

# بخش اول سنتز پیشرفته

کنکور دکتری شیمی آلی سال ۹۳

شامل مباحث:

سنتز معکوس و نامتقارن، آلکیل دار کردن انولاتها و سایر هسته دوستهای کربنی

تهیه شده توسط گروه شیمی آلی دپارتمان تخصصی شیمی



## فصل اول

### « سنتز معکوس و نامتقارن »

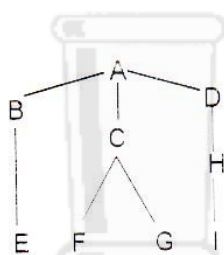
برای طراحی یک سنتز، راهبردهای مختلفی وجود دارد. در برخی موارد، واکنش دهنده و فرآورده مشخص هستند و گزینش یک مسیر مناسب، واکنش دهنده را به فرآورده تبدیل می‌نماید. در این راستا شناخت انواع واکنش‌ها، اصول گزینش پذیری و نوع واکنش‌گرها و دیگر شرایط زیست محیطی و تجاری دارای اهمیت می‌باشد. در برخی موارد مسأله به صورت دیگری مطرح است و آن این‌که فرآورده‌ی دلخواه مشخص است و پژوهش‌گر بایستی بهترین روش سنتزی و ارزان‌ترین و در دسترس‌ترین واکنش دهنده‌ها را برگزیند. در مواردی که فرآورده‌ی دلخواه پیچیده باشد، سنتز به روش گسستن بهترین و مؤثرترین روش می‌باشد. برای هر پاسخ در سنتز به روش گسستن باید از جواب که مولکول مورد نظر است به سؤال که همان ارزان‌ترین و ایمن‌ترین واکنش دهنده‌ی موجود و در دسترس است، رسید.

تاکنون با مفاهیم کاربردی فراوانی از جمله گزینش پذیری، سبب بودن شرایط واکنش، نوآرایی، دخالت گروه همسایه و ... آشنا شده‌اید. تمامی این اصول به علاوه دانش در مورد چگونگی انجام واکنش‌های شیمیایی را باید در سنتز معکوس در نظر گرفت. در ادامه چگونگی به کارگیری اصول گفته شده در مورد تغییرات گروه‌های عاملی، انجام گسست‌های منطقی و ... در سنتز به روش گسستن مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد. همچنین اصول و قواعد سنتز نامتقارن به صورت تخمیر مورد بحث قرار گرفته است.

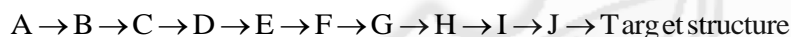
### بررسی فرآورده برای رسیدن به واکنش دهنده‌های در دسترس

در این تکنیک با گسستن پیوندهایی از فرآورده دلخواه به صورت مرحله به مرحله به واکنش دهنده‌هایی می‌رسند که در دسترس باشند. برای نمونه، اگر ماده فرآورده دلخواه A باشد، ممکن است چند پیش ماده (برای نمونه B، C و D) وجود داشته باشند که با انجام یک واکنش تک مرحله‌ای به A تبدیل شوند. حال، این سؤال مطرح می‌گردد که آیا B، C و D در دسترس هستند؟ برای جواب این سؤال باید به کاتالوگ شرکت‌های فروشنده مواد تجاری و شیمیایی مراجعه نمود. اگر این مواد در کاتالوگ وجود نداشته باشد، باید گسستن را باز هم ادامه داده و به مواد ساده‌تری رسید که با انجام واکنش‌های شناخته شده و تک مرحله‌ای بتوان B، C و D را ساخت. در این صورت، یک نمودار درختی که مسیرهای مختلف را برای ساختن مولکول مورد نظر مشخص می‌کند، ایجاد می‌گردد که واکنش دهنده مورد نیاز برای هر مسیر را نیز مشخص می‌کند. با توجه به شرایط انجام واکنش و انجام پذیر بودن سنتز در هر یک از

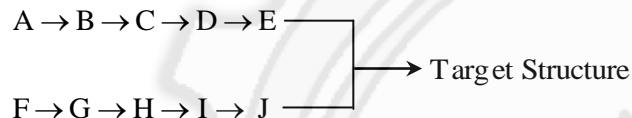
مسیرها و همچنین، مسائل تجاری، گزینش پذیری و زیست محیطی یکی از این مسیرها انتخاب می شود و با طی مراحل لازم، فرآورده دلخواه به دست می آید.



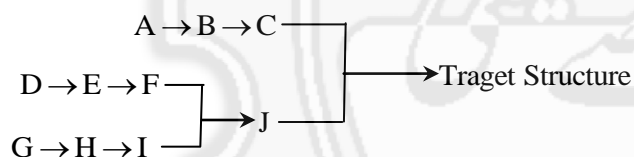
همچنین، در هنگام انتخاب مسیر سنتزی باید به این نکته توجه کرد که هر چه زنجیره واکنش ها طولانی تر باشد، بازدهی فرآورده پایانی کمتر است. زیرا فرآوردهی هر مرحله به عنوان پیش ماده در مرحله بعد عمل می کند و با توجه به کمتر بودن بازده بیشتر واکنش ها از 100 درصد، در نهایت بازدهی فرآورده پایانی کم می شود. هر چه مسیر سنتزی شاخه دارتر باشد بازده فرآورده پایانی بیشتر می باشد. طرح زیر این مطلب را به خوبی نشان می دهد.



(a) Linear Synthesis: Overall yield of the target structure 35%



(b) Convergent Synthesis: Overall yield of the target structure 53%



(c) Convergent synthesis: Overall yield of the target structure 66%

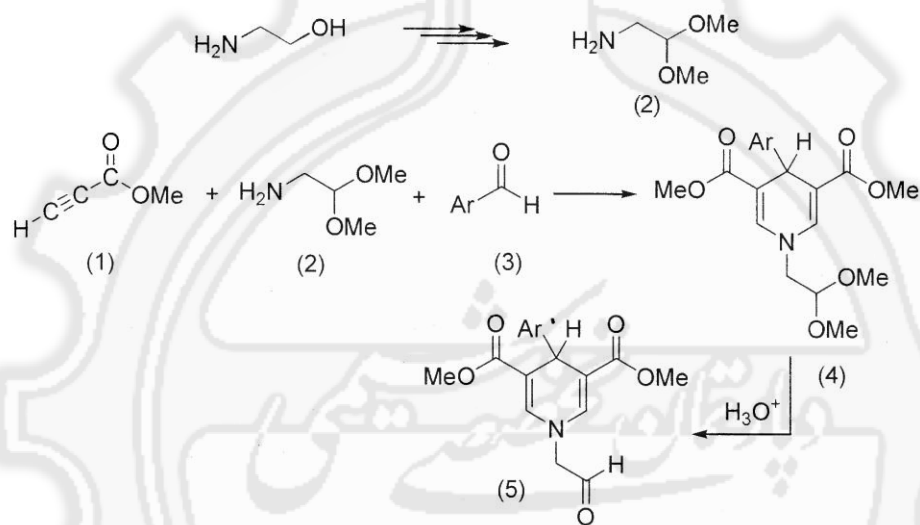
طرح شیوه های سنتز به روش گسستن

### (۱) سنتز خطی

در این روش، مراحل سنتز به صورت پی در پی و بی درنگ یکی پس از دیگری انجام می پذیرد و نقطه شروع صرفاً پیش ماده می باشد که در تمامی مراحل، تغییر و تبدیل بر روی آن انجام می گیرد.

### (۲) سنتز شاخه دار

در این گونه سنتزها، دو یا چند بخش از مولکول هدف به صورت جداگانه ساخته می‌شوند و سپس با چسباندن آن‌ها به یکدیگر مولکول مورد نظر ساخته می‌گردد. این دو روش سنتز به صورت طرح در بخش ۷ - ۱ نشان داده شده است. در صورتی که هر یک از مراحل سنتز با بازده 90٪ به پیش بروند، ملاحظه می‌گردد که در سنتز تلفیقی، مولکول هدف با بازدهی بالاتری به دست می‌آید. در سنتز تلفیقی، هر یک از شاخه‌ها برای تهیه یکی از واکنش‌دهنده‌های مورد نیاز، طراحی شده است که بایستی با تغییر و تبدیل گروه‌های عاملی و قرار دادن گروه‌های محافظ و یا فعال‌کننده، آن را تهیه نمود. بنابراین، اگر بتوان پیش‌ماده‌ای یافت، که کمک کند برخی از این مراحل سنتز حذف شود، ساختن مواد آلی ساده‌تر خواهد بود. به عنوان نمونه، یکی از واکنش‌دهنده‌های مورد نیاز برای تهیه مولکول (۴) ترکیب شماره (۲) است، این ترکیب را می‌توان از ۱، ۲-اتانل آمین و طی مراحل سختی تهیه کرد. بنابراین، اگر بتوان ماده اولیه (۲) را آماده خرید و تهیه کرد. سرعت سنتز مولکول مورد نظر افزایش یافته و زمان و هزینه‌ی واکنش کاهش می‌یابد و شرایط هیدرولیز بایستی بسیار ملایم باشد تا بخش استالی هیدرولیز و بخش استری دست نخورده باقی بماند.



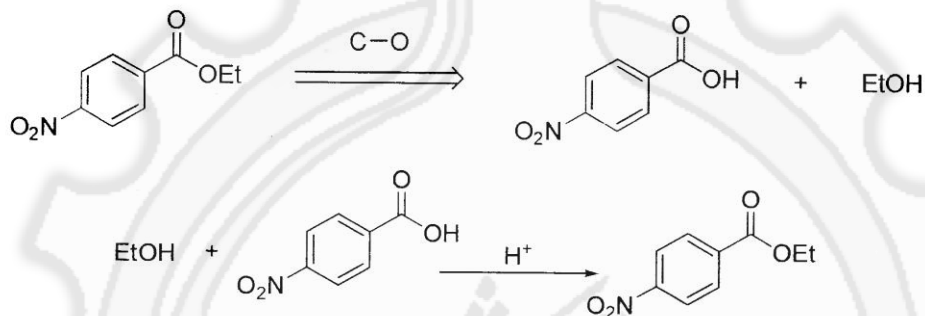
روش سنتزی مناسب باید در حد امکان ویژگی‌های زیر را داشته باشد:

- (۱) از پیش ماده‌هایی که به سادگی در دسترس و ارزان باشند، استفاده شود.
- (۲) بازدهی واکنش‌ها بالا باشد و تعداد مراحل واکنش تا حد امکان کم باشد.
- (۳) فرآورده‌های واکنش‌ها بایستی به سادگی جداسازی و خالص‌سازی شوند.
- (۴) واکنش‌ها فضا ویژه باشند؛ زیرا در غیر این صورت هزینه جداسازی فرآورده‌ها بالا می‌باشد.
- (۵) مسیر سنتزی انتخاب شده، برای مقیاس‌های بزرگ نیز قابل به کارگیری باشد.

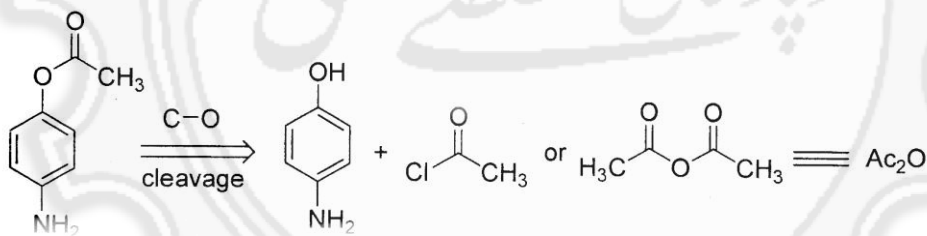


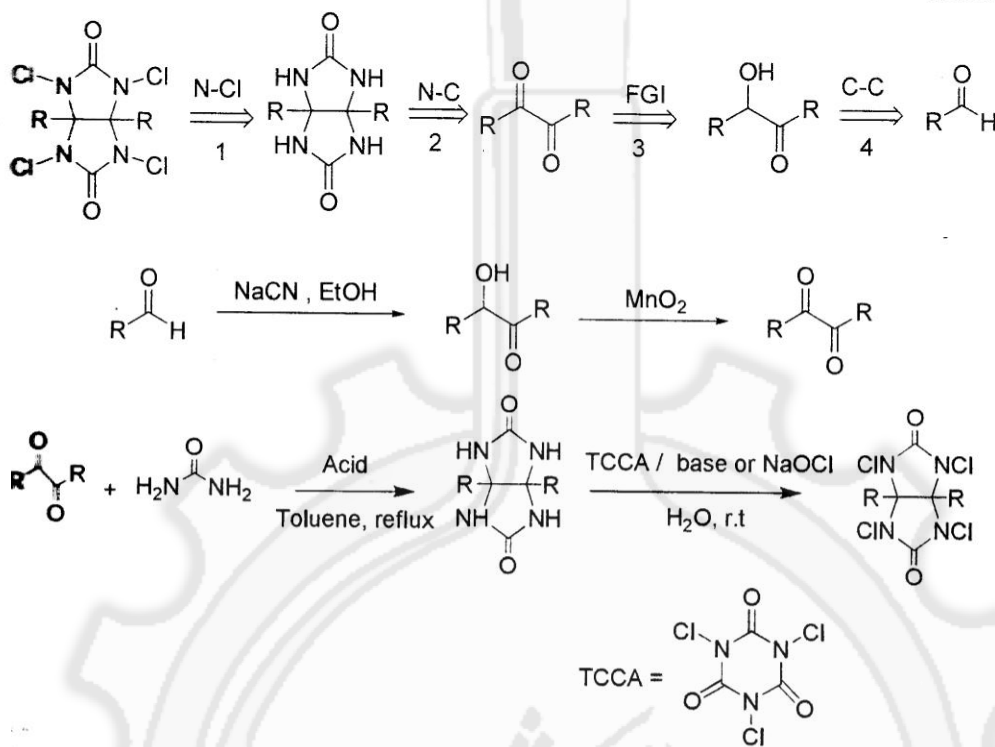
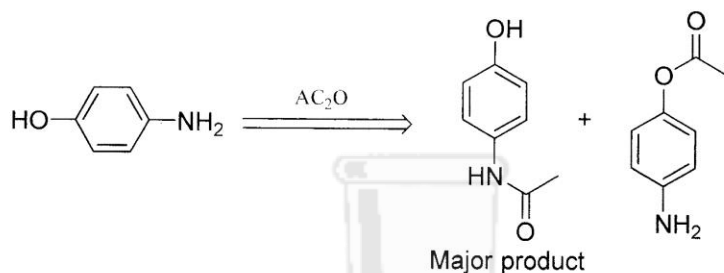
۶) اصول شیمی سبز در حد امکان رعایت گردد.

در گسستن‌ها باید به این نکته توجه کرد که واکنش عکس گسستن یک واکنش شناخته شده، منطقی و تک مرحله‌ای باشد. برای نمونه، گسستن پیوند کربن - کربن در صورتی درست است که در واکنش عکس آن شامل امکان انجام یک واکنش هسته دوستی - الکترون دوستی که منجر به تشکیل همان پیوند کربن - کربن شود، وجود داشته باشد. نکته‌ی دیگر این که عمل گسستن را با یک فلش دو خطه ( $\rightleftharpoons$ ) نشان می‌دهند که روی این فلش پیوند مورد نظر که گسسته می‌شود، مشخص می‌گردد. برای نمونه، گسستن پیوند کربن - اکسیژن در واکنش زیر یک گسستن منطقی به شمار می‌آید؛ زیرا واکنش عکس آن یعنی تشکیل یک استر از یک اسید و الکل مربوطه، یک واکنش تک مرحله‌ای شناخته شده و عملی است. واکنش عکس گسستن که واکنش سنتز مولکول مورد نظر است با یک فلش یک طرفه ( $\rightarrow$ ) نشان داده می‌شود و پیش ماده‌ها و معروف‌ها می‌تواند بر روی آن قرار داده شود. محصول و یا محصولات مرحله‌ی گسستن حاصل از پیوندها، مواد اولیه مرحله‌ی سنتز می‌باشند:



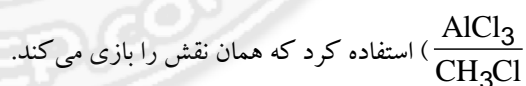
از طرفی، واکنش گسستن زیر غیر منطقی است؛ زیرا واکنش عکس آن یک واکنش گرینش پذیر نیست و نیتروژن از اکسیژن توان انجام واکنش هسته دوستی و به ویژه آسیل دار شدن را دارد:





### سینتن و پیش ماده

در این جا باید دو تعریف که در سنتز به روش گسستن کاربرد زیادی دارند، توضیح داده شود، نخستین واژه "سینتن" است. سنتن یک قطعه ی دلخواه (آنیونی یا کاتیونی) ناشی از گسستن است که وجود آن برای رسیدن به مولکول هدف ضروری است. کربوکاتیون ها و کربانیون ها زیر نمونه ای از سینتن هس تند که در یک واکنش سنتزی به وجود آن ها نیاز می باشد. لازم به ذکر است که ممکن است سینتن به صورت یک حدواسط در واکنش به وجود آید و یا اینکه به وجود نیاید بلکه یک ملکول یا یون بتواند نقش آن را بازی کند. برای نمونه، باید توجه داشت که کاتیون متیل (۱) در واکنش به وجود نمی آید ولی اگر به وجود آن نیاز باشد می توان از مخلوط (





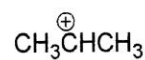
(1)



(2)



(3)

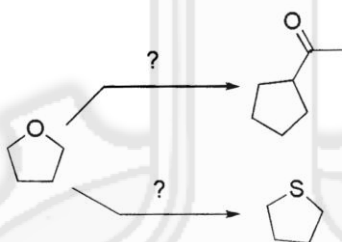


(4)

واژه‌ی دیگر "معرف‌ها یا پیش‌ماده" است که به ترکیب به کار رفته برای تولید یک سینتن گفته می‌شود. برای نمونه، هالومتان‌ها (یدومتان، برومومتان، کلرومتان) پیش‌ماده‌های تولید سینتن شماره (1) در مثال بالا می‌باشند. همچنین استیل کلرید ( $\text{CH}_3\text{COCl}$ ) یا استیک انیدرید ( $\text{Ac}_2\text{O}$ ) ماده‌های تولید یون آسیلیوم، شماره (2) در مثال بالا هستند.

**تمرین: مولکول‌های زیر را با روش گسستن از تتراهیدورفوران سنتز نمایید.**

**راهنمایی:** از  $\text{HI}$ ,  $\text{EtONa}$ ,  $\text{MeC(O)CH}_2\text{C(O)OEt}$  معروف‌های استفاده نمایید.



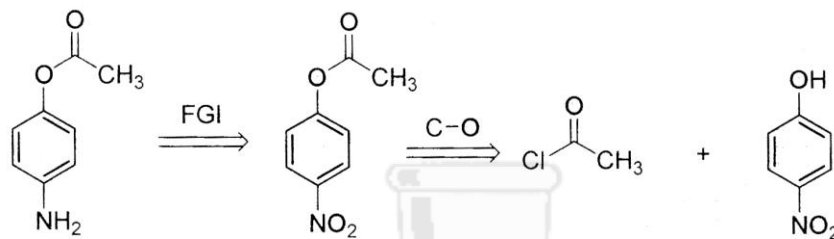
**ایجاد گروه عاملی روی واکنش‌دهنده و تغییر و تبدیل‌های آن**

در بسیاری موارد، در دسترس‌ترین واکنش‌دهنده‌ها، غیرفعال‌ترین آن‌ها هستند. بنابراین، برای شرکت دادن این مواد واکنش‌ناپذیر در واکنش‌های سنتزی باید تغییراتی در آن‌ها اعمال گردد. به بیان دیگر باید گروه‌های عاملی مورد نیاز را روی آن‌ها قرار داد یا این‌که گروه عاملی موجود بر روی آن‌ها را به وسیله واکنش‌های شناخته شده و انجام‌پذیر به گروه‌های فعال‌تر و مفیدتر تبدیل نمود. در این فرآیند، گروه عاملی توسط واکنش‌های مختلف هسته‌دوستی، الکترون‌دوستی، اکسایش، کاهش و ... به گروه عاملی یا شکل دیگری از گروه عاملی تبدیل می‌گردد. این تغییر در گروه عاملی را با علامت FGI نمایش می‌دهند که به معنی تغییر و تبدیل گروه عاملی است.

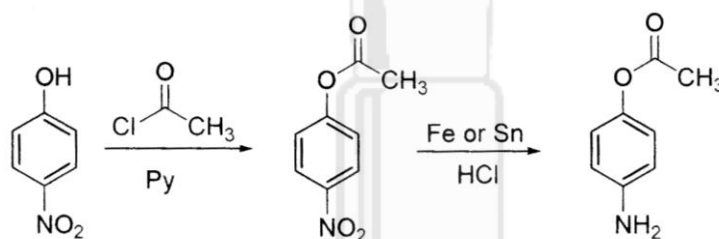
FGI در سنتز، به ویژه سنتز به روش گسستن، برای تشریح مسیر واکنش مفید می‌باشد:



گسست:



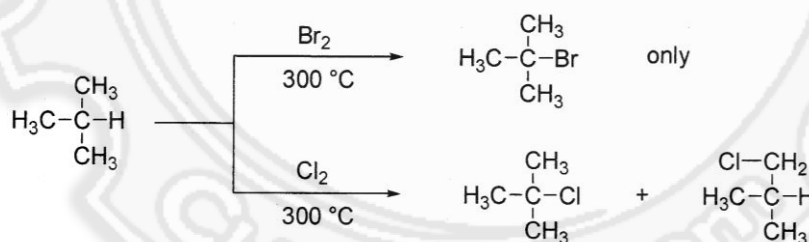
سنتر:



در این بخش روش‌های عامل‌دار کردن و تغییر و تبدیل گروه‌های عاملی (FGI) مورد بحث قرار خواهند گرفت.

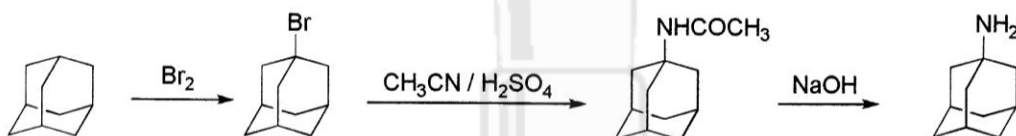
### قرار دادن گروه عاملی روی آلکان‌ها

آلکان‌ها بسیار واکنش‌ناپذیرند؛ زیرا فقط دارای کربن و هیدروژن بوده و در برابر واکنش‌های هسته‌دوستی، الکترون دوستی و اکسایش و کاهش غیرفعال هستند. اولین قدم جهت وارد کردن آلکان‌ها در واکنش‌های سنتزی، قرار دادن گروه‌های عاملی روی آن‌ها می‌باشد. با توجه به واکنش‌ناپذیر بودن آلکان‌ها، بهترین راه برای این کار هالوژن‌دار کردن آن‌ها می‌باشد. بر اثر این واکنش، آلکیل‌هالیدها به دست می‌آیند که دارای مرکز واکنش‌پذیر هستند و می‌توانند واکنش‌های هسته‌دوستی، الکترون دوستی، حذفی و ... را انجام دهند. هر یک از این تغییر و تبدیل‌ها بر روی آلکیل‌هالیدها گروه‌های وسیعی از ترکیبات آلی را تولید می‌کند. منظور از هالوژن در واکنش‌های هالوژن‌دار کردن آلکان‌ها، بیشتر کلر و برم مورد نظر است و برم‌دار کردن با توجه به گزینش‌پذیری بالاتری نسبت به کلردار کردن ترجیح داده می‌شود. مثال زیر، تفاوت دو واکنش در گزینش‌پذیری را نشان داده است.



علت واکنش‌ناپذیری آلکان‌ها، قطبی نبودن پیوندهای آن‌ها می‌باشد (زیرا لکترون‌گاتیوی کربن و هیدروژن تقریباً با هم برابر است)، در صورتی که در آلکیل‌هالیدها، پیوند هالوژن با کربن یک پیوند قطبی است که به علت بیشتر بودن الکترون‌گاتیوی هالوژن، چگالی بار مثبت، روی کربن

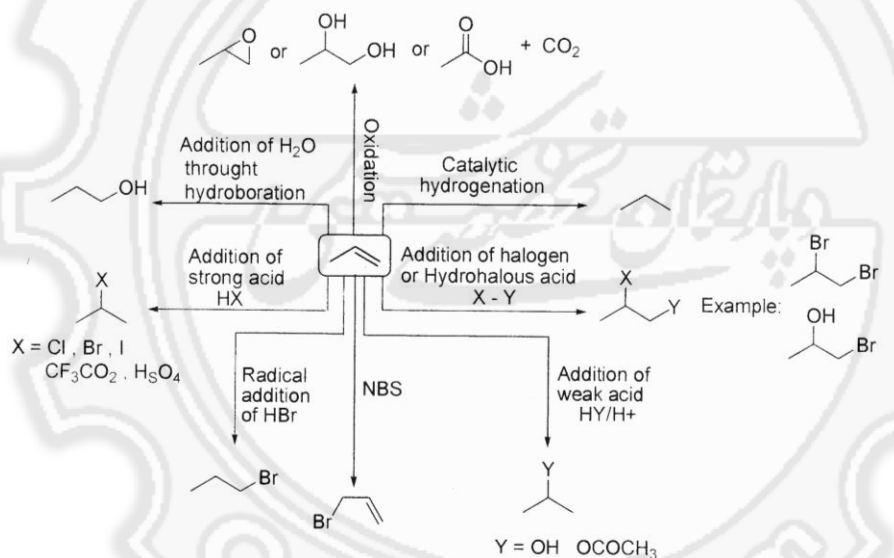
می‌باشد. کربن در این شرایط به عنوان مرکز الکترون دوست عمل می‌کند. از طرف دیگر، ترک کنندگی مناسب یون هالوژن، حمله به کربن را مساعد می‌کند. واکنش ریترو روشی مفید برای تهیه آمین‌ها از آلکیل هالیدهای نوع سوم می‌باشد. در این واکنش آلکیل هالید نوع سوم در حضور سولفوریک اسید با استونیتریل وارد واکنش می‌شود. استونیتریل از طرف زوج الکترون نیتروژن خود به اسکلت کربنی پیوند می‌شود و ادامه‌ی واکنش به تهیه آمین می‌انجامد.



### تغییرات گروه عاملی در آلکن‌ها

دومین دسته بزرگ از هیدروکربن‌ها، آلکن‌ها هستند، که واکنش‌پذیری بیشتری از آلکان‌ها دارند. آلکن‌ها دو مرکز فعال برای واکنش دارند که عبارتند از: پیوند دوگانه، که می‌تواند در واکنش‌های افزایشی، اکسایش، کاهش و ... شرکت کند و همچنین، پیوند کربن-هیدروژن آلیلی (مزدوج با پیوند دوگانه) که به علت امکان رزونانس می‌تواند به یک کاتیون، آنیون و یا رادیکال پایدار تبدیل شده و در واکنش‌های گوناگون شرکت نماید.

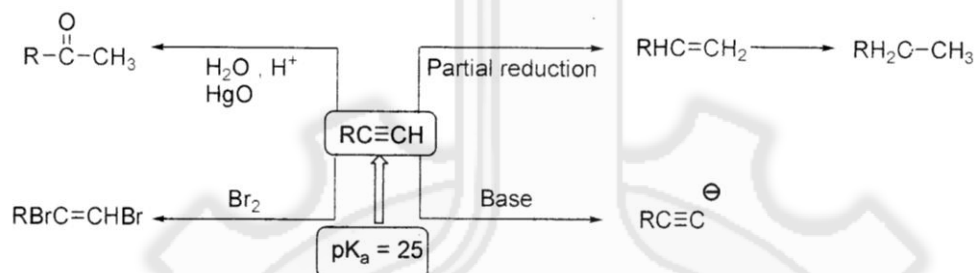
در طرح زیر، واکنش‌های آلکن‌ها به صورت خلاصه نشان داده شده است.



هر یک از این واکنش‌ها، گروه‌های عاملی گوناگونی را روی بدنه کربنی قرار می‌دهند که در واکنش‌های سنتزی به کار می‌روند.

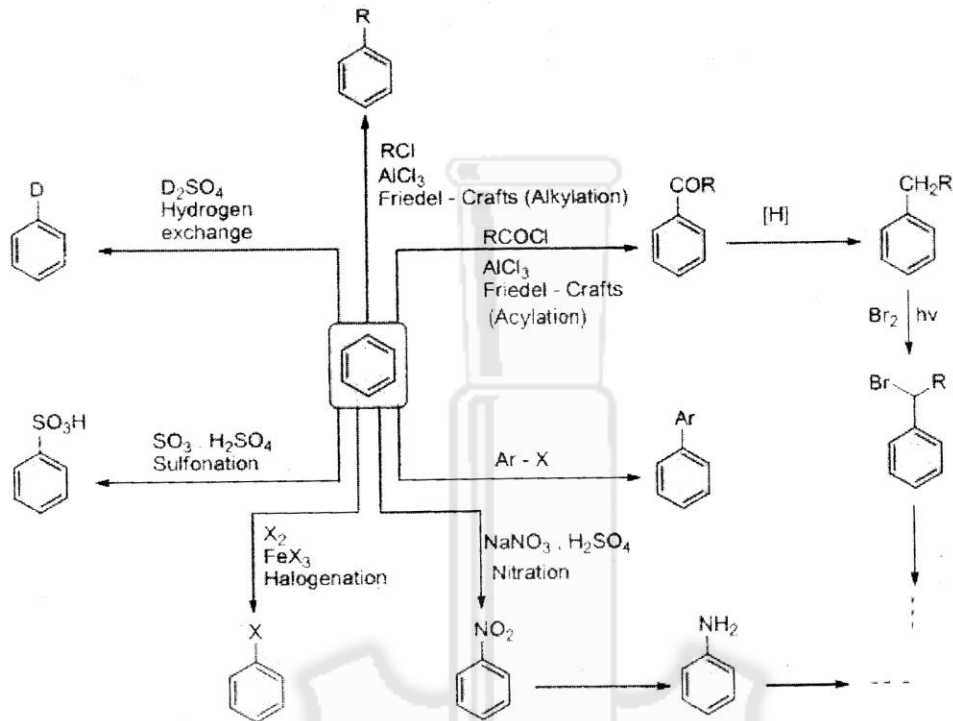
## تغییر و تبدیل‌های گروه‌های عاملی در آلکین‌ها

دسته دیگر از هیدروکربن‌ها، آلکین‌ها هستند که دارای پیوند سه‌گانه بوده و از واکنش‌پذیری مناسبی برخوردار هستند. بیشتر واکنش‌پذیری این دسته از ترکیبات مربوط به حمله‌ی پیوندی سه‌گانه آن‌ها به الکترون‌دوست‌ها است و از این نظر، تقریباً مانند آلکن‌ها عمل می‌کنند. در برخی از واکنش‌ها افزایش به دو پیوند  $\pi$  آلکین‌ها انجام می‌شود. وجود دو پیوند  $\pi$  در این ترکیبات باعث می‌شود که فرآورده‌ی تشکیل شده، متنوع‌تر از افزایش به پیوند دوگانه در آلکن‌ها باشد. قدرت اسیدی هیدروژن‌های متصل به پیوند سه‌گانه در آلکین‌های انتهایی نیز باعث تنوع بیشتری در واکنش‌های این ترکیبات می‌گردد. در طرح زیر واکنش‌های آلکین‌ها به صورت خلاصه آورده شده است.



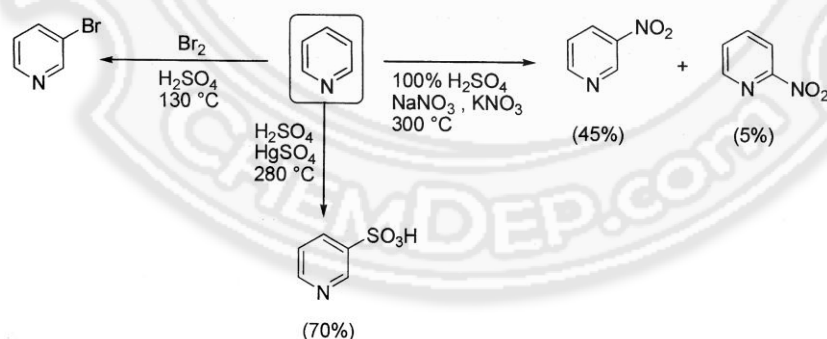
## قرار دادن گروه عاملی و تبدیل آن بر روی حلقه‌های آروماتیک

دسته مهم دیگری از هیدروکربن‌ها، حلقه‌های آروماتیک می‌باشند، که در بسیاری از ترکیبات سنتز شده وجود دارند. این ترکیبات به علت پایداری ناشی از روزنانس (پایداری آروماتیکی) و با وجود دارا بودن پیوند  $\pi$ ، در بیشتر واکنش‌های مشاهده شده برای آلکن‌ها و آلکین‌ها شرکت نمی‌کنند. نخستین گام برای شرکت دادن این ترکیبات در واکنش‌های سنتزی، قرار دادن یک گروه عاملی بر روی حلقه است که از طریق واکنش‌های افزایشی - حذفی انجام می‌گیرد. حلقه‌ی آروماتیک به عنوان یک مرکز پر الکترون می‌تواند در واکنش‌های الکترون‌دوستی شرکت کرده و با در اختیار نهادن الکترون‌های خود (واکنش افزایشی) و حذف هیدروژن برای آروماتیک شدن دوباره (حذفی)، استخلاف‌های ویژه‌ای را روی حلقه ایجاد کند. یادآوری می‌شود که وجود استخلاف‌های گوناگون بر روی حلقه‌ی آروماتیک می‌تواند سبب انجام واکنش‌های دیگری مانند هسته دوستی (افزایشی - حذف) و یا حذفی - افزایشی بر روی حلقه گردد:

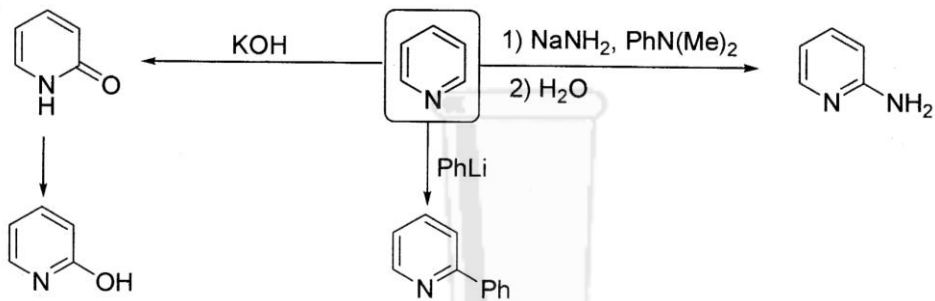


بیشتر واکنش‌های ارائه شده در بالا، در حضور اسیدهای معدنی یا اسید لوویس انجام شده است. در حضور این کاتالیزورها الکترون دوستی پیش ماده‌ی مورد نظر (برای نمونه  $X_2$ ) افزایش یافته و حلقه بهتر می‌تواند الکترون در اختیار این گونه قرار دهد. هتروسیکل‌های آروماتیک دسته‌ای از ترکیبات آروماتیک هستند که در برخی از واکنش‌های سنتزی شرکت می‌کنند. این ترکیبات آروماتیک‌اند ولی به علت وجود ناچوراتم در ساختار خود، خاصیت آروماتیکی کمتری نسبت به بنزن دارند، در نتیجه برای انجام واکنش از بنزن فعال‌ترند. برای نمونه، پیریدین به عنوان عضوی از این گروه، دارای حلقه شش عضوی است، ولی برخلاف بنزن در واکنش‌های جانشینی هسته‌دوستی نیز شرکت می‌کند. اتم نیتروژن در این حلقه همانند گروه الکترون کشنده‌ی نیترو مستقر بر روی حلقه‌ی بنزنی عمل می‌کند، در نتیجه پیریدین واکنش‌های الکترون دوستی را در شرایط سخت‌تری نسبت به بنزن انجام می‌دهد. در ادامه واکنش‌های پیریدین به صورت خلاصه آورده شده است:

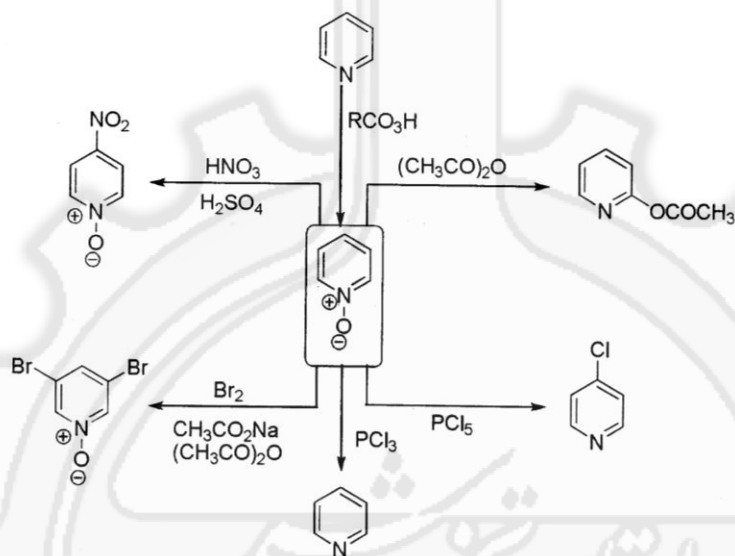
### واکنش‌های الکترون دوستی پیریدین



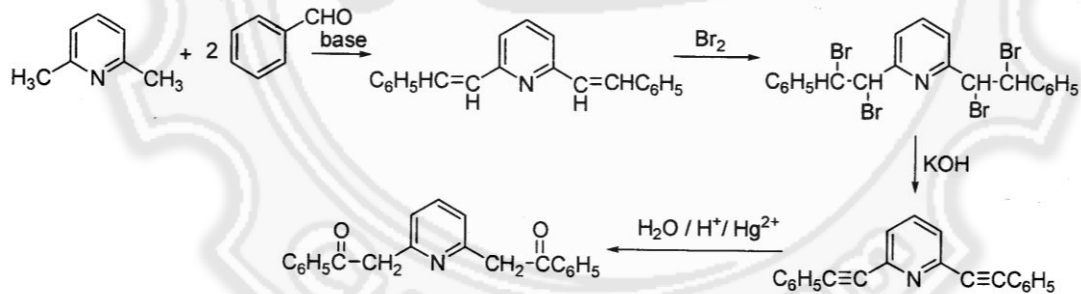
## واکنش‌های هسته‌دوستی پیریدین



پیریدین در واکنش با یک مرکز واکنش‌گر اکسید کننده به پیریدینیوم  $N$ -اکساید تبدیل می‌شود. این ترکیب از پیریدین فعال‌تر بوده و واکنش‌های متنوع‌تری را انجام می‌دهد.



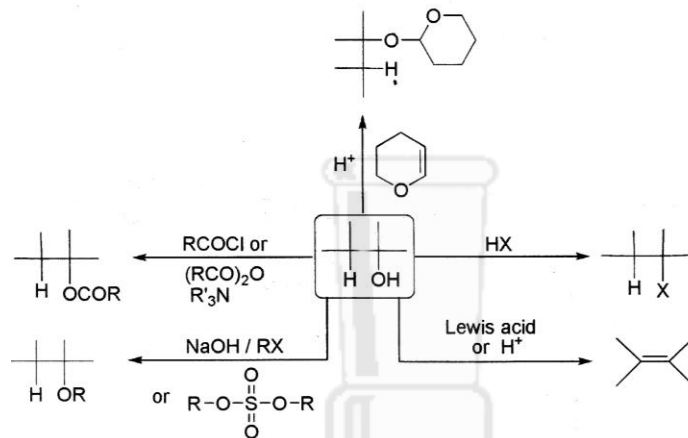
پروتون‌های متیلی در موقعیت ۱ و ۶ پیریدین خاصیت اسیدی دارند. واکنش زیر، نمونه‌ای از به کار بردن خاصیت می‌باشد:



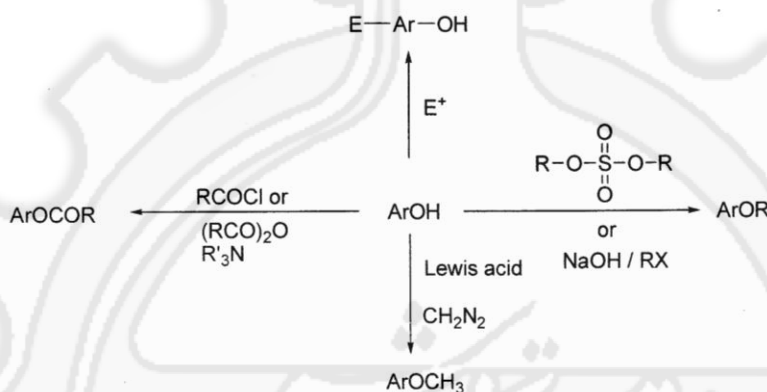
از دیگر هتروسیکل‌های آروماتیک می‌توان پیرول، فوران و تیوفن را نام برد که خصلت آروماتیکی کمتری نسبت به بنزن و پیریدین داشته و واکنش‌پذیری بالاتری دارند. واکنش‌های این ترکیبات نیز به صورت خلاصه آورده شده است:







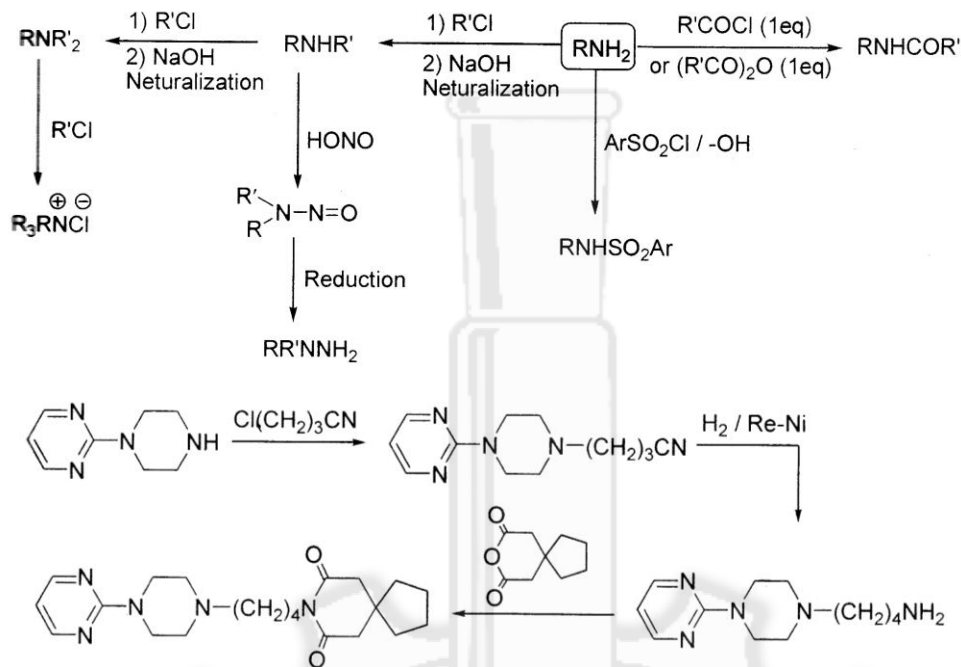
دسته‌ی مهم دیگری از ترکیبات هیدروکسیل دار فنل‌ها هستند. در فنل‌ها گروه هیدروکسیل روی حلقه‌ی آروماتیک مستقر می‌باشد و رزونانس جفت الکترون‌های اکسیژن گروه هیدروکسیل با حلقه‌ی آروماتیک، علاوه بر تشدید واکنش‌پذیری حلقه، باعث اسیدی شدن هیدروژن متصل به اکسیژن در آن‌ها می‌شود. برخی از واکنش‌های مهم فنل‌ها در زیر آورده شده است.



### تبدیل‌های گروه عاملی آمین

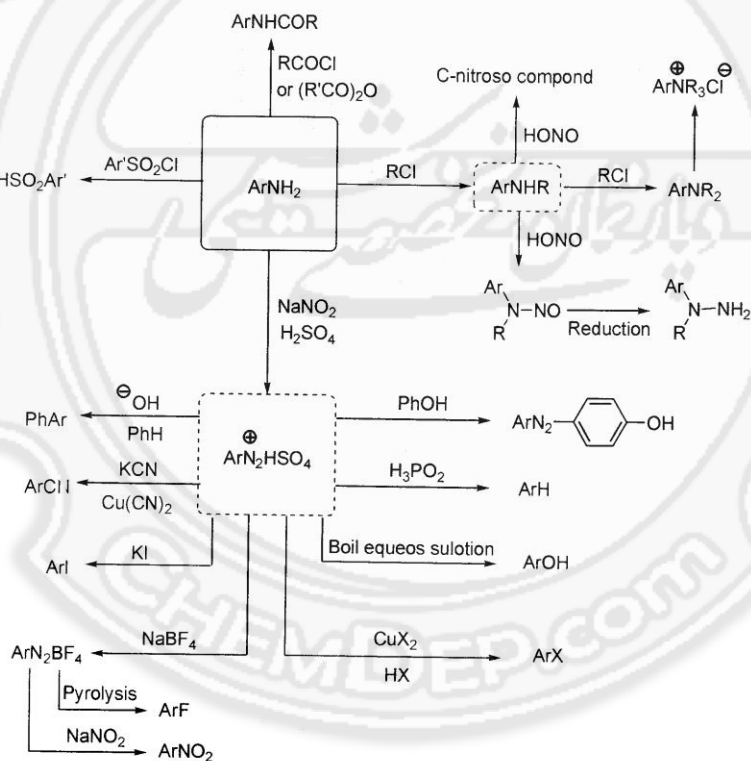
گروه آمین خاصیت بازی دارد و می‌تواند علاوه بر کندن پروتون از اسیدها، به عنوان هسته‌دوست در واکنش‌های گوناگون، از جمله جانشینی هسته‌دوستی شرکت کند. می‌توان با تبدیل کردن این گروه به گروه‌های مورد نیاز دیگر، واکنش‌های سنتزی گوناگونی را طراحی نمود. باید توجه داشت که آلیفاتیک یا آروماتیک بودن و همچنین نوع آمین مورد نظر، (۱، ۲، ۳) در واکنش‌پذیری آمین نقش تعیین‌کننده‌ای دارد:

## واکنش‌های گروه آمینو (آلیفاتیک)



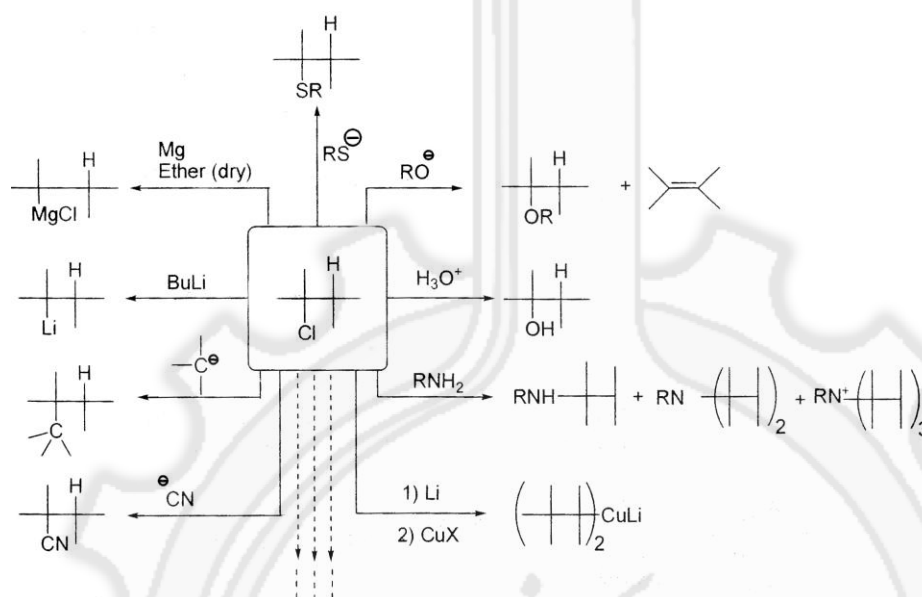
## تبدیل‌های گروه آمینو (آروماتیک)

واکنش‌های آمین‌های آروماتیک بسیار متنوع‌تر و کاربردی‌تر از واکنش‌های آمین‌های آلیفاتیک است.



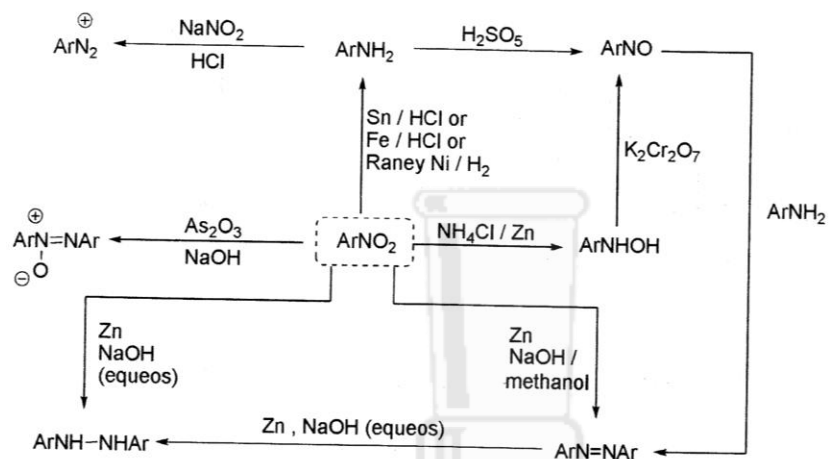
## تبدیل‌های گروه عاملی هالوژن

پیوند هالوژن - کربن قطبی است. بنابراین، در این پیوند کربن یک مرکز الکترون‌دوست به حساب می‌آید. ترک کنندگی مناسب هالوژن‌ها باعث شده است این گروه عاملی در واکنش‌های مختلف جانشینی، حذفی و ... شرکت کند و همچنین، در حضور فلز منیزیم، واکنش‌گر گرینارد می‌دهند که در این واکنش‌گر کربن بار منفی دارد و به عنوان هسته‌دوست عمل می‌کند. در واقع، با تشکیل واکنش‌گر گرینارد از آلکیل هالید، یک وارونگی قطبیت در کربن دارای گروه عاملی هالوژن رخ می‌دهد. تبدیل‌های گروه عاملی کربن - هالوژن به عنوان نمونه‌ای از هالوژن‌ها به صورت زیر آورده شده است:

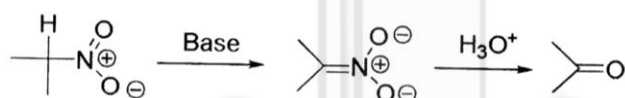


## تبدیل‌های گروه عاملی نیترو

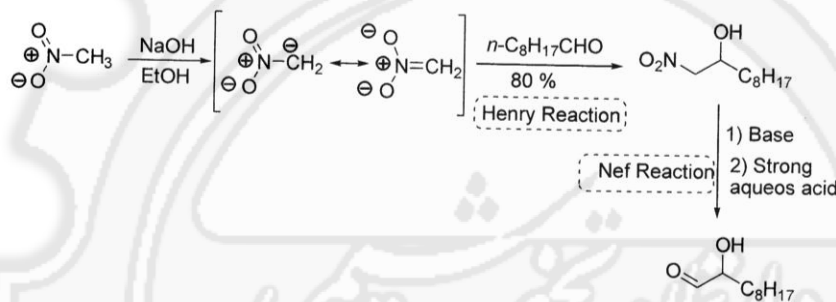
نیترو آلیفاتیک‌ها ( $R-NO_2$ ) نسبت به نیترو آروماتیک‌ها ( $Ar-NO_2$ ) کاربرد کمتری در واکنش‌های سنتزی دارند. ولی در ترکیبات نیترو آلیفاتیک، هیدروژن‌های کربن  $\alpha$  اسیدی هستند و آنیون حاصل از جدا کردن آن‌ها توسط بازهای قوی در برخی واکنش‌های تراکمی مانند واکنش نف، واکنش هنری و ... شرکت می‌کنند. نیترو آروماتیک‌ها منبع مناسبی برای تهیه آنیلین و مشتقات آن هستند. همان‌طور که در بخش تبدیل‌های گروه عاملی گفته شد، گروه آمین در واکنش‌های بسیار مهمی شرکت می‌کند. واکنش‌های تغییر و تبدیل گروه عاملی نیترو به صورت خلاصه آورده شده است.



واکنش نف، واکنشی است که در آن گروه نیترو به گروه کربونیل تبدیل می‌شود، چگونگی انجام آن به صورت زیر می‌باشد:

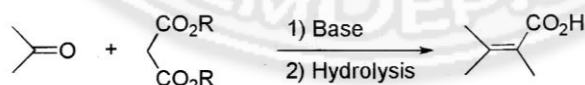


واکنش هنری واکنشی است که در آن هیدروژن آلفا ترکیب نیترو آلیفاتیک توسط باز جدا شده و کربوآنیون به دست آمده، با یک آلدهید متراکم می‌شود. نمونه‌ای از این واکنش را در زیر ملاحظه می‌کنید.



### تبدیل‌های درونی در گروه‌های آلدهیدی و کتونی

ترکیبات دارای کربونیل بوده و می‌توانند واکنش‌های افزایشی، اکسایش، کاهش و ... را انجام دهد. همچنین، اسیدی بودن پروتون‌های کربن  $\alpha$  در این ترکیبات، موجب انجام تعدادی واکنش‌های تراکمی مانند تراکم آلدولی، نوناگل و ... می‌شود. وارونگی قطبیت در اثر تشکیل تیواستال در آلدهید، منجر به اسیدی شدن پروتون آلدهیدی شده و با جدا شدن این پروتون کربونیل به دست آمده واکنش‌های هسته‌دوستی را انجام می‌دهد. برای نمونه، تراکن نوناگل روی کتون‌ها و آلدهیدها به صورت زیر می‌باشد:

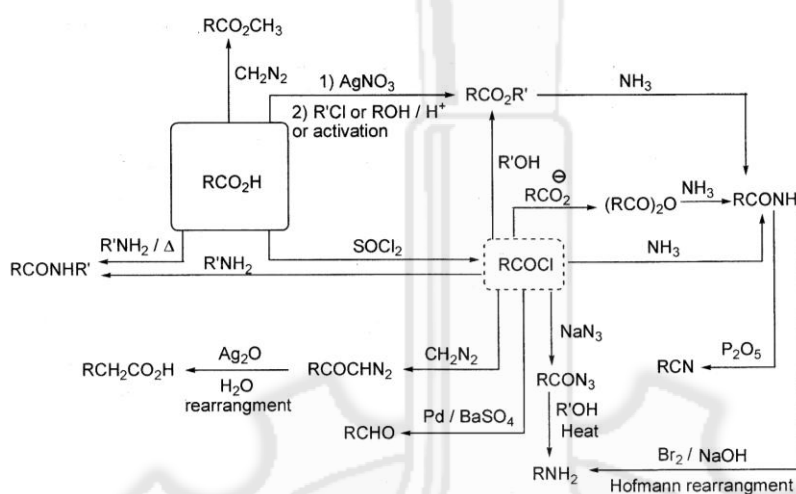


## تبدیل‌های گروه اسیدی

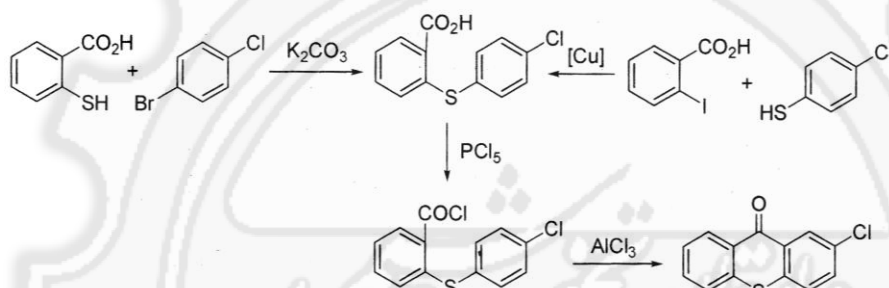
اسیدها گروه عاملی کربوکسیل دارند. این گروه می‌تواند در واکنش‌های مختلفی شرکت کند. مشتقات ساخته شده از اسیدها مانند

آسیل هالیدها، انیدریدها و اترها نیز واکنش‌پذیری متنوعی دارند و در سنتزهای گوناگون، پرکاربرد هستند. خلاصه واکنش‌های این

گروه عاملی و برخی مشتقات آن در زیر آورده شده است:



واکنش زیر، نمونه‌ای از کاربرد تبدیل‌های گروه عاملی اسیدی در تهیه یک مولکول را نشان می‌دهد:



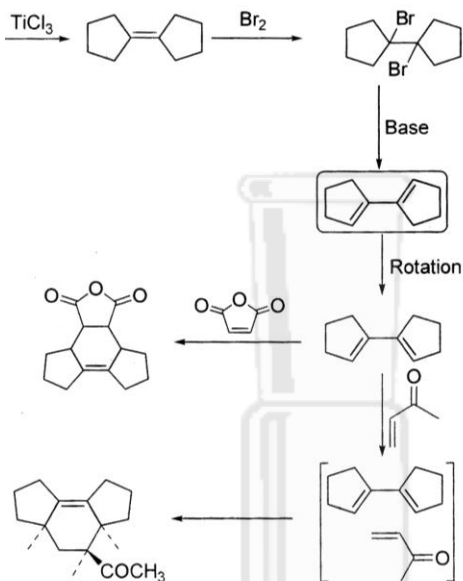
## به کارگیری واکنش دیلز - آلدردر سنتز به روش گسستن

حلقه‌ی شش‌تایی به علت پایداری زیادی از مهم‌ترین و پرکاربردترین حلقه‌ها در شیمی آلی می‌باشد. روش‌های گوناگونی برای تهیه‌ی

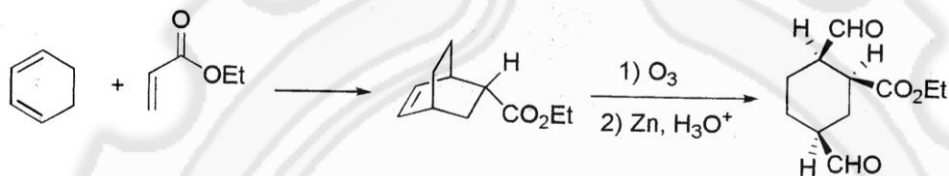
این حلقه‌ها وجود دارد. یکی از مهم‌ترین این روش‌ها، واکنش حلقه‌زایی [4+2] گرمایی یا واکنش دیلز آلدردر می‌باشد. واکنش عکس

دیلز آلدردر نیز به روش گرمایی انجام‌پذیر می‌باشد. بنابراین، آشنایی با این واکنش در سنتز به روش گسستن اهمیت زیادی دارد. کاربرد

واکنش دیلز - آلدردر تهیه برخی ترکیبات در واکنش‌های زیر بررسی شده است:

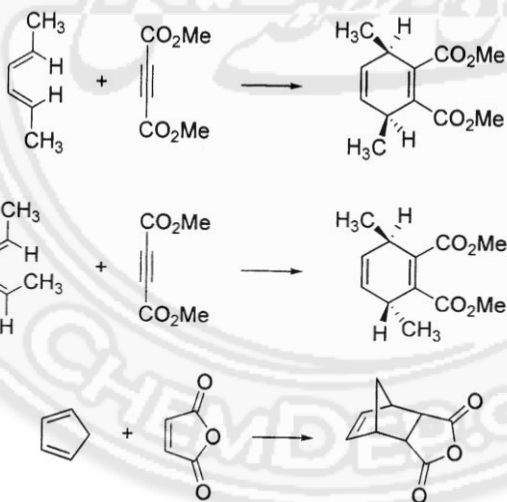


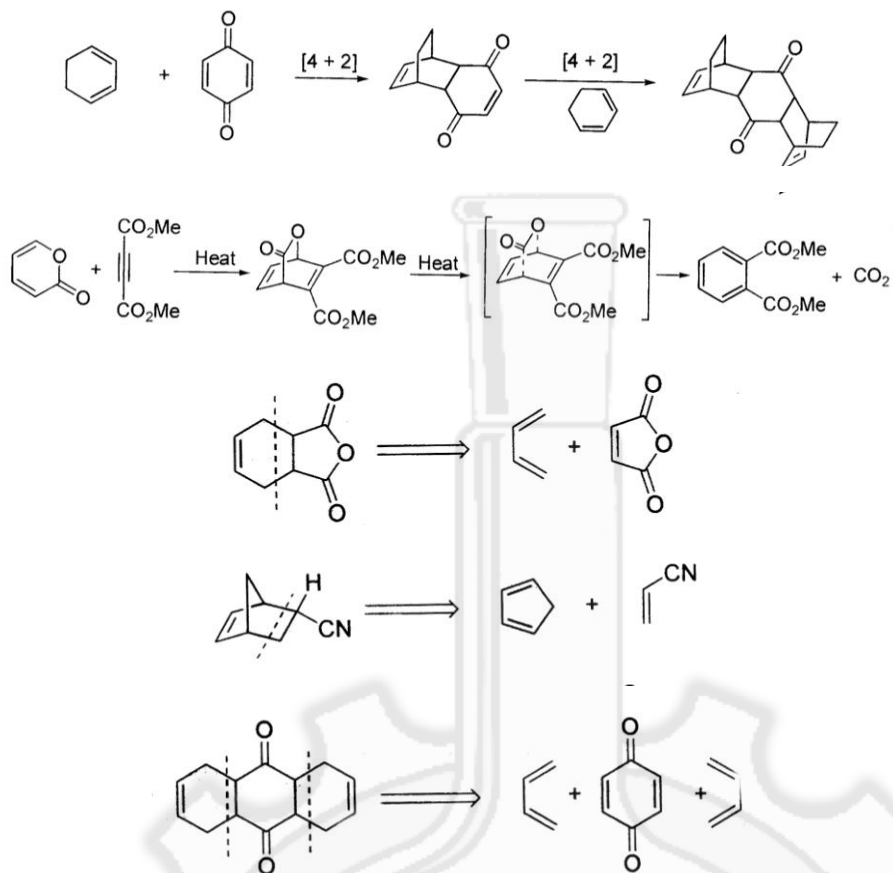
در برخی از موارد آسان‌ترین روش برای ساختن یک ترکیب دلخواه، انجام واکنش از مسیر دیلز - آلدردی است. برای نمونه، فضاشیمی خاص ایجاد شده در فرآورده واکنش زیر را تنها می‌توان به روش دیلز - آلدردی به دست آورد



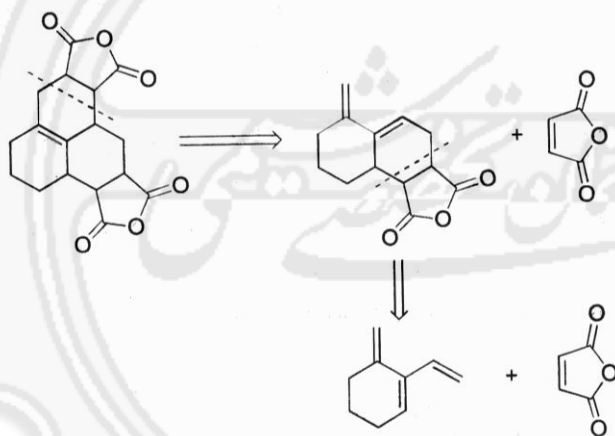
واکنش دیلز - آلدردی به صورت سین انجام می‌شود و فضاشیمی فرآورده به آرایش واکنش دهنده‌ها بستگی دارد. به واکنش‌های زیر

توجه شود:





فرآورده پیچیده زیر را می توان با گسستن دیلز - آلدردی منطقی به واکنش دهنده های ساده تبدیل کرد.



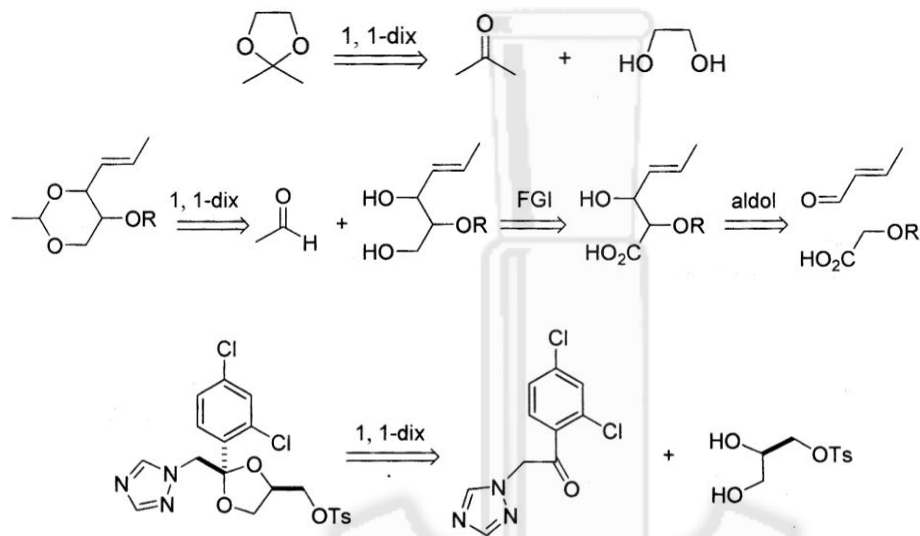
### چگونگی انجام یک گسست صحیح در سنتز به روش گسستن

در سنتز گسستن، انجام یک گسست باید با توجه به گروه های عاملی موجود در مولکول هدف صورت گیرد. به منظور دسته بندی گسستن ها، آن ها را شماره گذاری می کنند. اگر دو گروه عاملی از روی یک کربن جدا شوند به عنوان گسستن ۱، ۱- دو عاملی

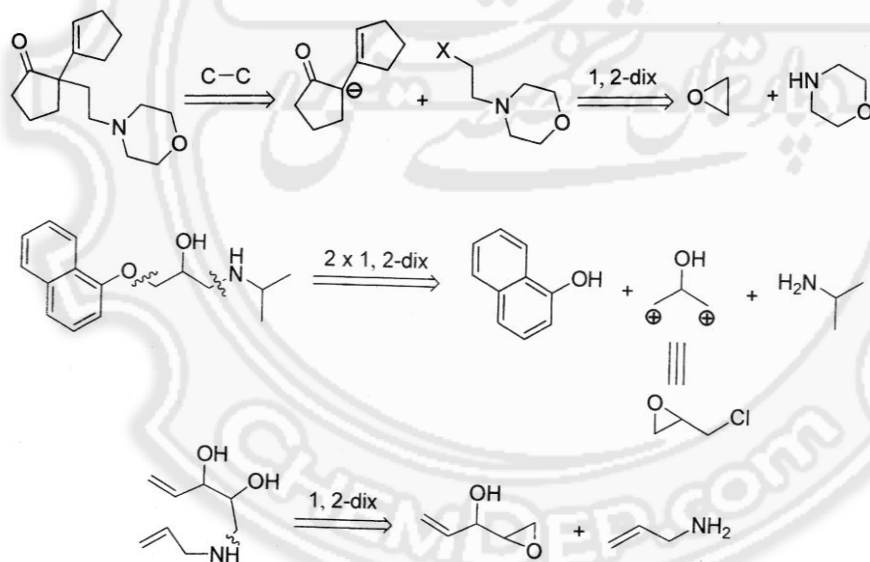


نام گذاری می شوند. برای نمونه، واکنش گسستن استال ها و کنال ها به عنوان گسستن ۱-۱ - دو عاملی شناخته می شوند. برخی

گسست های ۱،۱- دو عاملی در مثال های زیر آورده شده است:



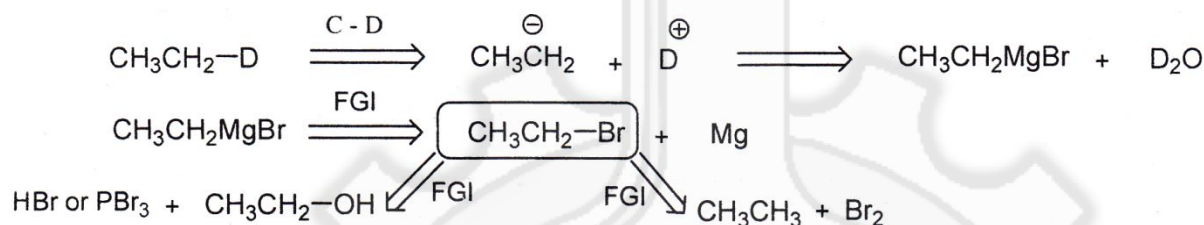
هنگامی که کربن حامل گروه عاملی و کربنی که گسستن روی آن صورت می گیرد، در همسایگی هم قرار داشته باشند، گسست مربوطه، تحت عنوان ۱، ۲- دو عاملی شناخته می شود. برای نمونه، هنگامی که گسستن، روی کربنی صورت می گیرد که کربن کناری آن دارای گروه هیدروکسیل است، نوعی گسست ۱، ۲- دو عاملی رخ داده است؛ زیرا سینتین این واکنش از واکنشگر اپوکسید تهیه می گردد. بنابراین، پیش ماده اپوکسید، از بهترین سینتین ها برای گسست های ۱، ۲- دو عاملی می باشد. به مثال های زیر توجه شود:



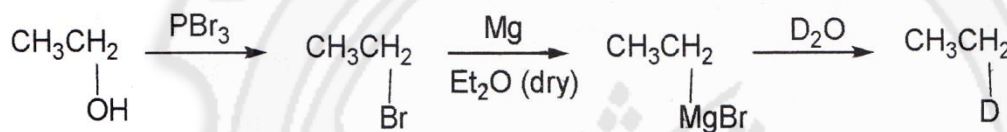
گسستن‌های ۳،۱- دو عاملی دسته مهم دیگری از گسستن‌ها هستند که در سنتز به ورش گسستن و آنالیز مولکول‌های هدف کاربرد فراوان دارند. در این نوع از گسست‌ها محل شکستن پیوند، سه اتم کربن با گروه عاملی فاصله دارد. بهترین مثال برای این نوع از گسست‌ها واکنش عکس مایکل است. در این حالت کربن کربنیل با کربن سیانیدی به عنوان اتم شماره‌ی یک و محل افزایش مایکل شماره سه می‌باشد. این نوع گسستن با توجه به اهمیت افزایش مایکل در واکنش‌های سنتزی، ارزش فراوانی دارد.

### مثال:

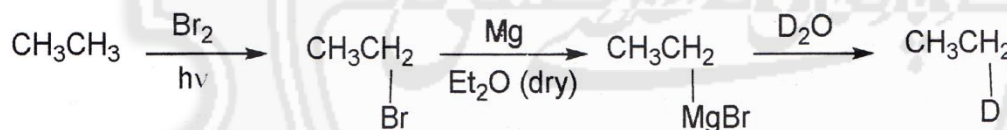
سنتز مونو دوتریو اتان را با به کارگیری یک آلکان بدون دوتریم به عنوان واکنش‌دهنده و هر واکنش‌گر مورد نیاز دیگر طراحی کنید.



روش اول:



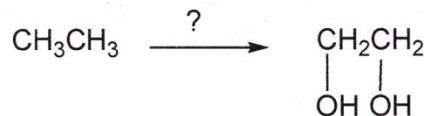
روش دوم:



با توجه به شرطی (محدودیتی) که در صورت مسأله وجود دارد باید از آلکان شروع کرد. پس راه دوم باید طی شود. در صورتی که از نظر عملی روش اول در آزمایشگاه در شرایط ملایم‌تر و ایمن‌تر انجام پذیر است.

### مثال:

سنتز اتیلن گلیکول (۱،۲- اتان دی‌آل) را با شروع از اتان به عنوان ماده اولیه و استفاده از هر واکنش‌گر مورد نیاز دیگر طراحی کنید:

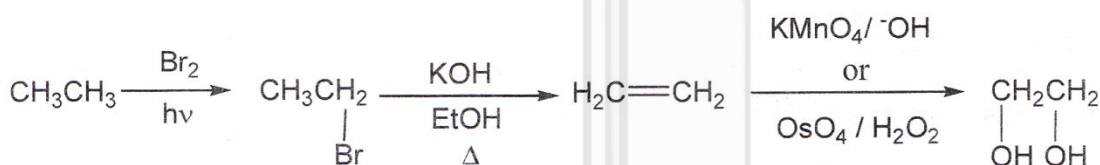


گسست:

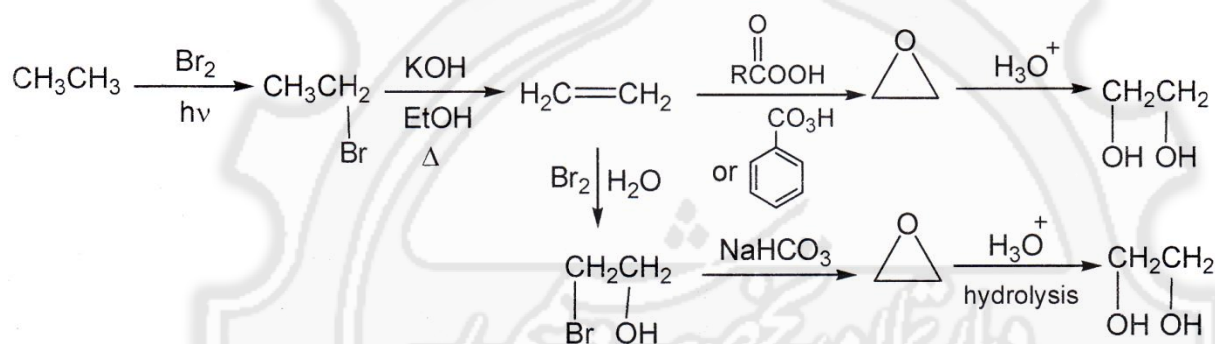


سنتز:

روش اول:



روش دوم:



تنوع مسیرهای سنتزی، به محقق اجازه می‌دهد تا با توجه به واکنش دهنده و امکاناتی که در اختیار دارد، مناسب‌ترین روش را انتخاب کند.

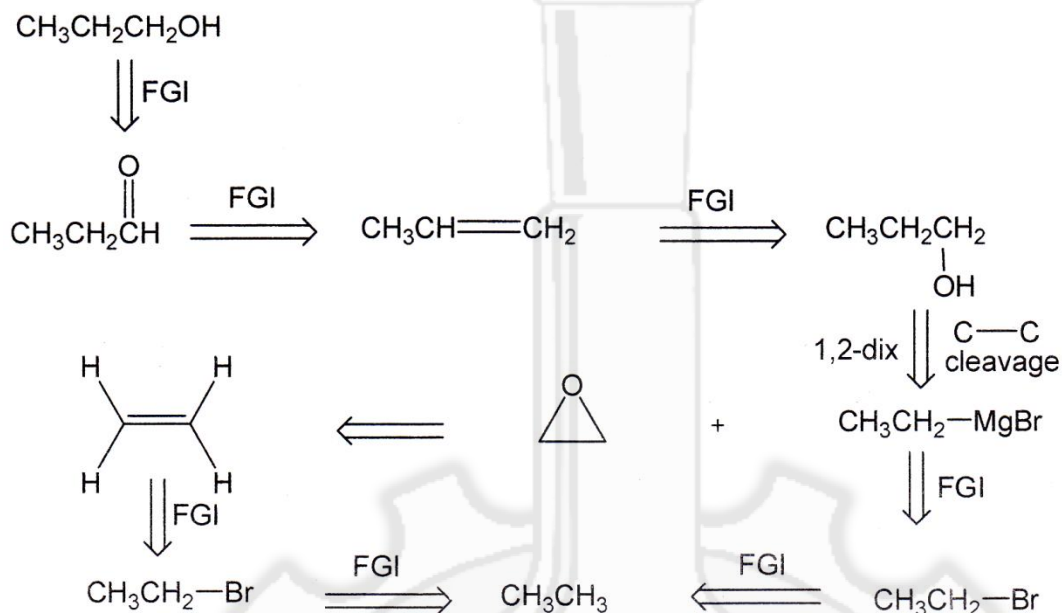
مثال:

روش سنتز مناسب و عملی برای تهیه ۱- پروپانول با به کارگیری اتان به عنوان تنها ماده اولیه آلی و هر واکنش‌گر مورد نیاز دیگر طراحی کنید.

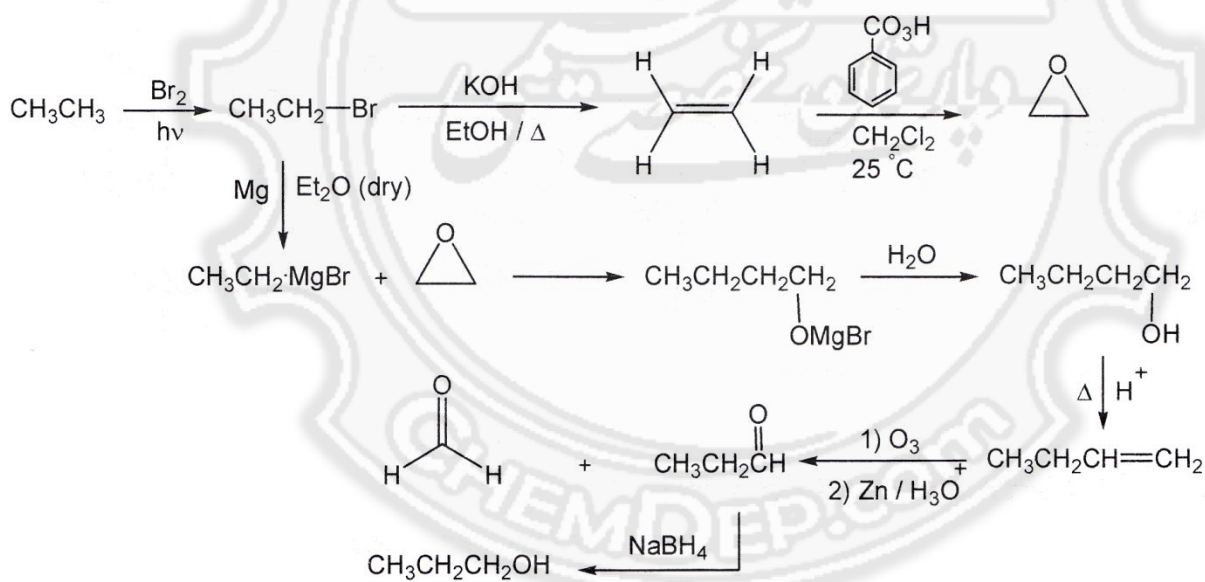
نکته‌ی قابل توجه در این مثال این است که فرآورده مورد نظر (۱- پروپانول)، یک کربن بیشتر از واکنش دهنده (ان) داده شده دارد.

بنابراین، طراحی مسیر سنتزی باید شامل فرایند افزایش طول زنجیر نیز باشد:

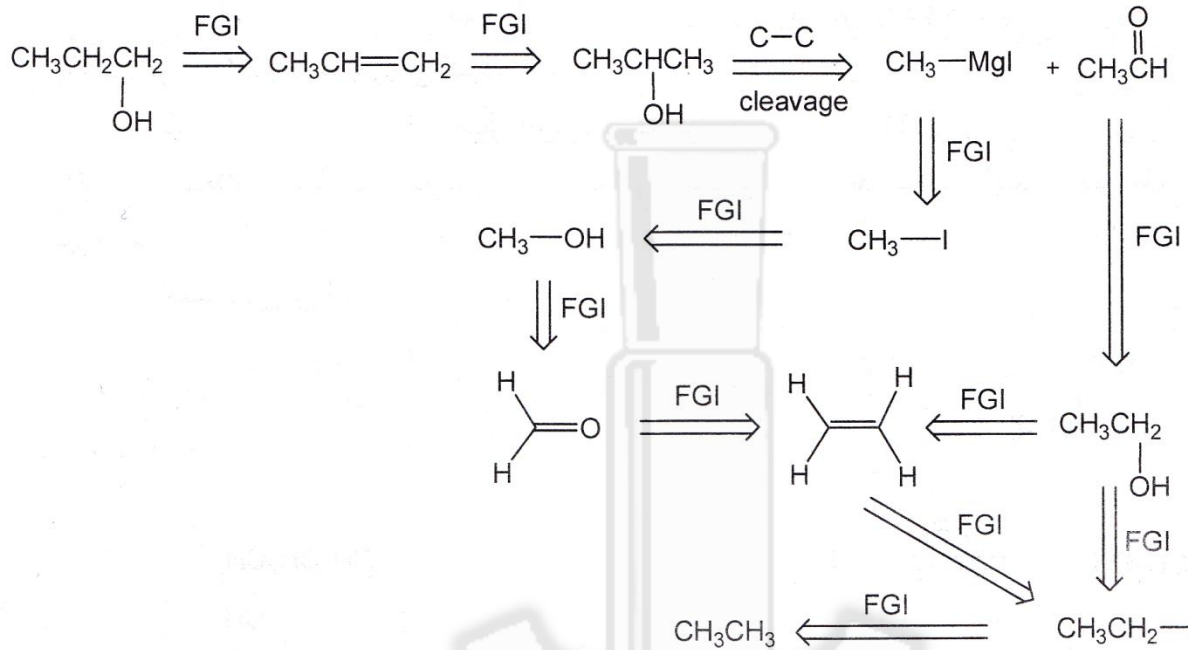
گسست: روش اول



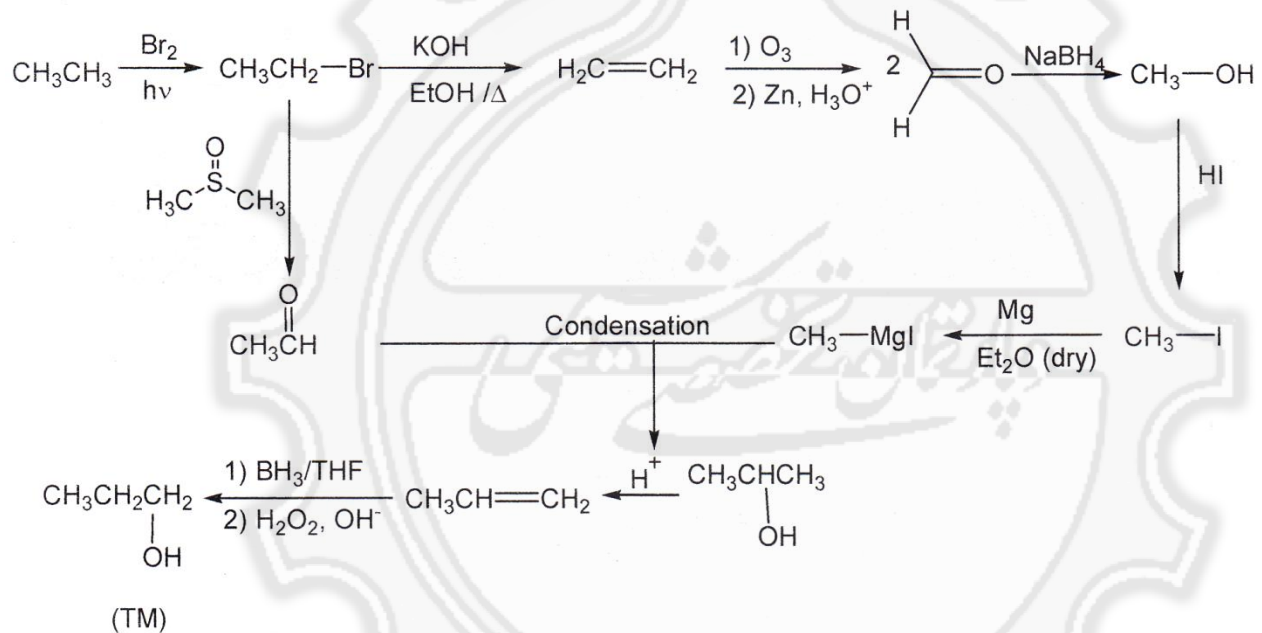
سنتز: روش اول



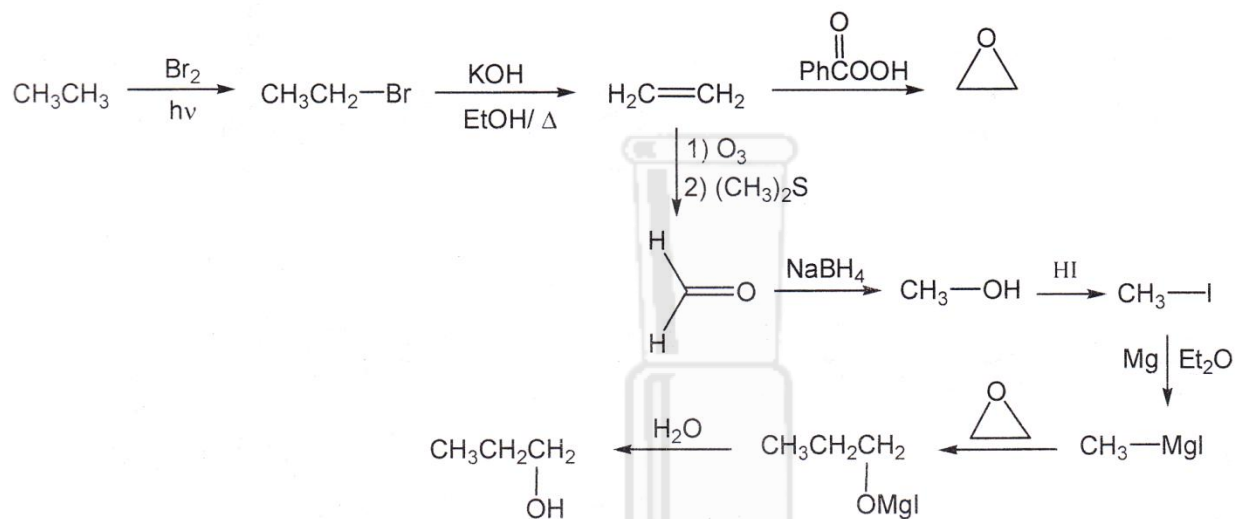
گسست: روش دوم



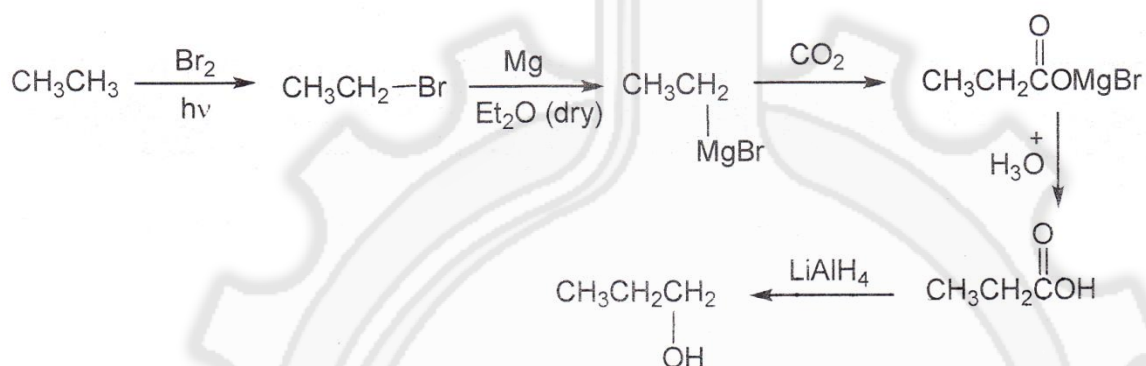
سنتز: روش دوم



سنتز: روش سوم



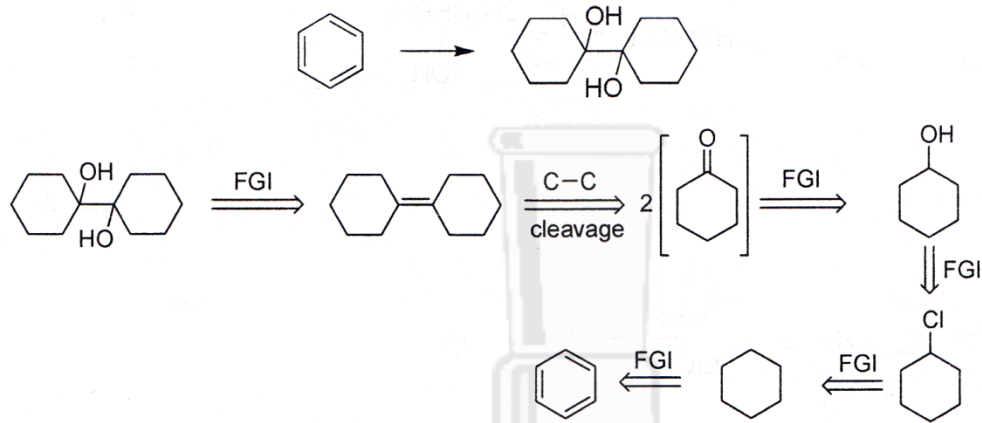
سنتز: روش چهارم



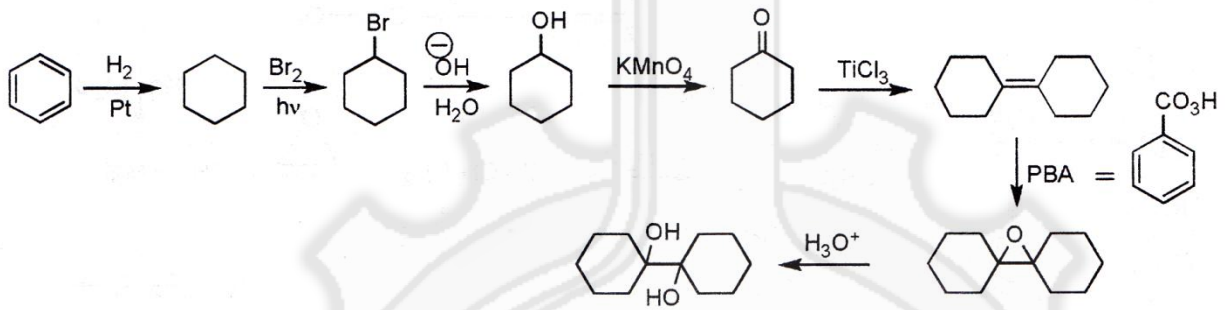
در مسیر سنتزی از نظر تئوری از متیل کلراید ( $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) و یا کلرواتان ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ ) می توان استفاده کرد، ولی ویژگی های فیزیکی مواد اولیه، ایمنی و روش تهیه و نگهداری آن ها نیز باید مد نظر قرار گیرد. به عنوان مثال کلرومتان گاز است در حالی که یدومتان مایع بوده و کار کردن با آن ساده تر و عملی تر است:

مثال:

گسست:

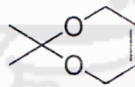


سنتز:



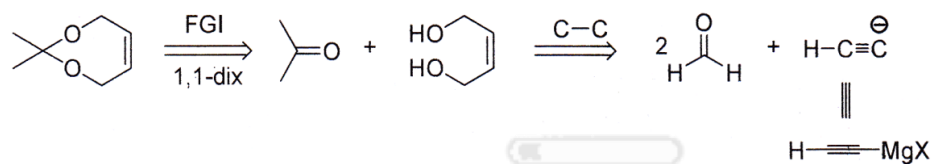
مثال:

با استفاده از استیلن و هر ماده معدنی آلی و معدنی دیگر مولکول زیر را سنتز کنید.

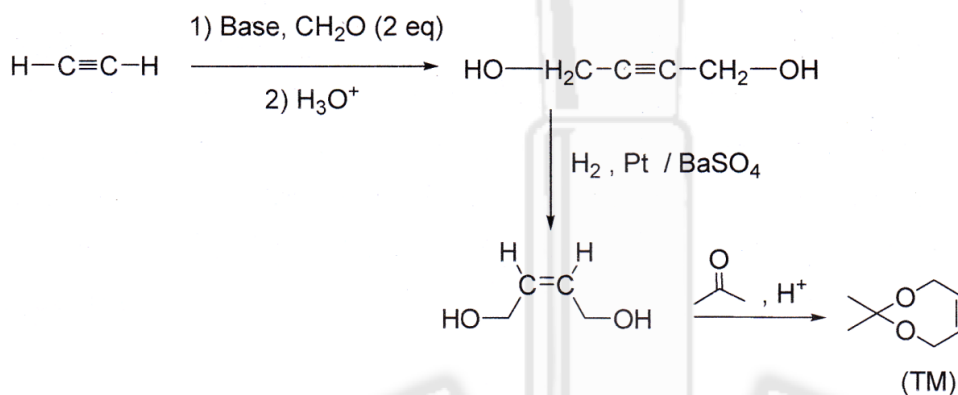




گسست:

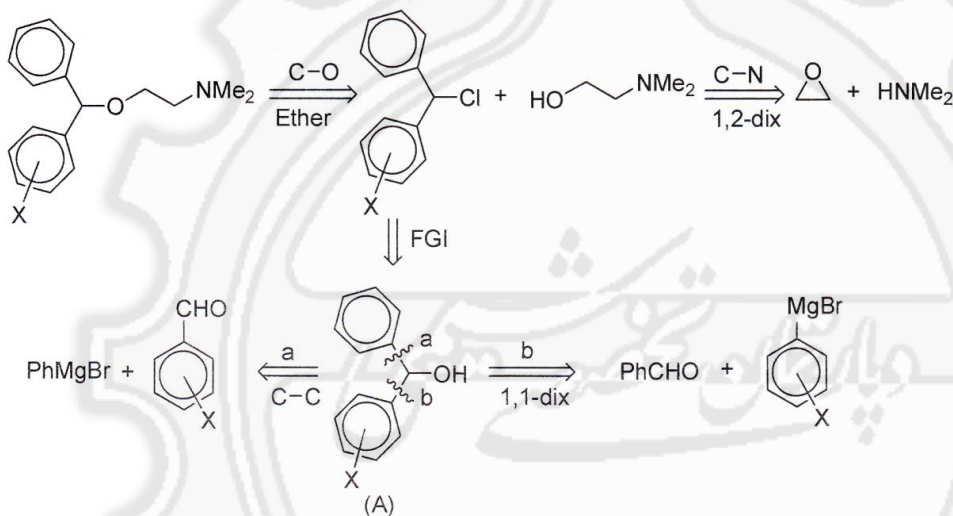


سنتز:



مثال:

گسست:



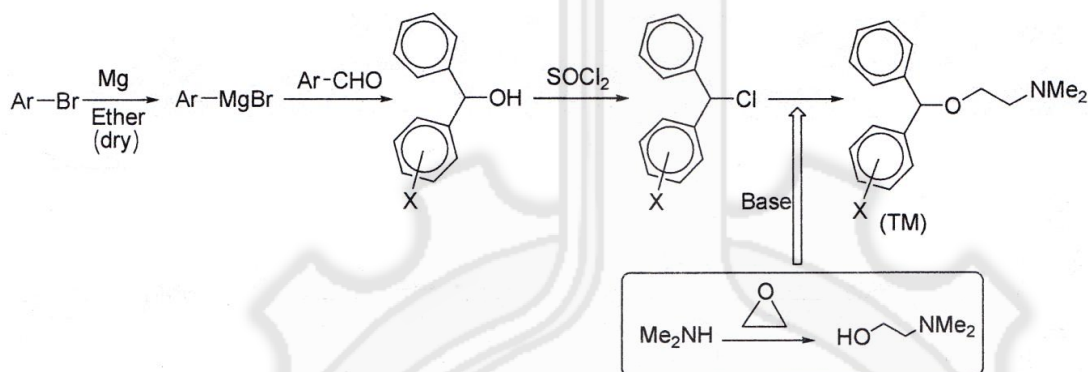
با توجه به گسست این ترکیب که در شمای بالا آورده شده است، ابتدا پیوند اتری گسسته می‌شود؛ زیرا پیوندهای اتری از دسته پیوندهایی هستند که واکنش عکس آن‌ها یعنی تشکیل پیوندهای کربن-اکسیژن اتری شناخته شده و منطقی می‌باشد. با این گسست، دو جزء تشکیل می‌شود که می‌توان آن‌ها را ساده‌تر هم کرد.

در ترکیب A، گسستن پیوند کربن-کربن از دو مسیر a یا b بستگی به ماهیت گروه استخلافی روی حلقه دارد. اگر این استخلاف اکترون دهنده وجود آمده است. انتخاب یکی از دو مسیر a یا b بستگی به ماهیت گروه استخلافی روی حلقه دارد. اگر این استخلاف اکترون دهنده

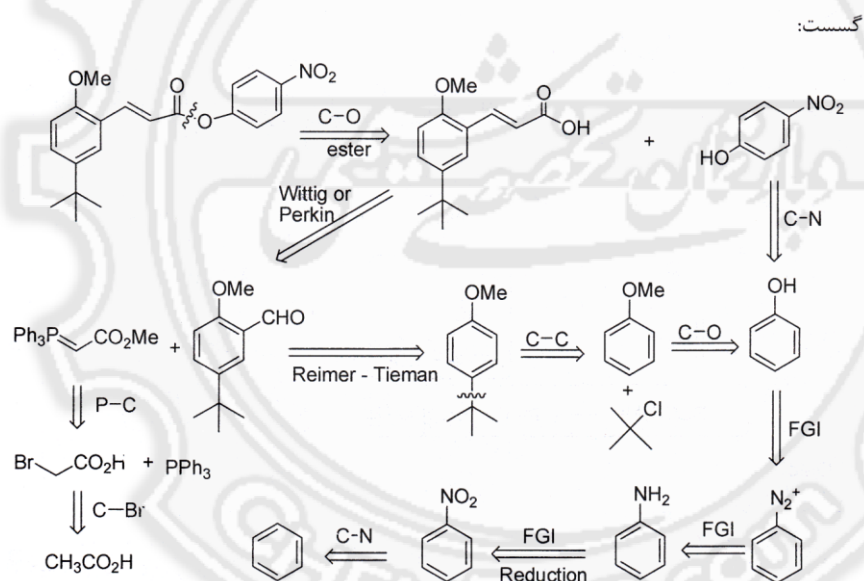


باشد، بهتر است گسستن پیوند کربن - کربن از جهت **b**؛ زیرا در این حالت حلقه‌ی دارای استخلاف الکترون دهنده، می‌تواند به صورت واکنشگر گرینارد درآید؛ زیرا الکترون دهنده‌گی گروه استخلافی، خاصیت هسته دوستی واکنشگر گرینارد را افزایش می‌دهد. ولی اگر گروه استخلافی **X** الکترون کشنده باشد حلقه‌ی حامل آن با کمبود الکترون روبرو بوده و بهتر است گسستن پیوند کربن - کربن از جهت **a** صورت گیرد تا حلقه‌ی کم الکترون، از قسمت گروه آلهیدی خود به عنوان الکترون دوست عمل کند؛ زیرا الکترون کشنده‌گی استخلاف **X**، خاصیت الکترون دوستی گروه آلهیدی را افزایش می‌دهد. چگونگی انجام سنتز این ترکیب در زیر نشان داده شده است.

سنتز:

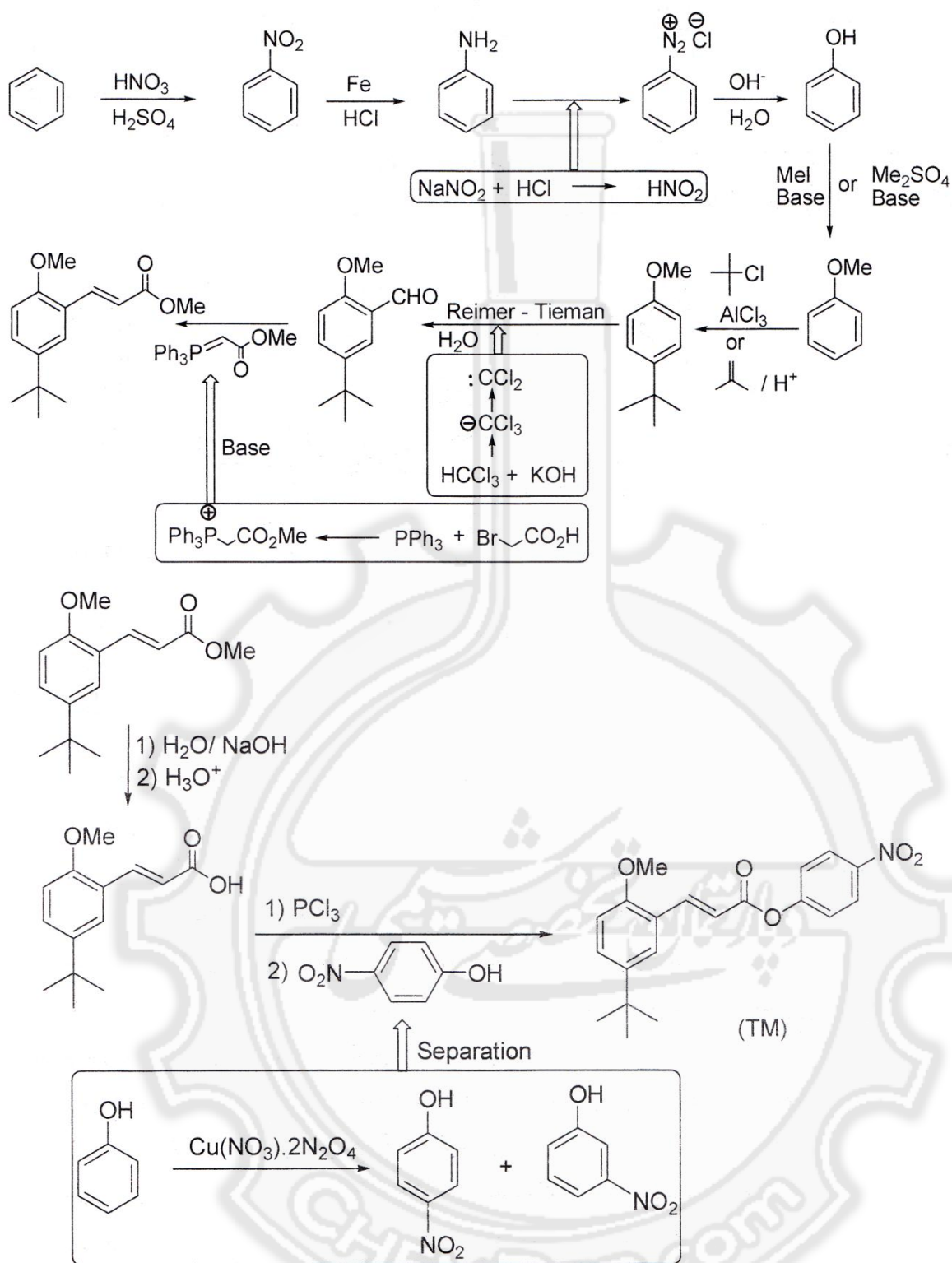


مثال:



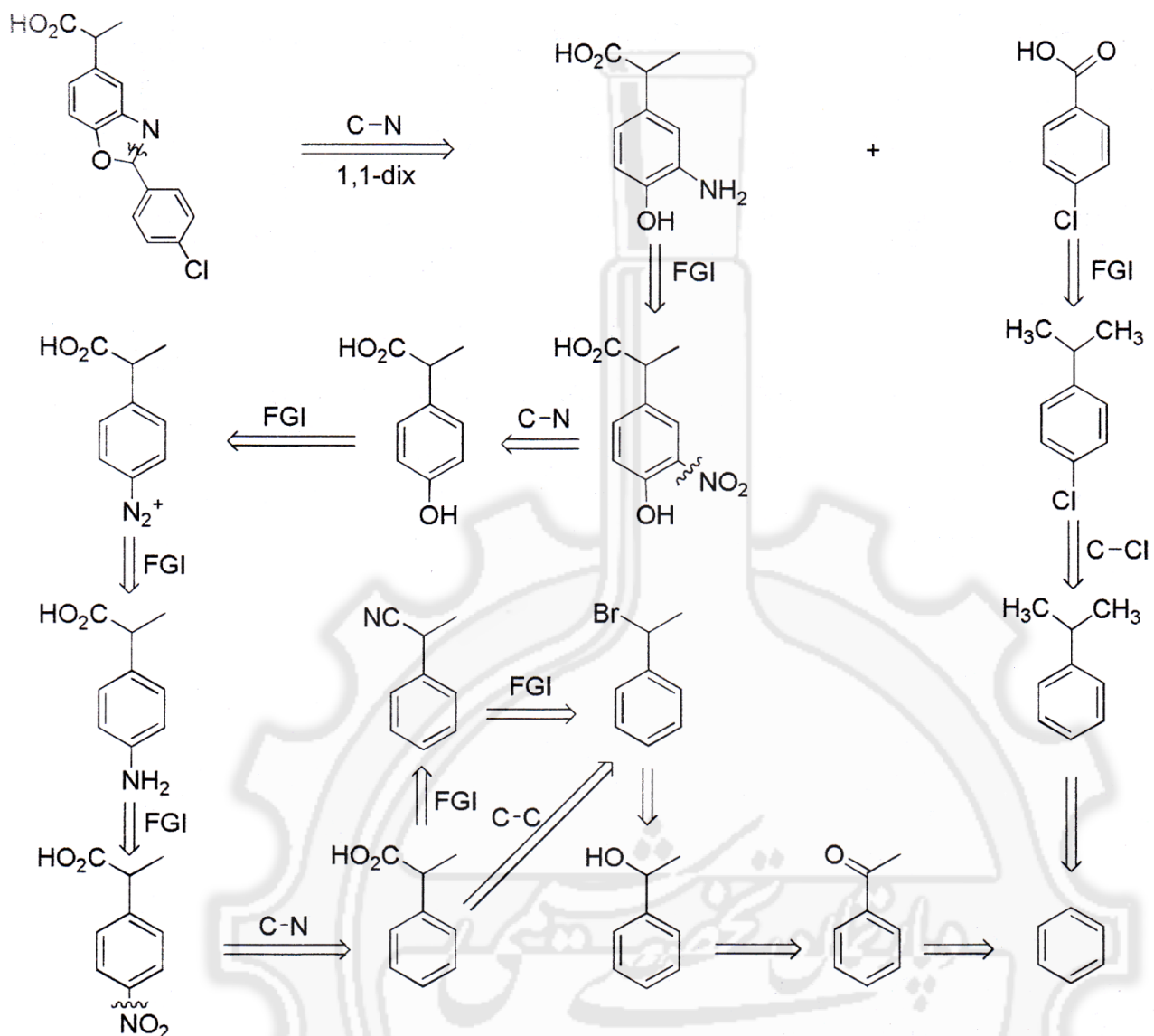
نخستین گسست، گسستن پیوند استری کربن - اکسیژن می‌باشد که ماده‌ی مورد نظر را به دو بخش تبدیل می‌کند. در یکی از این دو بخش، یک پیوند دو گانه دیده می‌شود. تشکیل پیوند دو گانه بدون تغییر در تعداد کربن‌ها از طریق واکنش‌ها حذفی انجام می‌شود (مانند حذف هیدروهاالیدها، حذف آب و یا حذف دی‌هالیدها در حضور یک فلز و ...)، در حالی که تشکیل پیوند دو گانه همراه با افزایش اتم کربن، نیازمند انجام واکنش از مسیر دیگری می‌باشد. بهترین روش برای تشکیل پیوند دو گانه همزمان همراه با افزایش تعداد اتم کربن، «واکنش ویتینگ» (Wittig reaction) است. در این واکنش با استفاده از یک گروه کربونیل و یک نمک فسفر پیوند دو گانه‌ای بین فسفر و کربن تشکیل می‌شود که به آن ایلید فسفر می‌گویند. ایلید فسفر می‌تواند به کربن کربونیل پیوند شده و یک پیوند دو گانه ایجاد کند. روش دیگری برای ایجاد پیوند دو گانه همراه با افزایش تعداد کربن، واکنش بین دو گروه کربونیل در حضور  $TiCl_3$  (واکنش مک موری (Mc murry reaction)) است. در این واکنش کربن‌های کربونیلی توسط  $TiCl_3$  یک پیوند دو گانه تشکیل می‌دهند و  $TiO_2$  آزاد می‌گردد. واکنش سنتزی برای تشکیل ترکیب خواسته شده در زیر آورده شده است.





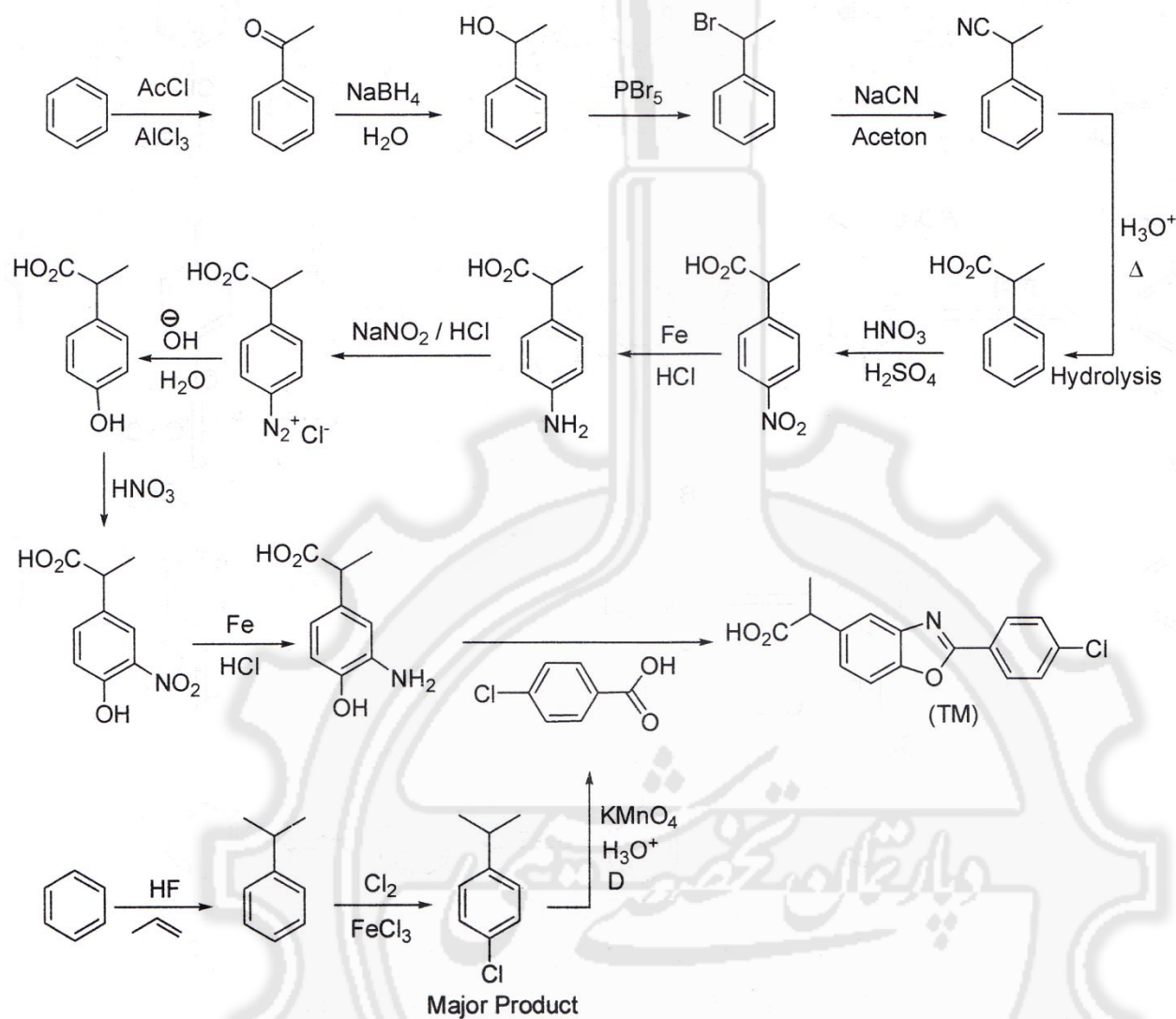
مثال:

گسست:

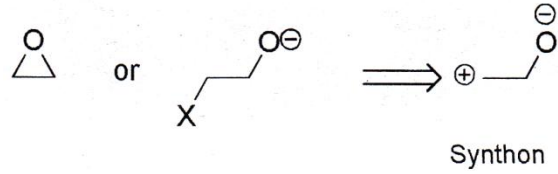


در مولکول هدف، یک پیوند کربن - اکسیژن شبه استری داریم که برای گسستن مناسب است. همچنین، یک پیوند دوگانه کربن - نیتروژن هم دیده می شود. پیوندهای دوگانه کربن - نیتروژن، از واکنش بین آمین های نوع اول با گروه کربونیل تشکیل شده و تحت عنوان «ان آمین» شناخته می شوند. می توان بر روی این پیوندها دسته بزرگی از سنتزهای آلی را انجام داده و سپس به آسانی پیوند کربونیل را با آب کافت پیوند  $C=N$ ، بازسازی کرد. همچنین جانشینی مستقیم گروه  $-NH_4$  یا دیگر مشتقات آمینی بر روی حلقه بزنی چندان آسان نیست. در حالی که این گروه عاملی را می توان از کاهش گروه استخلافی  $NO_2$  ایجاد کرد. تبدیل های گروه عاملی

نیتروزن (FGI) به این صورت است: هترو اتم نیتروزن به صورت  $\text{NO}_2$  - روی حلقه قرار گرفته و با کاهش آن، گروه عاملی تولید می شود.  $\text{NH}_2$  - می تواند به عنوان هسته دوست عمل کند. واکنش گروه  $\text{NH}_2$  با اسید نیتره، نمک های دی آزونیم را تولید می کند. جانمایی نمک دی آزونیم توسط هسته دوست های گوناگونی توانایی انجام گستره ای از واکنش ها را به دست می دهد.



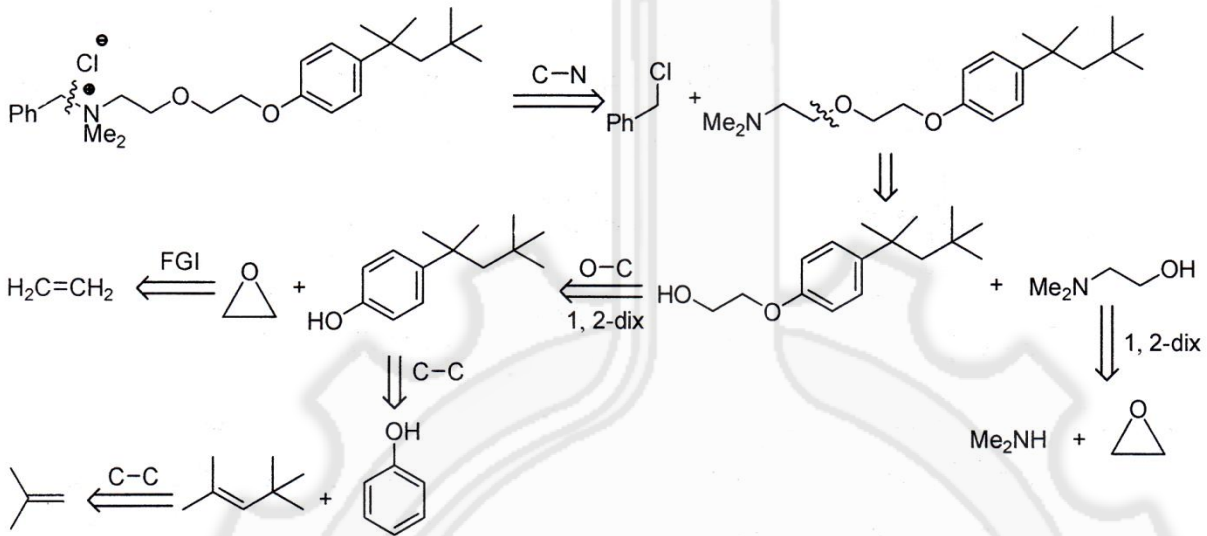
اتیلن اکسید پیش ماده ی مهمی در واکنش های سنتزی است. این ترکیب به علت داشتن حلقه ی سه تایی دارای اتم اکسیژن، می تواند توسط هسته دوست ها مورد حمله قرار گیرد و ترکیباتی را ایجاد کند که دارای اتم اکسیژن می باشند. بنابراین، در سنتز به روش گسستن هنگامی که با گسستن های پی در پی به سینتن زیر می رسیم می دانیم که پیش ماده ی تولید کننده این سینتن، اتیلن اکسید می باشد:



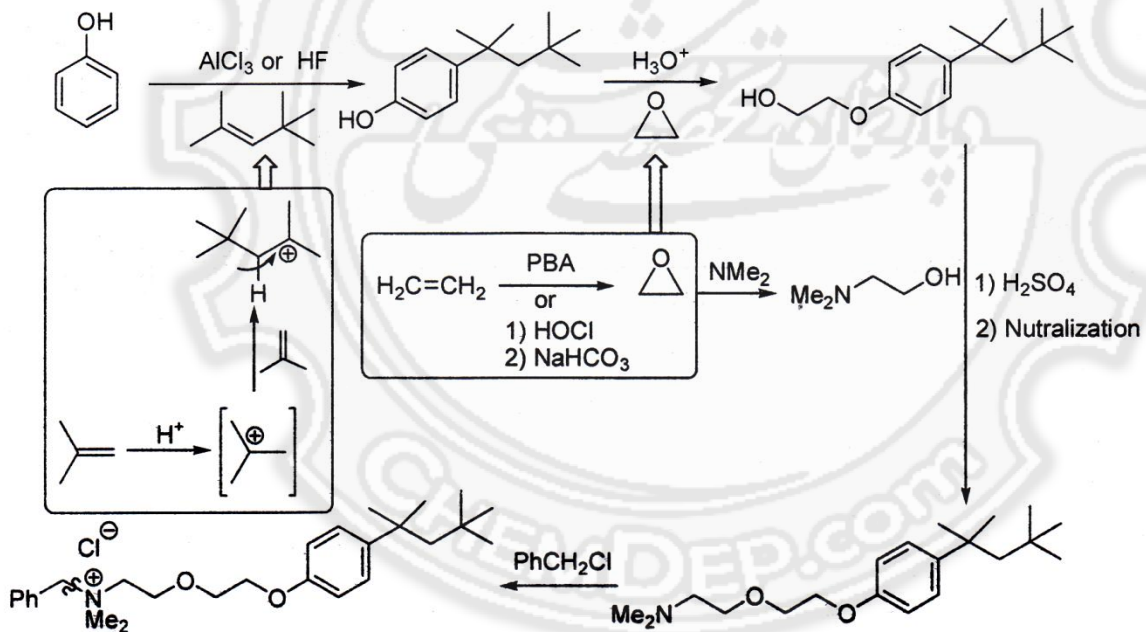
در واکنش سنتزی زیر استفاده از این سینتن به خوبی نشان داده شده است:

مثال:

گسست:



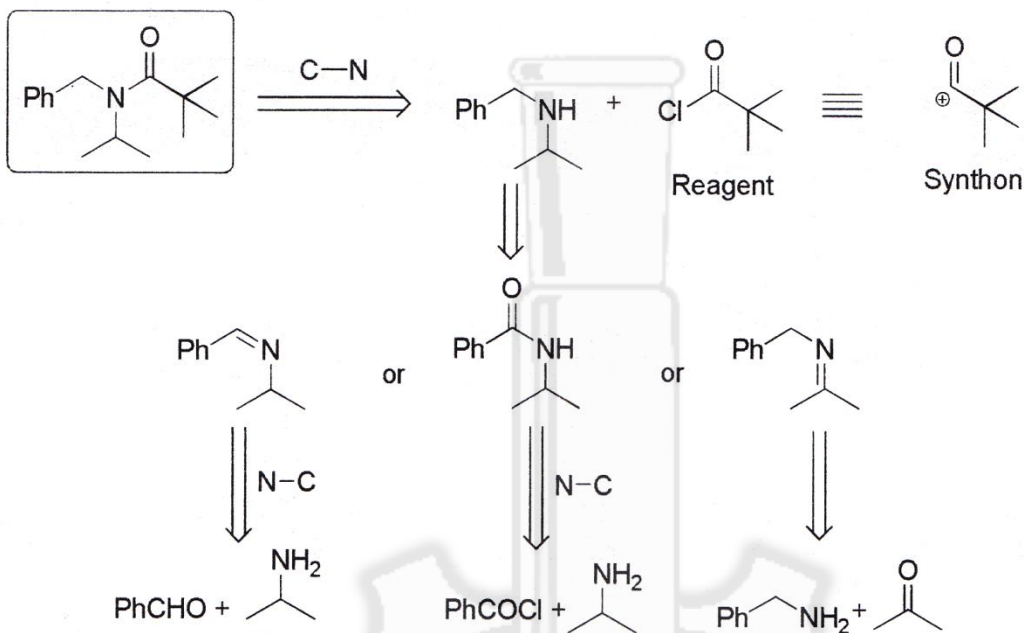
سنتز:





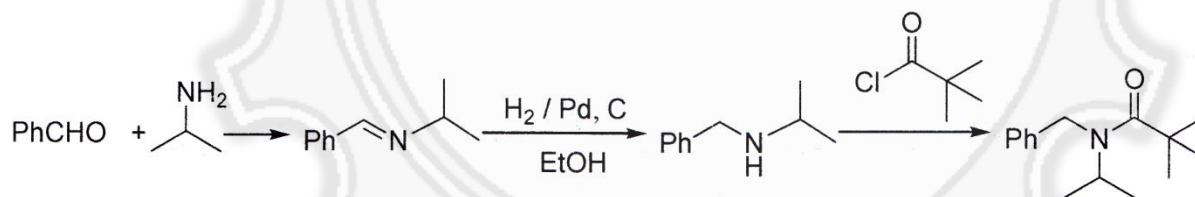
مثال:

گسست:

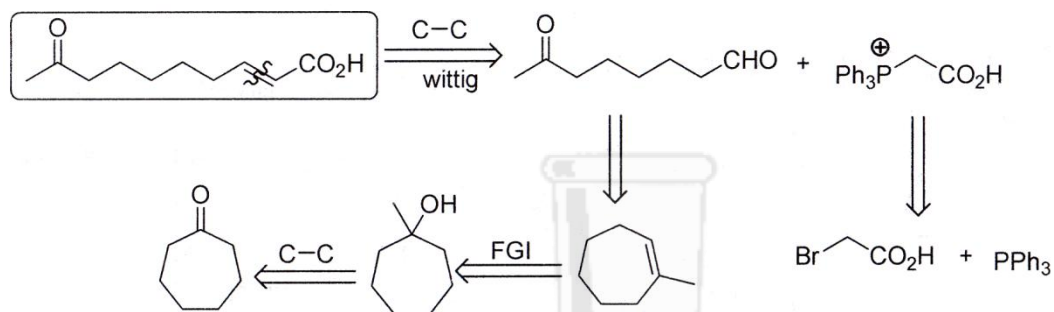


در مولکول هدف بهترین پیوند جهت گسستن پیوند کربن - نیتروژن است. با گسست این پیوند یک ترکیب کربونیل و یک آمین به دست می آید. آمیدها نیز از واکنش ترکیبات کربونیل دار دارای گروه ترک کننده مناسب (آسیل هالیدها، انیدریدها) و آمین های نوع اول و یا دوم تهیه می شوند.

با انجام اولین گسست به یک آمین نوع دوم می رسیم. برای ساختن آمین ها راه های گوناگونی وجود دارد که مهم ترین آن ها، کاهش آمیدها و ایمین ها می باشد. واکنش سنتزی برای گسست داده شده به صورت زیر می باشد:

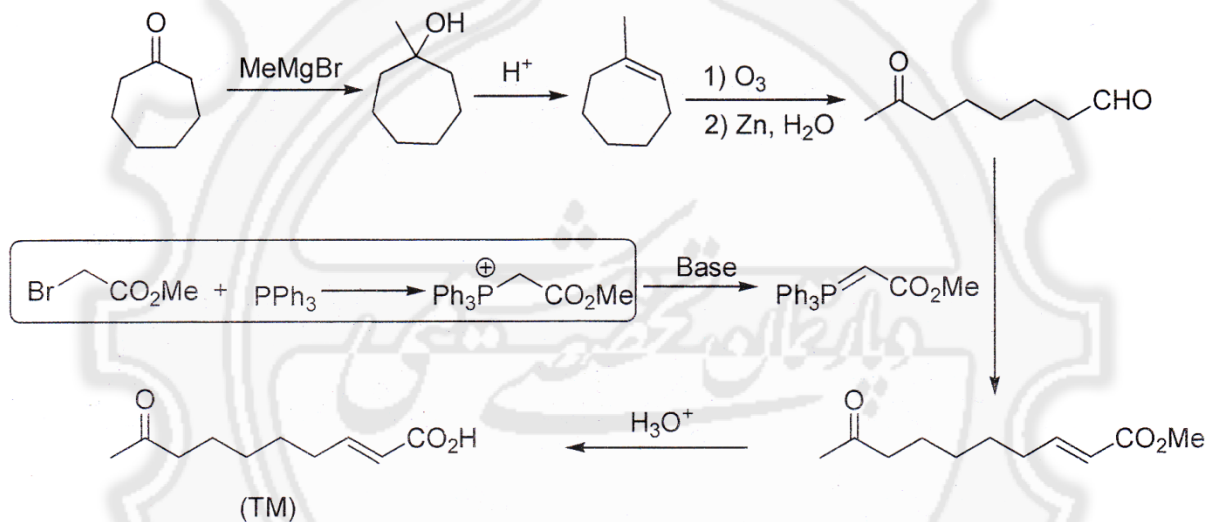


مثال:



پیوند دو گانه در ترکیب بالا یاد آور انجام واکنش ویتینگ می باشد. نکته ی مهم دیگر که در این گسستن وجود دارد، این است که مولکول هدف دارای دو گروه کربونیل آلدهیدی و کتونی در دو انتهای خود است. یک روش مهم برای تشکیل چنین گروه های عاملی در دو سر زنجیر باز کردن حلقه های دارای پیوند دو گانه به روش اوزون کافت است. تعداد کربن های زنجیر کربنی، در واقع همان تعداد کربن های حلقه می باشد.

سنتز:

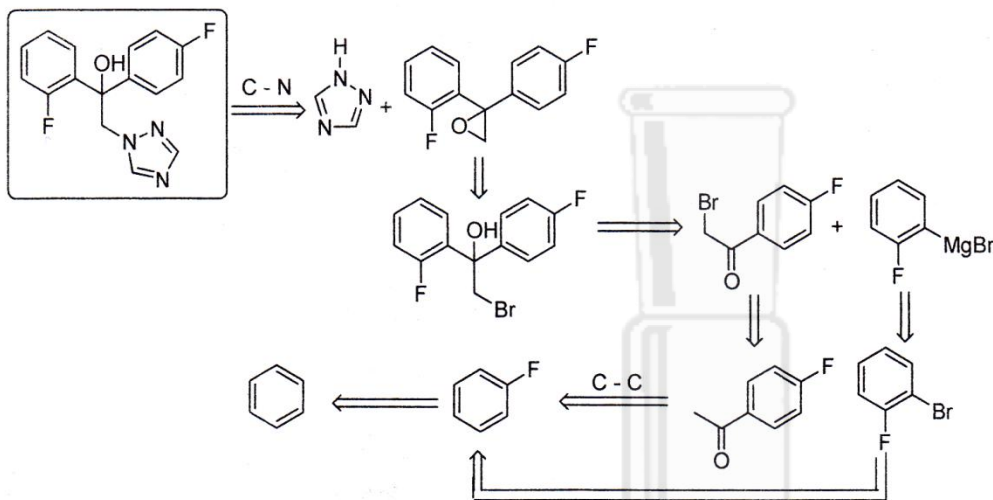






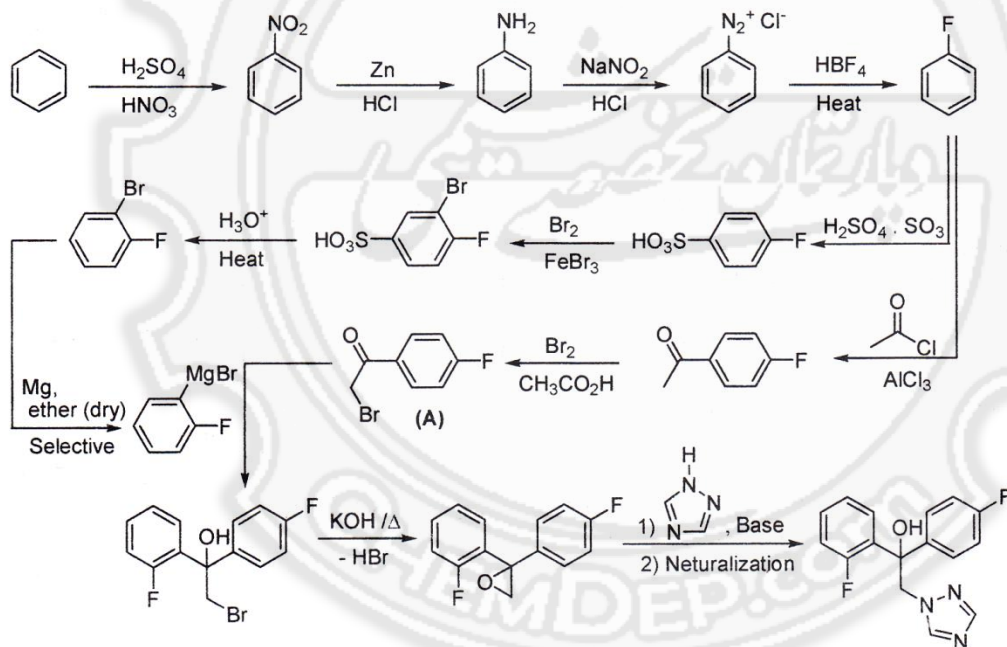
مثال:

گسست:



مولکول هدف دارای گروه هیدروکسیل است. می توان گسست را به گونه ای آغاز نمود که به سینتین اپوکسید برسد. نکته ی جالب توجه در گسستن های بعدی این است که تهیه ی واکنشگر گرینیارد از ترکیبات آروماتیک دارای برم امکان پذیر است. در حالی که فلونور و بنزن، واکنشگر گرینیارد را تشکیل نمی دهد؛ زیرا فلونور با حلقه پیوند محکمی تشکیل می دهد که منیزیم فلزی توانایی جدا کردن آن را ندارد. سنتز این ترکیب در زیر آورده شده است /

سنتز:

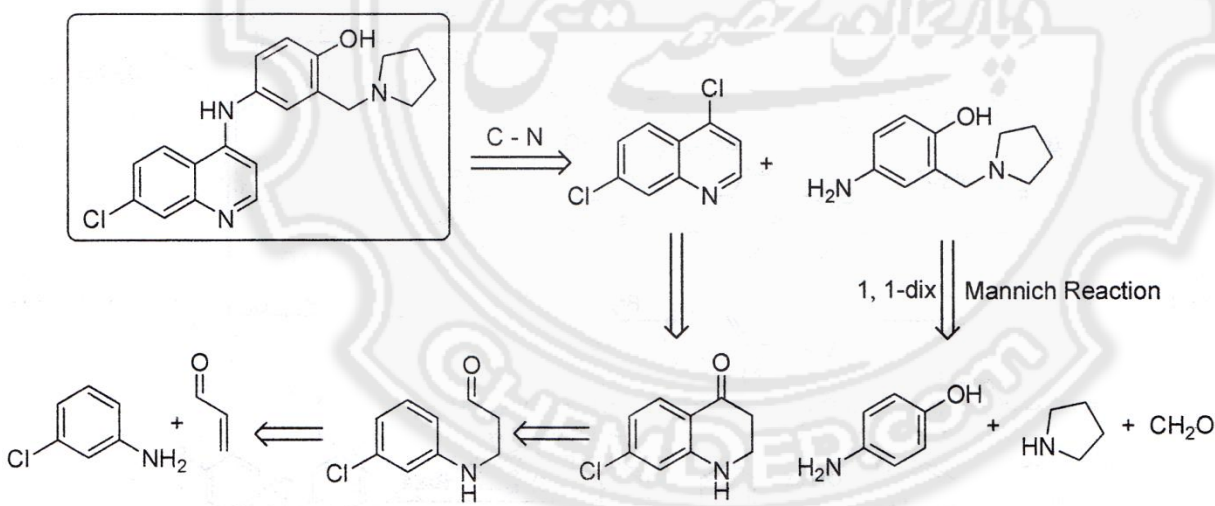


نکته‌ی جالب توجه دیگر در این واکنش سنتزی این است که واکنشگر گرینارد به هنگام واکنش با ترکیب (A)، دو سایت فعال برای حمله دارد. این واکنشگر می‌تواند به گروه کربونیل حمله کند یا جانشین برم شود. در این جا یک واکنش گزینشی بین واکنشگر گرینارد و گروه کربونیل انجام می‌شود و این گزینش پذیری به این علت رخ می‌دهد که اولاً کربن گروه کربونیل هیبرید  $sp^2$  دارد و ساختار گروه کربونیل مسطح است که نزدیک شدن هسته دوست با این گروه را آسان می‌کند و کربن در حالت گذار چهارتایی می‌باشد که مناسب است. در ثانی اتم اکسیژن، پس از حمله‌ی هسته دوست دارای بار منفی شده که کاتیون منیزیم در کنار آن قرار می‌گیرد و کئوردینه شدن منیزیم و اکسیژن، حمله‌ی هسته دوستی را سرعت می‌بخشد. همچنین، پس از حمله‌ی هسته دوست به گروه کربونیل، حالت گذار حد واسط ایجاد شده چهارتایی است که از نظر زاویه و انرژی مطلوب است.

نکته‌ای که در واکنش‌های سنتزی باید به آن اشاره کرد نوع باز به کار رفته برای پروتون زدایی است که به صورت Base مشخص می‌شود. در این موارد منظور این است که ترکیبی به کار برده شود که فقط خصلت بازی داشته باشد و هسته دوست نباشد.

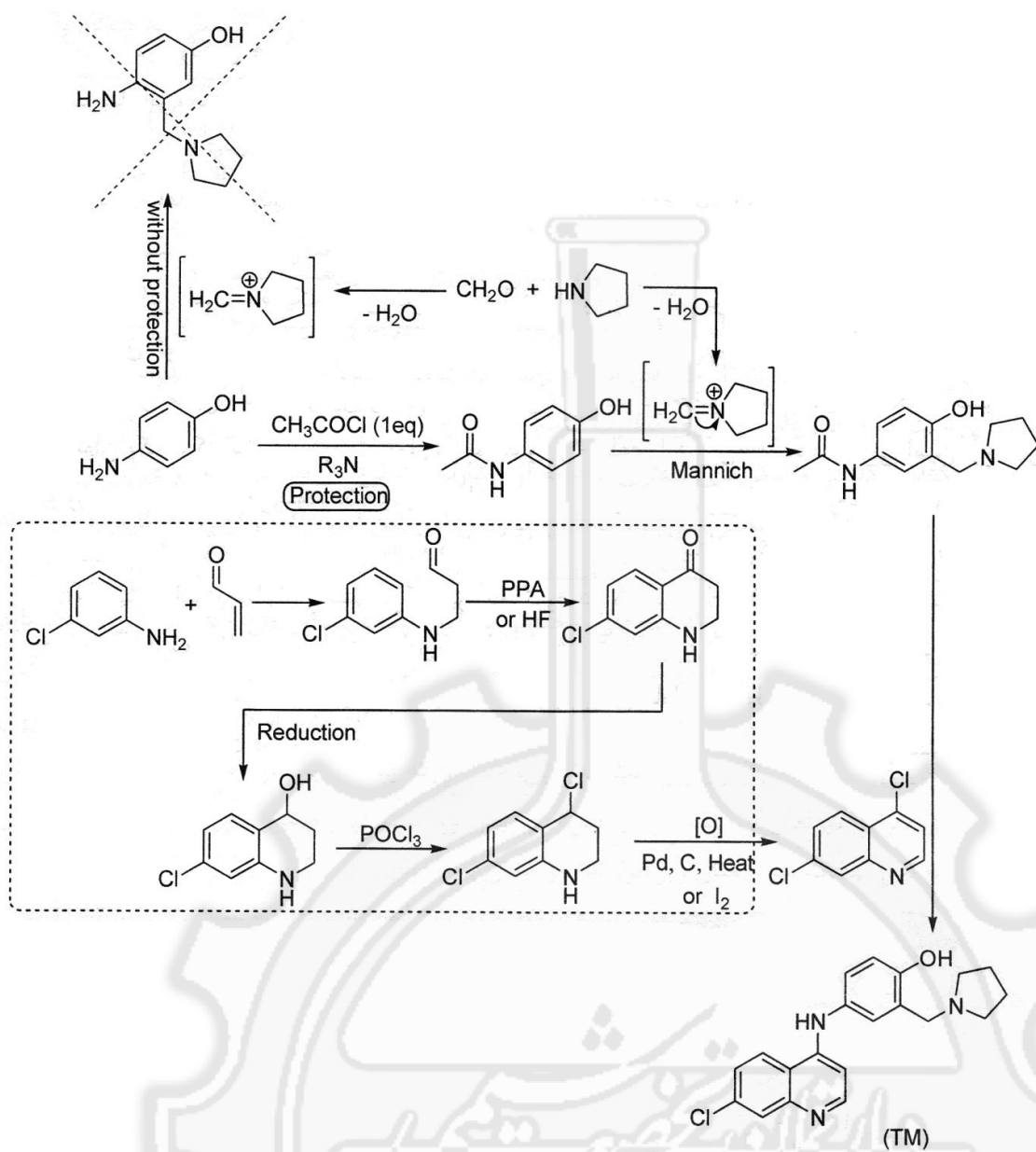
در برخی موارد گسستن از جاه‌های مختلف مولکول هدف ممکن می‌باشد. در این حالت باید پیوندی انتخاب شود که تشکیل آن در شرایطی آسان تر و با بازدهی بالاتر صورت بگیرد. برای نمونه، واکنش جانشینی هسته دوستی بر روی حلقه بنزنی و حلقه پیریدینی امکان پذیر است. ولی انجام واکنش روی حلقه‌ی پیریدینی بسیار آسانتر از بنزن است. بنابراین، هنگامی که یکی از این دو راه (واکنش هسته دوستی روی حلقه‌ی بنزنی غیرفعال یا حلقه پیریدینی) در پیش رو است، بهتر است مسیر انجام واکنش بر روی حلقه‌ی پیریدینی انتخاب شود. مثال زیر این نکته را نشان می‌دهد:

مثال:



در مولکول هدف اتصال بین حلقه‌ی بنزنی و حلقه‌ی پیریدینی توسط گروه آمینی صورت گرفته است. بنابراین، می‌بايست گروه آمینی بر روی یکی از دو حلقه بوده و حلقه‌ی دیگر دارای گروه ترک شونده مناسب باشد. با توجه به نکات گفته شده در بالا، گروه آمینی باید روی حلقه‌ی بنزنی و گروه ترک شونده باید روی حلقه‌ی پیریدینی کینولی باشد. موقعیت ۴ در حلقه‌ی پیریدن و یا مشتقان آن به عنوان مرکز الکترون دوست عمل می‌کند تا واکنش افزایش - حذف انجام گیرد. نکته‌ی دیگر در گسستن چنین ترکیباتی این است که یک آمین نوع سوم با فاصله‌ی یک اتم کربن بر روی حلقه‌ی بنزنی قرار دارد. روش‌های گوناگونی برای قرار دادن این آمین بر روی حلقه‌ی بنزنی وجود دارد. یک راه ویژه برای انجام این کار، واکنش مانیخ (Mannich reaction) اس، در این واکنش یک آمین نوع دوم در حضور فرم آلدهید، تشکیل اکسین داده که به عنوان یک مرکز الکترون دوست عمل می‌نماید و در حمله‌ی الکترون‌های حلقه بنزنی آمین نوع مورد نظر بر روی حلقه مستقر می‌شود. نکته‌ی بعدی این است که در حلقه بنزنی هر دو گروه  $-OH$  و  $-NH_2$  دهنده الکترون بوده و واکنش جانشینی را به موقعیت اروتو و پارا هدایت می‌کنند، ولی قدرت هدایت کنندگی  $NH_2$  بیشتر است. بنابراین، هنگامی که این دو گروه در موقعیت‌های ۱، ۴ حلقه بنزنی باشد. آمین را به صورت آمید محافظت می‌نمایند. با این کار اولاً از قدرت الکترون دهنده‌گی آن کاسته می‌شود، و در ثانی موقعیت‌های اروتو نسبت به گروه  $NH_2$  به علت حجیم بودن عامل محافظت کننده پوشانده شده و واکنش جانشینی به موقعیت اورتو نسبت به گروه  $-OH$  هدایت می‌شود. مسیر سنتزی این واکنش به صورت زیر می‌باشد:

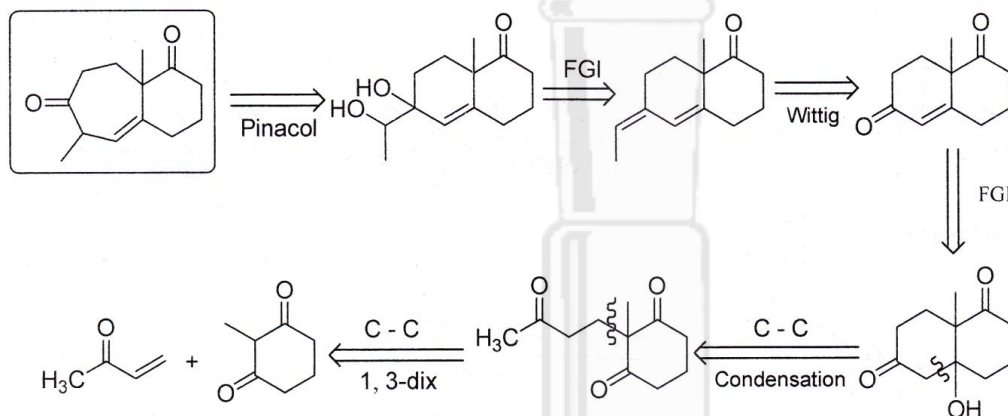
سنتز:



پرباربردترین حلقه‌ی کربنی در شیمی آلی حلقه‌ی شش عضوی می‌باشد. در واکنش‌های سنتزی، یک روش ساده برای ساختن حلقه‌های بزرگتر از شش عضوی این است که در واکنش مسیری طی شود که از حلقه‌ی شش عضوی به عنوان پیش ماده برای رسیدن به ترکیب مورد نظر استفاده شود. برای نمونه، حلقه‌های هفت عضوی کربنی را می‌توان از حلقه‌های شش عضوی و به کمک واکنش‌های گوناگونی تهیه کرد. به این نوع واکنش‌ها، واکنش‌های گسترش حلقه گفته می‌شود. برای نمونه می‌توان به برخی واکنش‌ها مانند نوآرایی پیناکول مشتقات دارای حلقه‌ی شش تایی و همچنین واکنش دی آزومتان با مشتقات سیکلو هگزانون و ... برای افزایش

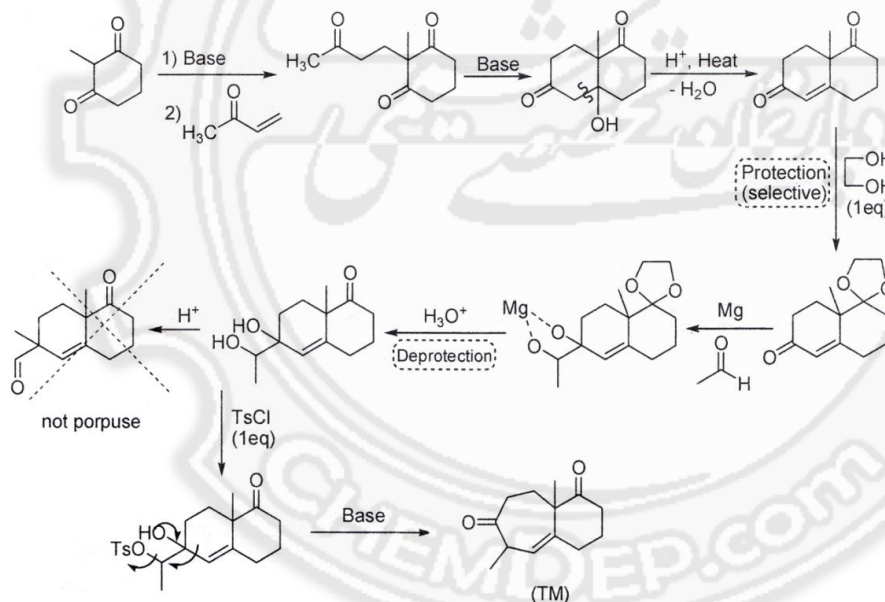
اندازه‌ی حلقه اشاره نمود. در ادامه واکنشی بررسی می‌شود که در آن گسترش حلقه از طریق نوآرایی پناکول منجر به تشکیل حلقه هفت تایی از یک حلقه شش تایی شده است:

مثال:



در مراحل اولیه‌ی این سنتز، نواکنش حلقه‌زایی رایبسون (Robinson reaction) است که شامل افزایش مایکل یک  $\beta$ -سیر نشده و به دنبال آن یک تراکم و بستن حلقه می‌باشد. نکته قابل توجه در مسیر سنتز، تهیه دی‌آل مورد نیاز برای انجام نوآرایی پناکول است. با توجه به این که دو پیوند دوگانه در ترکیب وجود دارد، انجام یک واکنش ساده برای رسیدن به دی‌آل از گزینش‌پذیری لازم برخوردار نیست، ولی مسیر طی شده در سنتز زیر این مشکل را حل می‌کند.

سنتز:



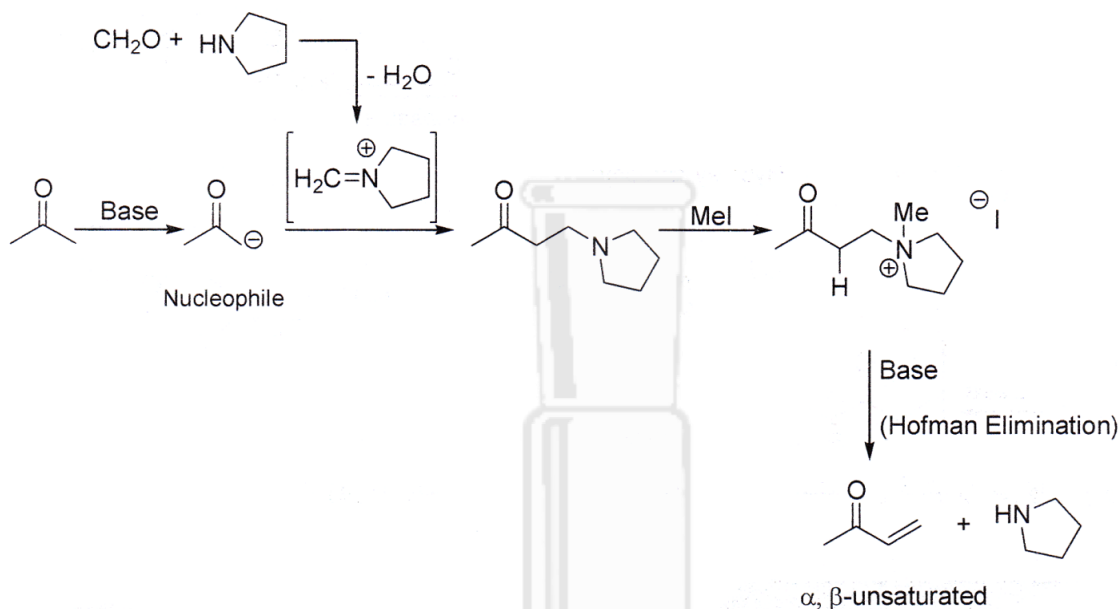
در این سنتز، از گروه کربونیل فعال محافظت شده تا گروه کربونیل غیرفعال به صورت گزینشی در واکنش تهیه دی ال شرکت کند. همچنین، برای انجام گزینشی واکنش پیناکول از TsCl استفاده شده است. TsCl با گروه هیدروکسیل کم ازدحام تر (نوع دوم) واکنش داده و آن را به گروه ترک شونده (-OTs) تبدیل می کند و در اثر انجام نوآرایی شبه پیناکول، فراورده‌ی مورد نظر به دست می آید. انجام واکنش پیناکول در شرایط معمولی و بدون به کارگیری TsCl، منجر به انجام نوآرایی در جهت دیگر شده و یک فراورده ناخواسته را تولید می کند.

ترکیبات  $\beta, \alpha$ -سیر نشده گروه‌های عاملی مهمی هستند که در واکنش‌های سنتزی مورد استفاده شیمی‌دانان قرار می گیرند. در این ترکیبات پیوند دوگانه به علت رزونانس با یک گروه کربونیل مورد حمله‌ی گروه‌های هسته دوست قرار می گیرد و ما شاهد یک وارونگی قطبیت در پیوند دوگانه هستیم. افزایش مایکل که پیش از این به صورت خلاصه به بررسی آن پرداخته شد، جزء واکنش‌های مهم این دسته از ترکیبات می باشد. در این جا بخش سنتز و تهیه این ترکیبات مورد بررسی قرار می گیرد. چندین روش برای تهیه این ترکیبات وجود دارد که به برخی از آن‌ها اشاره می شود. واکنش‌های تراکم‌ی به ویژه تراکم آلدولی منجر به تشکیل یک  $\beta$ -هیدروکسی کربونیل می شوند که در محیط اسید به راحتی حذف آب کرده و ترکیب  $\beta, \alpha$ -سیر نشده را تولید می کنند:

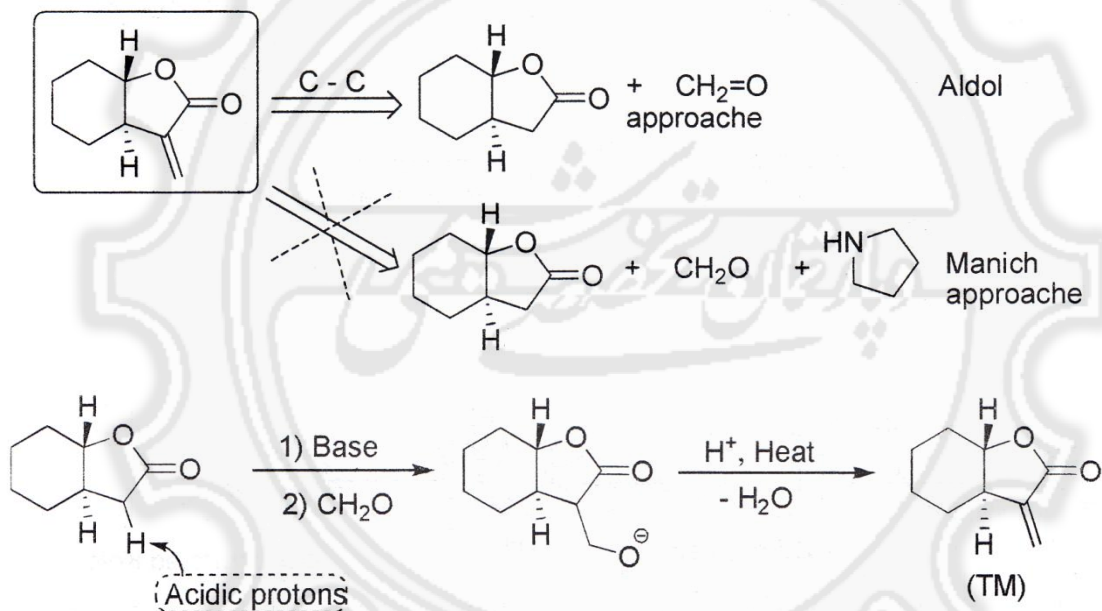


روش دیگر برای ساختن کتون‌های  $\beta, \alpha$ -سیر نشده حذف نمک‌های چهارتایی آمونیوم از پیش ماده این ترکیبات است. در این واکنش یک کتون به عنوان هسته دوست به یون ایمینیوم حاصل از واکنش مانیخ حمله کرده و یک آمین نوع سوم تشکیل می شود، با واکنش دادن ترکیب به دست آمده با متیل یدید و سپس واکنش با یک باز، آمین نوع چهارم حذف شده و کتون  $\beta, \alpha$ -سیر نشده به دست می آید:





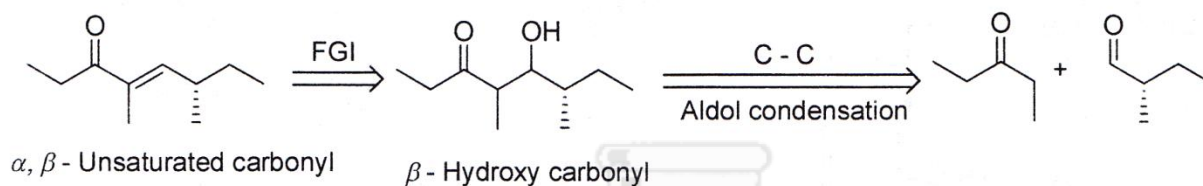
این دو روش، از مهمترین واکنش‌های تهیه ترکیبات کربونیلی  $\beta, \alpha$ -سیر نشده به شمار می‌آیند. البته باید توجه نمود که پیوند دوگانه سیر نشده تشکیل شده توسط تراکم آلدولی یا دیگر تراکم‌ها، می‌تواند زنجیر کربنی نیز داشته باشد ولی در روش مانیک پیوند دوگانه بدون استخلاف است و یک آلکن انتهایی تشکیل می‌شود:



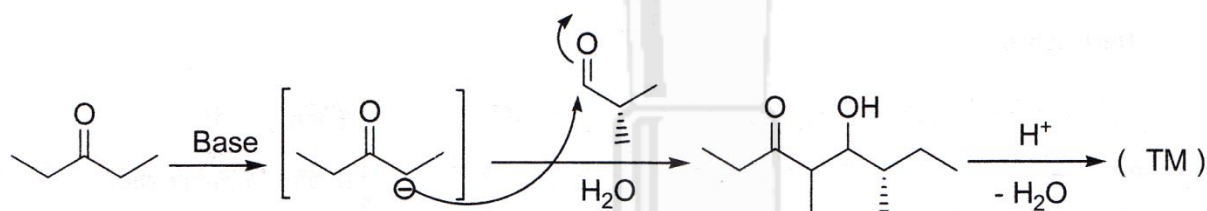
در واکنش بالا تهیه  $\beta, \alpha$ -سیر نشده‌ی هدف فقط با روش آلدول امکان‌پذیر است؛ زیرا طرف دوم آلکن نیز دارای استخلاف است و به کارگیری واکنش گر مانیک چنین فرآورده‌ای را تولید نمی‌کند.



گسست:



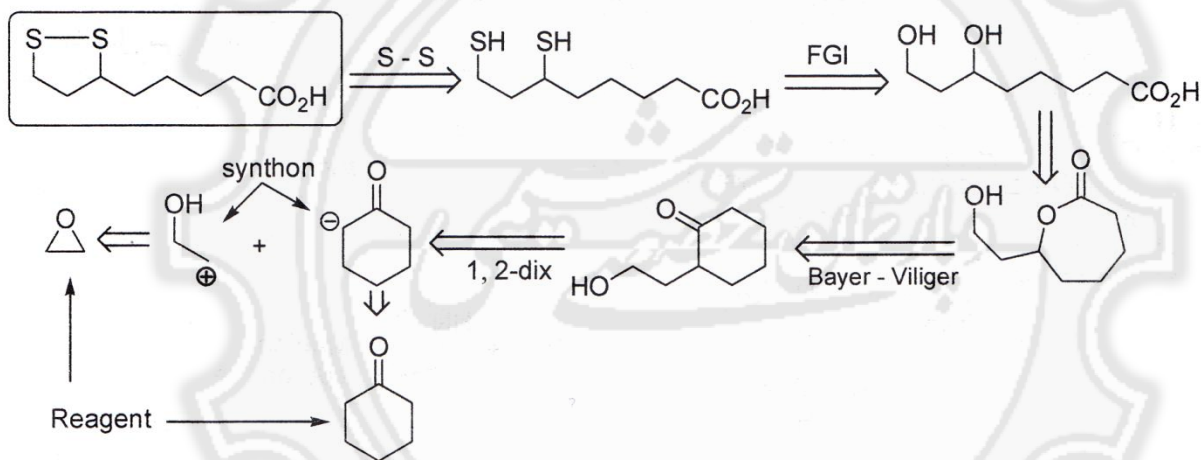
سنتز:



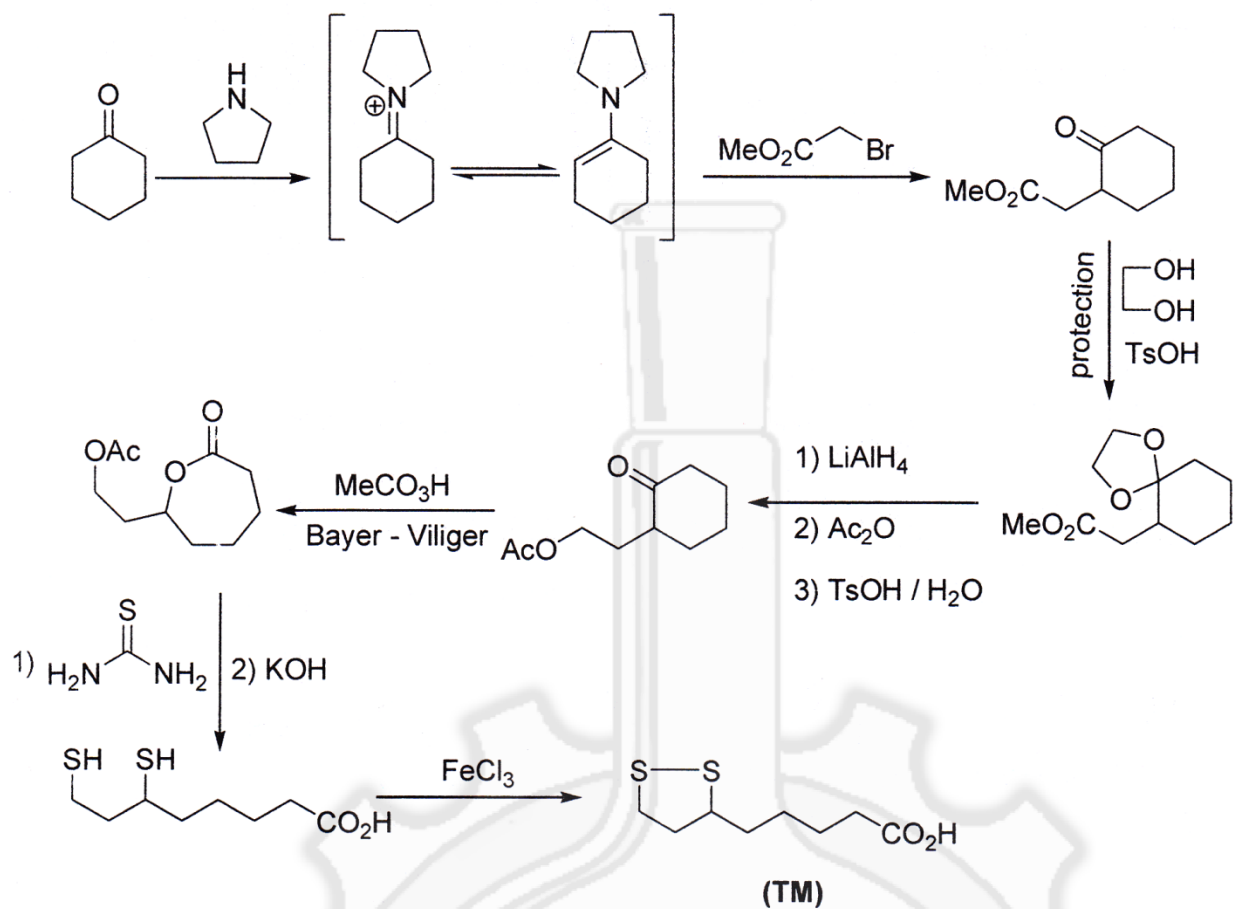
یکی از مراحل گسست زیر به یک استر حل قوی هفت عضوی نیاز است. این استر را می توان از واکنش اکسایش با پروپیلینگر یک کتون حلقوی شش عضوی به دست آورد.

مثال:

گسست:



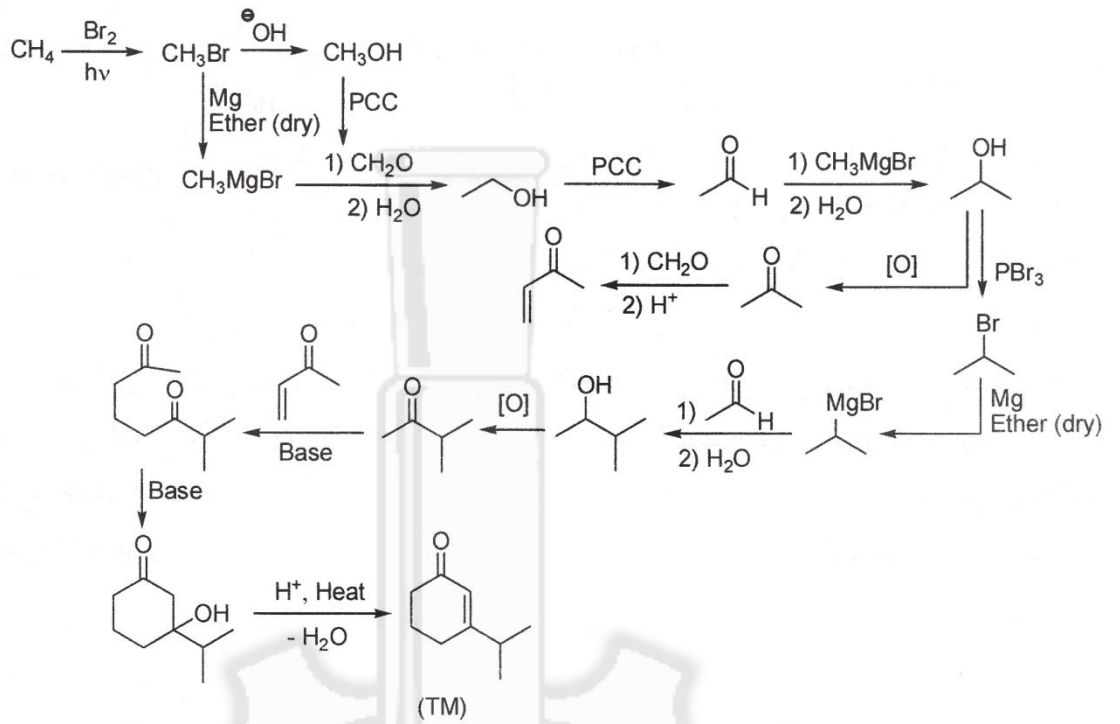
قبلاً نیز اشاره شد که پیوندهای موجود در موقعیت  $\alpha$ ؛  $\beta$ - سیر نشده گروه کربونیل از دسته پیوندهایی می باشند که می توان روی آنها گسست انجام داد؛ زیرا واکنش عکس آنها (به علت فعال بودن هسته دوست موقعیت  $\alpha$  و فعالیت الکترون دوستی موقعیت  $\beta$ ) شناخته شده است. روش ساخت این ترکیب به صورت زیر می باشد:



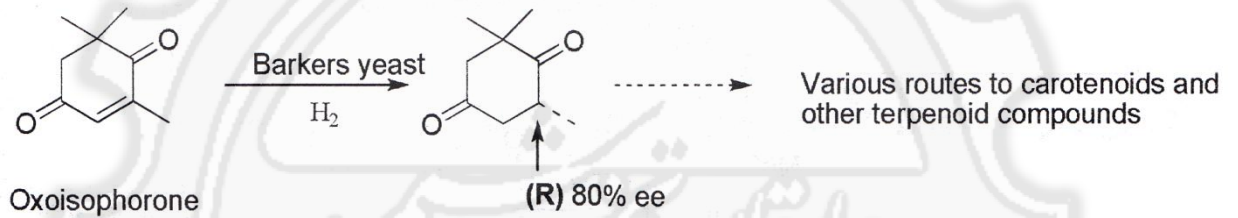
مثال:

گسست‌ها را می‌توان با توجه به دو هسته نیتروژن و اکسیژن انجام داد؛ زیرا واکنش عکس آن شناخته شده است. در این واکنش، به کارگیری پیش ماده اپوکسیر به خوبی انجام شده است:



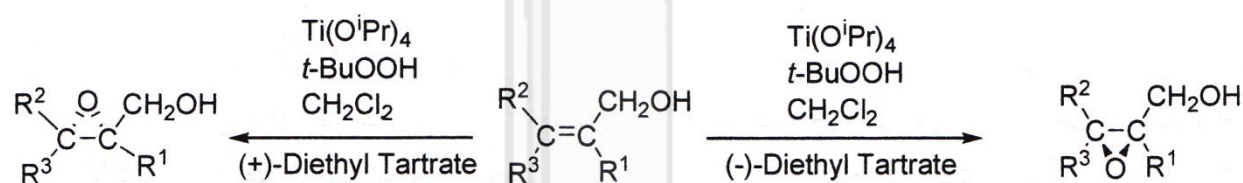


Reduction:

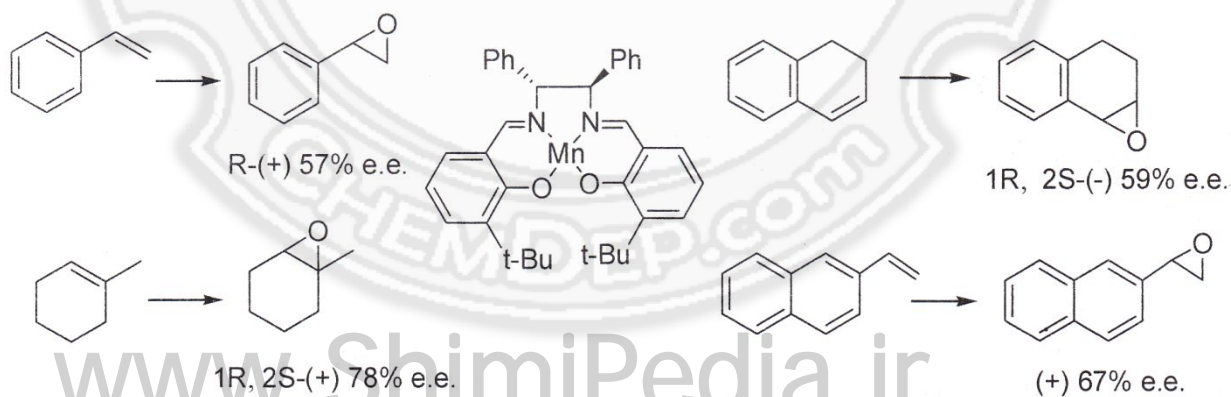
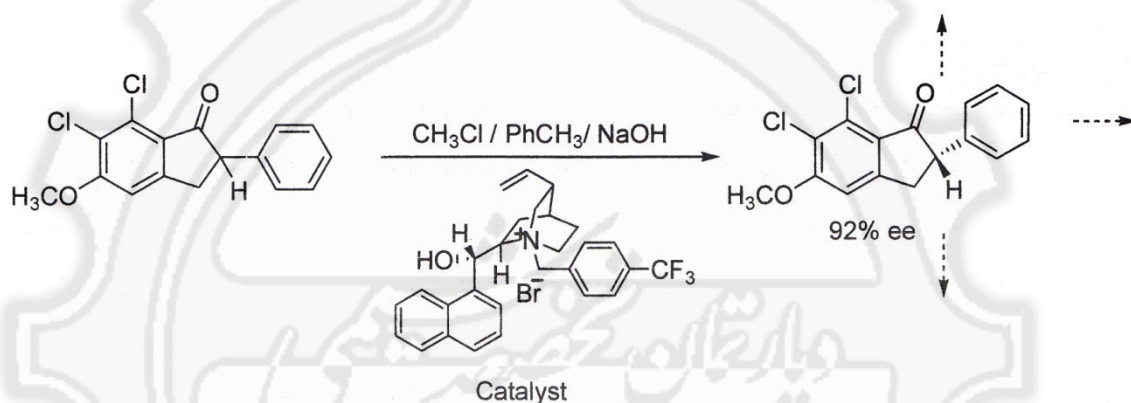


شمار کاتالیزگرهای غیر آنزیمی برای انجام سنتزهای نامتقارن نیز بسیار زیاد است. این کاتالیزگرها برای تبدیل واکنش دهنده غیر کایرال به فرآورده‌ی کایرال طراحی شده و دارای ساختمان پیچیده آلی یا آلی فلزی می‌باشند. کاتالیزگرهای آلی فلزی معمولاً ساختار پیچیده فعال نوری دارند و یک یا چند لیگاند کایرال در ساختار خود دارند.

نمونه‌ای از واکنش‌های کاتالیزوری در سنتز نامتقارن، واکنش اپوکسی کردن شارپلس (Sharpless) می‌باشد که با استفاده از مخلوط یک کمپلکس تیتانیم کایرال و یک آناتیومر از دی اتیل تارتارات انجام می‌شود. واکنش‌های زیر، نمونه‌های دیگری از سنتزهای نامتقارن با استفاده از کاتالیزگرهای کایرال می‌باشند:



a Sharpless - Katsuki Catalyst

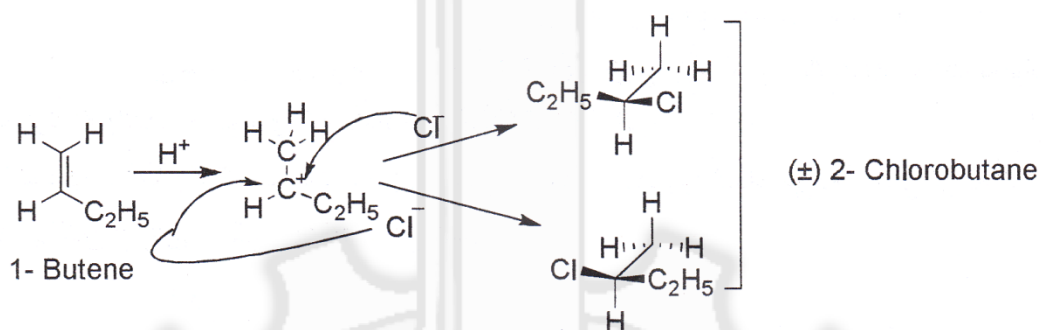


## روش‌هایی برای سنتز نامتقارن بدون به کارگیری از کاتالیزگر کایرال

برای انجام یک سنتز نامتقارن بدن استفاده از کاتالیزگر کایرال سه روش وجود دارد که عبارتند از:

۱- استفاده از واکنش دهنده و واکنش گرهای غیر کایرال و سپس جداسازی ایزومرهای نوری از همدیگر.

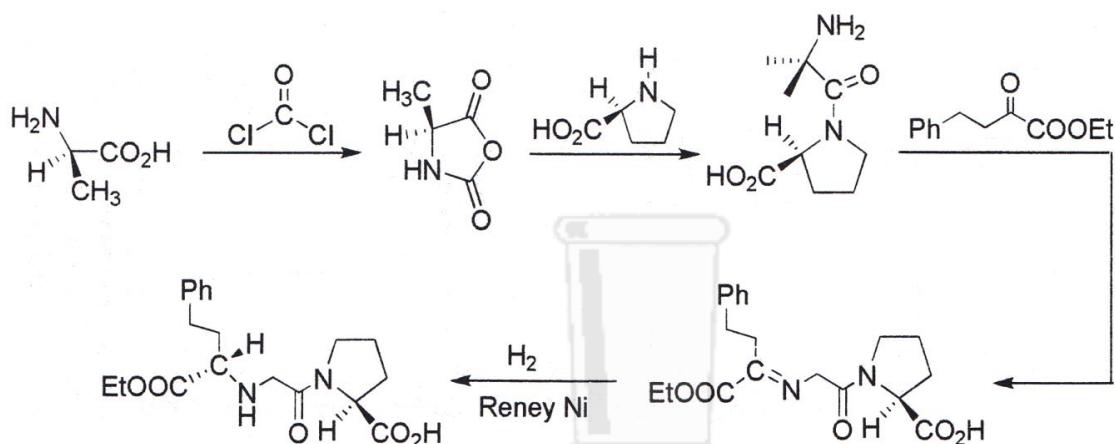
تعداد زیادی از واکنش دهنده‌ها و واکنش گرهای ناکریرال وجود دارند که با یکدیگر واکنش داده و مراکز کایرال ایجاد می‌کنند. برای نمونه، افزایش هیدروژن کلرید (HCl) به 1- بوتن، مخلوطی راسمیک تولید می‌کند که میزان مفید بودن این گونه واکنش‌ها بستگی به ساده بودن جداسازی ایزومرهای نوری از همدیگر دارد.



۲- استفاده از واحدهای ساختاری کایرال (Chiral building blocks):

با استفاده از واکنش دهنده‌ها و واکنش گرهای کایرال می‌توان به فرآورده‌های کایرال دست یافت. در این حالت، انجام واکنش از یک طرف مولکول ممکن و از طرف دیگر آن امکان پذیر نیست. هرچه اختلاف بین دو سطح مولکول بیشتر باشد، فزونی انانتیومری (Enantiomeric excess) (ee) بیشتر است. در واقع، در مسیر واکنش از مولکول‌هایی کایرال استفاده می‌شود که خود بخشی از مولکول هدف شده و در مسیر واکنش، القای کایرالیته می‌کنند. واکنش زیر، نمونه‌ای از این دسته واکنش می‌باشد:

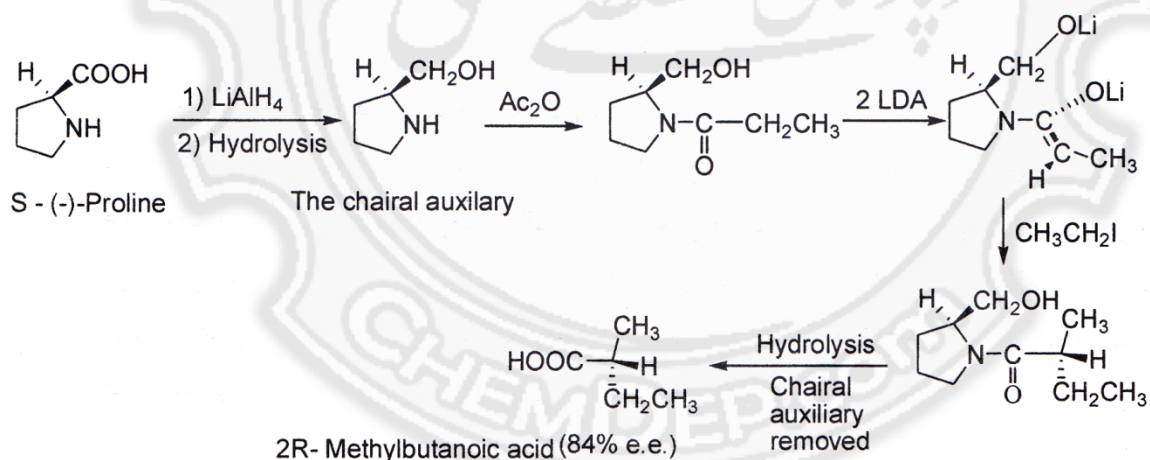




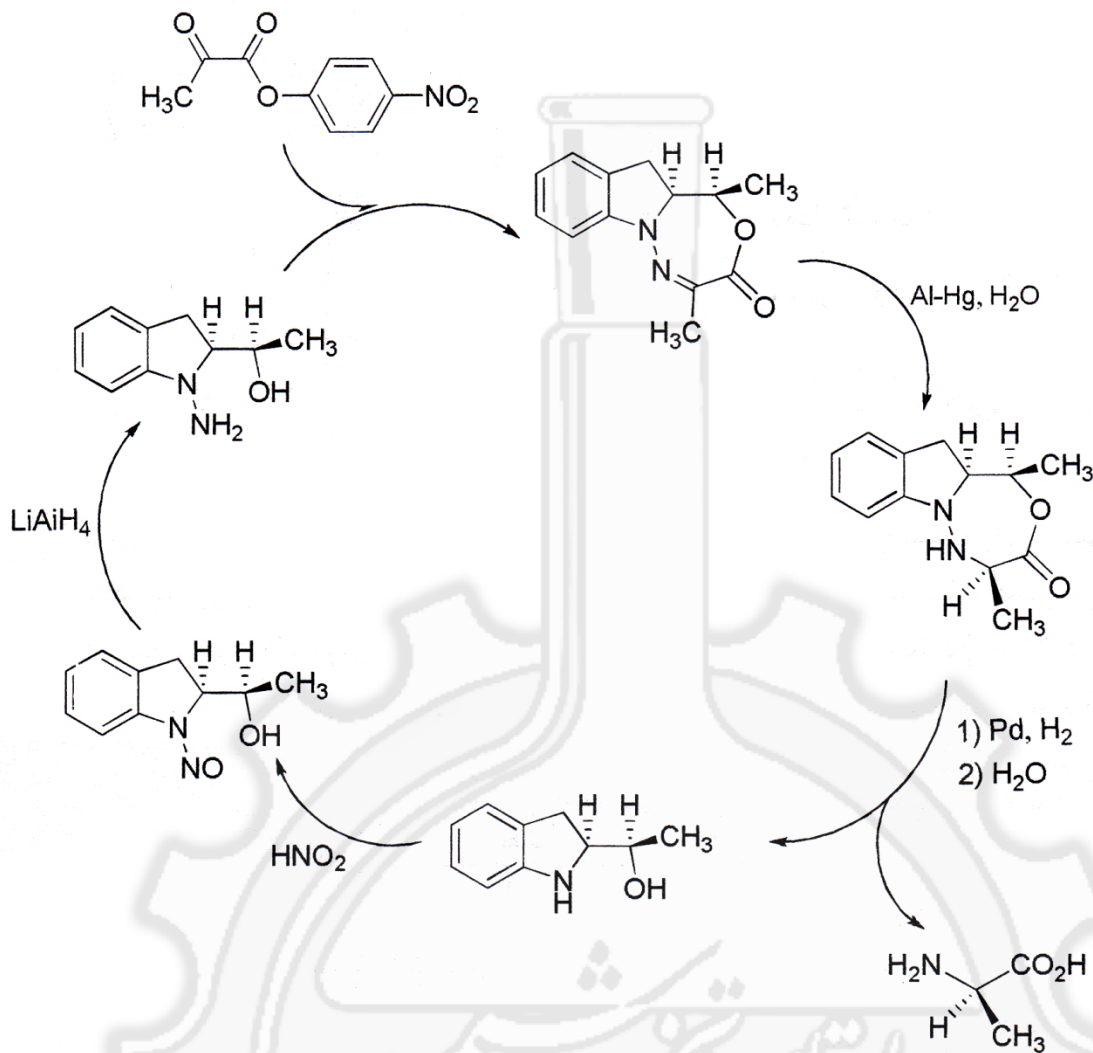
۳- قرار دادن گروه‌های کمک دهنده کایرال (Chiral auxiliary) بر روی ماده اولیه برای القای کایر البت و سپس برداشتن این

گروه‌ها:

در این روش واکنش دهنده‌ی ناکایرال را با یک انانتیومر خالص ترکیب می‌کنند. پس از انجام واکنش، گروه کمک‌دهنده‌ی کایرال را از مولکول حذف می‌کنند. این روش همانند تکنیک محافظت گروه‌های عاملی است. اگر گروه محافظت‌کننده کایرال باشد با قرار دادن آن روی مولکول، واکنش دهنده به‌طور موقت کایرال می‌شود و در واکنش‌های بعدی به‌عنوان واکنش دهنده کایرال عمل می‌کند و واکنش زیر این مطلب را به روشنی نشان می‌دهد در این واکنش، وجود بخشی حاوی S- پرولین بر روی واکنش دهنده سبب می‌شود که پس از واکنش باز لیتیم دی ایزوپروپیل آمین (LDA)، اتنولات به‌وجود آمده کاملاً به فرم Z باشد. به گونه‌ای که واحدهای O Li از یکدیگر دور باشند در نتیجه، اتیل یدید از خلاف جهت واحدهای Q-OLi که ممانعت فضایی کمتری دارد، واکنش را انجام می‌دهد. پس از انجام واکنش، مشتق S- پرولین از روی مولکول برداشته می‌شود.



واکنش زیر برای تهیه آمینو اسیدهای کایرال به کار برده شده است. ترکیبی که القای کایرالیته می کند، قابل بازسازی و به کارگیری دوباره می باشد



### فزون‌ی انانتیومری (Enantiomeric excess):

برای بیان میزان موفقیت در یک سنتز نامتقارن از اصطلاحات فزون انانتیومری ( $\text{ee}\%$ )، خلوص انانتیومری (Enantiomeric Purity) و

خلوص نوری (Optical purity) ( $\text{op}\%$ ) استفاده می شود. این اصطلاحات بیانگر میزان درصد انانتیومری است که نسبت به انانتیومر

دیگر بیشتر تولید می شود. فزون‌ی انانتیومری بسته به نوع اندازه گیری با روش مختلفی محاسبه می گردد.

درصد انانتیومر کمتر - درصد انانتیومر بیشتر =  $\text{op}\% = \text{ee}\%$

درصد انانتیومر کمتر -  $2 \times$  (درصد انانتیومر بیشتر) =  $\text{op}\% = \text{ee}\%$

$$\text{op} = \text{ee}\% = \frac{1-d}{1+d} \times 100$$



مقدار گرم انانتیومر بیشتر =  $l$

مقدار گرم انانتیومر کمتر =  $d$

$$op = ee\% = \frac{\alpha_{abs}}{[\alpha]_{\lambda}^t} \times 100$$

از فرمول فوق زمانی که چرخش نوری مخلوط اندازه گیری شود برای محاسبه فزونی انانتیومری استفاده می شود. چرخش ویژه  $[\alpha]_{\lambda}^t$  هر انانتیومر خالص را از گزارش های موجود در منابع علمی می توان یافت و مورد استفاده قرار داد. برای مواد جدیدی که قبلاً گزارش نشده است، ابتدا می باید انانتیومرها جداسازی و با استفاده از پلاریمتر، چرخش محلول و در نهایت چرخش ویژه مطابق فرمول زیر محاسبه شود.

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha_{abs}}{c \cdot l} \times 100$$

که در فرمول فوق  $c$  غلظت یک انانتیومر و  $l$  طول لوله پلاریمتر بر حسب دسی متر است.

**تمرین:** فزونی انانتیومری ( $ee$ ) و چرخش ویژه یک مخلوط حاوی ۶ گرم (+) -2- بوتانل و ۴ گرم (-) -2- بوتانل را حساب کنید.

$$op = ee\% = \frac{l-d}{l+d} \times 100 = \frac{6-4}{6+4} \times 100 = 20\%$$

$$\alpha_{abs} = \frac{[\alpha]_{\lambda}^t \times ee\%}{100} = \frac{135 \times 20}{100} = +2.7$$

**تمرین:** چرخش ویژه  $R$  - (-) -2- برومواکتان -36 است. ترکیب درصد مخلوطی از انانتیومرهای -2- برومواکتان که چرخش آن +18 درجه باشد چیست. میزان خلوص نوری یا فزونی انانتیومری را حساب کنید.

$$X = \text{کسر مولی انانتیومر چپ گردان}$$

$$1-X = \text{کسر مولی انانتیومر راست گردان}$$

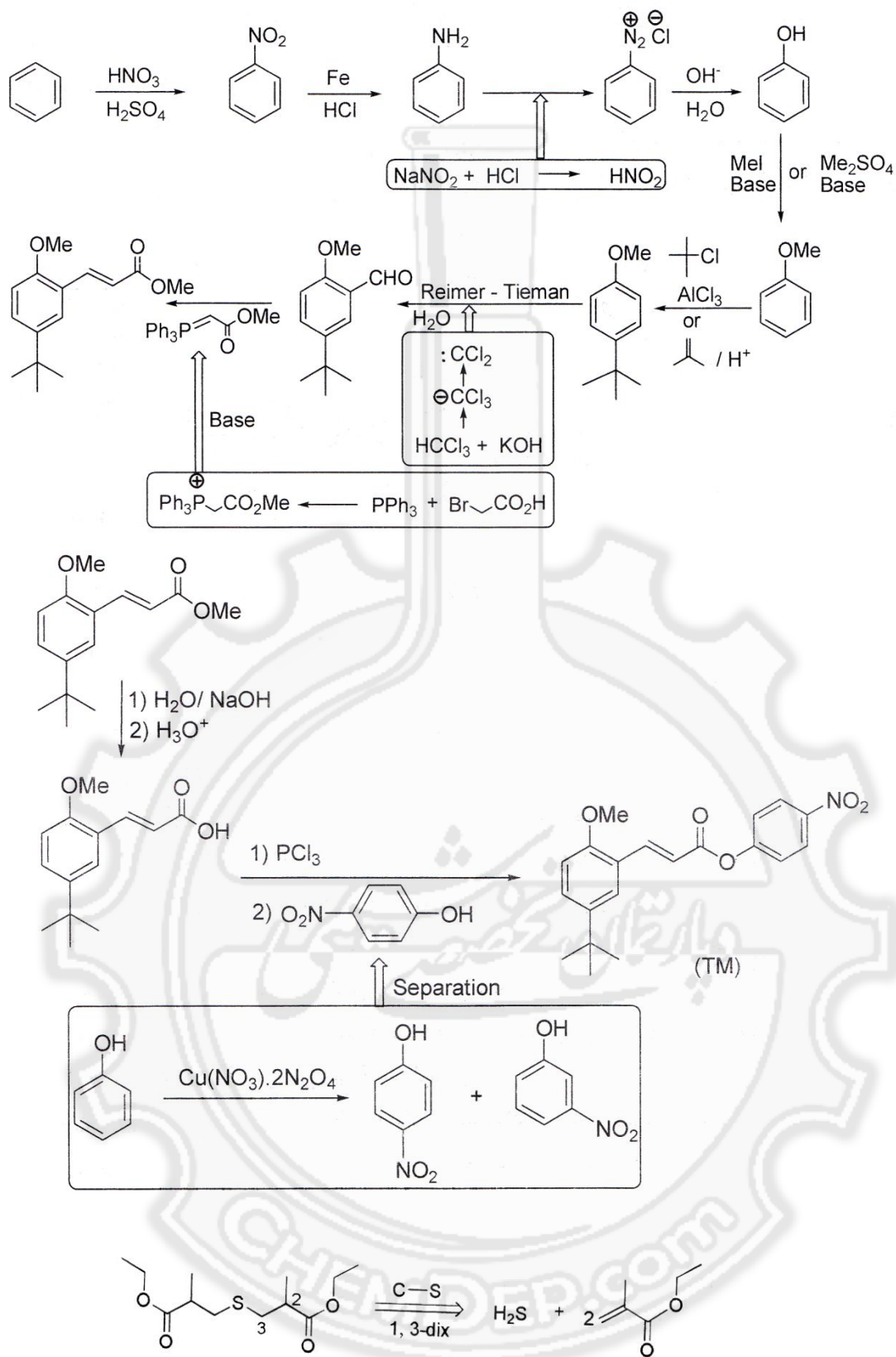
$$(-36)X + (1-x)(36) = +18 \Rightarrow X = 0.25$$

$$(-)\% = 0.25 \times 100 = 25\%$$

$$(+)\% = 100 - 25 = 75\%$$

$$op = 75 - 25 = 50\%$$

**نکته:** این مخلوط حاوی ۷۵ درصد انانتیومر راست گردان و ۲۵ درصد انانتیومر چپ گردان است و فزونی انانتیومری آن ۵۰ درصد می باشد.



## فصل دوم

### « آلكيل دار كردن انولات‌ها و ساير هسته دوست‌هاى كربنى »

تشكيل پيوند كربن-كربن مبنای تشكيل چارچوب مولكولى مولكول‌هاى آلى از طريق سنتز است. در اين فصل به بررسى واكنش يك كربن هسته دوست و يك كربن الكترون دوست مى‌پردازيم.

انواع كربن هسته دوست عبارتند از: يون انولات، آنيون ايمين و انامين كه اكثر واكنش‌هاى اين تركيبات از نوع  $SN_2$  مى‌باشند.

#### ۱- يون‌هاى انولات يا كربوآنيون‌ها

##### روش‌هاى تهيه كربوآنيون:

پروتون زدایی: پروتون زدایی از تركيبات آلى متداول ترين روش تهيه كربوآنيون مى‌باشد. در اين جا گروه‌هاى كه مى‌توانند بار منفي را پايدار كنند سرعت و پايدارى كربوآنيون حاصله را افزايش مى‌دهند. اگر گروه كربونيل مستقيماً به كربوآنيون متصل باشد، كربوآنيون از طريق رزونانس با گروه كربونيل پايدار مى‌شود، در اين آنيون‌ها بار منفي بيشتر بر روى اكسيژن قرار دارد، به چنين حالتى انولات گفته مى‌شود. براى تهيه انولات بايد از حلال‌هاى آپروتيك استفاده شود، تا حلال واكنش رقابتى براى از دست دان هيدروژن نداشته باشد.

ليتيم دى ايزوپروپيل آميد (LDA) به عنوان يك باز قوى در سنتز به كار مى‌رود، و به دليل حجيم بودن خصلت نوكلئوفيلي ندارد و واكنش‌هاى جانبى را به حداقل مى‌رساند.

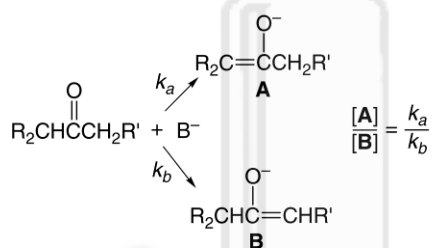
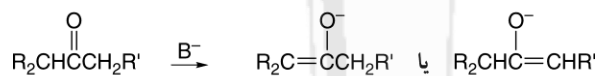
از باز قوى ديگر خصلت نوكلئوفيلي ندارند، مى‌توان به  $NaH$  و  $KH$  اشاره نمود.

نكته: ترتيب استخلاف‌هاى مهم در پايدارى كربوآنيون‌ها به صورت زير مى‌باشد:



## جهت گیری و فضاگزینی در تشکیل انولات:

یک دی آلکیل کتون نامتقارن می تواند ضمن پروتون زدایی دو نوع انولات ایجاد کند، انولات سنتیکی و انولات ترمودینامیکی که به شرایط محیط واکنش بستگی دارد. اگر انولات A و B بتوانند به آسانی به هم تبدیل شوند، تحت کنترل ترمودینامیکی هستند.



کنترل سنتیکی ترکیب بندی انولات های ایزومری

## روش های ایجاد انولات سنتیکی:

برای ایجاد انولات سنتیکی باید پروتون زدایی سریع و غیر برگشت باشد برای این کار باید:

الف) از باز قوی و حجیم (مانند LDA یا HMDS) استفاده شود.

ب) از حلال آپروتیک استفاده شود، زیرا حلال پروتیک به وسیله پروتون دار کردن و پروتون زدایی انولات، سبب ایجاد کنترل ترمودینامیکی می شود.

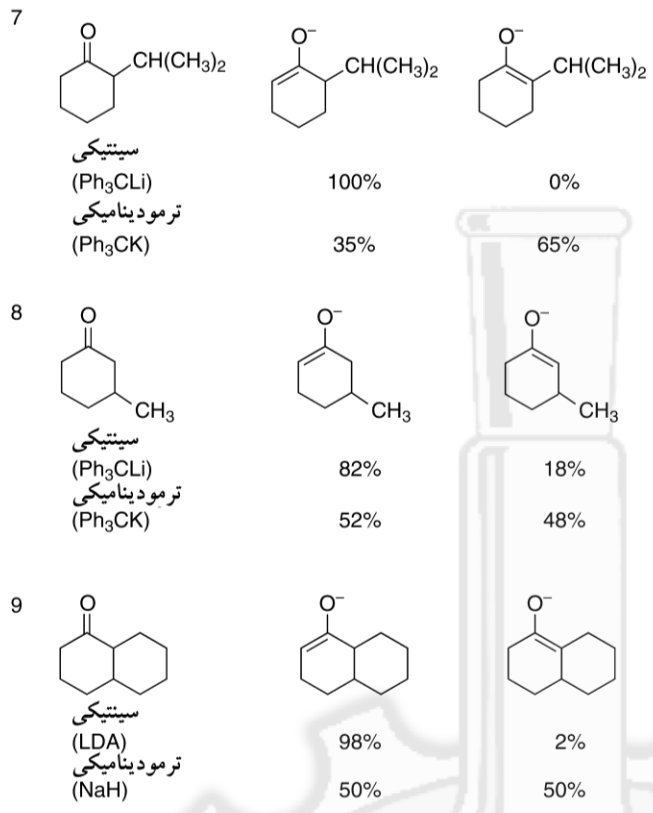
ج) استفاده نکردن از مقدار مازاد کتون، زیرا مازاد کتون نیز از طریق تبادل پروتون کنترل ترمودینامیکی ایجاد می کند.

همچنین لیتم یون مخالف بهتری نسبت به سدیم برای ایجاد کنترل سنتیکی می باشد. زیرا لیتم محکم با اکسیژن کئوردینه می شود و سرعت تبادل پروتون را کاهش می دهد.

به طور کلی شرایط سنتیکی باعث ایجاد انولات ناپایدارتر می شود.

طرح ۱: ترکیب‌بندی مخلوط‌های انولات تشکیل شده تحت کنترل سینتیکی و ترمودینامیکی.

1	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ سینتیکی (LDA 0°C)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O}^-)=\text{CH}_2$ 71%	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O}^-)=\text{CHCH}_3$ 13%	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 16%
2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ سینتیکی (LDA -78°C) ترمودینامیکی (KH, 20°C)	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O}^-)=\text{CH}_2$ 100% 42%	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O}^-)=\text{CHCH}_3$ 0% 46%	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 0% 12%
3	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ سینتیکی (KHMDS, -78°C) ترمودینامیکی (KH)	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O}^-)=\text{CH}_2$ 99% 88%	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 1% 12%	
4 <sup>b</sup>	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ سینتیکی LDA LTMP LHMDS LiNH <sub>6</sub> H <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub>	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O}^-)=\text{CHCH}_3$ <i>E</i> 40% 32% 2% 2%	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ <i>Z</i> 60% 68% 98% 98%	$\text{CH}_3\text{C}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 0% 0% 0% 0%
5	$\text{PhCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ سینتیکی (LDA 0°C) ترمودینامیکی (NaH)	$\text{PhCH}_2\text{C}(\text{O}^-)=\text{CH}_2$ 14% 2%	$\text{PhCH}(\text{O}^-)=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ همراه با هم <i>E,Z</i> 86% 98%	
6	$\text{Cyclohexanone-2-CH}_3$ سینتیکی (LDA, 0°C) ترمودینامیکی (NaH)	$\text{Cyclohex-2-en-1-ylidene-CH}_3$ 99% 26%	$\text{Cyclohex-1-en-1-ylidene-CH}_3$ 1% 74%	

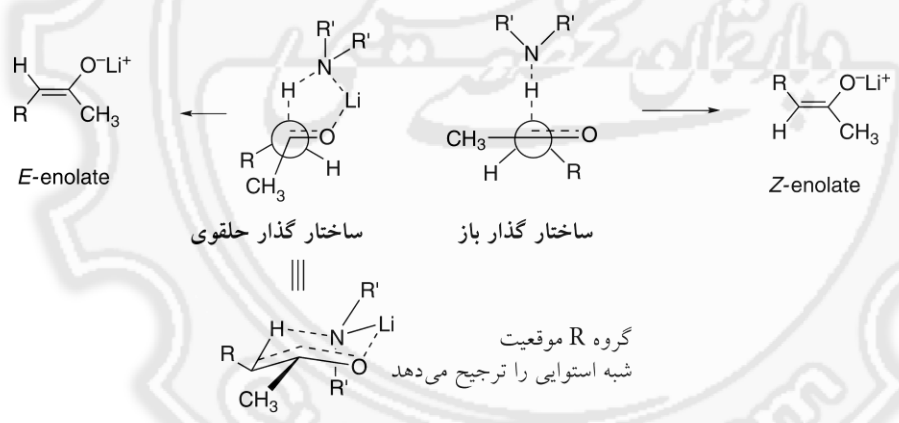


بسیاری از انولات می توانند به شکل هر دو ایزومر E و Z وجود داشته باشد.

شیمی فضایی برخی از واکنش های انولات ها به این بستگی دارد که کدام ایزومر E و Z در گیر باشد.

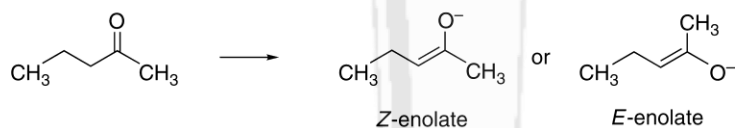
**عوامل موثر در ایزومرگزینی:** (۱) ساختار گذار حلقوی E-انولات و ساختار گذار باز Z-انولات را ترجیح

می دهد.



۲) نقش حلال پوشی کردن یون مخالف: به عنوان مثال در پروتون زدایی توسط LDA در حضور HMPA

، بیشتر Z-انولات تشکیل می‌شود، به نقش HMPA اشاره دارد HMPA باعث حلال پوش نمودن یون Li می‌شود که باعث کاهش اهمیت کئوریناسیون Li با گروه کربونیل می‌شود و باعث ایجاد ساختار گذار باز می‌شود.



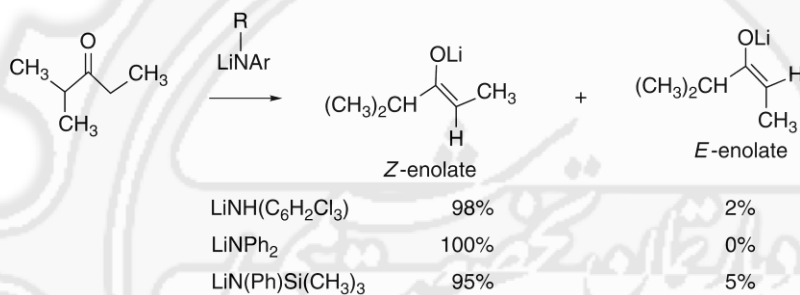
	نسبت پروتون زدایی C(1) به C(3)	نسبت پروتون زدایی Z:E برای C(3)
تنها 0° C, THF	7.9	0.20
تنها -60° C, THF	7.1	0.15
0° C, THF-HMPA	8.0	1.0
-60° C, THF-HMPA	5.6	3.1

۳) نقش باز: LDA به دلیل وجود یون مخالف Li و ایجاد ساختار گذار حلقوی، E-انولات را ترجیح می‌دهد.

اما Li HMDS برخلاف Z-LDA، انولات را ترجیح می‌دهد.

**نکته ۱:** در حضور بازهای زیر نیز Z-انولات تشکیل می‌شود:

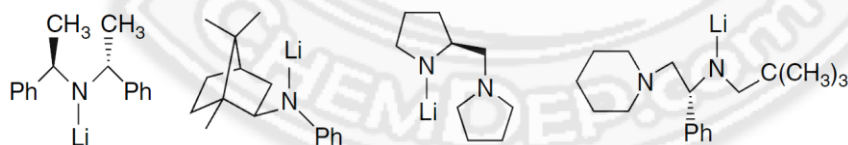
لیتیوم ۲ و ۴ و ۶-تری کلرو آنیلید، لی تیم دی فنیل آمید، لی تیم دی تری متیل سیلیل آنیلید



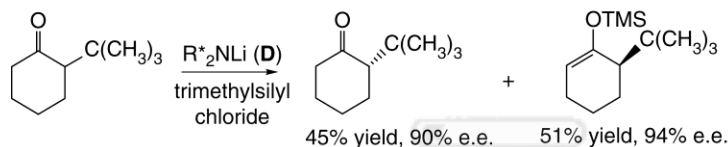
**نکته ۲:** افزایش هالید لیتیوم به واکنش، E گزینی را افزایش می‌دهد.

تشکیل انانتیوگزین انولات ها: با استفاده از بازهای کایرال می‌توان به تشکیل انانتیوگزین انولات دست یافت.

تعدادی از بازهای کایرال در زیر نشان داده شده است:



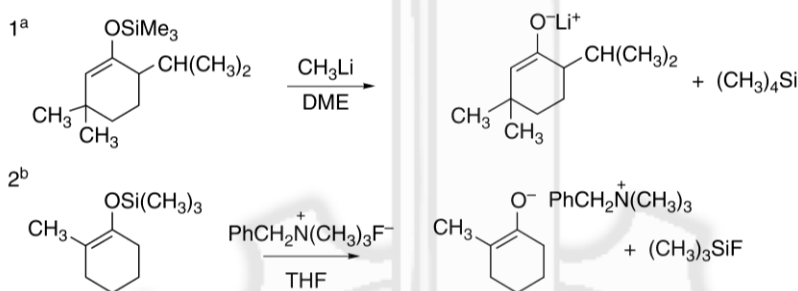
پروتون زدایی آنانتیوگزین مستلزم تمایز میان هیدروژن‌های آنانتیوتاپیک می‌باشد.



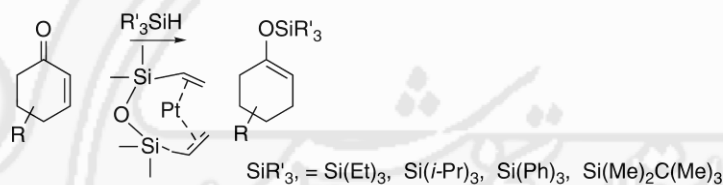
Ref. 25a

## روش‌های دیگر سنتز انولات

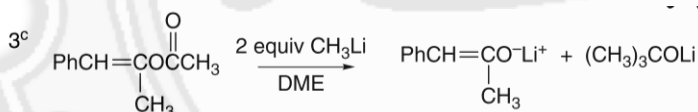
### الف) گسستگی تری‌متیل سیلیل اترها:



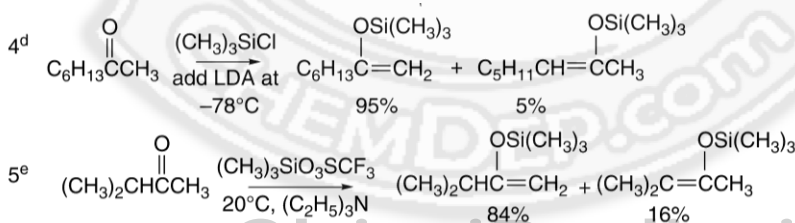
**نکته ۳:** روش تهیه سیلیل انول اترها: تری‌اتیل سیلیل انول می‌توانند به وسیله  $\beta, \alpha$  غیر اشباع با استفاده از احیاکننده‌های سیلان تولید شوند.



### ب) گسستگی انول استات‌ها:

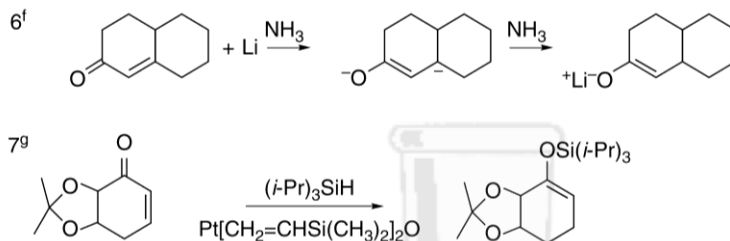


### پ) سیلیل‌دار شدن جهت‌گزين کتون‌ها به دام‌اندازی انولات در محل:

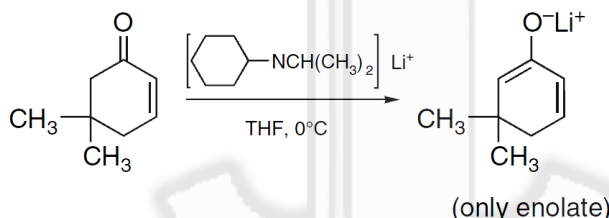




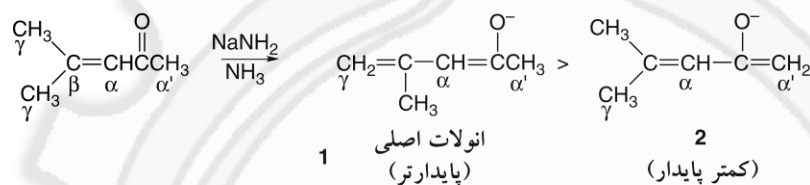
ت) کاهش کتون‌ها  $\alpha,\beta$ -اشباع نشده



**نکته ۴:** پروتون زدایی تحت کنترل سنتیکی کتون‌های  $\beta,\alpha$  غیر اشباع نشده معمولاً به طور ارجح در کربن  $\alpha$  مجاور گروه کربونیل رخ می‌دهد.



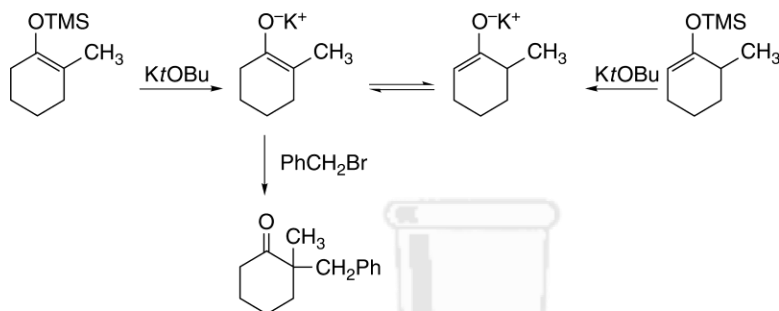
اما تحت شرایط کنترل ترمودینامیکی انولات مربوط به پروتون زدایی از کربن، با مقادیر بیشتری وجود دارد.



Ref. 21

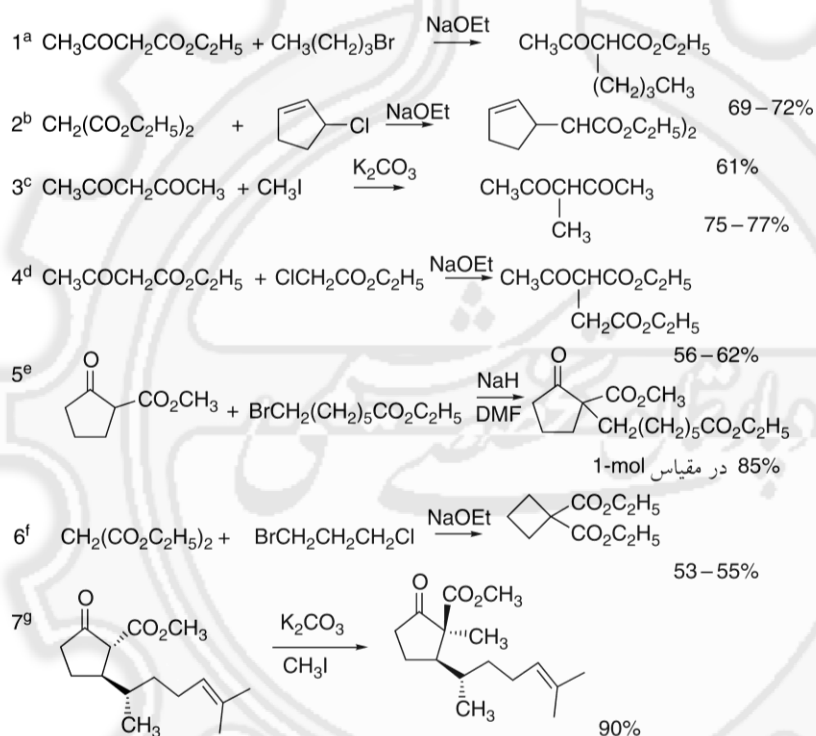
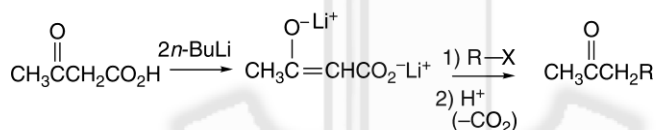
محصول ترمودینامیکی به دلیل غیر مزدوج شدن کامل پایدارتر است.

**نکته ۵:** هنگامی که از KO-t-BU برای گسستن سیلیل انول اترها استفاده می‌شود، آلکیل دار شدن مجدد در موقعیت پر استخلاف تر رخ می‌دهد، بدون توجه به این که از کدام ایزومر جهت گزین سیلیل انول اتر استفاده شده است.



## آلكیلاسیون انولات‌ها:

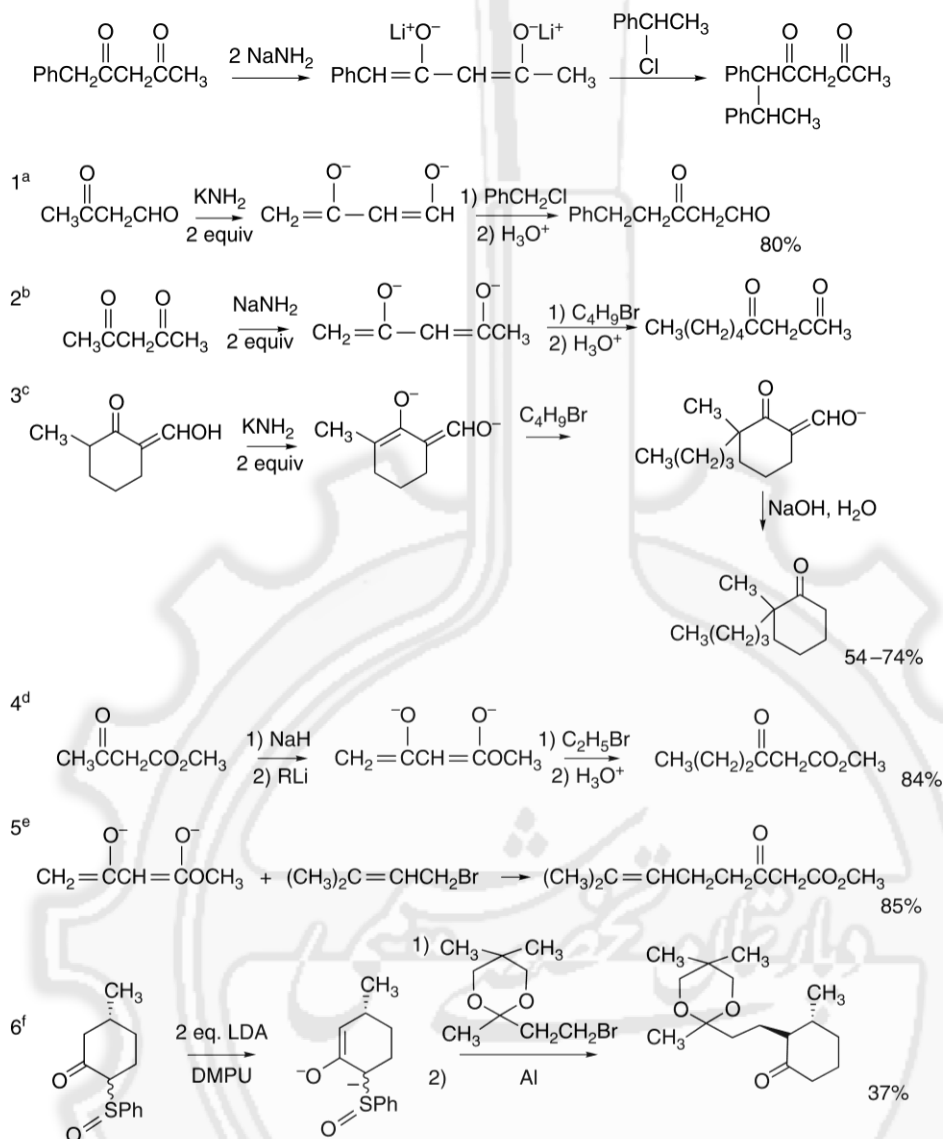
آلكیلاسیون انولات‌ها يك واكنش از نوع  $S_N2$  می‌باشند. آلكیل هالیدها، سولفونات‌ها به ویژه آللیك و بنزیلك‌ها به راحتی واكنش آلكیلاسیون را انجام می‌دهند.



## آلکیل دار کردن دی آنیون‌ها:

با استفاده از باز قوی ( $\text{LDA, NaH, LiH, KH, NaNH}_2, \text{LiNH}_2$ ) می‌توان دی کتون‌ها را به دی آنیون‌ها

تبدیل نمود.



با این روش می‌توان آلکیل دی کتون‌هایی در قسمت هیدروژن اسیدی ضعیف، سنتز نمود.

## اثرات محیط در آلکیلاسیون انولات‌ها:

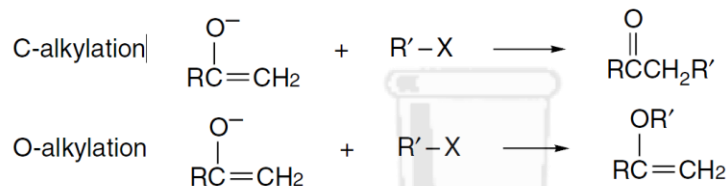
۱- اثر حلال: حلال‌های قطبی آپروتیک واکنش پذیری یون‌های انولات را افزایش می‌دهند.

این حلال‌ها عبارتند از:



## بررسی عوامل موثر در O-آلکیلاسیون و C-آلکیلاسیون:

انولات نوکلئوفیل‌هایی دو دندان‌ه می‌باشند، که می‌توانند هم از سر اکسیژن و هم سر کربن، آلکیل‌ه شوند.

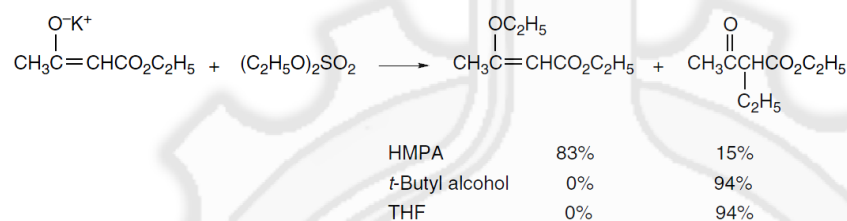


عوامل موثر در نسبت O-آلکیلاسیون و C-آلکیلاسیون عبارتند از:

۱- دانسیته بار: (در انولات بار منفی بیشتر بر روی اکسیژن می‌باشد.)

۲- تفکیک انولات از کاترین خود: هر چه تفکیک بیشتر صورت گیرد، O-آلکیلاسیون بیشتر از C-آلکیلاسیون انجام

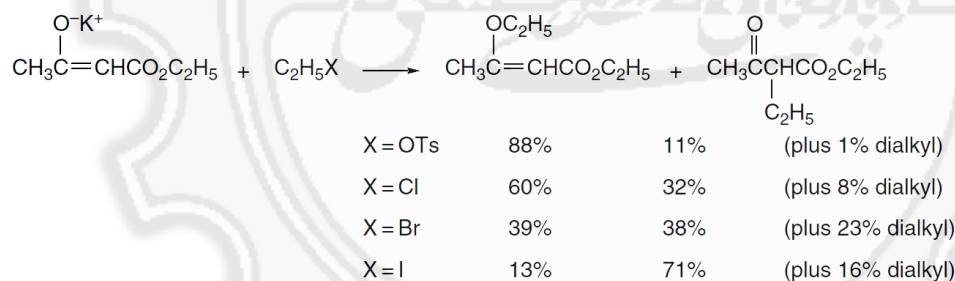
می‌شود. به عنوان مثال:



۳- اثر گروه ترک‌کننده آلکیل R-X:

در انولات سراکسیزن، گونه‌ی سخت‌تر از کربن می‌باشد. با توجه به نظریه‌ی اسید-باز سخت و نرم (HSAB)، بر

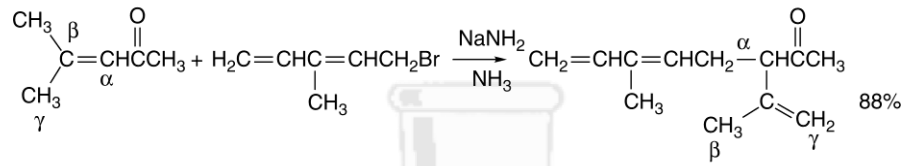
هم‌کنش بهتر زمانی است که گروه ترک‌کننده و نوکلئوفیل هر دو نرم و یا سخت باشند.



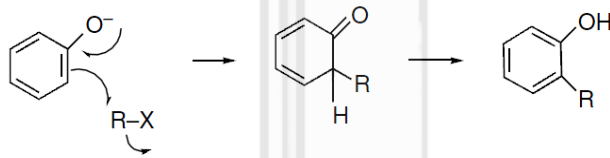
اگر در واکنش زیر از MeI به جای MeO<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> استفاده کنیم، محصول غالب C-آلکیلاسیون است.



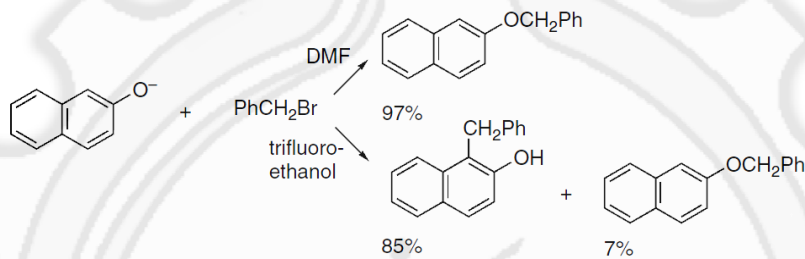
با این روش می توان  $\alpha$ ،  $\beta$ - غیر اشباع را به  $\beta$ ،  $\gamma$ - غیر اشباع ناپایدار تبدیل نمود.

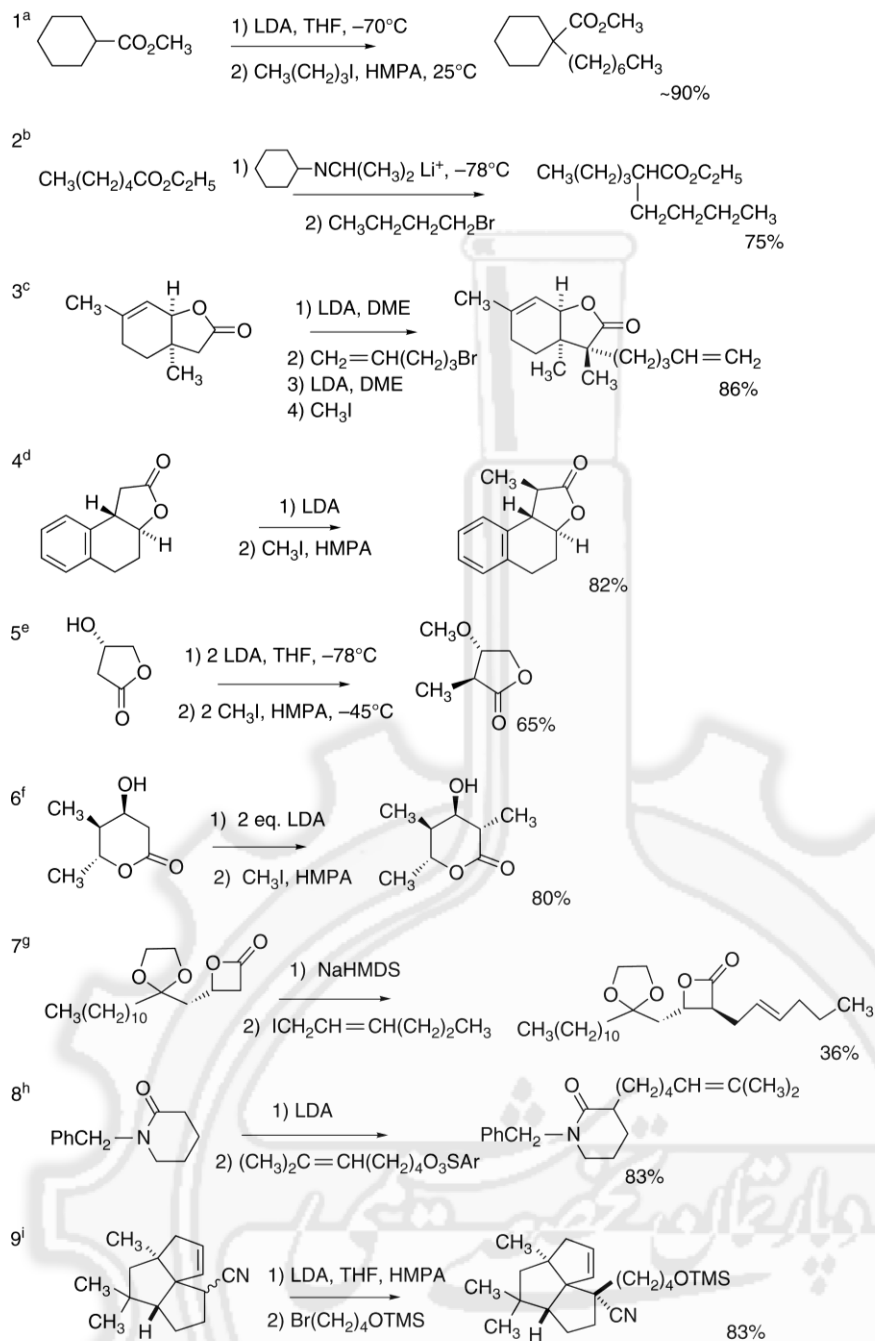


فنوکسیدها بیشتر تمایل دارند O- آلکیلاسیون انجام دهند تا C- آلکیلاسیون، زیرا C- آلکیلاسیون، آروماتیکه حلقه را به هم می ریزد.



اما در حلال‌هایی مانند آب و تری فلورو اتانول C- آلکیلاسیون، اتفاق می افتد، زیرا در این حلال‌ها تشکیل پیوند هیدروژنی فعالیت اکسیژن را کم می کند.

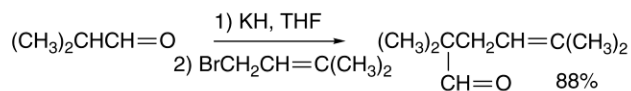




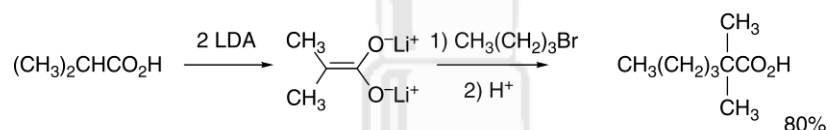
### آلكيلاسيون آلدهيدها، اسيدها، آميدها و نيتريلها:

در محيط بازي آلدهيدها تراكم آلدولي را انجام مي دهند، پس زماني مي توانيم از اين تركيبات انولات توليد كنيم كه از اين تراكم جلوگيري كنيم: بنابر اين الكيل دار كردن آلدهيدها چندان رايج نيست.





کربوکسیلیک اسیدها مستقیماً به وسیله تبدیل به دی آنیون با استفاده از دو اکی والان از LDA، آلکیلته می‌شوند. همانطور که انتظار می‌رود دی آنیون در موقعیت کربن  $\alpha$ -آلکیل دار می‌شود.

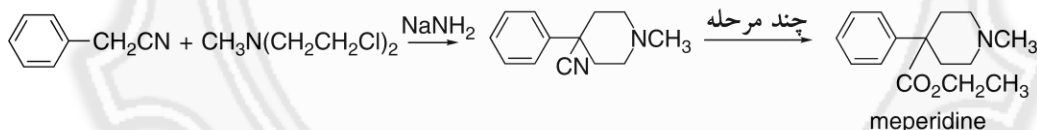
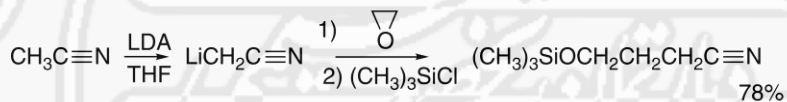


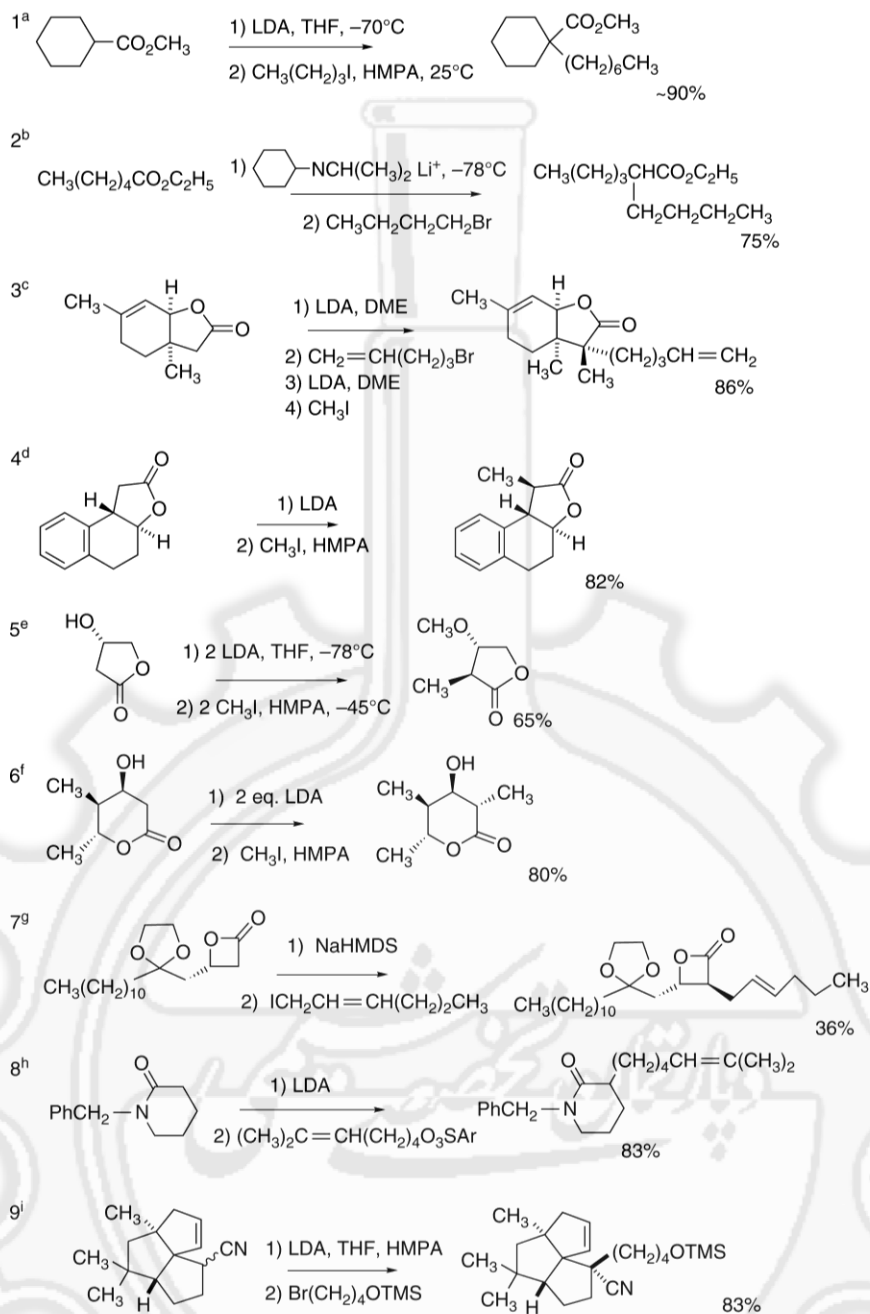
زیرا ویژگی هسته دوستی کربن انولات بسیار بیشتر از آنیون کربوکسیلات است.

استرها: پایداری استر انولات‌ها به دلیل احتمال حذف آلکوکسید تا حدودی از کتون انولات‌ها کمتر است. آلکیل دار کردن استرهای ساده به یک باز قوی نیازمند است زیرا بازهای ضعیف مثل آلکوکسیدها واکنش‌های تراکمی را پیش می‌برند. معمولاً در این موارد از یک باز آمیدی LDA یا Li HMDS در دمای پایین استفاده می‌شود.

### آلکیلاسیون ترکیبات نیتریل دار:

استونیتریل با بازهای قوی مثل LDA دپروتون می‌شود



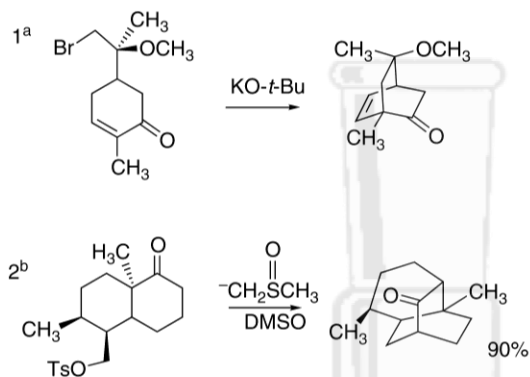


### آلکیل دار کردن درون مولکولی انولات:

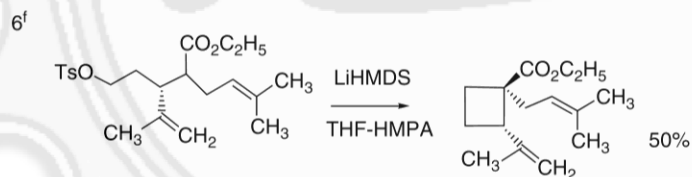
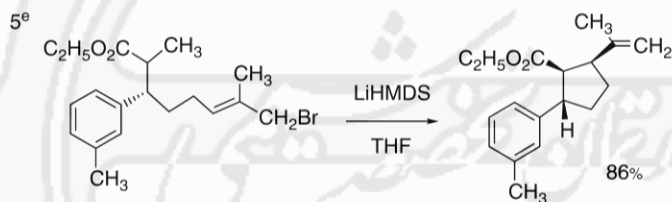
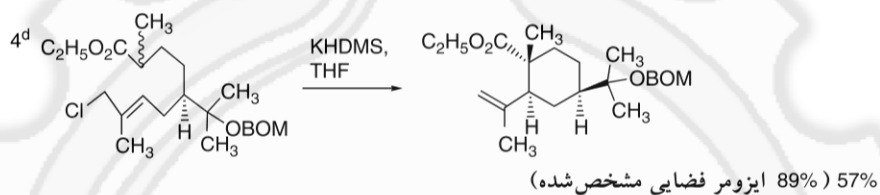
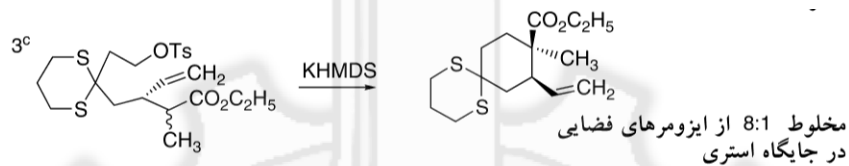
این واکنش ها به میزان رسیدن به ساختار گذاری با آرایش تقریباً خطی از کربن هسته دوست، کربن الکترون دوست و گروه

ترک کننده بستگی دارند.

## الف: کتون‌ها



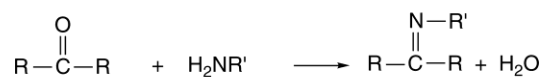
## ب) استرها



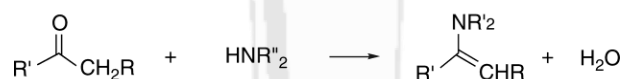
## مشابه‌های نیتروژن‌دار انول و انولات‌ها

ایمین‌ها و انامین:

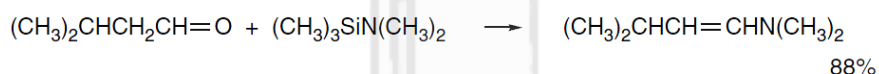
ایمین‌ها از واکنش آمین نوع اول با کتون‌ها و آلدهیدها تهیه می‌شوند.



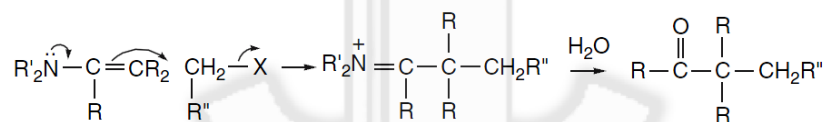
آمین‌های نوع دوم با کتون‌ها و آلدهیدها در حضور کاتالیست اسیدی تولید انامین می‌کنند.



یک روش تهیه انامین در شرایط ملایم استفاده از مشتقات  $N$ -تری‌متیل سیلیل آمین به جای آمین نوع دوم است.

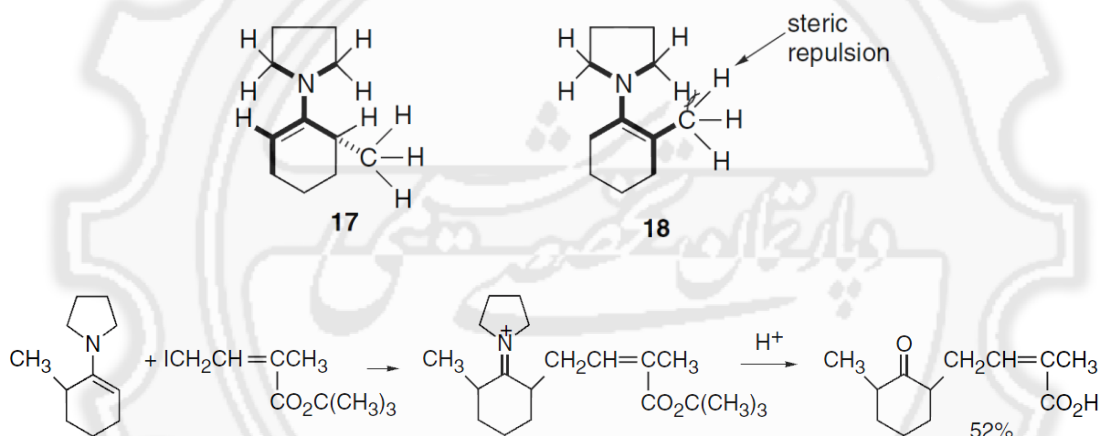


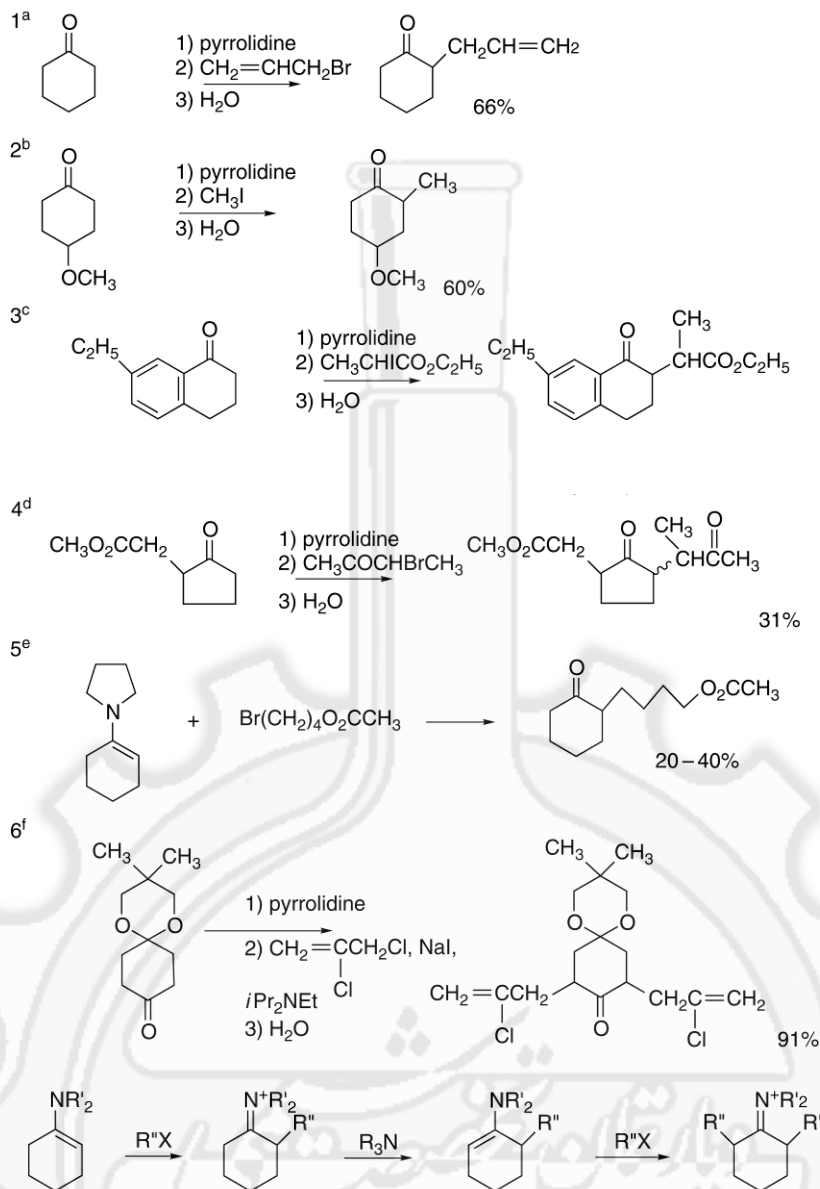
از این خصوصیت انامین‌ها می‌توان در واکنش آکیلاسیون استفاده نمود.



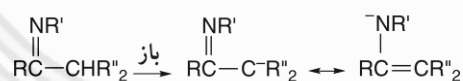
پیرولیدین یک آمین نوع دوم می‌باشد که از آن برای تهیه انامین استفاده می‌شود. مثلاً از واکنش آن با ۲-متیل

سیکلو هگزانون انامین زیر می‌تواند تهیه شود.





ایمین‌ها می‌توانند توسط بازهای قوی در کربن  $\alpha$ -دیپروتونه شوند و آنالوگ نیتروژنی انولات را تولید کنند. معمولاً از گرینارد و LDA به عنوان باز استفاده می‌شود.



انامین‌ها، نوکلئوفیل‌های قوی‌تری نسبت به انول‌ها می‌باشند، همچنین آنیون ایمین‌ها نیز نوکلئوفیل قوی‌تری از انولات‌ها می‌باشد و سریع‌تر با آلکیل‌هالیدها وارد واکنش می‌شوند.



