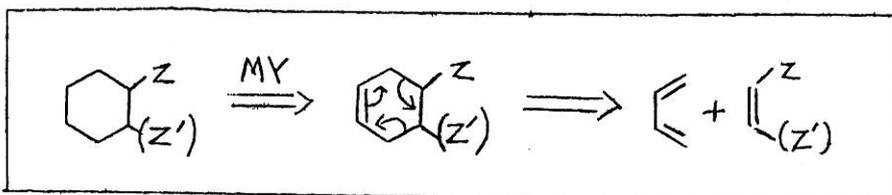


ΠΕΡΙΚΥΚΛΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

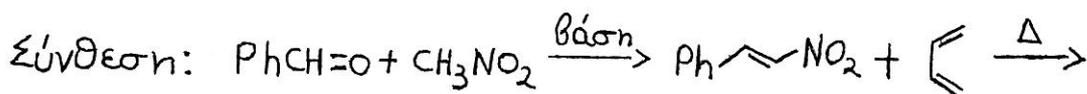
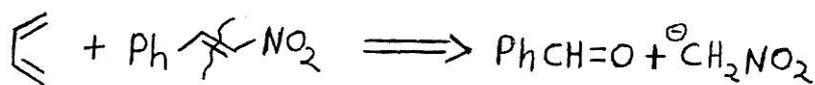
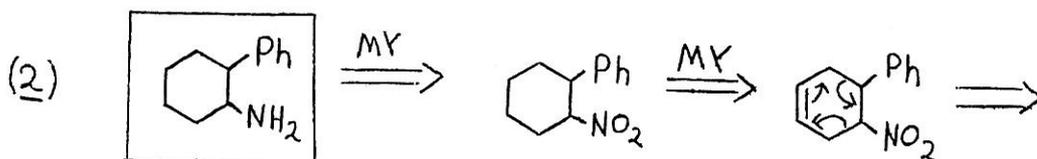
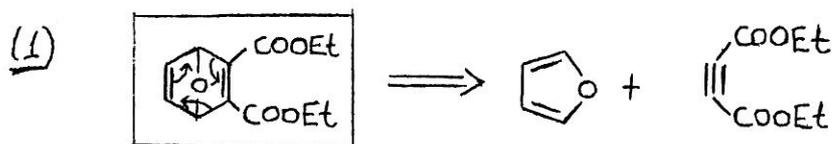
Η πιο σημαντική από τις περικυκλικές αντιδράσεις είναι η αντίδραση Diels-Alder. Ποιοί όμως είναι οι λειτουργικοί υποκαταστάτες σε ένα μόριο που μας δείχνουν ότι μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την αντίδραση Diels-Alder για τη σύνθεσή του; Γενικά, κάθε παράγωγο του κυκλοεξενίου που έχει υποκαταστήτη δέκτη ηλεκτρονίων στην αντίθετη πλευρά του δακτυλίου από το διπλό δεσμό μπορεί να συντεθεί με αυτή την αντίδραση. Δηλαδή:

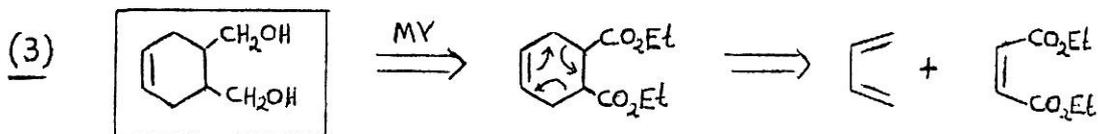
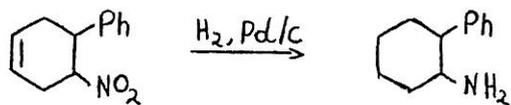


Επίσης, εάν ο διπλός δεσμός δεν υπάρχει στην αρχική μας ένωση, μπορούμε να τον εισαγάγουμε με μία ΜΥ και να προχωρήσουμε στις αποσυνδέσεις. Δηλαδή:



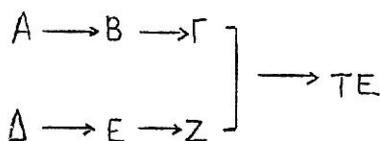
Παραδείγματα:



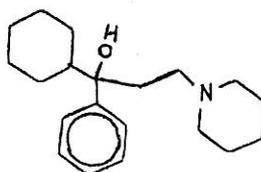


ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΣΤΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΣΥΝΘΕΣΕΩΝ

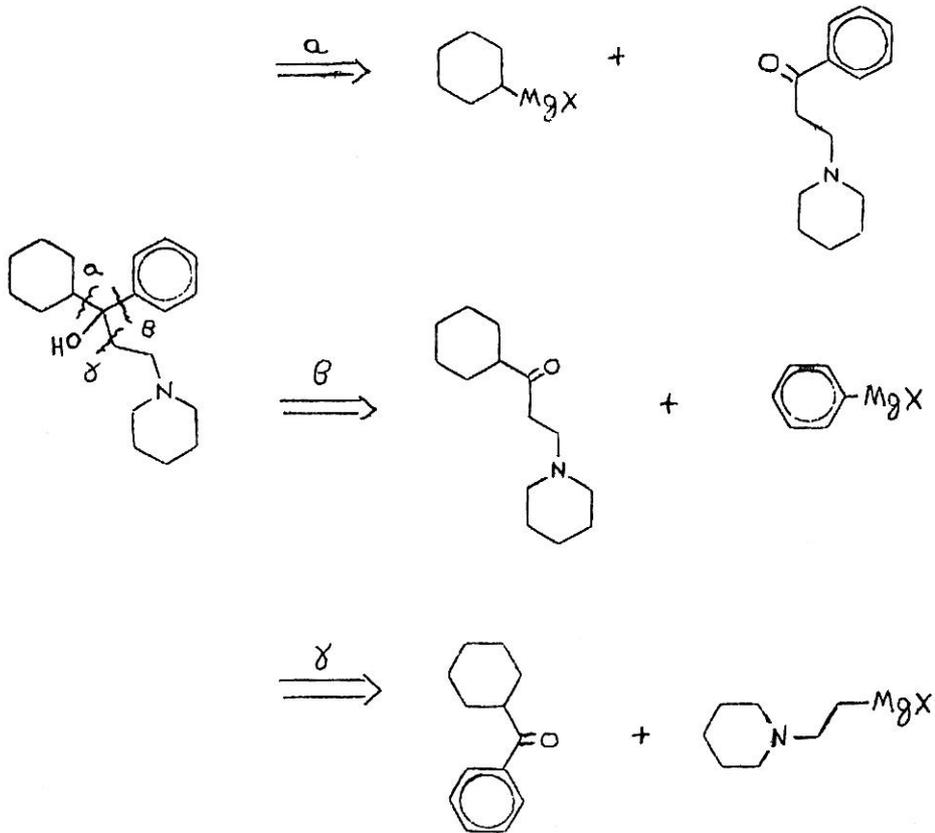
Μέχρι τώρα αναφερθήκαμε κυρίως σε θέματα τακτικής στο σχεδιασμό μιας σύνθεσης (δηλαδή, "Ποιοί είναι οι κύριοι λειτουργικοί υποκαταστάτες καθώς και ποιές είναι οι χρήσιμες αποσυνδέσεις τους;"). Τώρα θα αναφερθούμε σε θέματα στρατηγικής (δηλαδή, "Σε ποιά από τις πιθανές σειρές αποσυνδέσεων ενός μορίου θα βασίσουμε τη σύνθεσή μας;"). Βεβαίως, ένα σημαντικό κριτήριο είναι η σύνθεσή μας να περιλαμβάνει λίγα στάδια. Παράδειγμα: μία σύνθεση που περιλαμβάνει 5 στάδια, με απόδοση κάθε σταδίου 90%, έχει συνολική απόδοση μόνο 59%. Ένας τρόπος για να αυξήσουμε τη συνολική απόδοση μιας σύνθεσης με πολλά στάδια, που εφαρμόζεται συχνά στη βιομηχανία, είναι να την μετατρέψουμε από "γραμμική" σε "συγκρίνουσα":



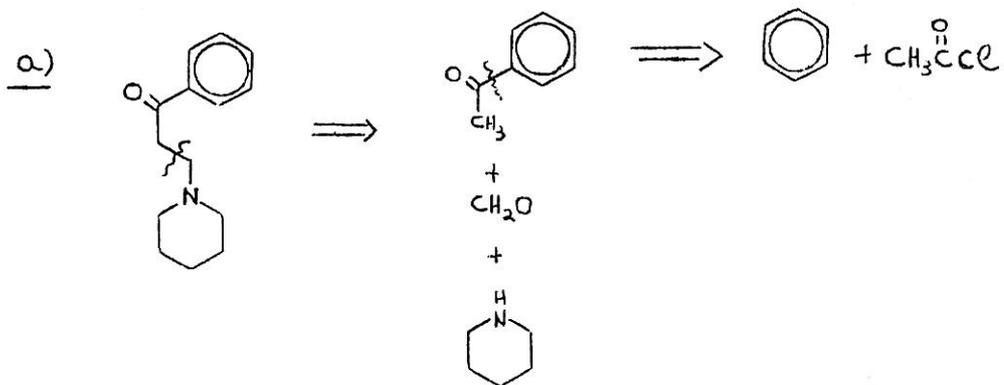
Η παραπάνω "συγκρίνουσα" σύνθεση, που επίσης περιλαμβάνει 5 στάδια, με απόδοση κάθε σταδίου 90%, έχει συνολική απόδοση 73%. Έτσι, είναι γενικά καλύτερο να παρασκευάζουμε ξεχωριστά δύο τμήματα ισοδύναμης περιπλοκότητας (από άποψη δομικών χαρακτηριστικών) ενός μορίου και να τα ενώνουμε στο τελικό στάδιο της σύνθεσης. Αυτό όμως θα φανεί καλύτερα στην πράξη. Πώς θα μπορούσαμε να συνθέσουμε την ένωση του παρακάτω σχήματος;

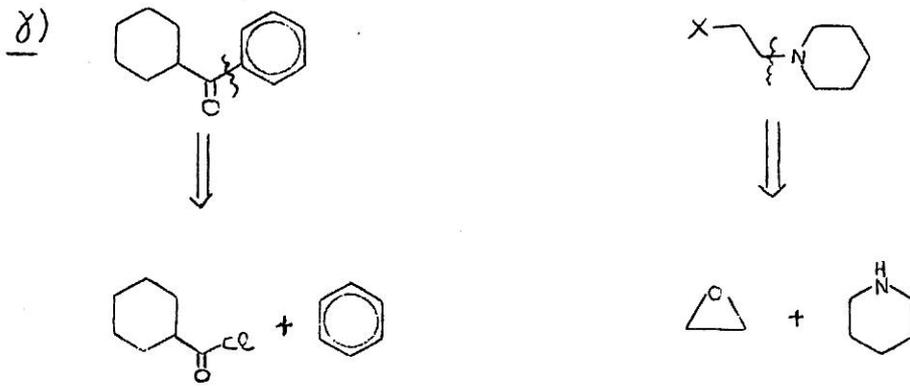


Ανάγνωση: Προφανώς, μπορούμε να βασιστούμε τις συνδέσεις μας αρχίζοντας με τρεις διαφορετικούς τρόπους αποσυνδέσεων των δεσμών της τριτοταχούς αλκοόλης του μορίου:



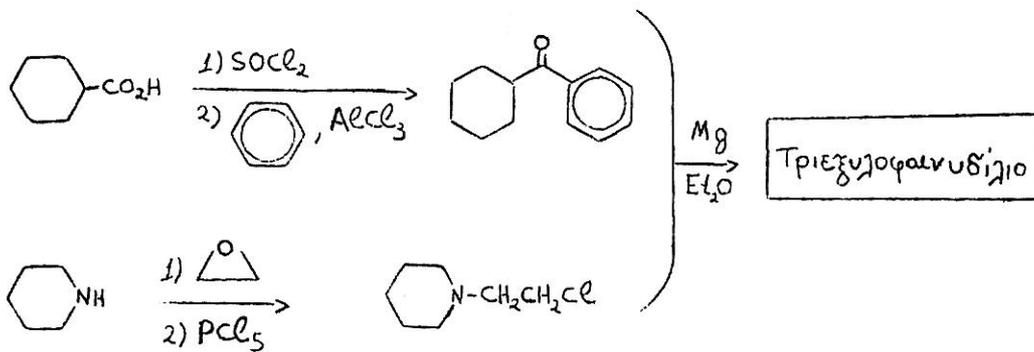
Από τις αποσυνδέσεις a και γ σχηματίζονται αρωματικές κετόνες που θα μπορούσαν να συντεθούν εύκολα με αντιδράσεις ακυλίωσης Friedel-Crafts. Έτσι, προτιμούμε αυτές τις αποσυνδέσεις για την παραπέρα ανάγνωση της σύνθεσης:





Από τις παραπάνω δύο αναλύσεις για τη σύνθεση της ένωσης του παραδείγματος, που είναι το τριεξυλοφαιλυδρίλιο (αντιπαρκινσονικό φάρμακο), χρησιμοποιείται βιομηχανικά ο τρόπος γ) που είναι μία "συγκρίνουσα" σύνθεση.

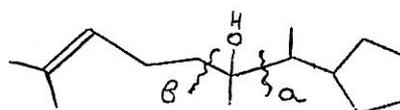
Σύνθεση:



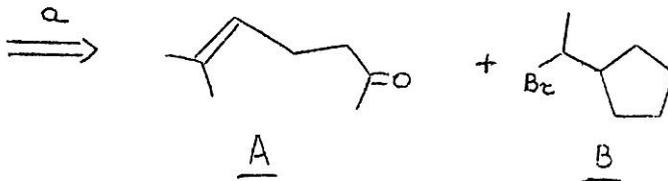
Υπάρχουν όμως και μερικά κριτήρια που μπορεί να μας βοηθήσουν να βρούμε "συγκρίνουσες" συνθέσεις:

1. Οι αποσυνδέσεις που χρησιμοποιούμε πρέπει να επιφέρουν τη μεγαλύτερη δυνατή απλοποίηση στο μόριο.
2. Οι αποσυνδέσεις να γίνονται σε σημεία "διακράδωσης" και εάν είναι δυνατόν οι δομές που σχηματίζονται να περιέχουν σημεία "διακράδωσης".

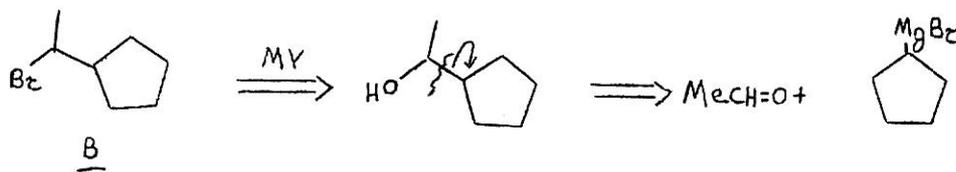
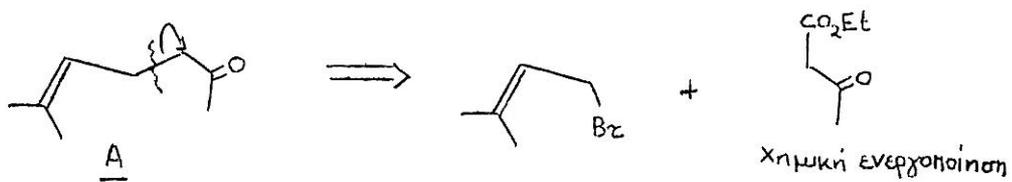
Ας δούμε όμως στην πράξη την εφαρμογή αυτών των κριτηρίων στην ανάπτυξη μιας συγκρίνουσας σύνθεσης για την παρακάτω ένωση:



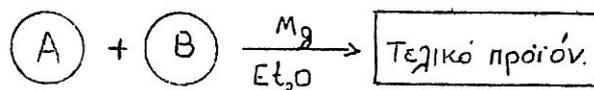
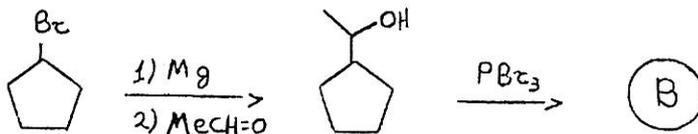
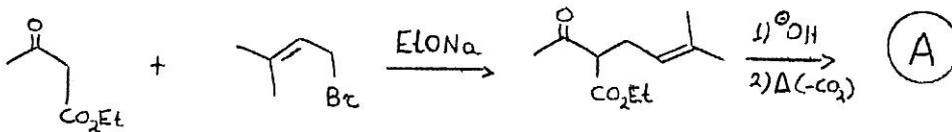
Προφανώς, πρέπει να αποσυνδέσουμε τους δεσμούς που είναι δίπλα από την τριτοταγή αλκοόλη. Και οι δύο αποσυνδέσεις (δηλαδή, η α και η β) οδηγούν σε σημαντική απλούστευση της δομής του μορίου, αλλά μόνον η μία (η α) οδηγεί σε δομή που επίσης περιέχει σημείο "διακλάδωσης":



Έτσι, συνεχίζουμε τις αποσυνδέσεις στα μόρια A και B:

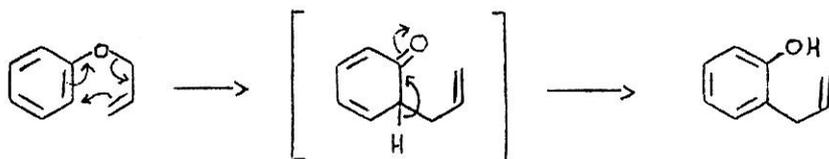


Σύνθεση:

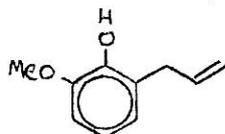


= Μερικά "Τεχνάσματα" στη συνθετική στρατηγική =

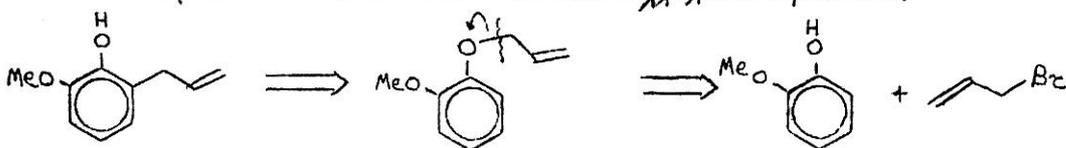
Όπως έχουμε αναφέρει προηγουμένως ο δεσμός άνθρακα-ετεροατόμου είναι εύκολο να σχηματισθεί, αφού έχουμε χρησιμοποιήσει τέτοιους δεσμούς σαν φυσικά σημεία για αποσυνδέσεις. Έτσι, είναι καλή συνθετική στρατηγική να σχηματίσουμε ένα δεσμό άνθρακα-ετεροατόμου και μετά να τον μετατρέψουμε σε δεσμό άνθρακα-άνθρακα. Η μετάθεση Claisen είναι ένας από τους πιο γνωστούς τρόπους:



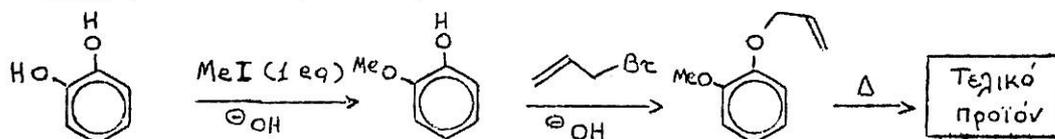
Πώς λοιπόν θα μπορούσαμε να συνθέσουμε την παρακάτω ένωση που είναι ένα κύριο συστατικό του ελαίου από κανέλλοχαρύφαλλα;



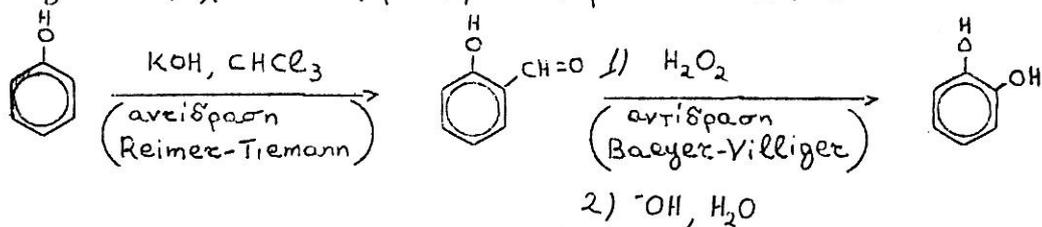
Ανάγνωση: Ένα στοιχείο που θα βοηθήσει την ανάγνωσή μας είναι η όρθο θέση της -OH και της αλληλικής ομάδας:



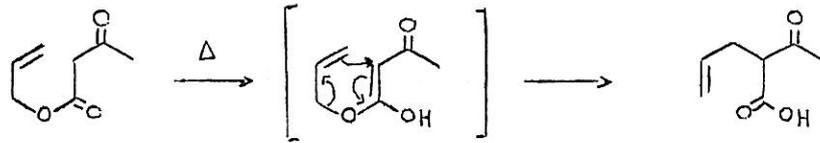
Σύνθεση: Από πυροκατεχόλη:



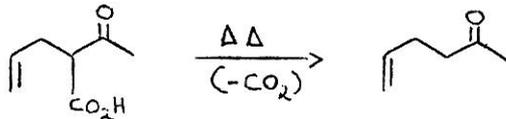
Η πυροκατεχόλη, που είναι μία σημαντική φαρμακευτική πρώτη ύλη, παρασκευάζεται βιομηχανικά σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



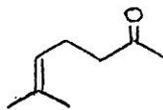
Μία σημαντική βιομηχανική διεργασία, η "αντίδραση Caswell", είναι η αλκυλακτική μορφή της μετάθεσης Claisen:



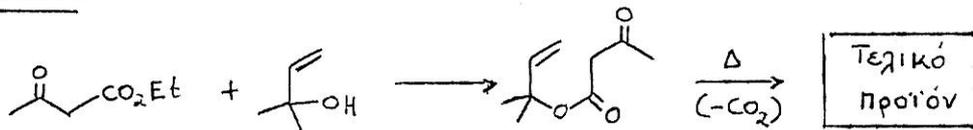
Ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό αυτής της αντίδρασης είναι ότι το προϊόν που σχηματίζεται αποκαρβοξυλιώνεται εύκολα όταν θερμανθεί σε υψηλότερες θερμοκρασίες:



Πώς λοιπόν θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε την "αντίδραση Caswell" για να συνθέσουμε την παρακάτω ένωση:



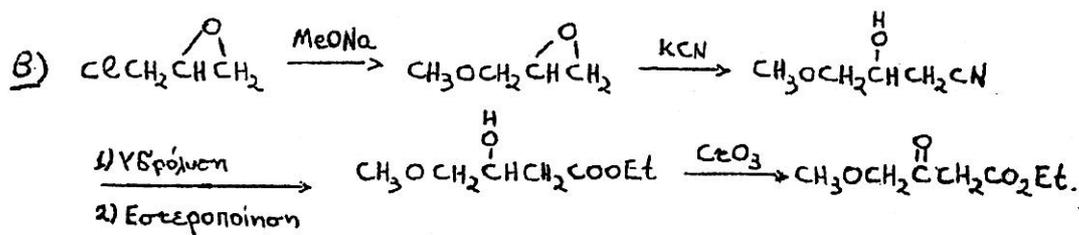
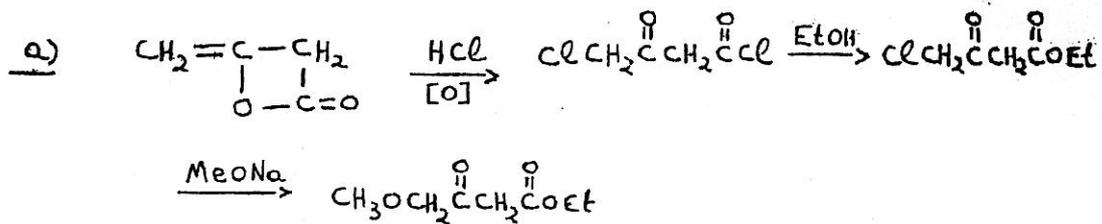
Σύνθεση:



Για αυτή την ένωση, που είναι ένα σημαντικό ενδιάμεσο προϊόν στην παρασκευή αρωμάτων, είχαμε δώσει μια διαφορετική σύνθεση (σελ. -35), βιομηχανικά όμως συνδέεται με την "αντίδραση Caswell".

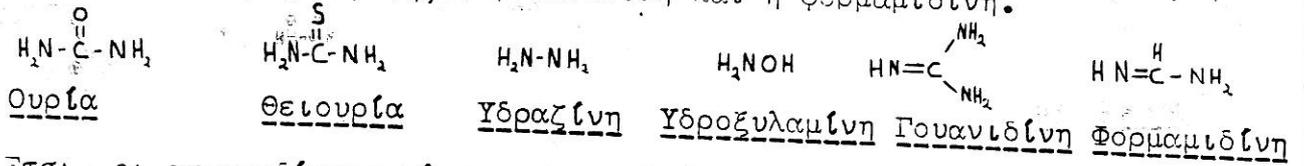
Βεβαίως, ο καθοριστικός παράγοντας στην επιλογή μιας σύνθεσης και την εφαρμογή της σε βιομηχανική κλίμακα είναι το κόστος της. Έτσι, από τις παρακάτω δύο συνθέσεις χρησιμοποιείται βιομηχανικά αυτή που περιλαμβάνει τα περισσότερα στάδια (δηλαδή η β) αλλά έχει το μικρότερο συνολικό κόστος.

Σύνθεση:

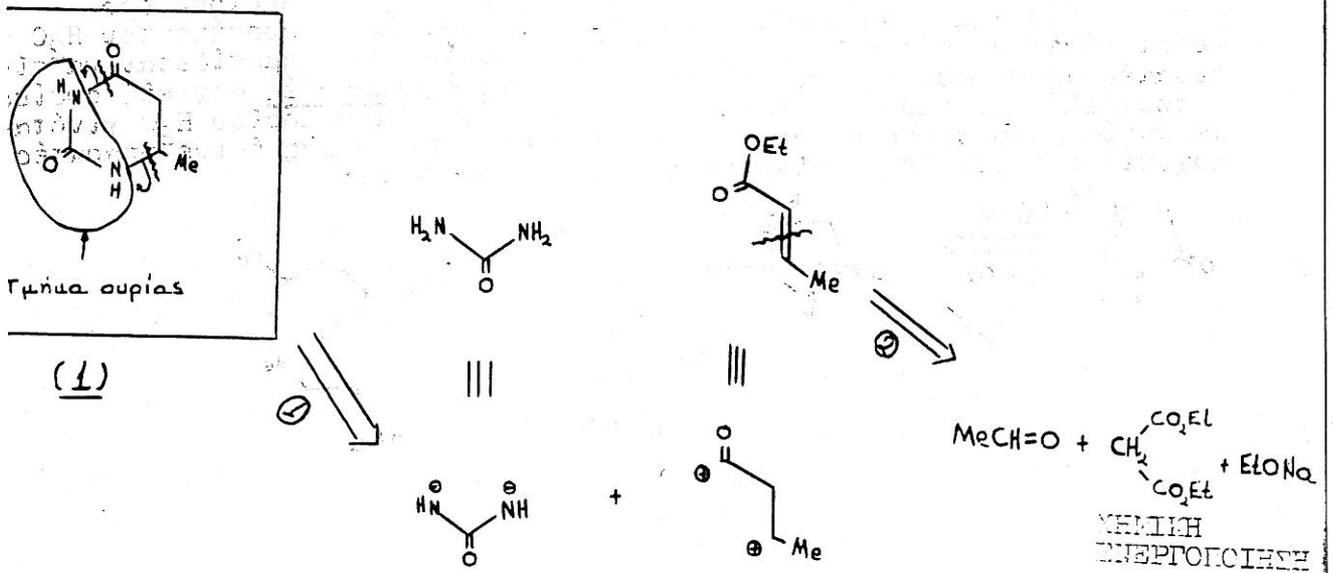


-- Στεροκυκλικές ενώσεις με περισσότερα από ένα στεροάτομα --

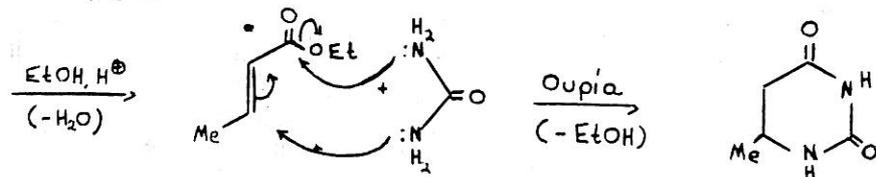
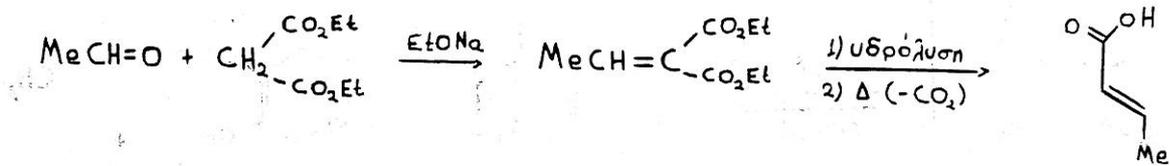
Αυτές οι ενώσεις αποτελούν ειδικό πρόβλημα, και πολλές φορές υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να γίνουν οι πρώτες αποσυνδέσεις. Ένας καλός οδηγός είναι να κοιτάζουμε να βρούμε το μικρότερο δυνατό τμήμα του δακτυλίου που περιέχει τα στεροάτομα και είναι γνωστό χημικό αντιδραστήριο. Τα πιο συνηθισμένα τέτοια αντιδραστήρια είναι η ουρία, η θειουρία, η υδραζίνη, η υδροξυλαμίνη, η γουανιδίνη και η φορμαμίδνη.

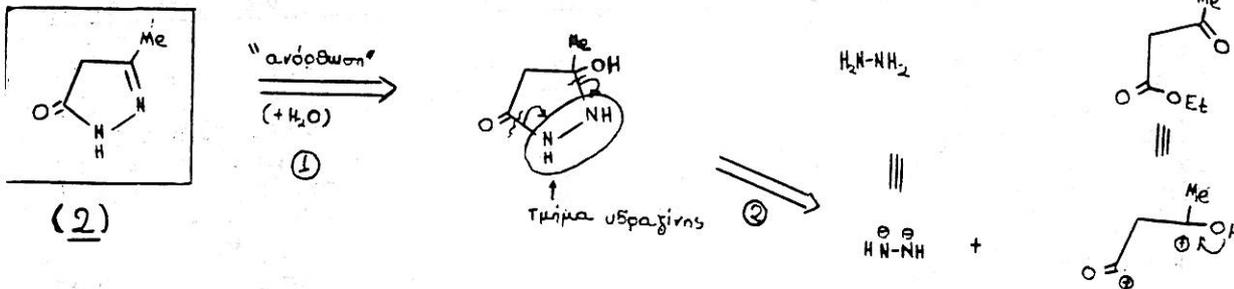


Έτσι, οι αποσυνδέσεις γίνονται με τέτοιο τρόπο ώστε μία ή περισσότερες από τις παραπάνω ενώσεις να είναι αρχικές ουσίες. Όπως θα δούμε στα παρακάτω παραδείγματα, πολλές φορές, οι δεσμοί που πρέπει να κάνουμε αποσυνδέσεις είναι ακόρεστοι. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι δεσμοί πρέπει πρώτα να "ανορθωθούν" με την προσθήκη ενός μορίου νερού και μετά να γίνει η αποσύνδεση. Αυτά θα φανούν καλύτερα στα παρακάτω παραδείγματα:

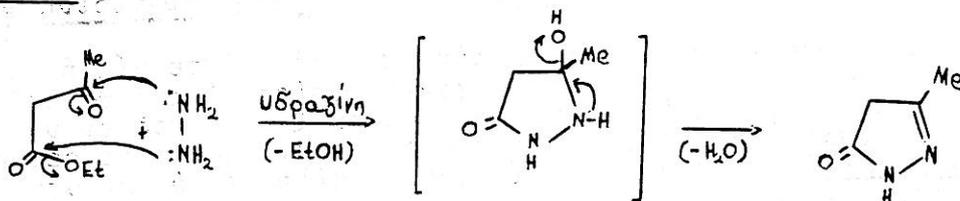


ΣΥΝΘΕΣΗ

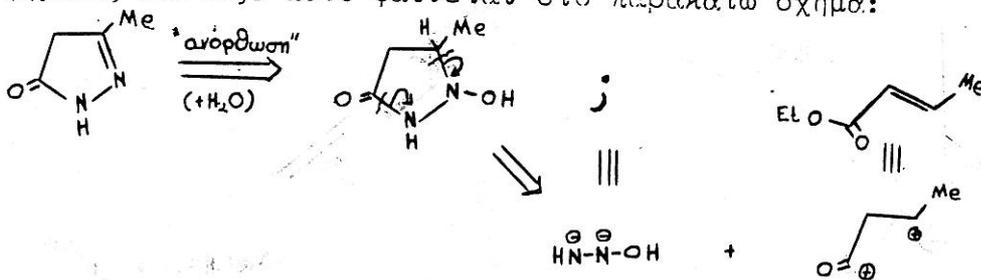




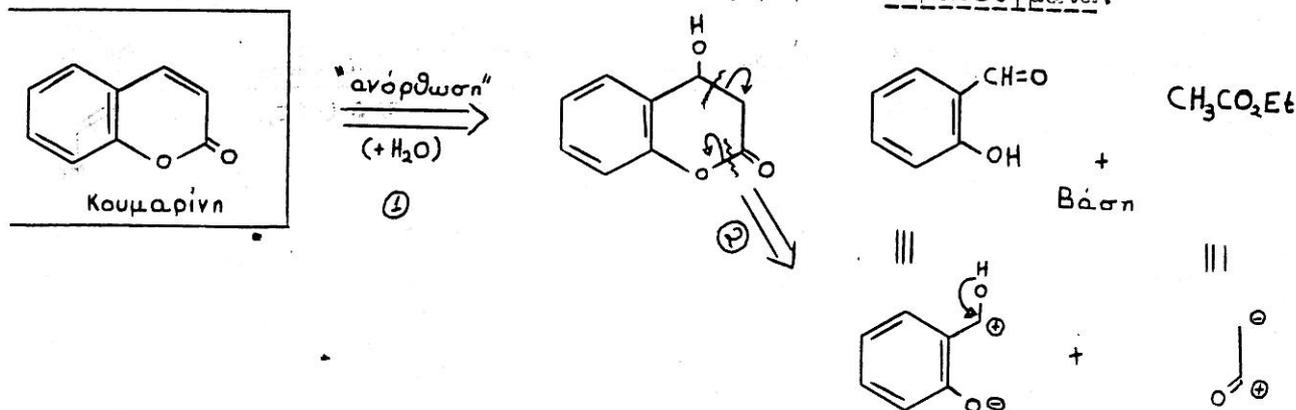
ΣΥΝΘΕΣΗ



Ίδω πρέπει να σταθούμε για λίγο και να αναφερθούμε περισσότερο στην έννοια της "ανόρθωσης" ενός διπλού δεσμού. Η προσθήκη του H<sub>2</sub>O γίνεται πάντα με τέτοιο τρόπο ώστε στο προϊόν που σχηματίζεται να είναι δυνατές αποσυνδέσεις που να οδηγούν σε απλές-υπαρκτές αρχικές ουσίες. Έτσι, εάν στο παραπάνω παράδειγμα η προσθήκη του μορίου H<sub>2</sub>O γινόταν με αντίστροφο τρόπο, η παραπέρα αποσύνδεση δεν θα μας έδινε υπαρκτές αρχικές ουσίες. Αυτό φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:

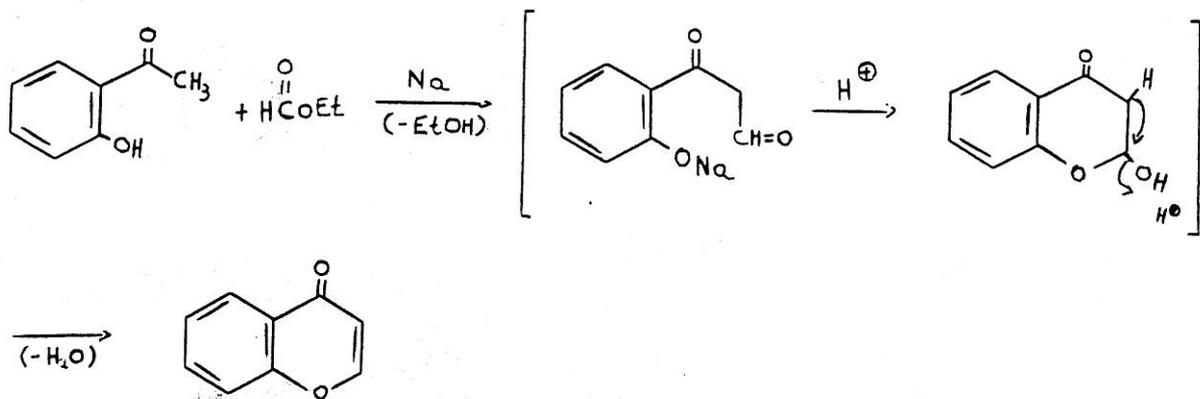


ομοίως φορές ο διπλός δεσμός του ετεροκυκλικού συστήματος δεν βρίσκεται μεταξύ ετεροατόμου-ατόμου άνθρακα. Και σε αυτές τις περιπτώσεις επίσης, η τεχνική της "ανόρθωσης" του βοηθάει στην ανάλυση της σύνθεσης. Και πάλι, από τους πιθανούς τρόπους προσθήκης του μορίου H<sub>2</sub>O επιλέγεται αυτός που θα οδηγήσει, μετά από τις αποσυνδέσεις, σε απλές-υπαρκτές πρώτες ύλες. Ας δούμε όμως μερικά παραδείγματα:

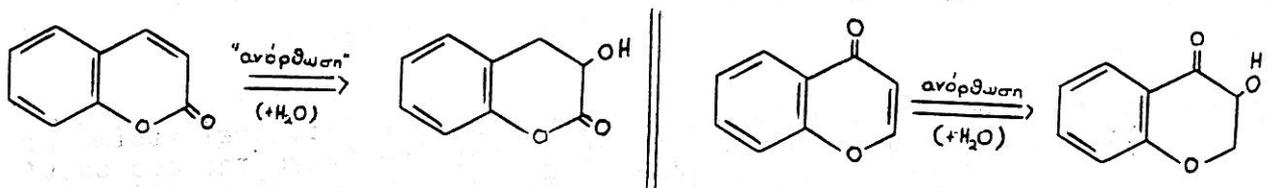




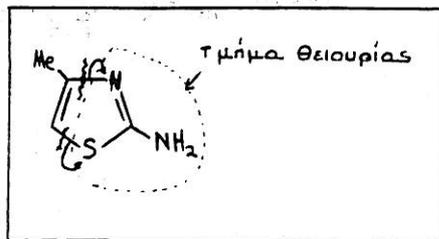
## ΣΥΝΘΕΣΗ



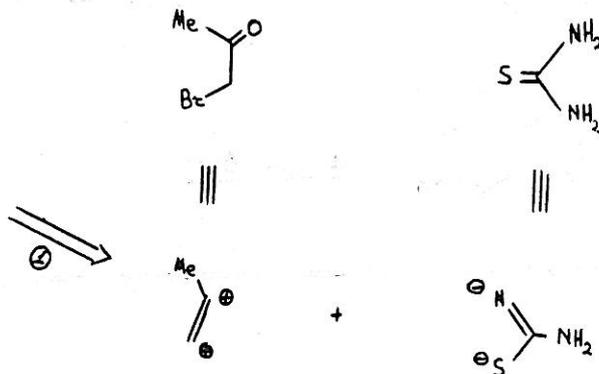
Βεβαίως, οι "ανορθώσεις" των διπλών δεσμών που χρησιμοποιήσαμε στις παραπάνω αναλύσεις των συνθέσεων των χρωμονών και των κουμαρινών θα μπορούσαν να γίνουν και με έναν αντίστροφο τρόπο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Δοκιμάστε να δείτε εάν θα μπορούσατε να βρείτε αποσυνδέσεις που να οδηγούν σε απλές-υπαρκτές πρώτες ύλες.



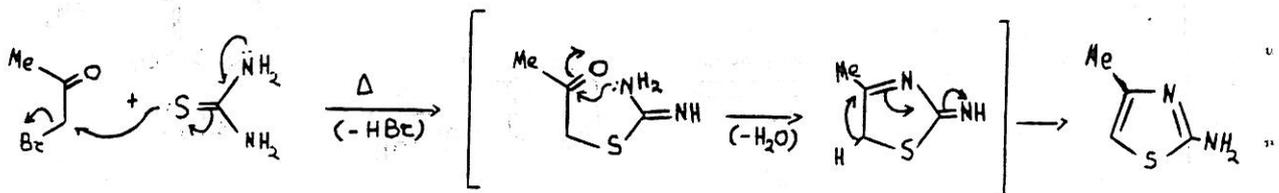
Αλλά ας ξαναγυρίσουμε στα παραδείγματα ετεροκυκλικών δακτυλίων με περισσότερα από ένα ετεροάτομα.

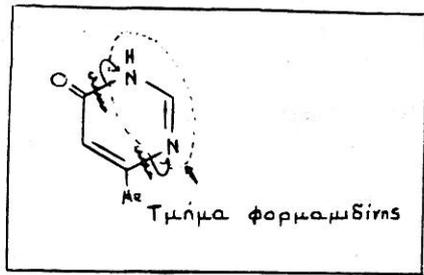


(3)

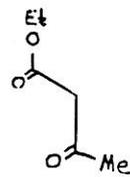


## ΣΥΝΘΕΣΗ

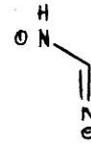
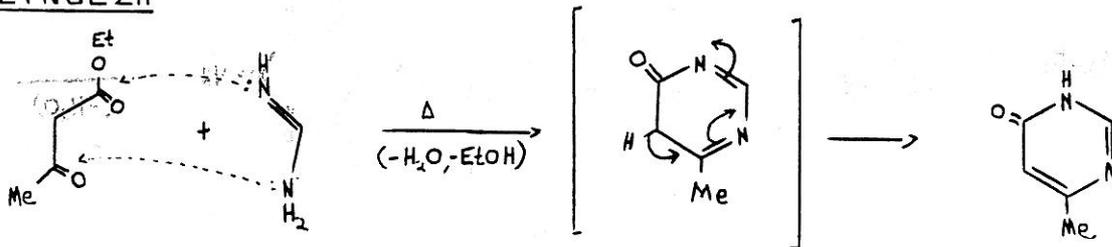




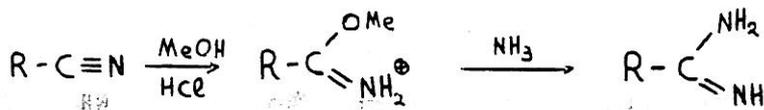
(4)



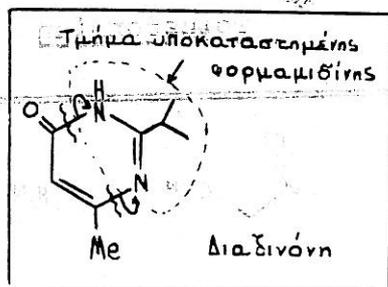
+

ΣΥΝΘΕΣΗ

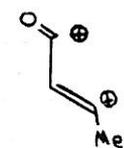
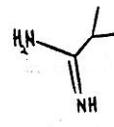
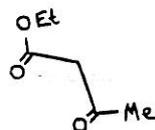
Αρκετές φορές το τμήμα της φορμαμιδίνης που πρέπει να απουσιάζει είναι υποκαταστημένο στη θέση C-2. Αυτό όμως δεν αποτελεί πρόβλημα, διότι υπάρχουν τρόποι σύνθεσης C-2 υποκαταστημένων φορμαμιδινών. Ένας από αυτούς φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



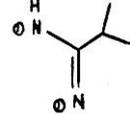
Ας δούμε λοιπόν πώς θα μπορούσαμε να συνθέσουμε την εντομοκτόνο ένωση διαζινόνη του παρακάτω παραδείγματος:



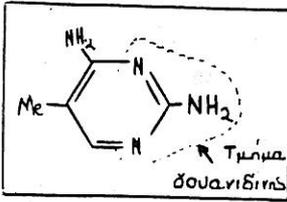
(5)



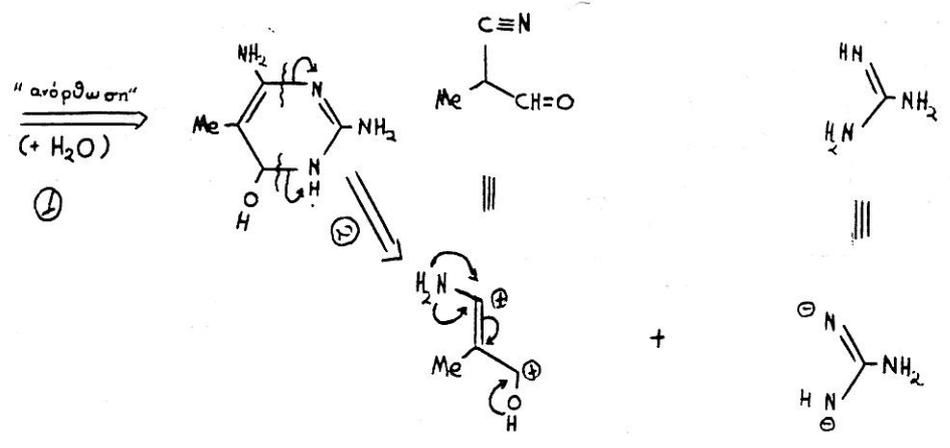
+



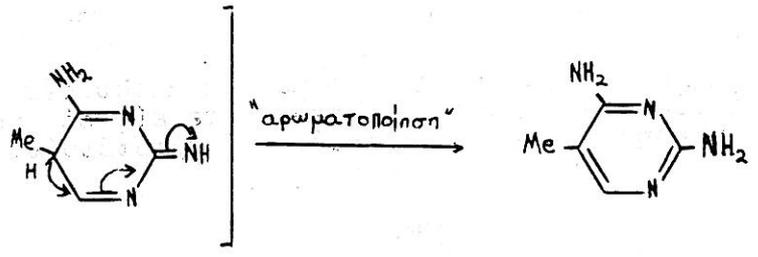
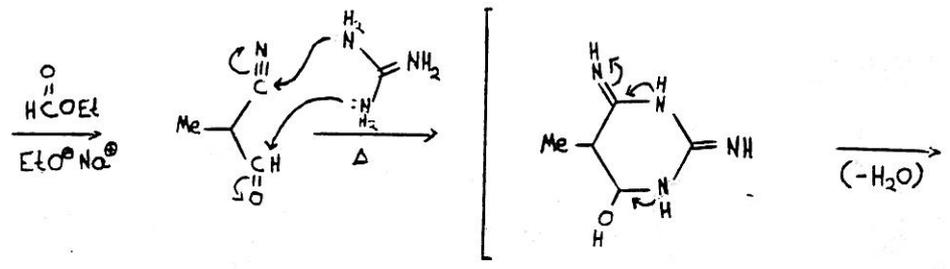
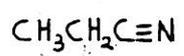
Με βάση τα παραπάνω, δοκιμάστε να γράψετε τη σειρά των αντιδράσεων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη σύνθεση της διαζινόνης.



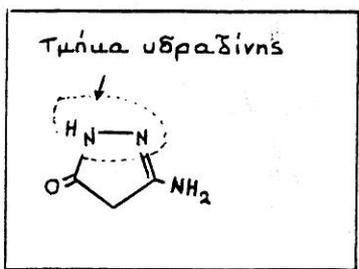
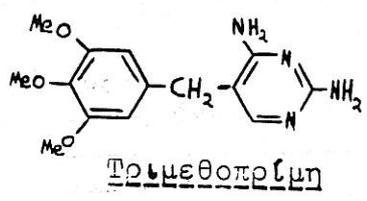
(6)



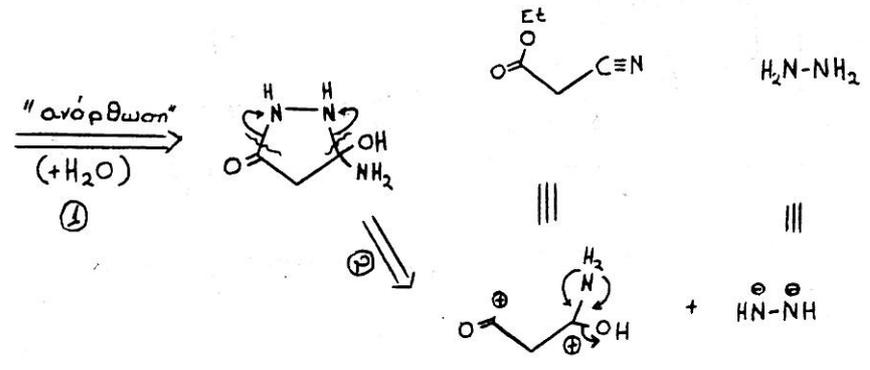
ΣΥΝΘΕΣΗ



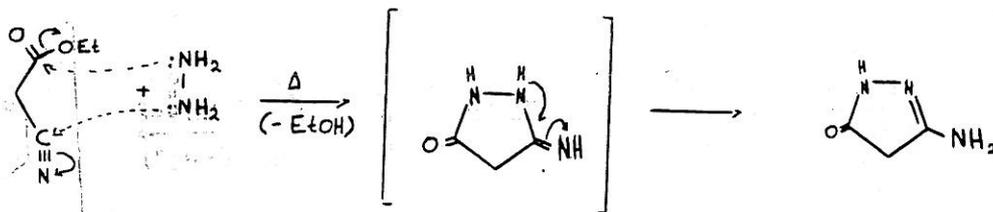
Με βάση τα παραπάνω δοκιμάστε να αναπτύξετε μία σύνθεση για το αντιβιοτικό φάρμακο Τριμεθοπρίμη. Αυτή είναι ένα από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος Bactrimel®



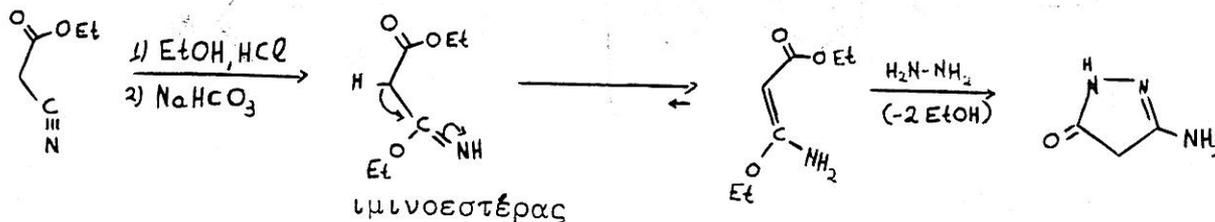
(7)



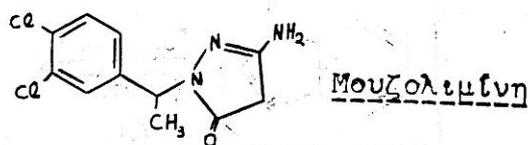
## ΣΥΝΘΕΣΗ



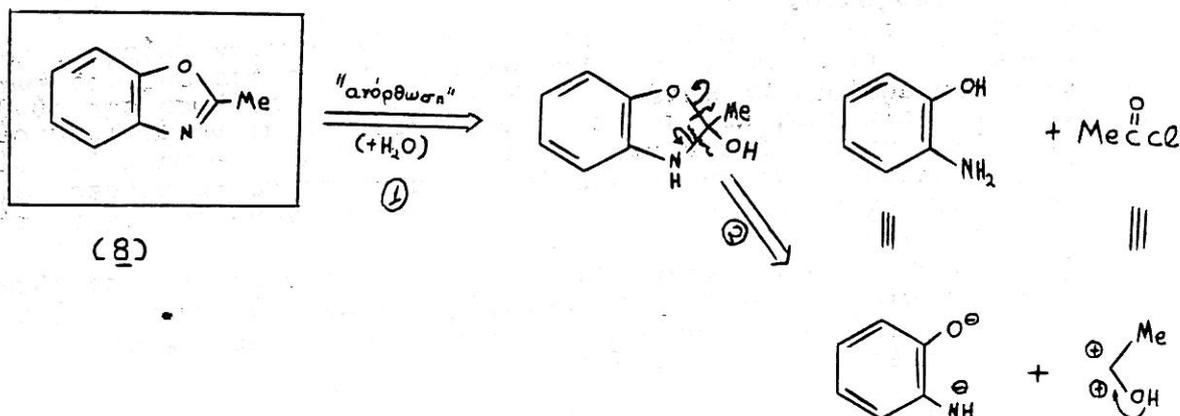
Θεωρητικά, η παραπάνω αντίδραση είναι σωστή. Στην πράξη όμως, για καλές αποδόσεις, γίνεται πρώτα ενεργοποίηση του νιτριλίου με τη μετατροπή του στον αντίστοιχο ιμινοεστέρα και μετά συμπύκνωση αυτού με υδραζίνη, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



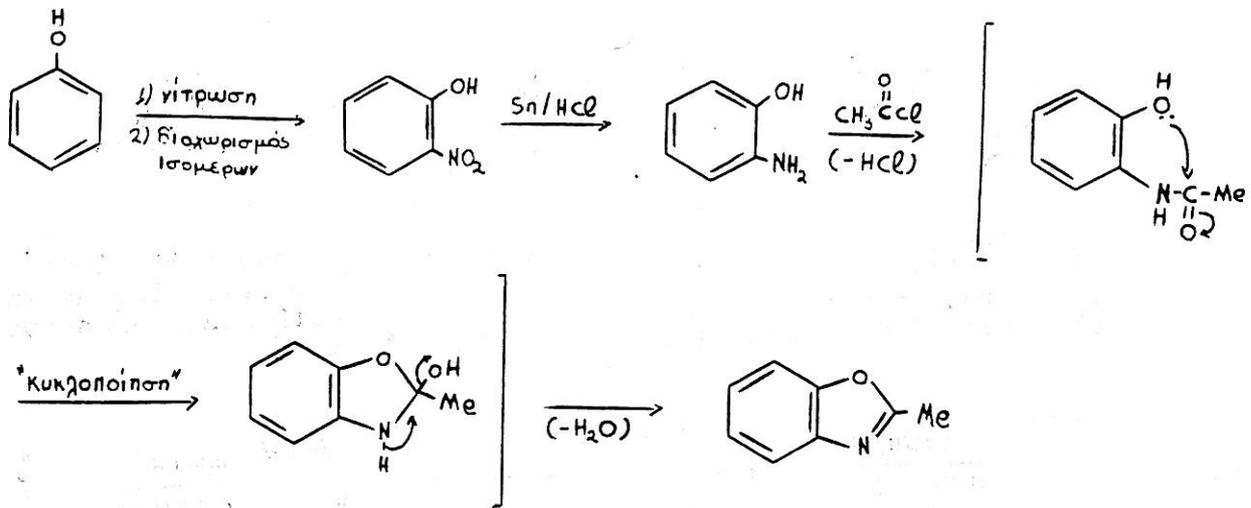
Με βάση τα παραπάνω δοκιμάστε να σχεδιάσετε μία πιθανή σύνθεση του διουρητικού φαρμάκου Μουζολιμίνη που κυκλοφόρησε σχετικά πρόσφατα.



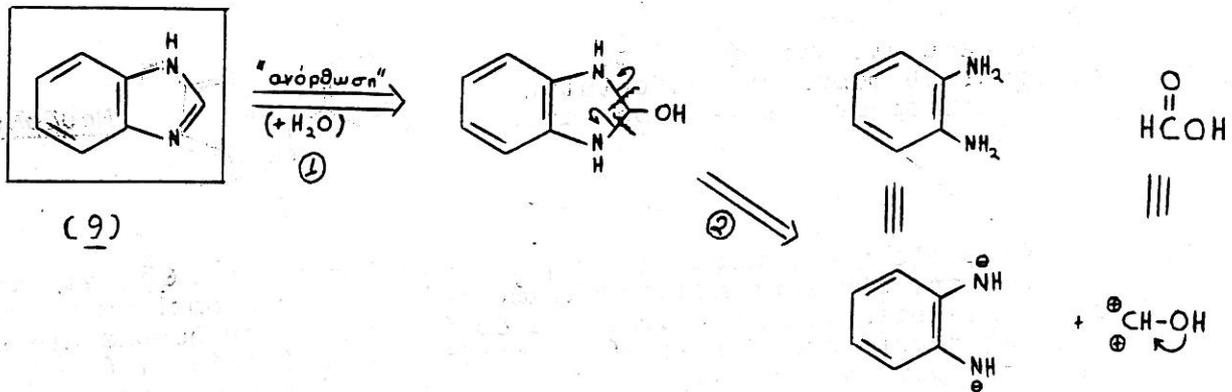
Πολλές φορές η γενικευμένη αρχή που αναφέραμε (σελ. 67) για την ανάλυση της σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων δεν μπορεί να εφαρμοστεί. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούμε να ακολουθήσουμε μία εναλλακτική "αντίστροφη" τακτική. Δηλαδή, να βρούμε ένα τμήμα του μορίου που, μετά από τη διαδικασία των αποσυνδέσεων, θα μας δώσει σαν χημικό αντίστοιχο ένα καλό ηλεκτρονιόφιλο αντιδραστήριο. Εδώ πρέπει να πάντοτε ότι είναι οι πυρηνόφιλες ομάδες. Ας δούμε όμως μερικά παραδείγματα:



## ΣΥΝΘΕΣΗ



Ένας ανάλογος τρόπος ανάλυσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για το βενζιμιδαζόλιο, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



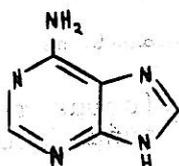
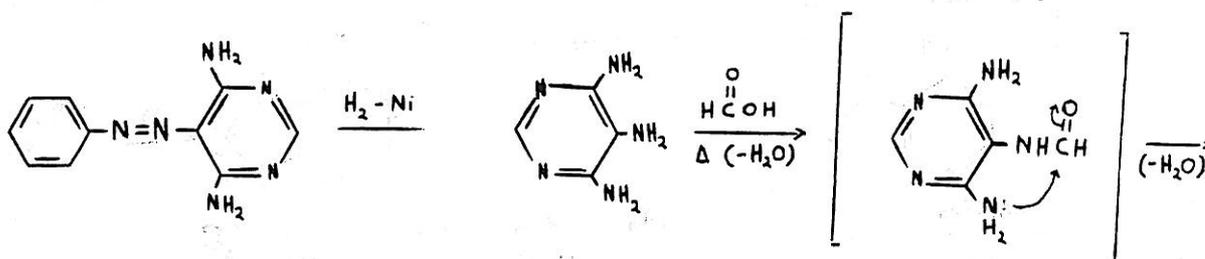
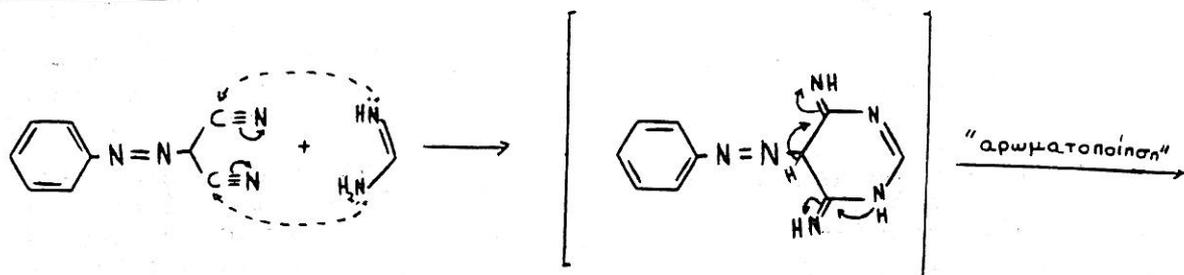
Τώρα, δοκιμάστε να γράψετε τη σειρά αντιδράσεων για τη σύνθεση του βενζιμιδαζολίου, χρησιμοποιώντας σαν μία από τις αρχικές ουσίες το βενζόλιο.

Στην ομάδα των πολυκυκλικών ετεροκυκλικών ενώσεων υπάρχουν και περιπτώσεις που τα στεροάτομα βρίσκονται σε περισσότερους από ένα δοκτύλιους του μορίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ανάλυση της σύνθεσης γίνεται περίπλοκη, και πολλές φορές χρειάζονται να δοκιμαστούν αρκετοί τρόποι αποσυνδέσεων για να φτάσουμε σε απλές-υπαρκτές πρώτες ύλες. Πάντως, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε μερικές γενικευμένες αρχές που στην πράξη έχουν δείξει ότι, πολλές φορές, οδηγούν σε μία σωστή συνθετική στρατηγική:

- 1) Ερίσκουμε όλα τα πιθανά τμήματα του μορίου που θα μπορούσαν, μετά από τη διαδικασία των αποσυνδέσεων, να μας δώσουν καλά ηλεκτρονιόφιλα χημικά αντιδραστήρια (δηλαδή, χρησιμοποιούμε τη διαδικασία που αναφέραμε στη σελ. 73).
- 2) Ερίσκουμε όλα τα πιθανά μικρότερα τμήματα του μορίου που περιέχουν στεροάτομα και είναι γνωστά χημικά αντιδραστήρια (δηλαδή, χρησιμοποιούμε τη διαδικασία που αναφέραμε στη σελ. 67).



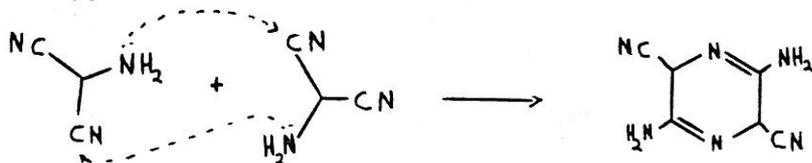
## ΣΥΝΘΕΣΗ



Το αρχικό φαινυλοδιαζωμηλονιτρίλιο της σύνθεσης παρασκευάζεται σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:



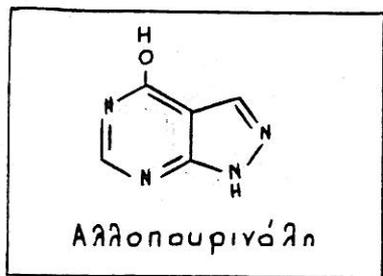
Εδώ όμως θα πρέπει να αναφερθούμε λίγο περισσότερο στην έννοια της ΧΗΜΙΚΗΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ που συναντήσαμε στη σύνθεση της αδενίνης. Αυτό θα φανεί καλύτερα εάν προσπαθήσουμε να εξηγήσουμε γιατί το χημικό αντίστοιχο του συνθόδου που σχηματίστηκε μετά την αποσύνδεση (4) είναι το φαινυλοδιαζωμηλονιτρίλιο και όχι αυτό που ίσως θα περιμέναμε, δηλαδή, το αμινομηλονιτρίλιο. Μία εξήγηση είναι ότι, επειδή οι αμίνες είναι πυρηνόφιλες ομάδες, θα είχαμε διμερισμό του αμινομηλονιτρίλιου:



Αντίθετα, η πυρηνοφιλικότητα της διαζωμάδας είναι αρκετά μειωμένη και έτσι δεν έχουμε διμερισμό του φαινυλοδιαζωμηλονιτρίλιου. Ένα άλλο πλεονέκτημα της διαζωμάδας σαν ένας τρόπος χημικής προστασίας είναι ότι μετατρέπεται εύκολα, με αναγωγή, στην αμινομάδα που χρειάζεται για την ολοκλήρωση της σύνθεσης της αδενίνης. Συνοπτικά λοιπόν, η χημική προστασία ενός υποκαταστάτη σε μία ένωση είναι απαραίτητη όταν οι ιδιότητές του (δηλαδή, πυρηνοφιλικότητα & ηλεκτρονιοφιλικότητα) είναι αντίθετες από το συνολικό τρόπο αντίδρασης αυτής

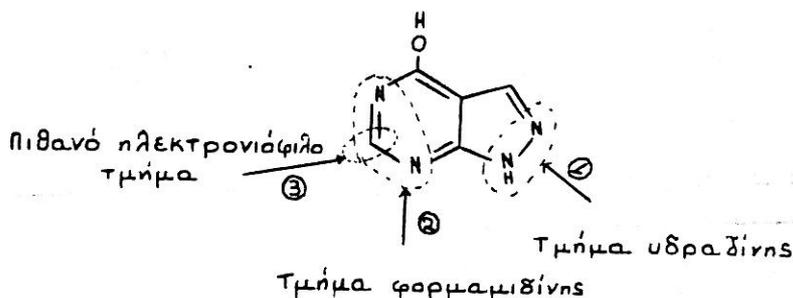


Η αλλοπουρινόλη αναστέλλει τη σύνθεση του ουρικού οξέος και χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας.

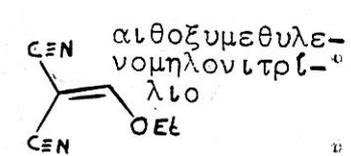
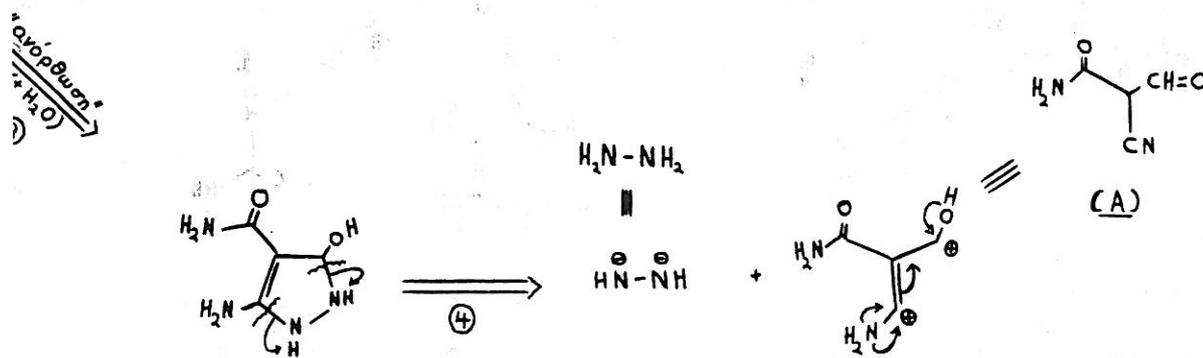
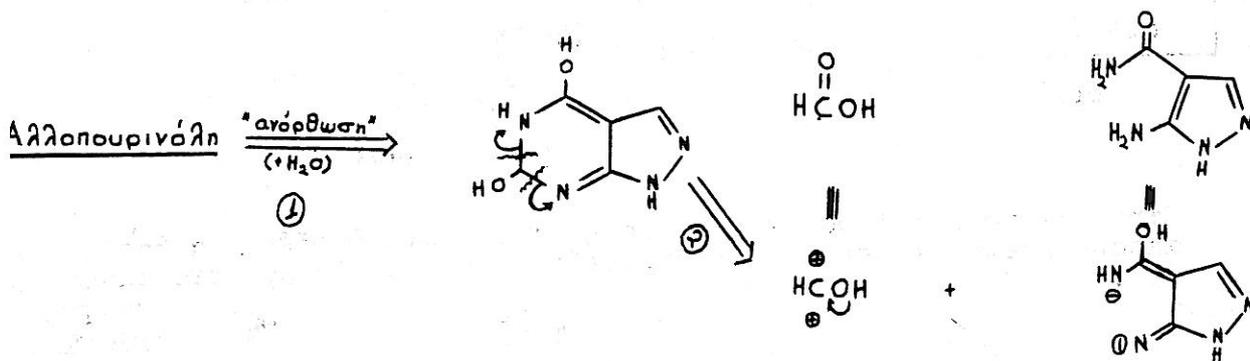


Αλλοπουρινόλη

(12)

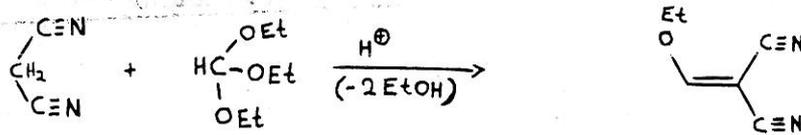


Ετην παρακάτω ανάλυση της σύνθεσης της αλλοπουρινόλης θα βασίσουμε τις αποσυνδέσεις στο πιθανό ηλεκτρονιόφιλο τμήμα (3) και στο τμήμα υδραζίνης (1):

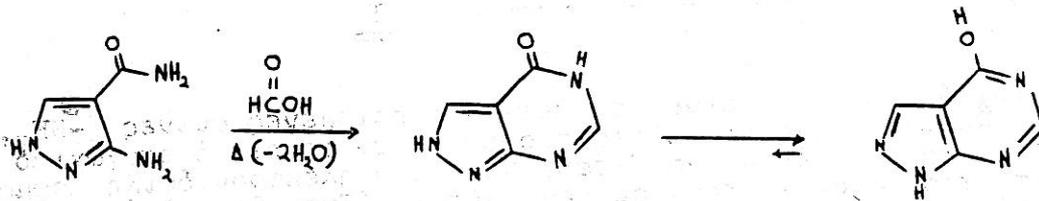
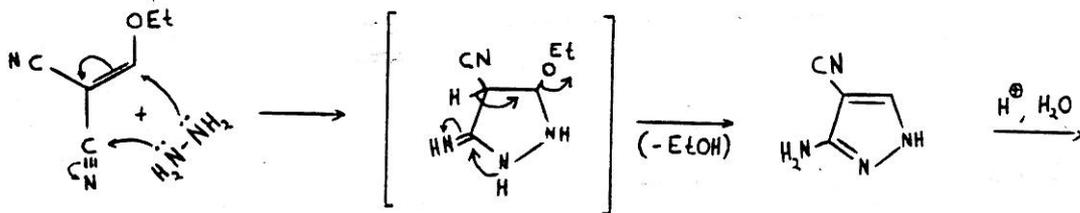


στη σύνθεση της αλλοπουρινόλης αντί του αντιδραστήριου (A), που σχηματίζεται μετά την αποσύνδεση (4), χρησιμοποιείται το αιθοξυμεθυλενομηλονιτρίλιο. Η χρησιμοποίηση αυτού του αντιδραστήριου οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους: α) Η αμιδομάδα της ένωσης (A) που παρουσιάζει, έστω και σε μειωμένο βαθμό, πυρηνοφιλικότητα πρέπει να προστατευτεί χημικά και αυτό γίνεται με τη μετατροπή της σε νιτρίλιο (τα νιτρίλια μπορεί να υδrolυθούν σε όξινο περιβάλλον και ελεγχόμενες συνθήκες στα αντίστοιχα αμίδια). β) Η αλδεϋδομάδα αντικαταστάθηκε από τον ενολικό αιθέρα της. Αυτός, στις συνθήκες της αντίδρασης δρα σαν ηλεκτρονιόφιλο κέντρο, ηλαδὴ ὅπως και η αλδεϋδη. Η αντικατάσταση της αλδεϋδης από τον ενολι-

κό αιθέρα της ίσως να οφείλεται στη σταθερότητα καθώς και στον εύκολο τρόπο σύνθεσης αυτού του αντιδραστήριου, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



### ΣΥΝΘΕΣΗ



## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Π1

### ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ ΑΠΘ

<http://www.lib.auth.gr/>

### ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ => ΠΗΓΕΣ

<http://www.lib.auth.gr/el/πηγές>

Ηλεκτρονικές πηγές, Βιβλιογραφικές βάσεις, κ.ά. | Αριστοτέλειο Πανεπ...

<http://www.lib.auth.gr/el/πηγές>

[English](#) [Ελληνικά](#)



## Ηλεκτρονικές πηγές, Βιβλιογραφικές βάσεις, κ.ά.

Θεματικό πεδίο

Όλα

Αναζήτηση

Reaxys



Σύνδεσμοι



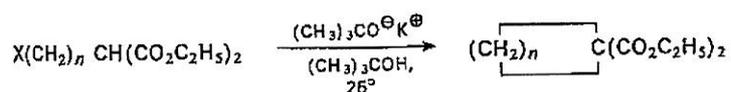
### Reaxys

Προσβάση στο Reaxys γρήγορη έκτη από τον Είσεντιντ που αποτελείται από τις χημικές βάσεις του (CrossFire, Reaxys, CrossFire Global and Patent Chemistry Database).

Sigma substituent constants

	From benzoic acid		From acetic acid
	Meta substituents $\sigma_m$	Para substituents $\sigma_p$	$\sigma^*$
—NHMe	-0.30	-0.84	-0.81
—CH <sub>2</sub> SiMe <sub>3</sub>	-0.17	-0.27	-0.31
—NMe <sub>2</sub>	-0.15	-0.83	0.32
— <i>t</i> -Bu	-0.09	-0.15	-0.30
—Me	-0.06	-0.14	0.00
—NH·OH	-0.04	-0.34	0.30
—NH·CO·NH <sub>2</sub>	-0.03	-0.24	1.31
—NH·NH <sub>2</sub>	-0.02	-0.55	0.40
—H	0.00	0.00	
—NH <sub>2</sub>	0.00	-0.57	0.62
—C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0.05	-0.01	0.75
—OMe	0.11	-0.28	1.81
—NH·COMe	0.12	-0.09	1.40
—OH	0.13	-0.38	1.34
—SMe	0.14	0.00	1.56
—SH	0.25	0.15	1.68
—N <sub>3</sub>	0.27	0.15	2.62
—CO·NH <sub>2</sub>	0.28	0.31	1.68
—CO·OMe	0.32	0.39	2.00
—CO·OH	0.35	0.44	2.08
—CHO	0.36	0.44	2.15
—COMe	0.36	0.47	1.81
—OCF <sub>3</sub>	0.36	0.33	
—SCF <sub>3</sub>	0.38	0.50	2.75
—F	0.34	0.06	3.21
—Cl	0.37	0.24	2.96
—Br	0.39	0.22	2.84
—I	0.35	0.21	2.46
—O·COMe	0.39	0.31	2.56
—CCl <sub>3</sub>	0.40	0.46	2.65
—SCN	0.41	0.52	3.43
—CF <sub>3</sub>	0.46	0.53	2.61
—SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	0.46	0.57	2.61
—CN	0.62	0.70	3.30
—SO <sub>2</sub> Me	0.64	0.73	3.68
—NO <sub>2</sub>	0.74	0.78	4.25
—SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0.76	0.95	4.50
<i>Ions</i>			
—S <sup>-</sup>	-0.36		
—CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.09	-0.05	-1.06
—NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0.67	0.53	3.76
—NMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	0.99	0.96	4.55

In general, the relative rates of closure for rings of varying size follow the order:  $3 > 5 > 6 > 7 > 4, 8$  and larger, or intermolecular reactions.<sup>50c,52</sup> The accompanying examples indicate the very large differences in reaction rates which are observed in the formation of various ring sizes; the very high rate of closure of the three-membered ring accounts for the successful formation of the cyclopropyl derivatives illustrated under mild conditions from relatively weakly acidic active methylene compounds. The fact that four-membered rings are produced at a rate comparable to that of intermolecular alkylation reactions requires that they be prepared under carefully controlled conditions<sup>53</sup> to minimize the formation of acyclic products.



<u>X</u>	<u>n</u>	<u>Relative rate of formation</u>
Cl	2	>600,000
Br	2	>600,000
Cl	3	1
Br	3	65
Cl	4	6200
Br	5	370