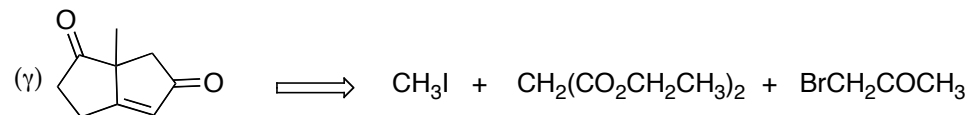
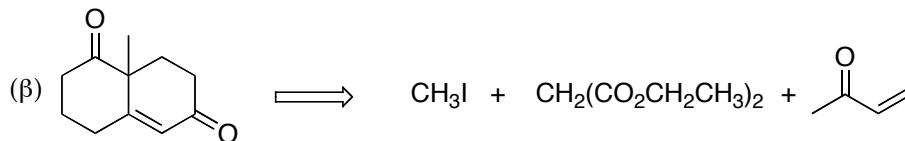
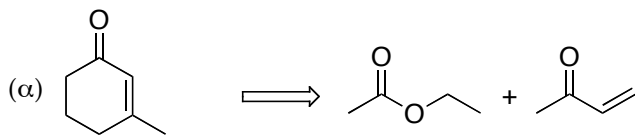
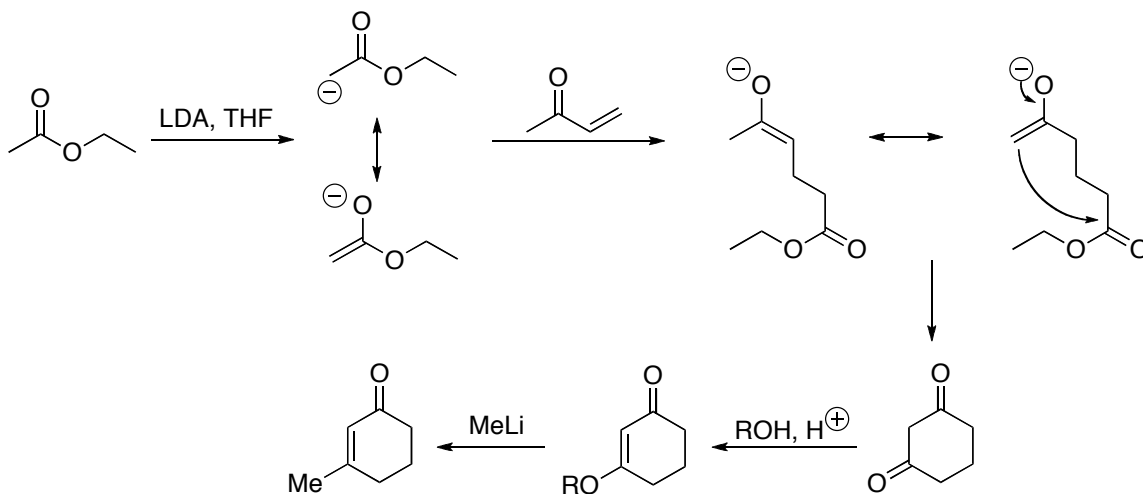


1. Να προτείνετε τη σύνθεση των παρακάτω ενώσεων ξεκινώντας από τις υποδεικνυόμενες αρχικές ενώσεις που θα τις χρησιμοποιήσετε ως πηγή όλων των ατόμων άνθρακα του τελικού προϊόντος.

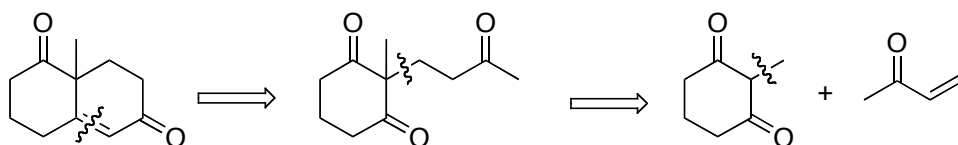


(α)



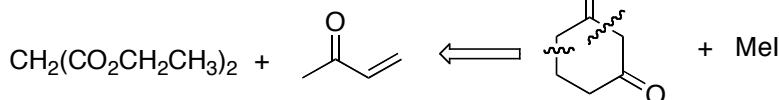
- (β) Ρετροσυνθετικά, η δικυκλική ένωση μπορεί να προέλθει από τη 2-μεθυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνη με μια **δακτυλοποίηση Robinson** με τη βουτ-3-εν-2-όνη. Η 2-

**Δακτυλοποίηση Robinson**

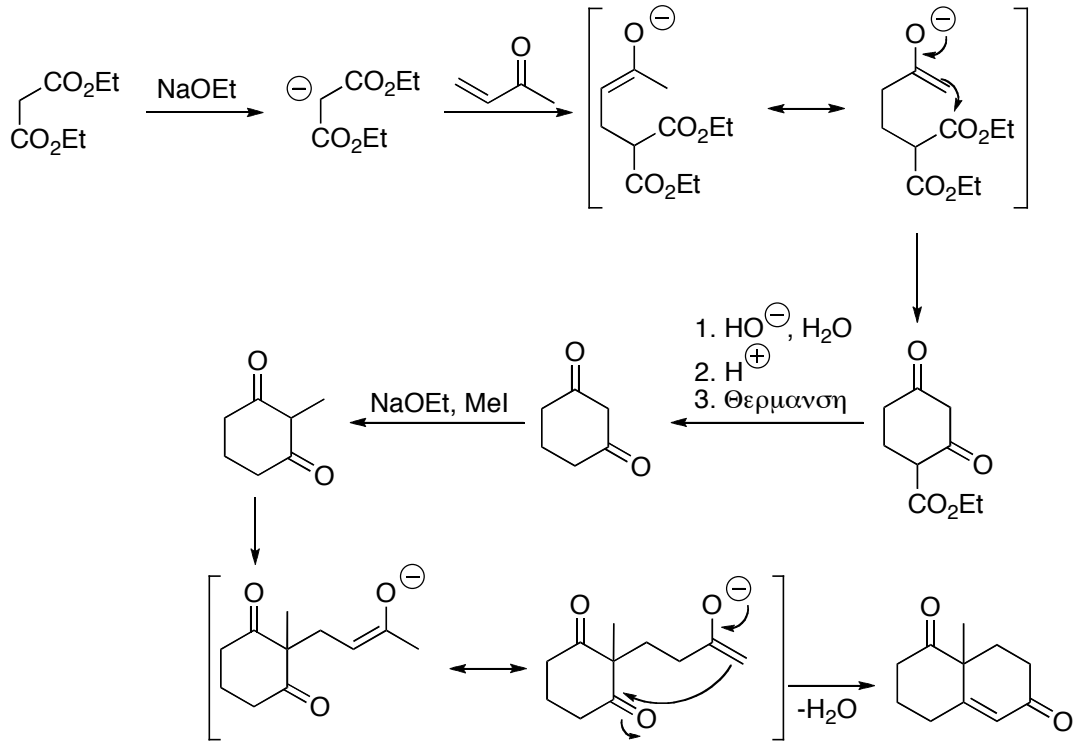


**Σύνθεση Μαλονικού Εστέρα**

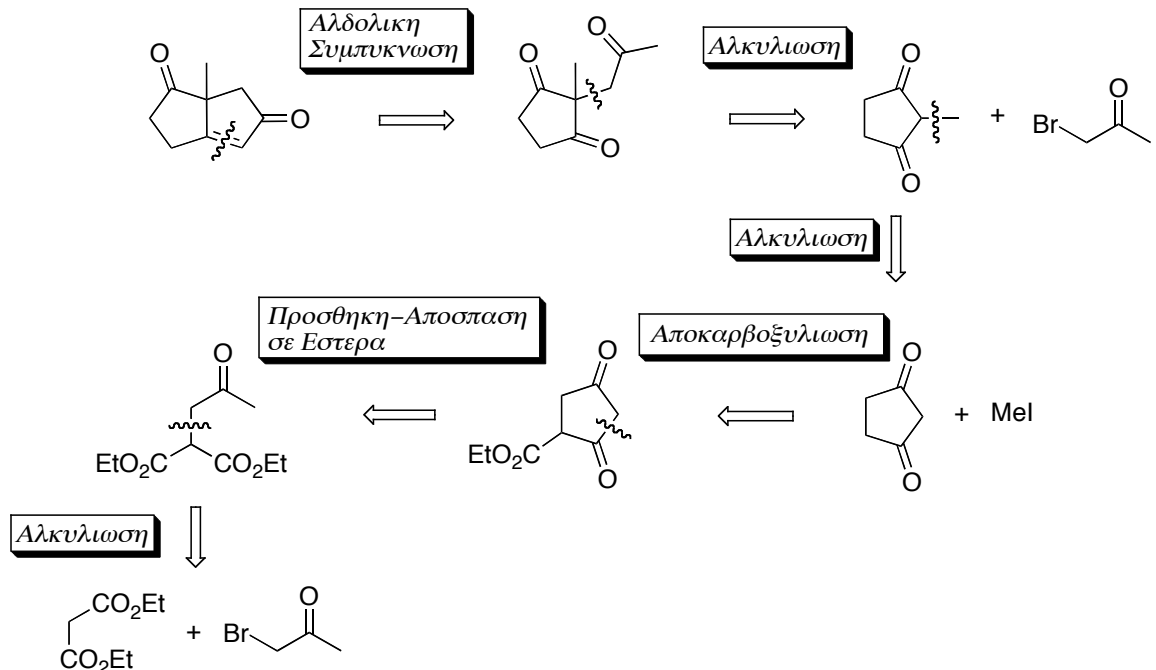
**Αλκυλίωση**



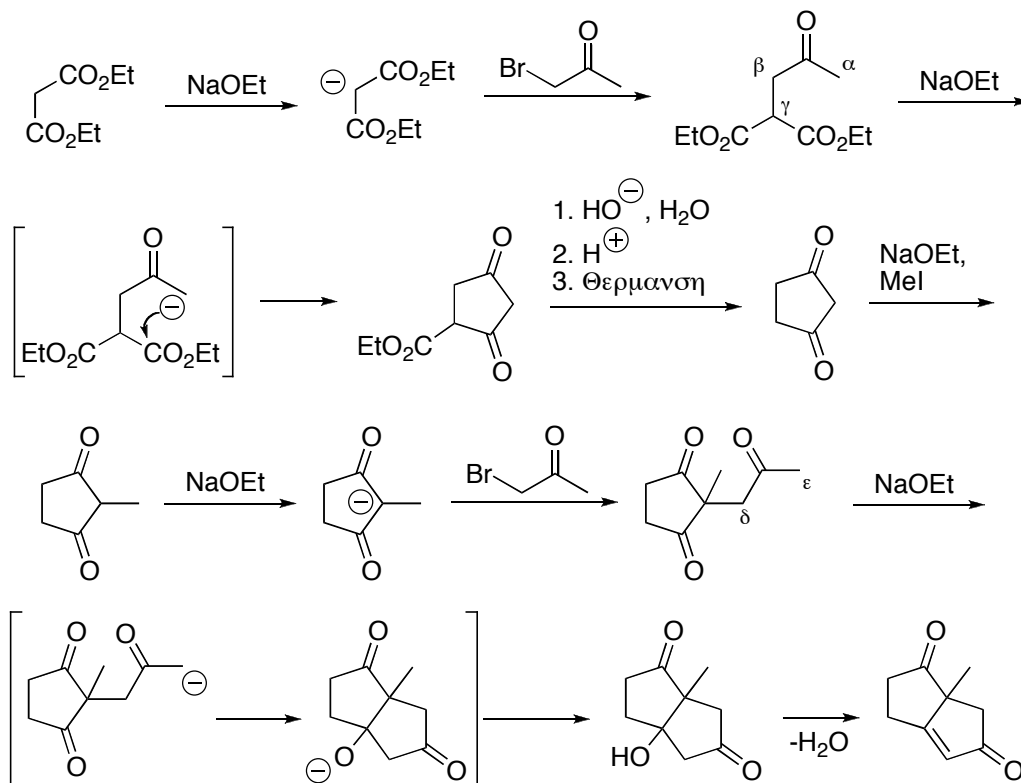
μεθυλο-1,3-κυκλοεξαδιόνη αποτελεί το προϊόν **αλκυλίωσης** της 1,3-κυκλοεξαδιόνης με ιωδομεθάνιο. Η 1,3-κυκλοεξαδιόνη είναι το προϊόν **σύνθεσης μαλονικού εστέρα** μεταξύ του μαλονικού διαιθυλεστέρα και βουτ-3-εν-2-όνης μετά την αποκαρβοξυλίωση.



(γ) Η δικυκλική ένωση, ρετροσυνθετικά, μπορεί να προέλθει από την 2-μεθυλο-1,3-κυκλοπενταδιόνη με την αλληλουχία αλκυλίωσης-αλδολικής συμπύκνωσης. Η 2-μεθυλο-1,3-κυκλοπενταδιόνη είναι το προϊόν αλκυλίωσης της 1,3-κυκλοπενταδιό-

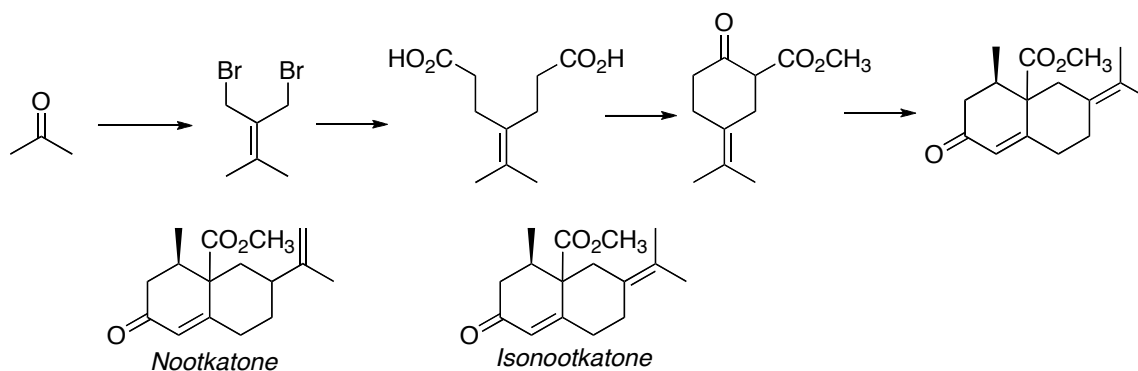


νης με το ιωδομεθάνιο. Η 1,3-κυκλοπενταδιόνη παρασκευάζεται από την αντίδραση του μαλονικού διαιθυλεστέρα με βρωμοακετόνη.



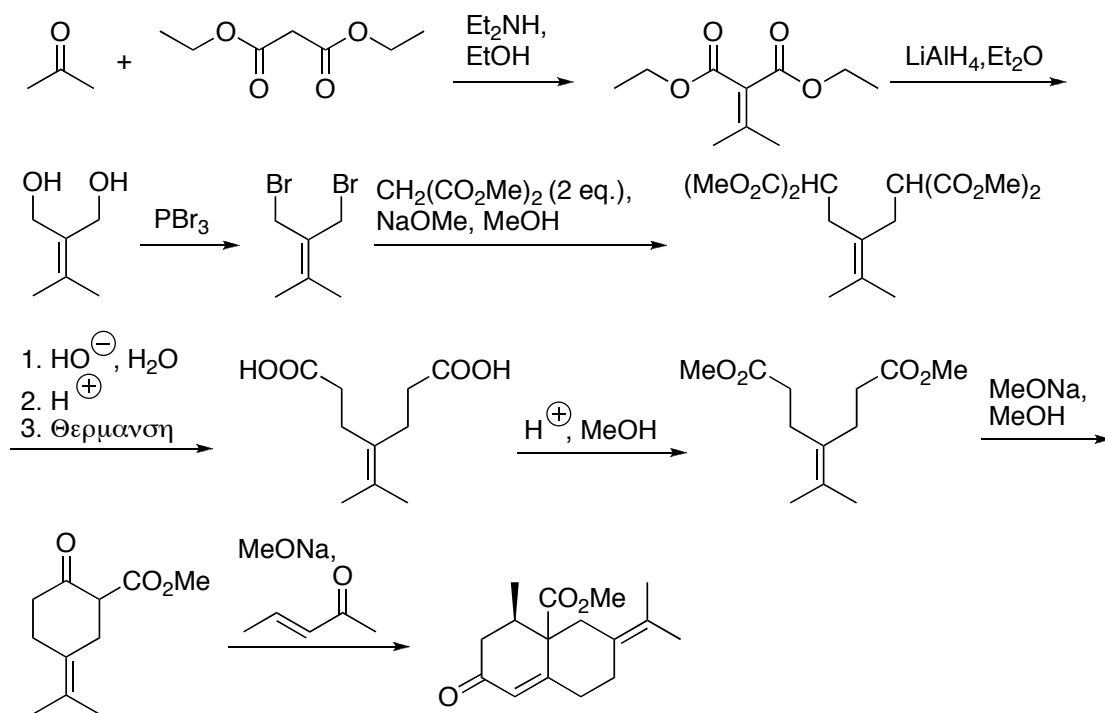
Η απόσπαση πρωτονίου με κατεργασία με NaOEt του προϊόντος αλκυλίωσης του μηλονικού διαιθυλεστέρα, 2-αιθοξυκαρβονυλο-4-οξοπεντανοϊκός αιθυλεστέρας, μπορεί να λάβει χώρα από κάθε ένα από τους "α", "β", "γ" άνθρακες. Η ακόλουθη κυκλοποίηση θα λάβει χώρα μόνο όμως όταν αποσπαστεί από το "α" θέση. Κάτι παρόμοιο συμβαίνει παρακάτω. Η απόσπαση πρωτονίου μπορεί να γίνει είτε από τη "δ" είτε από την "ε" θέση, η ακόλουθη κυκλοποίηση θα λάβει χώρα, μόνο όταν αποσπαστεί από τη "ε" θέση.

2. Οι nootkatones είναι δικυκλικές κετόνες στις οποίες οφείλονται το άρωμα και η γεύση των γκριπφρούτων. Οι nootkatones απωθούν τους τερμίτες και χρησιμοποιούνται εμπορικά για την προστασία ξυλίνων κατασκευών. Να



συμπληρωθούν τα απαραίτητα αντιδραστήρια στην παρακάτω μερική συνθετική αλληλουχία για τη σύνθεση της isonootkatone. Περισσότερα του ενός συνθετικά στάδια ίσως να είναι απαραίτητα για κάθε μετατροπή.

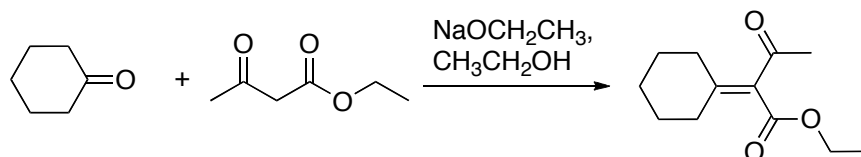
Η σύνθεση ξεκινά με την Knoevenagel συμπύκνωση της ακετόνης με μαλονικό διαιθυλεστέρα παρουσία διαιθυλαμίνης. Αναγωγή των εστερικών ομάδων ( $\text{LiAlH}_4$ ) προς τις αντίστοιχες πρωτοταγείς αλκοόλες και υποκατάσταση της υδροξυλικής ομάδας με βρώμιο ( $\text{PBr}_3$ ) οδηγεί στο διβρωμίδιο, 1-βρωμο-2-βρωμομεθυλο-3-μεθυλο-βουτ-2-ένιο. Διπλή



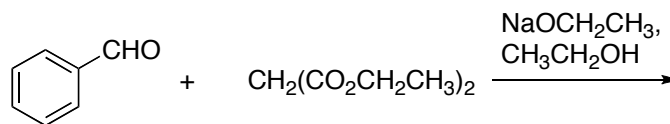
σύνθεση μαλονικού διμαθυλεστέρα, ακολουθούμενη από υδρόλυση και αποκαρβοξυλίωση, μετατρέπει το διβρωμίδιο στο δικαρβοξυλικό οξύ, 4-(προπαν-2-υλιδενο)επτανοδιοικό οξύ ή 4-(2'-καρβοξυαιθυλο)-5-μεθυλο-εξ-4-ενοϊκό οξύ. Η εστεροποίηση και η συμπύκνωση Dieckmann μετατρέπουν το δικαρβοξυλικό οξύ στη κυκλοεξανόνη, 2-οξο-5-(προπαν-2-υλιδενο)κυκλοεξανοκαρβοξυλικός μεθυλεστέρας. Η δακτυλοποίηση Robinson δίνει την isonootkatone.

3. Οι  $\beta$ -δικαρβονυλικές ενώσεις συμπυκνώνονται με αλδεύδες και κητόνες που δεν υφίστανται αυτο-αλδολικές αντιδράσεις. Τα προϊόντα αυτών των αντιδράσεων είναι  $\alpha,\beta$ -ακόρεστες δικαρβονυλικές ενώσεις, και η διαδικασία αποκαλείται με την άχρωμη ονομασία Knoevenagel συμπύκνωση.

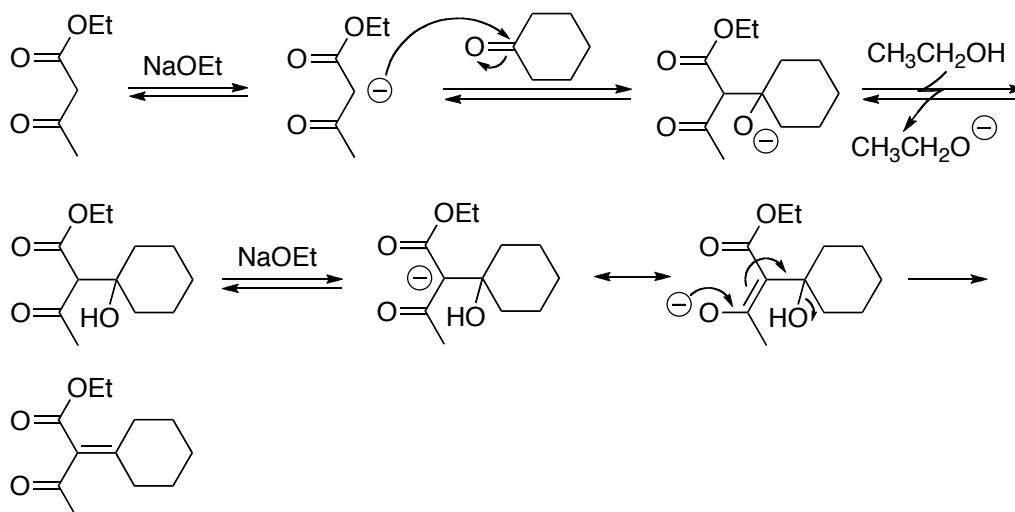
- (α) Να προταθεί ένας λογικός μηχανισμός για το παρακάτω παράδειγμα μιας Knoevenagel συμπύκνωσης.



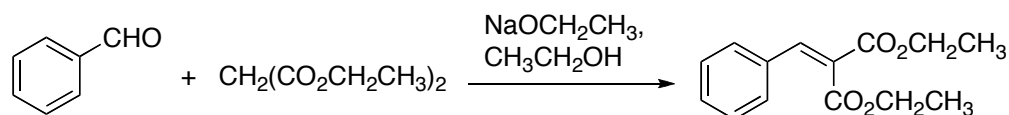
- (β) Να γραφεί το προϊόν της παρακάτω Knoevenagel συμπύκνωσης.



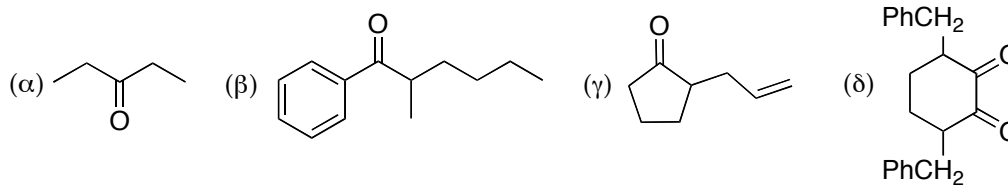
- (α) Η Knoevenagel συμπύκνωση είναι μια αλδολικού τύπου συμπύκνωση και καταλύεται από ασθενείς βάσεις, όπως π.χ. είναι οι αμίνες. Η βάση (π.χ. αιθοξείδιο του νατρίου) αποσπά ένα όξινο πρωτόνιο από τον ακετοξικό αιθυλεστέρα δημιουργώντας το αντίστοιχο ενολοίον που προσβάλλει τον ηλεκτρονιόφιλο κυκλοεξανικό καρβονυλικό άνθρακα και δίνει ένα αλκοξείδιο, η πρωτονίωση (αιθανόλη) του οποίου οδηγεί στη β-υδροξυ-β-δικαρβονυλική ένωση και επαναδημιουργεί το αιθοξείδιο. Η βάση (αιθοξείδιο του νατρίου) αποσπά ξανά ένα όξινο πρωτόνιο από τη β-υδροξυ-β-δικαρβονυλική ένωση δημιουργώντας ένα νέο ενολοίον. Απόσπαση του ιόντος υδροξειδίου, κανονικά μια κακή αποχωρούσα ομάδα, ευνοείται θερμοδυναμικά από τη δημιουργία του συζυγούς, σταθερού τελικού προϊόντος.



- (β)



4. Οι παρακάτω κετόνες δεν μπορούν να συντεθούν με τη μέθοδο του ακετοξικού εστέρα (γιατί;) αλλά παρασκευάζονται με μια τροποποιημένη

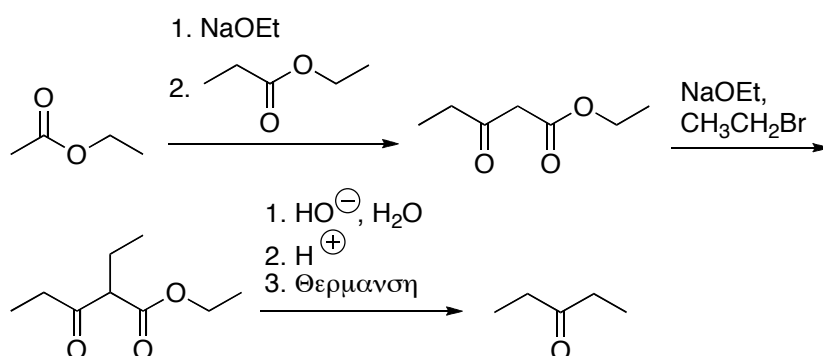
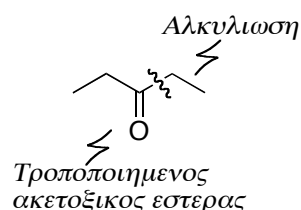


παραλλαγή της. Η τροποποίηση περιλαμβάνει τη σύνθεση (με Claisen συμπύκνωση) και χρήση του κατάλληλου 3-κετοεστέρα,  $\text{RCOCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

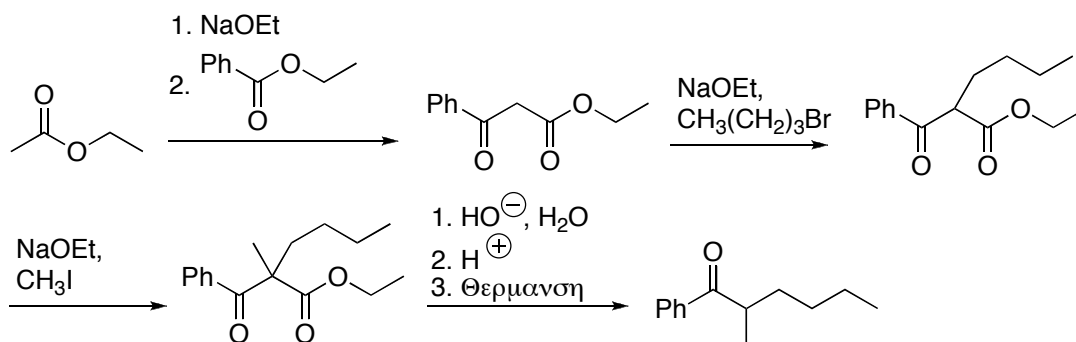
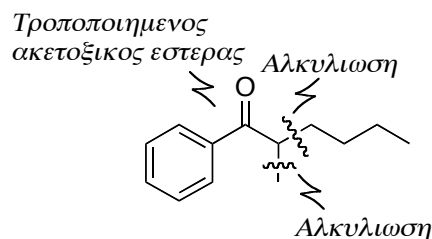
που περιέχει την ομάδα R που θα εμφανιστεί στο τελικό προϊόν. Να συνθέσετε κάθε μια από τις παρακάτω κετόνες. Για κάθε μια, να δείξετε τη δομή και τη σύνθεση του απαραίτητου 3-κετοεστέρα.

Οι ανωτέρω κετόνες (α), (β), (δ) δεν μπορούν να συντεθούν με τη μέθοδο του ακετοξικού εστέρα γιατί η μέθοδος αυτή οδηγεί στη σύνθεση μεθυλο κετονών.

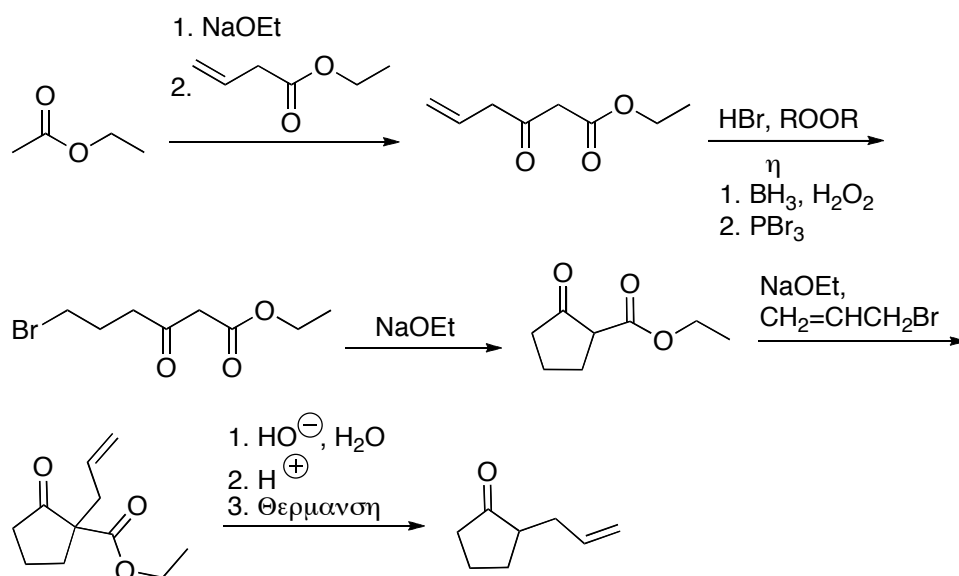
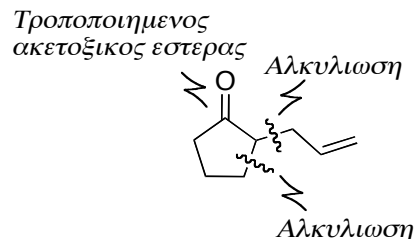
(α) Η 3-πεντανόνη είναι μια συμμετρική κετόνη. Η σύνθεση της γίνεται με χρήση της τροποποιημένης μεθόδου του ακετοξικού εστέρα, και περιλαμβάνει την αντίδραση του ενολοιόντος του οξικού μεθυλεστέρα με προπανικό αιθυλεστέρα (μεικτή Claisen συμπύκνωση) που οδηγεί στον προπανουλο οξικό αιθυλεστέρα. Η ακόλουθη αλκυλίωση με αιθυλο βρωμίδιο και η σαπωνοποίηση-αποκαρβοξυλίωση οδηγεί στην 3-πεντανόνη.



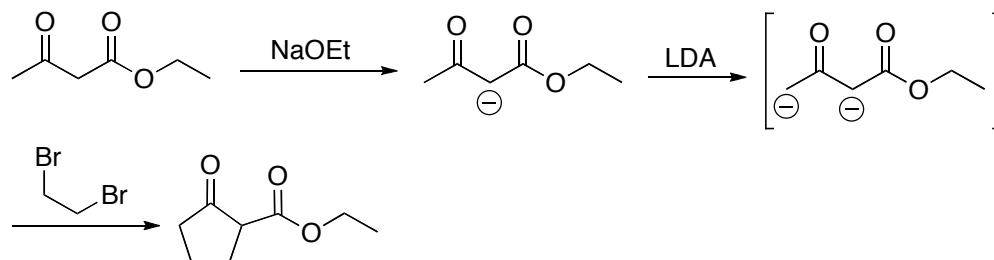
(β) Στη περίπτωση αυτή της 2-μεθυλο-1-φαινυλοεξαν-1-όνης, υπολογίζοντας ότι η αλκυλίωση με αλογονοβενζόλια δεν λαμβάνει χώρα, ακολουθείται η πορεία που περιγράφεται στη διπλανή εικόνα. Η σύνθεση της με χρήση της τροποποιημένης μεθόδου του ακετοξικού εστέρα περιλαμβάνει την αντίδραση του ενολοιόντος του οξικού αιθυλεστέρα με βενζοϊκό αιθυλεστέρα (μεικτή Claisen συμπύκνωση) που οδηγεί στον 3-οξο-3-φαινυλοπροπανικό αιθυλεστέρα. Η αλκυλίωση με βρωμοβουτάνιο οδηγεί στο 2-(φαινυλοκαρβονυλο)εξανοϊκό αιθυλεστέρα. Αλκυλίωση με ιωδομεθάνιο δίνει το 2-μεθυλο-2-(φαινυλοκαρβονυλο)εξανοϊκό αιθυλεστέρα, η σαπωνοποίηση της οποίας και η ακόλουθη αποκαρβοξυλίωση οδηγεί στη 2-μεθυλο-1-φαινυλοεξαν-1-όνη.



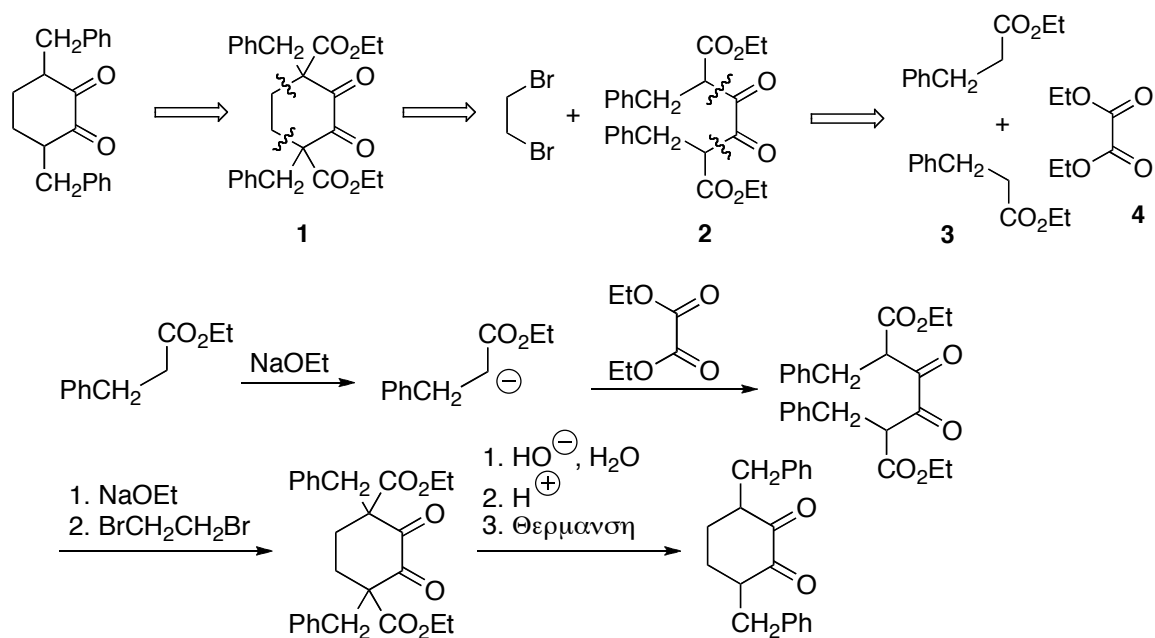
(γ) Στη περίπτωση αυτή της 2-αλλυλοκυκλοπεντανόνης ακολουθείται η πορεία που απεικονίζεται στη διπλανή εικόνα. Η σύνθεση της με χρήση της τροποποιημένης μεθόδου του ακετοξικού αιθυλεστέρα περιλαμβάνει την αντίδραση του ενολιόντος του οξικού αιθυλεστέρα με τον 3-βουτενικό αιθυλεστέρα (μεικτή Claisen συμπύκνωση) και δημιουργία του 3-οξο-εξ-5-ενοϊκού αιθυλεστέρα. Προσθήκη υδροβρωμίου με *anti*-Markovnikov συνθήκες [ή κατεργασία με βοράνιο, οξείδωση και μετατροπή της πρωτοταγούς αλκοόλης σε βρωμίδιο (PBr<sub>3</sub>)] οδηγεί στο 6-βρωμο-3-οξοεξανικό αιθυλεστέρα, η κατεργασία του οποίου με αιθοξείδιο του νατρίου (ενδομοριακή αλκυλίωση-κυκλοποίηση) δίνει το 2-οξακυκλοπεντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα. Διαμοριακή αλκυλίωση με αλλυλοβρωμίδιο, σαπωνοποίηση και αποκαρβοξυλίωση θα οδηγήσουν στο τελικό προϊόν, 2-αλλυλοκυκλοπεντανόνη.



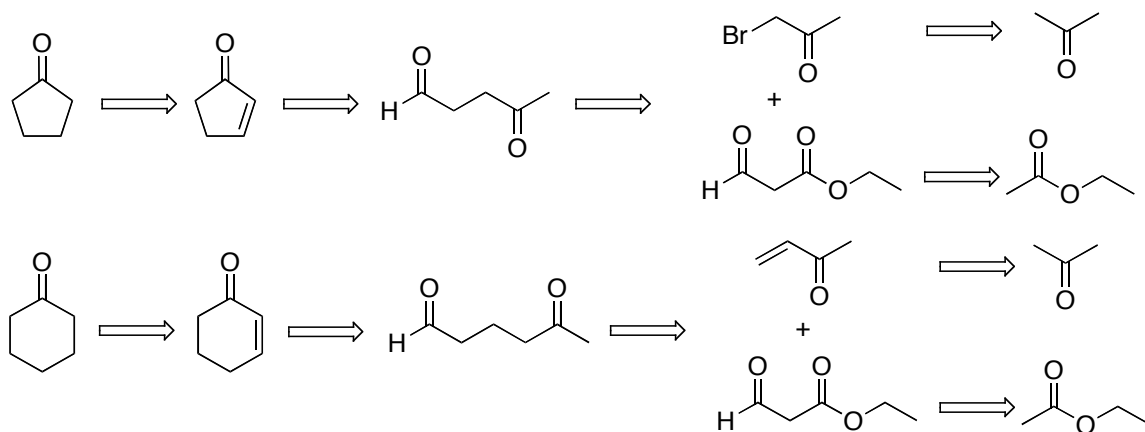
Εναλλακτικά, ο 2-οξακυκλοπεντανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας μπορεί να συντεθεί με τη μέθοδο του ακετοξικού εστέρα. Στη περίπτωση αυτή, ο ακετοξικός αιθυλεστέρας κατεργάζεται με αιθοξείδιο του νατρίου, δημιουργείται το ενολιόν, το οποίο κατεργάζεται ξανά με μια ισχυρότερη βάση, π.χ. LDA και οδηγεί στη δημιουργία του διανιόντος το οποίο υφίσταται διπλή αλκυλίωση με 1,2-διβρωμοαιθάνιο.



(δ) Η 3,6-διβενζυλοκυκλοεξανο-1,2-διόνη, ρετροσυνθετικά, θα προέλθει από την αποκαρβοξυλίωση-σαπωνοποίηση του β-κετοεστέρα **1**, που είναι το προϊόν της αλκυλίωσης του διεστέρα **2** με 1,2-διβρωμοαιθάνιο και με τη σειρά του θα προέλθει από τη διπλή Claisen συμπύκνωση του οξαλικού αιθυλεστέρα (**4**) με 3-φαινυλοπροπανικό αιθυλεστέρα (**3**).



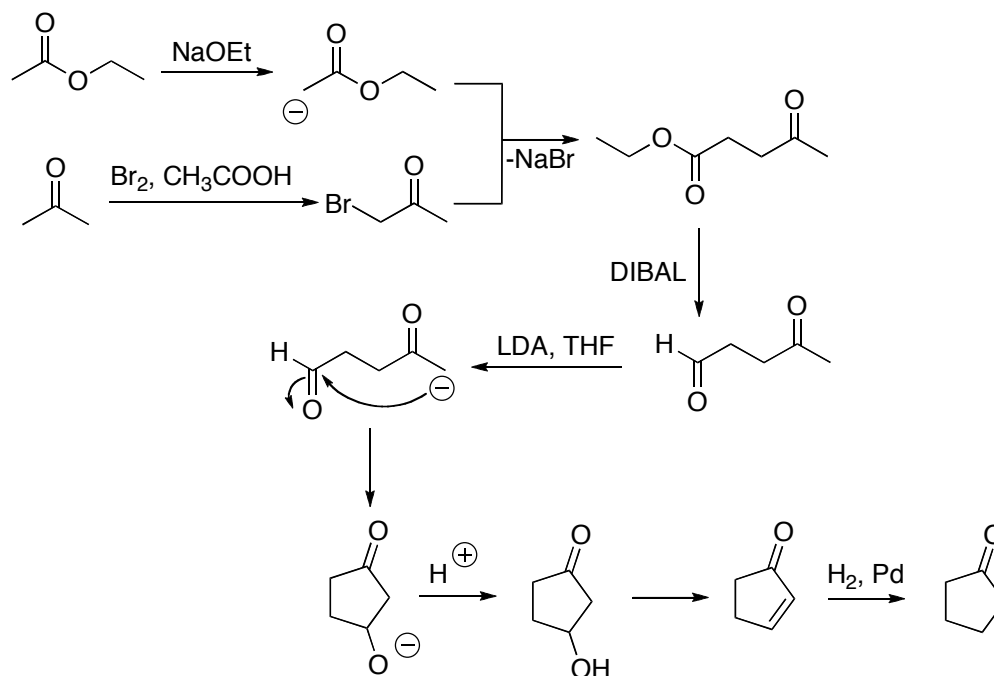
5. Μερικές απο τις πλέον σημαντικές συνθετικές ενώσεις είναι πολύ απλές ενώσεις. Αν και η κυκλοπεντανόνη και η κυκλοεξανόνη είναι εμπορικά διαθέσιμες, η κατανόηση των τρόπων με τους οποίους φτιάχνονται απο



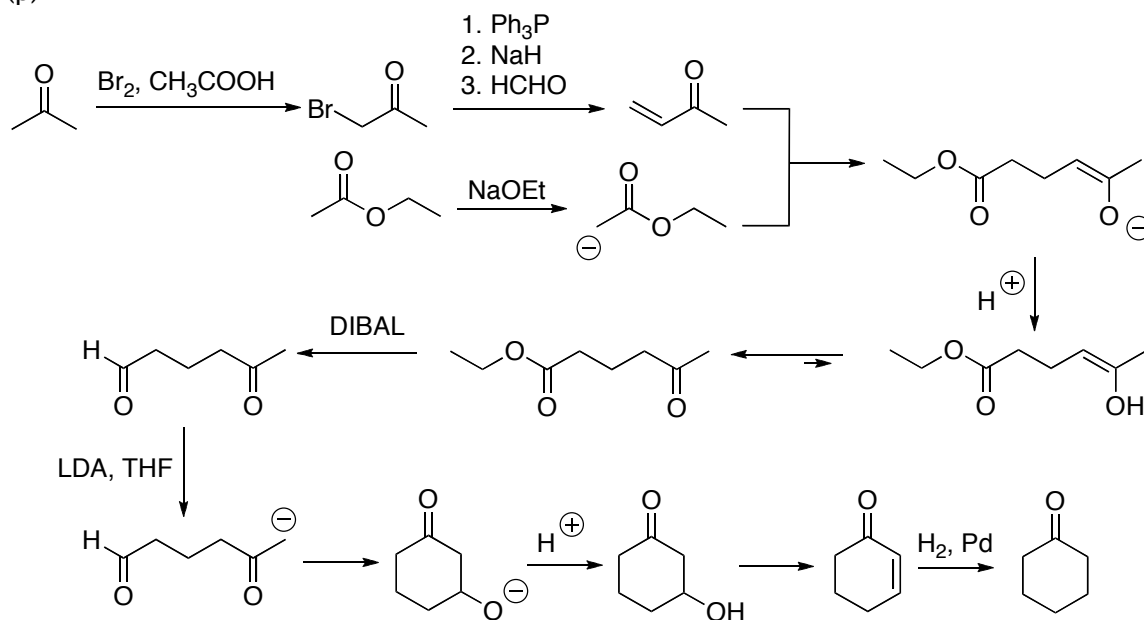
απλές ενώσεις έχει διδακτική σημασία. Παρακάτω απεικονίζονται πιθανές ρετροσυνθετικές αναλύσεις αυτών των κετονών. Χρησιμοποιώντας αυτές ως οδηγό, να προτείνετε μια σύνθεση κάθε μιας κετόνης απο τις υποδεικνυόμενες αρχικές ενώσεις.

(α)





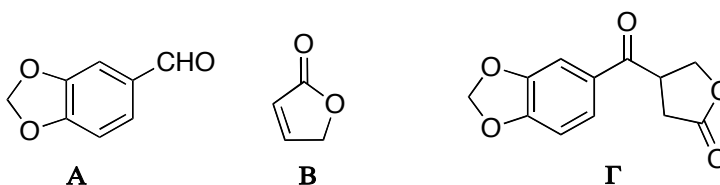
(β)



6. Παρακάτω απεικονίζεται μια απλή κατασκευή του στεροειδούς σκελετού (μέρος της ολικής σύνθεσης της εστρόνης). Να προτείνετε μηχανισμούς για κάθε ένα στάδιο αυτής της αλληλουχίας.

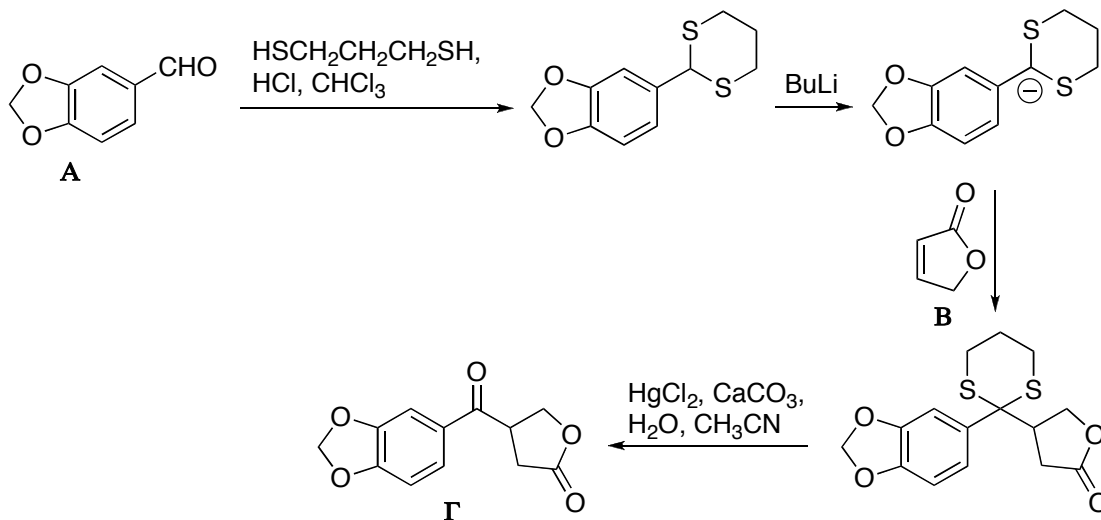


7. Να προτείνετε μια σύνθεση της κετόνης Γ, κεντρική ένωση της σύνθεσης πολλών ενώσεων με φαρμακευτικό ενδιαφέρον, ξεκινώντας από την αλδεύδη Α, τη λακτόνη Β, και οποιαδήποτε άλλη ένωση θέλετε.

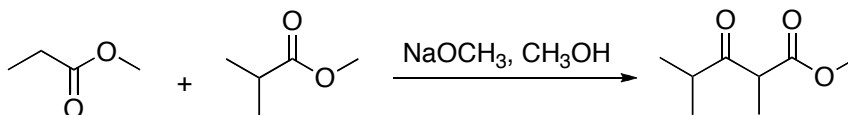


Παρατηρώντας την ένωση Γ διαπιστώνεται ότι το αριστερό της τμήμα προέρχεται από την ένωση Α ενώ το δεξιό της τμήμα προέρχεται από την ένωση Β χωρίς το διπλό δεσμό. Στην πραγματικότητα, η ένωση Γ δυνητικά μπορεί να δημιουργηθεί αντικαθιστώντας το αλδευδικό πρωτόνιο της ένωσης Α και δημιουργώντας ένα νέο C-C δεσμό με το άτομο άνθρακα που βρίσκεται στη β-θέση της α,β-ακόρεστης λακτόνης Β με ταυτόχρονη αναγωγή του διπλού δεσμού. Με άλλα λόγια, μια συζυγή προσθήκη ενός πυρηνόφιλου αντιδραστήριου. Γνωρίζουμε όμως ότι, ο αλδευδικός άνθρακας είναι ένα ηλεκτρονιόφιλο κέντρο. Αλλά, η μετατροπή της αλδευδικής ομάδας σε 1,3-διθειάνιο έχει σαν αποτέλεσμα την αναστροφή της πολικότητας του αλδευδικού άνθρακα (από ηλεκτρονιόφιλο γίνεται πυρηνόφιλο κέντρο, συνολικά).

Έτσι, η σύνθεση ξεκινά με την μετατροπή της αλδευδικής ομάδας της ένωσης Α σε 1,3-διθειακυκλοεξανική με κατεργασία με 1,3-προπανοδιθειόλη και όξινη κατάλυση. Το 1,3-διθειανικό παράγωγο υφίσταται απόσπαση πρωτονίου δημιουργώντας το καρβανιόν [προστατευμένο αλκανουλο (ακυλο) ανιόν] το οποίο δρα ως πυρηνόφιλο και προσβάλλει τη β-θέση της α,β-ακόρεστης λακτόνης (Προσθήκη Michael). Τελικά, η υδρόλυση της θειοκεταλικής ομάδας οδηγεί στην ένωση Γ.

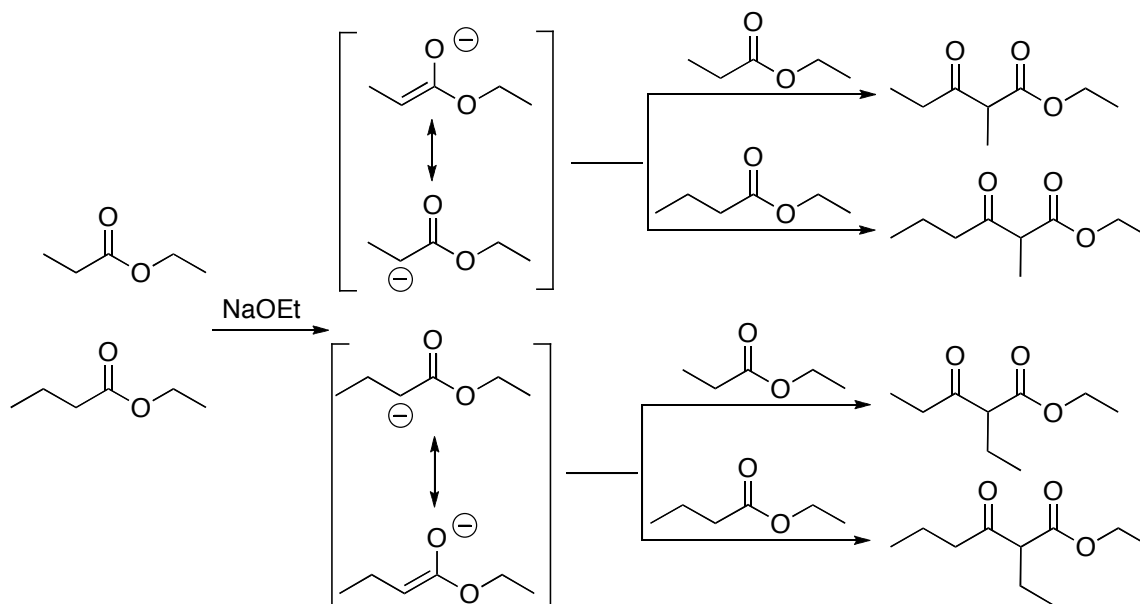


8. Η ακόλουθη μεικτή Claisen συμπύκνωση δουλεύει καλύτερα όταν μια από τις αρχικές ενώσεις είναι σε περίσσεια. Ποιά από τις δύο αρχικές ενώσεις πρέπει να είναι σε περίσσεια; Γιατί; Τι θα συμβεί, αν οι αρχικές ενώσεις βρίσκονται σε συγκρίσιμες ποσότητες;

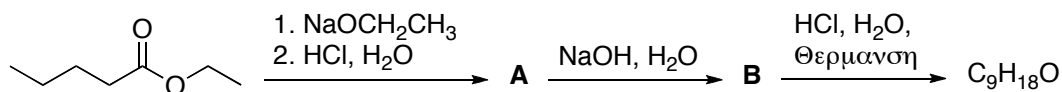


Το προϊόν της μεικτής Claisen συμπύκνωσης, ο 2,4-διμεθυλο-3-οξαπεντανικός μεθυλεστέρας, προέρχεται από την πυρηνόφιλη προσβολή του ενολοιόντος του προπανικού μεθυλεστέρα στην εστερική ομάδα του 2-μεθυλοπροπανικού μεθυλεστέρα, την ακόλουθη απόσπαση μεθοξειδίου-δημιουργία β-κετοεστέρα και την απόσπαση πρωτονίου από τον β-κετοεστέρα που ολοκληρώνει την αντίδραση. Η απόσπαση α-πρωτονίου από ένα εστέρα και η δημιουργία του εστερικού ενολοιόντος είναι αμφίδρομη αντίδραση, ένα γεγονός που υποδηλώνει ότι το δημιουργούμενο ενολοιόν έχει να επιλέξει να προσβάλλει μεταξύ των δύο εστέρων. Η χρήση περίσσειας του 2-μεθυλοπροπανικού μεθυλεστέρα, που δεν δίνει προϊόν Claisen συμπύκνωσης, έχει σαν αποτέλεσμα ότι το δημιουργούμενο ενολοιόν του προπανικού μεθυλεστέρα να προσβάλλει τον 2-μεθυλοπροπανικό μεθυλεστέρα και να οδηγεί στο προϊόν της μεικτής Claisen συμπύκνωσης. Όταν οι ποσότητες των δύο εστέρων είναι συγκρίσιμες, το ενολοιόν που δημιουργείται θα προσβάλλει τον προπανικό μεθυλεστέρα δίνοντας το προϊόν της Claisen συμπύκνωσης και τον 2-μεθυλοπροπανικό μεθυλεστέρα δίνοντας το προϊόν της μεικτής Claisen συμπύκνωσης.

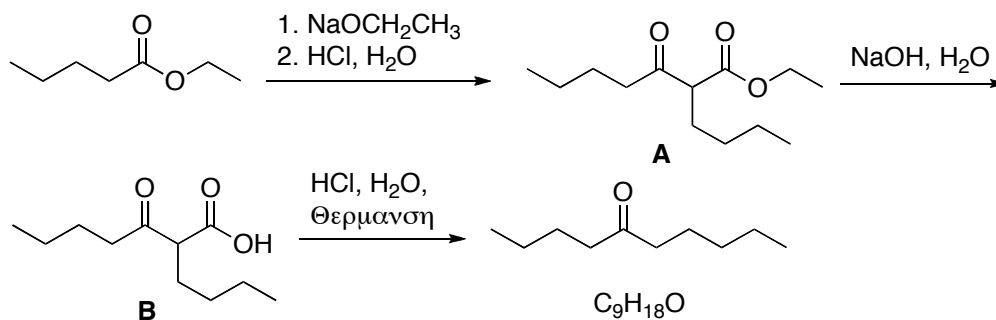
9. Όταν ένα 1:1 μίγμα προπανικού αιθυλεστέρα και βουτανικού αιθυλεστέρα κατεργάζεται με αιθοξείδιο του νατρίου, τέσσερα είναι τα δυνατά προϊόντα της συμπύκνωσης Claisen. Να ζωγραφίσετε μια δομή για κάθε ένα προϊόν.



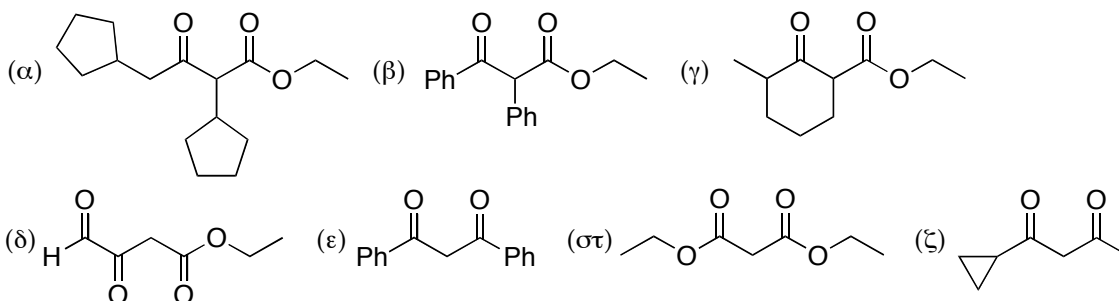
10. Η συμπύκνωση Claisen μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένα στάδιο σύνθεσης κετονών, όπως απεικονίζεται στο παρακάτω παράδειγμα



Να γραφούν οι δομές των ενώσεων A, B, και της κετόνης που δημιουργείται σε αυτή την αλληλουχία.

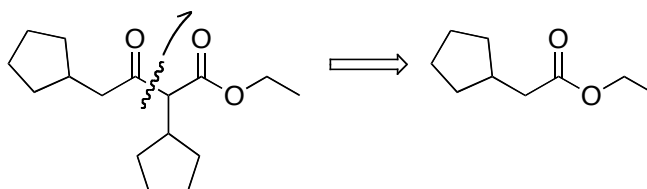


11. Να προτείνετε τη σύνθεση κάθε μιας απο τις παρακάτω β-δικαρβονυλικές ενώσεις χρησιμοποιώντας είτε Claisen είτε Dieckmann συμπυκνώσεις.

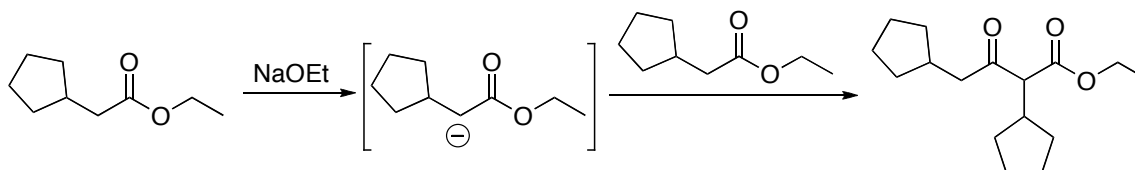


(α) Ρετροσυνθετική ανάλυση :

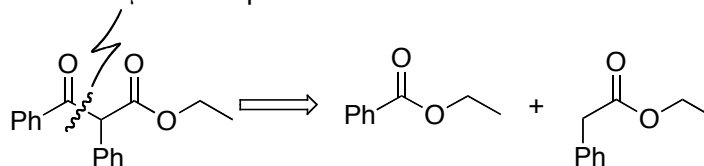
Claisen συμπύκνωση



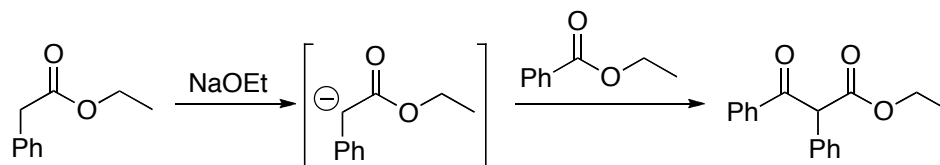
Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Claisen συμπύκνωσης.



(β) Ρετροσυνθετική ανάλυση: Claisen συμπύκνωση



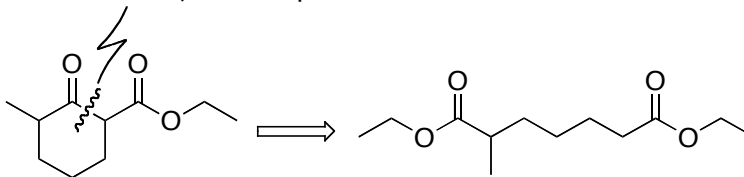
Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Claisen συμπύκνωσης.



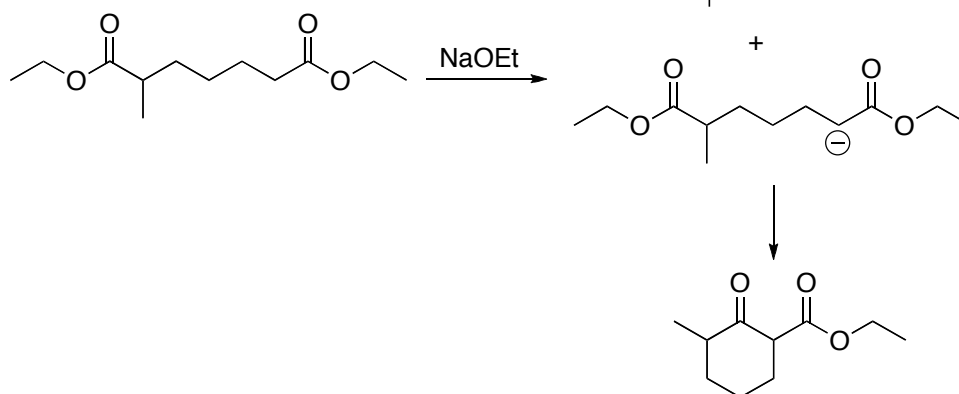
(γ) Ρετροσυνθετική  
ανάλυση:

Dieckmann συμπύκνωση

Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Dieckmann συμπύκνωσης. Το δεύτερο ενολοϊόν που σχηματίζεται, αν και είναι το θερμοδυναμικά σταθερότερο, δεν δίνει προϊόν Dieckmann συμπύκνωσης.

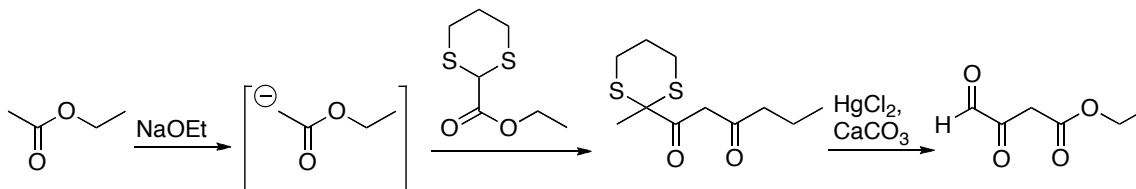
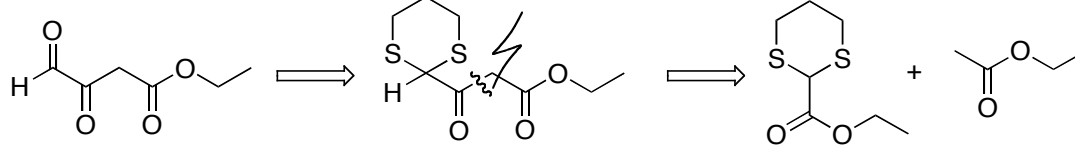


(Δεν δίνει Dieckmann συμπύκνωση)



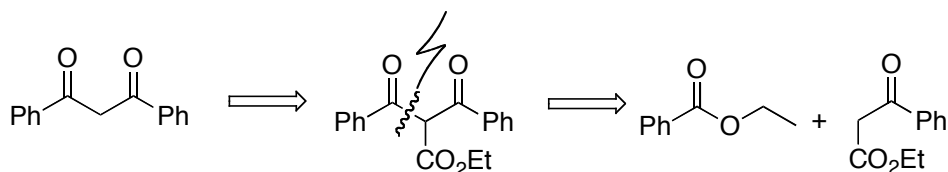
(δ) Ρετροσυνθετική ανάλυση: Στη συγκεκριμένη περίπτωση, για την αποφυγή της ανταγωνιστικής αλδολικής συμπύκνωσης με το αλδευδικό καρβονύλιο, η αλδευδική ομάδα προστατεύεται με μορφή 1,3-διθειακυκλοεξανίου.

Claisen συμπύκνωση

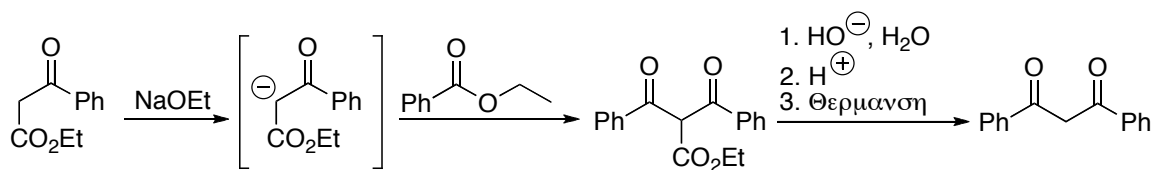


(ε) Ρετροσυνθετική ανάλυση:

Claisen συμπακνωση

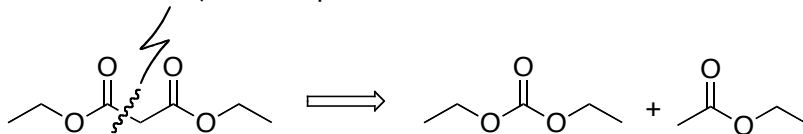


Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Claisen συμπύκνωσης.

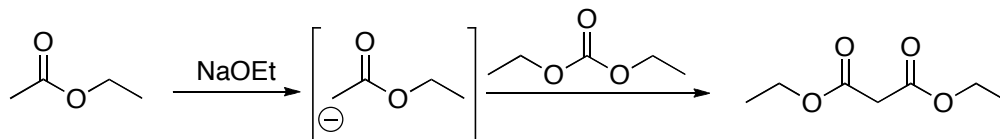


(στ) Ρετροσυνθετική ανάλυση:

Claisen συμπακνωση

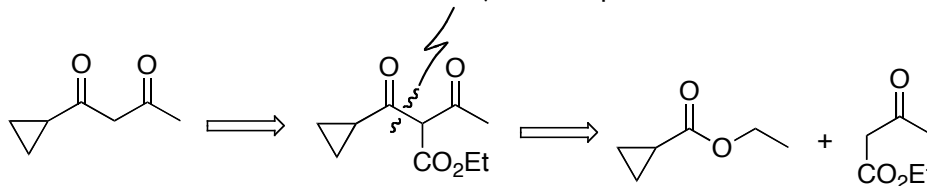


Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Claisen συμπύκνωσης.

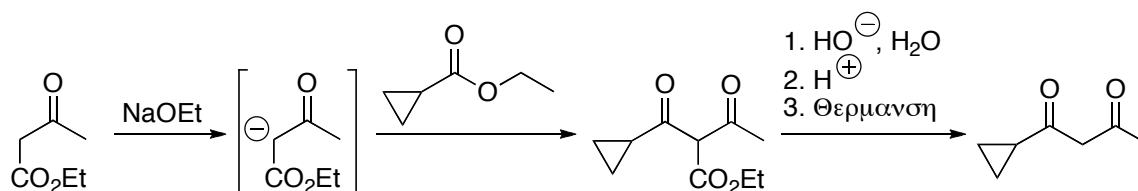


(ζ) Ρετροσυνθετική ανάλυση:

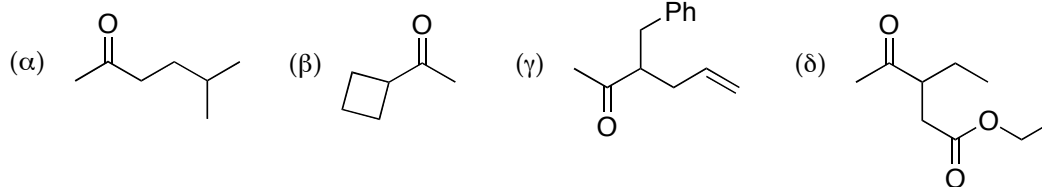
Claisen συμπακνωση



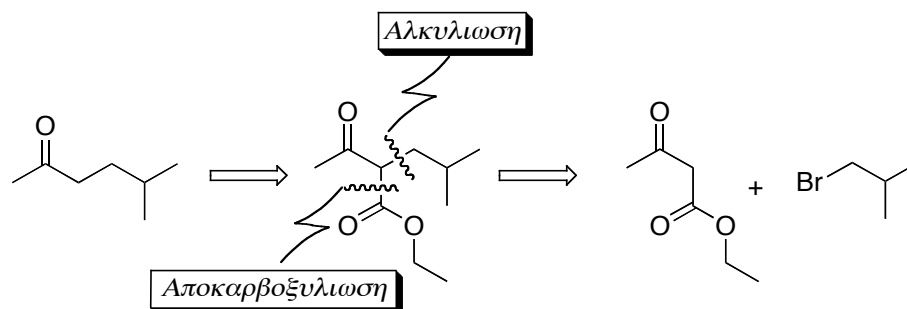
Η σύνθεση γίνεται διαμέσου Claisen συμπύκνωσης.



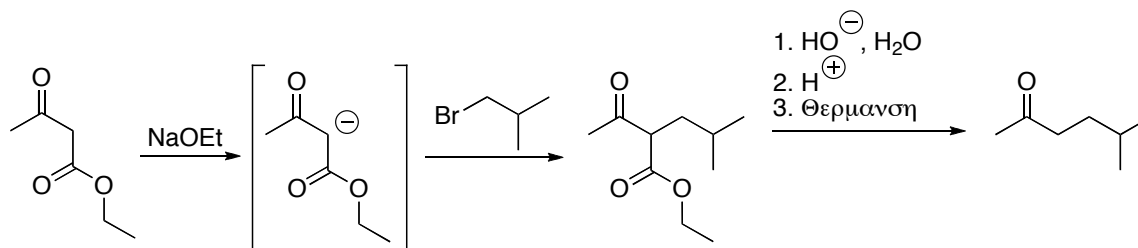
12. Να σχεδιάσετε τη σύνθεση κάθε μιας απο τις παρακάτω κετόνες κάνοντας χρήση της μεθόδου του ακετοξικού εστέρα.



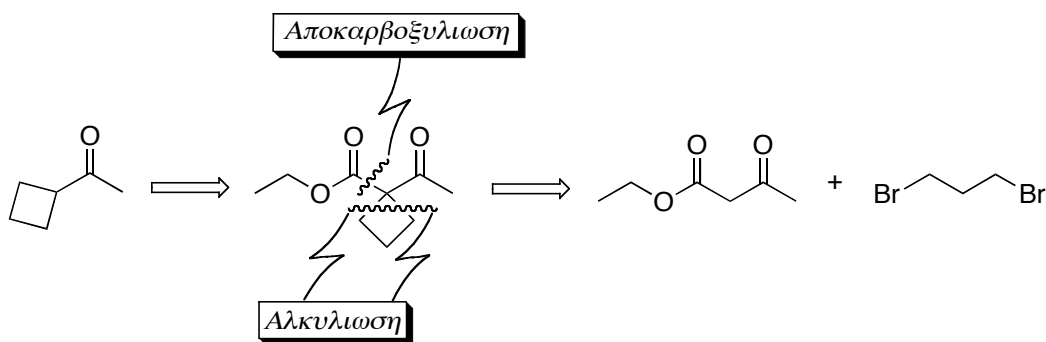
(α) Η ρετροσυνθετική ανάλυση :



Η σύνθεση ακετοξικού εστέρα οδηγεί αρχικά σε ένα β-κετο εστέρα, με χρήση της ακόλουθης σαπωνοποίησης και αποκαρβοξυλίωσης παράγεται η μεθυλο κετόνη. Έτσι στην περίπτωση της 5-μεθυλοεξαν-2-όνης, η σύνθεση ξεκινά με την αλκυλίωση (1-βρωμο-2-μεθυλοπροπάνιο) του ενολιούττος του ακετοξικού αιθυλεστέρα. Ο παραγόμενος β-κετο εστέρας μετά την σαπωνοποίηση και την αποκαρβοξυλίωση οδηγεί στην 5-μεθυλοεξαν-2-όνη.

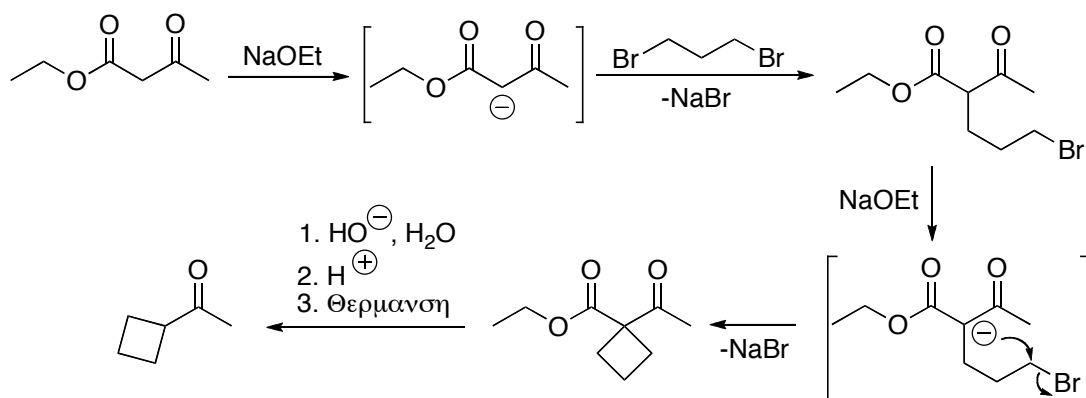


(β) Η ρετροσυνθετική ανάλυση :

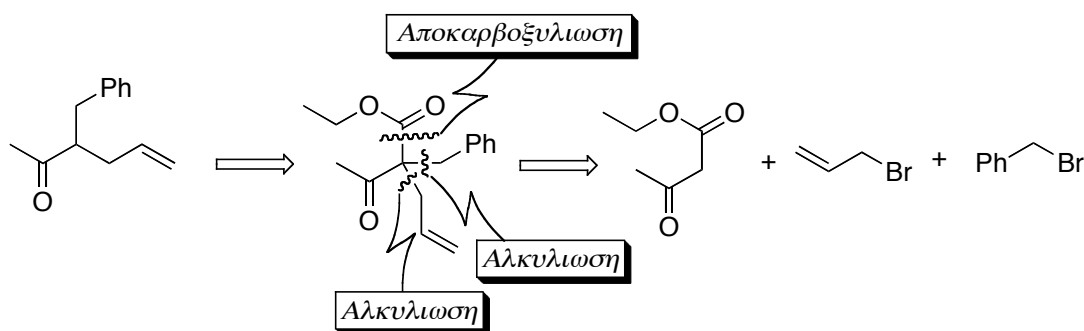


Η σύνθεση ακετοξικού εστέρα οδηγεί αρχικά σε ένα β-κετο εστέρα, με χρήση της ακόλουθης σαπωνοποίησης και αποκαρβοξυλίωσης παράγεται η μεθυλο κετόνη. Έτσι στην περίπτωση του ακετυλοκυκλοβουτανίου, η σύνθεση ξεκινά με τη διπλή διαμοριακή-ενδομοριακή αλκυλίωση (1,3-διβρωμο-προπάνιο) του ενολιούττος του ακετοξικού αιθυλεστέρα, ο παραγόμενος β-κετοεστέρας μετά τη σαπωνοποίηση και την αποκαρβοξυλίωση οδηγεί στο ακετυλοκυκλοβουτάνιο.

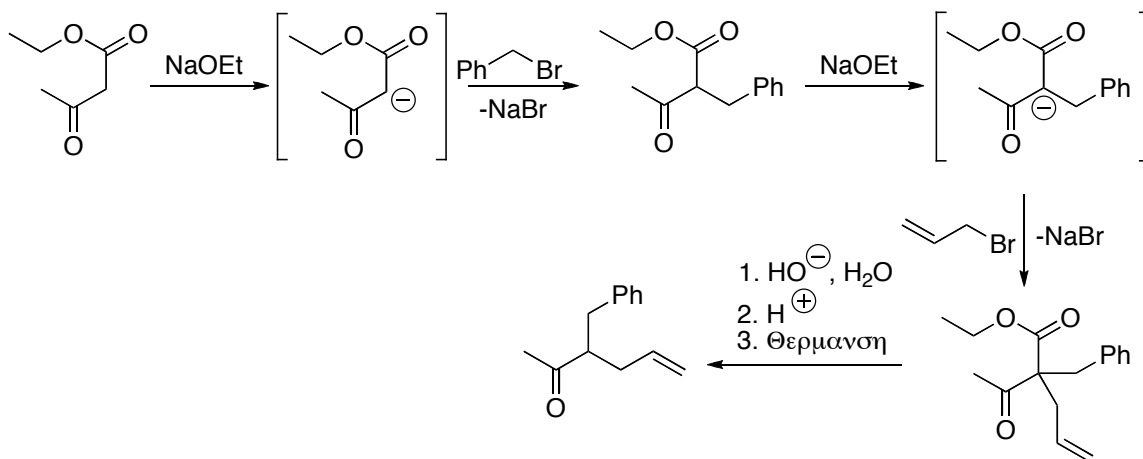




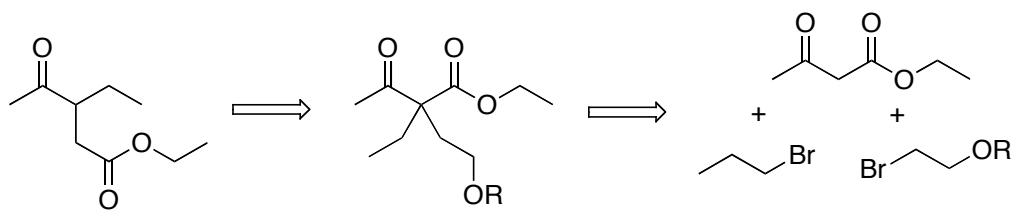
(γ) Η ρετροσυνθετική ανάλυση :



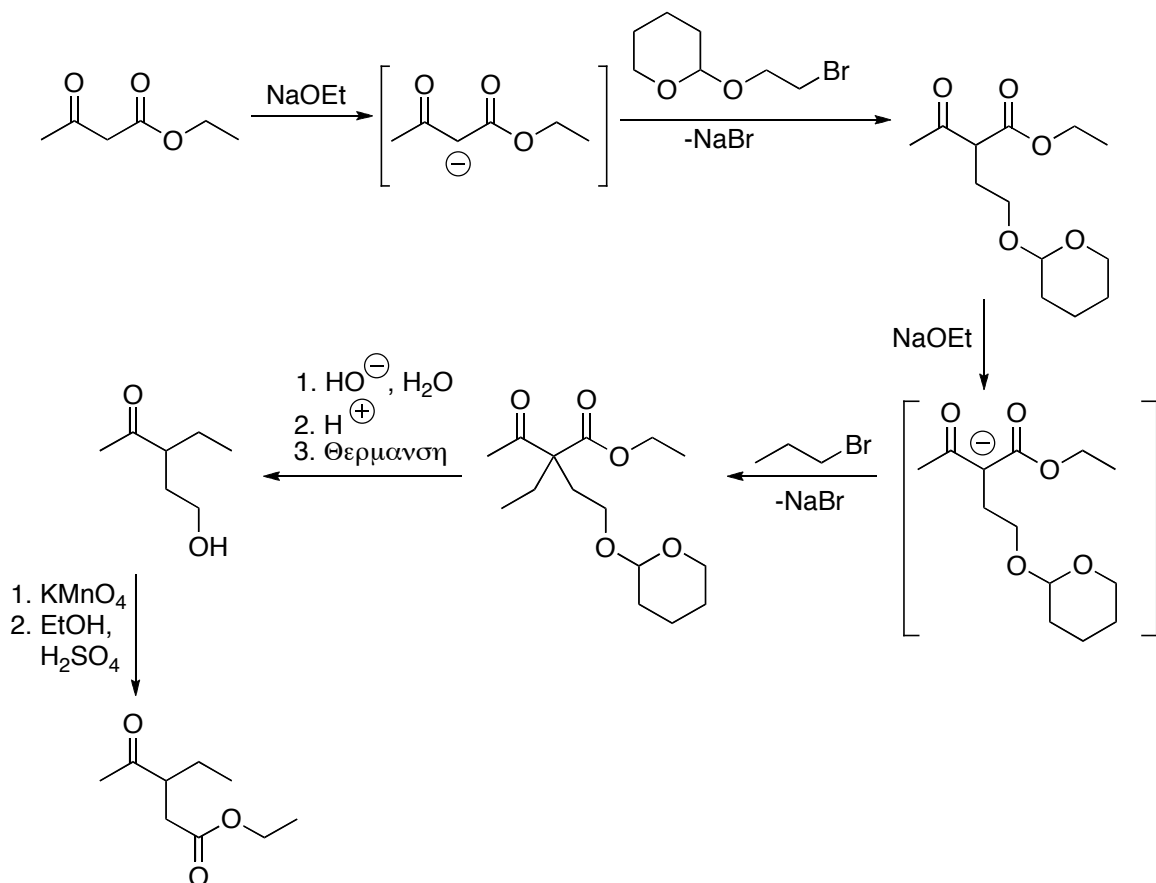
Η σύνθεση ακετοξικού εστέρα οδηγεί αρχικά σε ένα β-κετο εστέρα, με χρήση της ακόλουθης σαπωνοποίησης και αποκαρβοξυλίωσης παράγεται η μεθυλο κετόνη. Έτσι, στην περίπτωση της 3-βενζυλοεξ-5-εν-2-όνης, η σύνθεση ξεκινά με την αλκυλίωση (βενζυλοβρωμίδιο) του ενολιόντος του ακετοξικού αιθυλεστέρα, ο παραγόμενος β-κετοεστέρας αλκυλιώνεται ξανά με αλλυλοβρωμίδιο. Ο δις-αλκυλιωμένος β-κετοεστέρας, μετά απο σαπωνοποίηση και αποκαρβοξυλίωση, οδηγεί στη 3-βενζυλοεξ-5-εν-2-όνη.



(δ) Η ρετροσυνθετική ανάλυση :

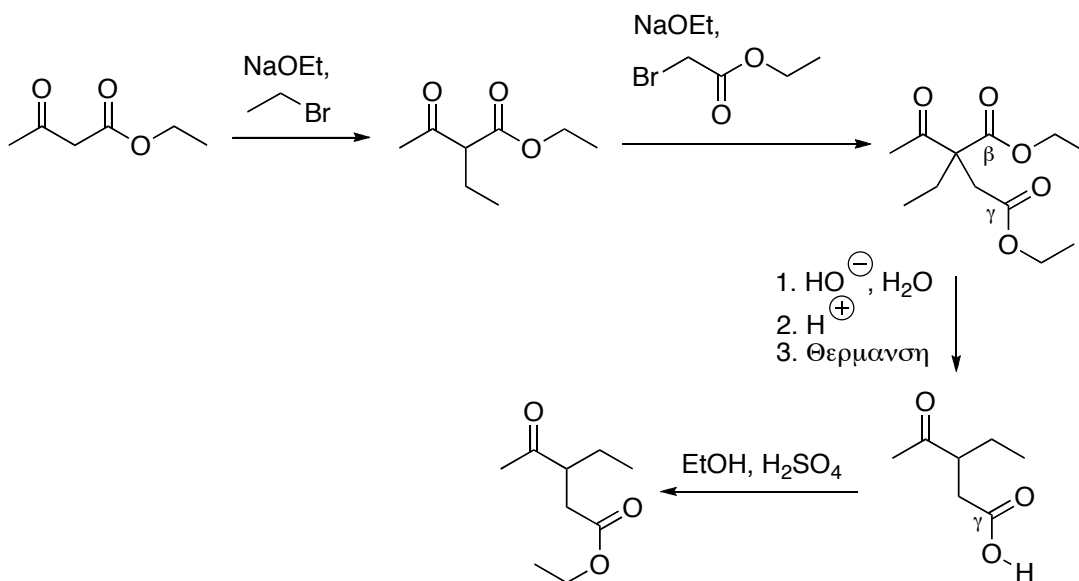


Η σύνθεση ακετοξικού εστέρα οδηγεί αρχικά σε ένα β-κετο εστέρα, με χρήση της ακόλουθης σαπωνοποίησης και αποκαρβοξυλίωσης παράγεται η μεθυλο κετόνη. Έτσι, στην περίπτωση του 3-αιθυλο-4-οξαπεντανικού αιθυλεστέρα, η σύνθεση ξεκινά με την αλκυλίωση (2-βρωμοαιθανόλη προστατευμένη ως τετραυδροπυρανικός αιθέρας) του ενολιόντος του ακετοξικού αιθυλεστέρα. Ο παραγόμενος β-κετοεστέρας αλκυλιώνεται (βρωμοαιθάνιο) ξανά. Ο δις-αλκυλιωμένος β-κετοεστέρας, σαπωνοποιείται και αποκαρβοξυλιώνεται. Στο στάδιο αυτό, απομακρύνεται η τετραυδροπυρανική ομάδα προστασίας λόγω των όξινων συνθηκών (αν και υψηλή θέρμανση μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση της πρωτοταγούς αλκοόλης). Οξείδωση της πρωτοταγούς αλκοόλης ( $\text{KMnO}_4$ ) και εστεροποίηση ( $\text{EtOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) ολοκληρώνει τη σύνθεση του 3-αιθυλο-4-οξαπεντανικού αιθυλεστέρα.

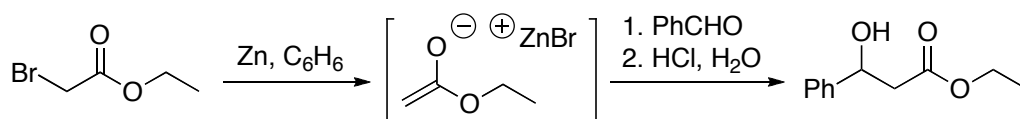


Εναλλακτικά, το ενολιόν του ακετοξικού αιθυλεστέρα αλκυλιώνεται (βρωμοαιθάνιο), ο αλκυλιωμένος β-κετοεστέρας υποβάλλεται ξανά σε αλκυλίωση με βρωμοξικό αιθυλεστέρα. Η αλληλουχία των αλκυλίωσεων πρέπει να γίνει με αυτό τον τρόπο; αν η αλκυλίωση με τον βρωμοξικό αιθυλεστέρα λάμβανε χώρα πρώτη, τότε η αλκυλίωση θα έπρεπε να ανταγωνιστεί την Claisen συμπύκνωση με το εστερικό καρβονύλιο. Ο δις-αλκυλιωμένος β-κετοεστέρας σαπωνοποιείται και αποκαρβοξυλιώνεται. Υπάρχουν δύο εστερικές ομάδες «β», «γ». Αν και οι δύο σαπωνοποιούνται, μόνο η «β» αποκαρβοξυλιώνεται αφού είναι σε β-

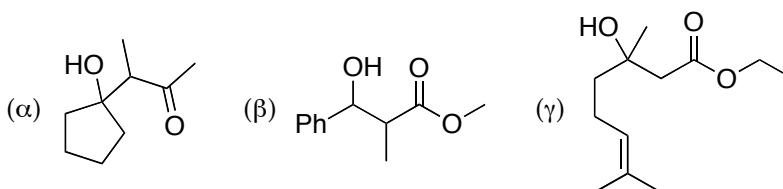
θέση ως προς το κετονικό καρβονύλιο. Εστεροποίηση του εναπομείναντος καρβοξυλίου ολοκληρώνει τη σύνθεση του 3-αιθυλο-4-οξαπεντακοϊκού αιθυλεστέρα.



13. Στα 1887, ο Ρώσος χημικός Sergei Reformatsky του Πανεπιστημίου του Κιέβου ανακάλυψε ότι η κατεργασία ενός  $\alpha$ -αλογονοεστέρα με μεταλλικό ψευδάργυρο παρουσία μιας αλδεύδης ή κετόνης ακολουθούμενη από υδρόλυση σε υδατικό οξύ οδηγεί στη δημιουργία ενός  $\beta$ -υδροξυεστέρα. Η αντίδραση είναι παρόμοια με την αντίδραση Grignard στο ότι το κλειδί-ενδιάμεσο είναι μια οργανομεταλλική ένωση, στη περίπτωση αυτή είναι ένα άλας ψευδαργύρου ενός εστερικού ενολιόντος. Αλλά, τα αντιδραστήρια Grignard είναι τόσο δραστικά που αντιδρούν με το δημιουργούμενο εστέρα.



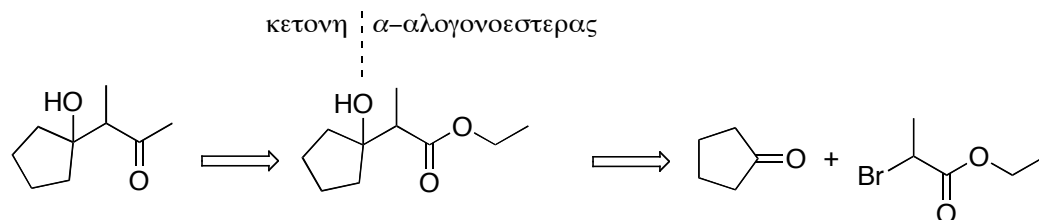
Να δείξετε πως η αντίδραση Reformatsky μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση των παρακάτω ενώσεων από μια αλδεύδη ή κετόνη και ένα  $\alpha$ -αλογονοεστέρα.



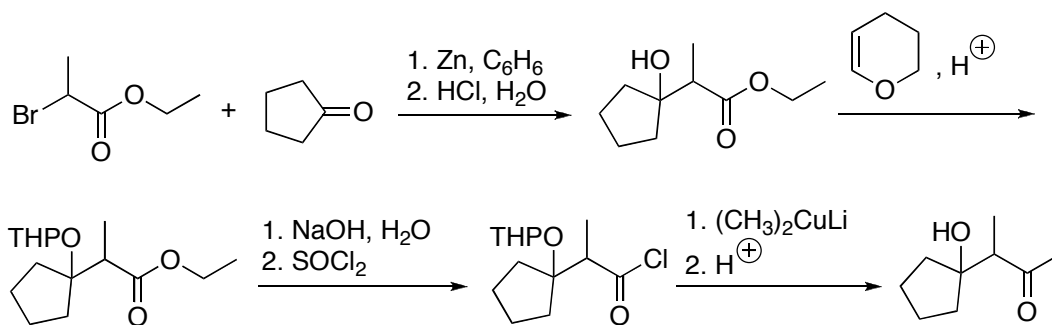
Εξετάζοντας το προϊόν ( $\beta$ -υδροξυεστέρα) μιας αντίδρασης Reformatsky διαπιστώνεται ότι το τμήμα του μορίου που βρίσκεται στα αριστερά του υδροξυλίου προέρχεται από την καρβονυλική ένωση (δευτεροταγής αλκοόλη από αλδεύδη, τριτοταγής αλκοόλη από

κετόνη) ενώ το δεξιό τμήμα που περιλαμβάνει το εστερικό καρβονύλιο από τον  $\alpha$ -αλογονοεστέρα. Συνεπώς

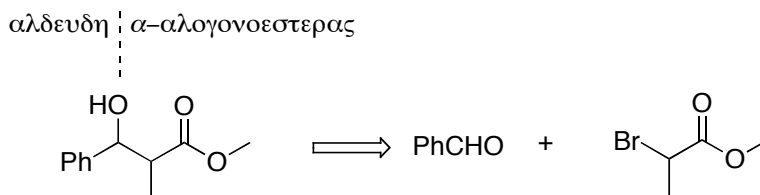
- (α) Η 3-(1-υδροξυκυκλοπεντυλο)βουταν-2-όνη μπορεί να προέλθει από τον 2-(1-υδροξυκυκλοπεντυλο)προπανικό αιθυλεστέρα που με τη σειρά του θα δημιουργηθεί από την αντίδραση Reformatsky του 2-βρωμοπροπανικού αιθυλεστέρα με την κυκλοπεντανόνη παρουσία Zn.



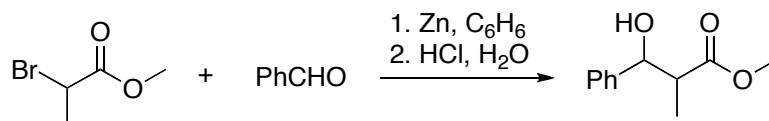
Έτσι η αντίδραση του 2-βρωμοπροπανικού αιθυλεστέρα με κυκλοπεντανόνη παρουσία Zn οδηγεί στον 2-(1-υδροξυκυκλοπεντυλο)προπανικό αιθυλεστέρα. Προστασία του τριτοταγούς υδροξυλίου, μετατροπή της εστερικής ομάδας σε χλωρίδιο οξέος, αντίδραση με αντιδραστήριο οργανοχαλκού, και αποπροστασία του τριτοταγούς υδροξυλίου ολοκληρώνει τη σύνθεση.



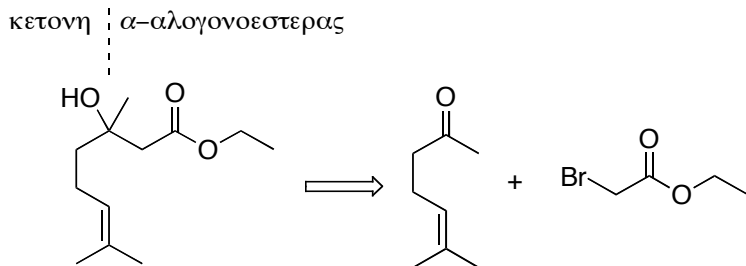
- (β) Ο 3-υδροξυ-2-μεθυλο-3-φαινυλοπροπανικός μεθυλεστέρας μπορεί να προέλθει



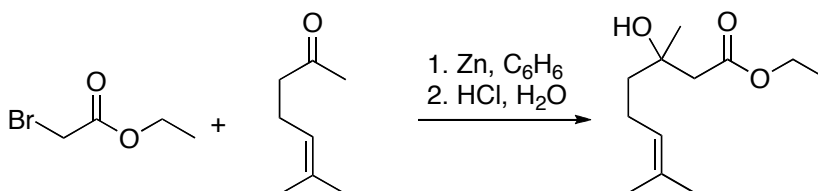
από την αντίδραση Reformatsky μεταξύ 2-βρωμοπροπανικού μεθυλεστέρα και βενζαλδεύδης παρουσία Zn.



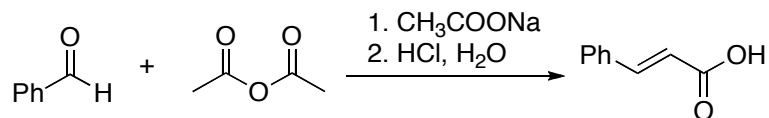
- (γ) Ο 3-υδροξυ-3,7-διμεθυλοοκτ-6-ενοικός αιθυλεστέρας μπορεί να προέλθει από την



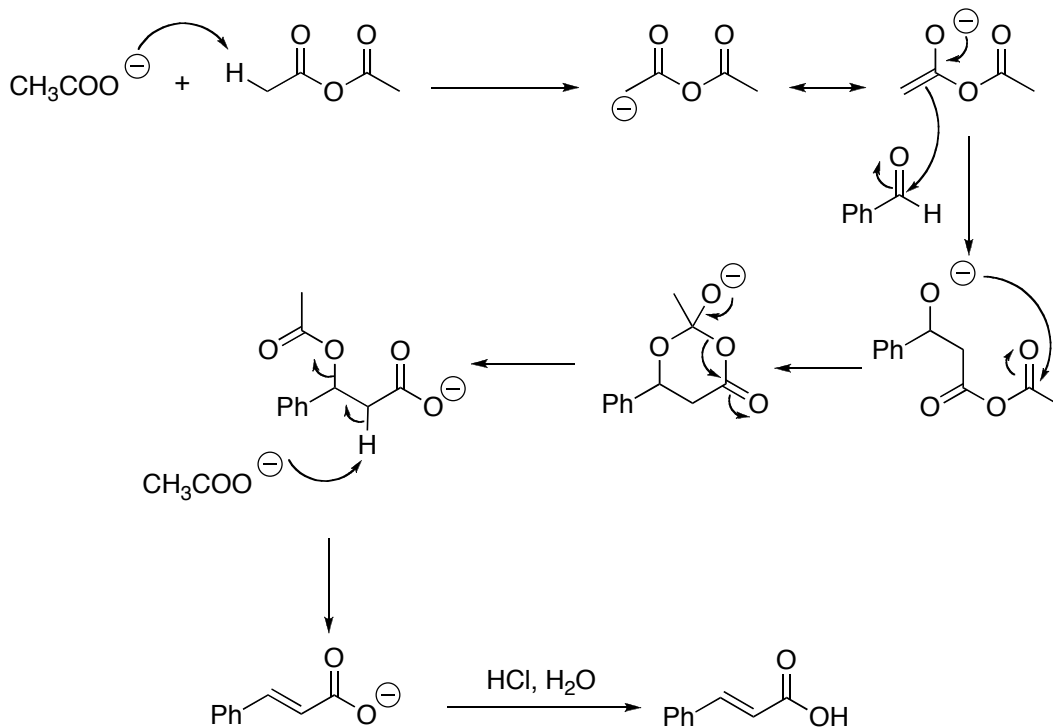
αντίδραση Reformatsky μεταξύ του βρωμοξικού αιθυλεστέρα και της 6-μεθυλοεπτ-5-εν-2-όνη παρουσία Zn.



14. Να προτείνετε ένα λογικό μηχανισμό για τη συμπύκνωση μια αρωματικής αλδεύδης με ένα ανυδρίτη οξέος (συμπύκνωση Perkin).

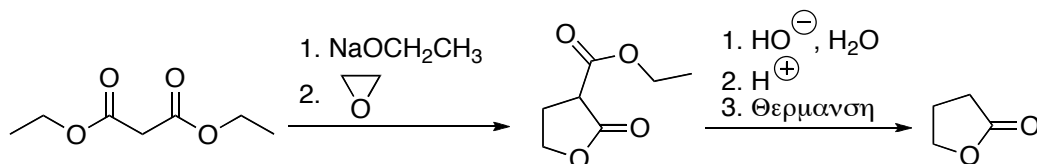


Η αντίδραση Perkin είναι η συμπύκνωση αρωματικών αλδευδών με ανυδρίτες οξέων. Η βάση που χρησιμοποιείται είναι σχεδόν πάντοτε το άλας του οξέος που σχετίζεται με τον

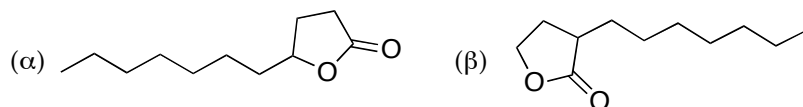


ανυδρίτη. Αν και άλατα Na και K χρησιμοποιούνται ευρύτατα, έχει βρεθεί ότι άλατα Cs δίνουν υψηλότερες αποδόσεις και μικρότερους χρόνους αντίδρασης. Η αντίδραση δεν εφαρμόζεται σε αλειφατικές αλδεύδες.

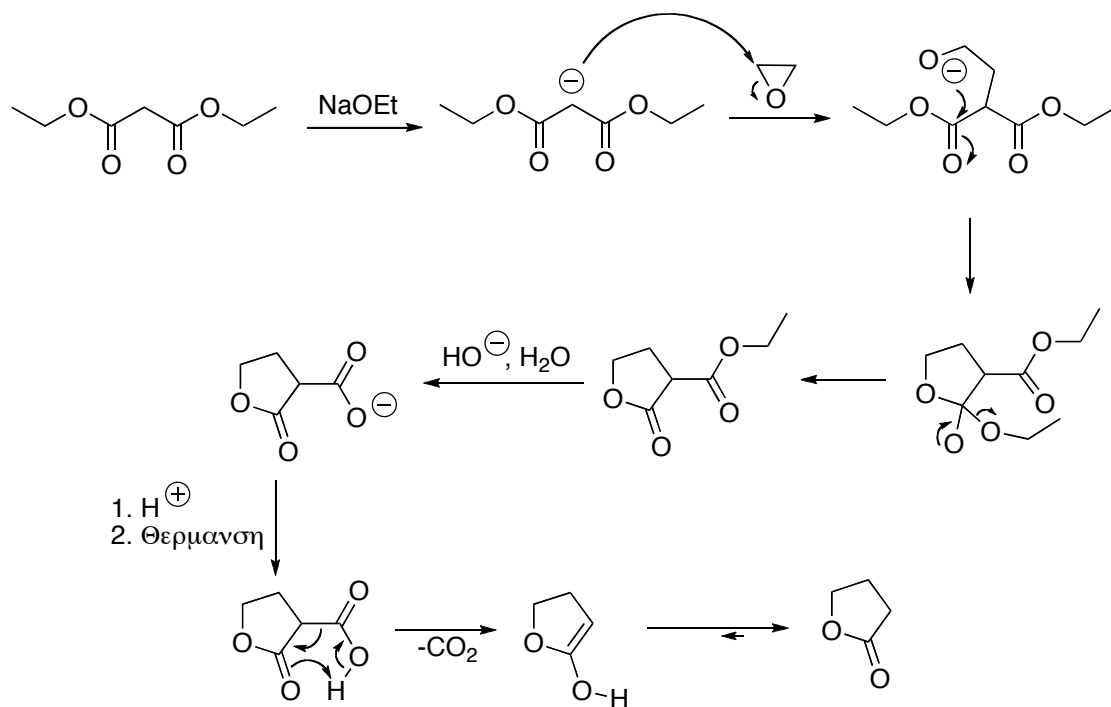
15. Η 4-βουτανολακτόνη (γ-βουτυρολακτόνη) μπορεί να συντεθεί σύμφωνα με την αλληλουχία αντιδράσεων που απεικονίζεται παρακάτω.



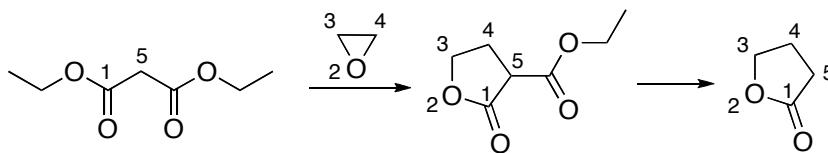
- (α) Να προταθεί ένας λογικός μηχανισμός για τη δημιουργία της 2-αιθοξυκαρβονυλο-4-βουτανολακτόνης και της 4-βουτανολακτόνης (γ-βουτυρολακτόνη).
- (β) Να δείξετε πως αυτή η αλληλουχία αντιδράσεων δημιουργίας της 4-βουτανολακτόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση των λακτονών (α) και (β), η κάθε μια από τις οποίες έχει την οσμή ροδακίνου και χρησιμοποιούνται στην αρωματοποίηση. Ως πηγές των ατόμων άνθρακα θα χρησιμοποιήσετε μαλονικό διαιθυλεστέρα, οξακυκλοπροπάνιο, 1-βρωμοεπτάνιο και 1-εννεάνιο.



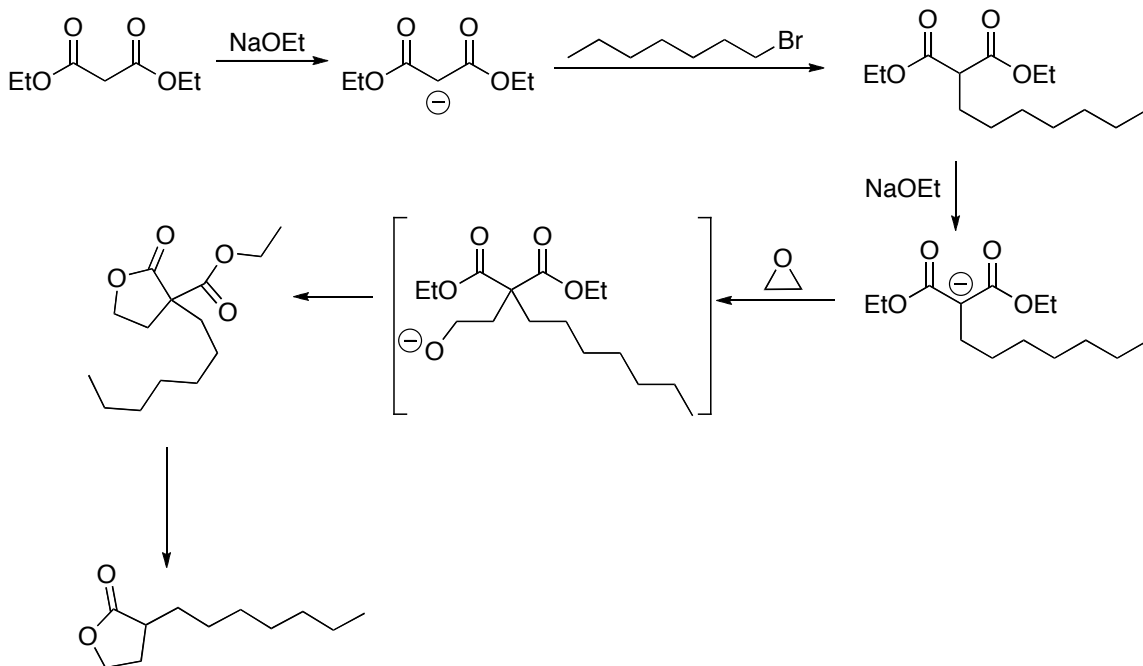
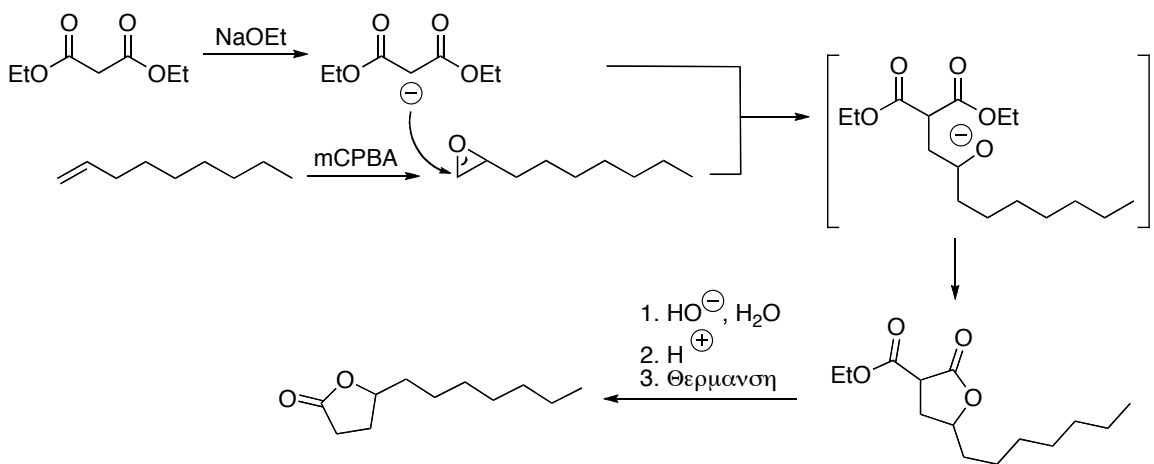
(α)



(β) Σύμφωνα με τον μηχανισμό του τμήματος (α) τα άτομα του δακτυλίου της 4-βουτανολακτόνης προέρχονται τρία (το 2, 3, 4) από το οξιράνιο, και δύο (το 1, 5) από το μαλονικό εστέρα. Συνεπώς, για τη λακτόνη (α)

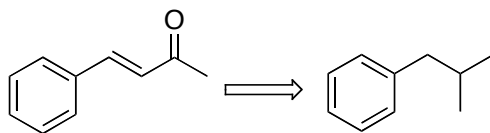


η επτυλο ομάδα που βρίσκεται στη 3-θέση θα πρέπει να προέλθει από το εποξειδίο ενώ στη λακτόνη (β) η επτυλο ομάδα που βρίσκεται στη 5-θέση θα προέλθει από τον μαλονικό εστέρα. Υπενθυμίζεται ότι το εποξειδίο που χρησιμοποιείται στη σύνθεση της λακτόνης (α) είναι ασύμμετρα υποκατεστημένο, και η  $S_N2$ -πυρηνόφιλη διάνοιξη λαμβάνει χώρα με την προσβολή του πυρηνόφιλου στη λιγότερο παρεμποδισμένη πλευρά του εποξειδίου.



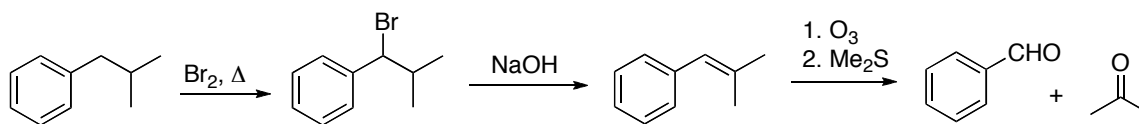
16. Να δείξετε πως θα μετατρέψετε τη 2-μεθυλοπροπυλοβενζόλιο σε 4-φαινυλο-3-βουτεν-2-όνη χρησιμοποιώντας το 2-μεθυλοπροπυλοβενζόλιο ως πηγή όλων των ατόμων άνθρακα του μορίου-στόχος.

Στην άσκηση ζητείται η σύνθεση της 4-φαινυλο-3-βουτεν-2-όνης χρησιμοποιώντας το 2-μεθυλοπροπυλοβενζόλιο ως πηγή όλων των ατόμων άνθρακα. Συγκρίνοντας τα αλειφατικά

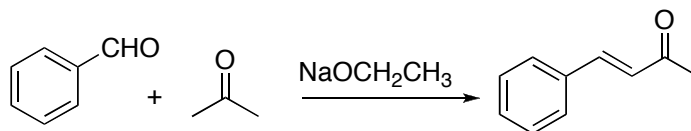


τμήματα της αρχικής ένωσης και του τελικού προϊόντος εύκολα διαπιστώνεται ότι στο τελικό προϊόν τα άτομα άνθρακα είναι σε ευθεία διάταξη, ενώ στην αρχική ένωση υπάρχει διακλάδωση της αλειφατικής αλυσίδας. Αυτό υποδηλώνει ότι θα πρέπει να γίνει σχάση της ανθρακικής αλυσίδας και επανασύνδεση από κάποιο άλλο άτομο. Ο ευκολότερος τρόπος για να γίνει αυτό είναι η οζονόλυση ενός διπλού δεσμού και η δημιουργία δύο καρβονυλικών ενώσεων. Ένα άλλο σημείο ιδιαίτερης μνείας είναι ότι η αρχική ένωση διαθέτει βενζυλικά πρωτόνια, άρα μια βενζυλική αλογόνωση πραγματοποιείται σχετικά εύκολα. Το μόριο-στόχος είναι μια α,β-ακόρεστη κετόνη, άρα μια αλδολική συμπύκνωση είναι εφικτή για τη δημιουργία της.

Συνεπώς, βενζυλική αλογόνωση με βρώμιο του 2-μεθυλοπροπυλοβενζολίου οδηγεί στο (1-βρωμο-2-μεθυλοπροπυλο)βενζόλιο, αφυδραλογόνωση του οποίου δίνει το (2-μεθυλοπροπ-1-ενυλο)βενζόλιο, και η ακόλουθη οζονόλυση οδηγεί σε μίγμα βενζαλδεύδης και ακετόνης που διαχωρίζεται εύκολα με απόσταξη (b.p. ακετόνης 56 °C, b.p. βενζαλδεύδης 178 °C).



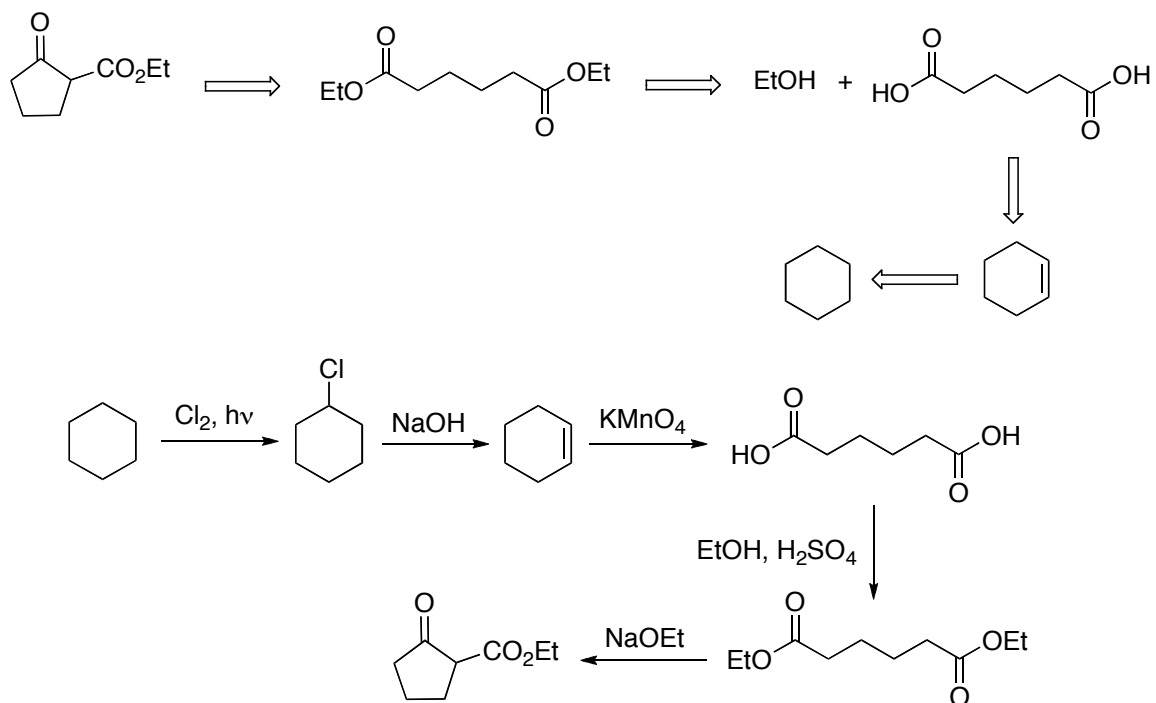
Η δημιουργία του ενολοιόντος της ακετόνης, και η προσθήκη του στη βενζαλδεύδη (αλδολική αντίδραση) οδηγεί μετά την αφυδάτωση στη 4-φαινυλο-3-βουτ-2-όνη.



17. Χρησιμοποιώντας κυκλοεξάνιο και αιθανόλη ως τις μοναδικές πηγές των ατόμων άνθρακα, να συνθέσετε τον 2-οξακυκλοπεντανοκαρβοξυλικό αιθυλεστέρα.

Ο 2-οξακυκλοπεντανοκαρβοξυλικός αιθυλεστέρας μπορεί να προέλθει από τη Dieckmann συμπύκνωση του εξανοδιοικού διαιθυλεστέρα, που θα δημιουργηθεί από την εστεροποίηση με αιθανόλη του εξανοδιοικού οξέος. Το εξανοδιοικό οξύ είναι το προϊόν οξείδωσης με  $\text{KMnO}_4$  του κυκλοεξενίου, που θα προέλθει από το κυκλοεξάνιο με την αλληλουχία αλογόνωση-αφυδραλογόνωση.





18. Χρησιμοποιώντας κυκλοεξάνιο και αιθανόλη ως τις μοναδικές πηγές των ατόμων άνθρακα, να συνθέσετε τη 2-ακετυλοκυκλοεξανόνη.

Η 2-ακετυλοκυκλοεξανόνη μπορεί να προέλθει από την προσθήκη του ενολιόντος της κυκλοεξανόνης στον οξικό αιθυλεστέρα.

