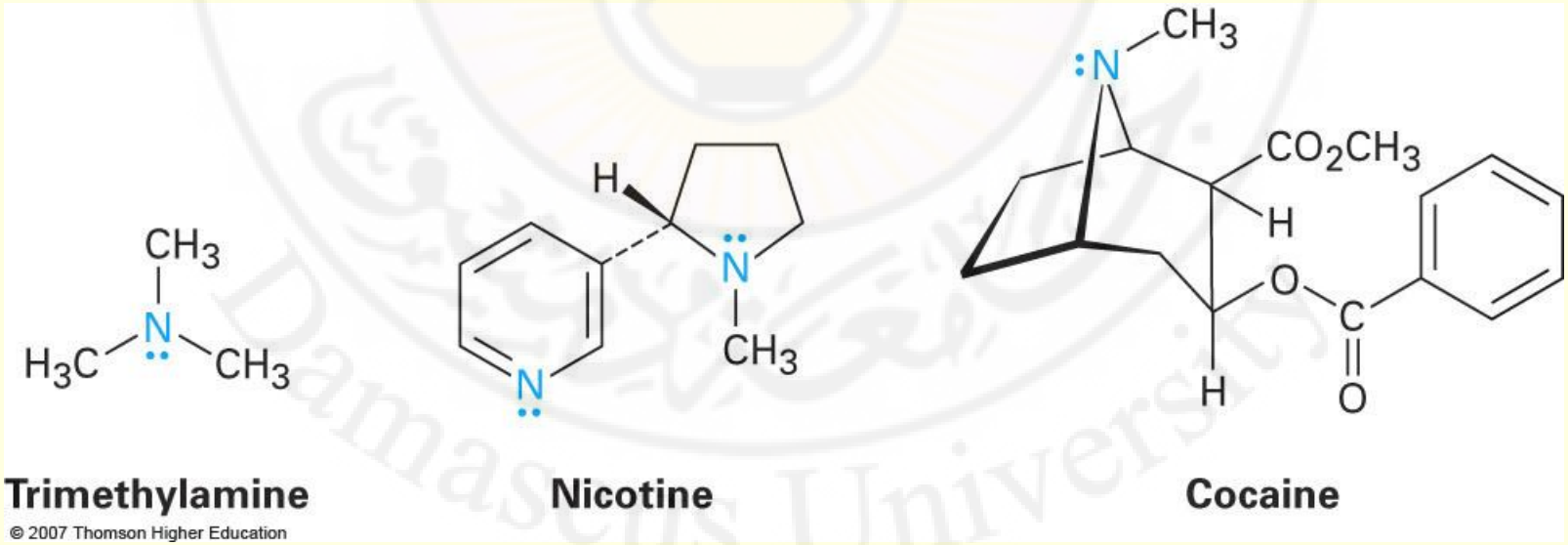
Amines
الامينات

جامعة دمشق
كلية الصيدلة – السنة الثانية
الكيمياء العضوية – الفصل الثاني
د.اياد اللوص

الامينات – مركبات النتروجين العضوية

- الامينات هي عبارة عن مشتقات عضوية للنشادر NH_3
- تتكون الامينات من ذرة ازوت ذات مزدوج الكتروني حر مما يضفي على هذه المركبات صفات قلوية (اساسية) وصفات نيكليوفيلية (محبة للنواة) في الوقت نفسه.
- تتواجد الامينات بشكل واسع في الطبيعة (في المملكة النباتية و الحيوانية)

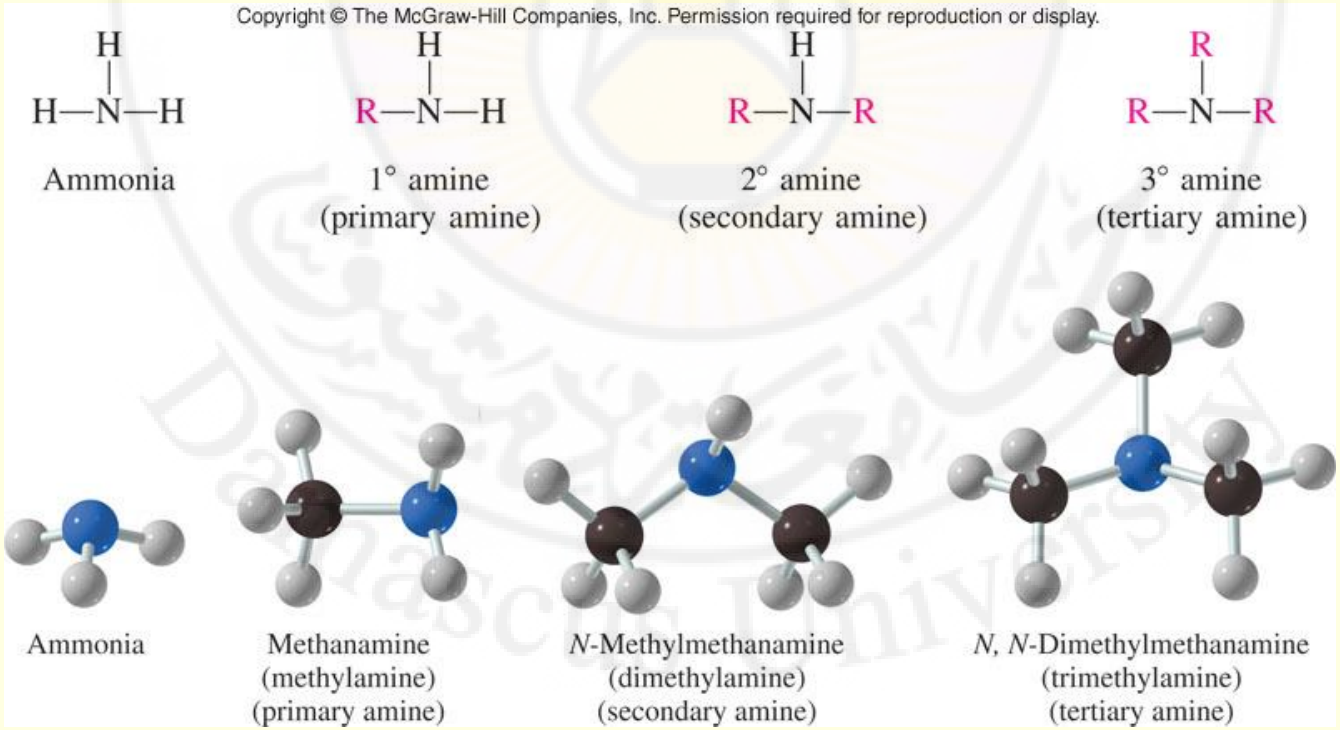


تصنيف الامينات

- تصنف الامينات في ثلاث فئات وذلك تبعا لعدد المتبادلات العضوية الموجودة على ذرة الازوت :

1. *امينات اولية* RNH_2 مثال: ميتيل امين
2. *امينات ثانوية* R_2NH مثال: ثنائي ميتيل امين
3. *امينات ثالثية* R_3N مثال: ثلاثي ميتيل امين

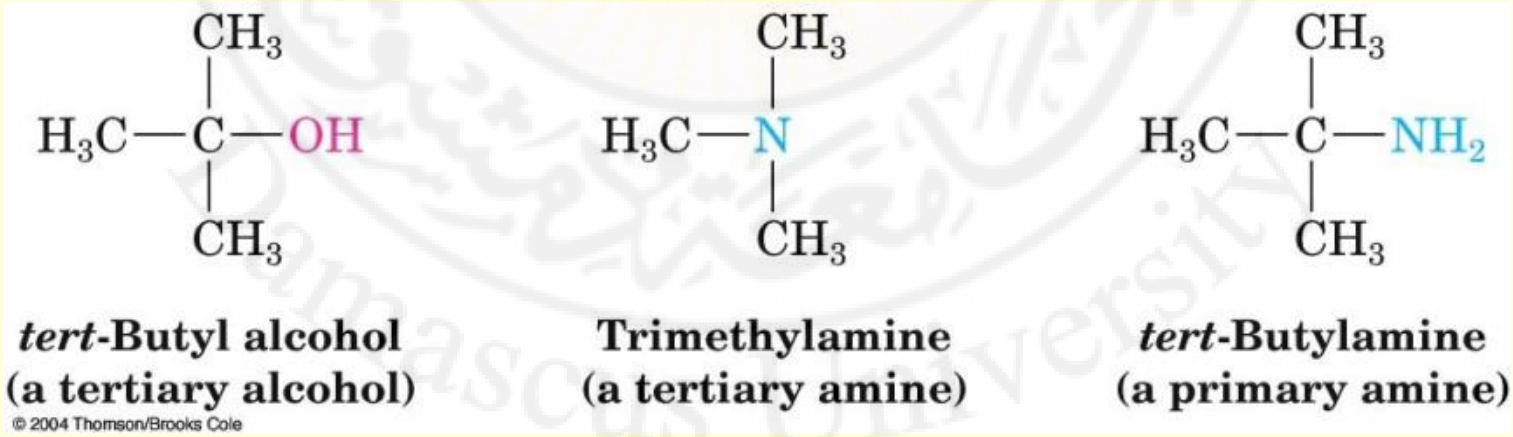
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



■ ان استخدام مصطلح اولي , ثانوي , ثالثي بالنسبة للامينات يختلف عن ذلك المستخدم في حالة الاغوال والهالوجينات :

في حالة الاغوال يمثل درجة استبدال ذرة الكربون الحاملة للوظيفة الغولية

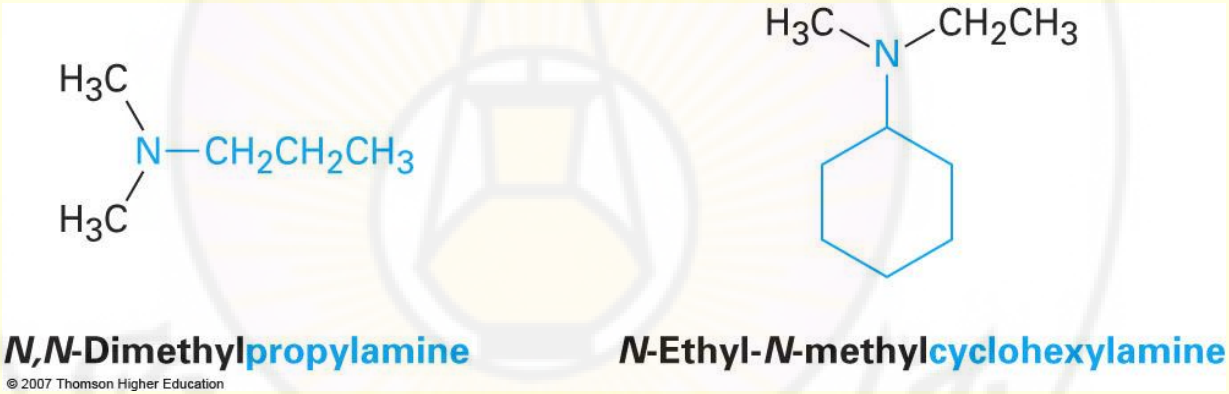
في حالة الامين يمثل درجة استبدال ذرة الازوت



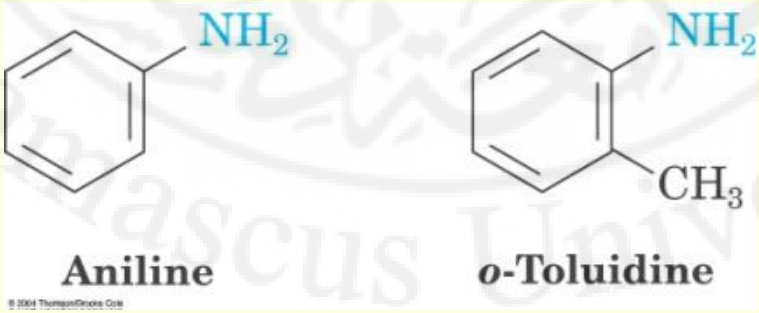
الامينات الالكيلية و الامينات العطرية

كما يمكن ان تصنف الامينات الى :

- *امينات الكيلية* وذلك عندما يتم الاستبدال على الامينات بمجموعات الكيلية

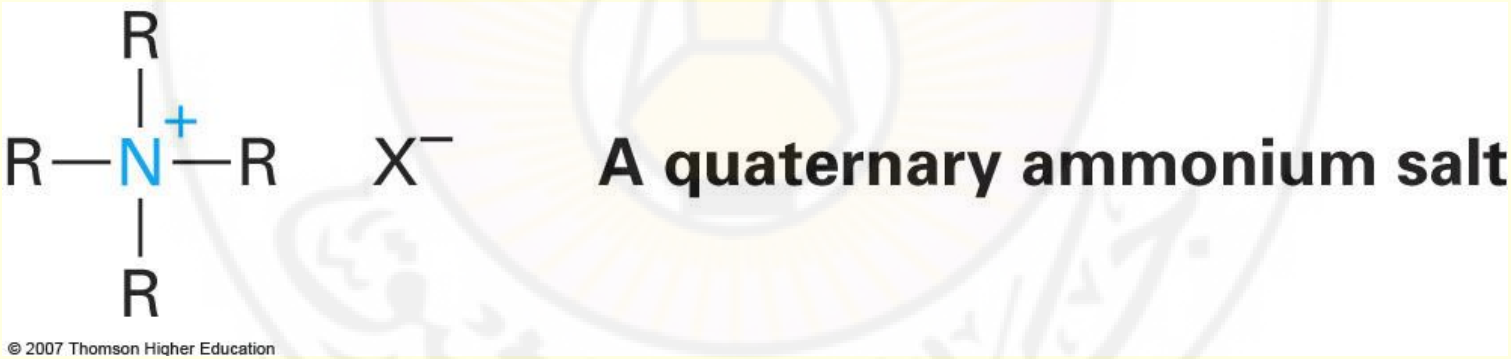


- *امينات عطرية* وذلك عندما يتم الاستبدال على الامينات بمجموعات عطرية



أملاح الامونيوم الرباعية

■ ان المركبات العضوية الحاوية على اربع متبادلات محمولة على ذرة الازوت تدعى أملاح الامونيوم الرباعية و هي مركبات ايضا شائعة تكون فيها ذرة الازوت مشحونة ايجابيا

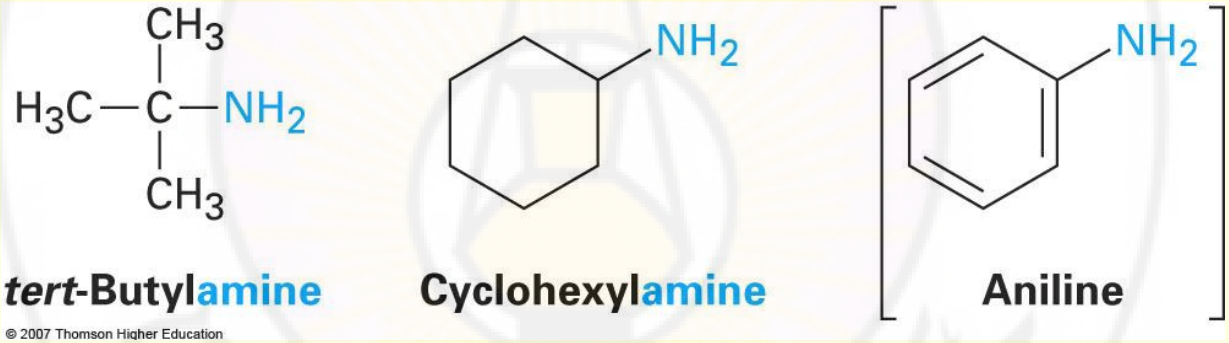


© 2007 Thomson Higher Education

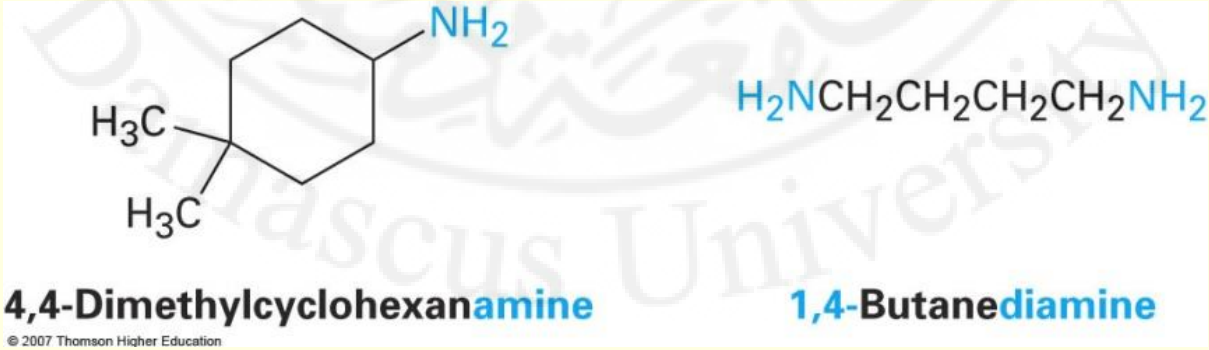
تسمية ال IUPAC – الامينات البسيطة

- الامينات الاولية يمكن تسميتها حسب ال IUPAC وفق احدى الطرق التالية :

1) بإضافة اللاحقة امين الى اسم المتبادل

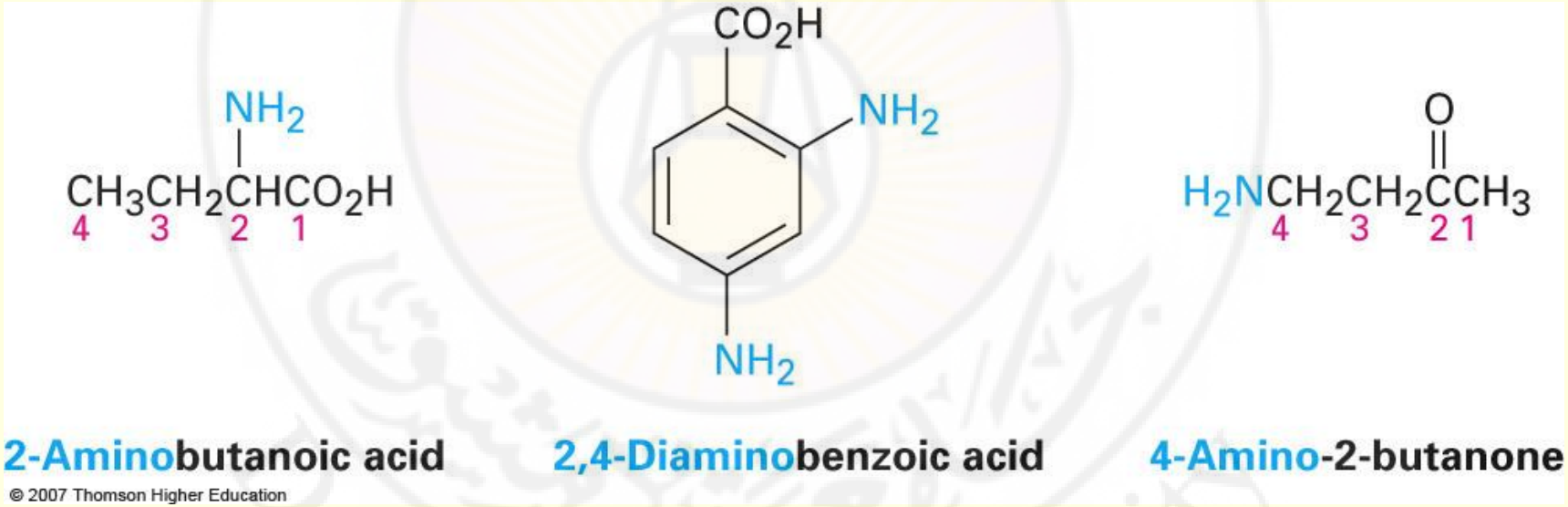


2) بإضافة اللاحقة امين الى اسم الفحم الهيدروجيني الموافق.



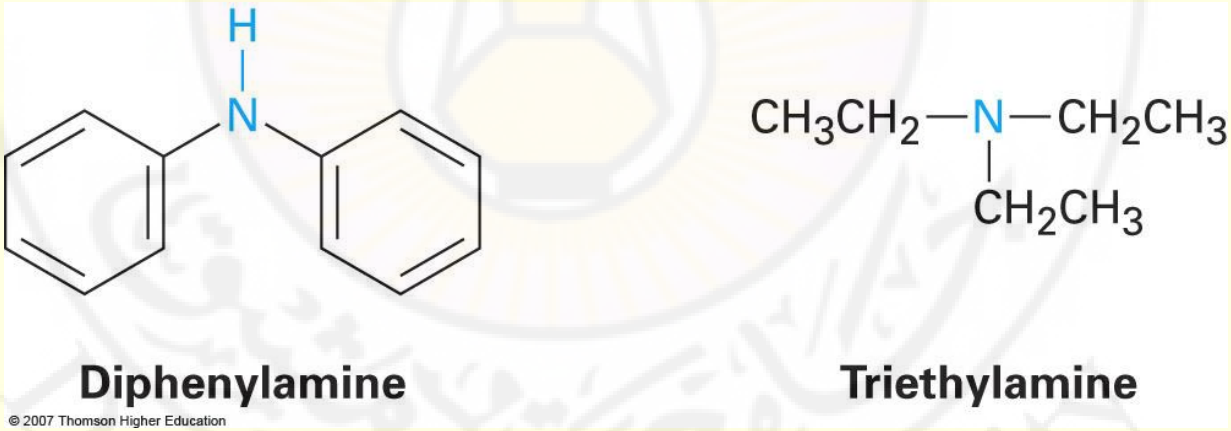
امينات ذات اكثر من مجموعة وظيفية

- بالنسبة للأمينات التي تمتلك مجموعات وظيفية ذات اولوية فان المجموعة NH_2 يشار اليها في هذه الحالة بالبادئة امينو.



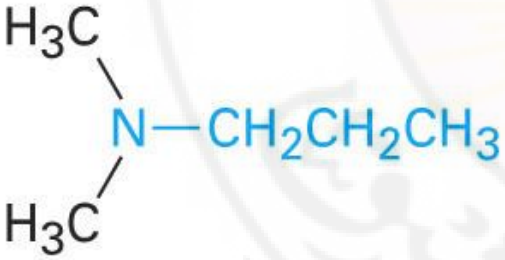
الامينات الثانوية والثالثية المتناظرة

- الامينات الثانوية والثالثية المتناظرة يمكن تسميتها باضافة السابقة ثنائي *di* او ثلاثي *tri* الى اسم مجموعة الالكيل.

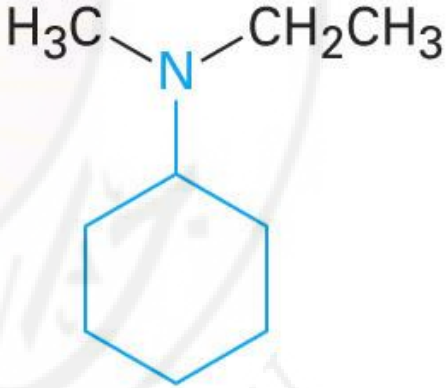


الامينات الثانوية والثالثية غير المتناظرة

- تتم تسميتها كمشتقات *N* - متبادل لامين اولي RNH_2.
- بذكر اسم المتبادلات بالترتيب الابجدي ومن ثم الاشارة الى الامين بإضافة اللاحقة امين



***N,N*-Dimethylpropylamine**

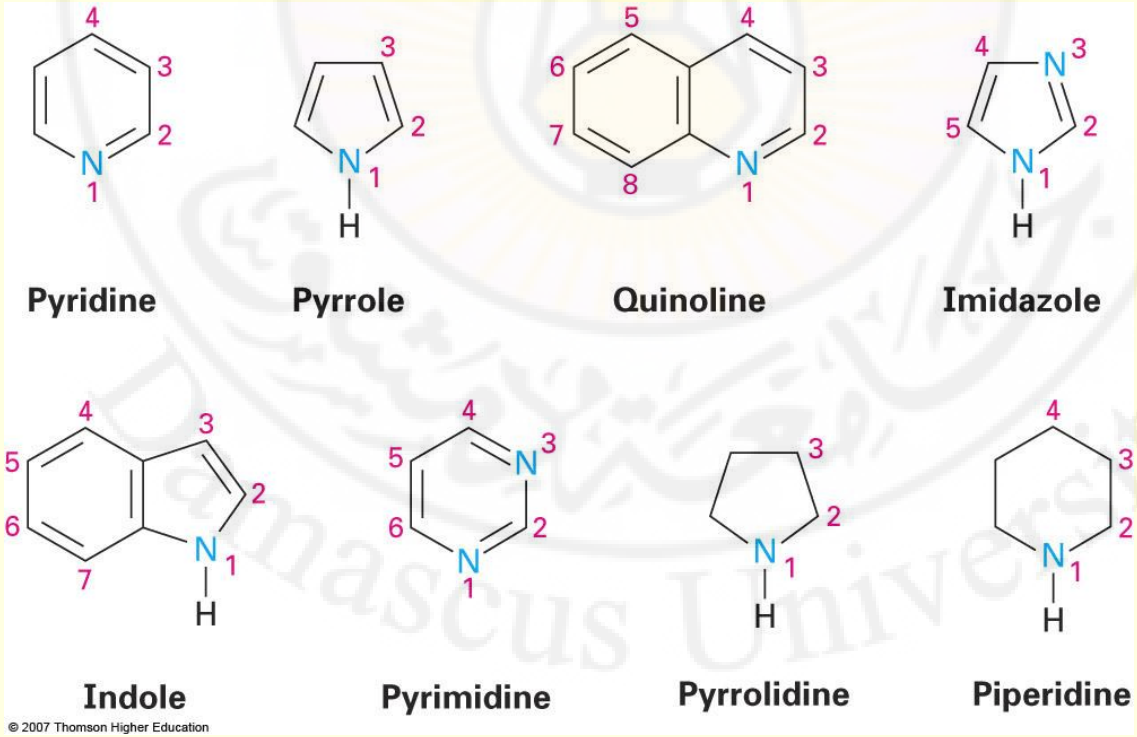


***N*-Ethyl-*N*-methylcyclohexylamine**

© 2007 Thomson Higher Education

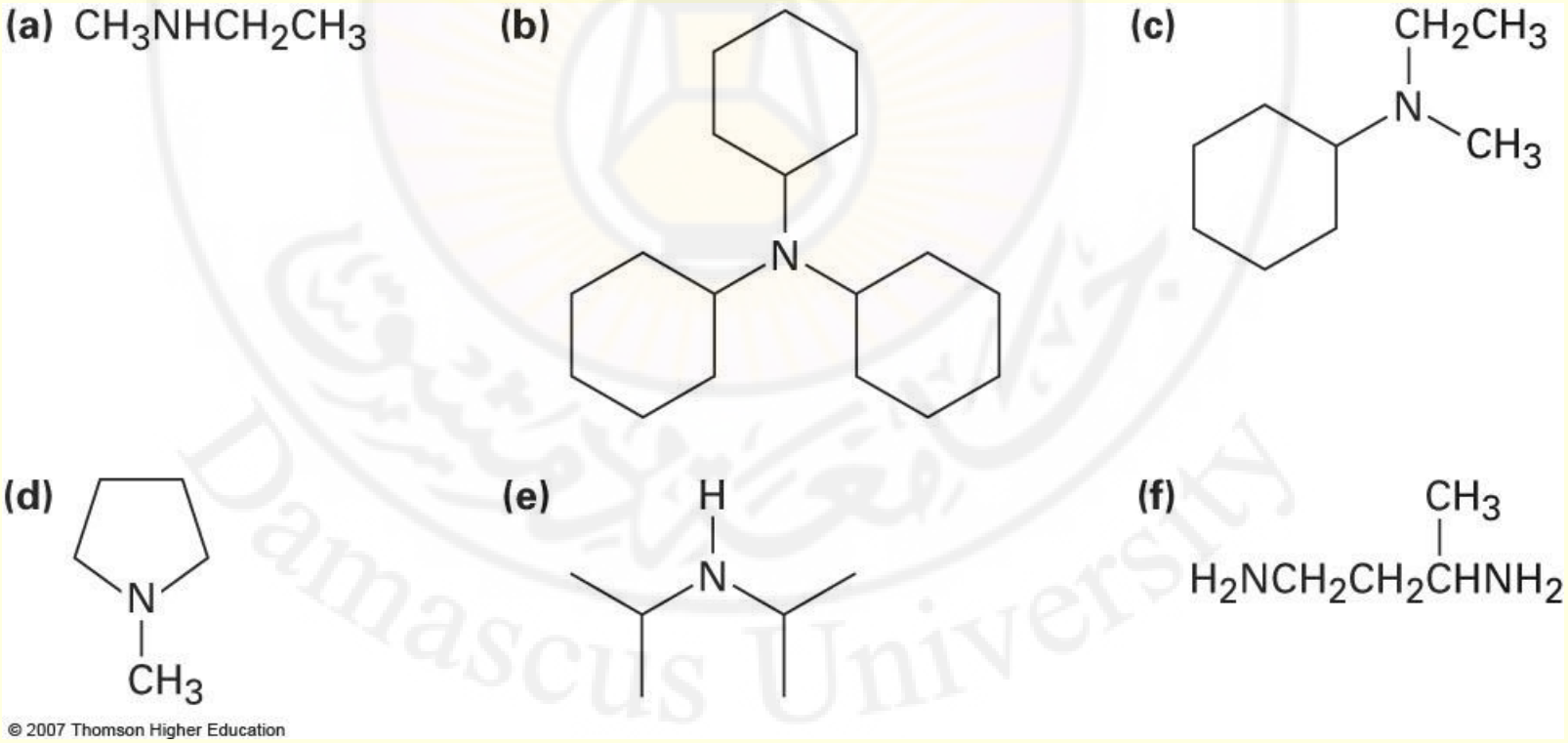
الامينات الحلقية (العطرية او اللاعطرية)

- وهي عبارة عن المركبات الحلقية التي تكون فيها ذرة الازوت جزءا من الحلقة (العطرية او اللاعطرية) . وهذه المركبات ايضا شائعة الانتشار في الطبيعة
- يمتلك كل من الامينات الحلقية اسمه الخاص وفي كل الحالات فان ترقيم الحلقة يبدأ دوما انطلاقا من ذرة الازوت



تمرين تطبيقي

- تسمية الامينات التالية حسب ال IUPAC ؟



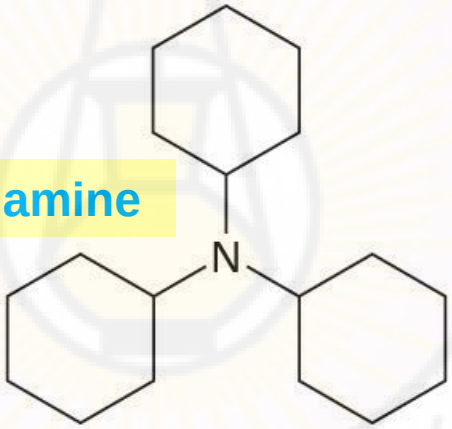
© 2007 Thomson Higher Education

***N*-methylethanamine**

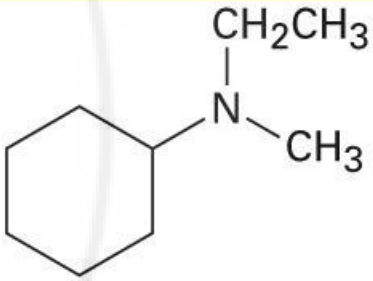
***N*-Ethyl-*N*-methylcyclohexylamine**

(a) $CH_3NHCH_2CH_3$

(b)

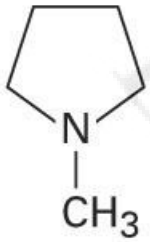


(c)

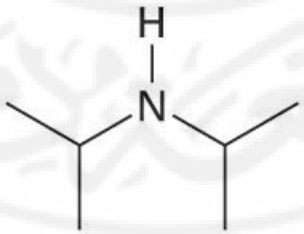


Tricyclohexylamine

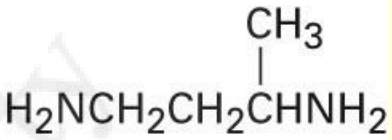
(d)



(e)



(f)



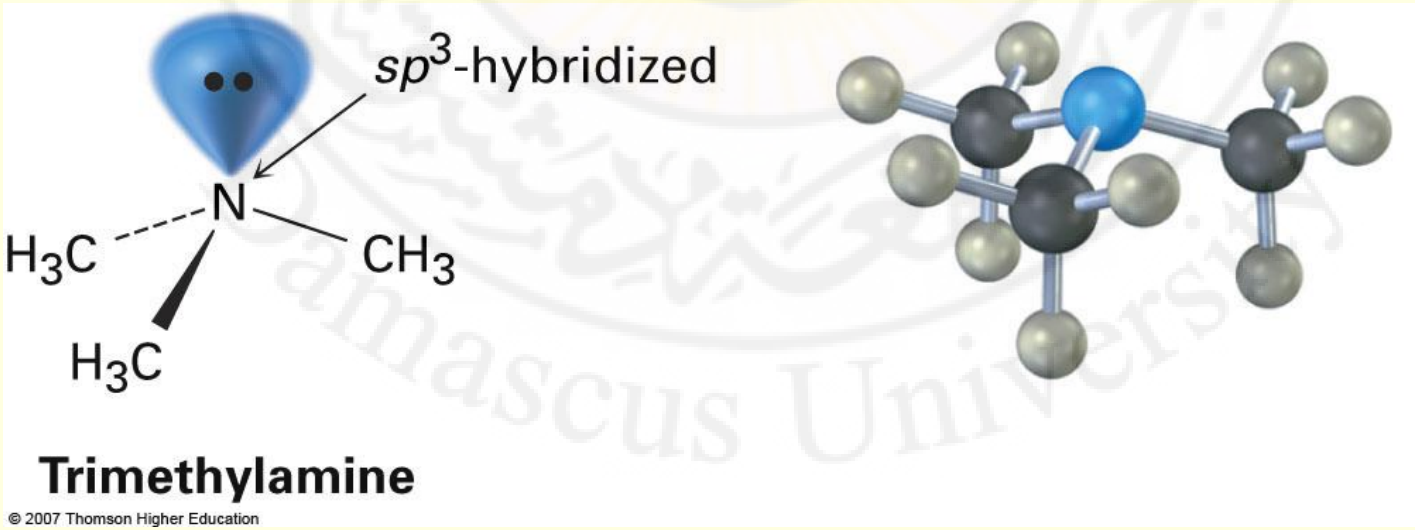
***N*-methylpyrrolidine**

Diisopropylamine

1,3-Butanediamine

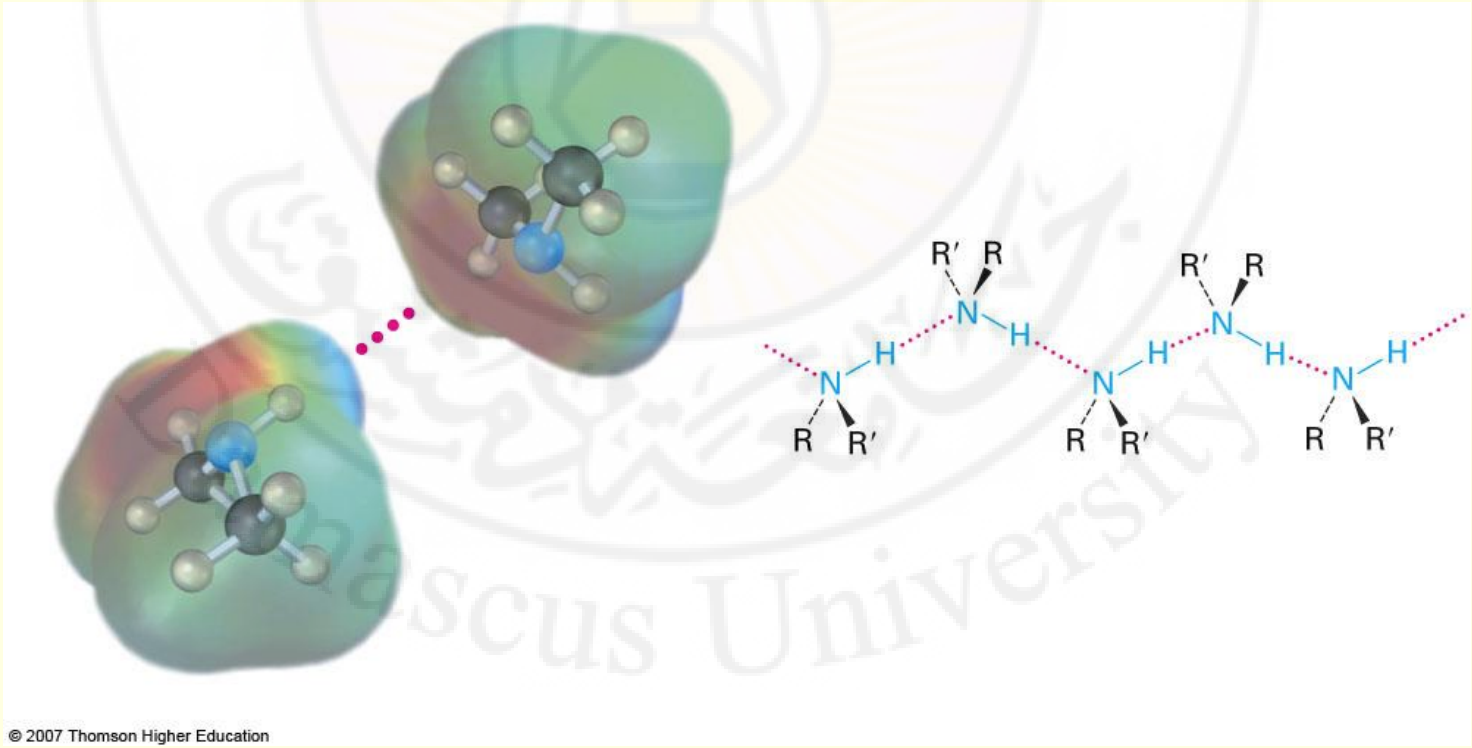
خصائص الامينات

- بنية الامينات مشابهة لتلك الخاصة بالنشادر
  - ذرة الازوت ذات تهجين sp^3
  - ذرة الازوت مرتبطة بثلاث متبادلات تشغل القمم الثلاث لهرم رباعي الوجوه منتظم في حين يشغل الزوج الالكتروني الحر القمة الرابعة لهذا الهرم
  - ان قيم زوايا الروابط C-N-C تكون بحدود 109 °.



الامينات والروابط الهيدروجينية

- الامينات هي مركبات شديدة القطبية وتلك التي تحوي خمس ذرات كربون على الاكثر تكون عادة منحلة في الماء.
- الامينات الاولية والثانوية تكون روابط هيدروجينية وبالتالي فان لديها نقاط غليان اكثر ارتفاعا من الالكانات ذات الوزن الجزيئي المشابه.

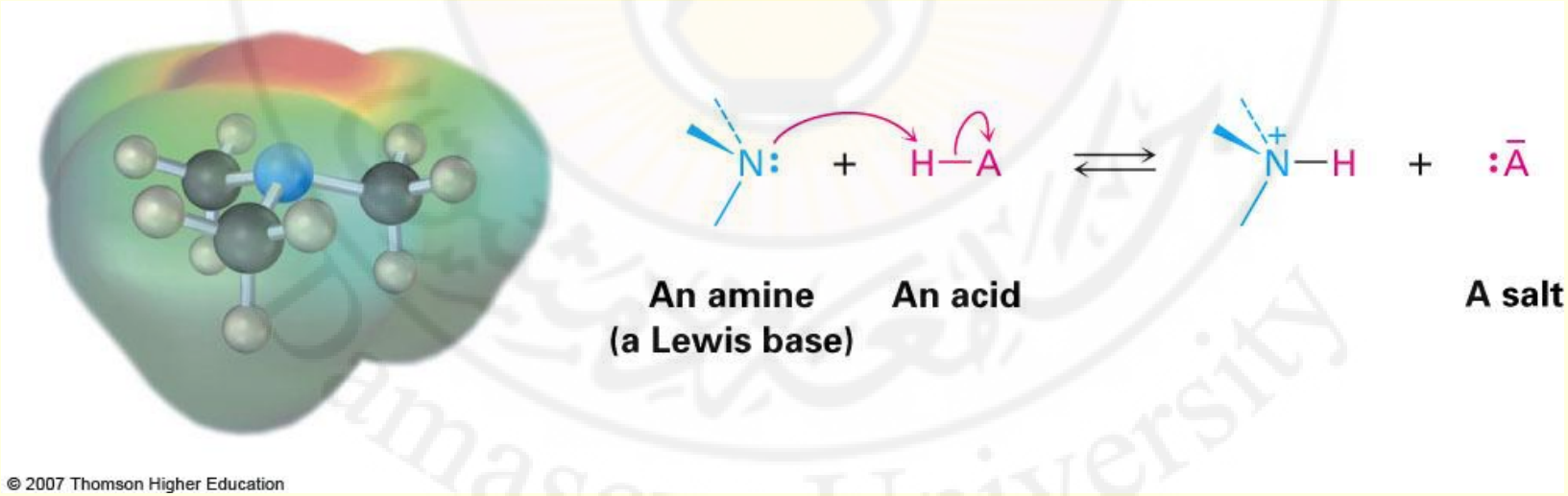


© 2007 Thomson Higher Education

قلوية الامينات

- المزدوج الالكتروني الحر المتواجد على ذرة ازوت مسؤول عن الخواص القلوية (اساسية) والخواص المحبة للنواة (نيكليوفيلية) للامينات.

- تتفاعل الامينات مع الحموض لتشكيل املاح الامونيوم ومع المركبات المحبة للالكترونات في العديد من التفاعلات.



© 2007 Thomson Higher Education

قلوية الامينات

- الامينات هي عبارة عن اسس اقوى من الاغوال, الايتيرات, او الماء.
- عندما يتم حل امين ما في الماء يحصل تفاعل توازن حمض – اساس

$$RNH_2 + H_2O \rightleftharpoons RNH_3^+ + OH^-$$

$$K_b = \frac{[RNH_3^+]\ [OH^-]}{[RNH_2]}$$

$$pK_b = -\log K_b$$

Damascus University

- افضل طريقة لتقدير قلوية الامينات تكون بقياس حموضة شوارد الامونيوم (الحموض) المرافقة لهذه الامينات

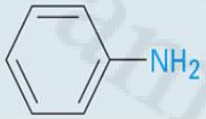
$$RNH_3^+ + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + H_3O^+$$

$$K_a = \frac{[RHN_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]} \qquad pK_a = -\log K_a$$

- كلما كانت ثابتة الحموضة Ka كبيرة (pKa صغيرة) كلما كان الحمض قويا وكلما كان الاساس الموافق (اي الامين) ضعيفا
- كلما كانت ثابتة الحموضة Ka صغيرة (pKa كبيرة) كلما كان الحمض ضعيفا وكلما كان الاساس الموافق قويا.

قيم الـ pKa لبعض شوارد الامونيوم

Table 24.1 Basicity of Some Common Amines

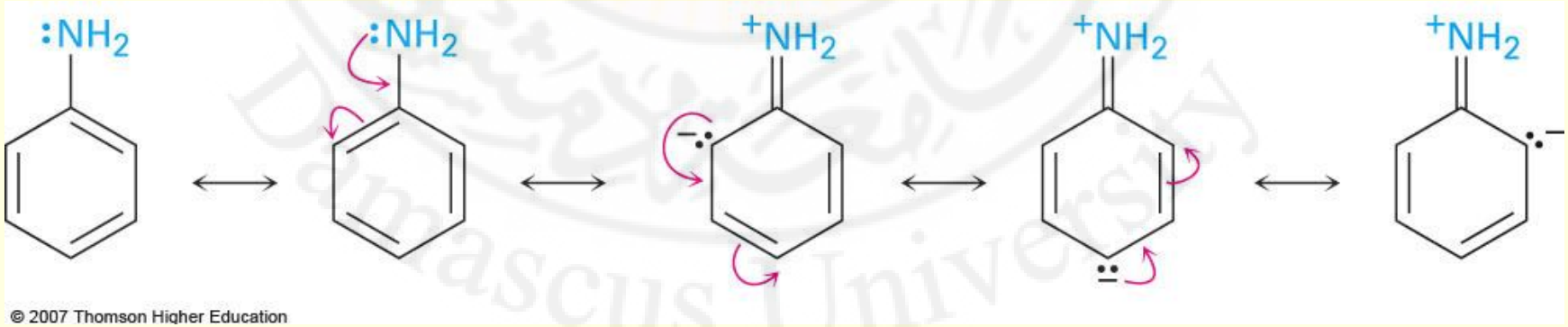
Name	Structure	pK_a of ammonium ion
Ammonia	NH_3	9.26
Primary alkylamine		
Methylamine	CH_3NH_2	10.64
Ethylamine	$CH_3CH_2NH_2$	10.75
Secondary alkylamine		
Diethylamine	$(CH_3CH_2)_2NH$	10.98
Pyrrolidine		11.27
Tertiary alkylamine		
Triethylamine	$(CH_3CH_2)_3N$	10.76
Arylamine		
Aniline		4.63

© 2007 Thomson Higher Education

- يعطي الجدول التالي قيم ال pKa لبعض شوارد الامونيوم الناتجة عن بعض الامينات الشائعة :
- لشوارد امونيوم الامينات الالكيلية البسيطة قيم pKa تتراوح ما بين **11-10** بغض النظر عن تركيبها
- ان الامينات العطرية مثل الانيلين هي اسس اضعف من الامينات الالكيلية وذات قيم pKa بحدود **5**

الامينات العطرية هي اسس اضعف من الامينات الالكيلية ؟

- المزدوجات الالكترونية الحرة للامينات العطرية غير متموضعة وذلك نظرا لتداخلها مع الالكترونات π للنواة العطرية وبالتالي تكون هذه المزدوجات غير متاحة بشكل كامل (اوغيرمتوفرة نسبيا) للتفاعل مع بروتون H^+ الحموض.
- من الناحية الطنينية فان الامينات العطرية اكثر ثباتا من الامينات الالكيلية بسبب ظاهرة عدم التموضع الالكتروني (او الميزوميرية) ل الكترونات الامينات العطرية π في خمس صيغ طنينية.



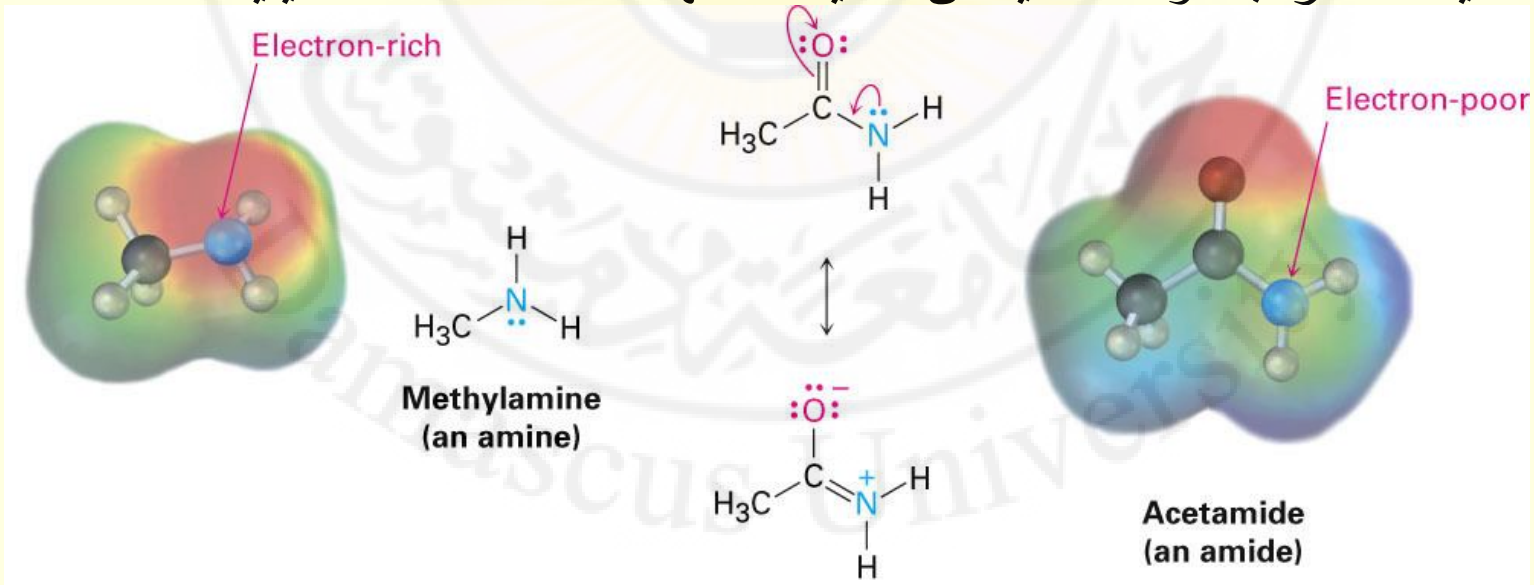
© 2007 Thomson Higher Education

الاميدات Amides

- الاميدات $RCONH_2$ هي مركبات ضعيفة القلوية ولا تتفاعل مع الحموض ومحاليلها متعادلة (لاحمضية ولا قلوية).

- ضعف قلوية الاميدات مقارنة بالامينات يعود الى عدم التموضع الالكتروني للمزدوج الالكتروني الحر الموجود على ازوت مجموعة الاميد لتداخلها مع الالكترونات π لكربون المجموعة الكربونيلية C=O المجاورة .

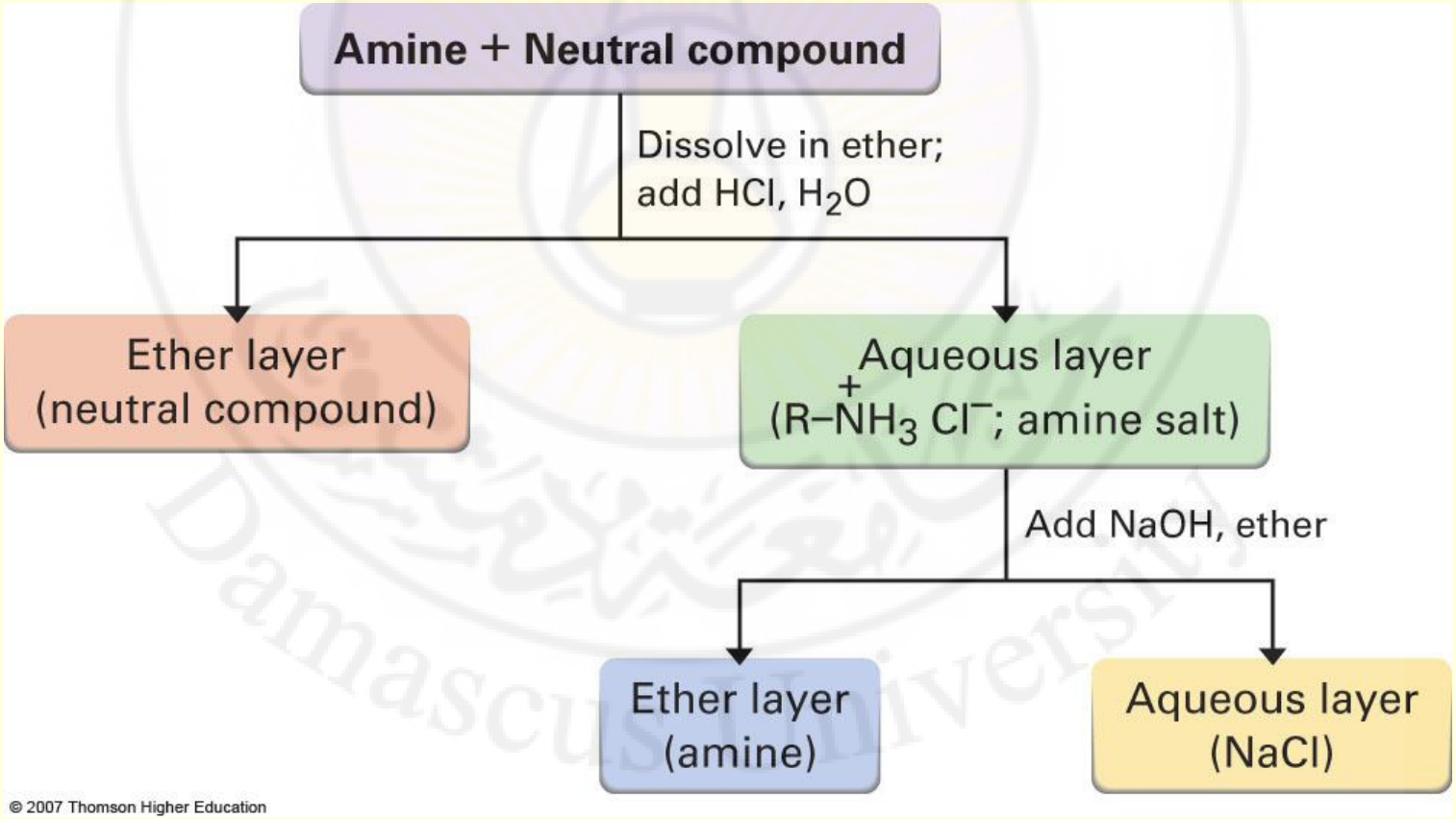
- الاميدات اكثر ثباتا واقل فعالية من الامينات لأنها تملك عدة اشكال طنينية



© 2007 Thomson Higher Education

تنقية وفصل الامينات اعتمادا على قلويتها

- من الممكن استخدام الخواص القلوية للامينات في عمليات تنقيتها وفصلها عن المركبات الاخرى وذلك بتحويلها الى املاحها المنحلة



قلوية الامينات العطرية المتبادلة

- يمكن للامينات العطرية المتبادلة ان تكون اكثر قلوية او اقل قلوية من الانيلين تبعا لطبيعة المتبادل الموجود على النواة العطرية

- فالمتبادلات المانحة للالكترونات مثل NH_2 ,OCH_3 ,CH_3 التي تنشط النواة العطرية تجاه تفاعلات التبادل المحبة للالكترونات تزيد قلوية الامين العطري الموافق.

- المتبادلات الساحبة للالكترونات مثل NO_2 ,CN ,Cl التي تخمل الحلقة العطرية تجاه تفاعلات الاستبدال المحبة للالكترونات تخفض قلوية الامين العطري.

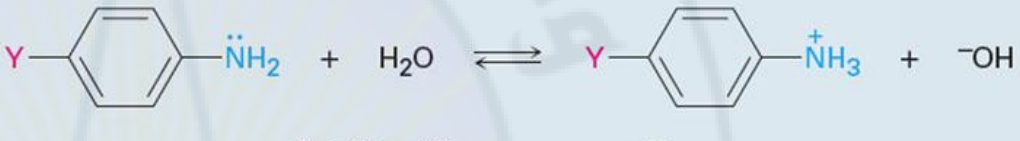
Damascus University

مقارنة بعض قيم الـ pKa لمشتقات الانيلين المتبادل على الموقع بارا

- Electron-donating substituents (such as -CH_3, -NH_2, -OCH_3) increase the basicity of the corresponding arylamine

- Electron-withdrawing substituents (such as -Cl, -NO_2, -CN) decrease arylamine basicity

Table 24.2 | Base Strength of Some *p*-Substituted Anilines



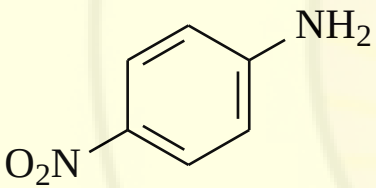
Substituent, Y	pK_a	
Stronger base		
—NH_2	6.15	
—OCH_3	5.34	Activating groups
—CH_3	5.08	
—H	4.63	
—Cl	3.98	
—Br	3.86	Deactivating groups
—CN	1.74	
—NO_2	1.00	
Weaker base		

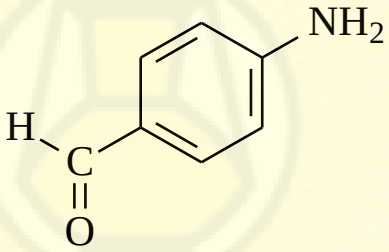
© 2007 Thomson Higher Education

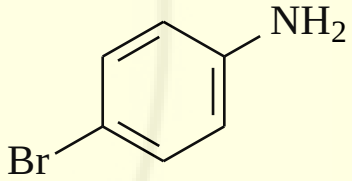
تمرين تطبيقي

- اعط اسما لكل من المركبات التالية . ومن ثم رتبها وبدون النظر الى الجدول السابق حسب تناقص قلويتها ؟

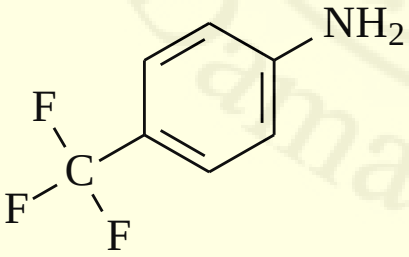
-A

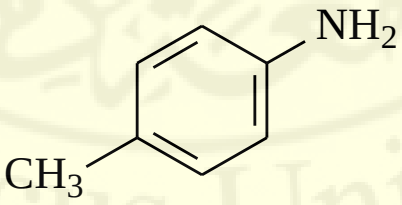


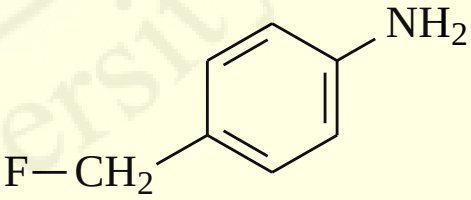




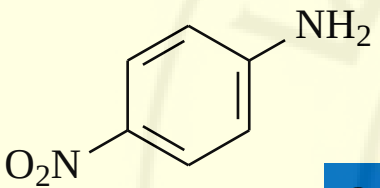
-B





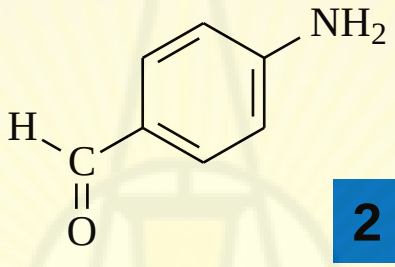


-A



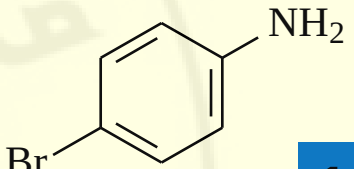
3

p-Nitroaniline



2

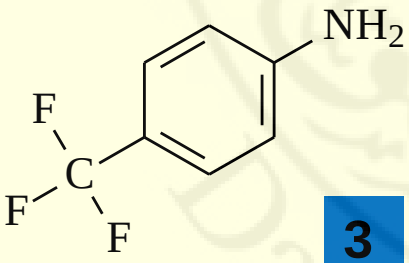
p-Aminobenzaldehyde



1

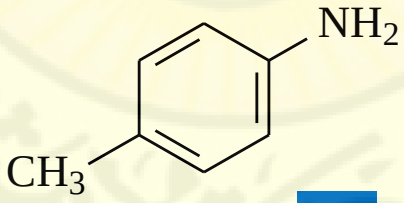
p-Bromoaniline

-B



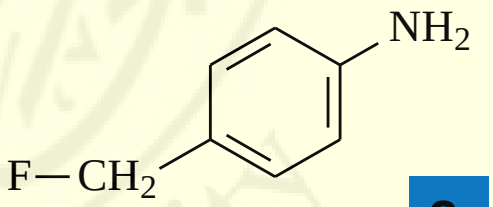
3

p-(Trifluoromethyl)aniline



1

p-Methylaniline



2

p-(Fluoromethyl)aniline

Synthesis of Amines اصطناع الامينات

1. تفاعلات الاستبدال المحبة للنواة S_N2 لهالوجينات الالكان.
2. تفاعلات الارجاع ***Reduction reactions***
3. تفاعلات الترتيب ***Rearrangement reactions***

Synthesis of Amines اصطناع الامينات

1. تفاعلات الاستبدال S_N2 لهالوجينات الالكان :

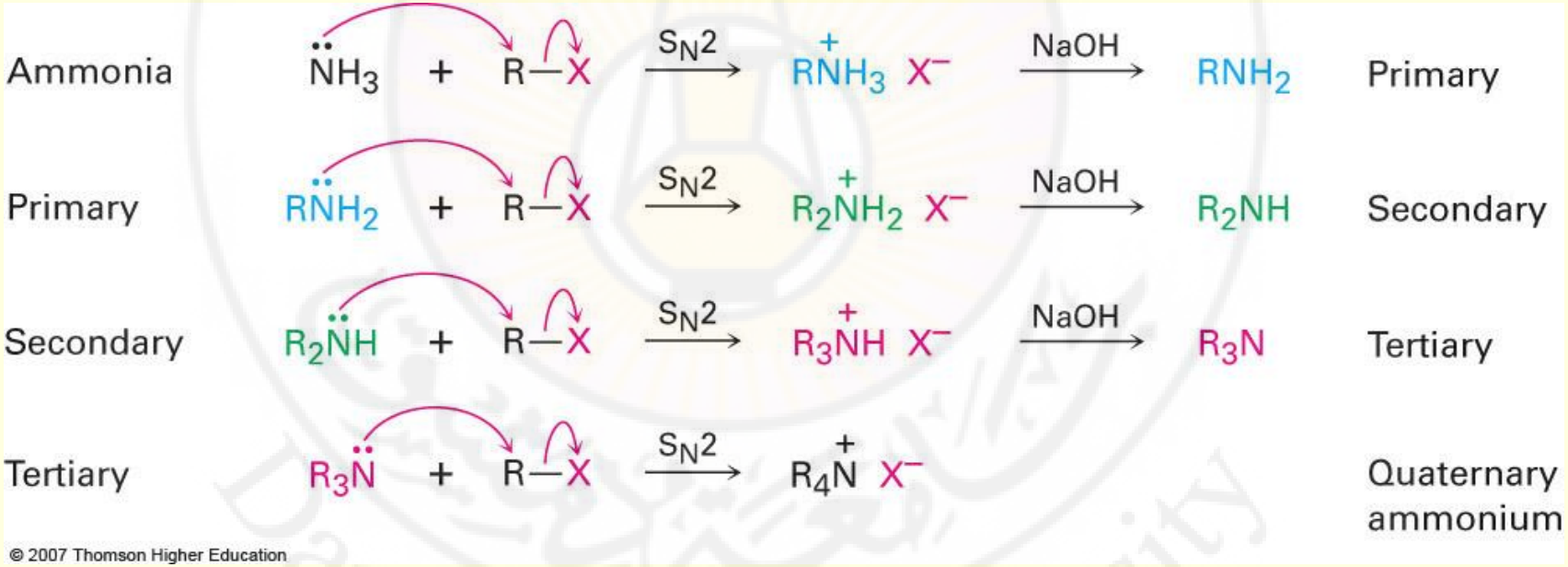
I. تفاعل الالكلة Alkylation reaction

II. اصطناع الازيد Azides Synthesis

III.اصطناع غابرييل Gabriel Synthesis

تفاعل الالكلة *Alkylation reaction*

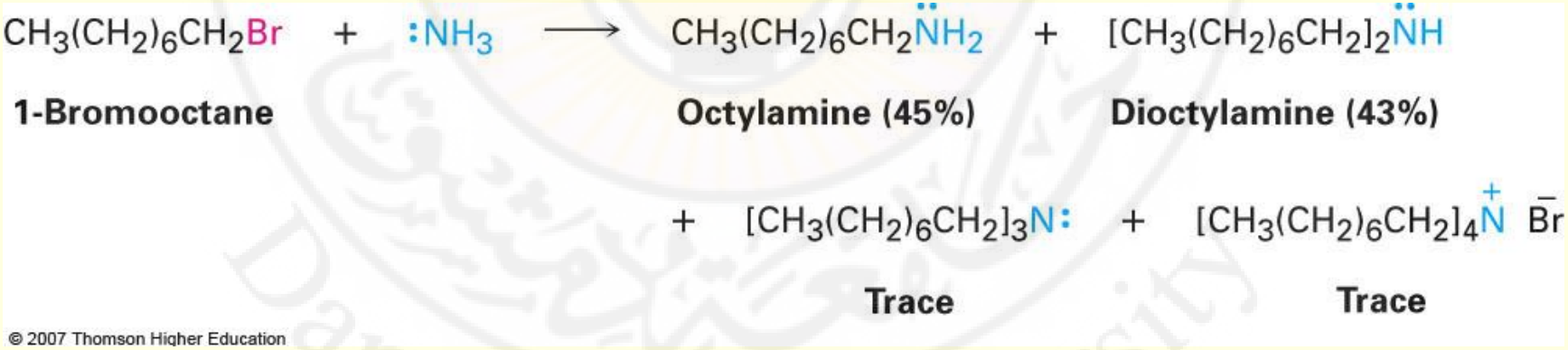
- ان النشادر و امينات الالكيل هي كواشف محبة للنواة جيدة في تفاعلات الاستبدال المحبة للنواة من نمط S_N2



- لسوء الحظ فان هذه التفاعلات لا تتوقف انتقائيا بعد كل عملية الكلة معطية بالتالي عمليات الكلة متلاحقة

عمليات الكلة متلاحقة لا يمكن ضبطها

- ان كل الامينات سواء الاولية او الثانوية او حتى الثالثية منها تتمتع بنفس الفعالية وبالتالي فان الامين وحيد الالكيل المتشكل مبدئيا يعطي عدة عمليات الكلة متلاحقة لا يمكن ضبطها ليقود في نهاية الامر الى تشكيل مزيج من المركبات.

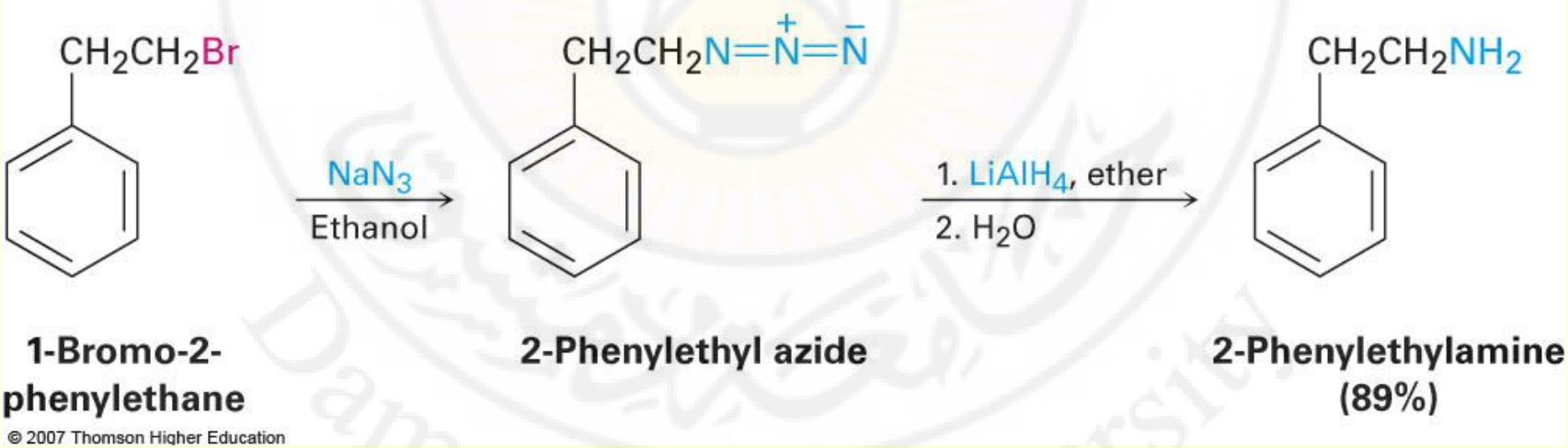


© 2007 Thomson Higher Education

اصطناع الازيد Azides Synthesis للامينات الاولية

- تتفاعل شاردة الازيد N_3^- مع هاليدات الالكيل الاولية والثانوية لتعطي ازيد الالكيل RN_3

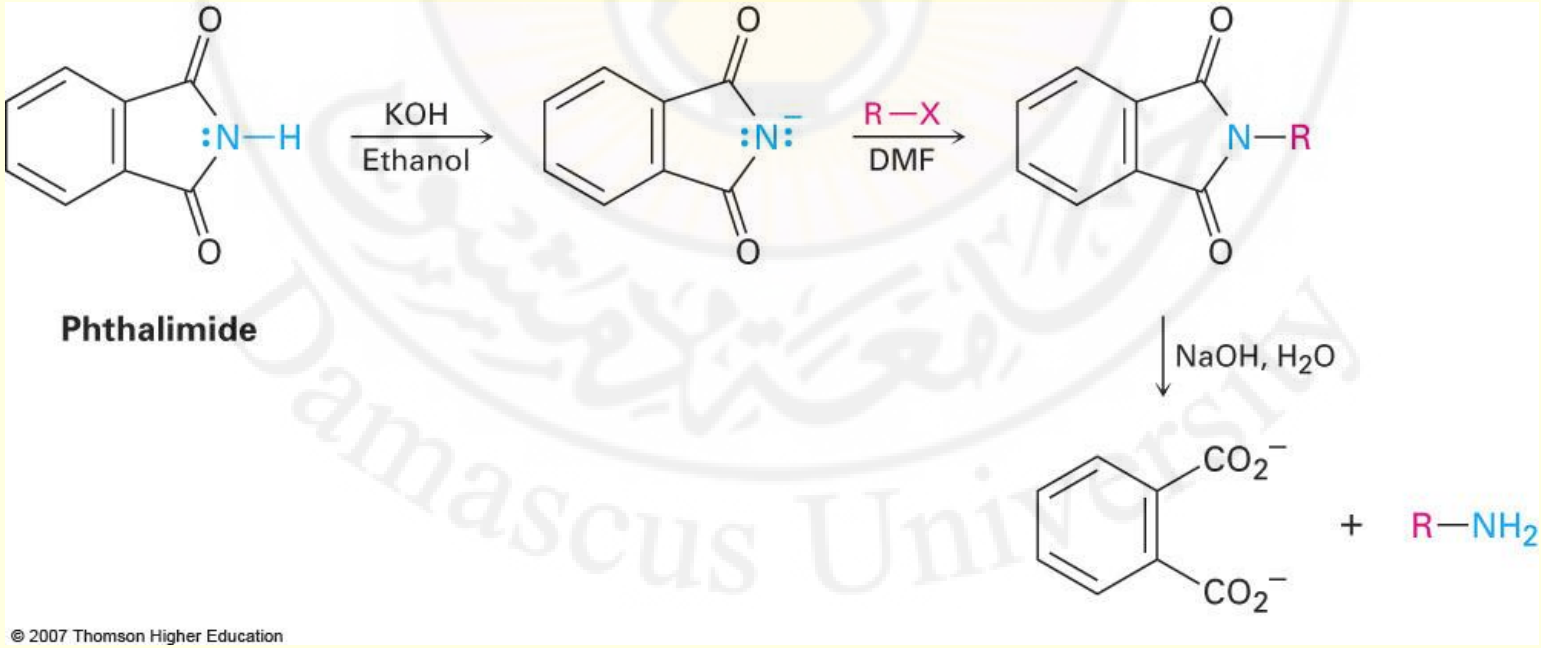
- وبإرجاع ازيد الالكيل RN_3 (اما بواسطة الهدرجة التحفيزية باستخدام حفاز من البالاديوم وإما بواسطة التفاعل مع $LiAlH_4$) نحصل بالتالي على الامين الاولى الموافق



- ان سيئة هذه الطريقة تكمن في كون الازيدات هي مركبات متفجرة ويجب التعامل معها بعناية وحذر فائقين

اصطناع غابرييل *Gabriel Synthesis*

- يتم اصطناع غابرييل من خلال مفاعلة فتاليميد البوتاسيوم مع مشتق هالوجيني للحصول على امين اولي.
- يتم نزع هدروجين الايميد —CONHCO— بواسطة احد القلويات.ومن ثم تتفاعل شاردة فتاليميد الناتجة مع المشتق الهالوجيني لتعطي *N*-الكيل الفتاليميد , وبحلمهة هذا الاخير في وسط قلوي فانه يعطي امين اولي الموافق



© 2007 Thomson Higher Education

Synthesis of Amines اصطناع الامينات

2. تفاعلات الارجاع *Reduction reactions*

I. *إرجاع النتريلات و الاميدات*

Reduction of Nitrils and Amides

II. *الارجاع الاميني للالدهيدات والكيتونات*

Reductive Amination of Aldehydes and Ketones

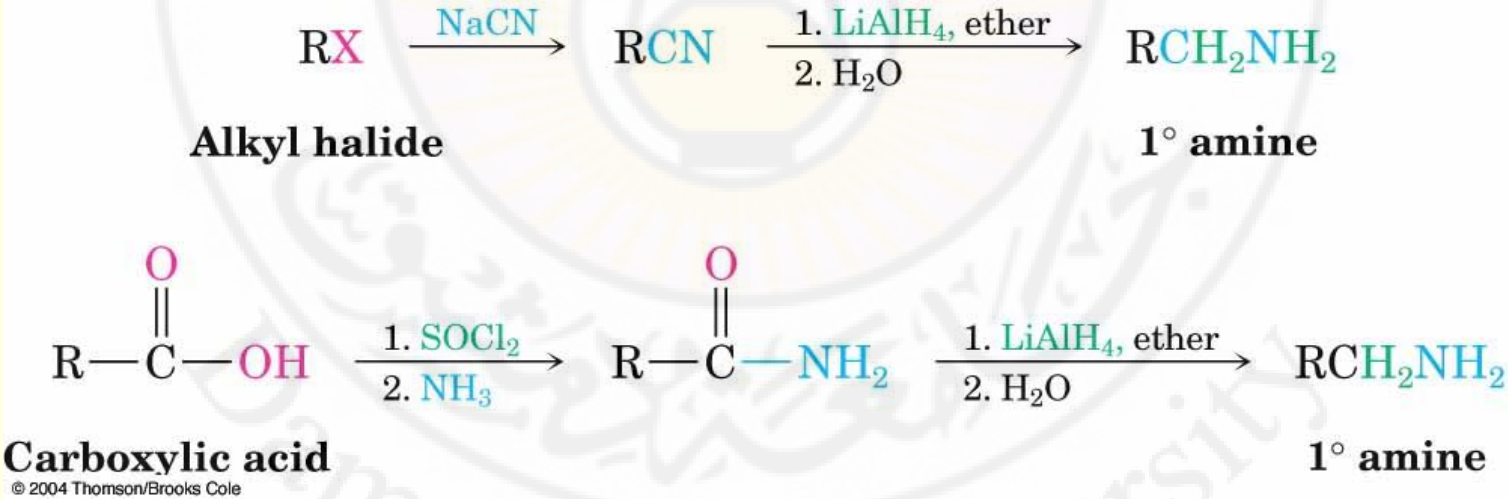
III. *إرجاع مركبات النترو العطرية*

Reduction of Aryl Nitro Compounds

إرجاع النتريلات و الاميدات

Reduction of Nitrils and Amides

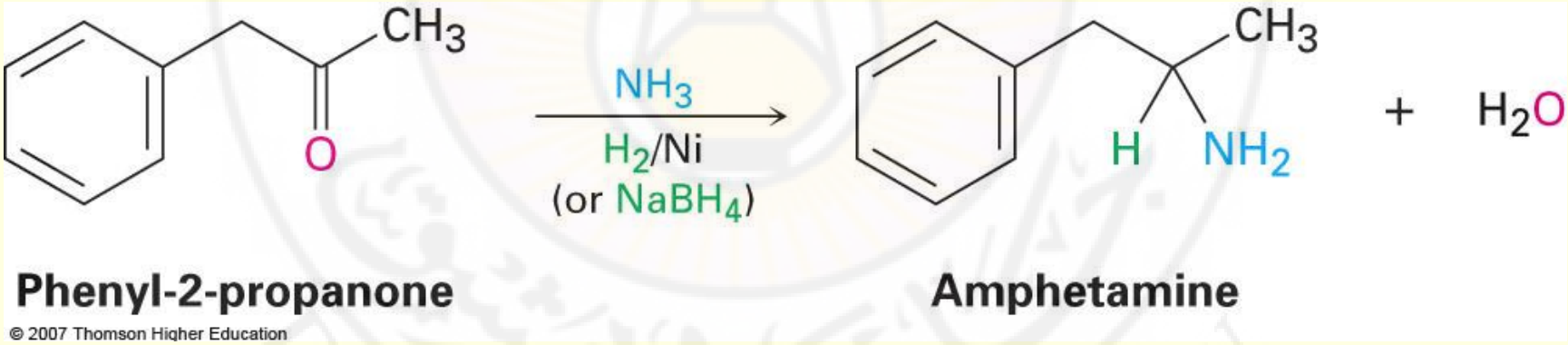
- يمكن تحضير الامينات بإرجاع الاميدات او النتريلات بواسطة رباعي هيدروجين الليتيوم والالمنيوم $LiAlH_4$.



الارجاع الامينـي للالدهيدات والكيتونات

Reductive Amination of Aldehydes and Ketones

- تحضر الامينات بخطوة واحدة وذلك بمعالجة الدهيد او كيتون بالنشادر او ب امين (اولي او ثانوي) وبوجود عامل مرجع.

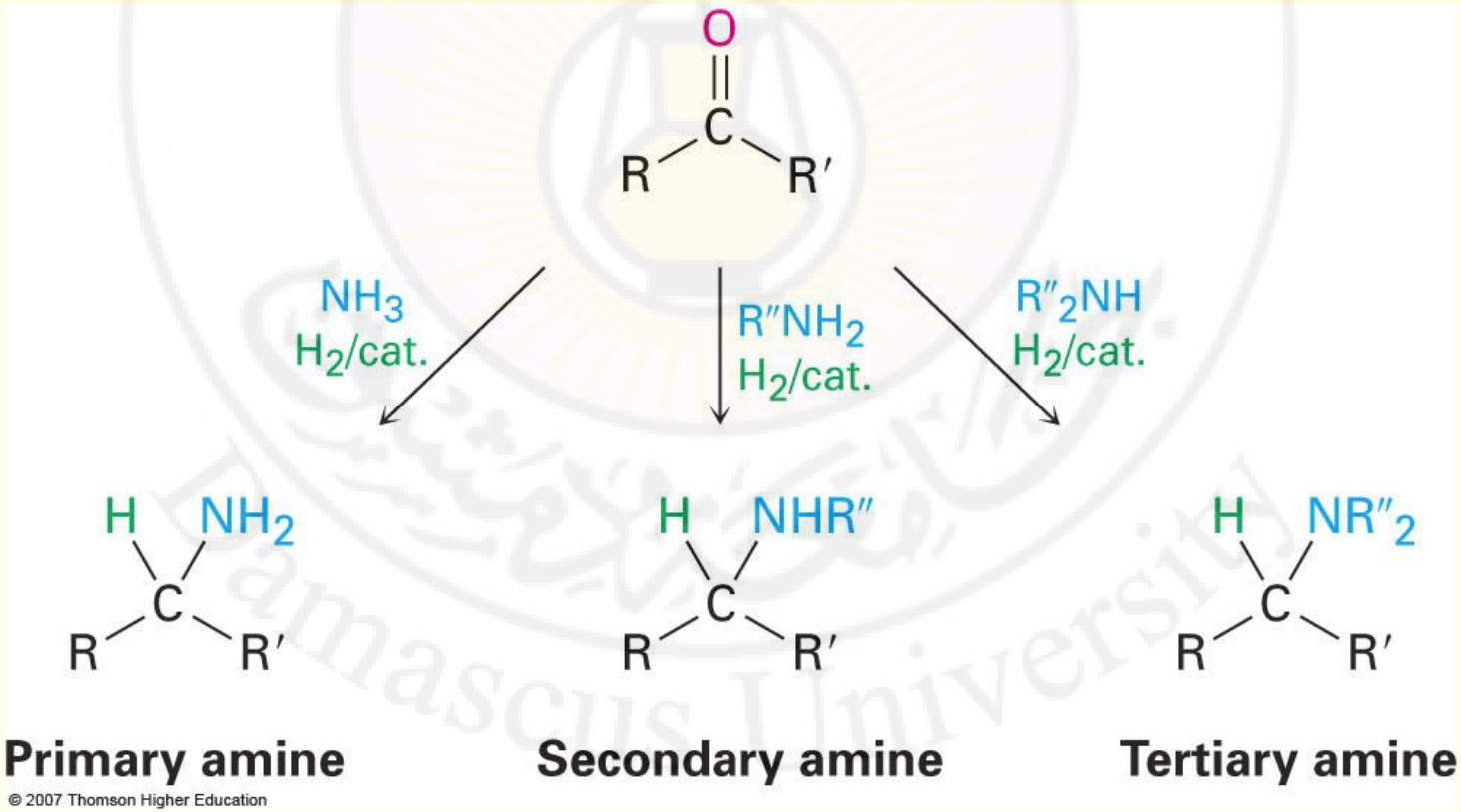


© 2007 Thomson Higher Education

الإرجاع الاميني للالدهيدات والكيتونات

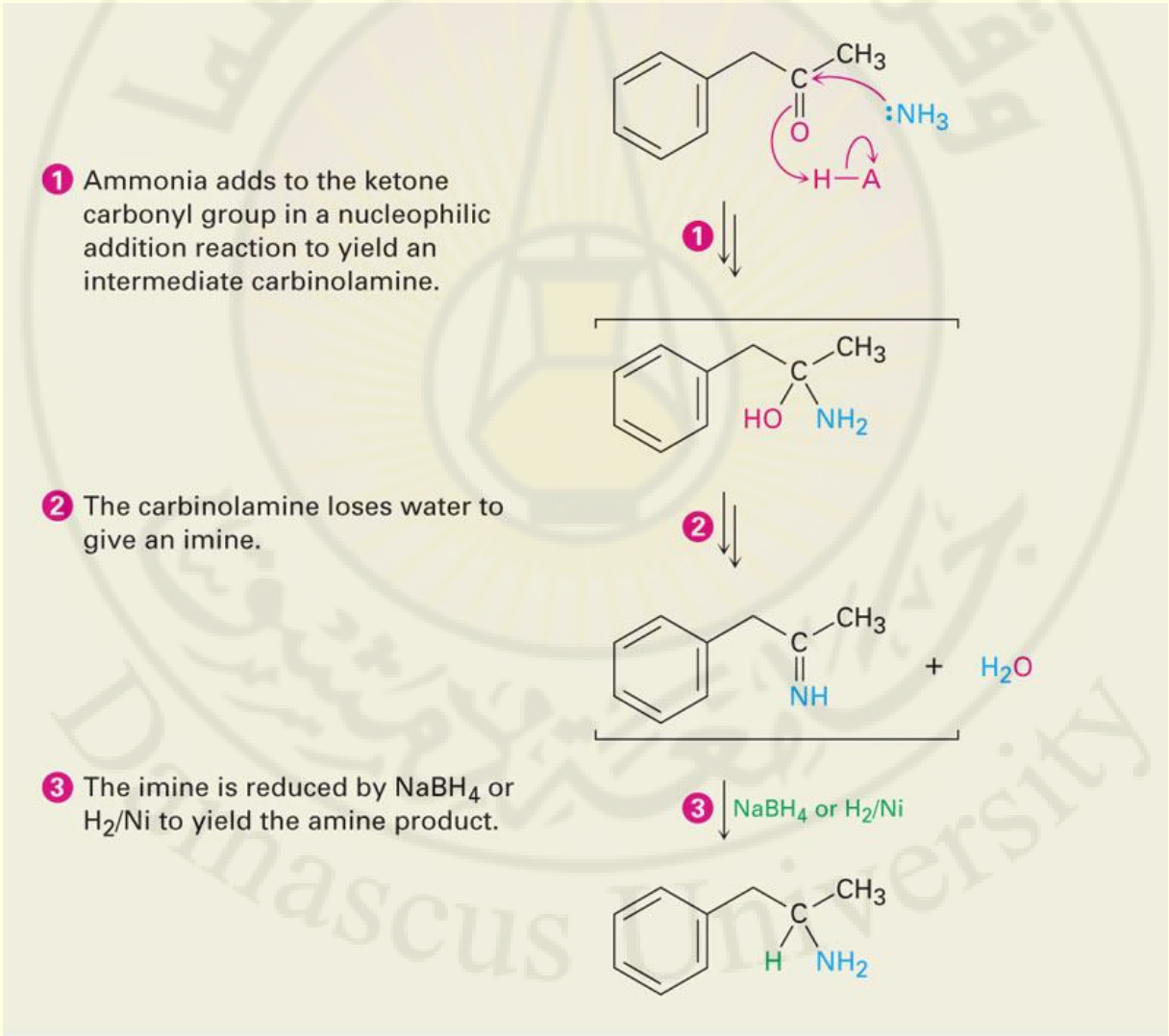
Reductive Amination of Aldehydes and Ketones

- يمكن ان يتم الارجاع الاميني سواء باستخدام النشادر او الامينات الاولية او الثانوية والتي تعطي على الترتيب امينات اولية وثانوية وثالثية :



© 2007 Thomson Higher Education

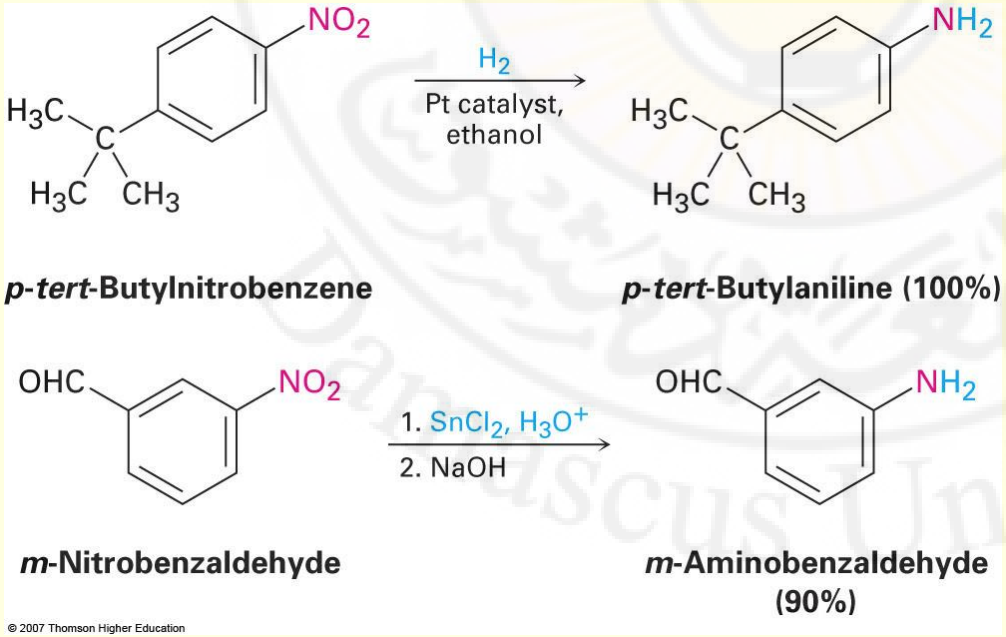
الية الارجاع الاميني



© 2007 Thomson Higher Education

إرجاع مركبات النترو العطرية
Reduction of Aryl Nitro Compounds

- يمكن ان تحضر الامينات العطرية بواسطة نترجة احدى المواد الاريلية متبوعة بارجاع المجموعة النترية.
- الهدرجة التحفيزية بوجود حفاز كالبلاتين وهي احدى الطرق الملائمة وخاصة حينما لا يحتوي الجزيء او المركب على مجموعات اخرى غير المجموعة النترية قابلة للإرجاع
- ايضا الحديد ,الزنك, او ايضا كلور القصدير $SnCl_2$ في محلول حمضي مائي تسمح ايضا بإرجاع الوظيفة النترية



© 2007 Thomson Higher Education

Synthesis of Amines اصطناع الامينات

3. تفاعلات إعادة الترتيب

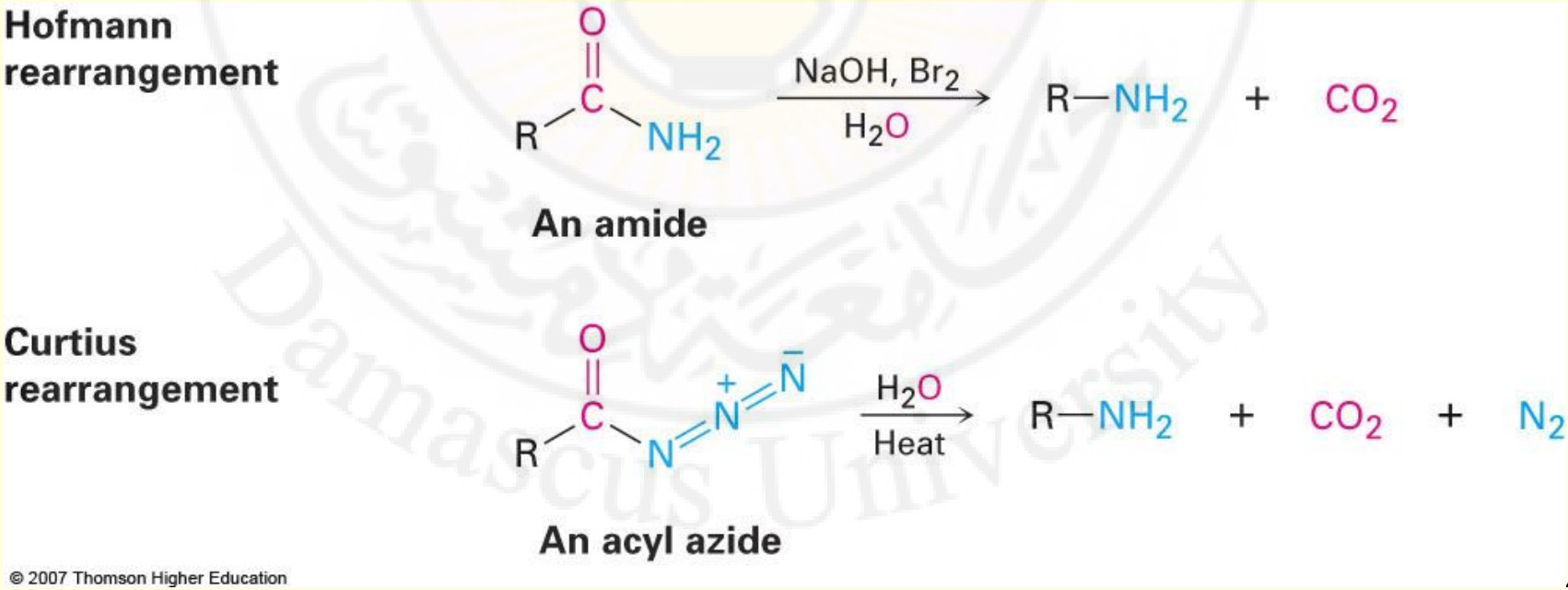
Rearrangement reactions

I. إعادة ترتيب هوفمان و كيورتيوس

Hofmann and Curtuis Rearrangements

إعادة ترتيب هوفمان و كيورتيوس
Hofmann and Curtuis Rearrangements

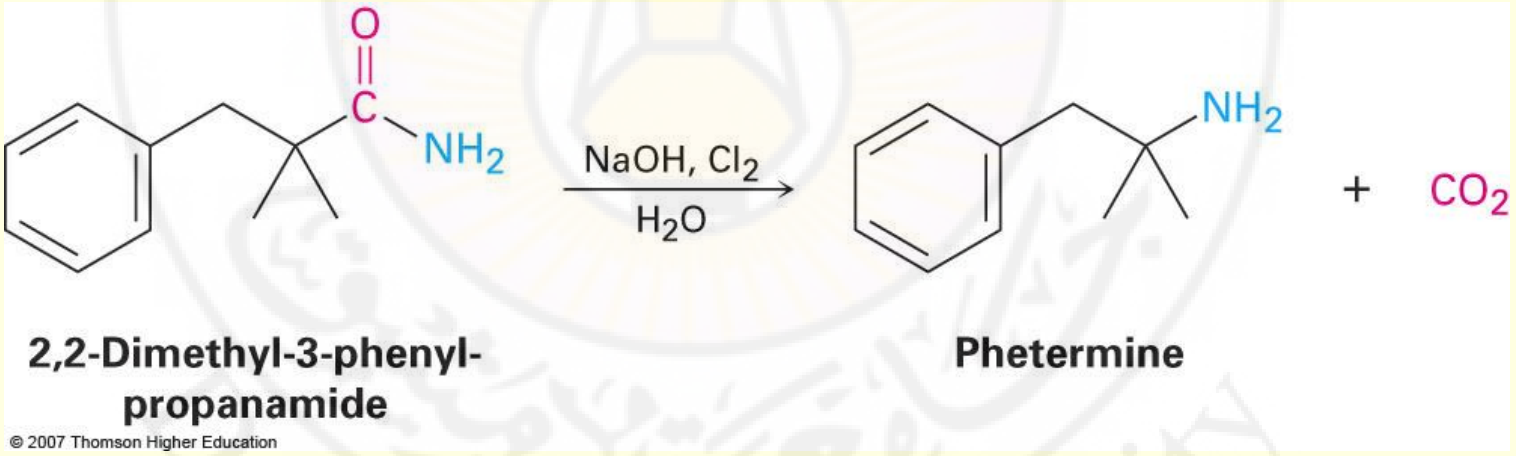
- تتحول مشتقات الحموض الكربوكسيلية الى امينات اولية مع ذرة كربون اقل بواسطة كلا من تفاعلي ترتيب *Hofmann and Curtuis Rearrangements*
- ان تفاعل إعادة ترتيب هوفمان *Hofmann Rearrangement* يتم على اميد اولي في حين يتم إعادة ترتيب كيورتيوس *Curtuis Rearrangement* على اسيل ازيد.



© 2007 Thomson Higher Education

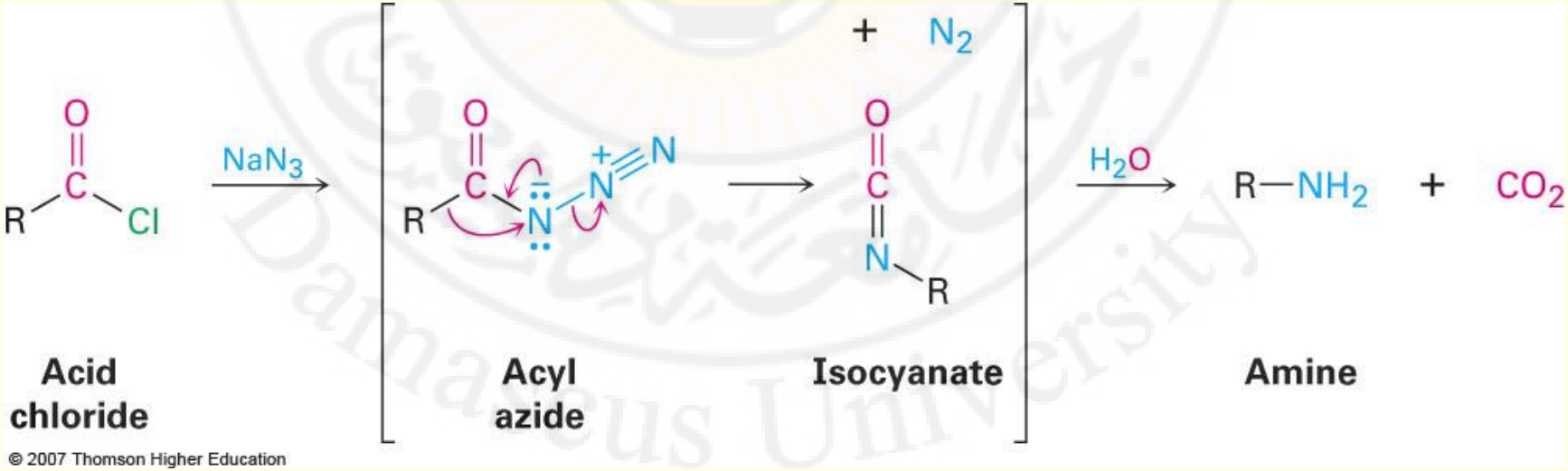
إعادة ترتيب هوفمان
Hofmann Rearrangement

- يحضر Phentermine تجاريا, وهو احد المركبات المستخدمة لانقاص الشهية, بواسطة تفاعل اعادة ترتيب هوفمان *Hofmann Rearrangement* مع 2,2- ثنائي ميتيل -3- فنيل- بروبانااميد .



إعادة ترتيب كيورتيوس
Curtuis Rearrangement

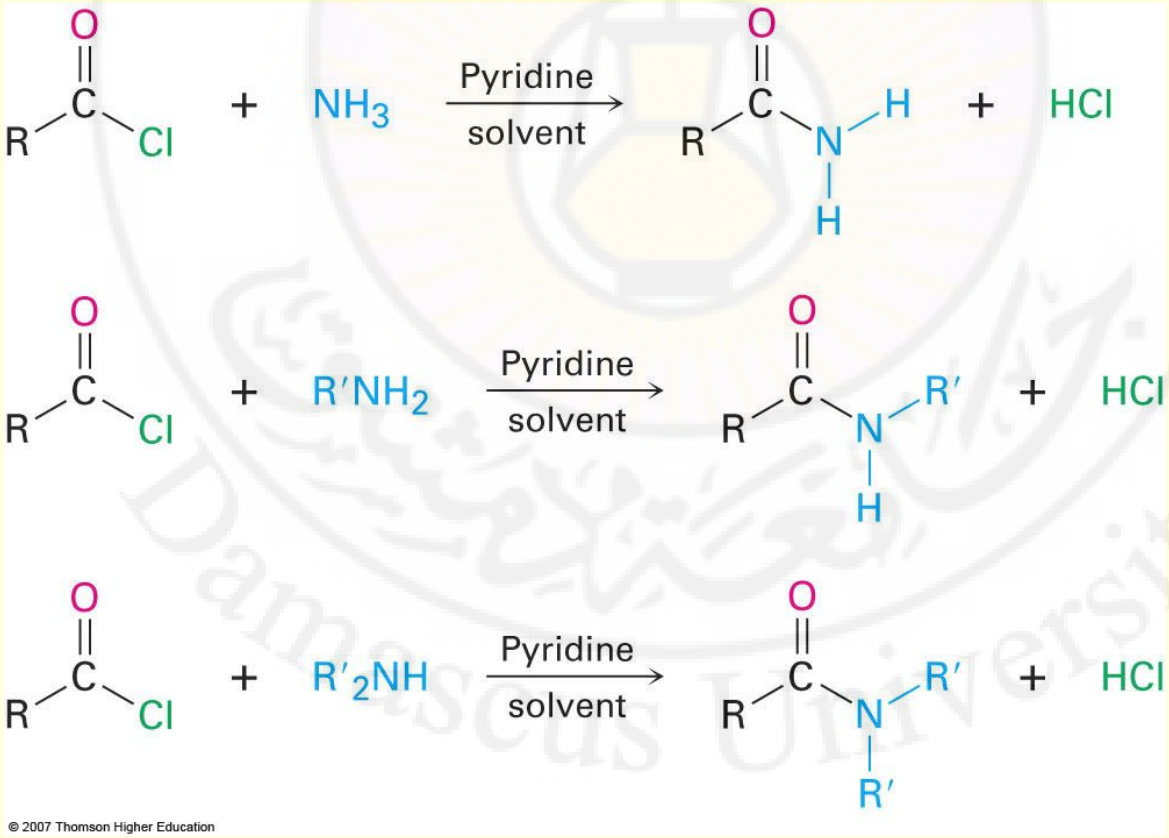
- يتم تفاعل إعادة ترتيب كيورتيوس *Curtuis Rearrangement* على اسيل الازيد والذي يحضر بدوره بواسطة تفاعل استبدال نيكليوفيلي على كلوريد الحمض
- تفاعل إعادة ترتيب كيورتيوس *Curtuis Rearrangement* يشتمل على هجرة المجموعة R من كربون مجموعة الكربونيل الى ذرة الازوت المجاورة مع خروج وبالوقت نفسه لمجموعة N_2



Reactions of Amines تفاعلات الامينات

تفاعل الاسيلة *Acylation reaction*

فان الامينات الاولية والثانوية (ولكن ليس الثالثية) يمكن ان تتم استلتها بواسطة كلورور الاسيل او بلاماءات الحموض لتعطي الاميدات الموافقة

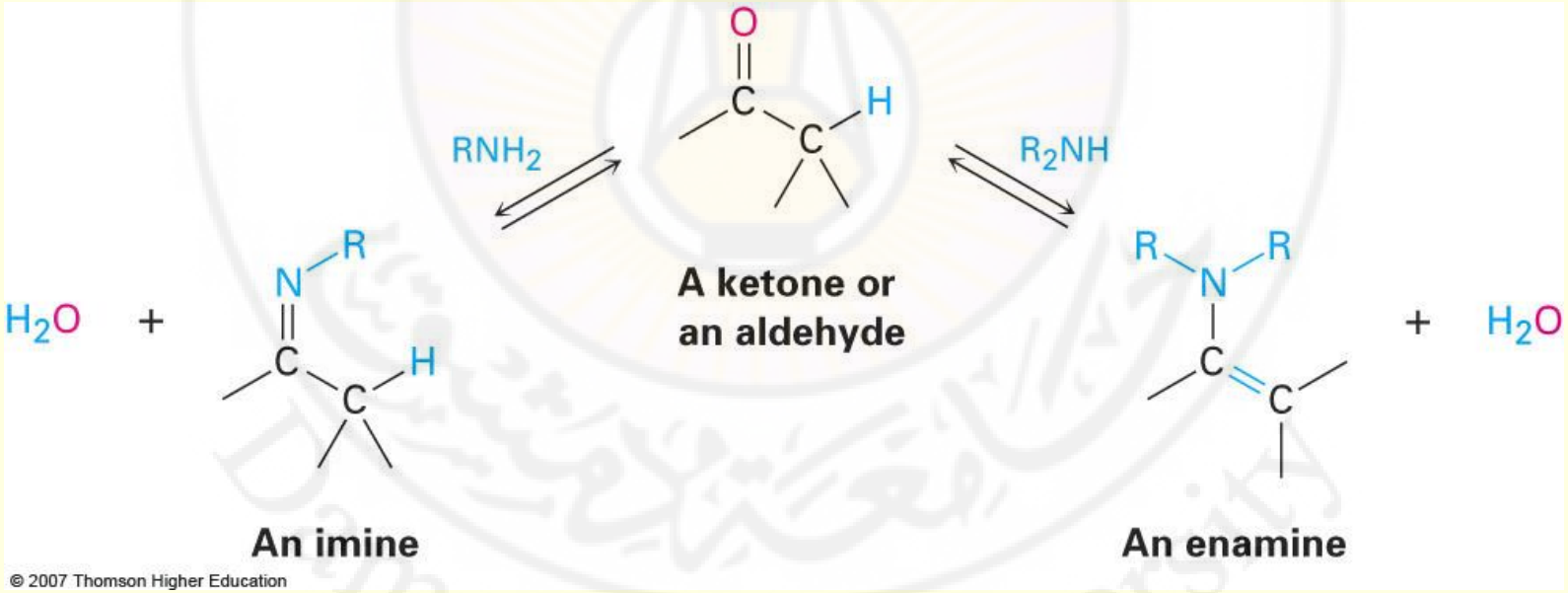


© 2007 Thomson Higher Education

Reactions of Amines تفاعلات الامينات

تفاعلات الاضافة

- تفاعلات الاضافة على المشتقات الكربونيلية

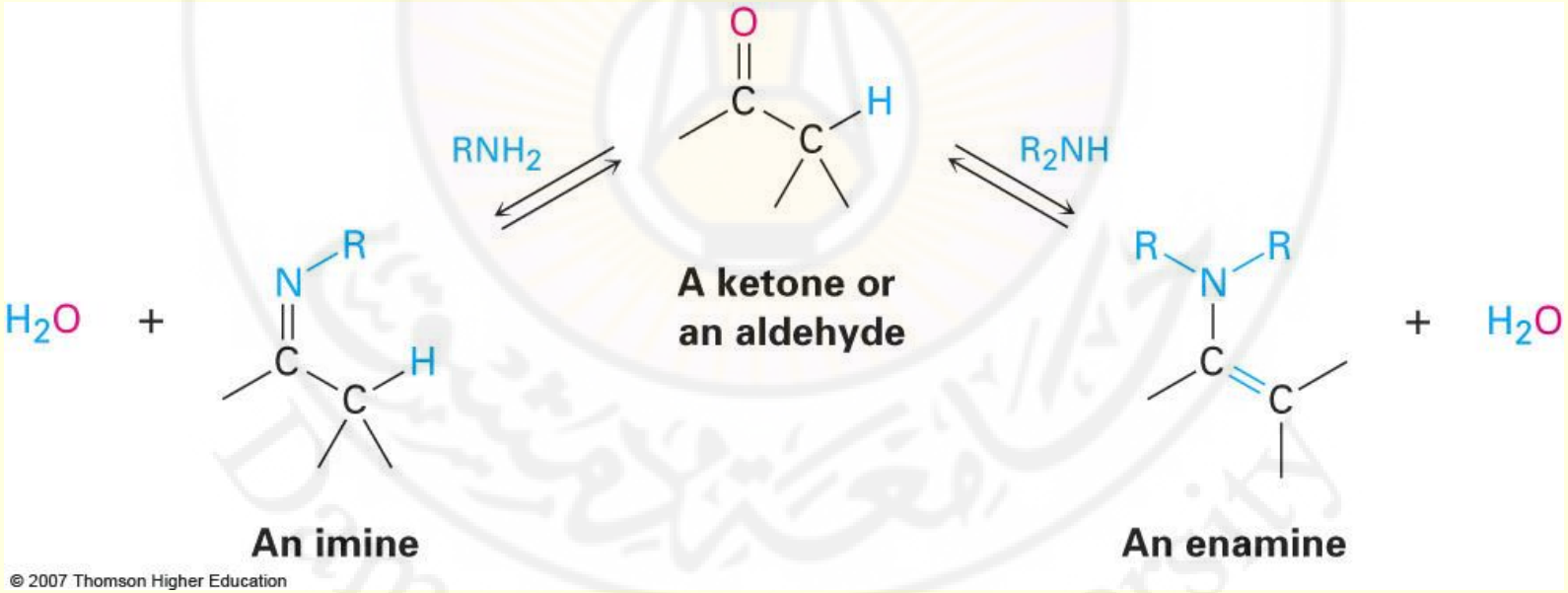


© 2007 Thomson Higher Education

Reactions of Amines تفاعلات الامينات

تفاعلات الاضافة

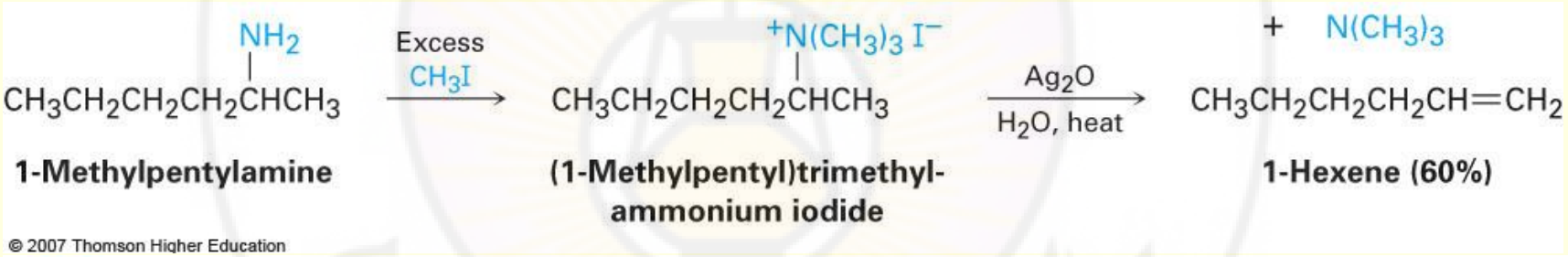
- تفاعلات الاضافة على المشتقات الكربونيلية



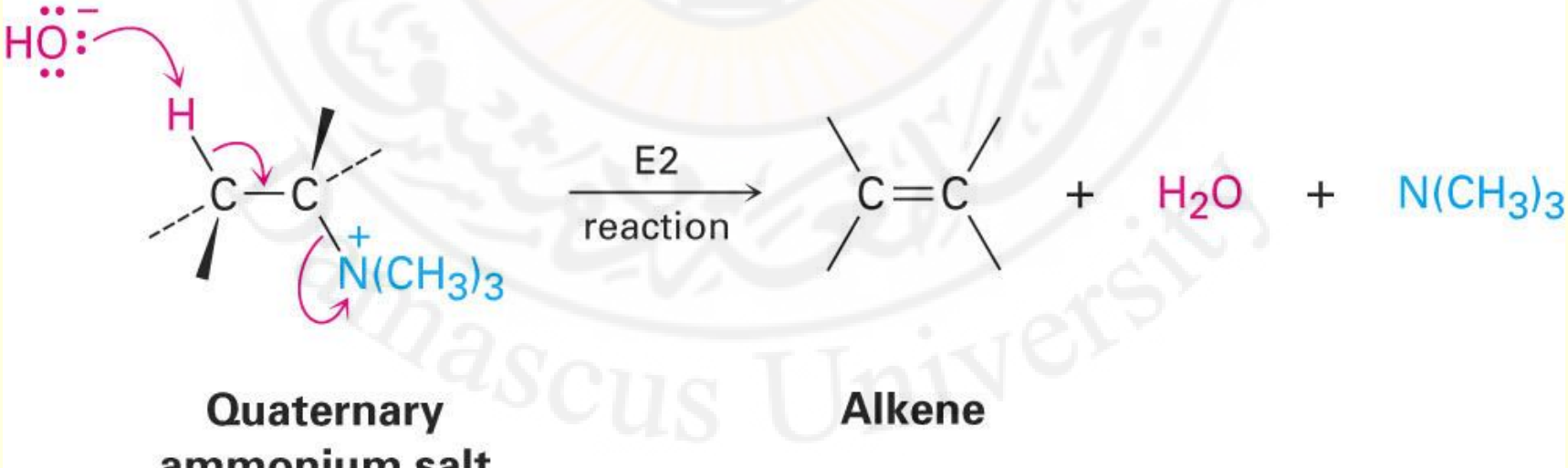
© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل حذف هوفمان Hofmann Elimination

تعاني املاح الامونيوم الرباعية تحت تأثير هيدروكسيدات المعادن ک هيدروكسيد الفضة على سبيل المثال AgOH وتحت تاثيرالتسخين للدرجة 150 من تفاعل حذف او من تفاعل هوفمان حسب الالية التالية :



© 2007 Thomson Higher Education



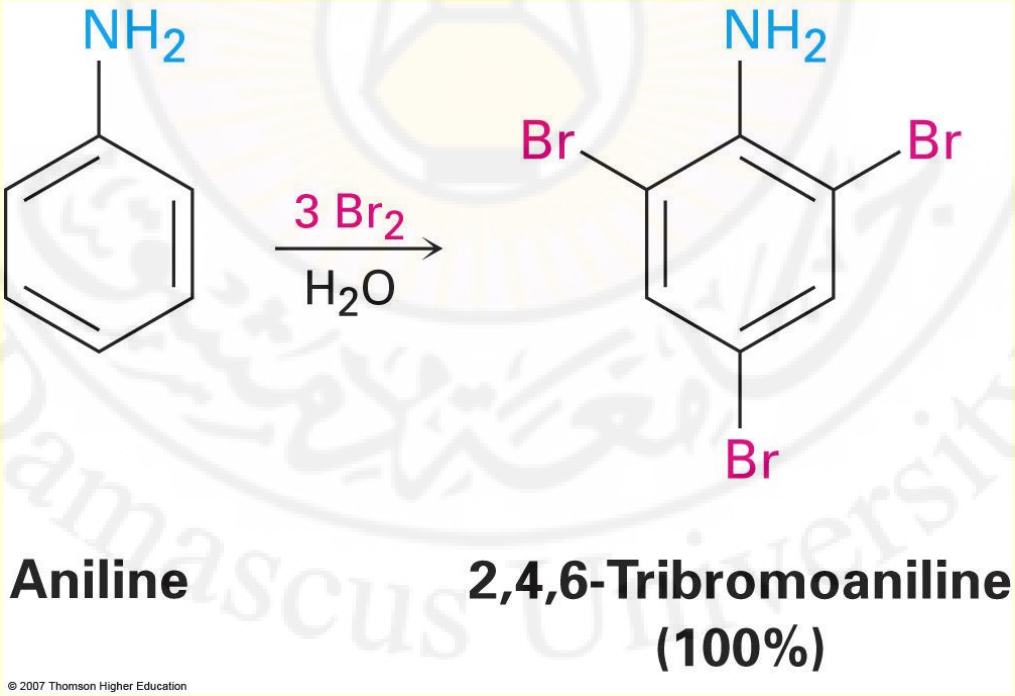
© 2007 Thomson Higher Education

تفاعلات الامينات العطرية

Reactions of Arylamines

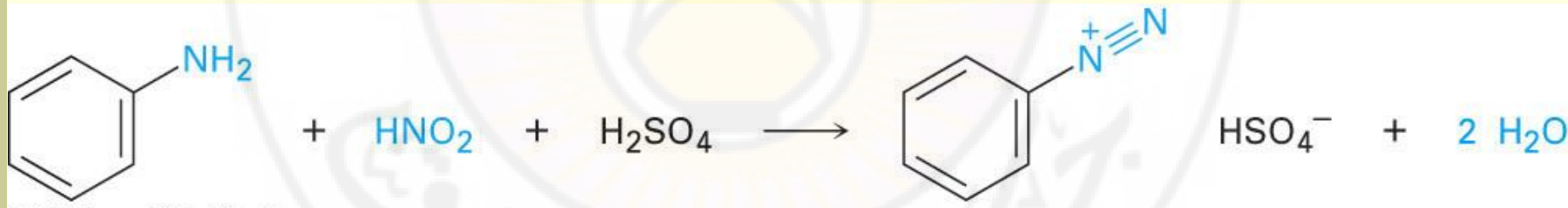
تفاعلات الاريل امين *Reactions of Arylamines*

تعتبر مجموعة الامينو كإحدى اقوى المجموعات المنشطة و الموجهة للتبادل على اورتو و بارا في تفاعلات الاستبدال المحبة للالكترونات على النواة العطرية



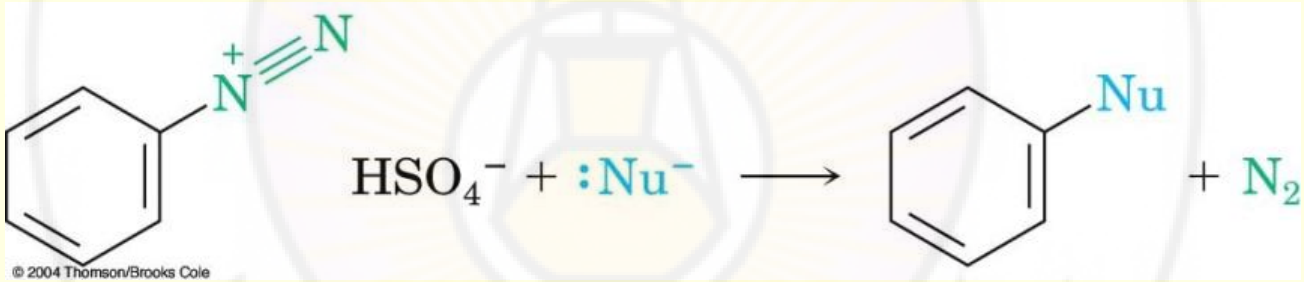
املاح اريل الديازونيوم وتفاعل ساندماير

تتفاعل الامينات الاولية العطرية مع حمض الازوتي HNO_2 لتعطي املاح اريل الديازونيوم $Ar{-}N{\equiv}N\ X^-$ بواسطة تفاعل الديازة. ان الامينات الالكيلية تتفاعل ايضا مع حمض الازوتي HNO_2 لكن املاح الكيل الديازونيوم الناتجة تكون شديدة الفعالية لدرجة يصعب معه عزلها.

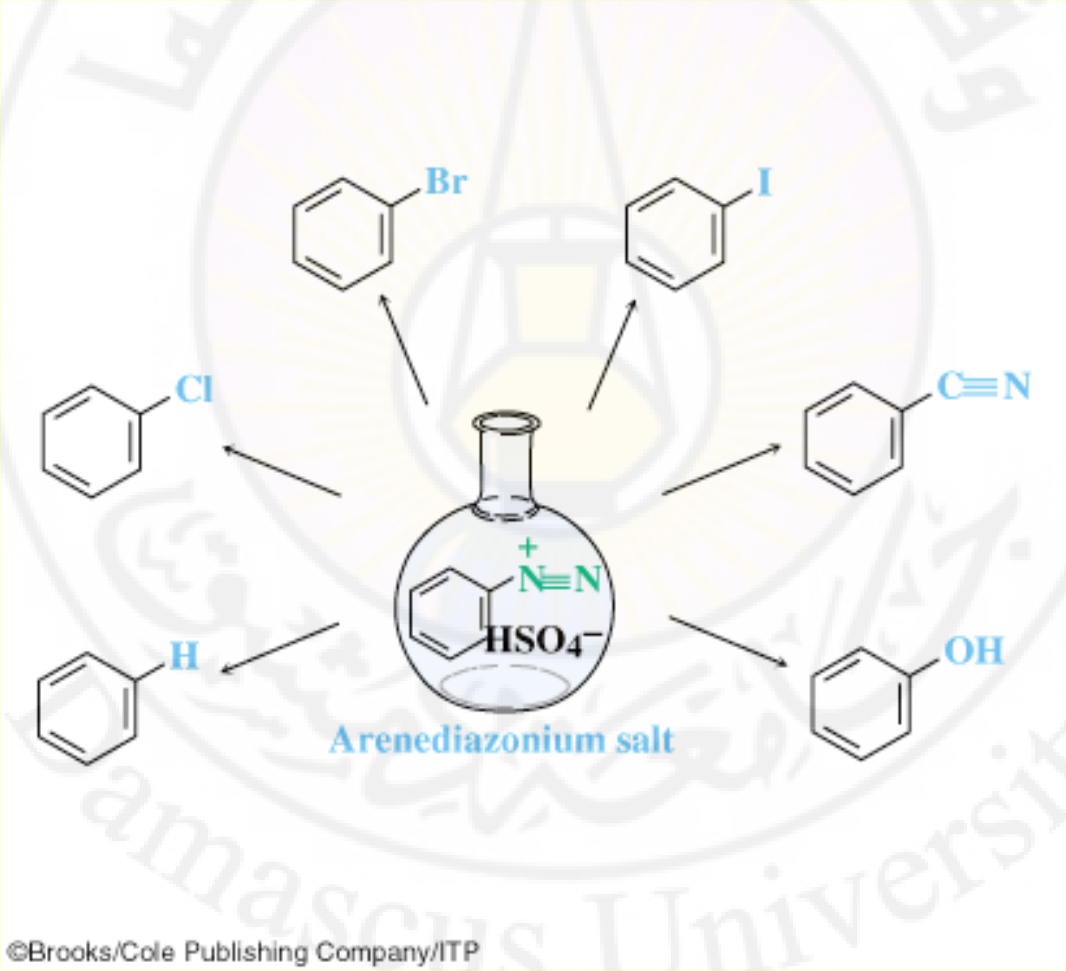


© 2007 Thomson Higher Education

- ان املاح اريل الديازونيوم هي مركبات بالغة الاهمية وذلك لان مجموعة الدي ازو يمكن استبدالها بالعديد من المتبادلات المحبة للنواة (النكليوفيلات) بواسطة تفاعلات الاستبدال

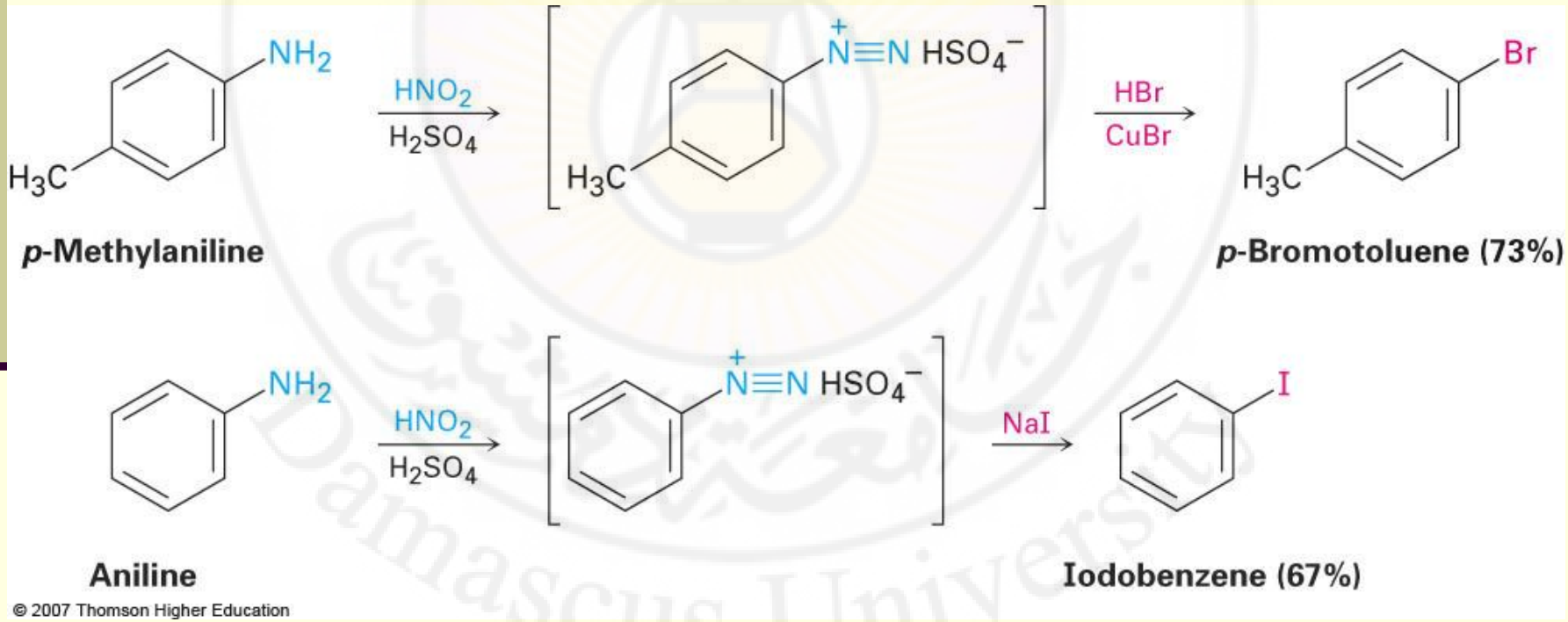


- ان العديد من النكليوفيلات المختلفة (هالوجين- سيانيد- هيدريد- هيدروكسيد) تتفاعل مع املاح اريل الديازونيوم لتعطي عدد كبير من مركبات البنزن متنوعة التبادل كما هو موضح في الشكل التالي :


Br
I
Cl
C≡N
+
N≡N
HSO4−
H
OH
Arenediazonium salt
©Brooks/Cole Publishing Company/ITP

تحضير هالوجينات الاريل ArX

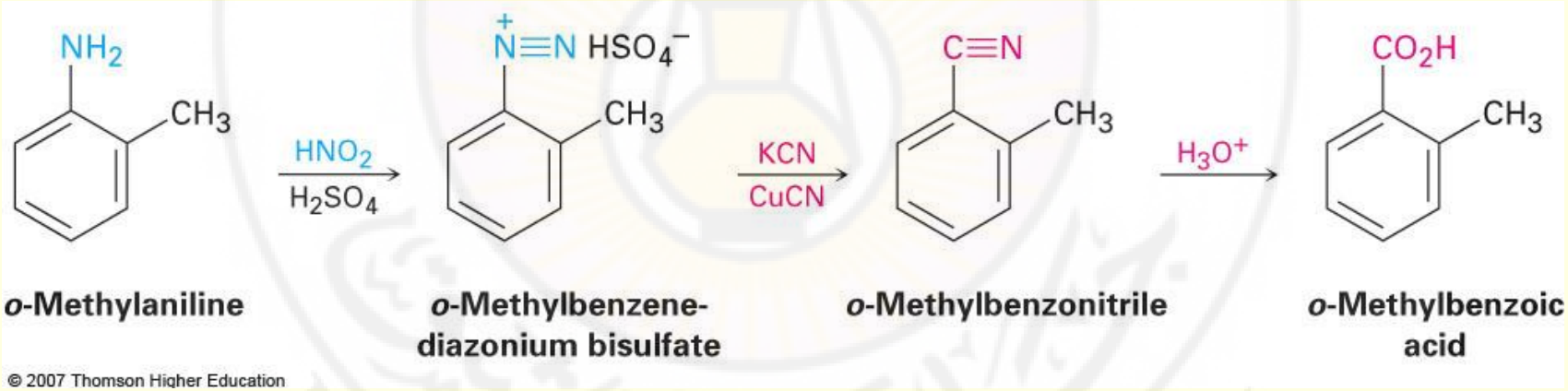
- يحضر كلا من كلورور وبرومور الاريل بواسطة تفاعل ساند ماير ما بين ملح اريل ديازونيوم وهالوجين الهيدروجين HX وذلك بوجود كمية صغيرة من حفاز CuXبينما يودور الاريل يحضر بواسطة التفاعل مع يوديد الصوديومNaI



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير النتريلات ArCN

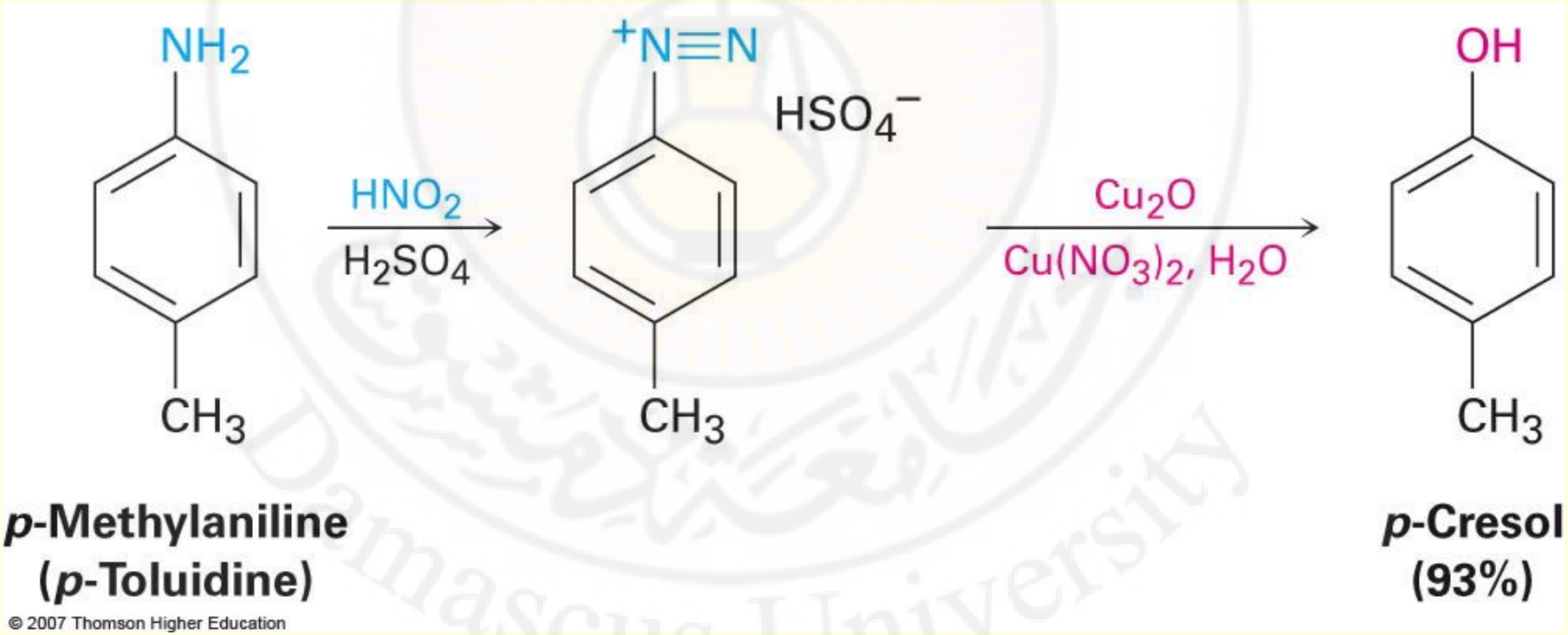
- ان معالجة ملح اريل الديازونيوم ب KCN بوجود كمية صغيرة من سيانور النحاس CuCN يعطي النتريل امين Ar—CN



© 2007 Thomson Higher Education

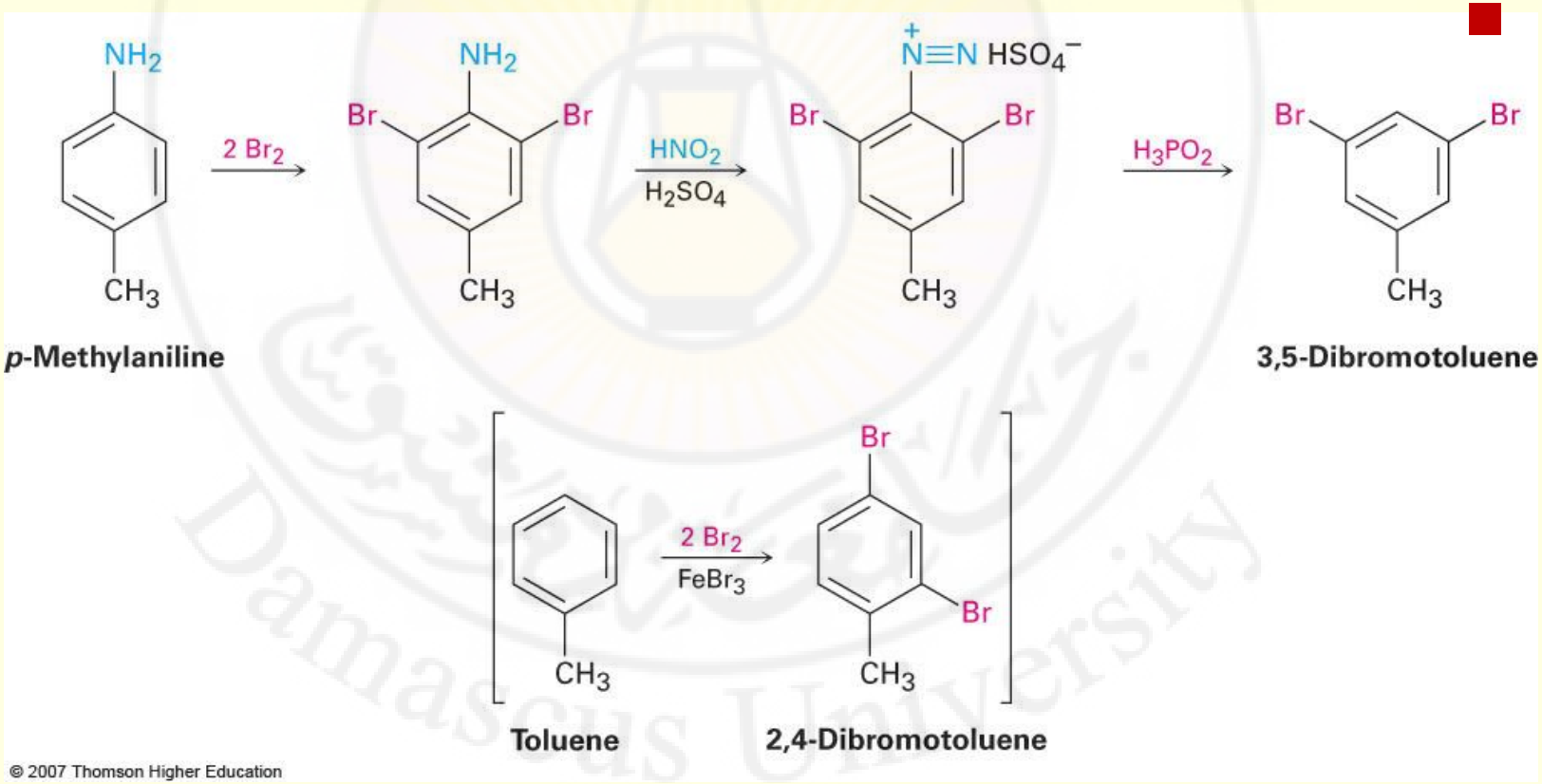
تحضير الفنولات ArOH

- يمكن ان يستبدل ملح اريل الديازونيوم ايضا ب OH وبالتالي يمكن تحضير الفنولات من خلال تسخين املاح اريل الديازونيوم مع محلول مائي لحمض



© 2007 Thomson Higher Education

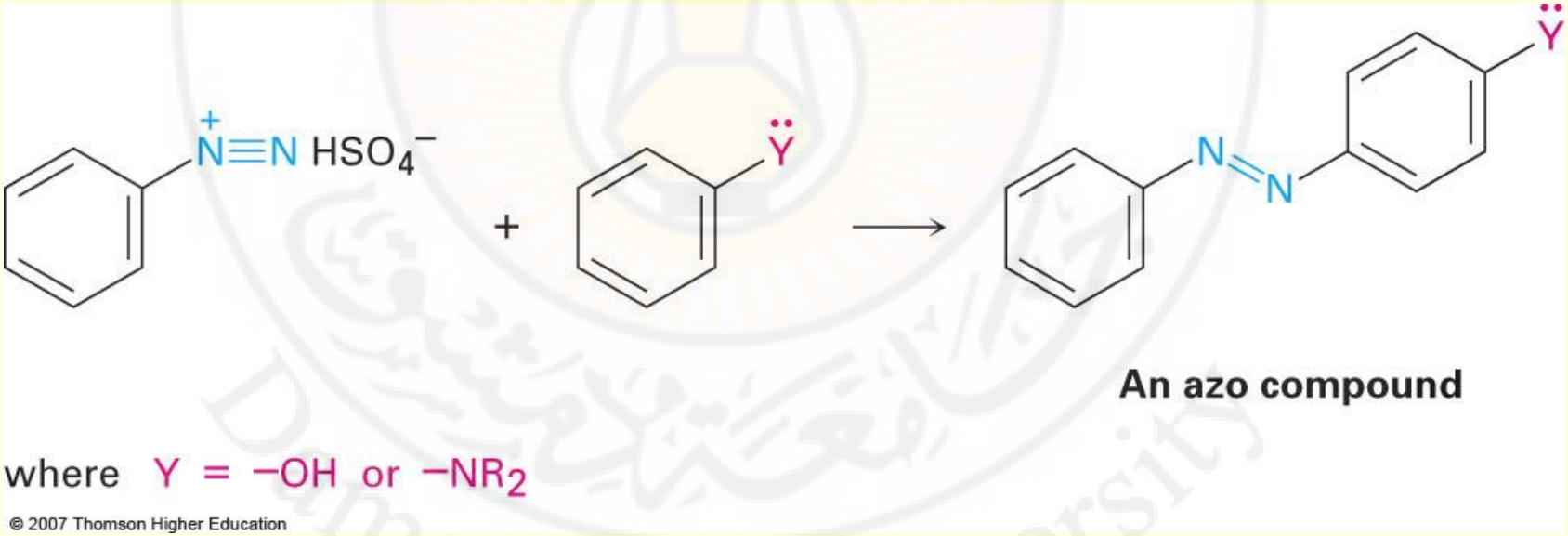
- يمكن استبدال مجموعة N_2^+ ب H من خلال تفاعل ملح الديازونيوم مع حمض H_3PO_2



© 2007 Thomson Higher Education

تفاعلات التزاوج لأملاح الديازونيوم
Diazonium Coupling Reactions

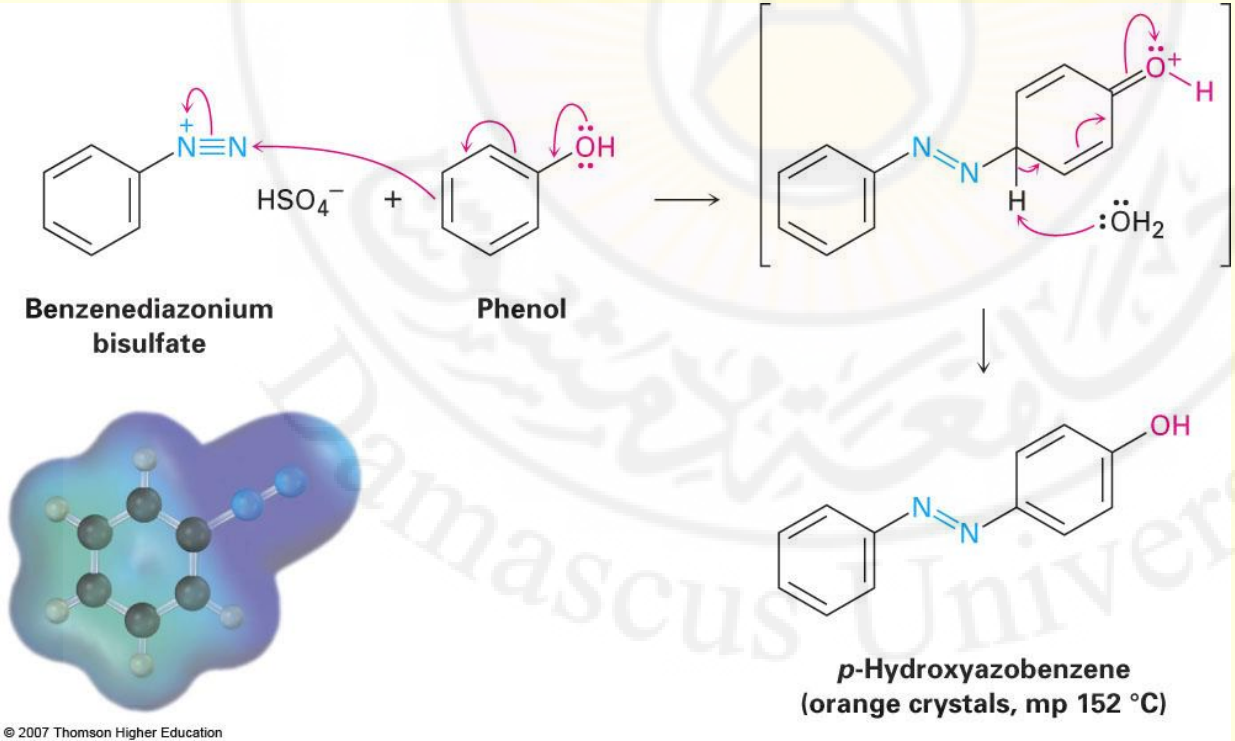
- بالاضافة لتفاعلات الاستبدال المحبة للنواة فان املاح اريل الديازونيوم تعطي تفاعلات التزاوج مع النوى العطرية الفعالة او النشيطة مثل الفنولات او الانيلينات المتبادلة لتعطي مركبات ازوئية **Ar—N=N—Ar'** والتي تمثل صف من الملونات كثيرة الاستعمال في حياتنا اليومية.



© 2007 Thomson Higher Education

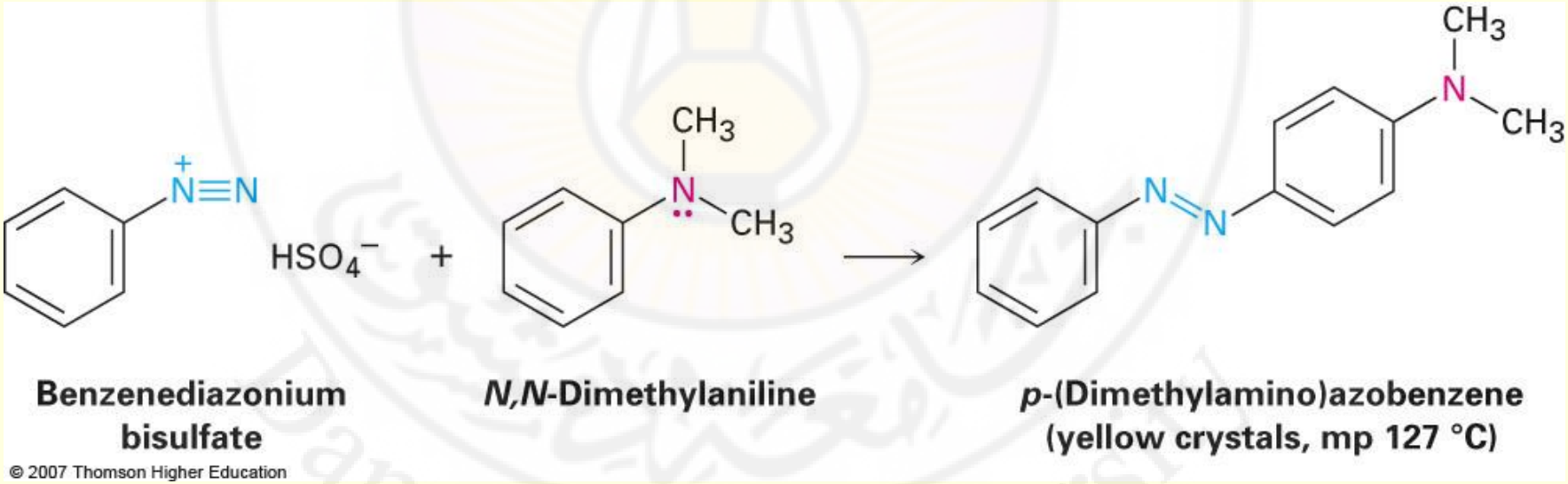
الية تفاعلات التزاوج ل املاح الديازونيوم

- ان تفاعلات التزاوج لاملاح الديازونيوم هي تفاعلات استبدال محبة للالكترونات على النواة العطرية
- حيث تتفاعل فيها املاح اريل الديازونيوم المشحونة ايجابيا مع نواة عطرية غنية بالالكترونات لـ فينول او لامين عطري يحدث التفاعل في معظم الاحيان على الموقع بارا



الاصباغ الازوئية

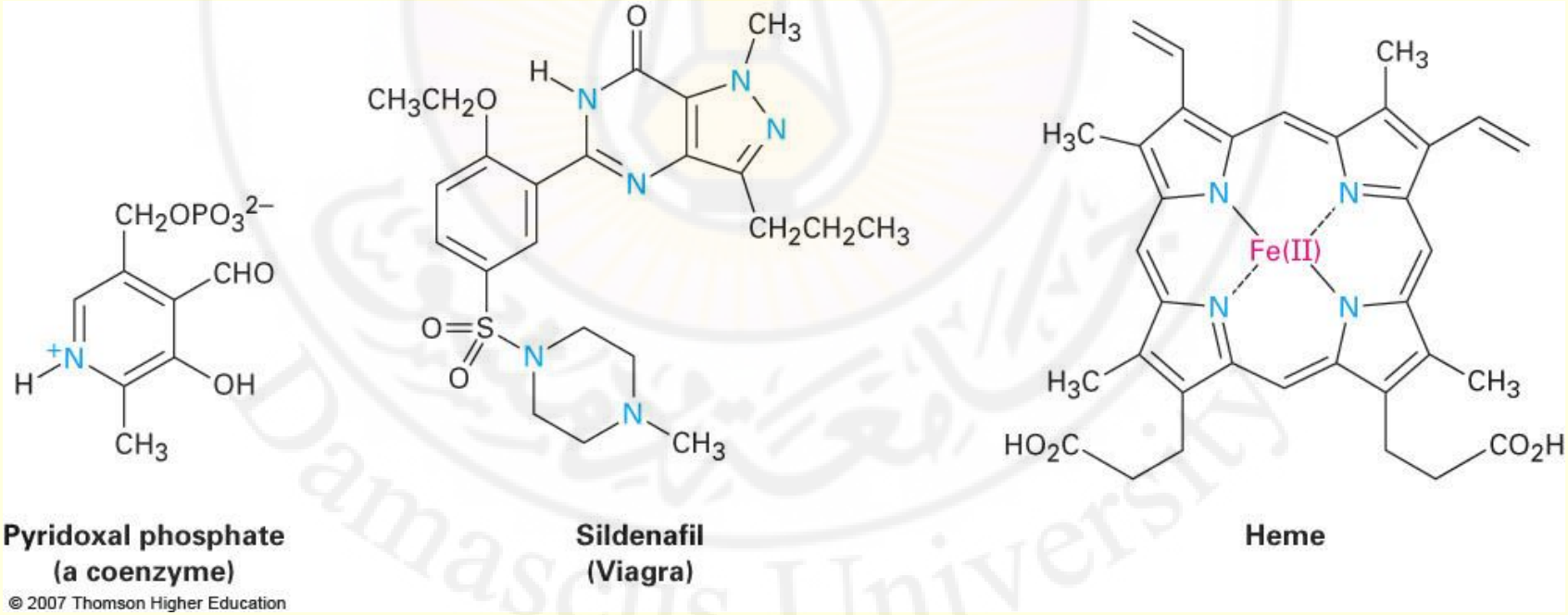
- فعلى سبيل المثال ان بارا ثنائي ميتيل امينو ازو البنزن هو مثال عن الملون الاصفر اللماع الذي استخدم فيما مضى كملون غذائي في السمنة او المارغرين



© 2007 Thomson Higher Education

الحلقات اللامتجانسة Heterocycles

- الحلقات اللامتجانسة هي عبارة عن مركبات حلقية تحتوي على عنصرين او اكثر ضمن حلقتها وغالبا ما تكون هذه العناصر عبارة عن الكربون C مع N, Oاو S



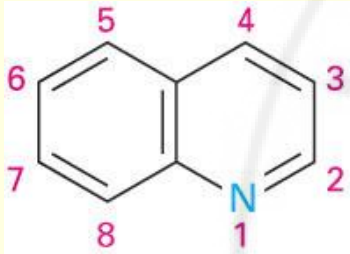
Pyridoxal phosphate (a coenzyme)

Sildenafil (Viagra)

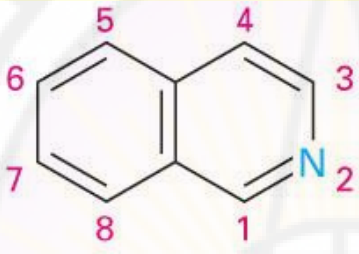
Heme

© 2007 Thomson Higher Education

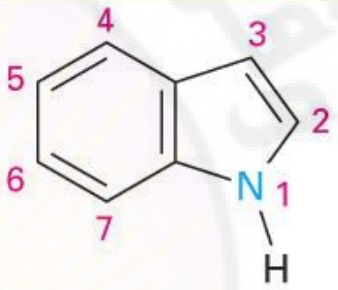
Polycyclic Heterocycles



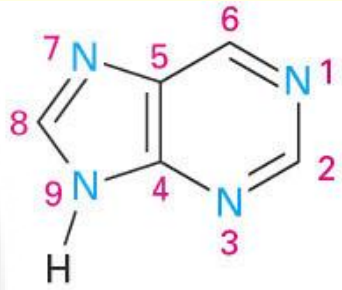
Quinoline



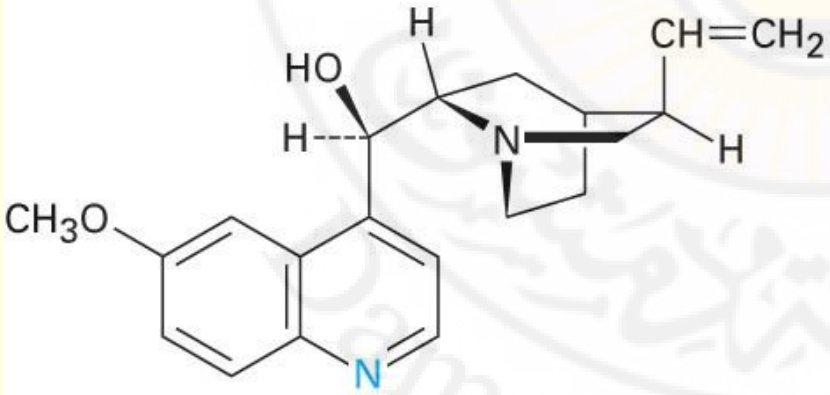
Isoquinoline



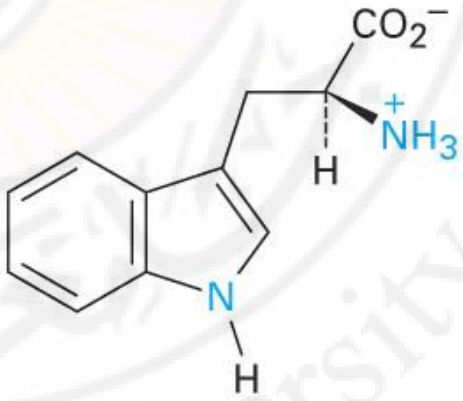
Indole



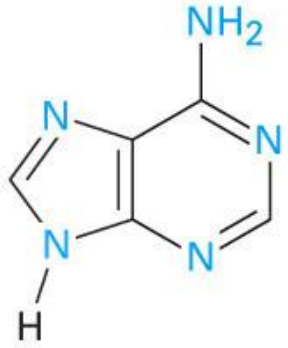
Purine



Quinine
(antimalarial)



Tryptophan
(amino acid)



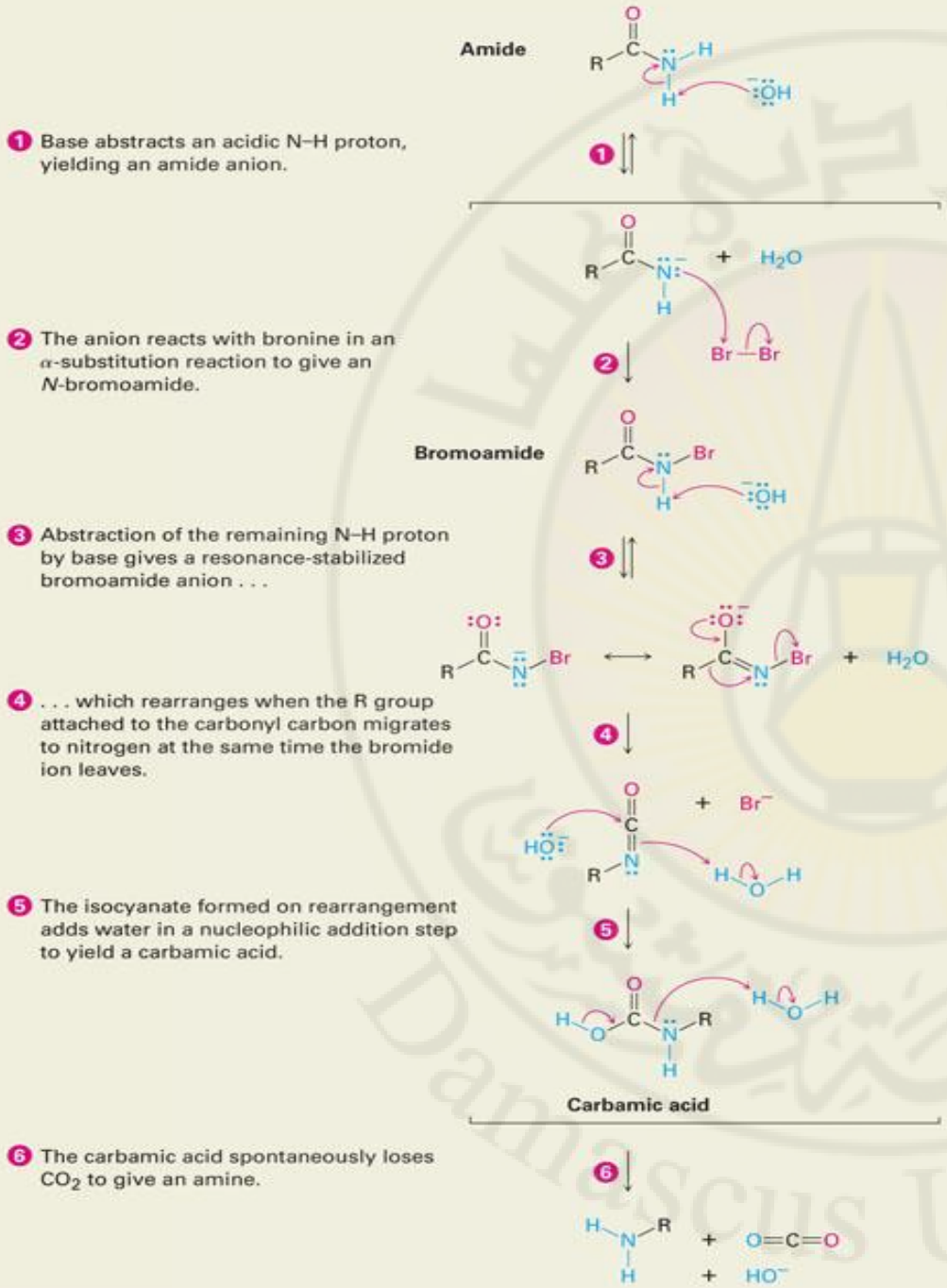
Adenine
(DNA constituent)

© 2007 Thomson Higher Education

إعادة ترتيب هوفمان

Hofmann Rearrangement

- يحدث تفاعل اعادة ترتيب هوفمان *Hofmann Rearrangement* وذلك عندما يعالج اميد اولي $R\text{-}CO\text{-}NH_2$ مع البروم Br_2 وبوجود قلوي (اساس).

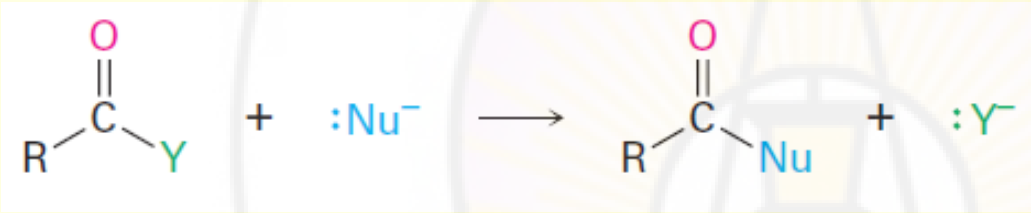


© 2007 Thomson Higher Education

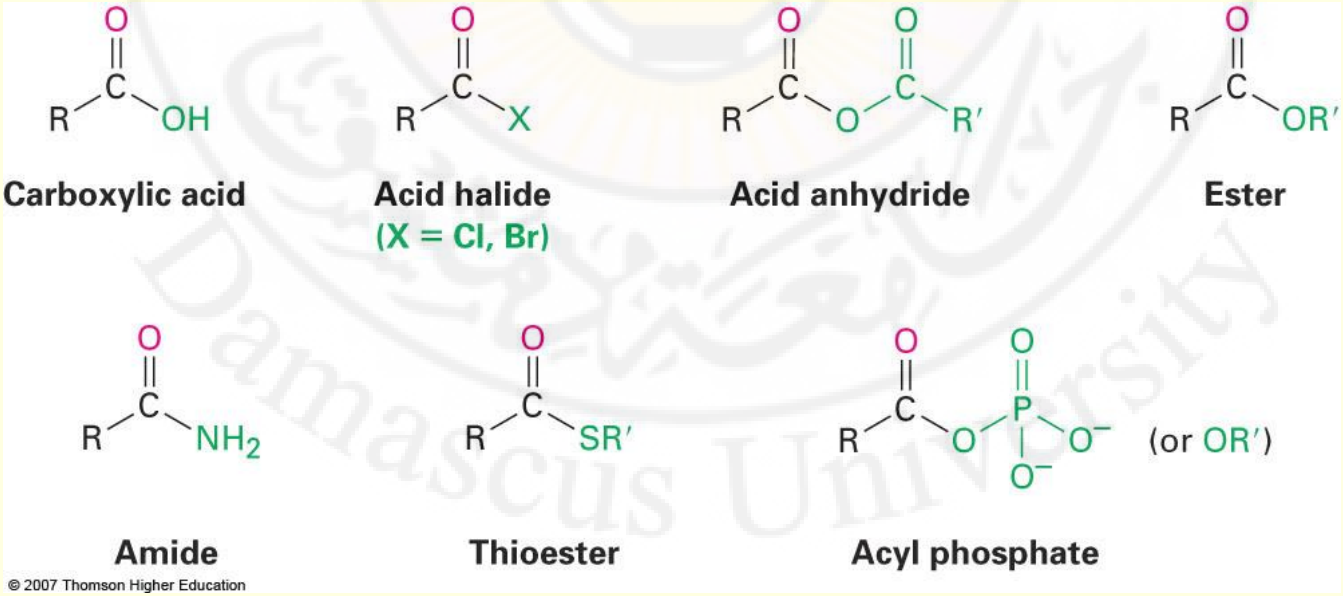
Carboxylic Acid Derivatives: Nucleophilic Acyl Substitution Reactions

Carboxylic Acid Derivatives

- مشتقات الحموض الكربوكسيلية هي مركبات تكون فيها مجموعة الاسيل مرتبطة بذرة كهرسلبية او بمتبادل يمكن ان يلعب دور مجموعة مهاجرة في تفاعلات الاستبدال.



- يعرف العديد من مشتقات الحموض الكربوكسيلية :

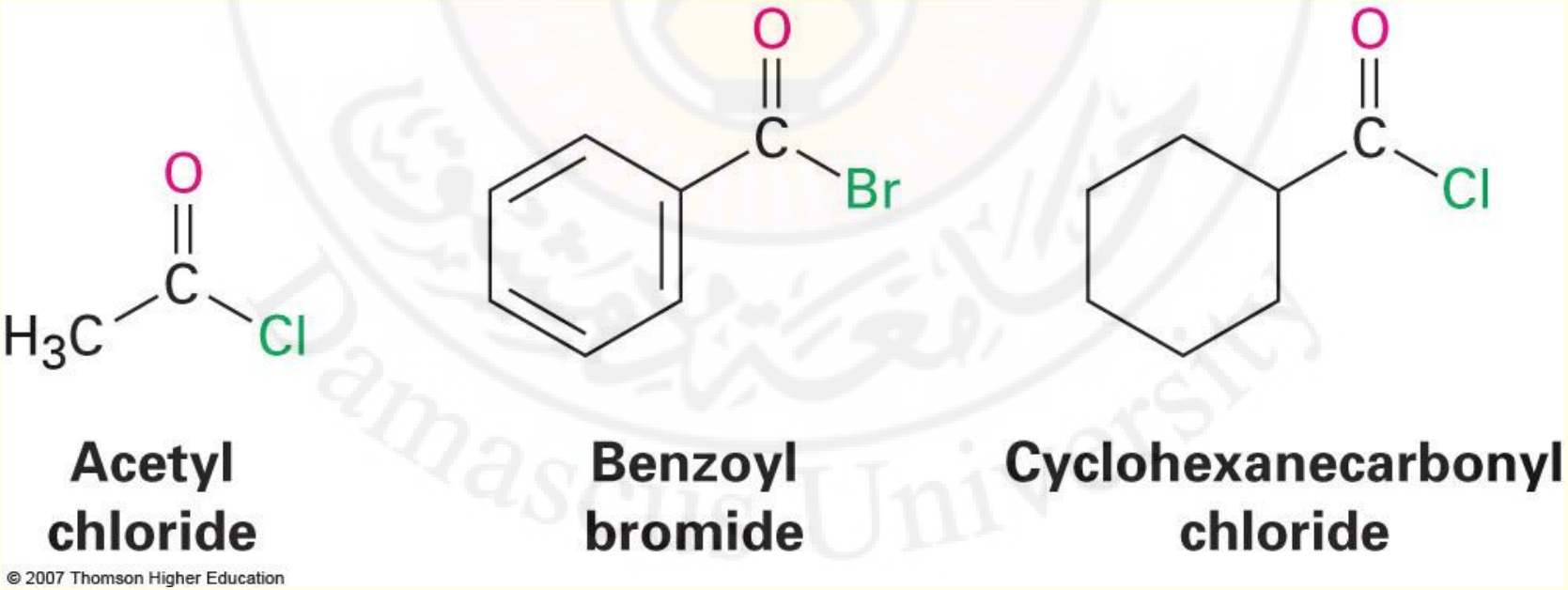


© 2007 Thomson Higher Education

Naming Carboxylic Acid Derivatives

Acid Halides

- تسمى هاليدات الحموض اولا بتحديد مجموعة الاسيل ومن ثم الهاليد حيث يشتق اسم مجموعة الاسيل من اسم الحمض الكربوكسيلي باستبدال النهاية - *ic acid* بالنهاية *–yl* او باستبدال النهاية *carboxylic acid*-بالنهاية *–carbonyl* ومن ثم تحديد الهاليد.

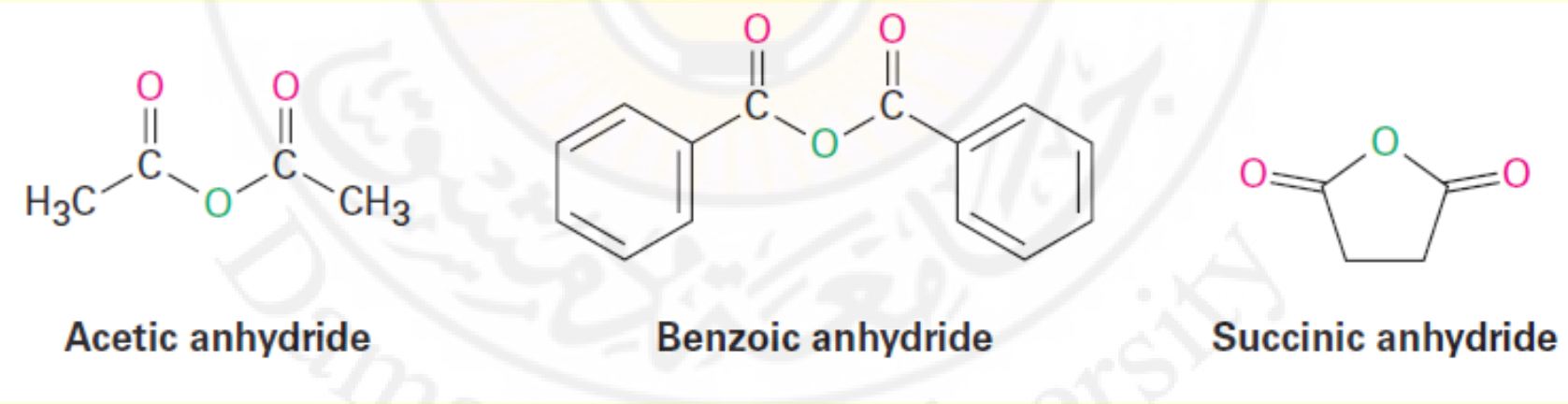


© 2007 Thomson Higher Education

Naming Carboxylic Acid Derivatives

Acid Anhydrides

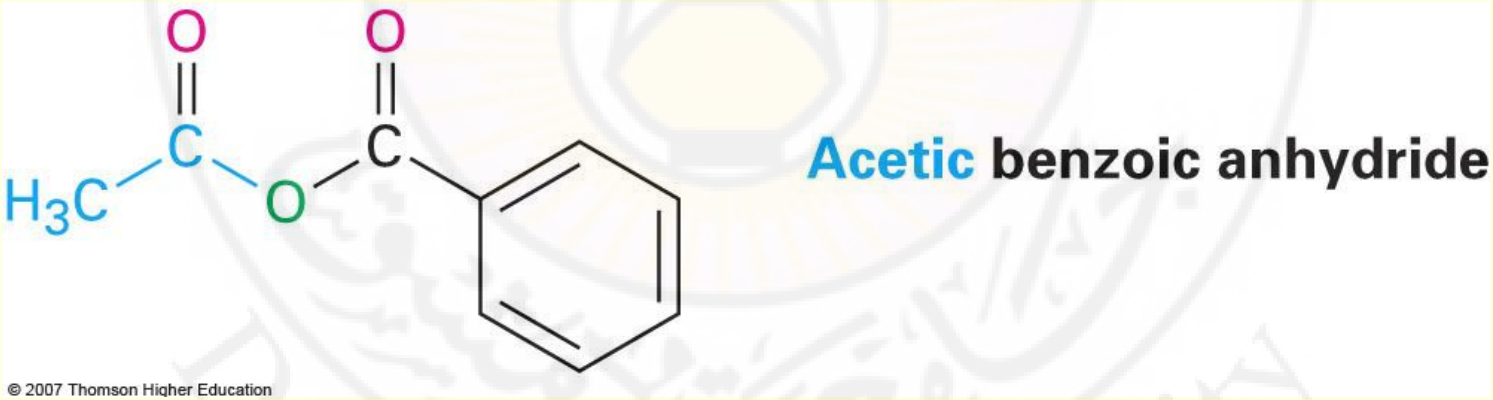
- ان كلا من بلاماءات الحموض المتناظرة (أي تلك المحضرة من حمضين كربوكسيليين متماثلين) للحموض وحيدة الكربوكسيل غير المتبادلة, و بلاماءات الحموض الحلقية للحموض ثنائية الكربوكسيل تسمى باستبدال كلمة *acid* بكلمة *anhydride*



Naming Carboxylic Acid Derivatives

Acid Anhydrides

- اما بلاماءات الحموض غير المتناظرة (أي تلك المحضرة من حمضين كربوكسيليين مختلفين) فتسمى بذكر كلا الحمضين بالترتيب الابجدي ومن ثم اضافة كلمة *anhydride*



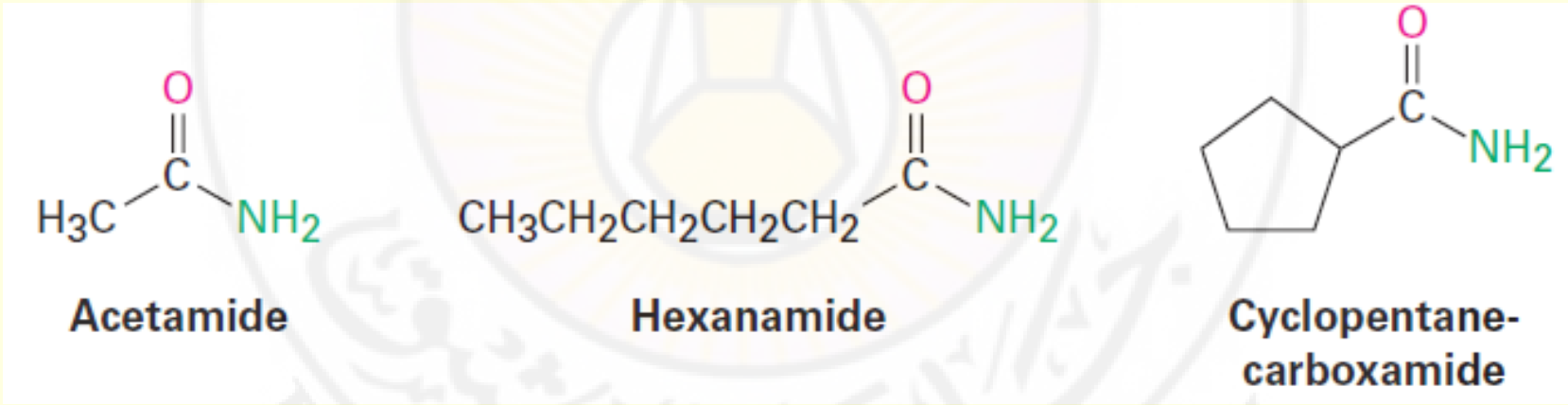
Acetic benzoic anhydride

© 2007 Thomson Higher Education

Naming Carboxylic Acid Derivatives

Amides

- تسمى الاميدات غير المتبادلة على مجموعة NH_2 باستبدال النهاية *-ic acid* او النهاية *-oic acid* بالنهاية *-amide*

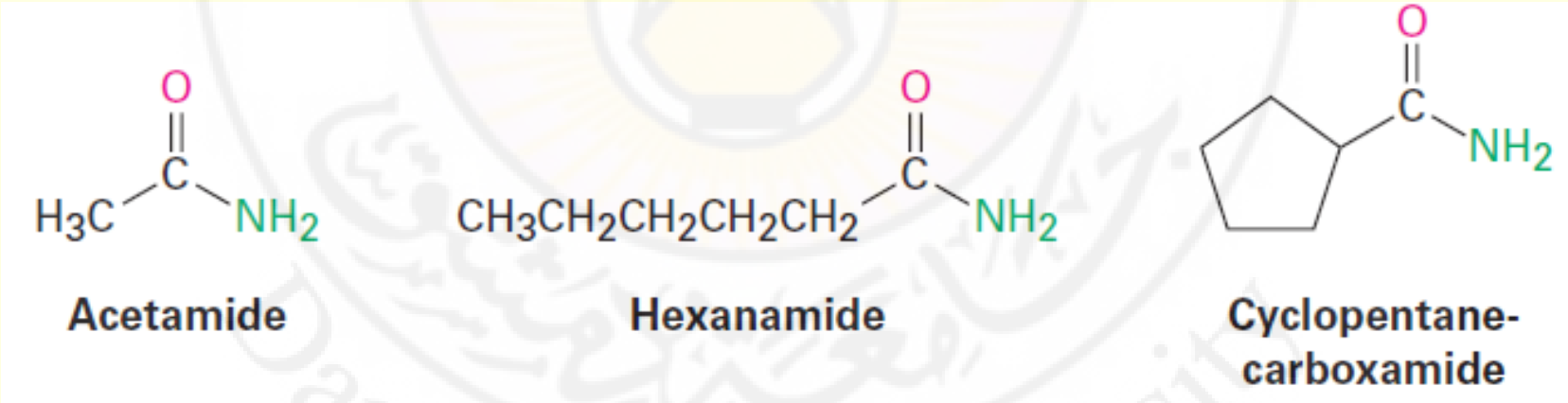


Damascus University

Naming Carboxylic Acid Derivatives
Amides

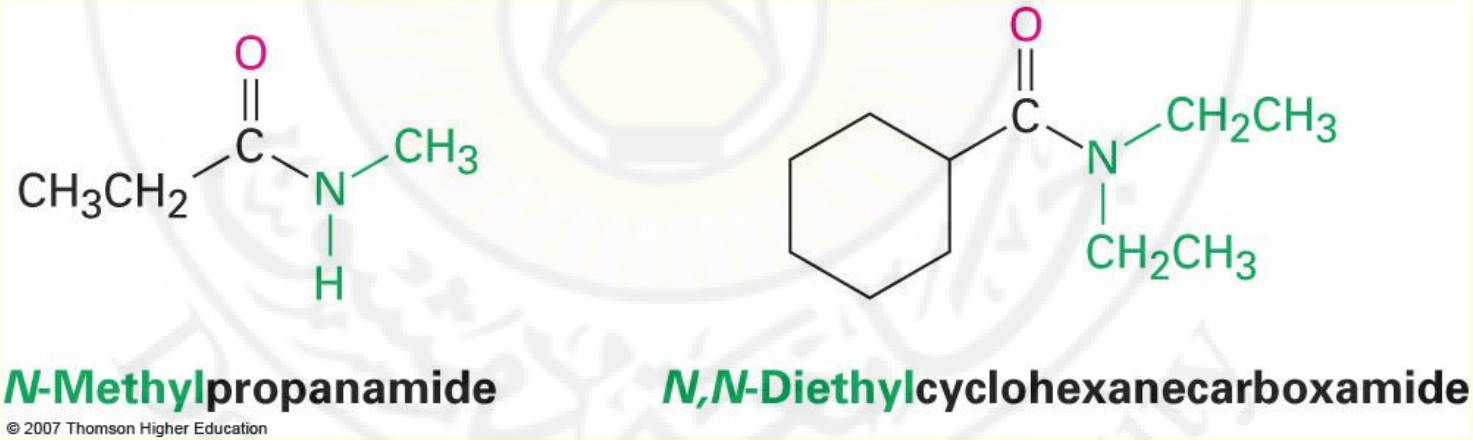
- تسمى الاميدات غير المتبادلة على مجموعة NH_2 باستبدال النهاية *-ic acid* او النهاية *-oic acid* بالنهاية *-amide*

او بواسطة استبدال النهاية *-carboxylic acid* بالنهاية *–carboxamide*



Naming Carboxylic Acid Derivatives
Amides

- اما اذا كانت ذرة النتروجين متبادلة فان المركب يسمى اولا بتحديد المجموعة المتبادلة ومن ثم بتحديد الاميد حيث يتم اسباق المتبادلات بالحرف N ليشير على كونها مرتبطة مباشرة على النتروجين



N-Methylpropanamide

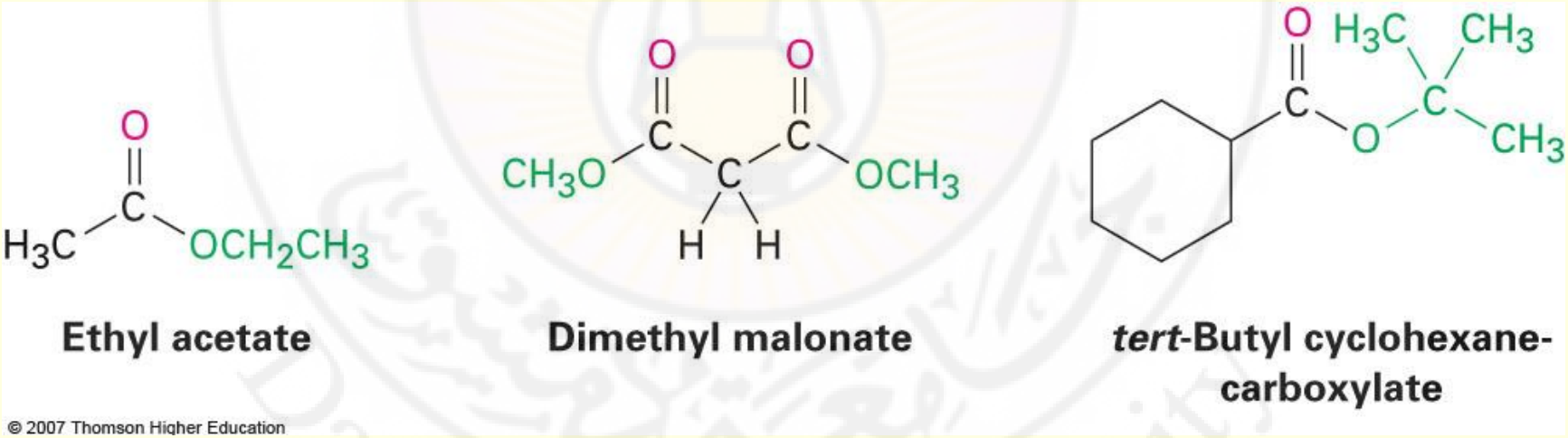
N,N-Diethylcyclohexanecarboxamide

© 2007 Thomson Higher Education

Naming Carboxylic Acid Derivatives

Esters

- تسمى الاسترات اولا بتحديد مجموعة الالكيل المرتبطة على الاكسجين ومن ثم الحمض الكربوكسيلي حيث تستبدل النهاية *-ic acid* بالنهاية *-ate*.

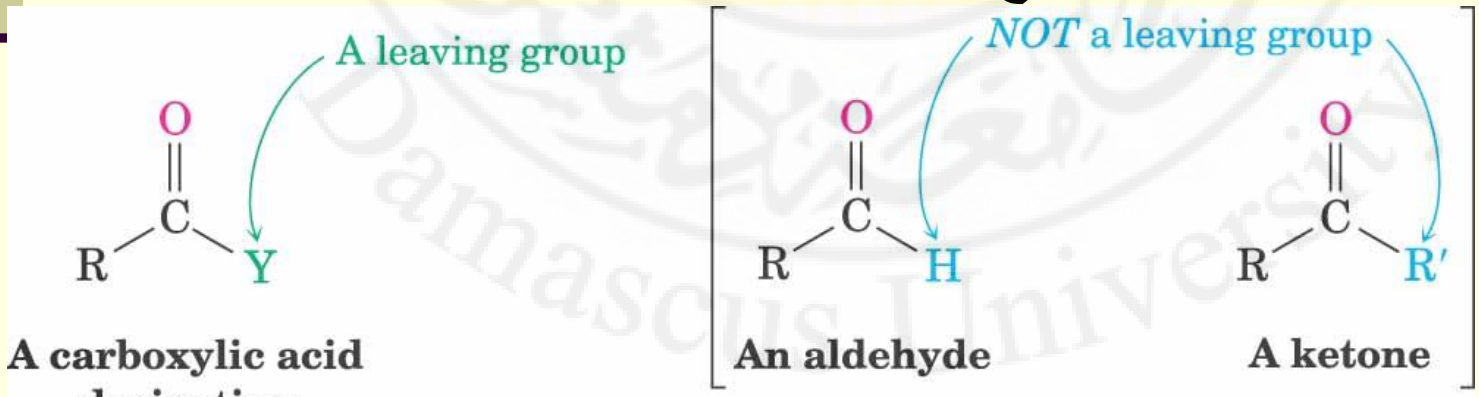


Ethyl acetate | **Dimethyl malonate** | ***tert*-Butyl cyclohexane-carboxylate**

© 2007 Thomson Higher Education

Nucleophilic Acyl Substitution

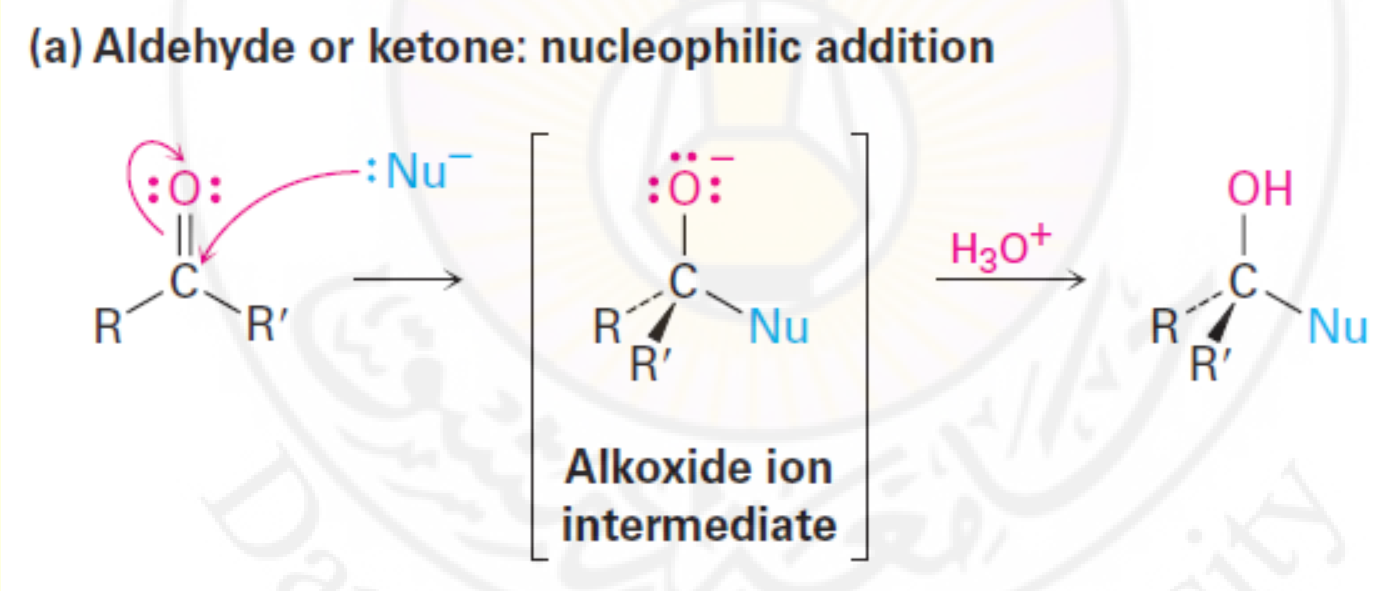
- ان الاختلاف في السلوك ما بين الالدهيدات/الكيتونات و مشتقات الحموض الكربوكسيلية يعود لاختلاف تركيبهما .
- فمشتقات الحموض الكربوكسيلية تحتوي على كربون اسيلي مرتبط الى مجموعة Yوالتي يمكنها ان تهاجر كشاردة سلبية ثابتة, فحالما يتشكل المركب الوسيطي رباعي الوجوه فان المجموعة المهاجرة يتم طردها ليتشكل مركب كربونيلي جديد.
- في حين ان الالدهيدات والكيتونات لا تمتلك مثل هذه المجموعة المهاجرة وبالتالي فإنها لا يمكن ان تخضع لمثل تفاعلات الاستبدال هذه.



©2004 Thomson - Brooks/Cole

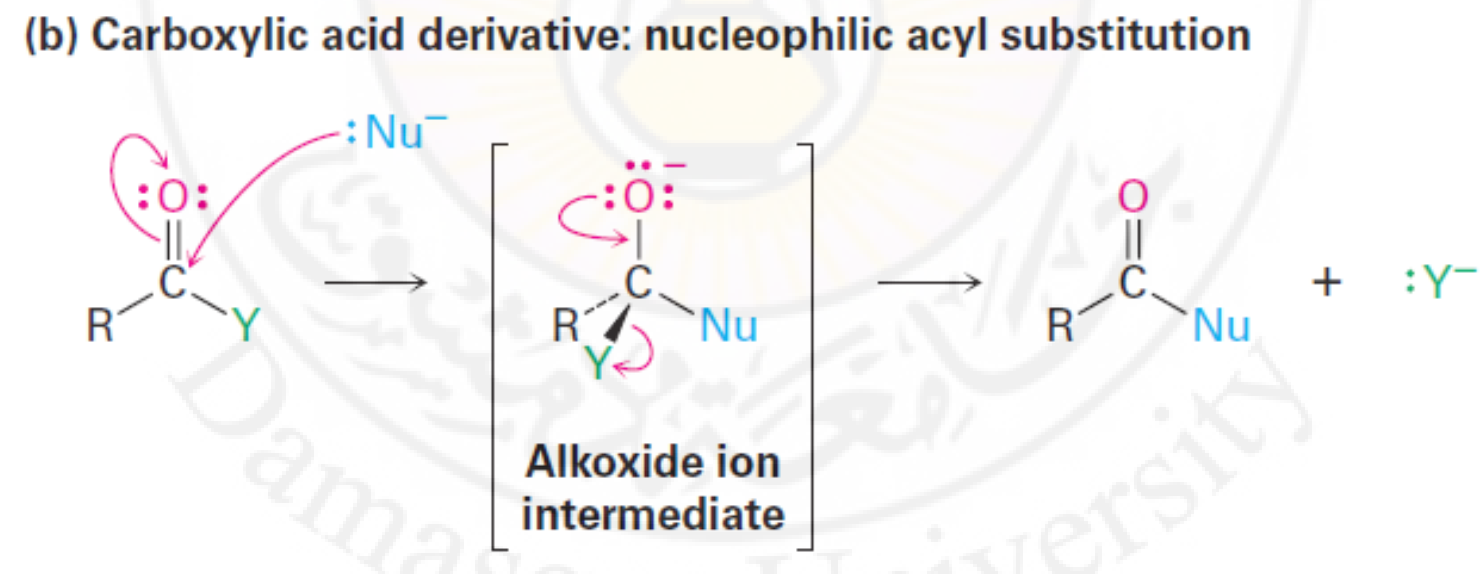
Nucleophilic Acyl Substitution

- عندما تتم اضافة نيكليوفيل الى الدهيد او كيتون فان المركب الوسيطي رباعي الوجوه المتشكل يمكن له اما ان يخضع لعملية برتنة ليعطي غولا



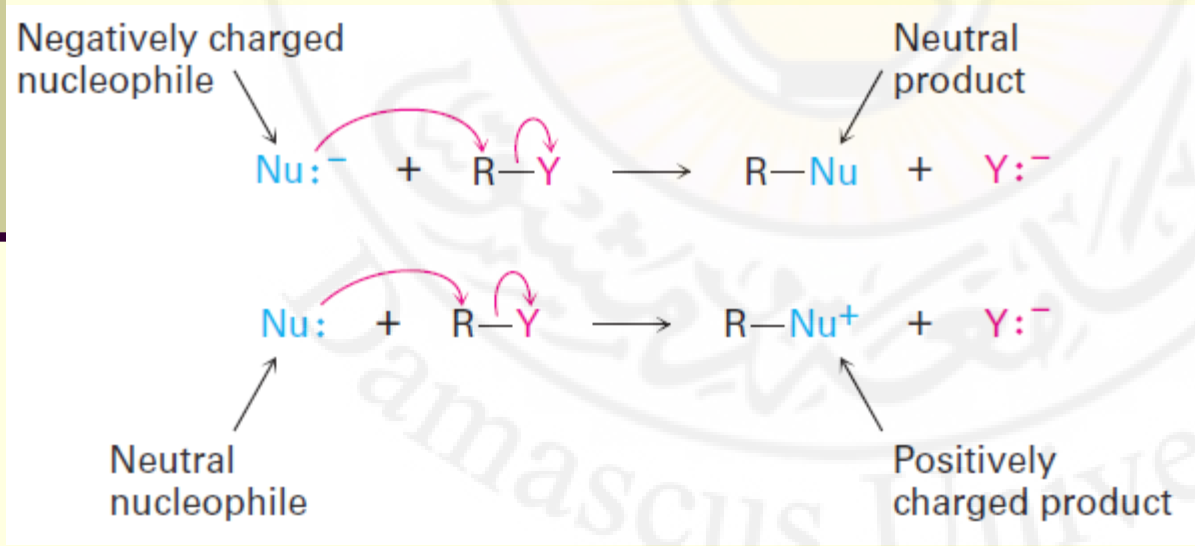
Nucleophilic Acyl Substitution

- لكن عندما تتم اضافة نيكليوفيل الى مشتق للحمض الكربوكسيلي فانه يتبع تسلسل تفاعلي مختلف حيث يعاني المركب الوسطي رباعي الوجوه المتشكل حذفا لاحد المتبادلين الاساسيين المتواجدين على مجموعة الكربونيل مؤديا لتفاعل استبدال اسيلي محب للنواة.



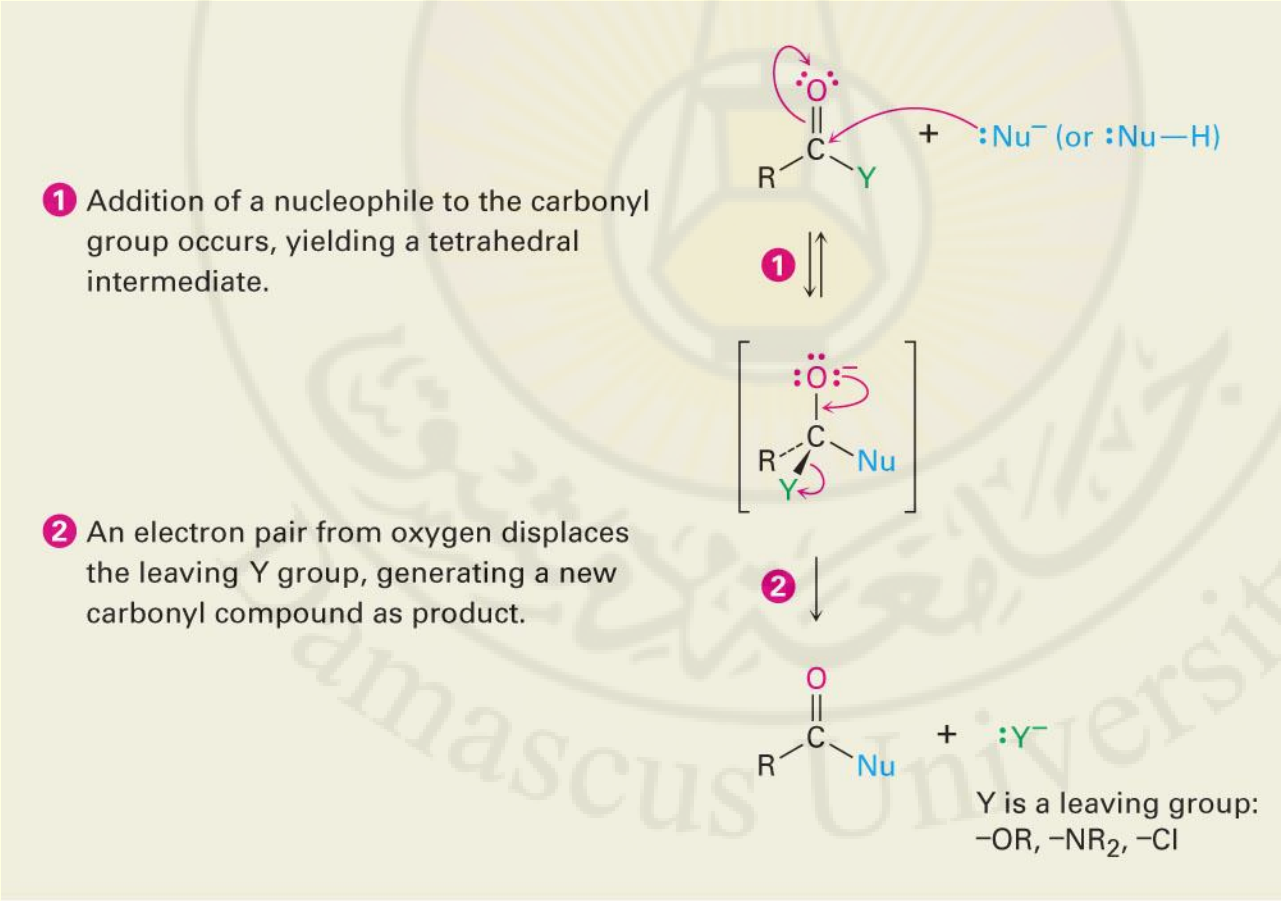
Nucleophilic Acyl Substitution

- في الواقع ان المحصلة النهائية لتفاعل الاضافة/الحذف هو استبدال نكليوفيلي لمجموعة -Y المرتبطة بالاصل الى كربون الاسيل وبالتالي ان التفاعل بمجمله مشابه ظاهريا لتفاعل الاستبدال النكليوفيلي الذي يحدث خلال تفاعل S_N2
- ولكن في الحقيقة ان اليتي هذين التفاعلين مختلفتين كليا
- ففي حين ان تفاعل S_N2 يحدث في خطوة واحدة من الجهة المقابلة طاردا المجموعة المهاجرة



Nucleophilic Acyl Substitution

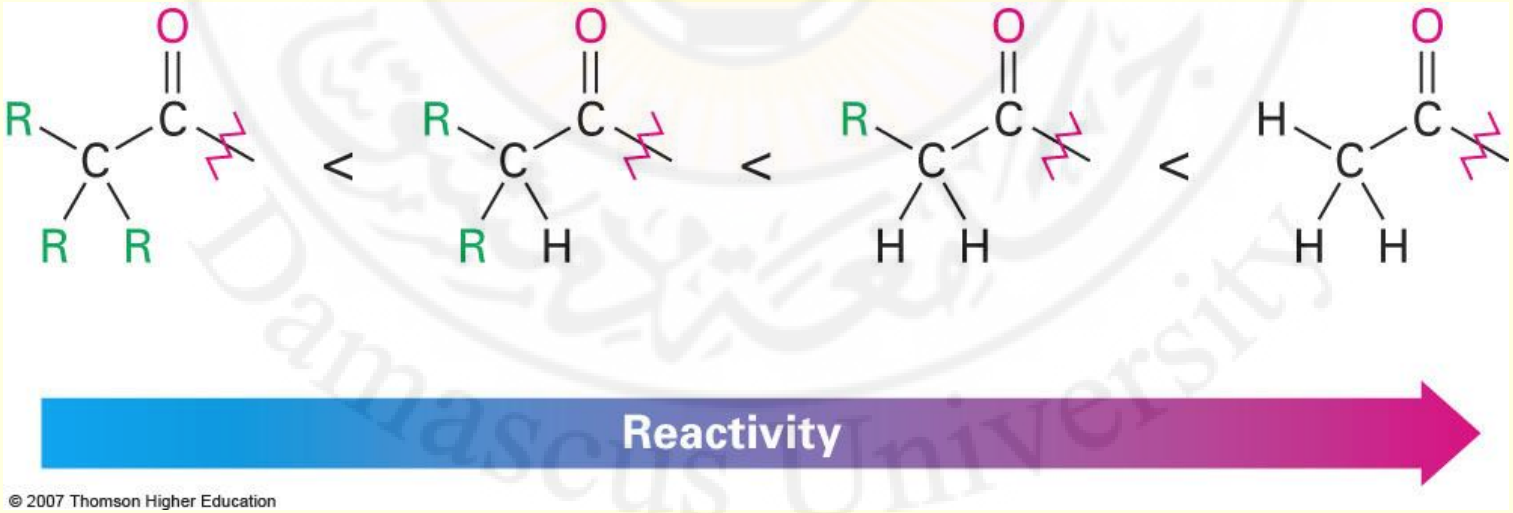
- فان تفاعل الاستبدال الاسيلي المحب للنواة يحدث بخطوتين متضمنا تشكل مركب وسطي بدئي رباعي الوجوه.



© 2007 Thomson Higher Education

Relative Reactivity of Carboxylic Acid Derivatives

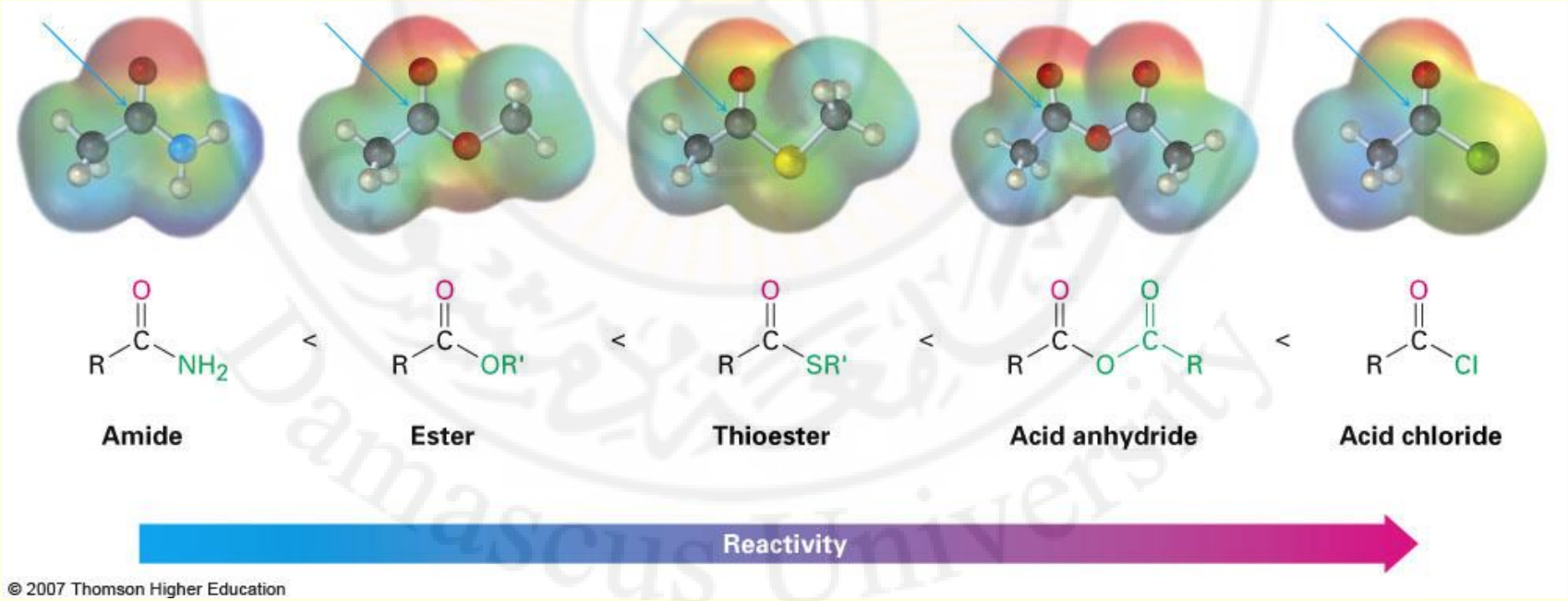
- أي عامل يجعل مجموعة الكربونيل اكثر فعالية تجاه النكليوفيلات يجعل عملية الاستبدال الاسيلي المحب للنواة اكثر سهولة.
- ان كلا من العوامل الالكترونية والفراغية تلعب دورا هاما في تحديد الفعالية.
- فمن الناحية الفراغية, نجد في سلسلة من مشتقات الحموض الكربوكسيلية المتشابهة وغير المزدحمة فراغيا, ان المجموعات غير المزدحمة فراغيا تتفاعل مع النكليوفيلات بسهولة اكبر بكثير من المجموعات المزدحمة فراغيا بحيث يمكن ترتيب النشاط اوالفعالية كالتالي :



© 2007 Thomson Higher Education

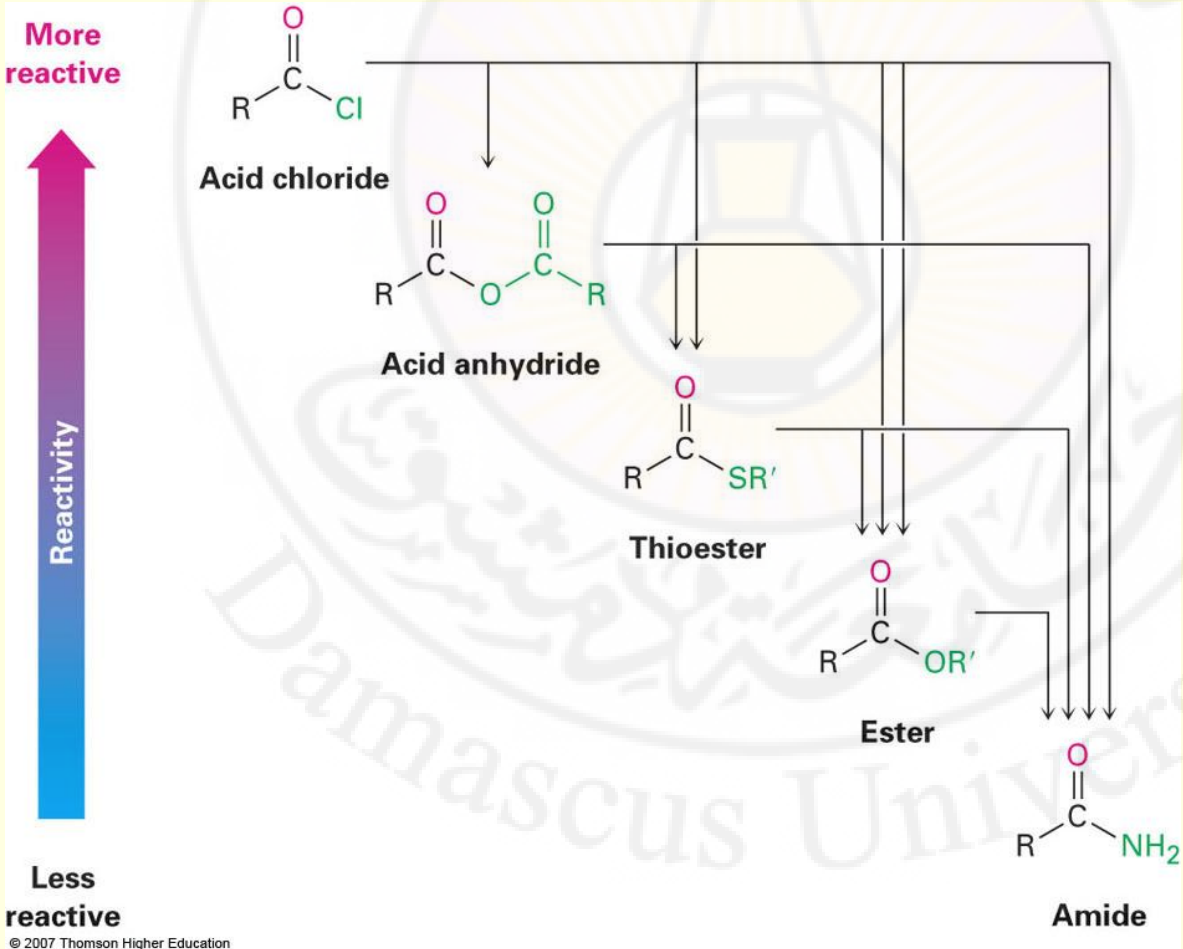
Relative Reactivity of Carboxylic Acid Derivatives

- من الناحية الالكترونية نجد بان مركبات الاسيل شديدة الاستقطاب تتفاعل بسهولة اكبر من تلك الاقل استقطابا ولذلك فان كلوريدات الحموض الكربوكسيلية تكون اكثر فعالية ونشاطا لان ذرة الكلور الكهرسلبية تمارس تاثير ساحب ل الكترونات ذرة كربون الكربونيل في حين ان الاميد هو مشتق الحموض الكربوكسيلية الاقل نشاطا.



Substitution in Synthesis

- وكنتيجة لهذه الاختلافات في الفعالية فانه من الممكن تحويل مشتق الحمض الكربوكسيلي الاكثر فعالية الى مشتق اقل فعالية.

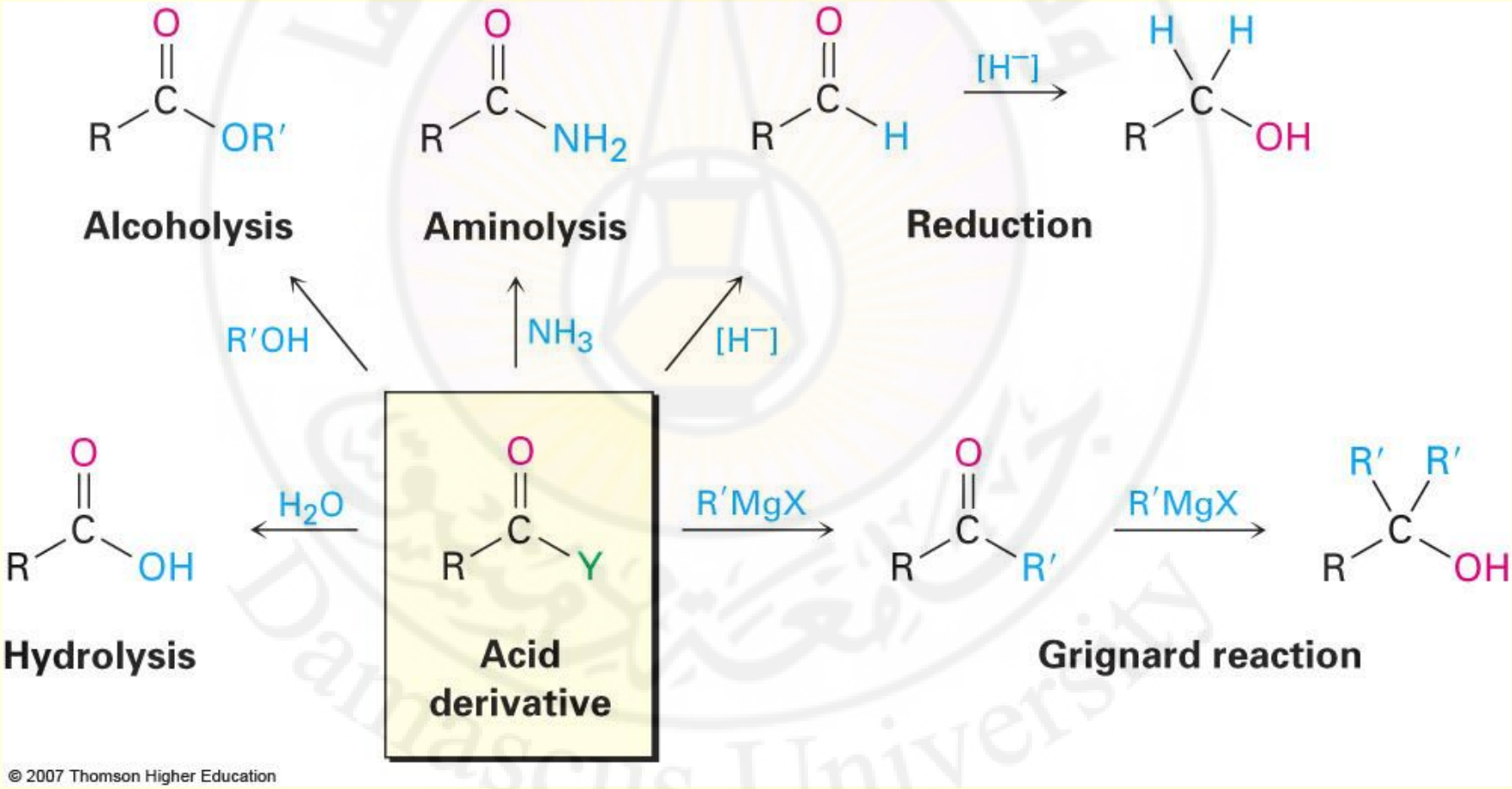


General Reactions of Carboxylic Acid Derivatives

- في دراسة كيمياء مشتقات الحموض الكربوكسيلية سنركز بشكل رئيسي على تفاعلات عدد محدد من التكليوفيلات وسنرى بان نفس النمط من التفاعلات يحدث غالبا :

1. الحلمهة Hydrolysis تفاعل مع الماء ليعطي لحمض الكربوكسيلي
2. الكحولة Alcoholysis تفاعل مع الكحول ليعطي استرا
3. الامينة Aminolysis تفاعل مع النشادر او مع امين ليعطي اميد
4. الارجاع Reduction تفاعل مع هيدريد عامل مرجع ليعطي غولا
5. تفاعل غرينيار Grignard reaction تفاعل مع كاشف عضوي معدني ليعطي غولا

General Reactions of Carboxylic Acid Derivatives



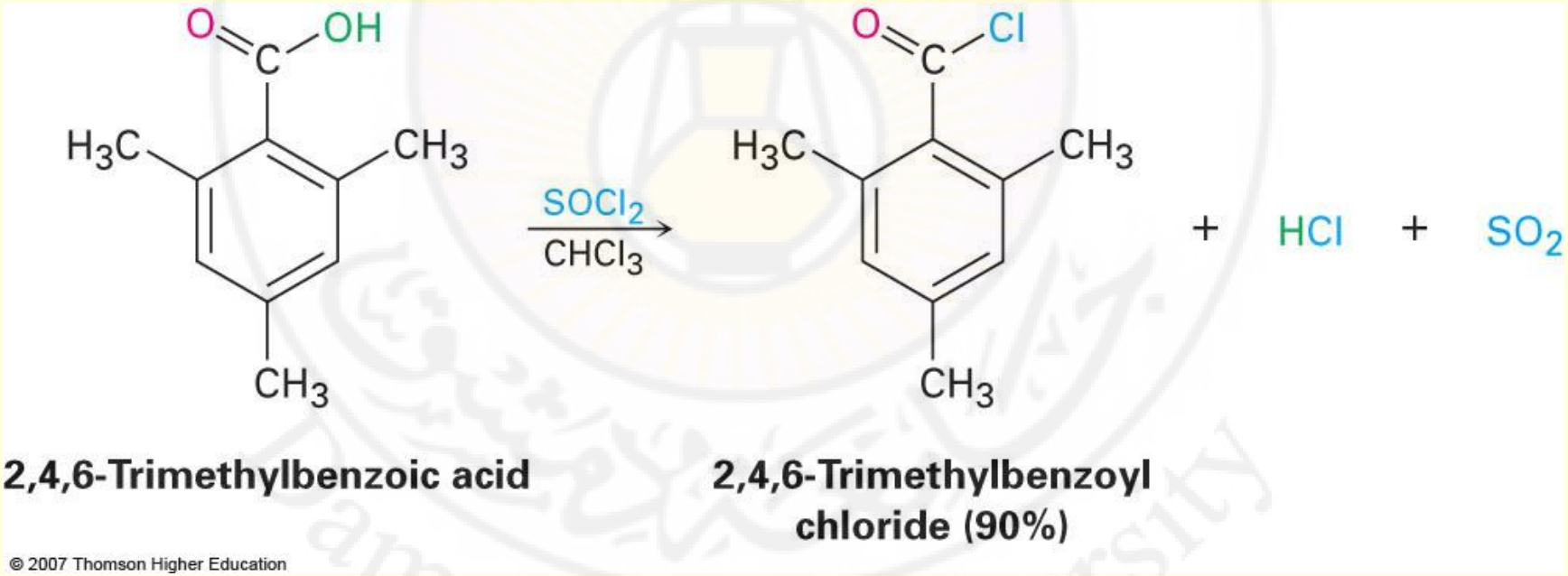
Nucleophilic Acyl Substitution Reactions of Carboxylic Acids

- ان تفاعل الاستبدال الاسيلي المحب للنواة المباشرعلى الحموض الكربوكسيلية هو تفاعل صعب التحقيق وذلك لان مجموعة -OH هي مجموعة مغادرة ضعيفة
- وبالتالي فانه من الضروري عادة زيادة فعالية الحمض وذلك اما باستخدام
- اما وسيط من حمض قوي وذلك لبرتنة مجموعة الكربوكسيل وجعلها مستقبل افضل للنكليوفيل المهاجم
- واما بواسطة تحويل مجموعة -OH الى مجموعة مهاجرة افضل.

وهكذا وتحت الشروط المناسبة فان هاليدات الحموض, الاستيرات, الاميدات يمكن تحضيرها جميعا ابتداءا من الحموض الكربوكسيلية.

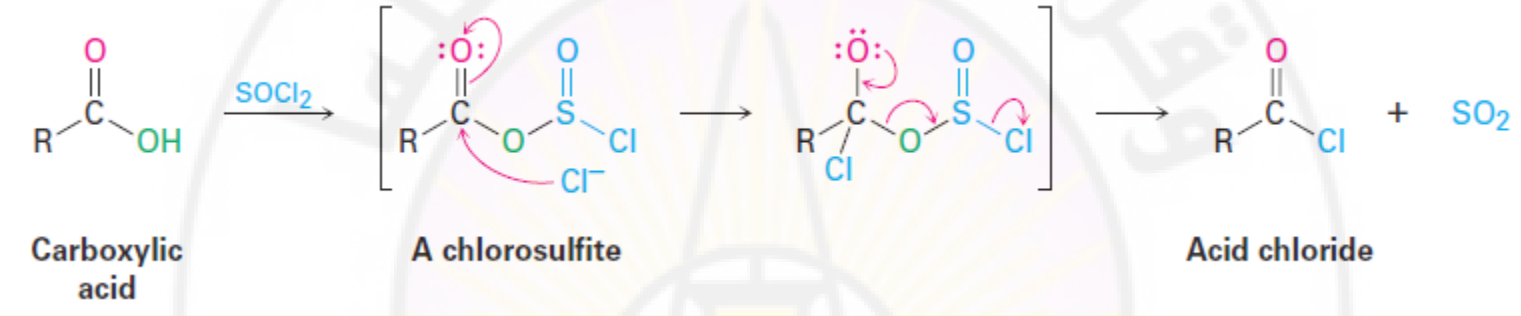
Conversion of Carboxylic Acids into Acid Chlorides

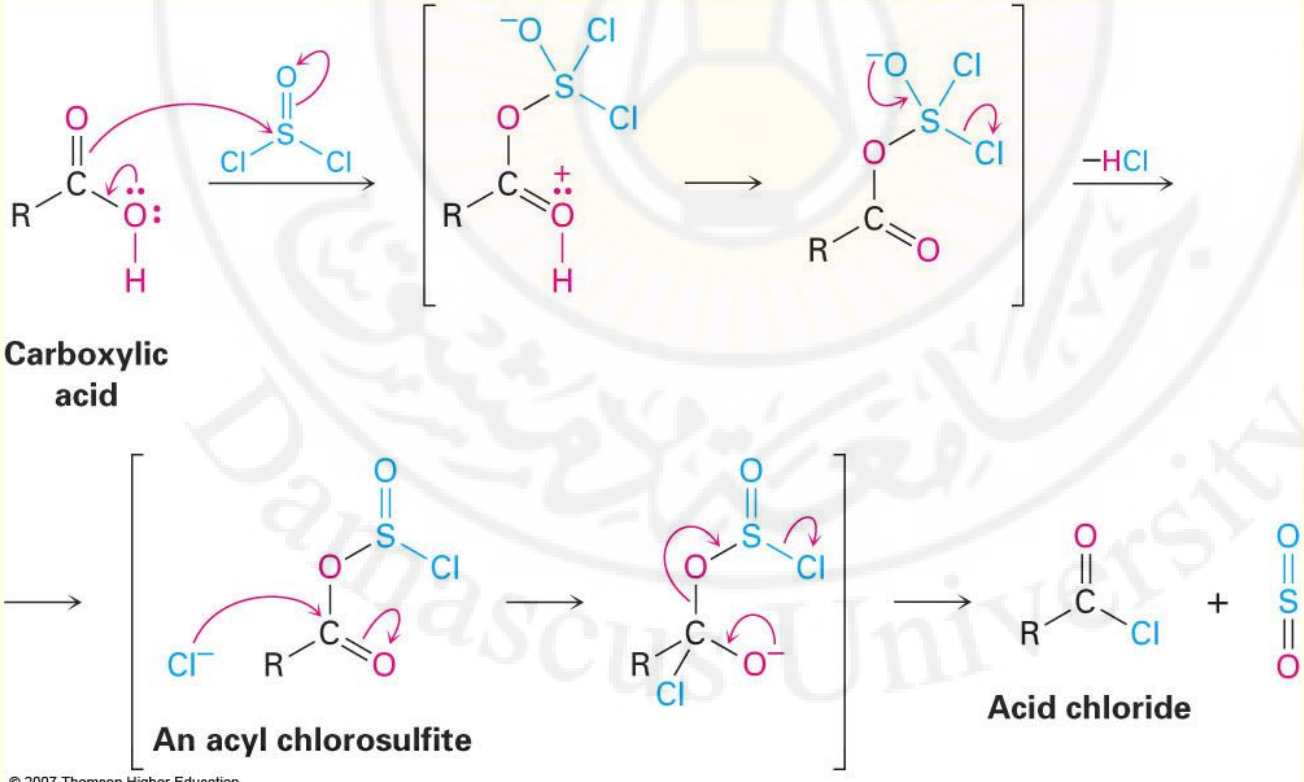
- يمكن تحويل الحموض الكربوكسيلية الى كلوريداتها بمعالجة الحموض الكربوكسيلية ب كلوريد التيونيل $SOCl_2$



© 2007 Thomson Higher Education

Mechanism of Thionyl Chloride Reaction

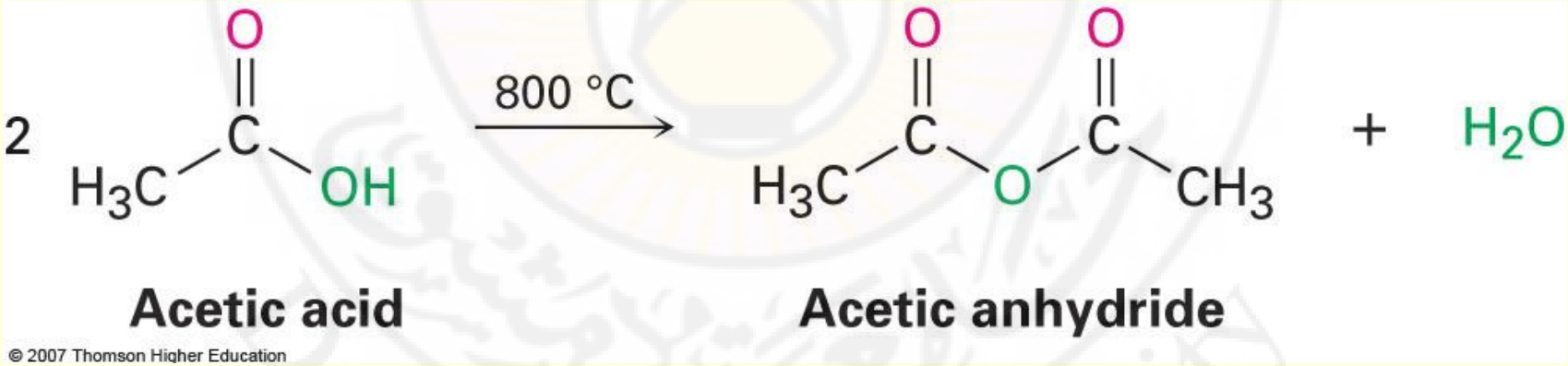




© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Carboxylic Acids into Acid Anhydrides

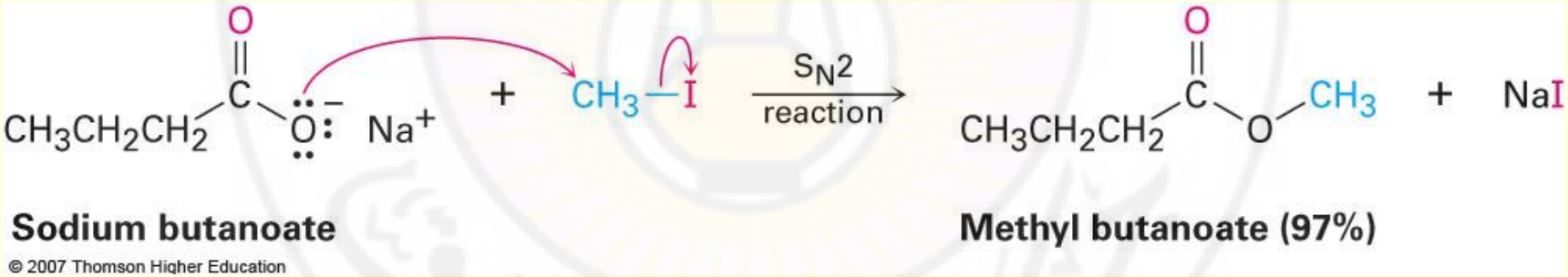
- يمكن تحضير بلاماءات الحموض الكربوكسيلية بنزع جزيئة ماء من جزيئتي حمض كربوكسيلي بواسطة التسخين. وبسبب درجات الحرارة العالية اللازمة لانجاز هذا التفاعل فان بلاماء حمض الخل فقط هو المركب الوحيد الذي يحضر بهذه الطريقة.



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Carboxylic Acids into Esters

- ان التفاعل الاكثر اهمية للحموض الكربوكسيلية ربما يكون هو تفاعل تحويلها الى استرات.
- ومن الجدير بالذكر الى ان هناك طرق عديدة لانجاز هذا التحويل بما فيها تفاعل SN2 reaction لشارد الكربوكسيلات مع هاليدات الالكيل الاولية :

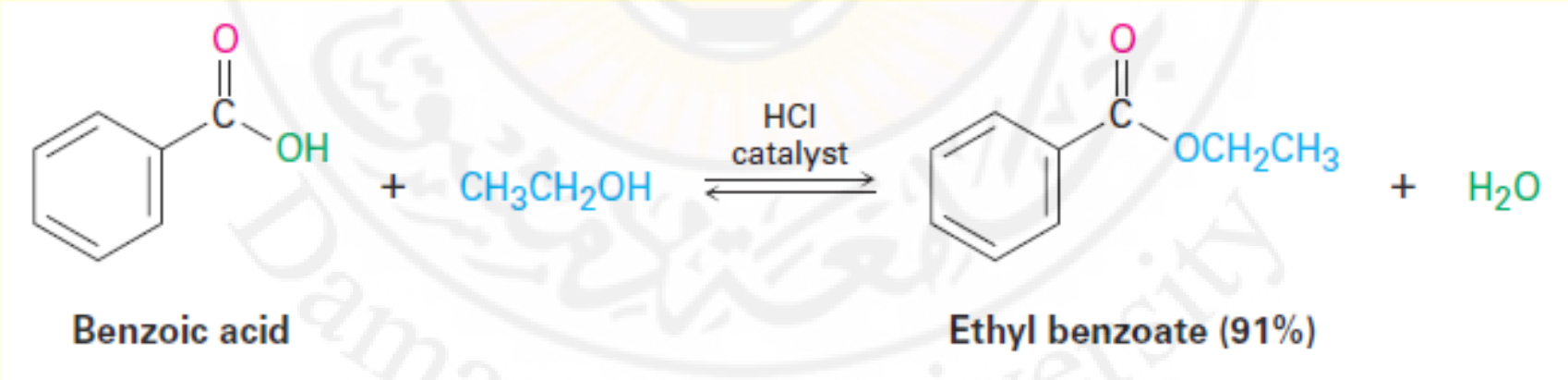


© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Carboxylic Acids into Esters

- يمكن ايضا تحضير الاسترات بواسطة تفاعل الاستبدال الاسيلي المحب للنواة وذلك ما بين حمض كربوكسيلي من جهة و غول من جهة اخرى وبوجود وسيط حمضي حيث تدعى هذه العملية ب تفاعل استرة فيشر

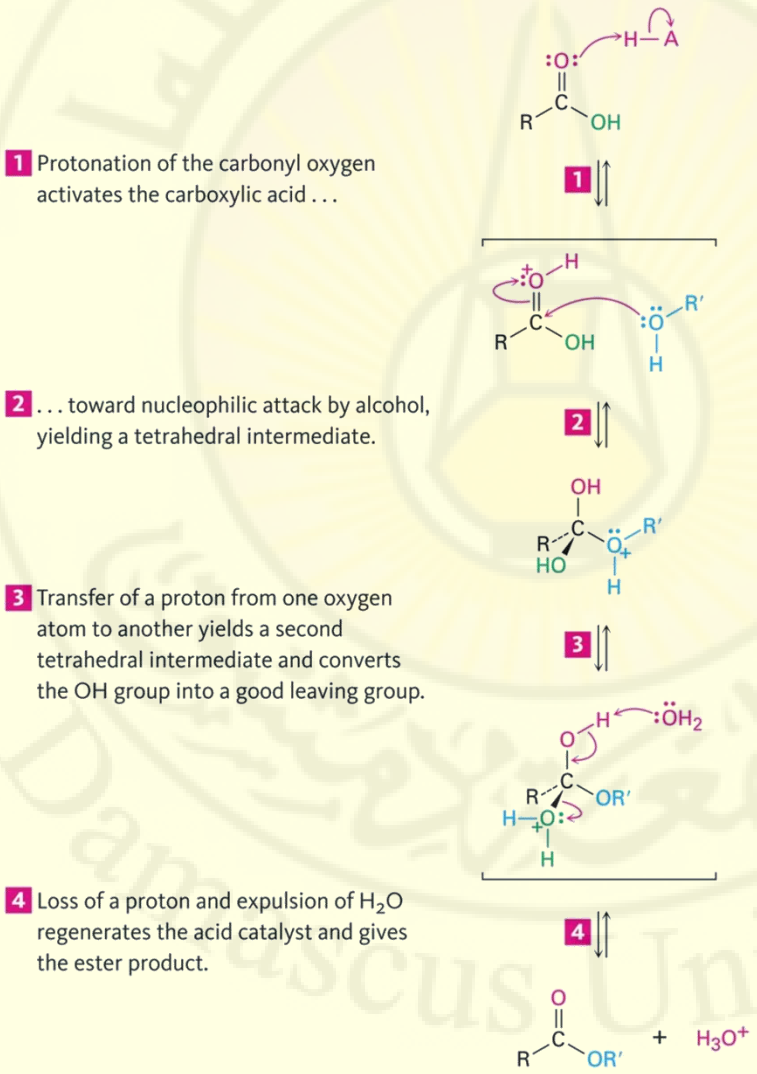
Fischer Esterification



Mechanism of the Fischer Esterification

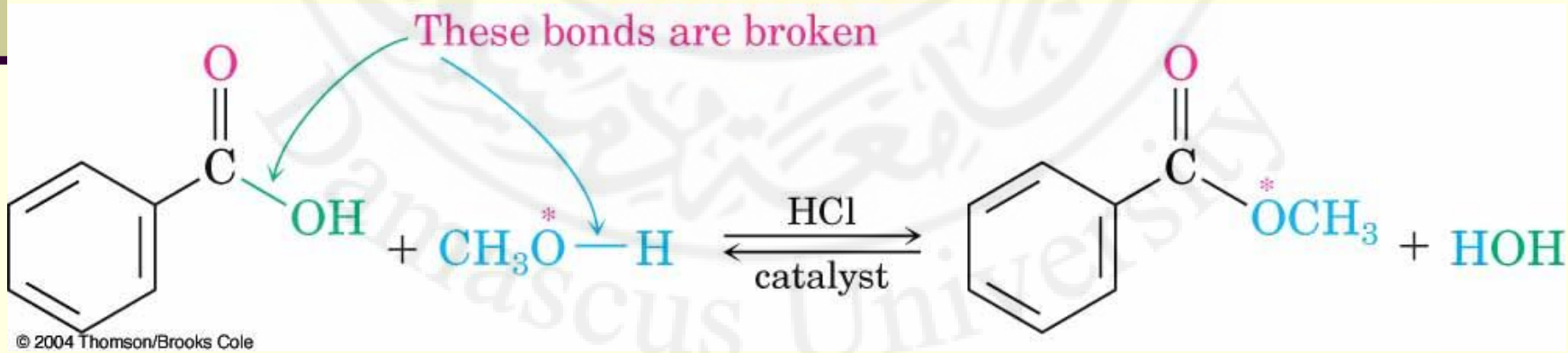
- ان الحموض الكربوكسيلية غير فعالة بشكل كاف لتخضع لتفاعل اضافة النكليوفيل مباشرة ولكن فعاليتها تزداد بشكل كبير بوجود حمض قوي كحمض كلور الماء HCl او حمض الكبريت H2SO4.
- ان الحمض المعدني يقوم ببرتنة ذرة اكسجين مجموعة الكربونيل مانحا بالتالي الحمض الكربوكسيلي شحنة موجبة وجاعلا منه مركبا اكثر فعالية.
- ومن ثم فان فقدان لاحق لجزيئة ماء من المركب الوسيطي رباعي الوجوه يقود الى المنتج الاستري.
- ان جميع خطوات هذا التفاعل عكوسة و بالتالي يمكن توجيه التفاعل في احد الاتجاهين من خلال اختيار شروط التفاعل, حيث يكون تشكيل الاستر مفضلا عند استخدام زيادة كبيرة من الغول كمحل في حين يكون تشكيل الحمض مفضلا عند تواجد كمية كبيرة من الماء.

Mechanism of the Fischer Esterification



Mechanism of the Fischer Esterification

- ان الدليل الذي يدعم الالية المقدمة اعلاه ياتي من تجارب الوسم بالنظائر المشعة
- فقد وجد بانه عندما يتفاعل الميتانول الموسوم بالنظير المشع ^{18}O-labeled methanol مع حمض البنزوئيك فان بنزوات الميتيل الناتجة تكون موسومة بالنظير المشع ^{18}O ولكن الماء لناتج يكون غير موسوم مما يعني بان الرابط الذي تعرض للفصم خلال التفاعل هو الرابط C-OH للحمض الكربوكسيلي وليس الرابط CO-H في حين ان الرابط الذي تعرض للفصم خلال التفاعل بالنسبة للغول هو الرابط RO-H وليس الرابط R-OH.



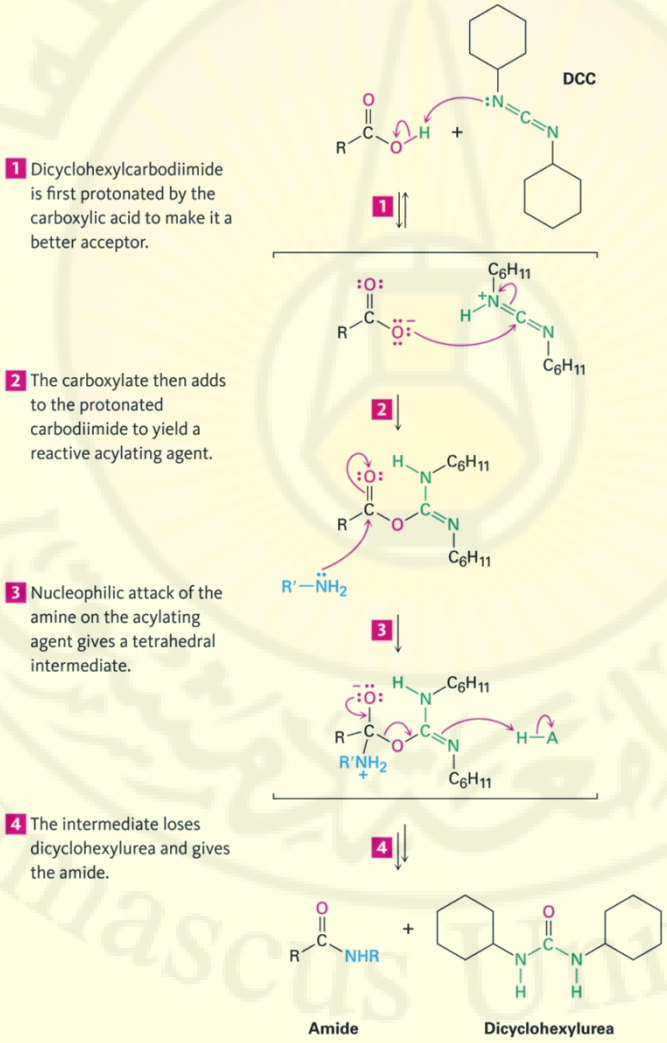
Conversion of Carboxylic Acids into Amides

- يكون تحضير الاميدات صعبا بواسطة التفاعل المباشر ما بين الحموض الكربوكسيلية والامينات لان الامينات هي اسس تقوم بتحويل تحول الحموض الكربوكسيلية الى شوارد كربوكسيلات ذات الشحنة السالبة وغير الفعالة.

- وبالتالي فان مجموعة -OH يجب ان تستبدل ب مجموعة مهاجرة تكون افضل من جهة وغير حامضية من جهة اخرى.

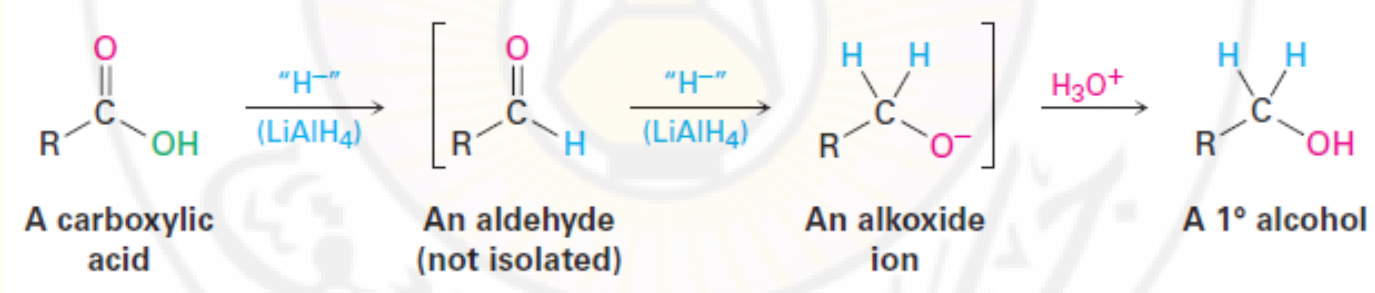
- من الناحية العملية تحضر الاميدات عادة بمعاملة الحمض الكربوكسيلي مع DDC dicyclohexylcarbodiimide (الذي يلعب دور منشطا للحمض الكربوكسيلي) ومن ثم يتبع ذلك اضافة الامين.

Conversion of Carboxylic Acids into Amides



Conversion of Carboxylic Acids into Alcohols

- ان ارجاع الحموض الكربوكسيلية بواسطة LiAlH4 يعطي اغوالا اولية . في الواقع انتفاعل الارجاع هو عبارة عن تفاعل استبدال اسيلي محب للنواة والذي يتم فيه استبدال H- ب -OH ليعطي في مرحلة اولى الدهيدا والذي بدوره يعاني من تفاعل ارجاع اخر معطيا الغول الاولي الموافق بواسطة تفاعل اضافة.



- من الجدير بالذكر هنا بان المركب الوسيطي الالدهيدي المتشكل يكون اكثر فعالية من الحمض الكربوكسيلي البدئي لذا فانه يتفاعل فورا مع LiAlH4 وبالتالي لا يمكن عزله

Chemistry of Acid Halides

- يمكن تحضير كلوريدات الحموض من الحموض الكربوكسيلية بواسطة تفاعلها مع thionyl chloride SOCl2

- ايضا فان تفاعل مشابه بين الحموض الكربوكسيلية مع ثلاثي بروميد الفوسفور يعطي بروميدات الحمض.



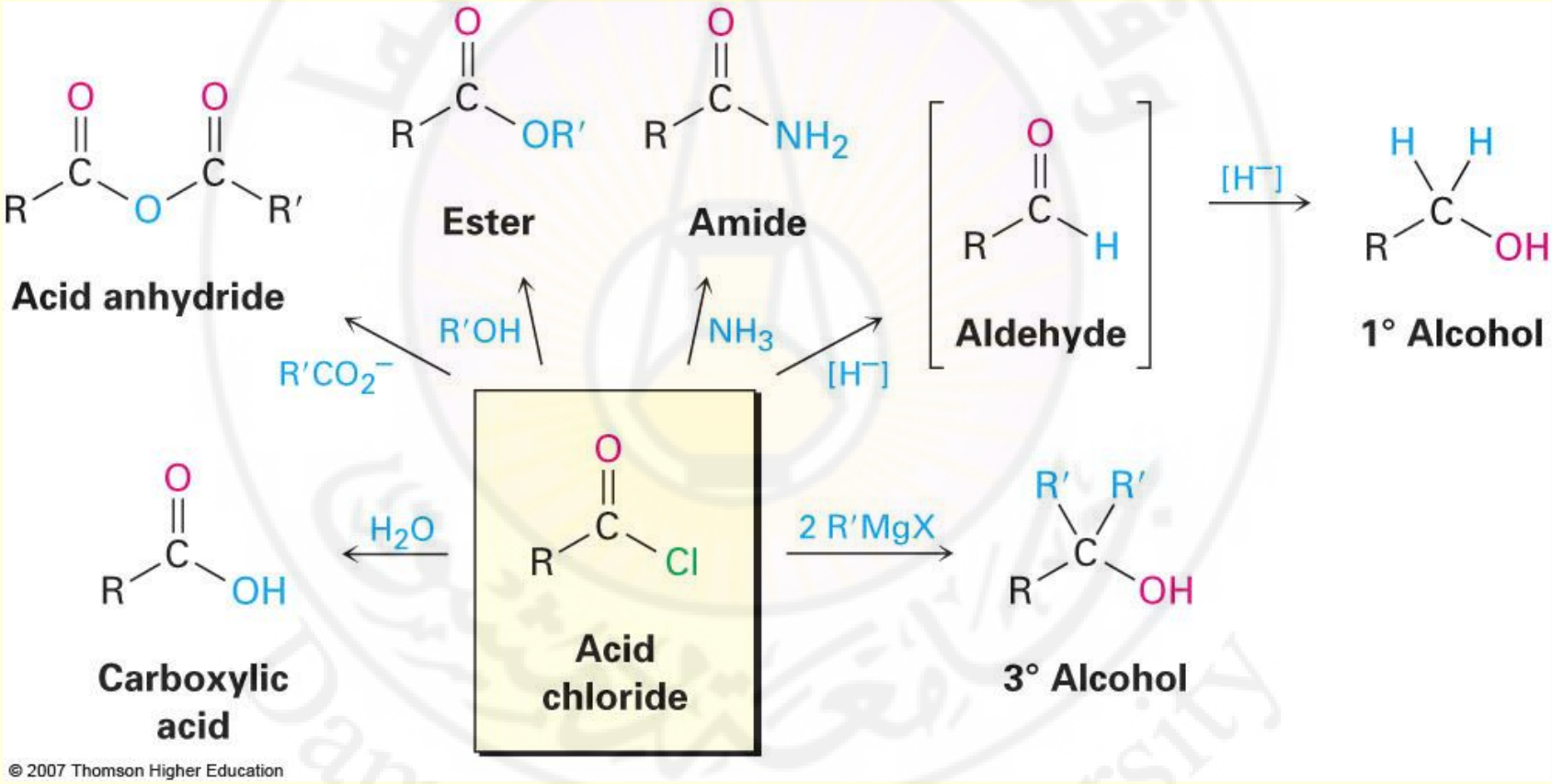
© 2007 Thomson Higher Education

Reactions of Acid Halides

- تصنف هاليدات الحموض من بين اكثر مشتقات الحموض الكربوكسيلية نشاطا حيث يمكن تحويلها الى عدد كبير من المركبات المختلفة بواسطة تفاعل الاستبدال الاسيلي المحب للنواة.
- فالهالوجين يمكن ان يستبدل ب

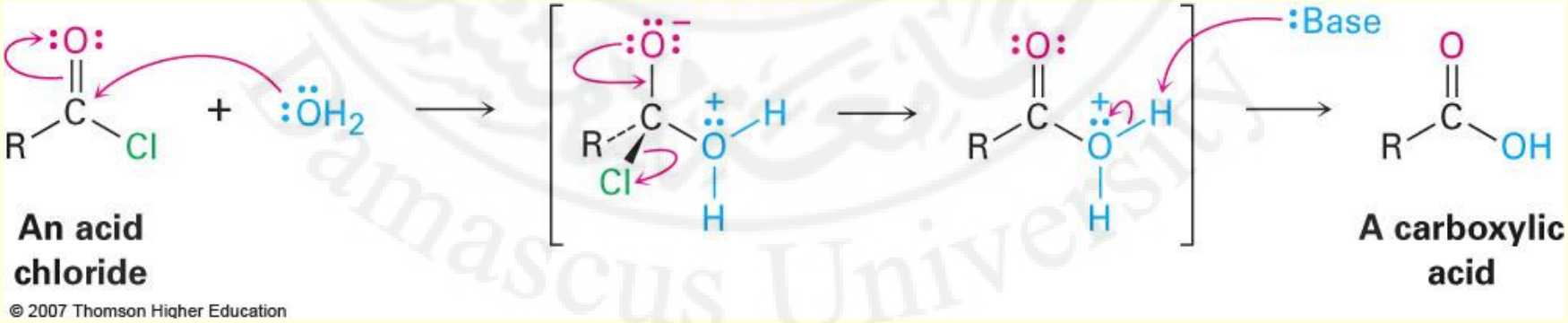
1. OH-ليعطي حمضا كربوكسيليا
2. او ب OCOR-ليعطي بلاماء الحمض
3. او ب OR- ليعطي استرا,
4. او ب NH_2 ليعطي اميدا.
5. فان ارجاع هاليد الحمض يعطي غولا اوليا
6. والتفاعل مع كواشف غرينيار يعطي غولا ثالثيا.

Reactions of Acid Halides



Hydrolysis: Conversion of Acid Halides into Acids

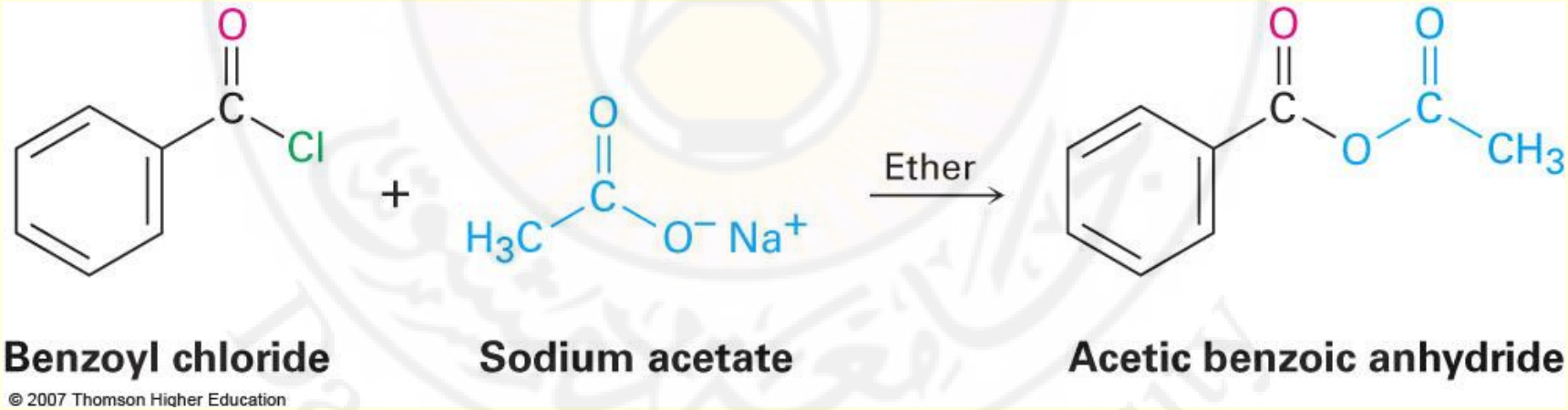
- تتفاعل كلوريدات الحموض مع الماء لتعطي حموضا كربوكسيلية ان تفاعل الحلمهة هذا هو نموذج لعملية الاستبدال الاسيلي المحب للنواة والذي يبدا بهجموم للماء على مجموعة كربونيل كلوريد الحمض ومن ثم فان المركب الوسيطي رباعي الوجوه يخضع لعملية حذف شاردة الكلور يليه فقدان للبروتون معطيا الحمض الكربوكسيلي الموافق بالاضافة الى حمض كلور الماء HCl



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Acid Halides to Acid Anhydrides

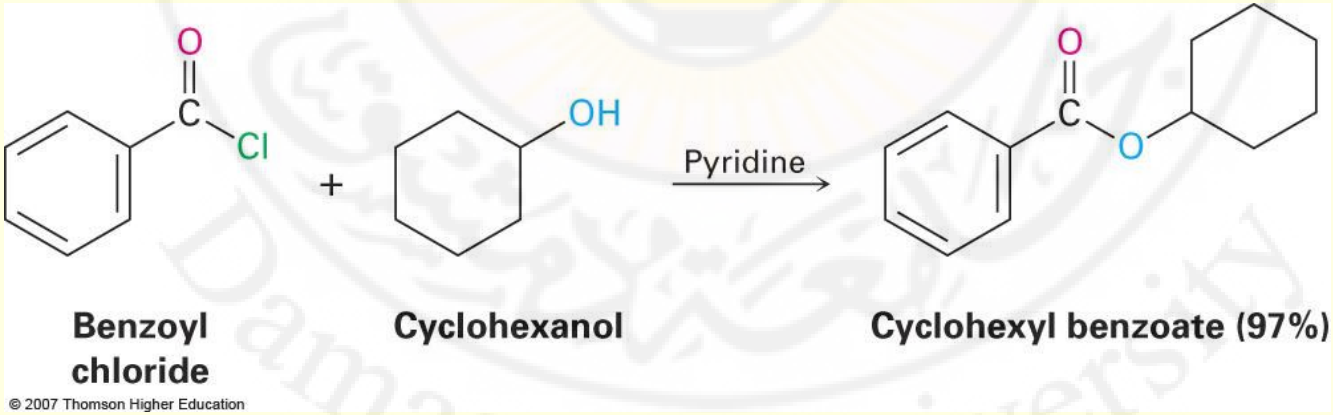
- ان تفاعل الاستبدال الاسيلي المحب للنواة ما بين كلوريد الحمض وشاردة الكربوكسيلات يقود الى تشكيل بلاماء الحمض حيث يمكن تحضير كلا من بلاماءات الحموض المتناظرة وغير المتناظرة بهذه الطريقة



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Acid Halides to Esters: Alcoholysis

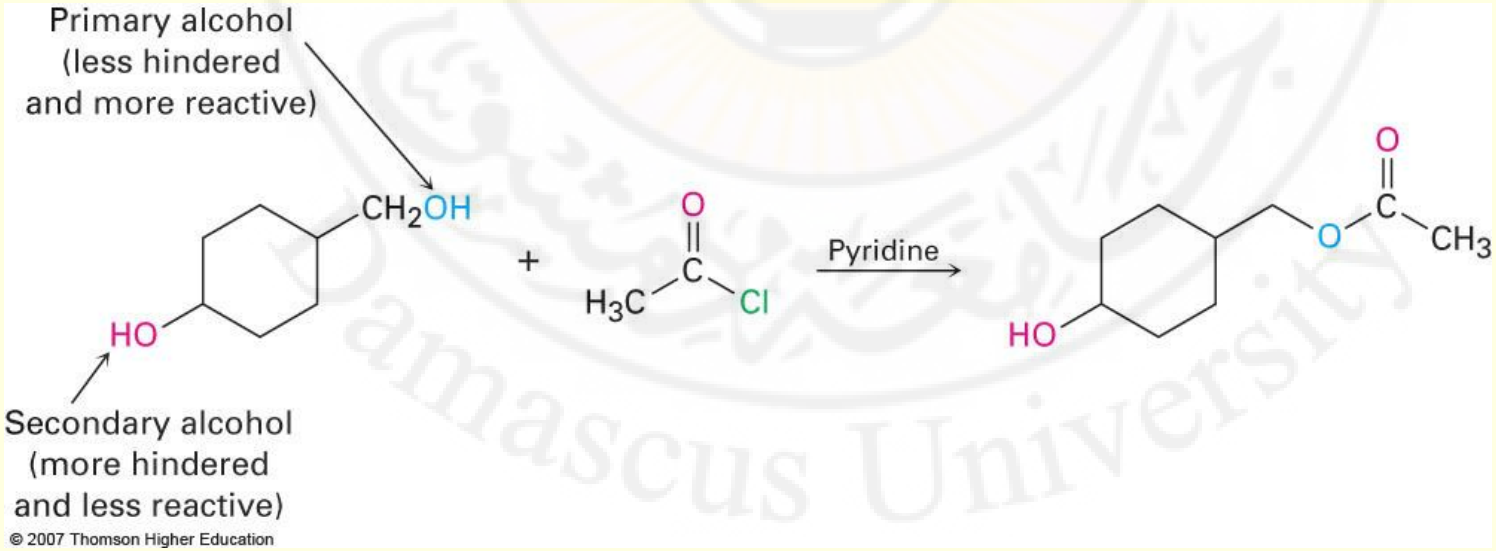
- تتفاعل كلوريدات الحموض مع الاغوال لتعطي استرات بعملية مشابهة لتفاعلها مع الماء لتعطي الحموض
- بالواقع فان هذا التفاعل من المحتمل انه الطريقة الاكثر شيوعا لتحضير الاسترات في المختبر. وكما هو الحال في الحلمهة فان تفاعلات الكحولة تتم عادة بوجود البيريدين او NaOH وذلك لكي تتفاعل مع HCl المتشكل من التفاعل.



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Acid Halides to Esters: Alcoholysis

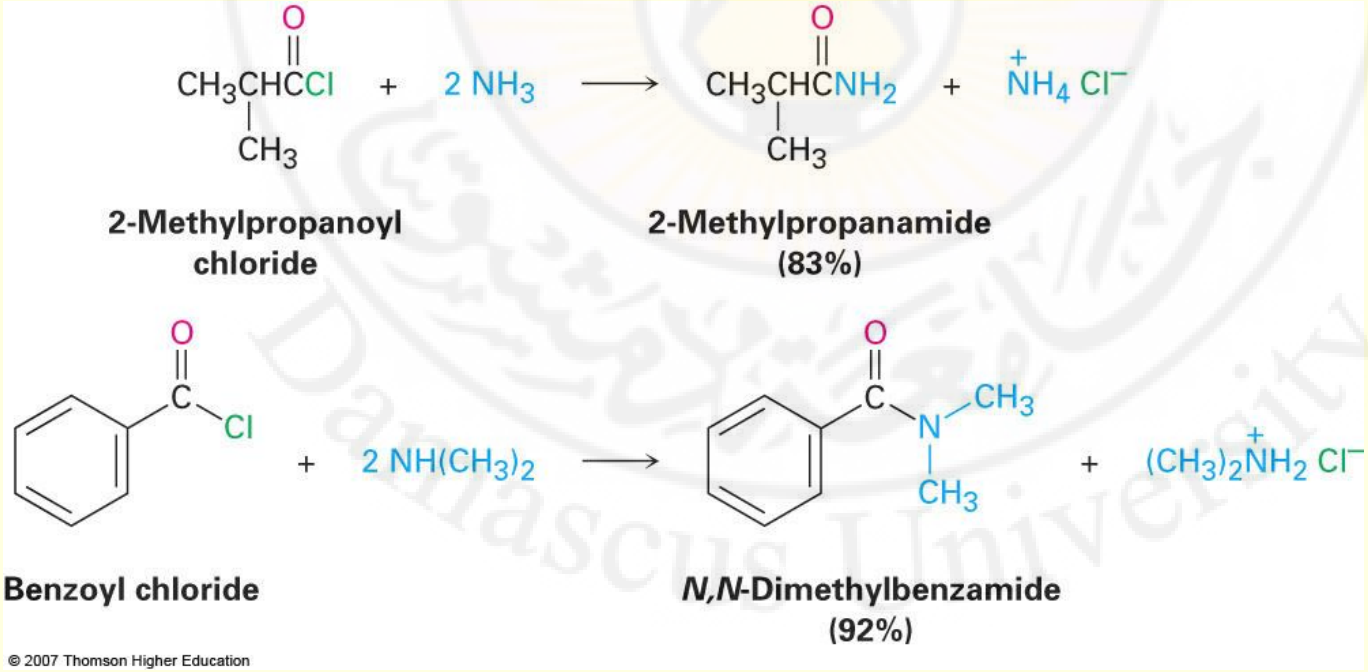
- ان تفاعل الكحول مع كلوريدات الحمض يتأثر بشكل كبير بالإعاقة الفراغية او بالازدحام الفراغي فالمجموعات الضخمة على كل من المتفاعلين (سواء كلوريد الحمض او الغول) تجعل التفاعل بطيئا بشكل كبير .
- ينجم عن ذلك ترتيب فعالية الاغوال كالتالي : الاغوال الاولية > الاغوال الثانوية > الاغوال الثالثية وبالنتيجة فانه من الممكن غالبا اجراء تفاعل استرة انتقائي ل غول غير مزدحم فراغيا بوجود غول اخر اكثر ازدحاما فراغيا.



© 2007 Thomson Higher Education

Aminolysis: Conversion of Acid Halides into Amides

- تتفاعل كلوريدات الحمض سريعا مع النشادر ومع الامينات لتعطي الاميدات الموافقة
- وكما هو حال طريقة تحضير الاسترات من تفاعل كلوريد الحمض والغول فان تفاعل كلوريدات الحمض مع الامينات تعد الطريقة الاكثر استخداما مخبريا لتحضير الاميدات .



© 2007 Thomson Higher Education

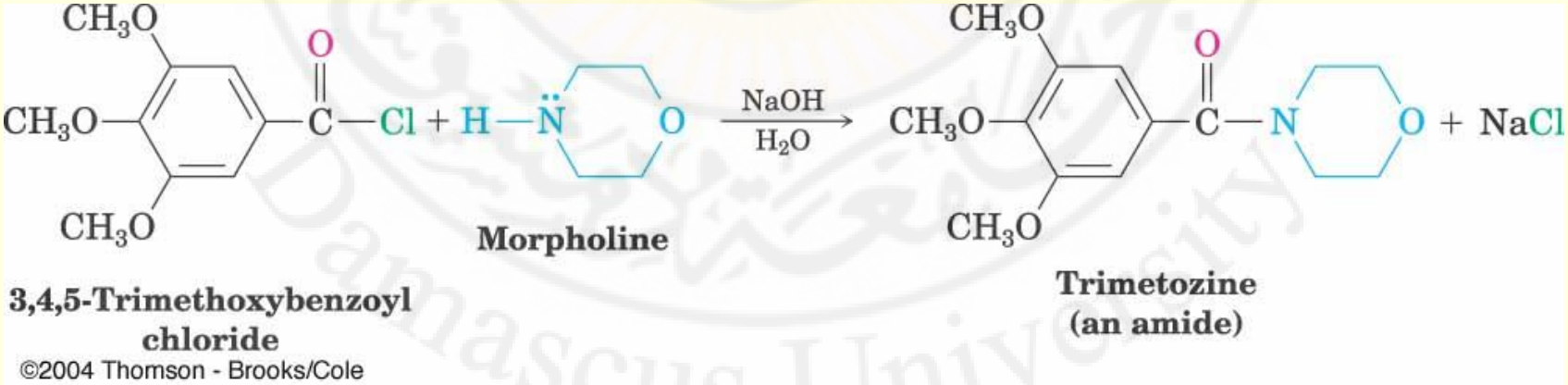
Aminolysis: Conversion of Acid Halides into Amides

- من الجدير بالذكر بانه في هذا التفاعل يمكن استخدام كلا من الامينات الاولية والثانوية ولكن ليس الامينات الثالثية

- وبسبب حمض كلور الماء المتشكل خلال التفاعل فان استخدام مكافئين من الامين يكون ضروريا, حيث يتفاعل مكافىء واحد مع كلوريد الحمض بينما يتفاعل المكافىء الاخر مع حمض كلور الماء HCl الناتج الثانوي للتفاعل ليعطي ملح كلوريد الامونيوم
- عندما يكون الامين المستخدم في التفاعل مرتفع الثمن فان اصطناع الاميد غالبا ما يتم باستخدام مكافىء واحد من الامين المذكور بلاضافة الى مكافىء اخر من اساس ك NaOH. فعلى سبيل المثال ان المهدىء Trimetozine يحضر تجاريا من تفاعل 3,4,5-trimethoxybenzoyl chloride مع امين المورفولين morpholine بوجود مكافىء واحد من NaOH

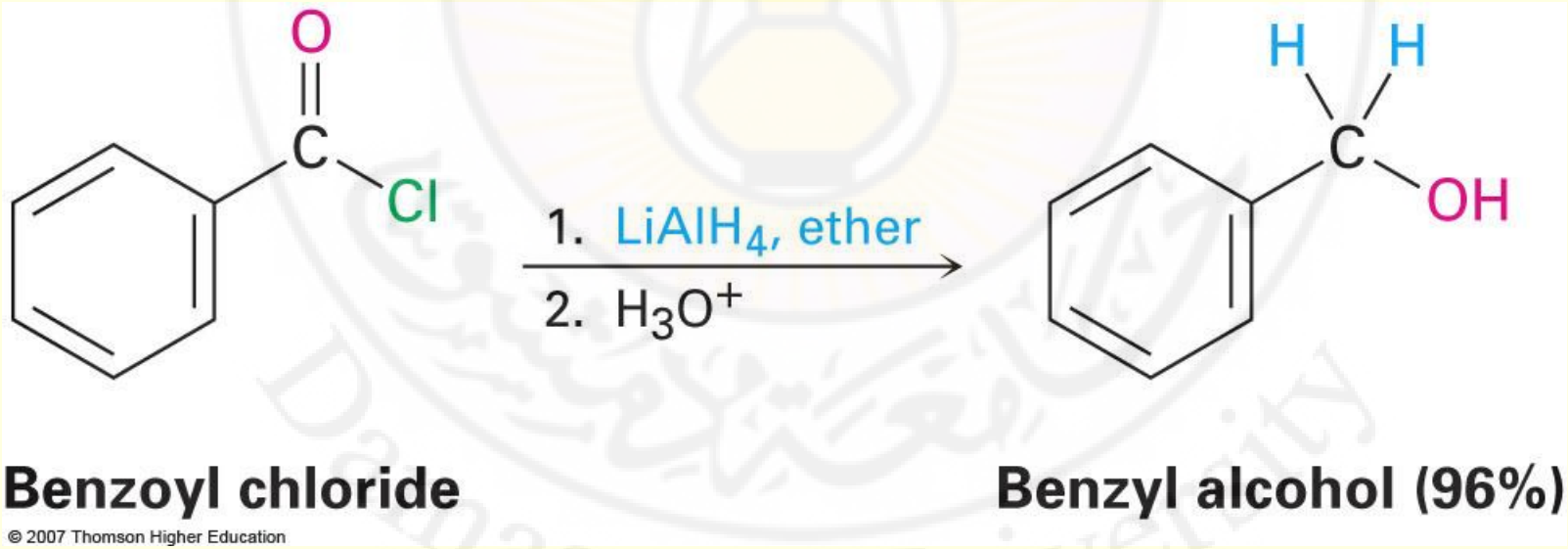
Aminolysis: Conversion of Acid Halides into Amides

- عندما يكون الامين المستخدم في التفاعل مرتفع الثمن فان اصطناع الاميد غالبا ما يتم باستخدام مكافىء واحد من الامين المذكور بلاضافة الى مكافىء اخر من اساس ك NaOH.
- فعلى سبيل المثال ان المهدىء Trimetozineيحضر تجاريا من تفاعل chloride 3,4,5-trimethoxybenzoylمع امين المورفولين morpholineبوجود مكافىء واحد من NaOH



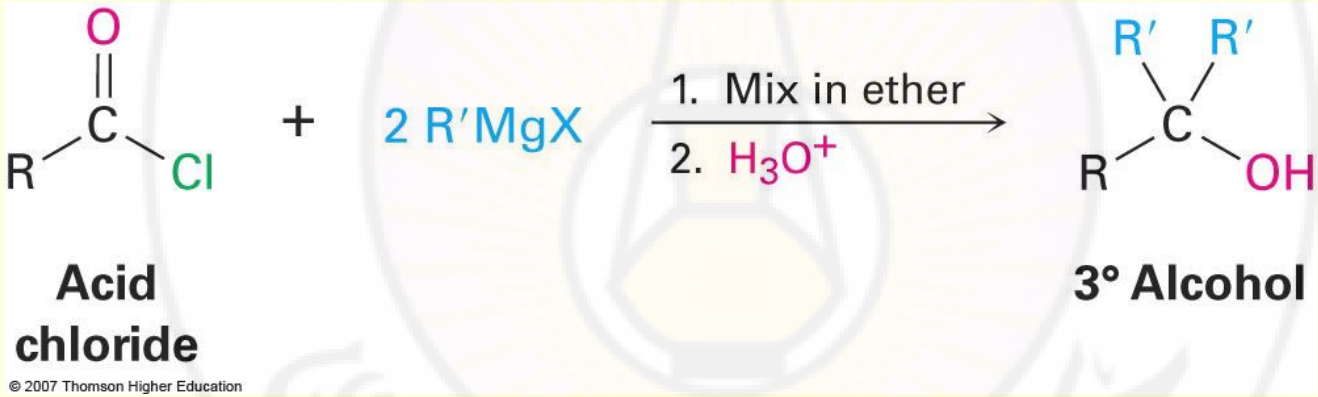
Reduction: Conversion of Acid Chlorides into Alcohols

- ان ارجاع كلوريدات الحموض الكربوكسيلية بواسطة $LiAlH_4$ يعطي اغوالا اولية

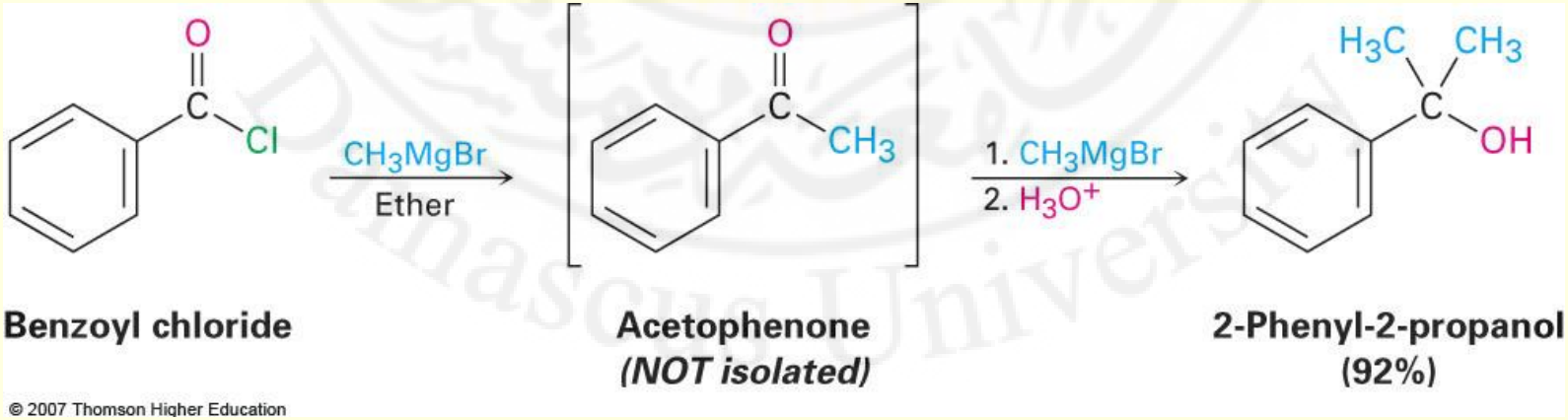


Reaction of Acid Chlorides with Organometallic Reagents

- تتفاعل كواشف غرينيار مع كلوريدات الحموض لتعطي اغوالا ثالثية تحتوي على متبادلين متماثلين



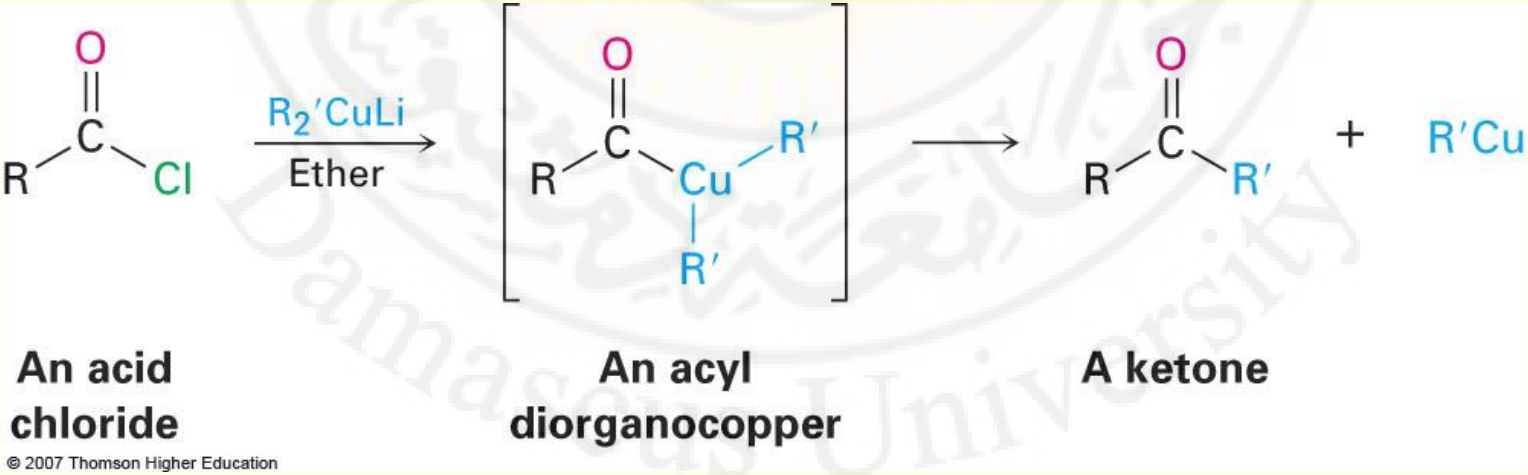
© 2007 Thomson Higher Education



© 2007 Thomson Higher Education

Formation of Ketones from Acid Chlorides

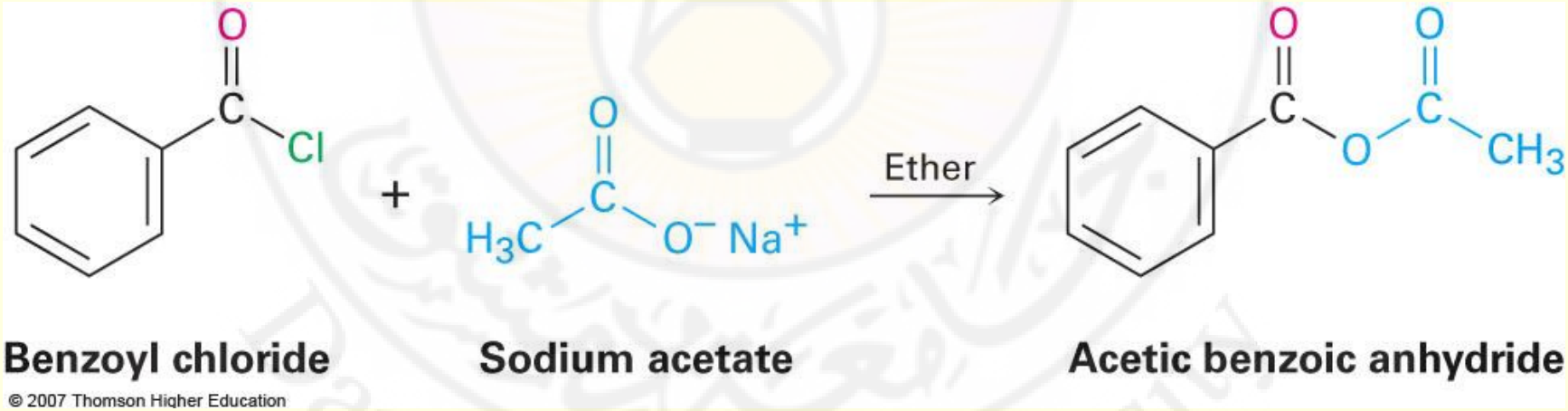
- يمكن تحضير الكيتونات بتفاعل كلوريد الحمض مع كاشف Gilman
  lithium diorganocopper $Li^+ R_2Cu^-$ مع كلوريدات الحموض الكربوكسيلية
- يتم التفاعل من خلال تفاعل استبدال نيكليوفيلي اسيلي على كلوريد الحمض ليعطي مركب وسطي diorganocopper يتبع ذلك خسارة ل $R'Cu$ وتشكل الكيتون



© 2007 Thomson Higher Education

Chemistry of Acid Anhydrides

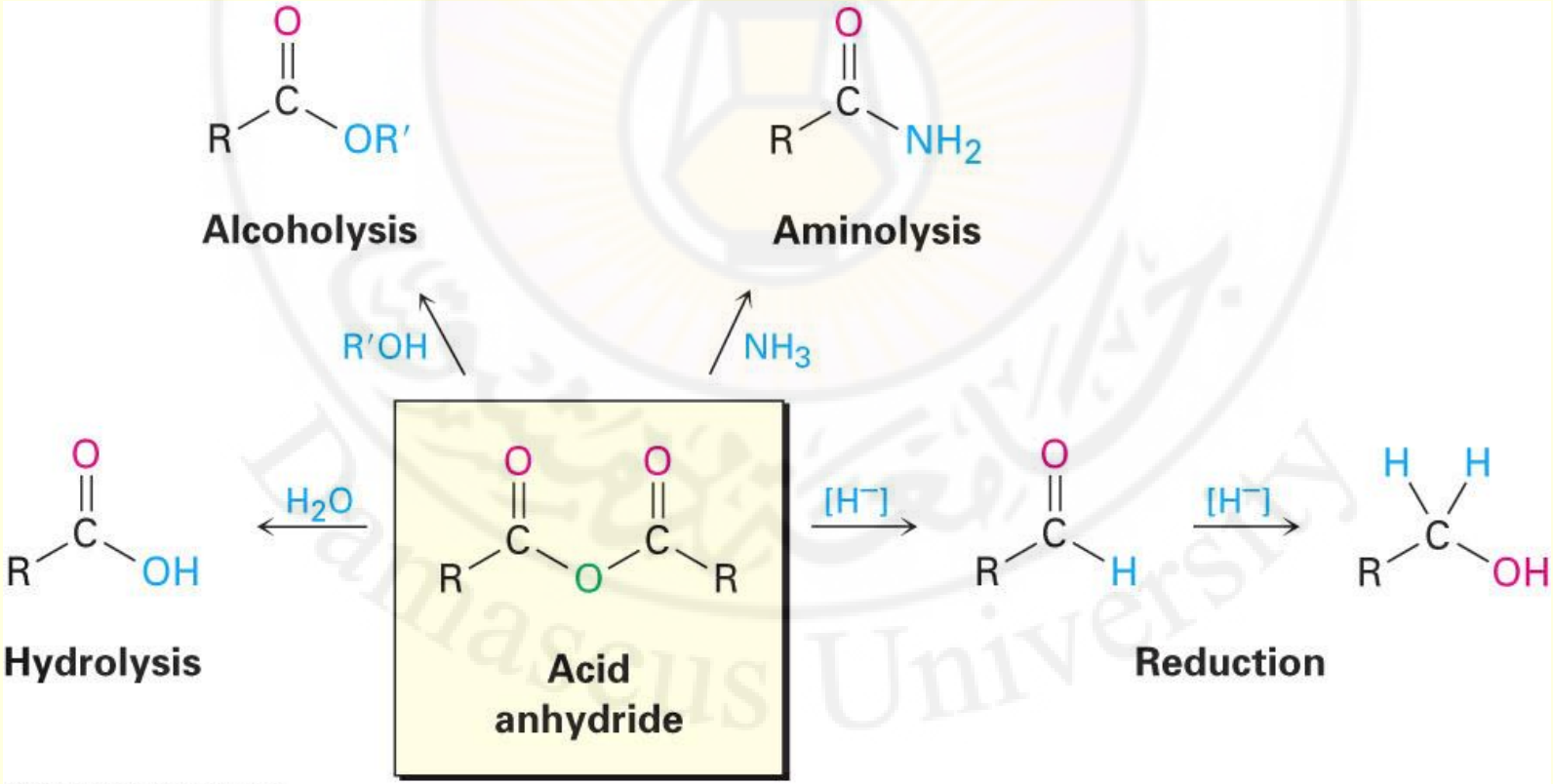
- يمكن تحضير بلاماءات الحموض من خلال تفاعل استبدال نيكليوفيلي اسيلي مع شاردة الكاربوكسيلات



© 2007 Thomson Higher Education

Reactions of Acid Anhydrides

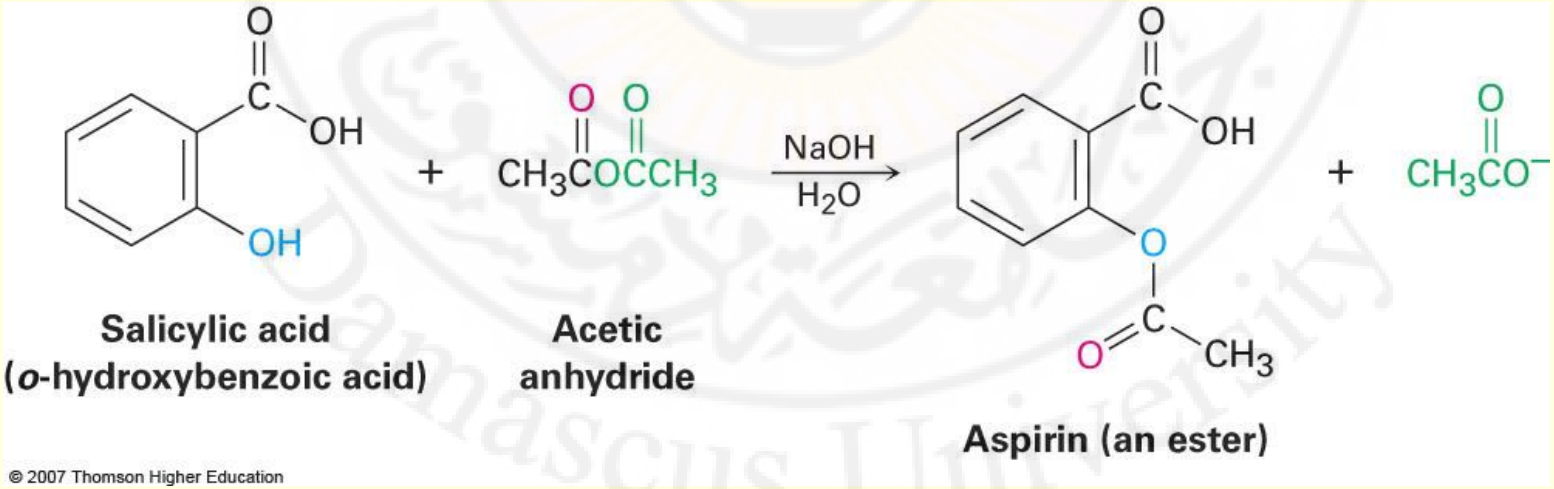
- تفاعلات بلاماءات الحموض مشابهة للتفاعلات التي تقوم بها كلوريدات الحموض ومع ذلك فان بلاماءات الحموض تتفاعل بشكل ابطىء من كلوريدات الحموض



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Acid Anhydrides into Esters

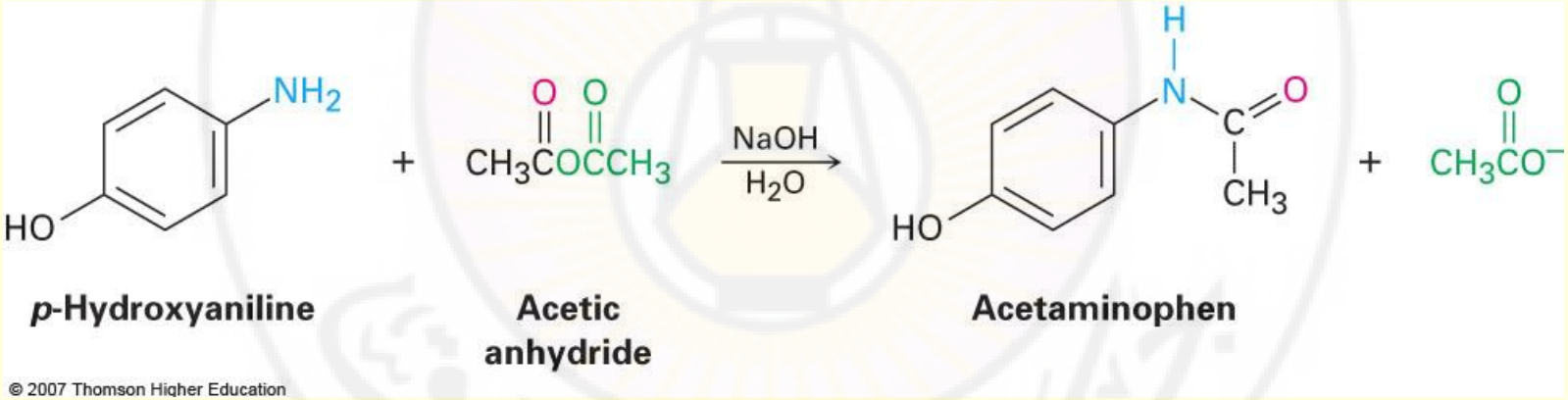
- يستخدم عادة بلاماء حمض الخل لتحضير ايسترات الخلات مع الاغوال
- فعلى سبيل المثال يحضر الاسبرين aspirin (acetylsalicylic acid) بتفاعل acetylation ل salicylic acid مع بلاماء حمض الخل



© 2007 Thomson Higher Education

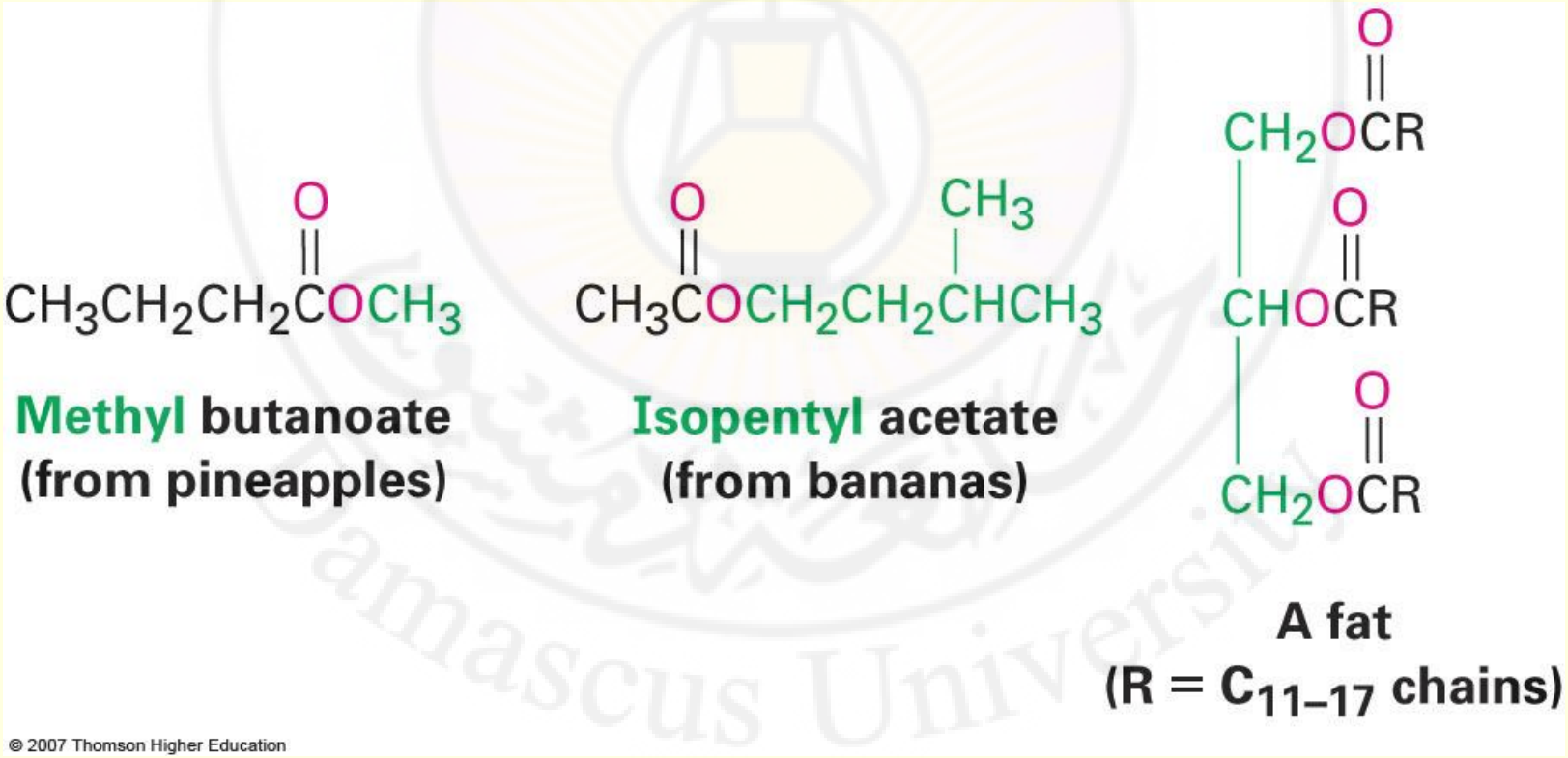
Conversion of Acid Anhydrides into Amides

- يستخدم بلاماء حمض الخل لتحضير *N*-substituted acetamides من الامينات



Chemistry of Esters

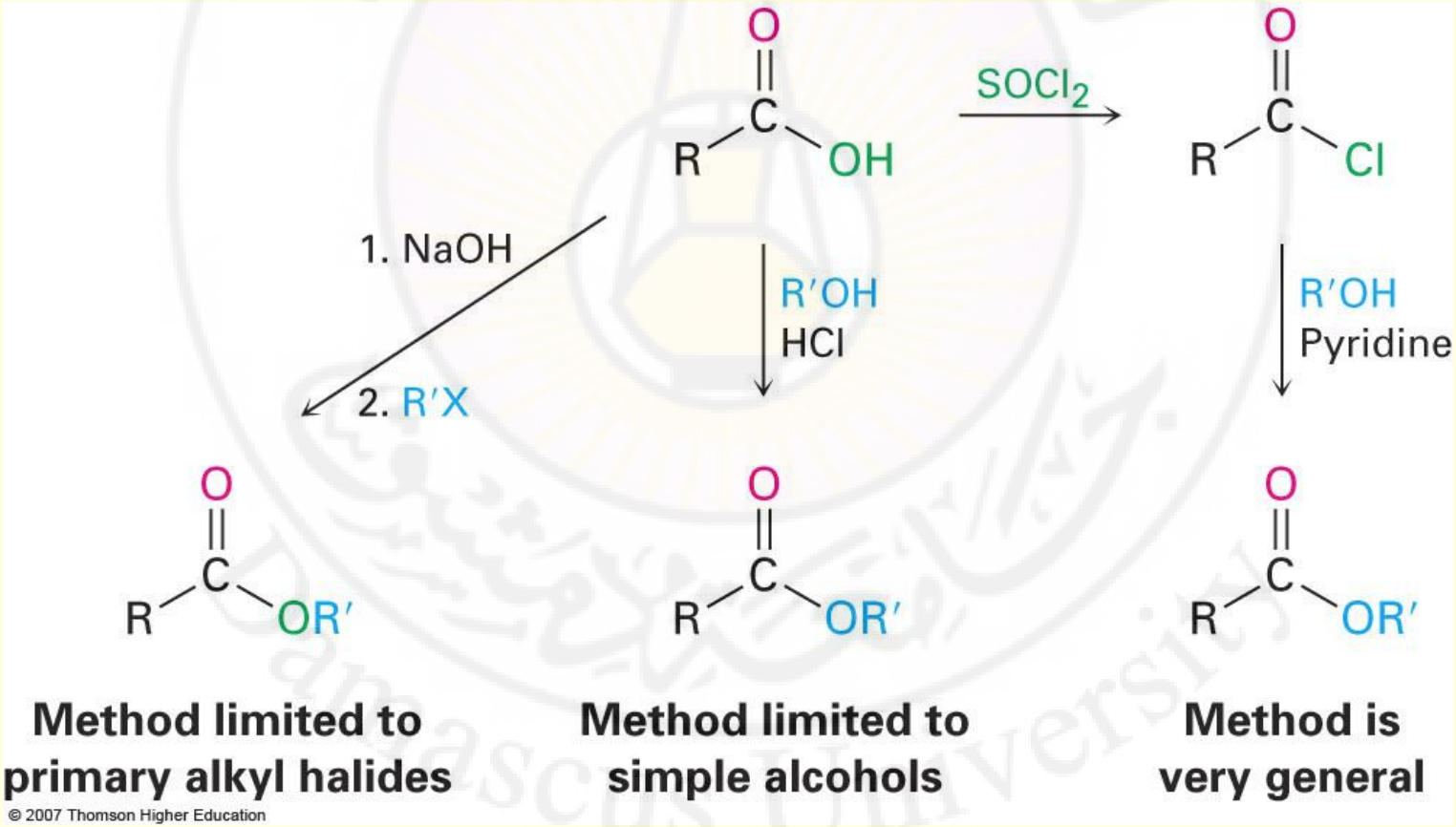
- الايستيرات هي من المركبات شائعة الانتشار في الطبيعة
- تمتلك الايستيرات البسيطة هي مربات سائلة ذات روائح جذابة للثمار والازهار



© 2007 Thomson Higher Education

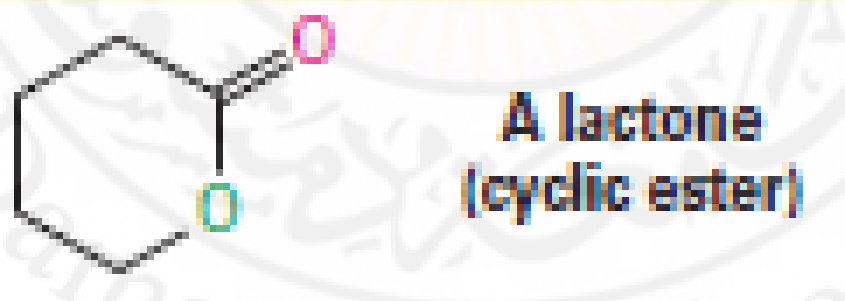
Preparation of Esters

- يمكن تحضير الايستيرات من الحموض الكربوكسيلية بطرق مختلفة



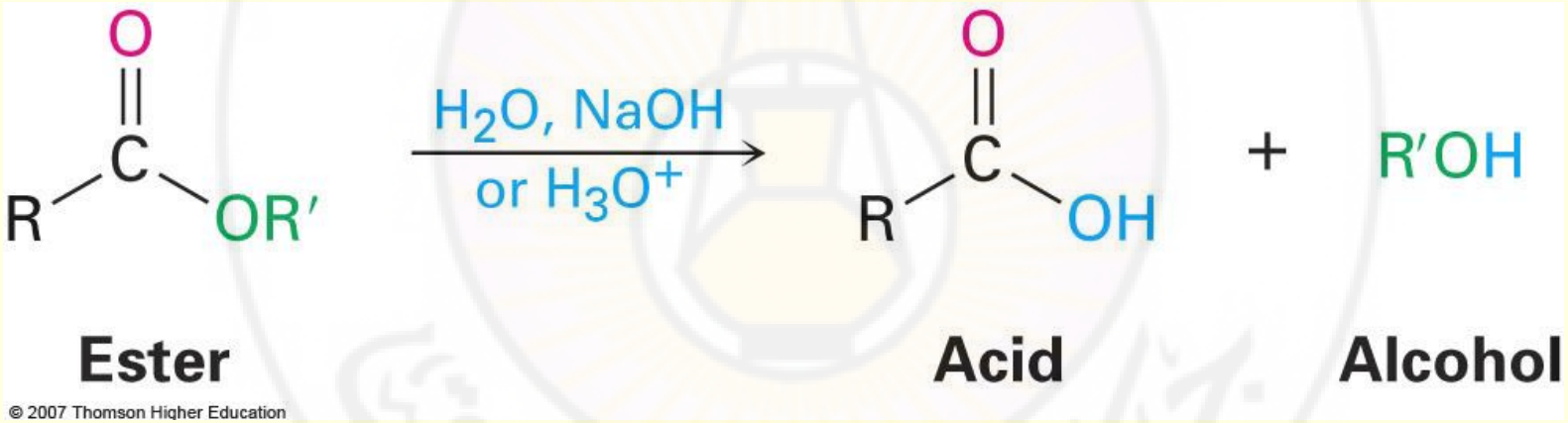
Reactions of Esters

- تخضع الايستيرات لنفس تفاعلات مشتقات الحموض الكربوكسيلية الاخرى لكنها تعتبر اقل فعالية كيميائية من كلوريدات الحموض و بلاماءات الحموض الكربوكسيلية
- جميع التفاعلات متاحة سواء على الايستيرات غير الحلقية او على الايستيرات الحلقية على حد سواء

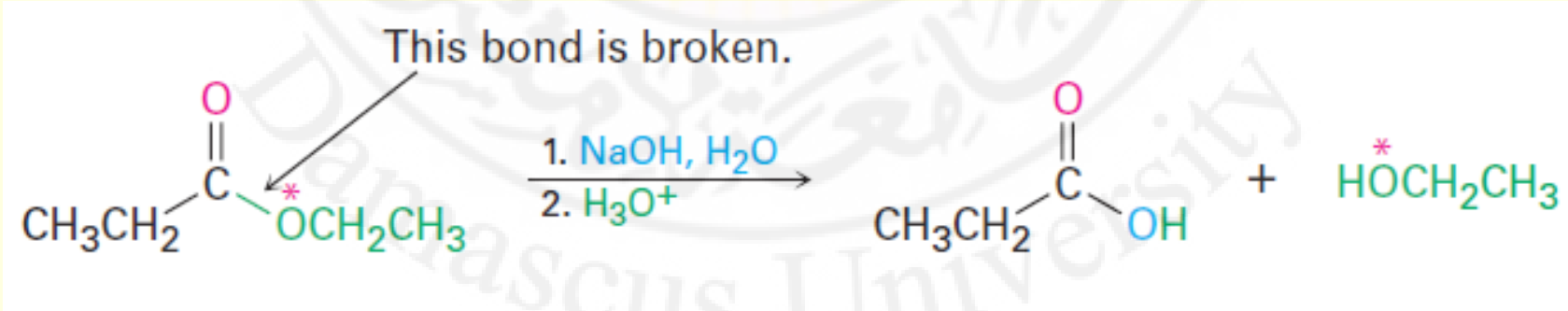


Hydrolysis: Conversion of Esters into Carboxylic Acids

- يمكن ان تتم حلمهة الايستر اما بمحلول مائي حمضي او بمحلول مائي قلوي ليعطي بكلا الحالتين الحمض الكربوكسيلي الموافق والغول الموافق



© 2007 Thomson Higher Education



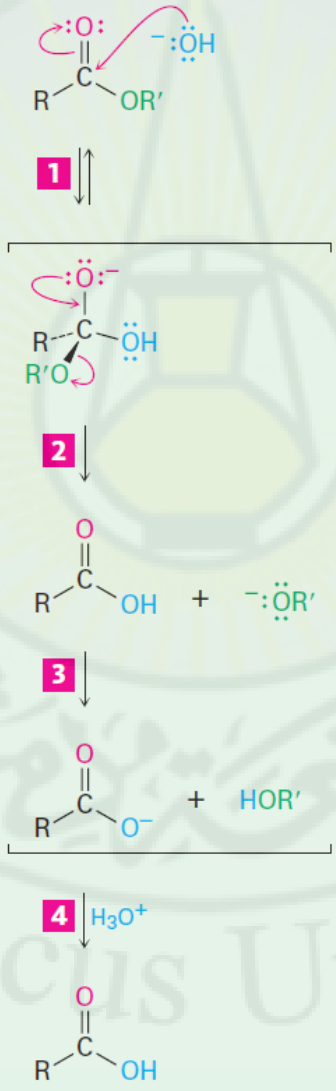
Mechanism of Ester Hydrolysis

1 Nucleophilic addition of hydroxide ion to the ester carbonyl group gives the usual tetrahedral alkoxide intermediate.

2 Elimination of alkoxide ion then generates the carboxylic acid.

3 Alkoxide ion abstracts the acidic proton from the carboxylic acid and yields a carboxylate ion.

4 Protonation of the carboxylate ion by addition of aqueous mineral acid in a separate step then gives the free carboxylic acid.



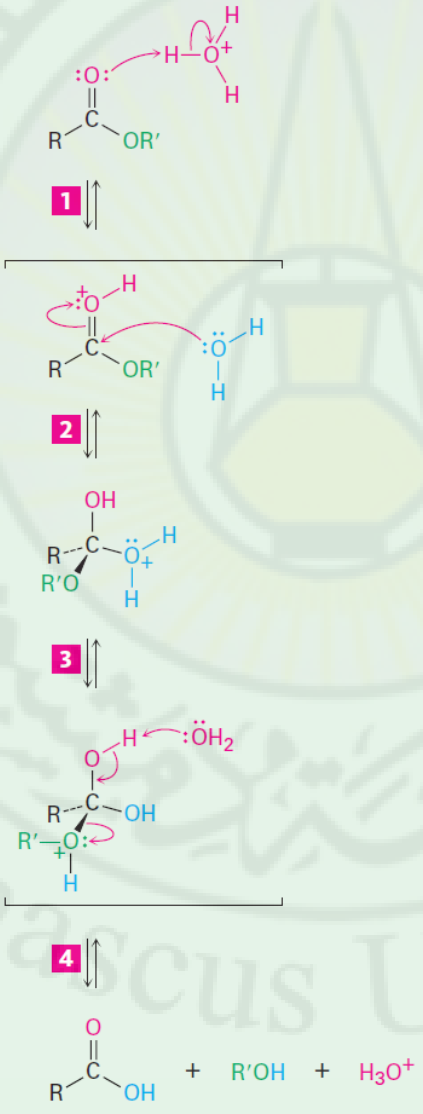
Mechanism of Ester Hydrolysis

1 Protonation of the carbonyl group activates it . . .

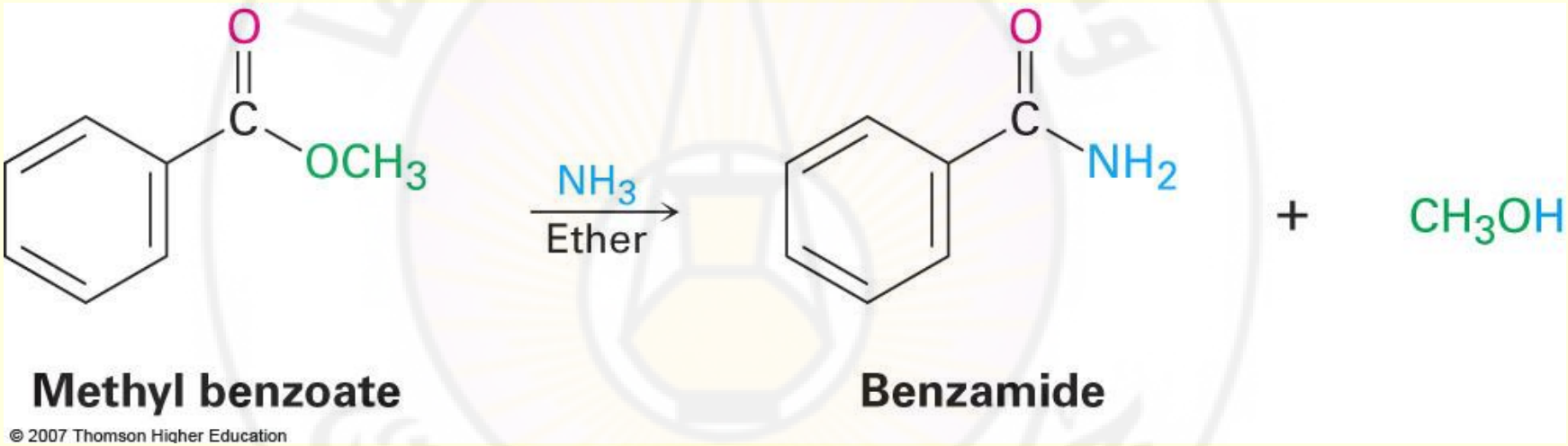
2 . . . for nucleophilic attack by water to yield a tetrahedral intermediate.

3 Transfer of a proton then converts the OR′ into a good leaving group.

4 Expulsion of alcohol yields the free carboxylic acid product and regenerates the acid catalyst.



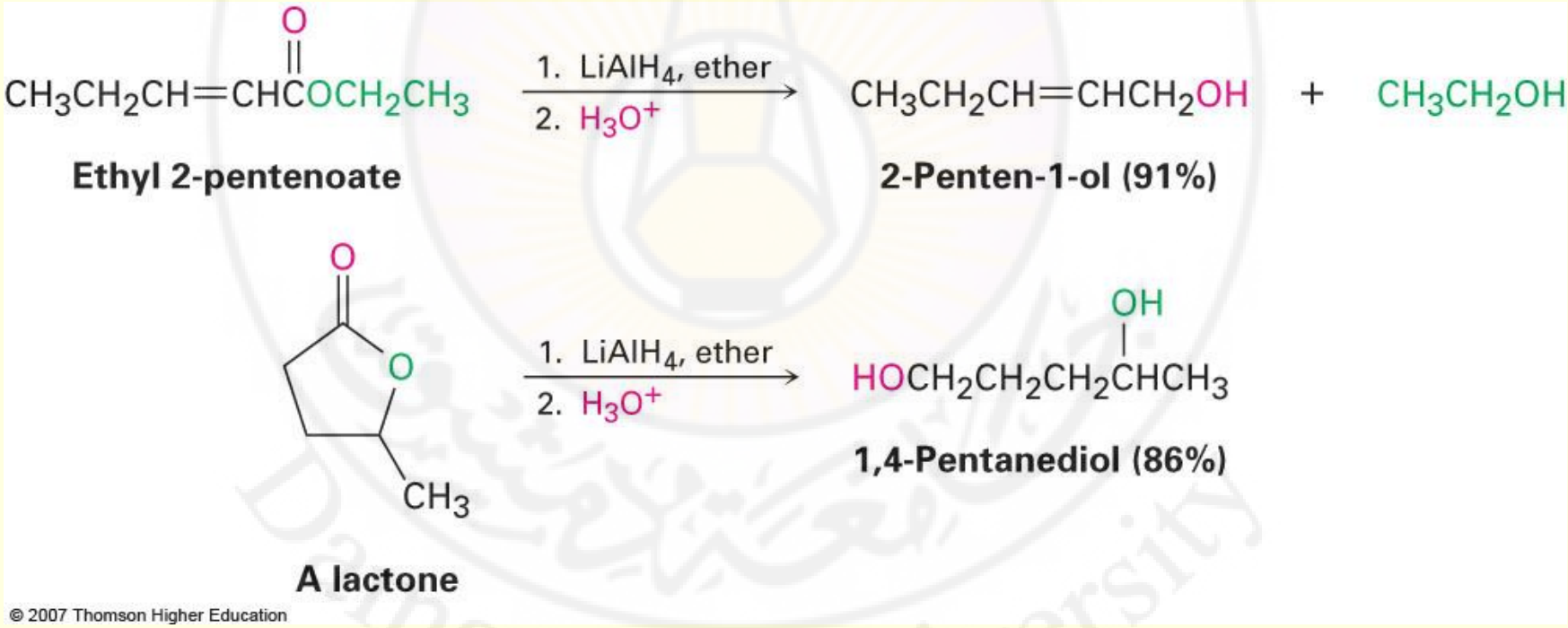
Conversion of Esters into Amides: Aminolysis



© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Esters into Alcohols : Reduction

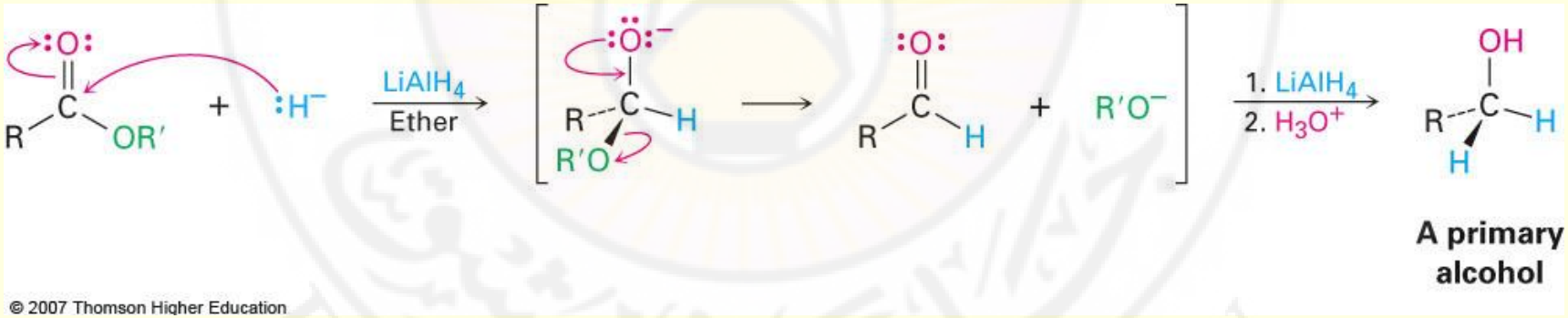
- يتم ارجاع الايستيرات بسهولة مع $LiAlH_4$ لتعطي الاغوال الاولية الموافقة



© 2007 Thomson Higher Education

Mechanism of Reduction of Esters

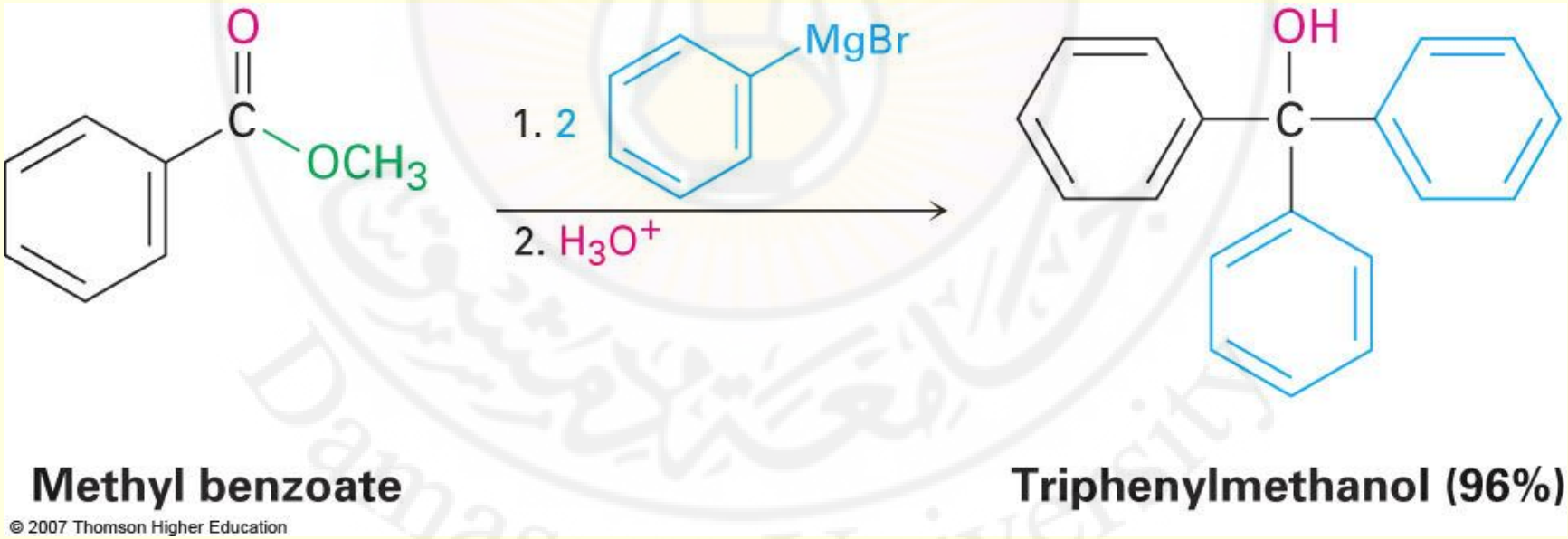
- تتم عملية الارجاع من خلال اضافة شاردة Hydride ion على مجموعة الكاربونيل ليتبعها عملية نزع لشاردة الالكوكسيد alkoxide ion لتعطي الالدهيد الموافق الذي سرعان ما يخضع لتفاعل ارجاع معطيا الغول الاولي الموافق



© 2007 Thomson Higher Education

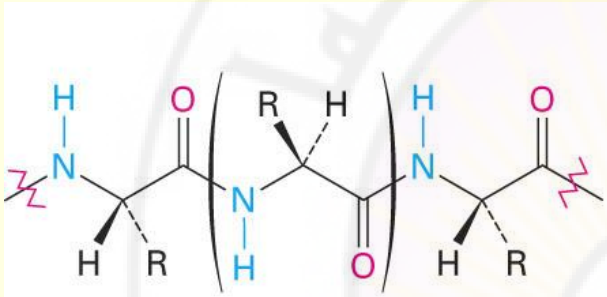
Conversion of Esters into Alcohols: Grignard Reaction

- تتفاعل الايستيرات مع 2 مكافئ من كواشف غرينيار لتعطي الاغوال الثالثية الموافقة والتي تمتلك متبادلين متماثلين

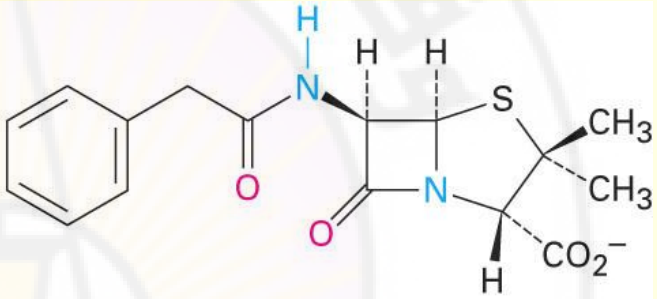


© 2007 Thomson Higher Education

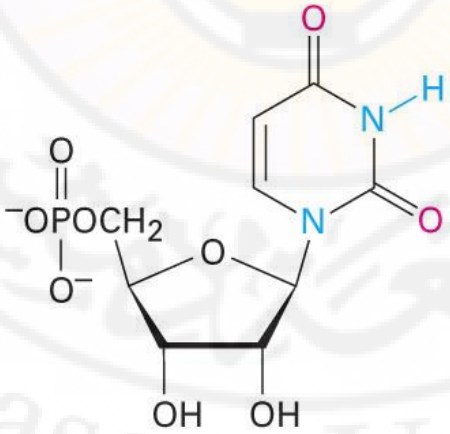
Chemistry of Amides



A protein segment



Benzylpenicillin
(penicillin G)

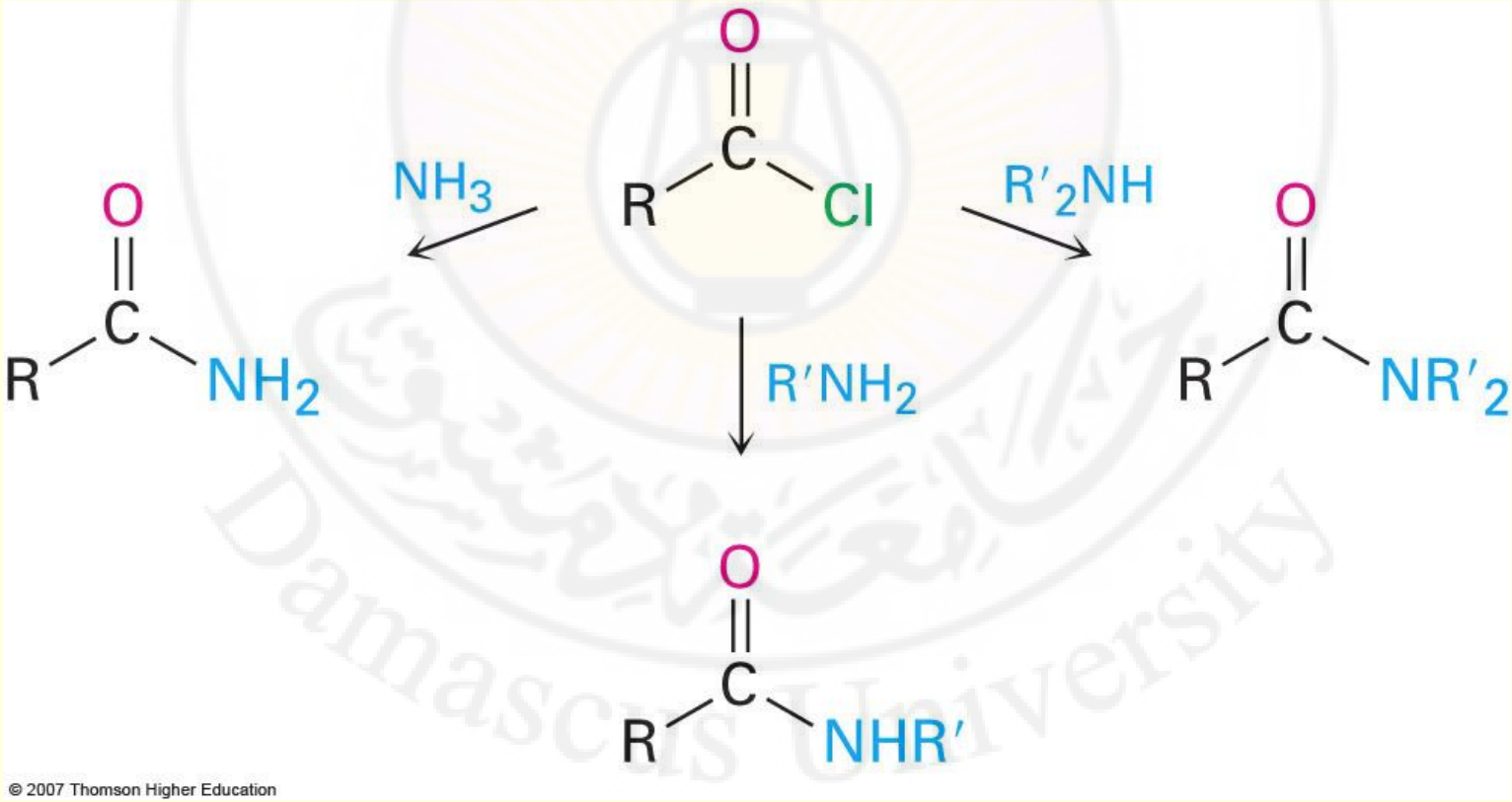


Uridine 5′-phosphate
(a ribonucleotide)

© 2007 Thomson Higher Education

Preparation of Amides

- يتم تحضير الاميدات من تفاعل كلوريدات الحموض مع النشادر او الامينات الاولية أو الامينات الثانوية لتعطي على االترتيب اميدات اولية فثانوية فثالثية.

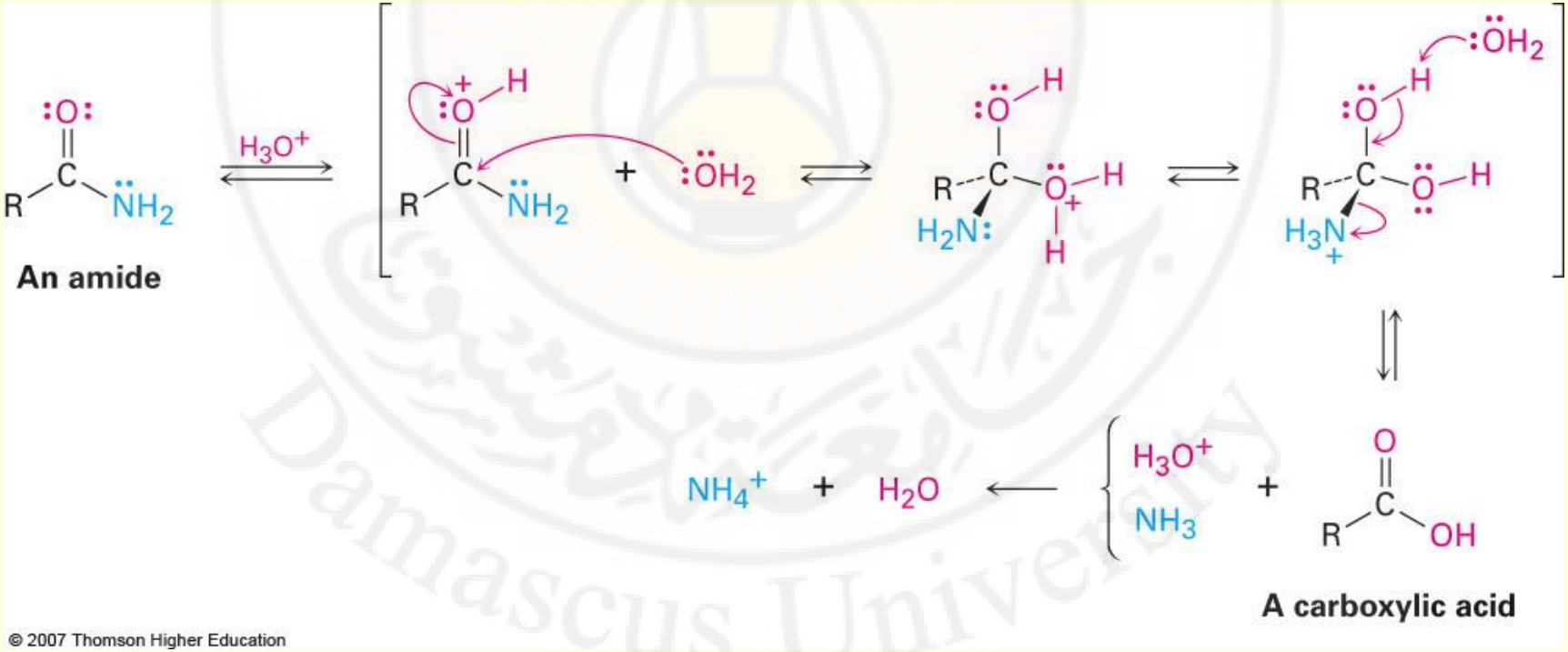


© 2007 Thomson Higher Education

Reactions of Amides

Conversion of Amides into Carboxylic Acids: Hydrolysis

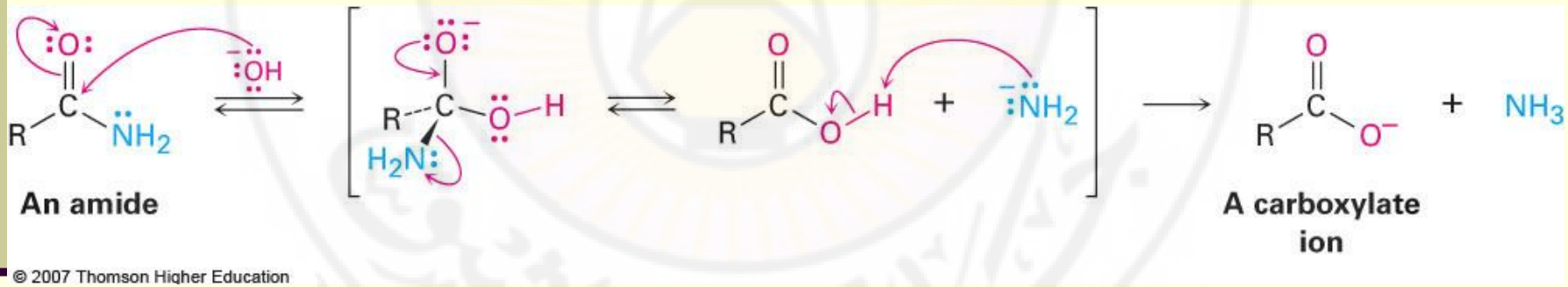
- تخضع الاميدات لتفاعل الحلمهة لتعطي الحموض الكربوكسيلية الموافقة و الامينات او النشادر حسب نوع الاميد
- وذلك بالتسخين سواء بوسط مائي حمضي او وسط مائي قلوي



Reactions of Amides

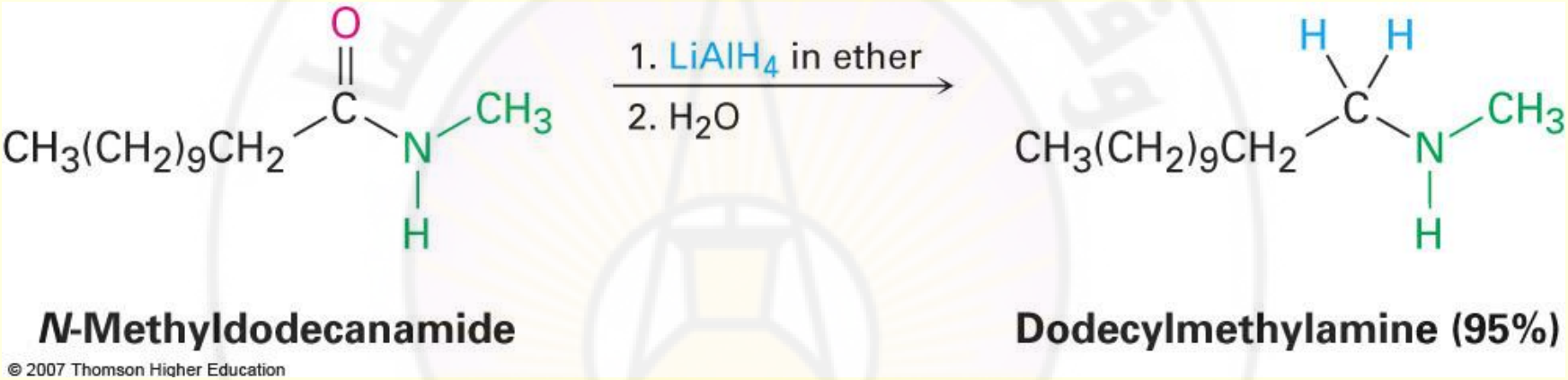
Conversion of Amides into Carboxylic Acids: Hydrolysis

- تخضع الاميدات لتفاعل الحلمهة لتعطي الحموض الكربوكسيلية الموافقة و الامينات او النشادر حسب نوع الاميد
- وذلك بالتسخين سواء بوسط مائي حمضي او وسط مائي قلوي

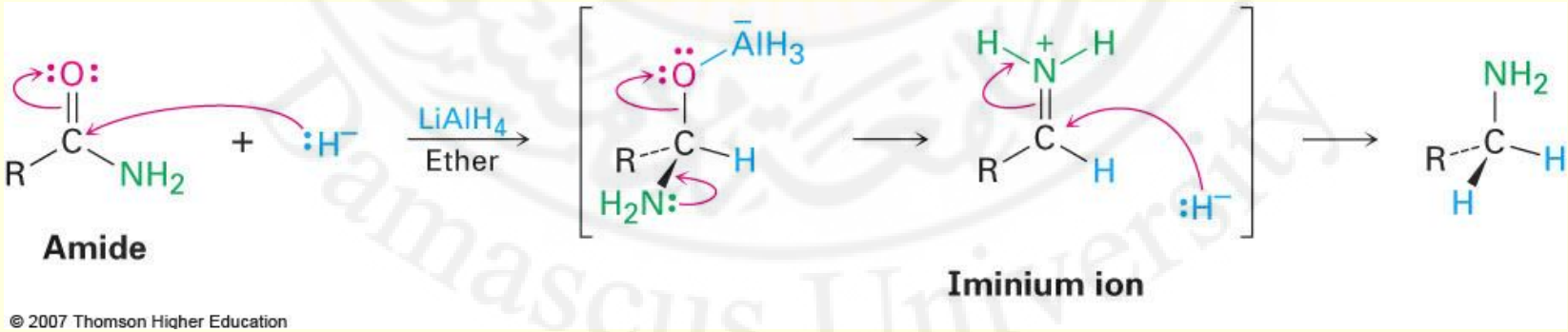


© 2007 Thomson Higher Education

Conversion of Amides into Amines: Reduction

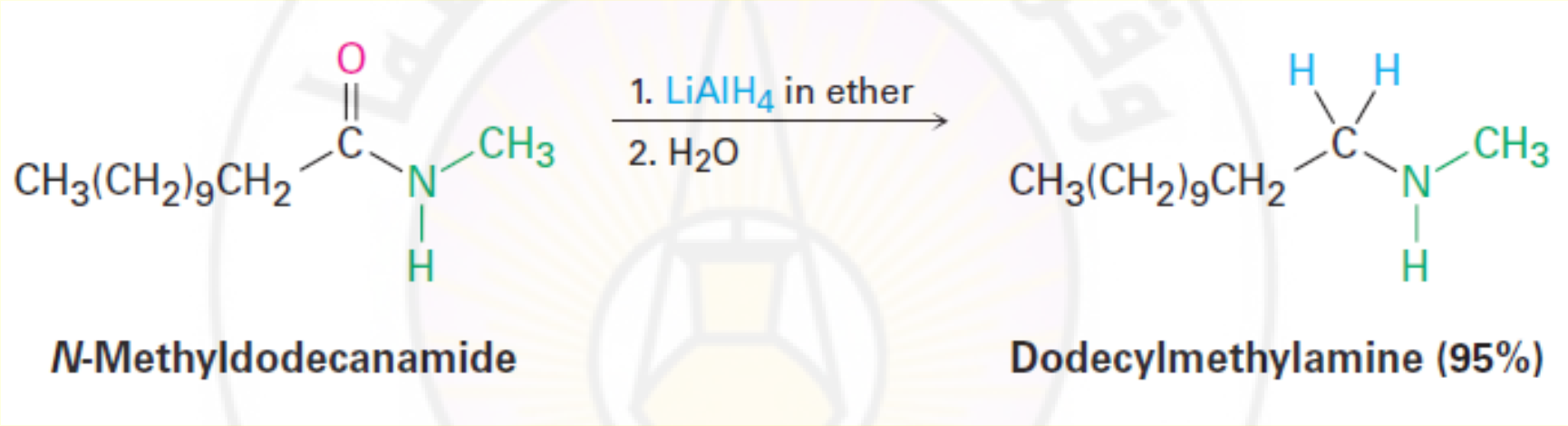


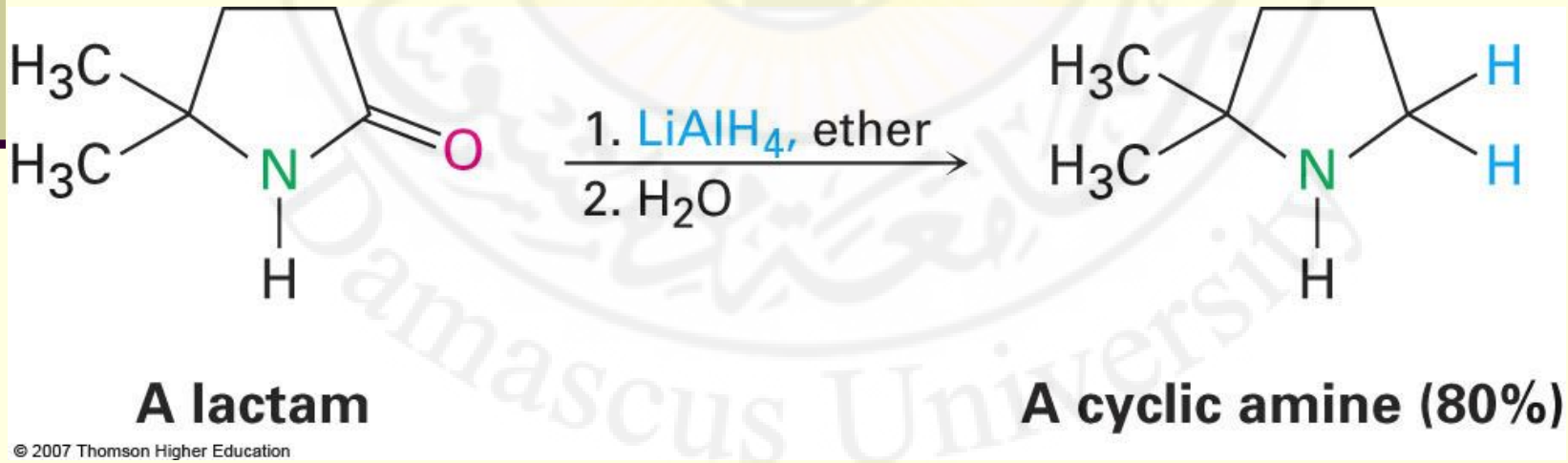
© 2007 Thomson Higher Education



© 2007 Thomson Higher Education

Uses of Reduction of Amides





© 2007 Thomson Higher Education

Phenols

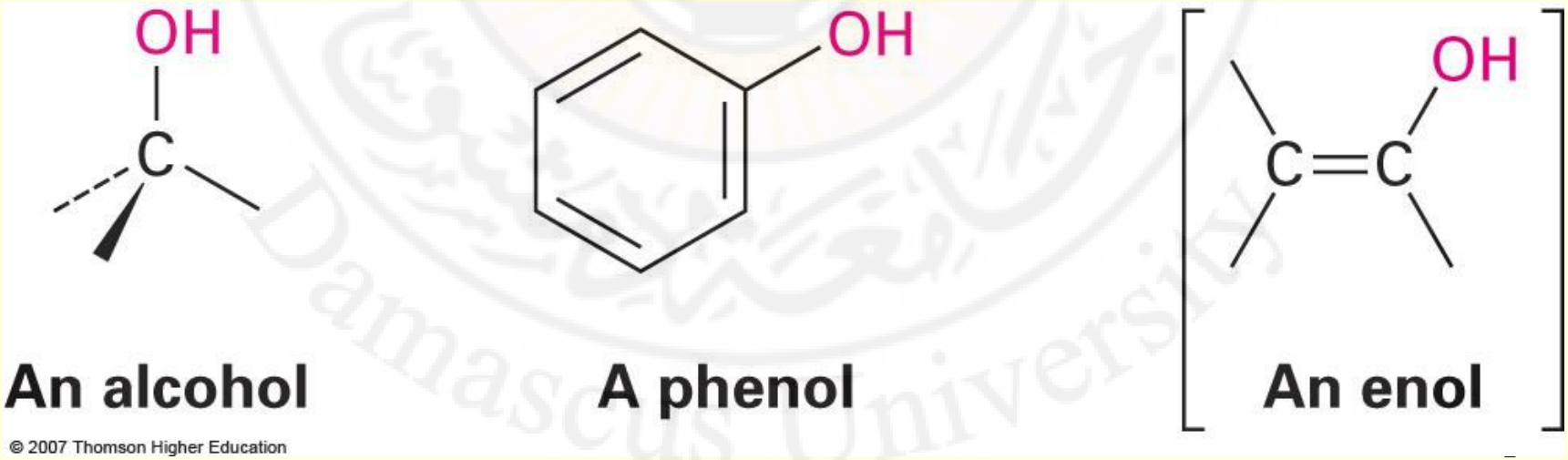
الفينولات

جامعة دمشق
كلية الصيدلة – السنة الثانية
الكيمياء العضوية – الفصل الثاني
د.اياد اللوص

Phenols

الفينولات

- تعتبر الاغوال والفنولات كمشتقات عضوية للماء الذي تم فيه استبدال احد الهيدروجينات بمجموعة عضوية R أو Ar على الترتيب
- من الناحية العملية تقتصر المجموعة الغولية على المركبات التي تكون فيها مجموعة OH مرتبطة الى ذرة كربون مشبعة وذات تهجين sp^3 بينما تدعى المركبات التي تكون فيها مجموعة OH مرتبطة الى كربون فنيلي ذو تهجين sp^2 ب الاينولات Enols



© 2007 Thomson Higher Education

Phenols

الفينولات

- الفينولات هي مركبات تحتوي على مجموعة هيدروكسيل مرتبطة مباشرة إلى بنزن أو الى حلقة بنزينية
- C_6H_5OH المركب الأساس في هذه المجموعة ويدعى ببساطة الفينول، وهو أحد المركبات الكيميائية الهامة صناعيا.
- العديد من خصائص الفينولات مماثلة لتلك التي للأغوال، ولكن هذا التشابه في الخصائص ما بين الفينولات والاغوال هو شيء من التبسيط .

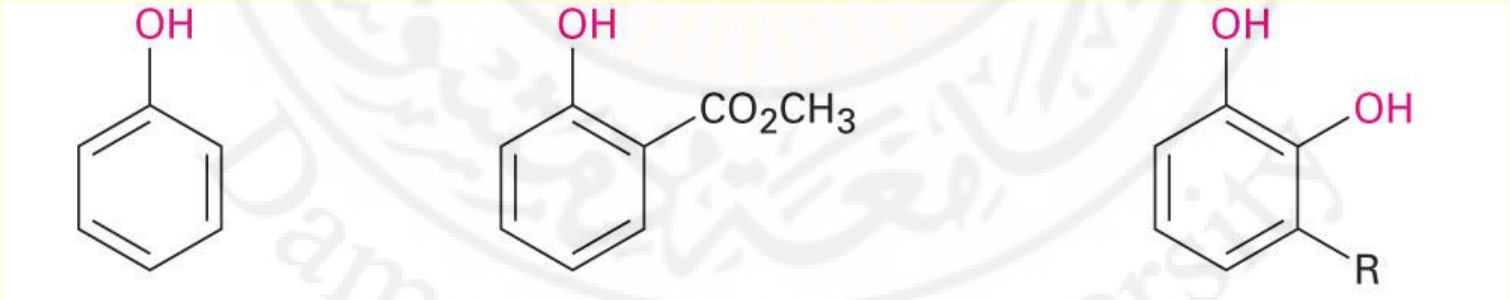
- فالفينولات مثل الامينات العطرية arylamines هي مركبات ثنائية المجموعة الوظيفية difunctional حيث ان كلا من مجموعة الهيدروكسيل والحلقة العطرية تتداخلان بقوة، بحيث تؤثران على بعضهما البعض.

- هذا التداخل ما بين كلا من مجموعة الهيدروكسيل والحلقة العطرية يؤدي إلى اكتساب الفينولات لبعض الخصائص الجديدة

Phenols

الفينولات

- تتواجد الفنولات ايضا بشكل واسع في الطبيعة حيث تستخدم كمواد وسيطة في الاصطناع والتحضير الصناعي للعديد من المركبات المستخدمة كمواد لاصقة او كمطهرات ومعقمات.
- الفنول بحد ذاته مطهر عام موجود في قطران الفحم
- فان methyl salicylate عبارة عن منكه يتواجد في الخضار الشتوية
- ايضا فان urushiols وهي عبارة عن عوامل مسببة للتحس تتواجد في البلوط السام poison oak وفي نبات اللبلاب السام poison ivy .



Phenol (also known as carbolic acid)

Methyl salicylate

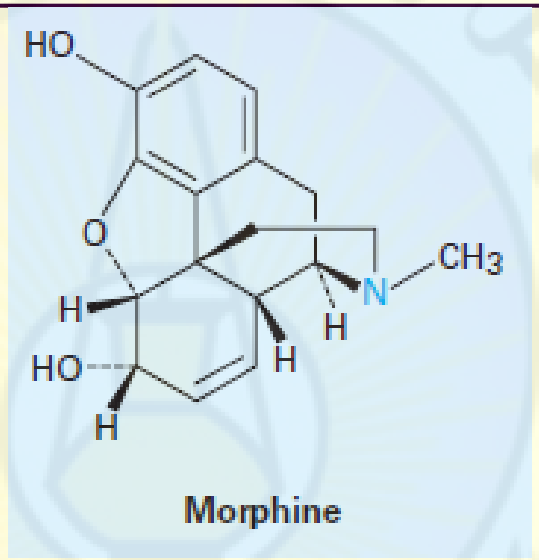
Urushiols (R = different C_{15} alkyl and alkenyl chains)

© 2007 Thomson Higher Education

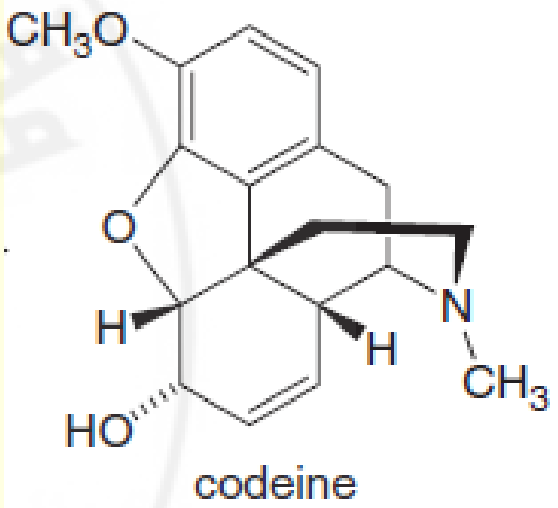
الفينولات



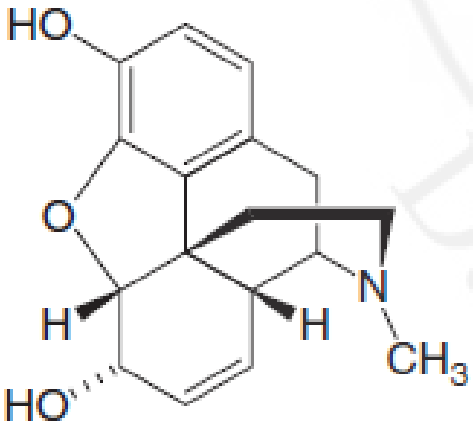
Morphine is obtained from the Opium Poppy



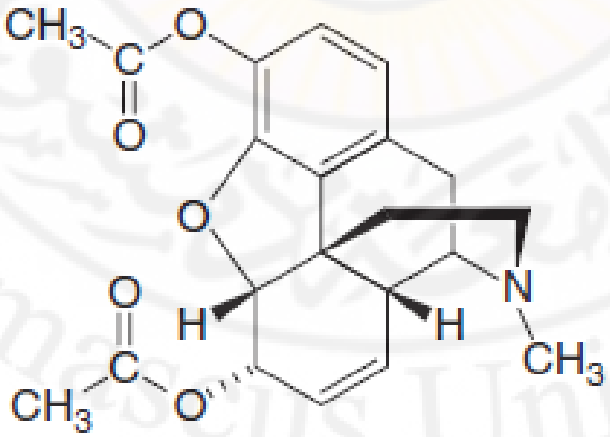
Morphine



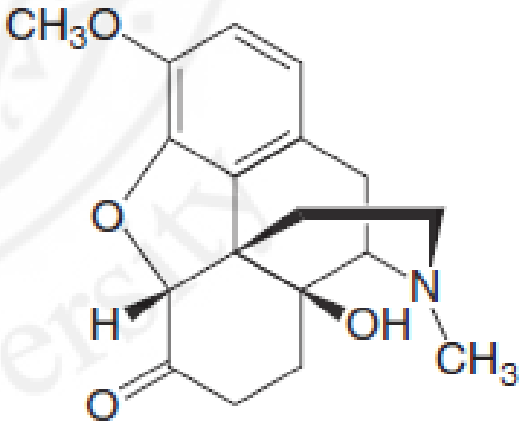
codeine



morphine



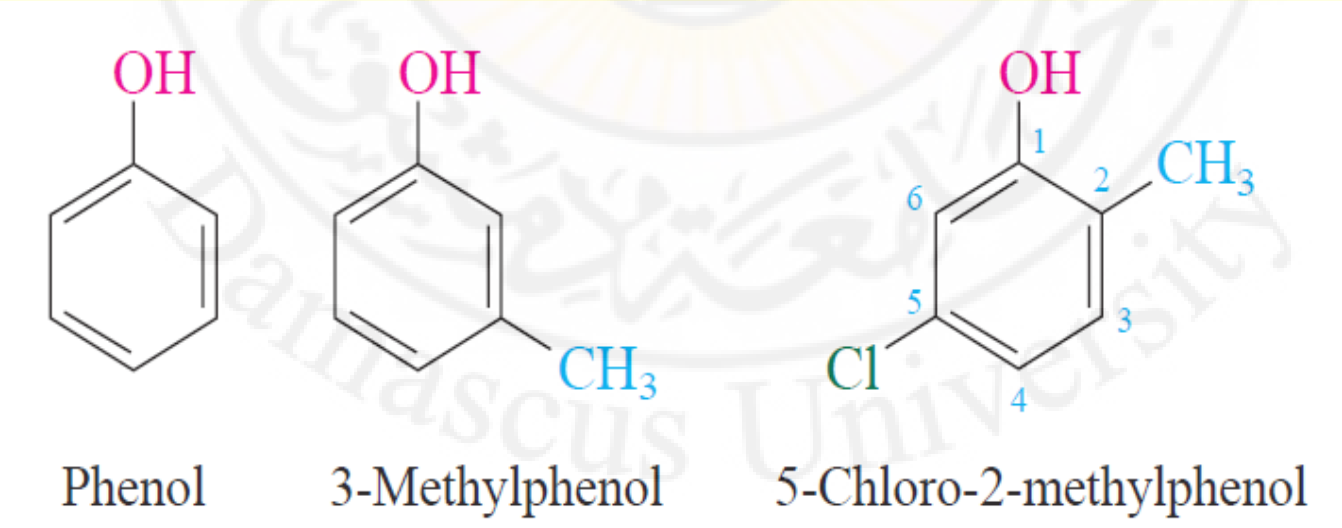
heroin



oxycodone

Nomenclature تسمية الفينولات

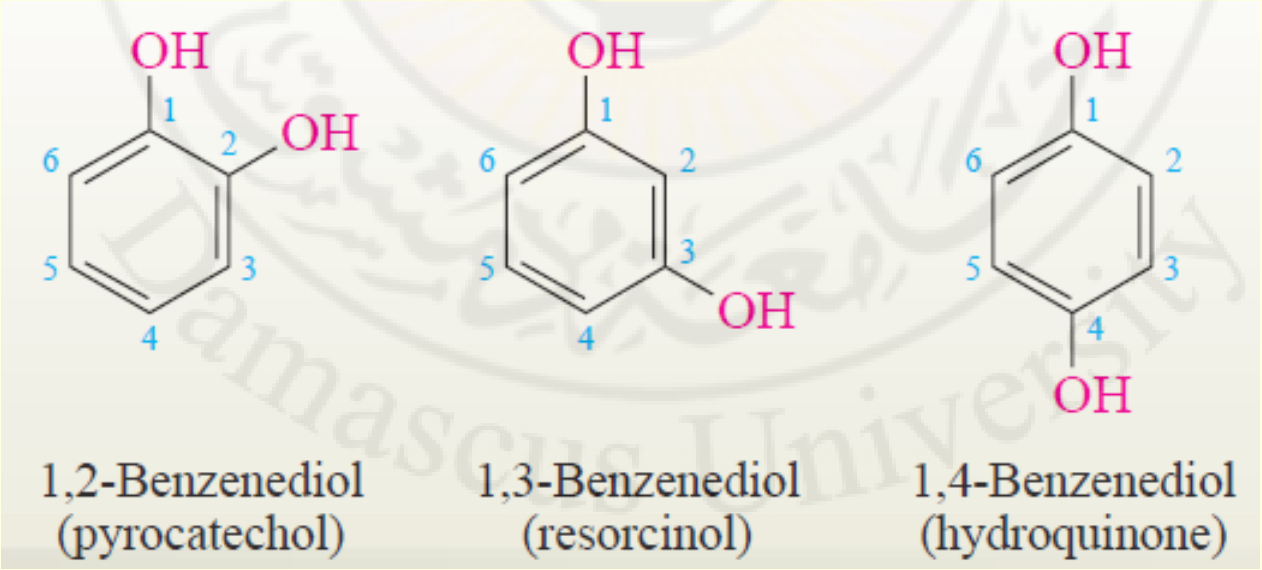
- كان البنزين قديما يسمى phene، لذلك فقد اطلق على مشتقه الهيدروكسيلي اسم الفينول
- تتم تسمية المركبات الاكثر استبدالا كمشتقات للفينول .حيث يتم ترقيم الحلقة ابتداءا من ذرة الكربون الحاملة لمجموعة الهيدروكسيل على ان يتم الترقيم في الاتجاه الذي يعطي اصغر عدد للكربونالمتبادل التالي مع ذكر المتبادلات حسب الترتيب الأبجدي.



Nomenclature تسمية الفينولات

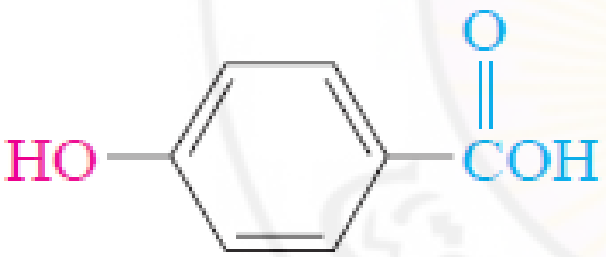
- يمكن ان تسمى المشتقات ثنائية الهيدروكسيل للبنزن على انها :
  - 1،2- Benzenediol
  - 1،3- Benzenediol
  - 1،4- Benzenediol

على التوالي، ولكن كلا منها يعرف بشكل افضل باسمائها الشائعة والمذكورة ما بين قوسين

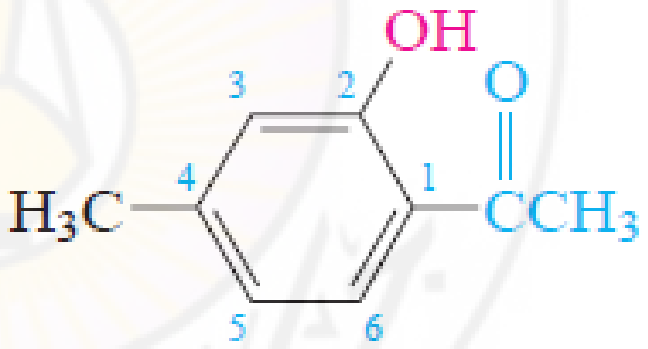


Nomenclature تسمية الفينولات

- ان لمجموعة الكربوكسيل ولمجموعات الأسيل الأولوية على مجموعة الهيدروكسيل الفينولية في تحديد الاسم حيث يتم التعامل مع مجموعة الهيدروكسيل الفنولية كمستبدل في هذه الحالات.



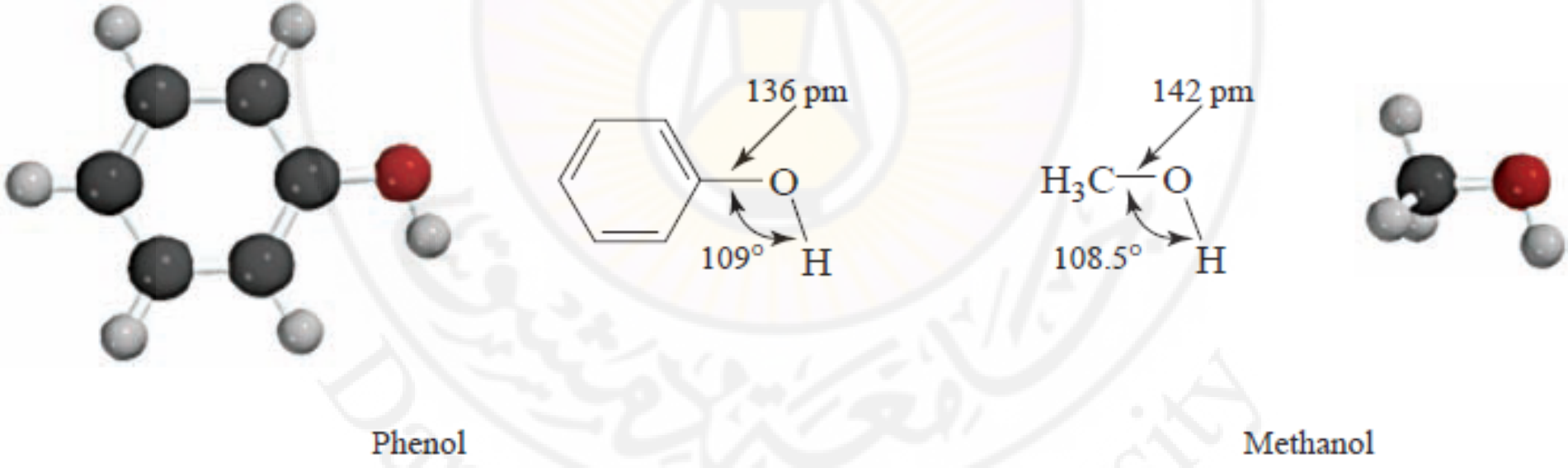
p-Hydroxybenzoic acid



2-Hydroxy-4-methylacetophenone

Structure and Bonding
البنية والروابط

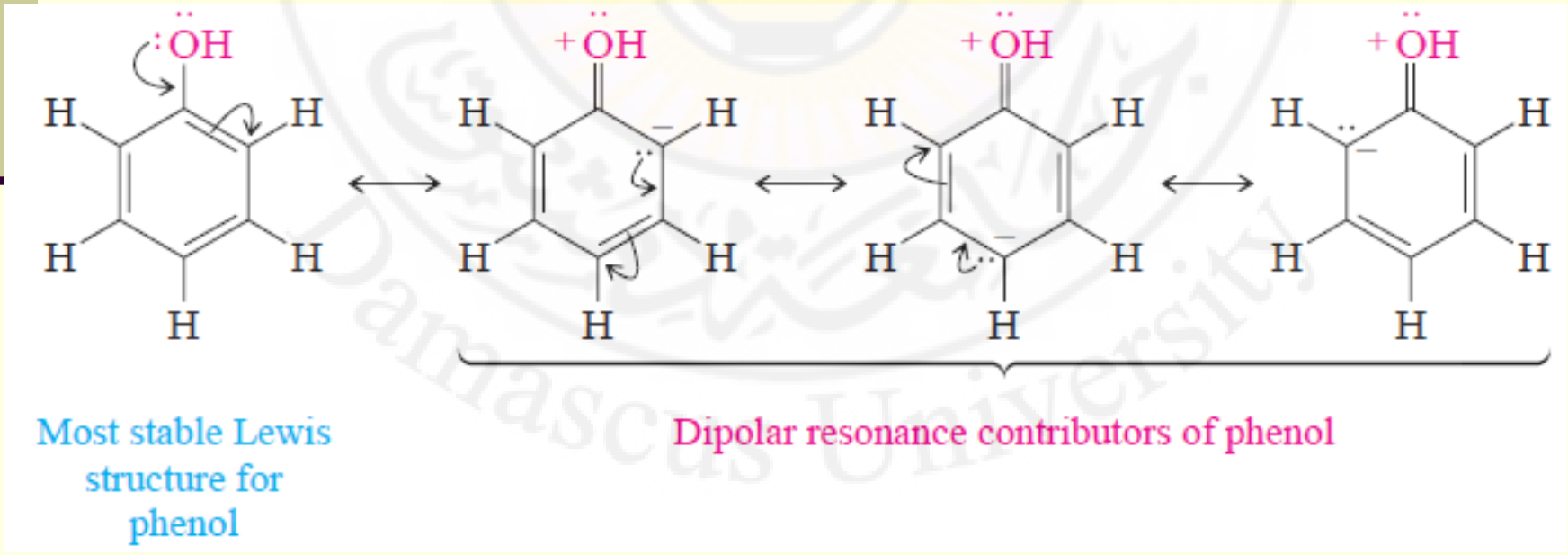
- تتواجد ذرات الفينول في نفس المستوي مع زاوية C-O-H بمقدار 109مماثلة تقريبا لنفس زاوية رباعي الوجوه المنتظم ولا تختلف كثيرا عن الزاوية 108.5 لـ C-O-H في الميثانول:



Phenol Methanol

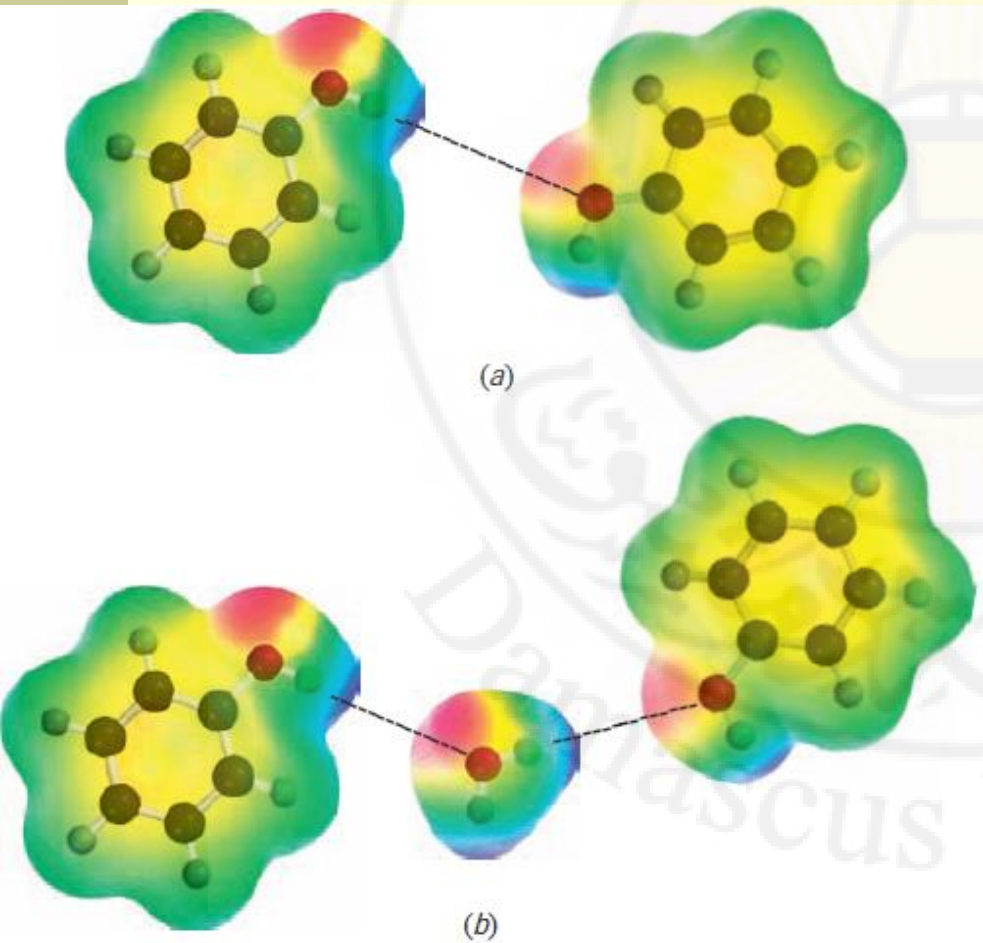
Structure and Bonding
البنية والروابط

- الارتباطات إلى الكربون ذو تهجين sp^2-hybridized هي أقصر من تلك إلى الكربون sp^3-hybridized وحالة الفينولات ليست استثناء. والمسافة الكربون-أوكسجين في الفينول أقل قليلا من تلك في الميثانول .
- من الناحية الطنينية يعزى قصر المسافة كربون - أوكسجين في الفينول الى الطابع الرابط المضاعف الجزئي الذي ينتج عن تزاوج المزدوج الالكتروني الحرللأكسجين مع الحلقة العطرية



Physical Properties
الخواص الفيزيائية

- تتأثر الخواص الفيزيائية للفينولات بشدة بمجموعة الهيدروكسيل، والتي تسمح للفينولات بتشكيل روابط هيدروجينية مع جزيئات أخرى من الفينول و الماء.



(*a*) A hydrogen bond between two phenol molecules; (*b*) hydrogen bonds between water and phenol molecules.

Physical Properties
الخواص الفيزيائية

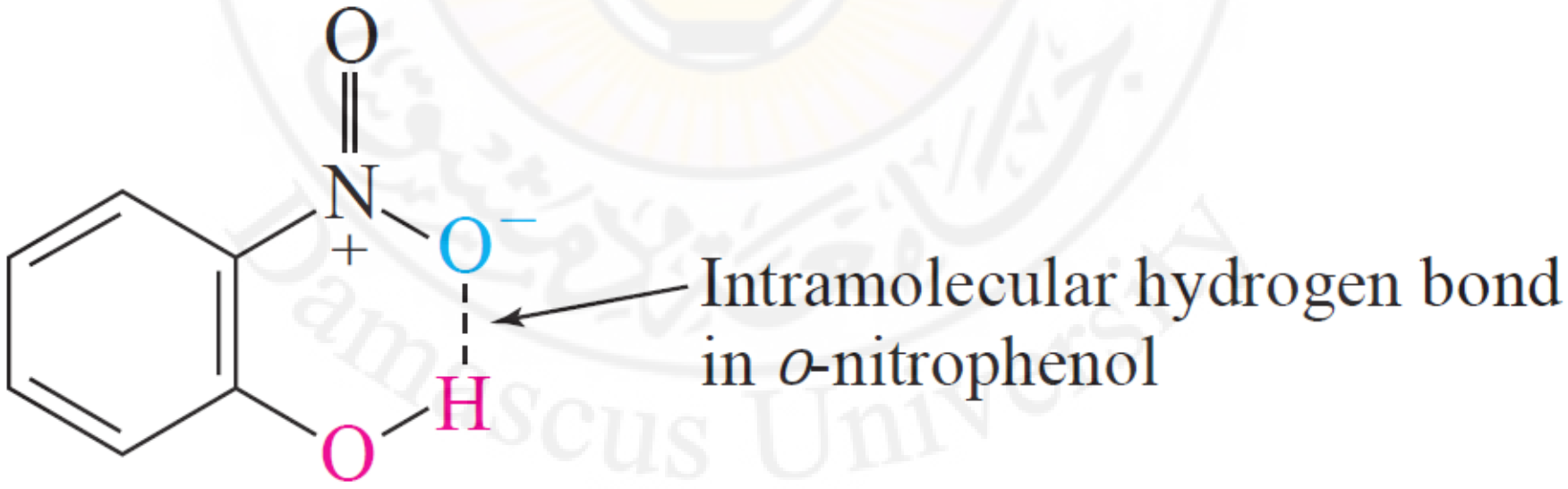
- وبالتالي تمتلك الفينولات درجات انصهار ودرجات غليان أعلى وكذلك تكون أكثر انحلالا في الماء من الحلقات العطرية وهاليدات الأريل ذات الاوزان الجزيئية المشابهة.
- يقارن الجدول 22.1 ما بين الفينول والتولوين، و فلورو البنزن فيما يتعلق بهذه الخصائص الفيزيائية.

TABLE 22.1 Comparison of Physical Properties of an Arene, a Phenol, and an Aryl Halide

Physical property	Compound		
	Toluene, $C_6H_5CH_3$	Phenol, C_6H_5OH	Fluorobenzene, C_6H_5F
Molecular weight	92	94	96
Melting point	−95°C	43°C	−41°C
Boiling point (1 atm)	111°C	132°C	85°C
Solubility in water (25°C)	0.05 g/100 mL	8.2 g/100 mL	0.2 g/100 mL

Physical Properties
الخواص الفيزيائية

- بعض الفينولات المتبادلة في الموضع أورثو، مثل o- نيتروفينول ، تكون ذات درجات غليان أقل بكثيرمن الفينولات المتبادلة في الوضع ميتا .وذلك بسبب الروابط الهيدروجينة ضمن الجزيء الواحد *Intramolecular* hydrogen bond
- و التي تتشكل ما بين مجموعة الهيدروكسيل والمتبادل مما يعوض جزئيا الطاقة اللازمة للانتقال من الحالة السائلة إلى بخار.



Phenol Acidity
حموضة الفينولات

- من اهم الخصائص المميزة للفينولات هي خاصية الحموضة فالفينولات أكثر حامضية من الاغوال وأقل حامضية من الحموض الكربوكسيلية

- فالحموض الكربوكسيلية بشكل عام تمتلك قيم *pKa* بحدود 5

- في حين تمتلك الاغوال قيم *pKa* بحدود 16-20

- اخيرا فان معظم الفينولات تمتلك قيم *pKa* بحدود 10

الحموض الكربوكسيلية بشكل عام تمتلك قيم PKa بحدود 5

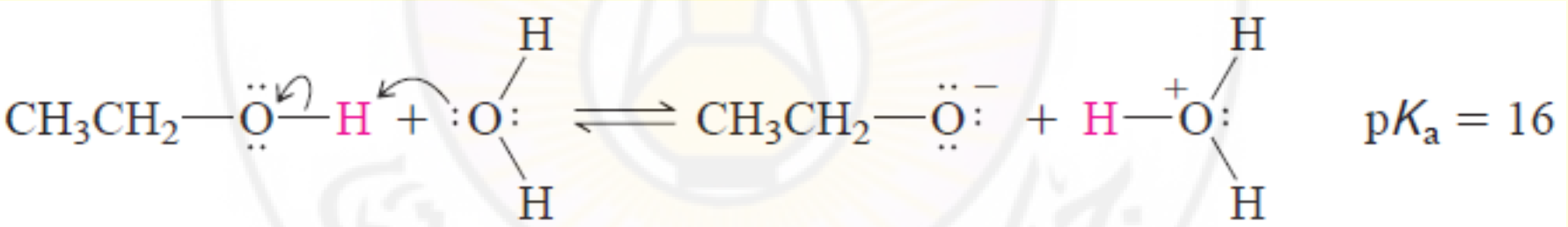
Structure	K_a	pK_a	
CF_3CO_2H	0.59	0.23	Stronger acid
HCO_2H	1.77×10^{-4}	3.75	
$HOCH_2CO_2H$	1.5×10^{-4}	3.84	
$C_6H_5CO_2H$	6.46×10^{-5}	4.19	
$H_2C{=}CHCO_2H$	5.6×10^{-5}	4.25	
CH_3CO_2H	1.75×10^{-5}	4.76	
$CH_3CH_2CO_2H$	1.34×10^{-5}	4.87	
CH_3CH_2OH (ethanol)	(1.00×10^{-16})	(16.00)	Weaker acid

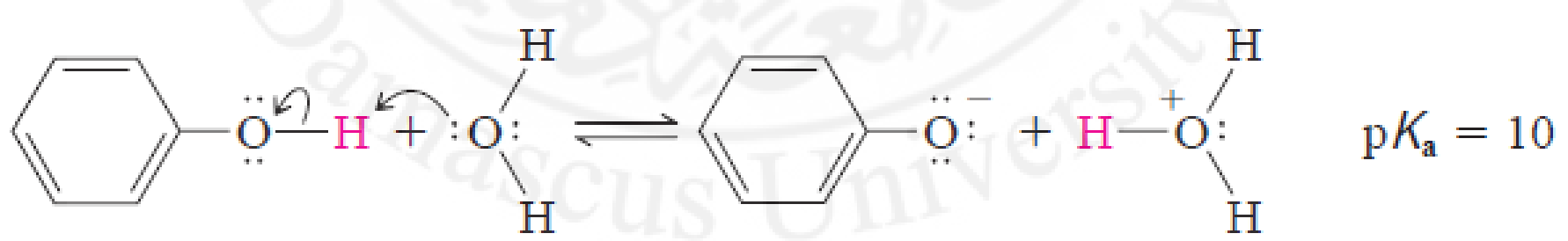
Compound	pK_a
$(CH_3)_3COH$	18.00
CH_3CH_2OH	16.00
H_2O	15.74
CH_3OH	15.54
CF_3CH_2OH	12.43
p-Aminophenol	10.46
CH_3SH	10.3
p-Methylphenol	10.17
Phenol	9.89
p-Chlorophenol	9.38
p-Nitrophenol	7.15



لماذا الفينولات أكثر حامضية من الأغوال ؟

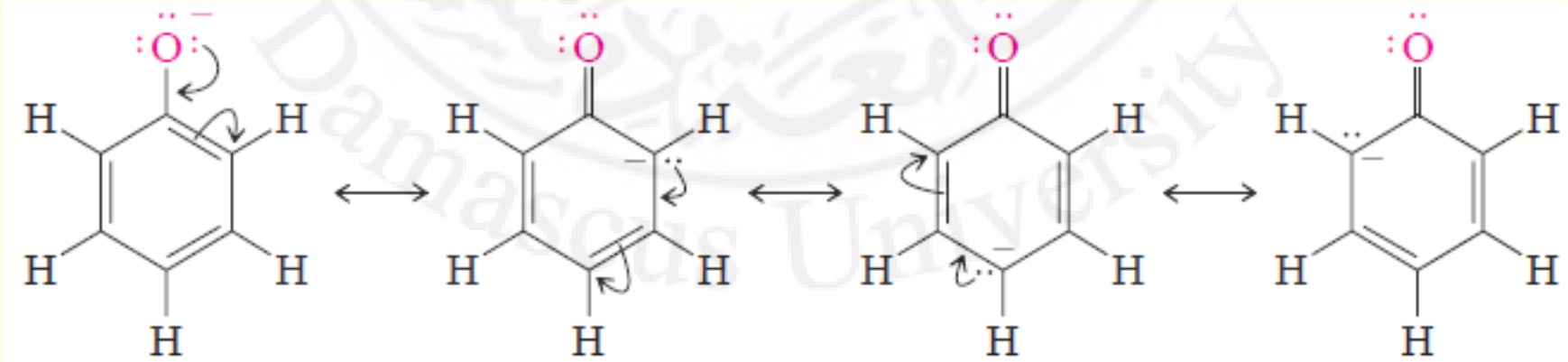
- لمساعدتنا في فهم لماذا الفينولات أكثر حامضية من الأغوال، يكفي ان نقارن توازنات التأين للفينول والايثانول .على وجه الخصوص، النظر في الاختلافات في عدم تمركز الحمل في شاردة ethoxide و شاردة الفينوكسيد phenoxide





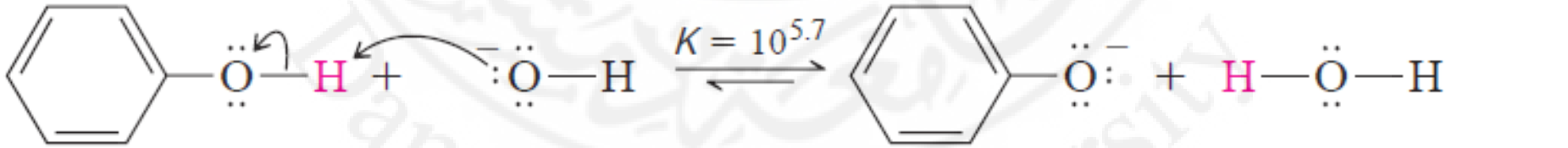
لماذا الفينولات أكثر حامضية من الأغوال ؟

- فالشحنة السلبية في شاردة ethoxide تتمركز على الاكسجين وتكون ثابتة فقط بفعل قوى الانحلال Solvatation.
- بينما تستقر الشحنة السالبة في شاردة الفينوكسيد بفعل كلا من قوى الانحلالية وعدم التموضع على الحلقة
- عدم التمركز الإلكتروني في شاردة الفينوكسيد يمكن تمثيله بطنين ما بين مختلف الاشكال حيث تتشارك الشحنة السالبة في شاردة الفينوكسيد مابين كلا من الأكسجين وذرات الكربون الموجودة في الموقعين اورتو و بارا نسبة الى الأكسجين.
- ان عدم التمركز الالكتروني يضفي ثباتا كبيرا على شاردة الفينوكسيد



فصل الفنولات عن الحموض الكربوكسيلية و الاغوال

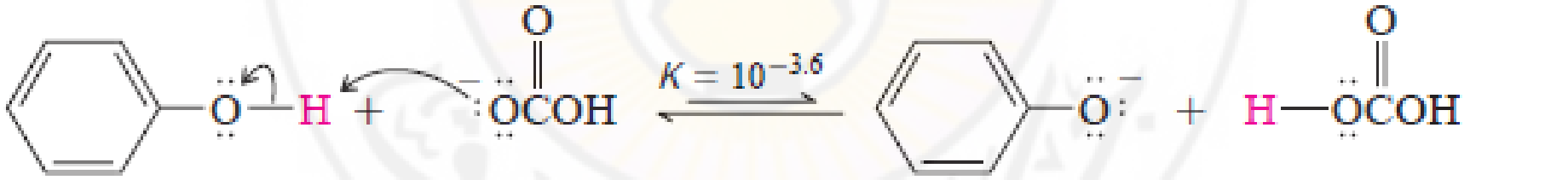
- وعلى الرغم من ان الفينول هو أكثر حموضة من الإيثانول بمليون مرة فأنه أضعف حموضة بألف مرة من من حمض الخل .
- وهكذا، فالفينولات يمكن فصلها عن الكحول لأنها أكثر حموضة ،كما ويمكن فصلها عن الحموض الكربوكسيلية لأنها أقل حامضية.
- بخض محلول اثيري يحتوي على كل من الكحول و الفينول مع محلول ممدد من هيدروكسيد الصوديوم . يتم تحويل الفينول كميا الى ملحه الصودي والذي يمكن استخلاصه من الطبقة المائية بينما يبقى الغول في الطبقة الأثيرية.



Phenol (stronger acid; $pK_a = 10$) | Hydroxide ion (stronger base) | Phenoxide ion (weaker base) | Water (weaker acid; $pK_a = 15.7$)

فصل الفنولات عن الحموض الكربوكسيلية و الاغوال

- بخض محلول اثيري يحتوي على كل من الفينول وحمض الكربوكسيلي مع محلول من بيكربونات الصوديوم الممدد، فان الحمض الكربوكسيلي يتحول كميا الى ملحه الصودي والذي يمكن استخلاصه من الطبقة المائية في حين ان الفنول هذه المرة يبقى في الطبقة الاثيرية.



Substituent Effects on the Acidity of Phenols
تأثير المتبادلات على حموضة الفنولات

- تمتلك معظم الفينولات ثوابت تشرد (تأين) مماثلة لثابتة تشرد الفينول.

- وبشكل عام فان المتبادلات الموجدوة على الحلقة العطرية للفنولات تكون عادة ذات تأثير ضعيف على حموضة الفنولات

- فاستبدال ألكيل يؤثر بشكل ضعيف على الحموضة كذلك هي الحال بالنسبة للمجموعات ذات الكهرسلبية الضعيفة والموجودة على الحلقة العطرية.

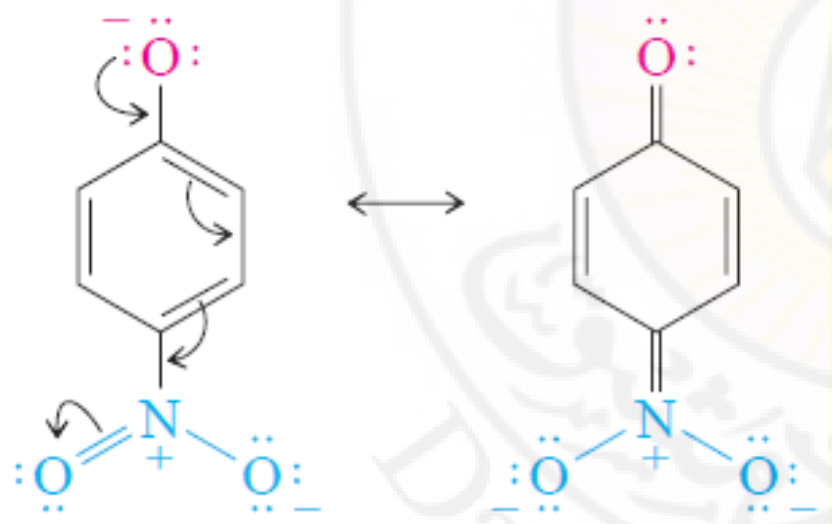
- فقط وعندما يكون المتبادل عبارة عن مجموعة ساحبة للالكترونات بقوة ، كما هو الحال في مجموعة النيترو، فان ثوابت التشرد ل اورتو- الفنول أو بارا – الفنول تصبح اكبر بمئات المرات مما هي عليه في الفنول

Compound name	pK_a	Compound name	pK_a
Monosubstituted phenols			
Phenol	10.0	*o*-Methoxyphenol	10.0
o-Cresol	10.3	*m*-Methoxyphenol	9.6
m-Cresol	10.1	*p*-Methoxyphenol	10.2
p-Cresol	10.3	*o*-Nitrophenol	7.2
o-Chlorophenol	8.6	*m*-Nitrophenol	8.4
m-Chlorophenol	9.1	*p*-Nitrophenol	7.2
p-Chlorophenol	9.4		
Di- and trinitrophenols			
2,4-Dinitrophenol	4.0	2,4,6-Trinitrophenol	0.4
3,5-Dinitrophenol	6.7		
Naphthols			
1-Naphthol	9.2	2-Naphthol	9.5

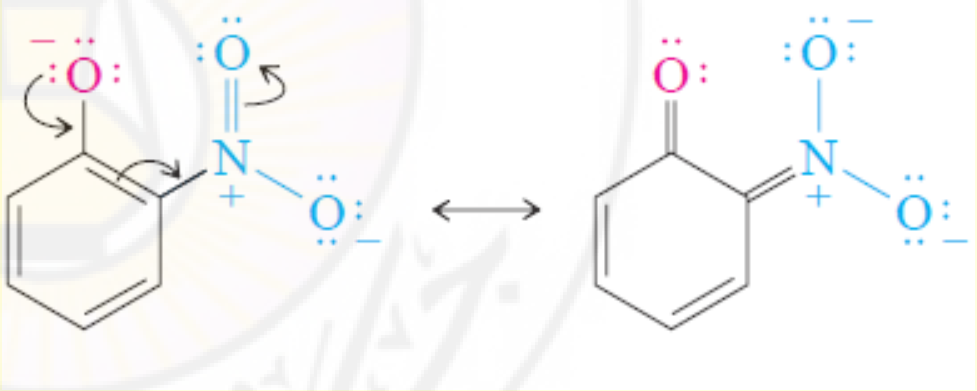
Damascus University

Substituent Effects on the Acidity of Phenols
تأثير المتبادلات على حموضة الفنولات

- تقوم مجموعة أورثو - نيترو أو بارا-نيترو بزيادة ثبات شاردة الفينوكسيد إلى حد كبيرمن خلال السماح جزء من الشحنة السالبة بأن تتواجد على احدى ذرتي اكسجين مجموعة النترو.



Electron delocalization in **p-nitrophenoxide ion**



Electron delocalization in **o-nitrophenoxide ion**

Substituent Effects on the Acidity of Phenols
تأثير المتبادلات على حموضة الفنولات

- ان مجموعة ميتا – نيترو لا تكون متزاوجة بشكل مباشر مع اكسجين شاردة الفنوكسيد وبالتالي فانها تساهم باستقرار او ثبات شاردة الفنوكسيد بشكل اقل مما هي الحال في حالة شاردتي اورتو – نترو أو بارا -نترو الفنوكسيد.
- لذلك فان حموضة ميتا – نيترو الفنول اقل من حموضة اورتو – نترو أو بارا – نترو الفينول

Compound name	pK_a
o-Methoxyphenol	10.0
m-Methoxyphenol	9.6
p-Methoxyphenol	10.2
o-Nitrophenol	7.2
m-Nitrophenol	8.4
p-Nitrophenol	7.2

Sources of Phenols
مصادر الفينولات وبعض طرق اصطناعه

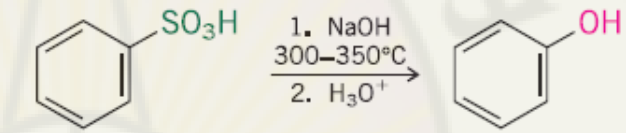
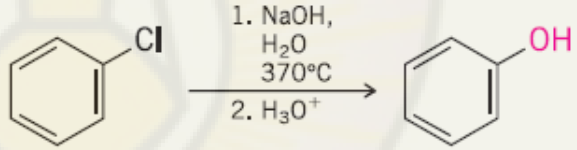
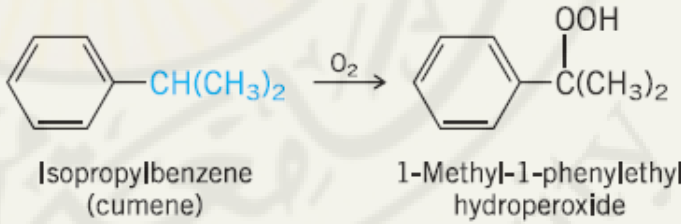
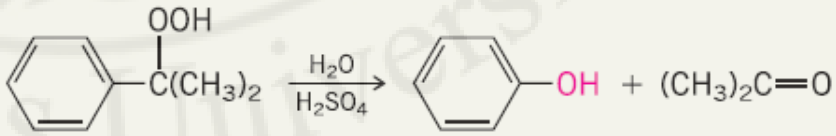
- عزل الفينول لأول مرة في أوائل القرن التاسع عشر من قطران الفحم
- على الرغم من استخدام كميات كبيرة من الفينول لإعداد الأسبرين والأصباغ، فان كميات كبيرة منه يتم تحويلها إلى راتنجات الفينول المستخدمة في صناعة المواد اللاصقة واللدائن
- تقريبا كل كميات الفينول المنتجة تجاريا محضرة بالاصطناع بطرق مختلفة والتي يمكن تلخيصها بالجدول التالي

Damascus University

Synthesis of Phenols

بعض طرق اصطناع الفينولات

TABLE 22.3 Industrial Syntheses of Phenol

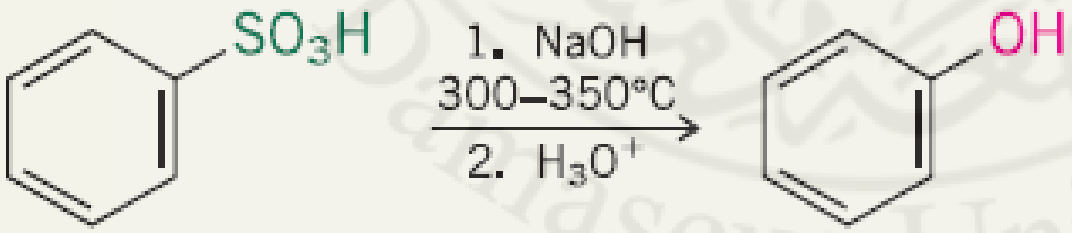
Reaction and comments	Chemical equation
Reaction of benzenesulfonic acid with sodium hydroxide This is the oldest method for the preparation of phenol. Benzene is sulfonated and the benzenesulfonic acid heated with molten sodium hydroxide. Acidification of the reaction mixture gives phenol.	 Benzenesulfonic acid — Phenol
Hydrolysis of chlorobenzene Heating chlorobenzene with aqueous sodium hydroxide at high pressure gives phenol after acidification.	 Chlorobenzene — Phenol
From cumene Almost all the phenol produced in the United States is prepared by this method. Oxidation of cumene takes place at the benzylic position to give a hydroperoxide. On treatment with dilute sulfuric acid, this hydroperoxide is converted to phenol and acetone.	 Isopropylbenzene (cumene) — 1-Methyl-1-phenylethyl hydroperoxide  1-Methyl-1-phenylethyl hydroperoxide — Phenol — Acetone

Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

Reaction and comments

Reaction of benzenesulfonic acid with sodium hydroxide
This is the oldest method for the preparation of phenol. Benzene is sulfonated and the benzenesulfonic acid heated with molten sodium hydroxide. Acidification of the reaction mixture gives phenol.

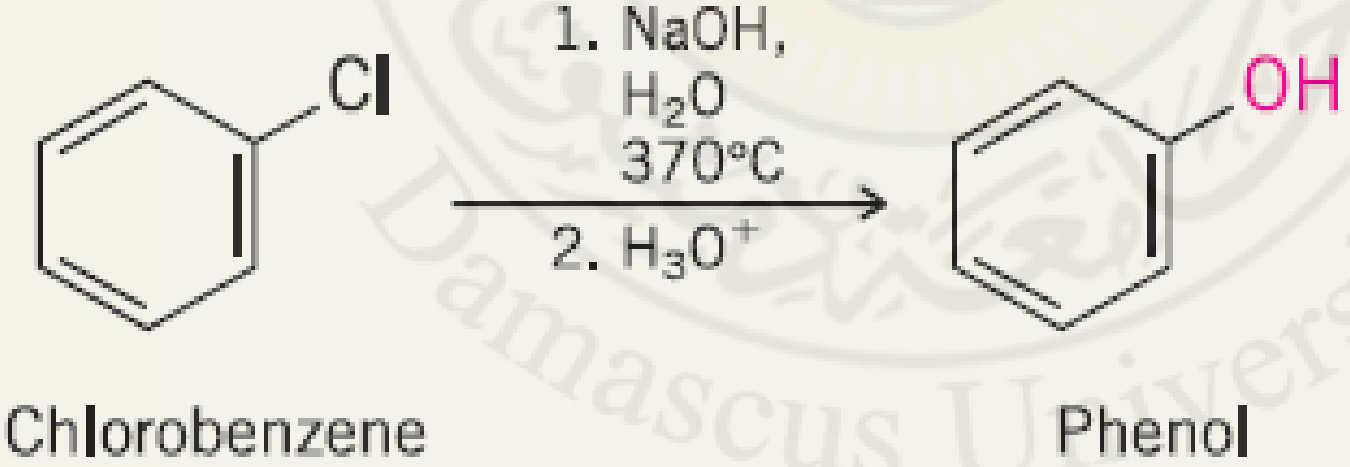
Chemical equation



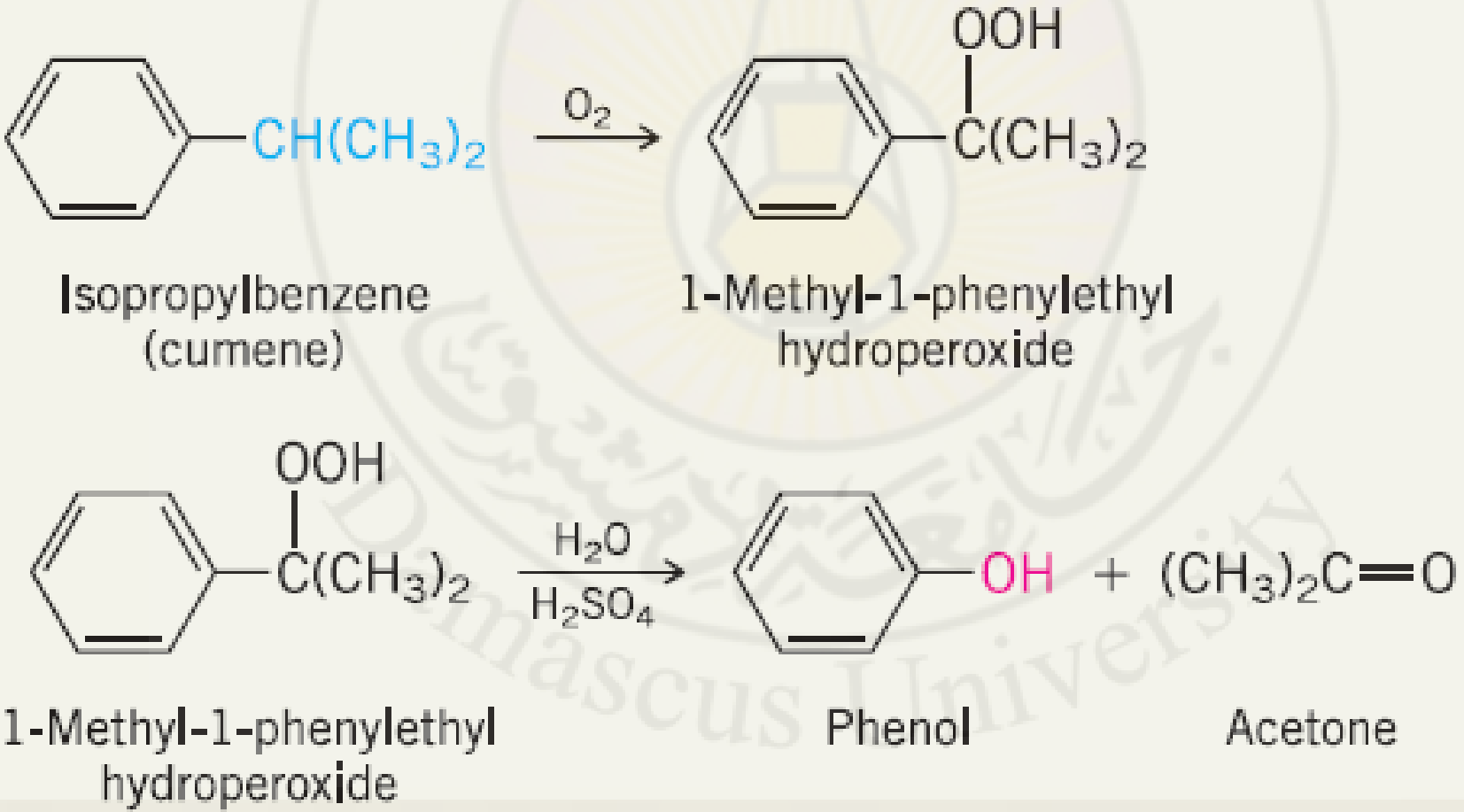
Benzenesulfonic acid Phenol

Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

Hydrolysis of chlorobenzene Heating chlorobenzene with aqueous sodium hydroxide at high pressure gives phenol after acidification.

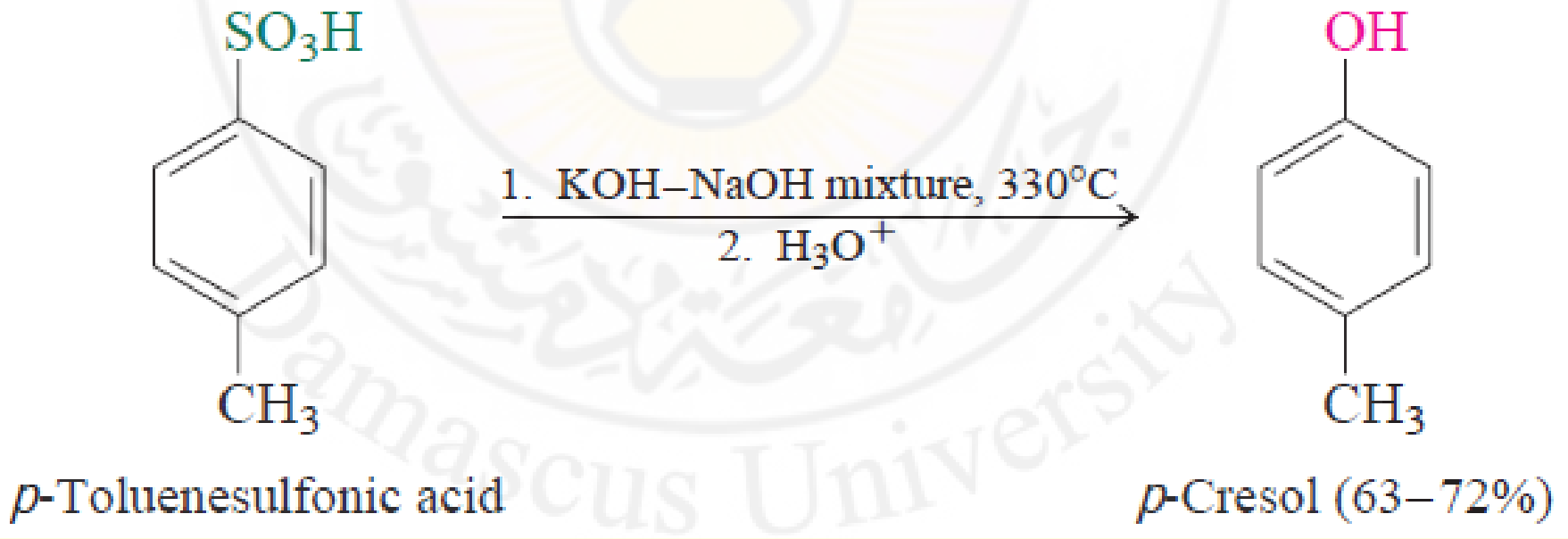


From cumene Almost all the phenol produced in the United States is prepared by this method. Oxidation of cumene takes place at the benzylic position to give a hydroperoxide. On treatment with dilute sulfuric acid, this hydroperoxide is converted to phenol and acetone.



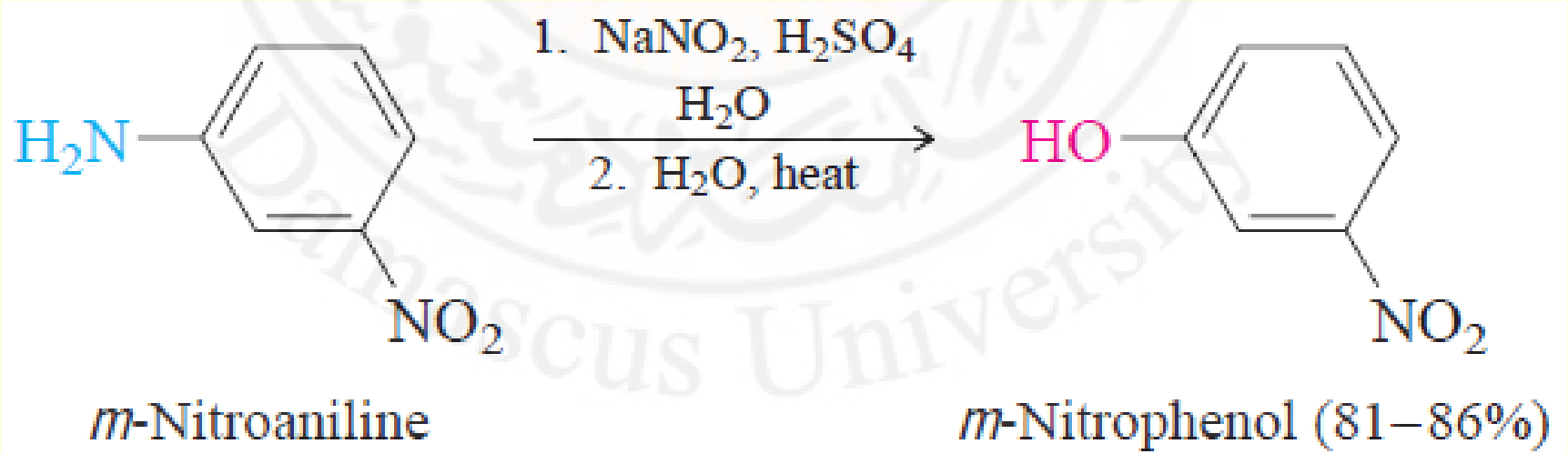
Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

- يتم تفاعل benzenesulfonic acid مع soduim hydroxide الجدول من خلال الية إضافة-حذف لاستبدال محب للنواة على الحلقة العطرية. حيث يتم استبدال شاردة الهيدروكسيد بشاردة السولفيت SO_3^{2-} على ذرة الكربون التي تحمل المجموعة المغادرة وهكذا يتم تحويل حمض *P*-Toluenesulfonic acid إلى *p*- Cresol حصريا



Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

- اصطناع الفنول على نطاق واسع يستند على isopropylbenzene (cumene)كمادة اولية كما هو موضح في المدخل الثالث من الجدول (22.3)
- ان اهم المميزات الاقتصادية لهذا التفاعل هي استخدامه لكواشف رخيصة (الاكسجين وحمض الكبريت) وحقيقة أنه ينتج اثنين من اهم المواد الكيميائية الصناعيا وهي الفينول والأسيتون.
- ان أهم اصطناع للفينولات في المختبر يتم انطلاقا من الأمينات بواسطة حلمهة لأملاح الديازونيوم الموافقة لها



m-Nitroaniline

m-Nitrophenol (81–86%)

Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

- ويمكن أيضا أن تحضير الفينولات من خلال الجمع بين اثنين من التفاعلات وهي:

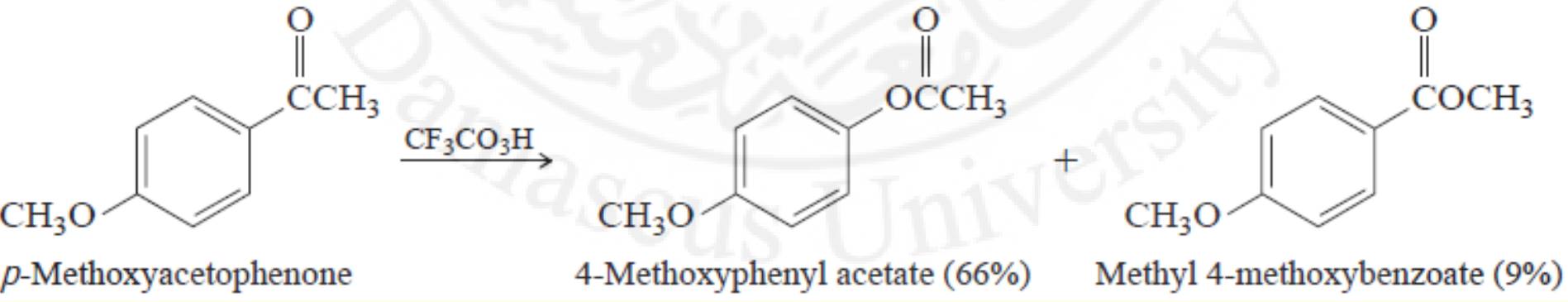
1) Baeyer–Villiger oxidation

2) Ester hydrolysis

- أكسدة *p*-methoxyacetophenone مع حمض trifluoroperoxyacetic ليعطي :

I. 4-methoxyphenyl acetate كمنتج رئيسي

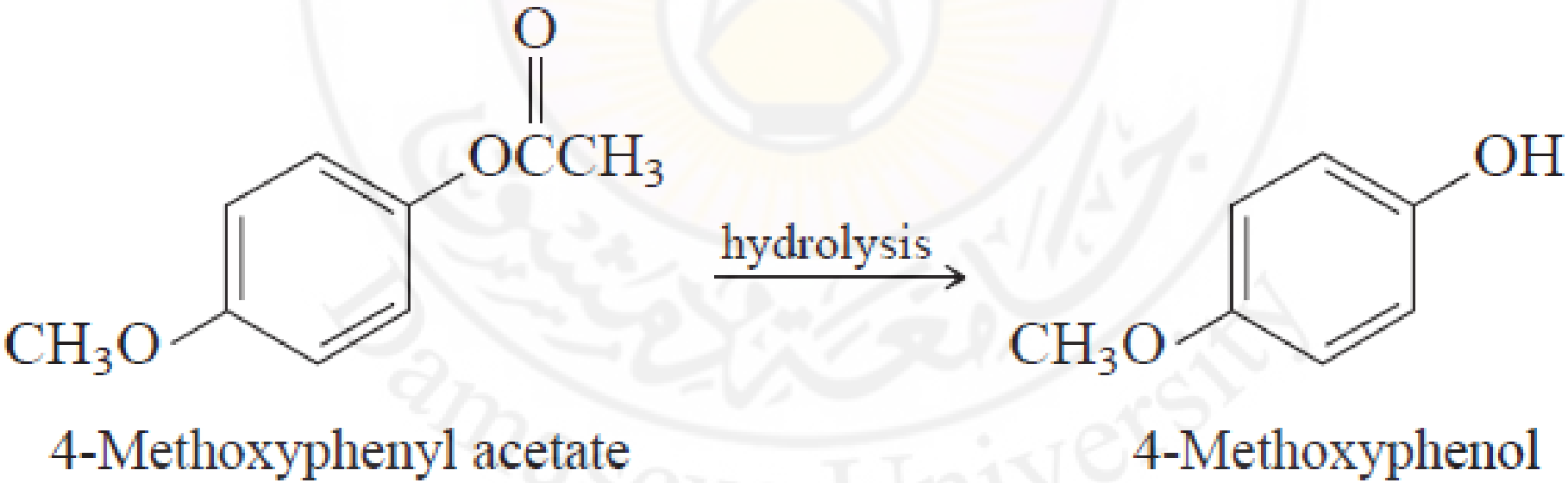
II. 4-methoxyphenyl acetate كمنتج ثانوي



p-Methoxyacetophenone | 4-Methoxyphenyl acetate (66%) | Methyl 4-methoxybenzoate (9%)

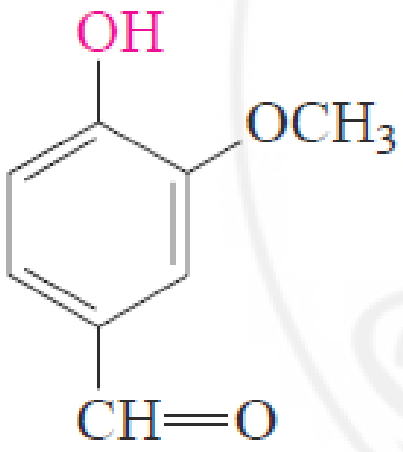
Synthesis of Phenols
بعض طرق اصطناع الفينولات

- حلمهة مجموعة 4-methoxyphenyl acetate يعطي 4-methoxyphenol

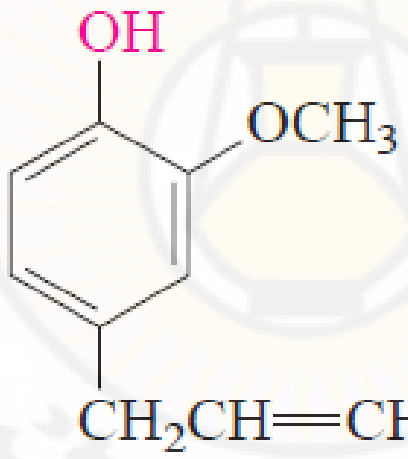


Naturally Occurring Phenols
بعض الفينولات المتواجدة في الطبيعة

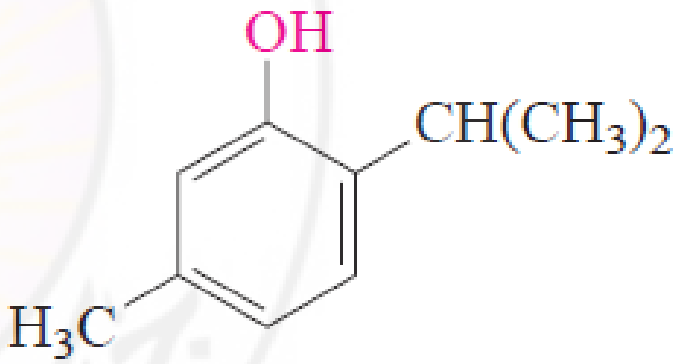
- المركبات الفينولية هي مركبات واسعة الانتشار في الطبيعية .الفانيليا يعطي فول الفانيليا نكهته، كذلك الأوجينول موجود في زيت القرنفل وايضا الثيمول في الزعتر.



Vanillin



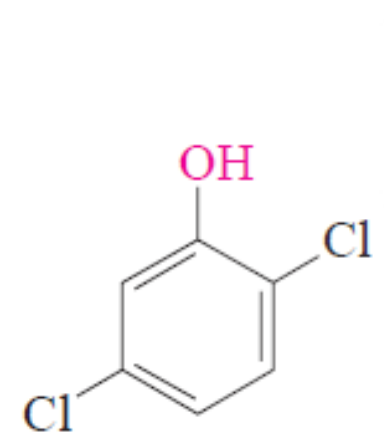
Eugenol



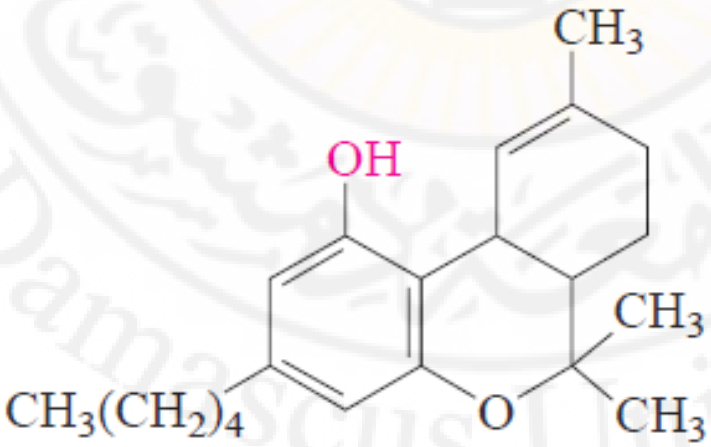
Thymol

Naturally Occurring Phenols
بعض الفينولات المتواجدة في الطبيعة

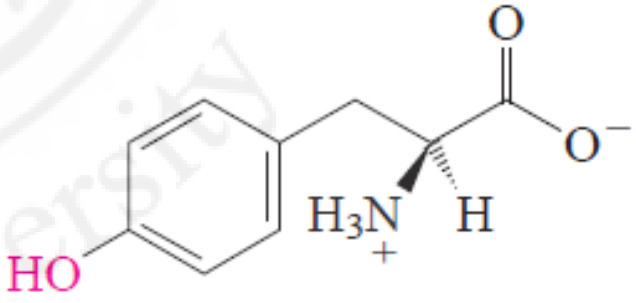
- ايضا 2,5-Dichlorophenol عبارة عن مادة تم عزلها من مادة دفاعية من احد انوع الجراد
- Δ^9-tetrahydrocannabinol هي المادة عن المسؤولة عن التأثيرات النفسية للماريجوانا
- والتيروزين هو الفينول الوحيد الموجود بين 20حمض أميني التي تدخل في تركيب البروتينات.



2,5-Dichlorophenol



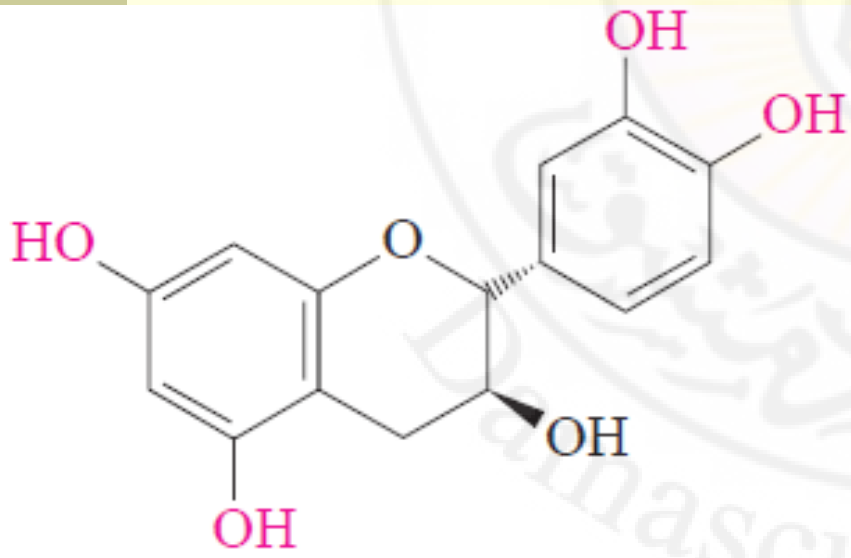
Δ^9-Tetrahydrocannabinol



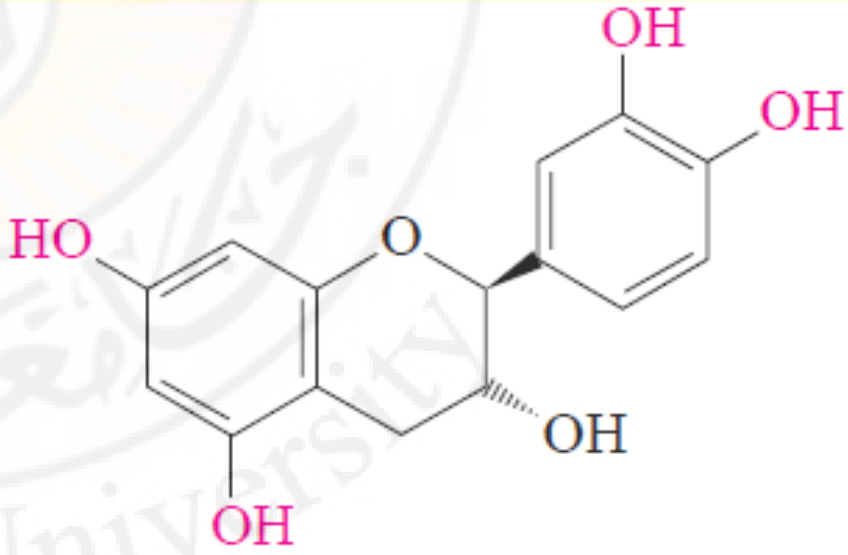
(*S*)-Tyrosine

Naturally Occurring Phenols
بعض الفينولات المتواجدة في الطبيعة

- العديد من الاصبغة النباتية هي عبارة عن فينولات ثلاثية الحلقات تدعى flavanoids، والتي تتمتع من بين أمور أخرى على خصائص مضادة للاكسدة.
- فعلى سبيل المثال فان Catechin وهو فلافانوئيد flavanoids موجود في الشاي الاخضر والنبيذ الاحمر يلعب دورا في تدني نسبة تصلب الشرايين في اليابان وفرنسا.



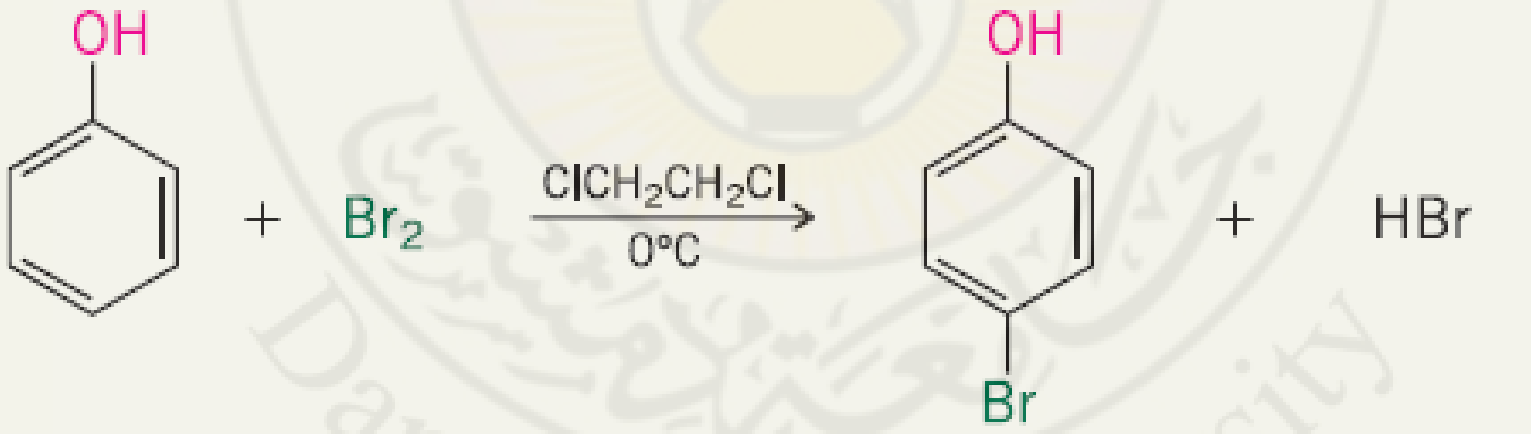
(+)-Catechin



(−)-Catechin

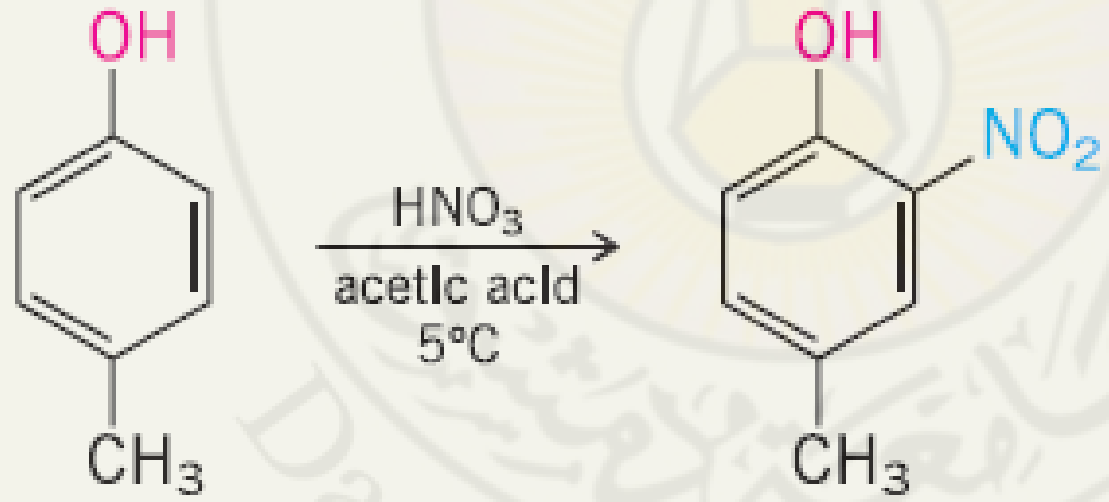
Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Halogenation Bromination and chlorination of phenols occur readily even in the absence of a catalyst. Substitution occurs primarily at the position para to the hydroxyl group. When the para position is blocked, ortho substitution is observed.



Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Nitration Phenols are nitrated on treatment with a dilute solution of nitric acid in either water or acetic acid. It is not necessary to use mixtures of nitric and sulfuric acids, because of the high reactivity of phenols.

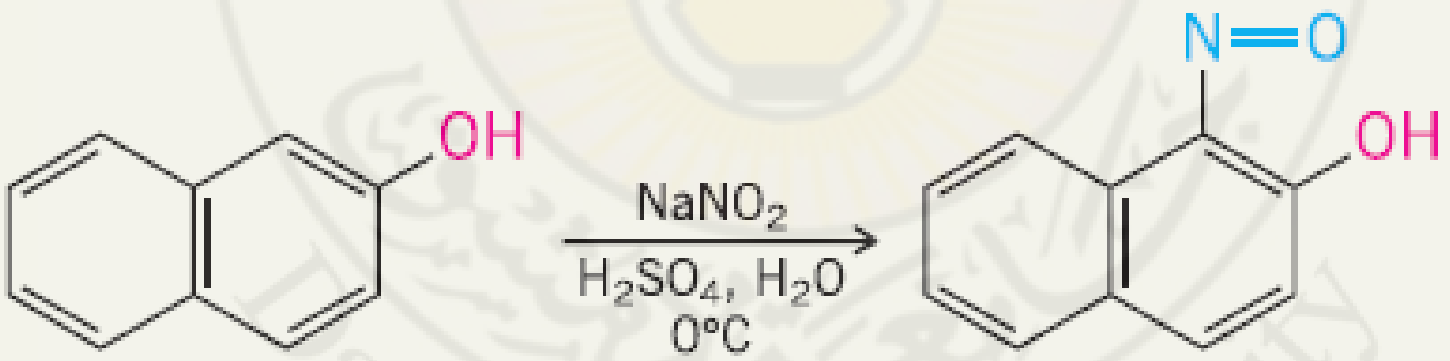


p-Cresol

4-Methyl-2-nitrophenol (73–77%)

Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Nitrosation On acidification of aqueous solutions of sodium nitrite, the nitrosyl cation ($:N\equiv\overset{+}{O}:$) is formed, which is a weak electrophile and attacks the strongly activated ring of a phenol. The product is a nitroso phenol.

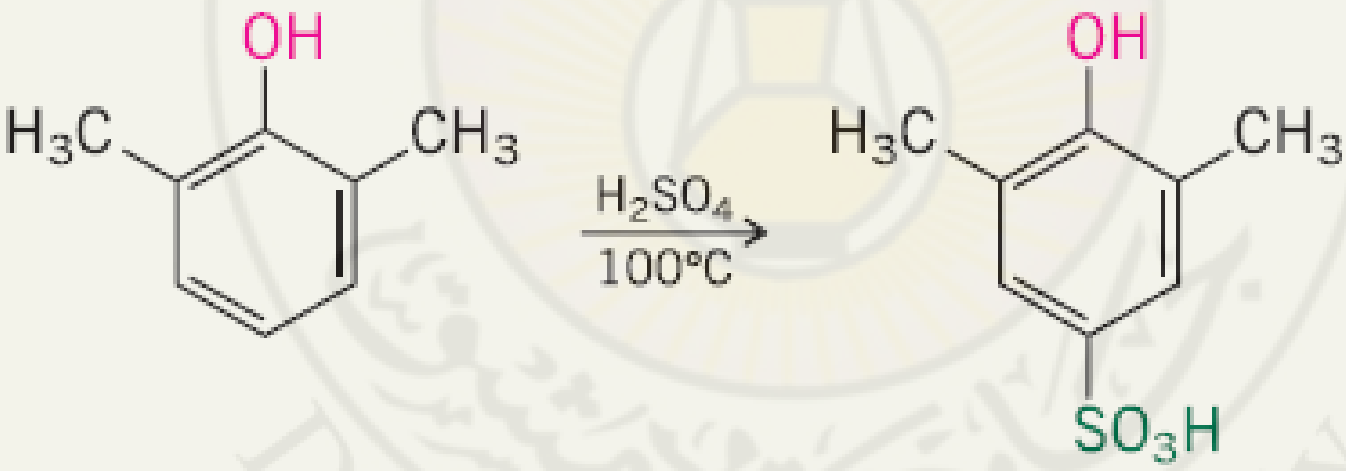


2-Naphthol

1-Nitroso-2-naphthol (99%)

Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Sulfonation Heating a phenol with concentrated sulfuric acid causes sulfonation of the ring.

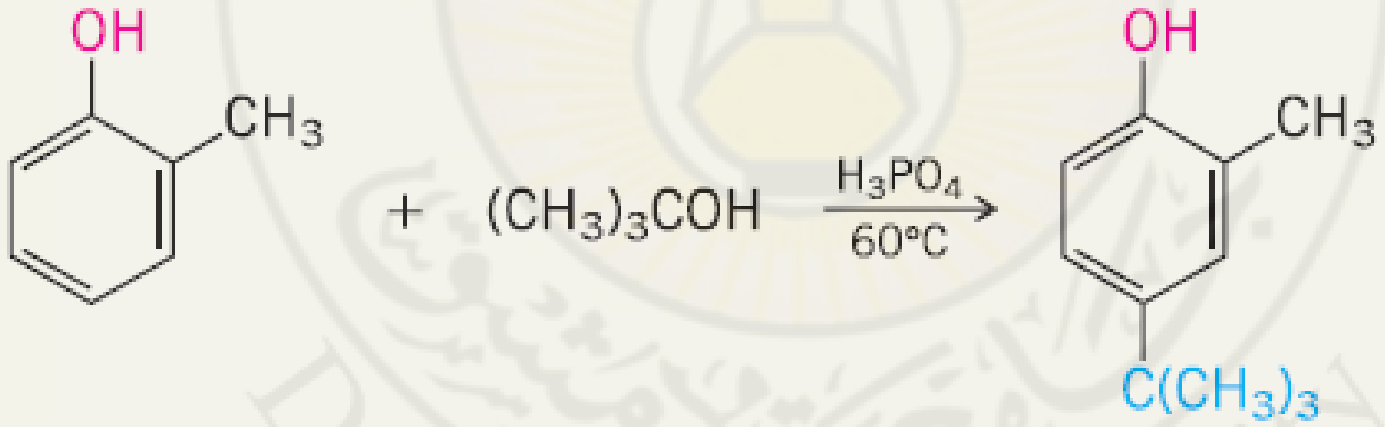


2,6-Dimethylphenol

4-Hydroxy-3,5-dimethylbenzenesulfonic acid (69%)

Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Friedel–Crafts alkylation Alcohols in combination with acids serve as sources of carbocations. Attack of a carbocation on the electron-rich ring of a phenol brings about its alkylation.



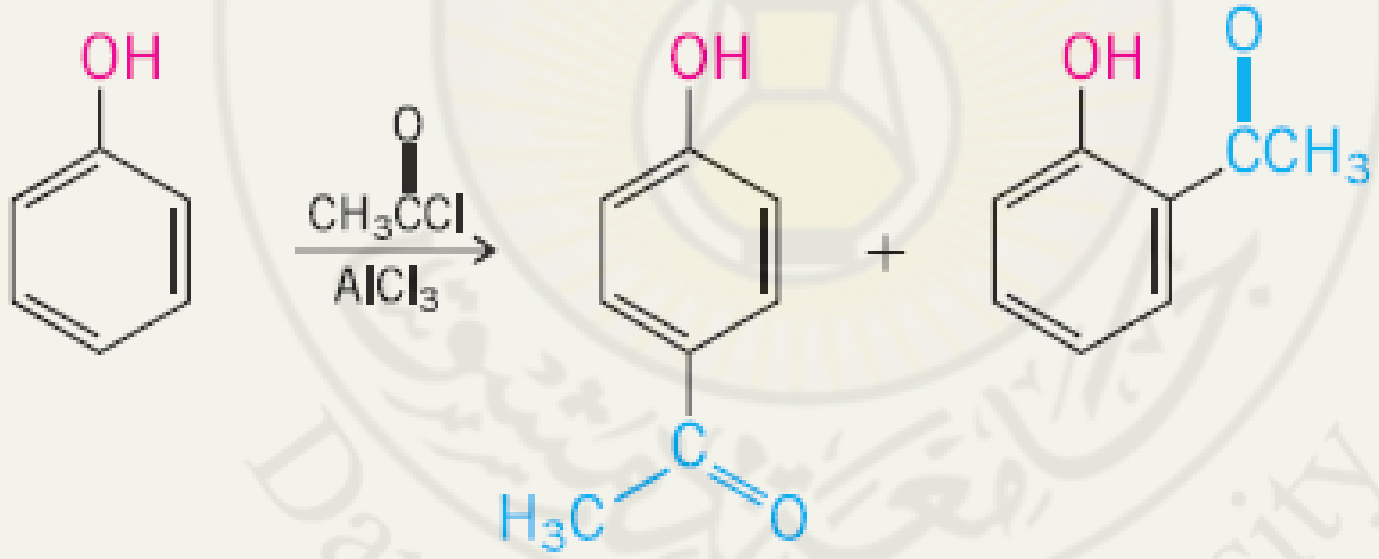
o-Cresol

tert-Butyl alcohol

4-*tert*-Butyl-2-methylphenol (63%)

Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Friedel–Crafts acylation In the presence of aluminum chloride, acyl chlorides and acid anhydrides acylate the aromatic ring of phenols.



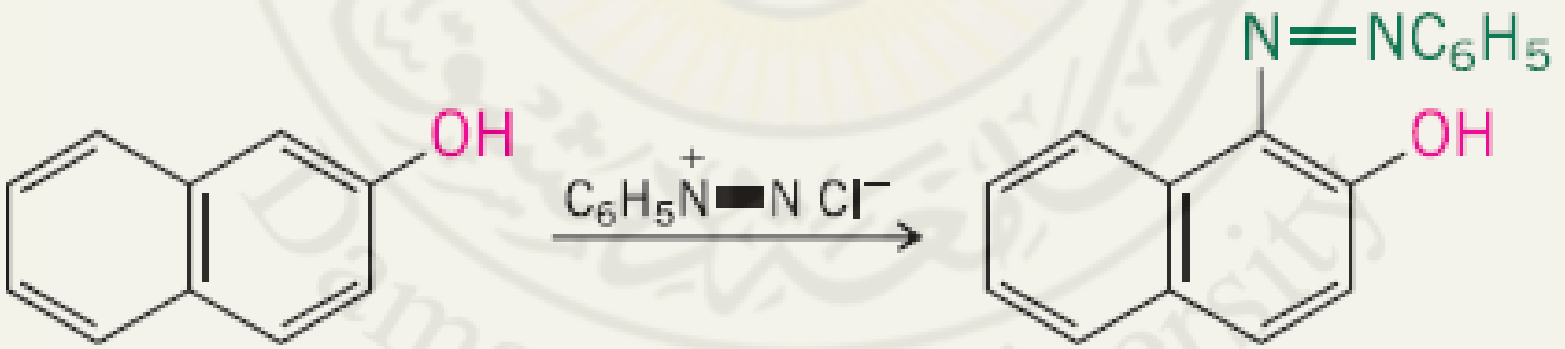
Phenol

p-Hydroxyaceto-phenone (74%)

o-Hydroxyaceto-phenone (16%)

Reactions of Phenols: Electrophilic Aromatic Substitution

Reaction with arenediazonium salts Adding a phenol to a solution of a diazonium salt formed from a primary aromatic amine leads to formation of an azo compound. The reaction is carried out at a pH such that a significant portion of the phenol is present as its phenoxide ion. The diazonium ion acts as an electrophile toward the strongly activated ring of the phenoxide ion.

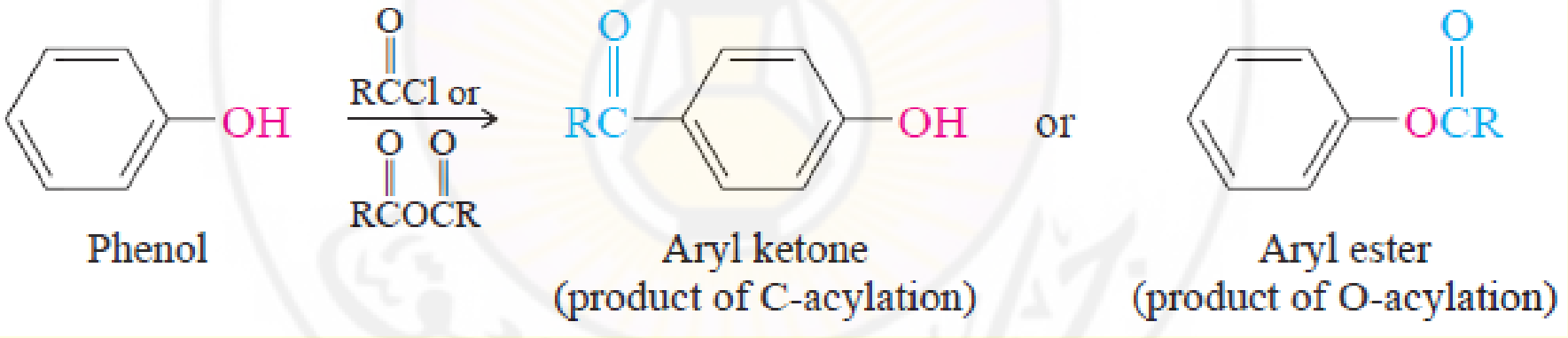


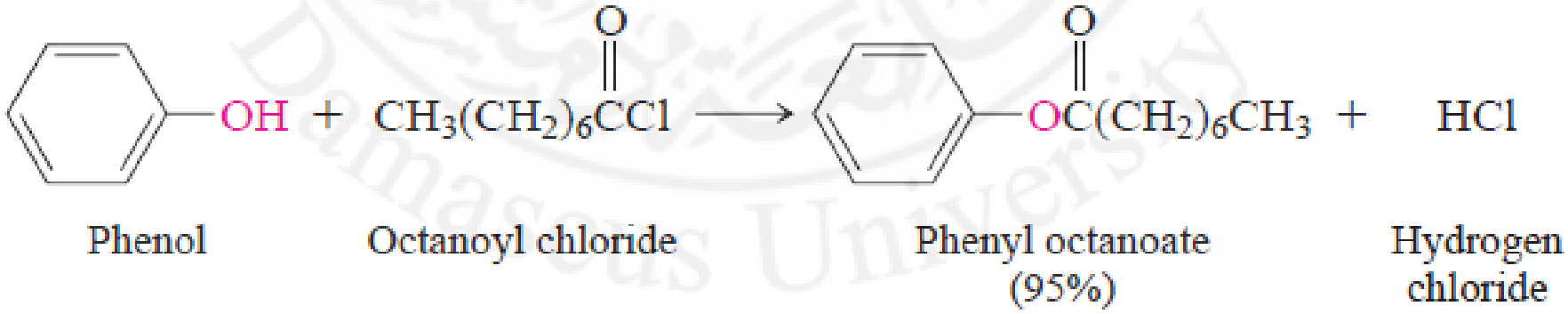
2-Naphthol

1-Phenylazo-2-naphthol (48%)

Reactions of Phenols:
Acylation of Phenols

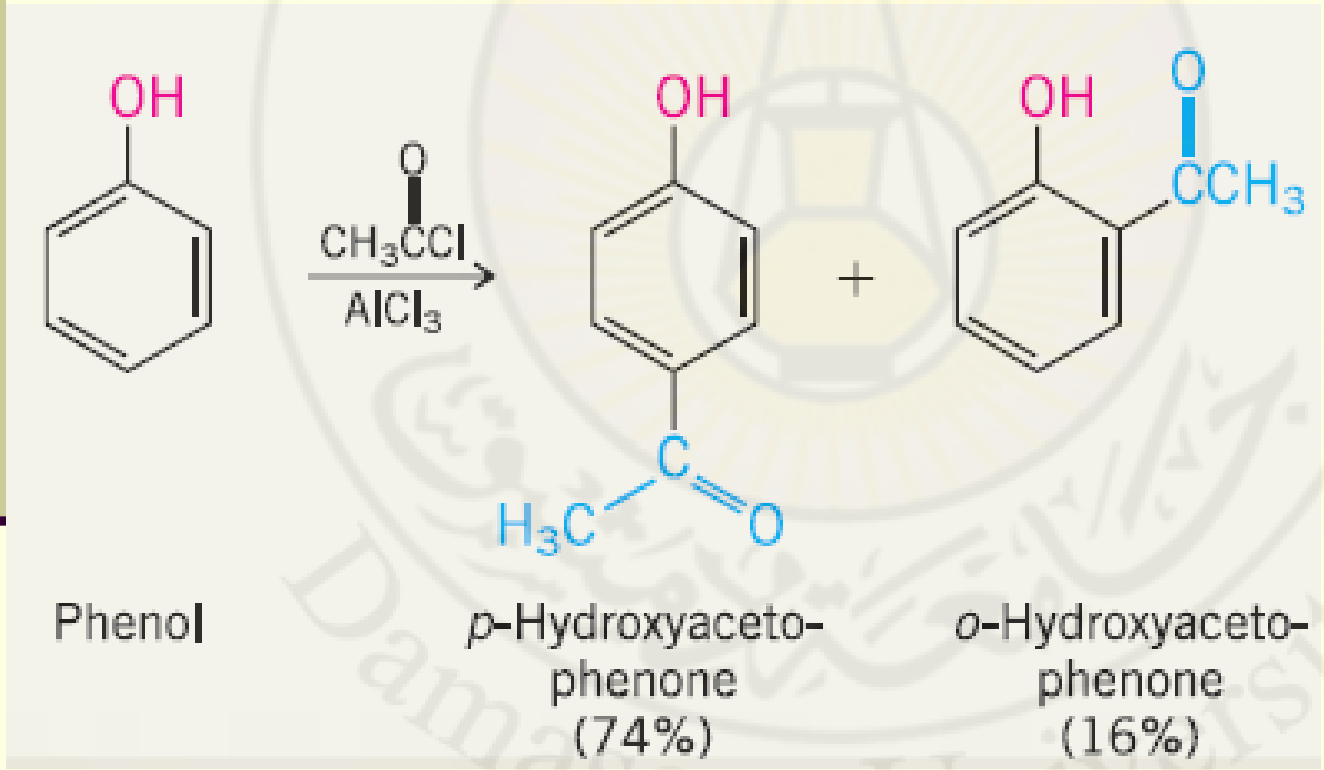
- يمكن أن تتفاعل الكواشف المؤسيلة Acylating agents مثل كلوريدات الأسيل او بلا ماءات الحموض مع الفينولات إما على الحلقة العطرية أو على أكسجين مجموعة الهيدروكسيل الفنولية :





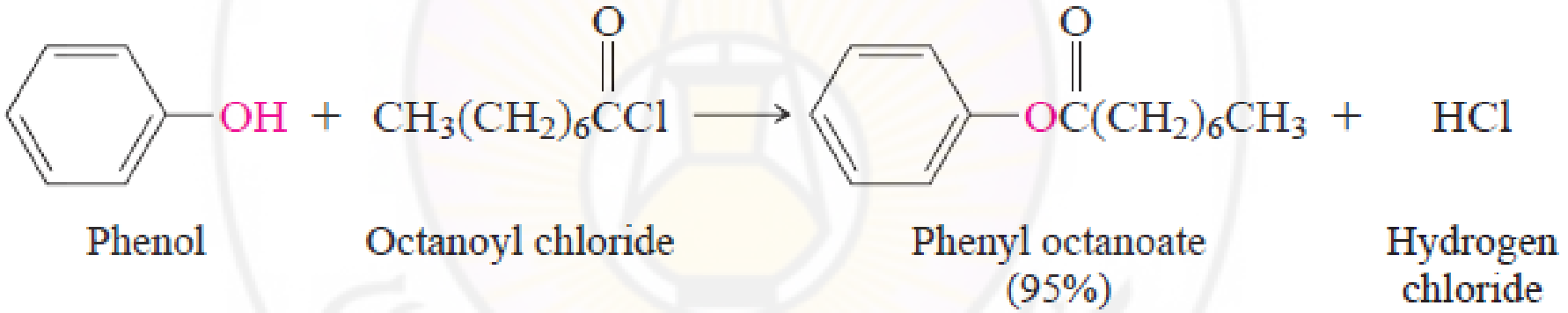
Reactions of Phenols: Acylation of Phenols

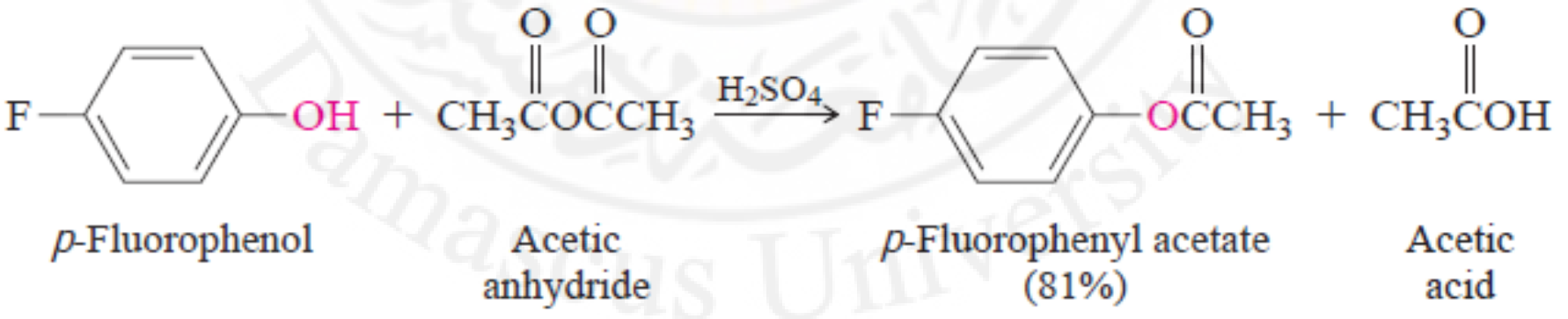
- يحدث تفاعل الاسيلة على الحلقة العطرية بشروط تفاعل فريدل- كرافت المعتادة وجود كلوريد الألومنيوم :



Reactions of Phenols: Acylation of Phenols

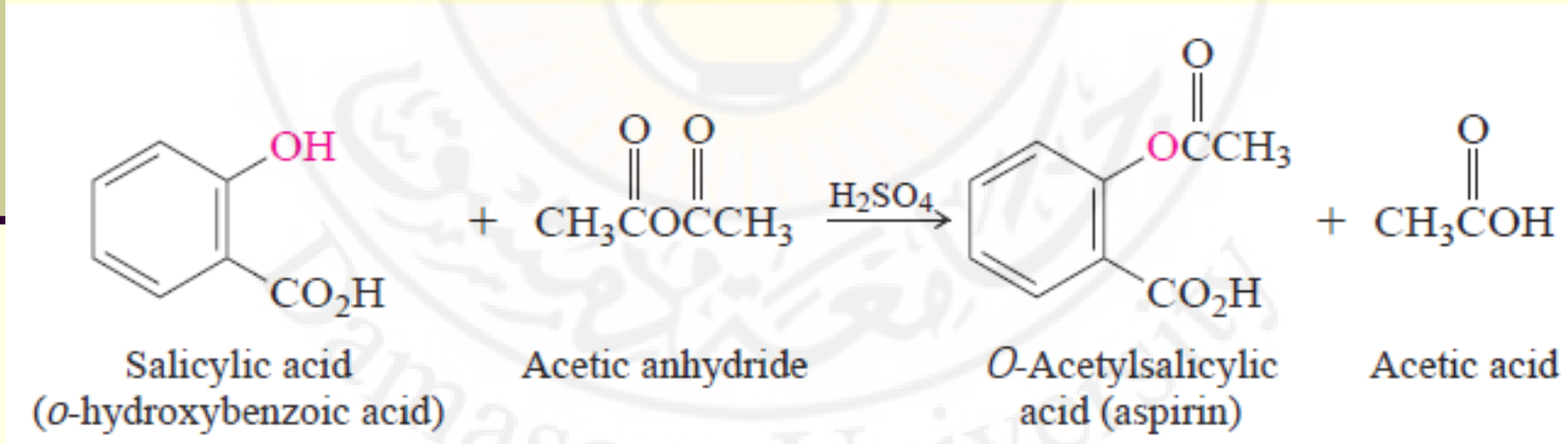
- يحدث تفاعل الاسيلة على أكسجين مجموعة الهيدروكسيل الفنولية بغياب شروط تفاعل فريدل- كرافت في عدم وجود الألومنيوم كلوريد :





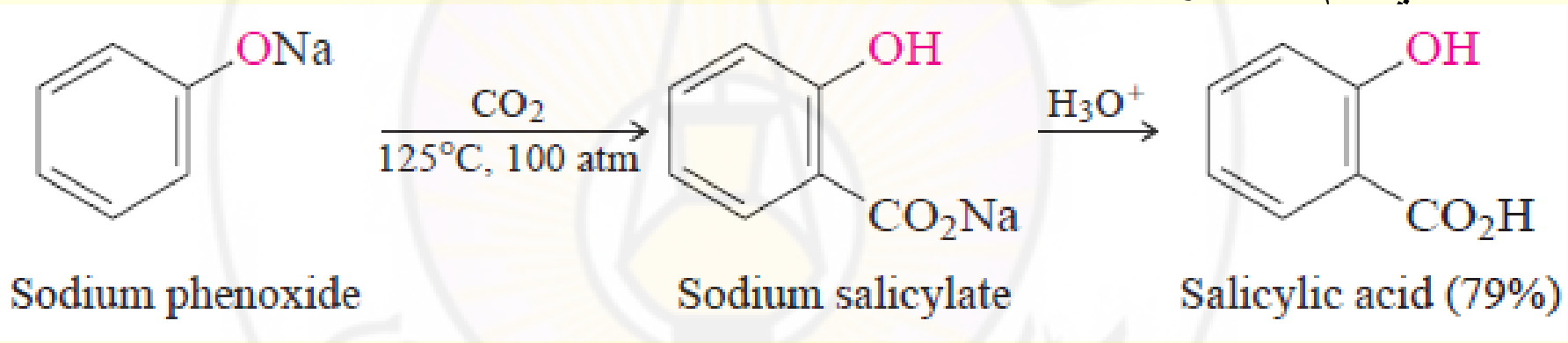
Carboxylation of Phenols: Aspirin and the Kolbe–Schmitt Reaction

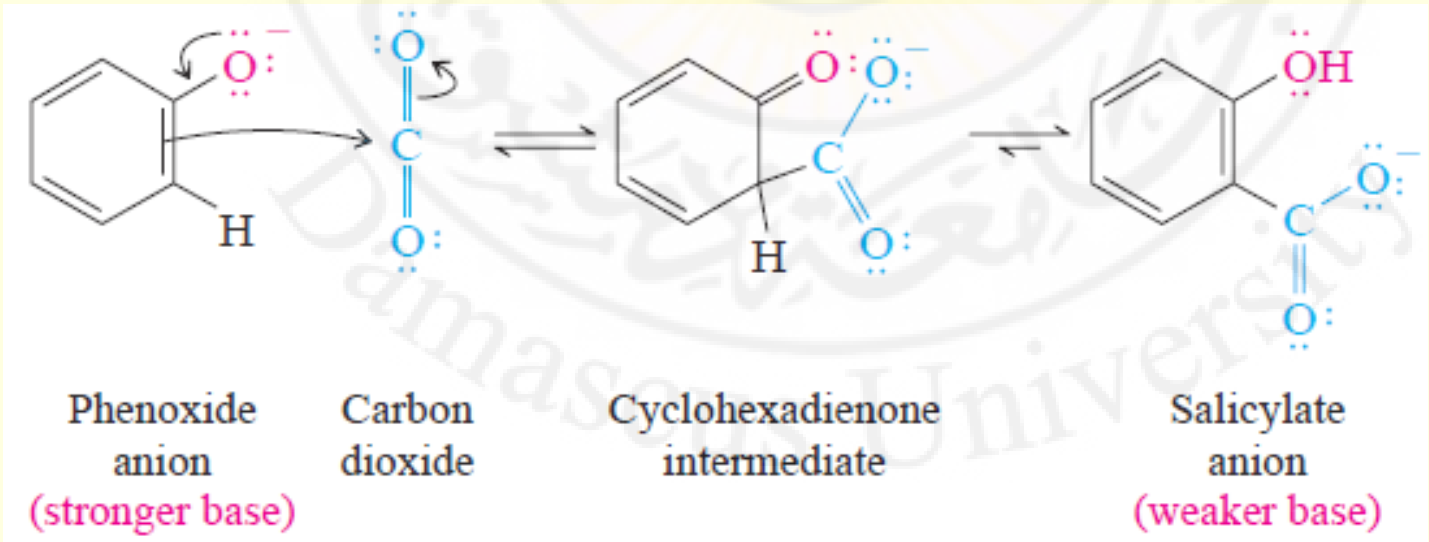
- ✓ أشهر استرات الأريل هو *O*- acetylsalicylic acid والمعروف باسم الأسبرين .
- ✓ يتم تحضير الأسبرين Aspirin بواسطة أستلة مجموعة الهيدروكسيل الفينولية لحمض الصفصاف:



Carboxylation of Phenols: Aspirin and the Kolbe–Schmitt Reaction

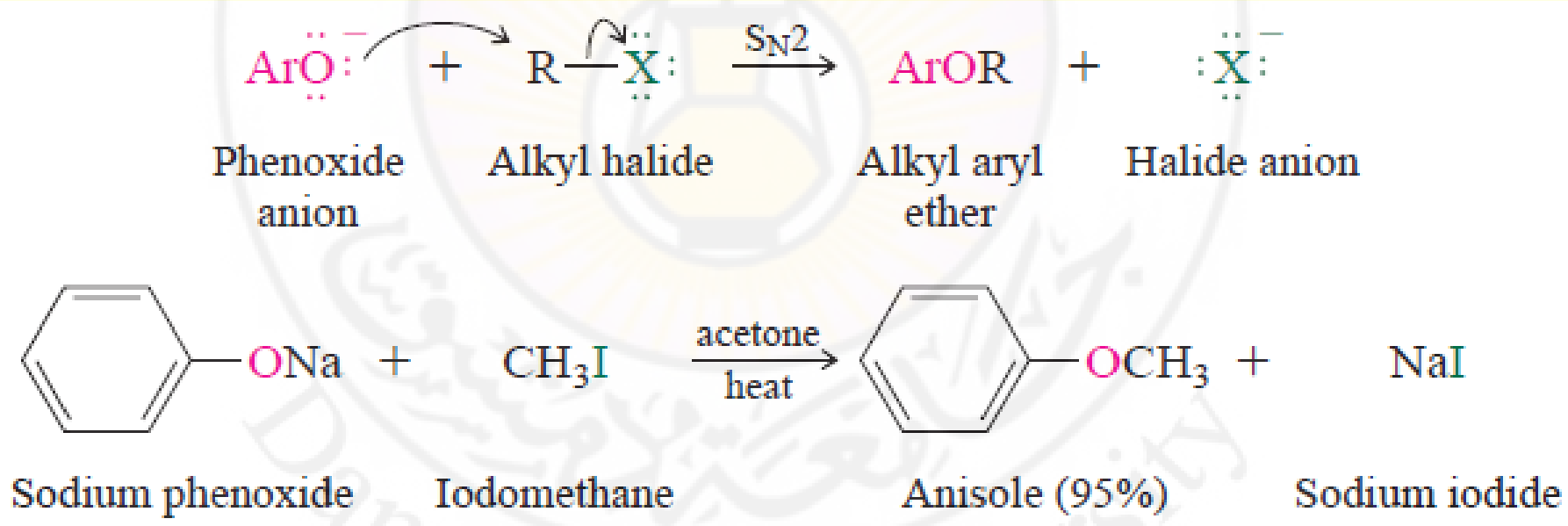
- ان المركب المفتاح في تحضير الاسبرين هو حمض الصفصاف Salicylic Acid
  والذي يتم تحضير حسب تفاعل Kolbe–Schmitt Reaction





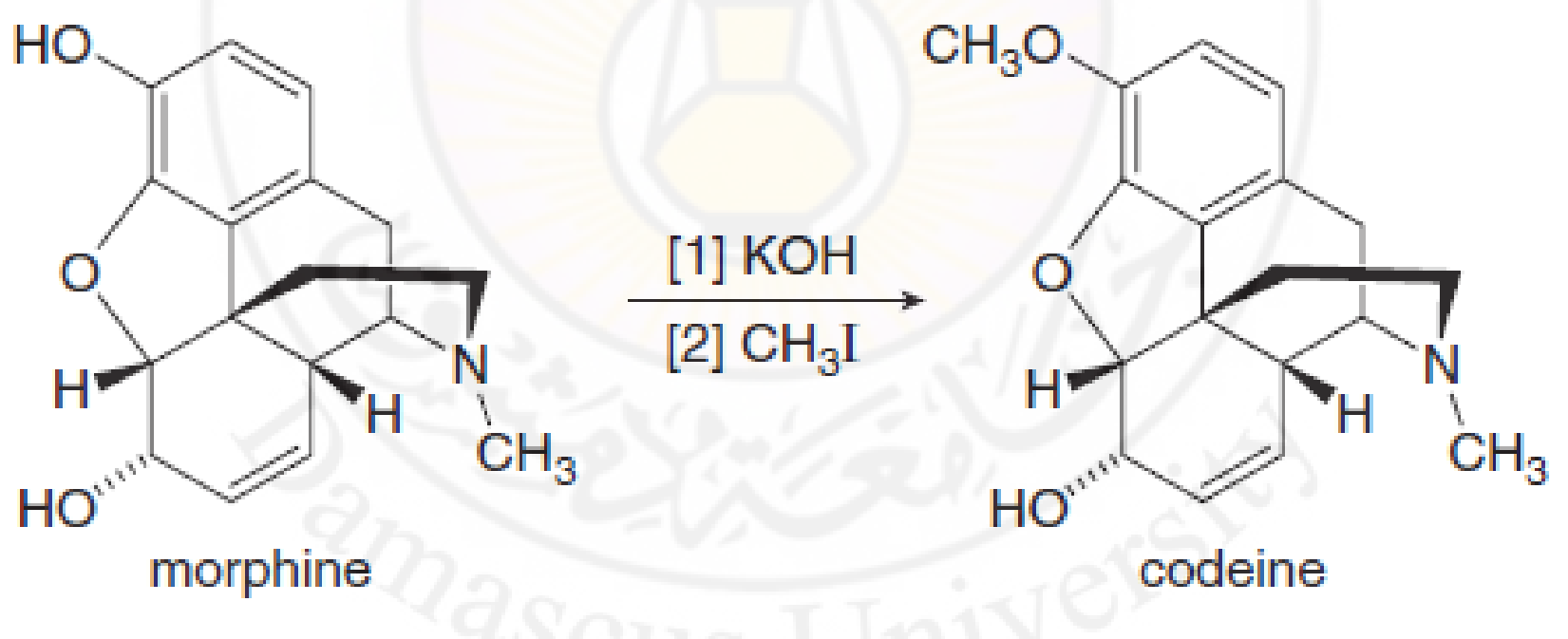
Preparation of Aryl Ethers

- افضل طريقة لتحضير الايتيرات الاريلية هي من خلال تفاعل ويليامسون Williamson Method من خلال تفاعل شاردة الفينوكسيد مع احد هاليدات الالكيل



Preparation of Aryl Ethers

- من اشهر الاتيرات الأريلية هي الكودئين والذي يحضر حسب Williamson Method على الشكل التالي



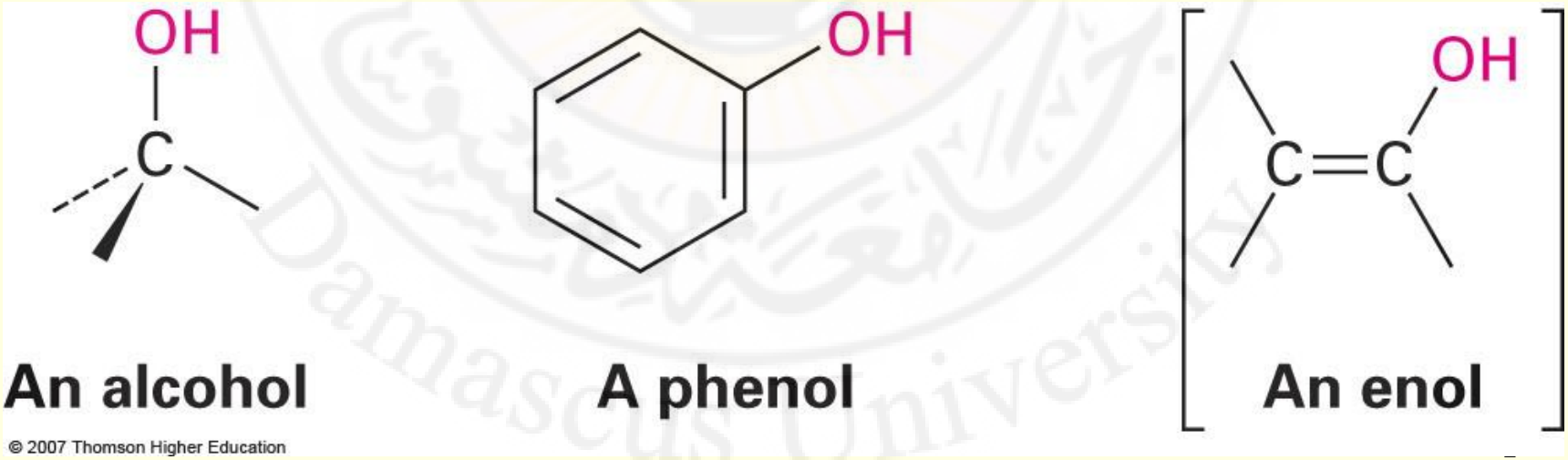
Alcohols
الأغوال

جامعة دمشق
كلية الصيدلة – السنة الثانية
الكيمياء العضوية – الفصل الاول
د.اياد اللوص

Alcohols

الأغوال

- تعتبر الاغوال والفنولات كمشتقات عضوية للماء الذي تم فيه استبدال احد الهيدروجينات بمجموعة عضوية R أو Ar على الترتيب
- من الناحية العملية تقتصر المجموعة الغولية على المركبات التي تكون فيها مجموعة OH مرتبطة الى ذرة كربون مشبعة وذات تهجين sp^3 بينما تدعى المركبات التي تكون فيها مجموعة OH مرتبطة الى كربون فنيلي ذو تهجين sp^2 ب الاينولات Enols

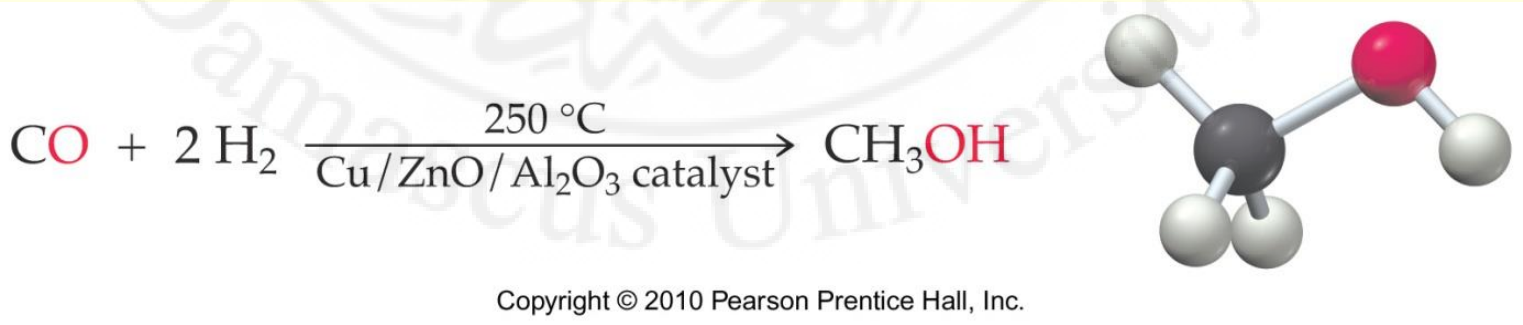


© 2007 Thomson Higher Education

Alcohols

الأغوال

- تتواجد الاغوال بشكل واسع في الطبيعة وتملك العديد من التطبيقات الدوائية والصناعية
- فالميتانول احد اكثر المواد الكيميائية الصناعية اهمية حيث يستخدم صناعيا اما كمحل او كمادة اولية لانتاج الفورم الدهيد وحمض الاسيتيك
- يتم تحضيره بتسخين الخشب بغياب الهواء ولهذا السبب يطلق عليه كحول الخشب
- يتم تحضيره في الوقت الحاضر بواسطة الارجاع الوسيطي ل احادي اكسيد الكربون مع غاز الهيدروجين.
- ومن الجدير بالذكر بان الميتانول مركب سام للبشر فهو يسبب العمى بالجرعات الصغيرة (15 مل) والموت بالجرعات الكبيرة (100-250 مل)

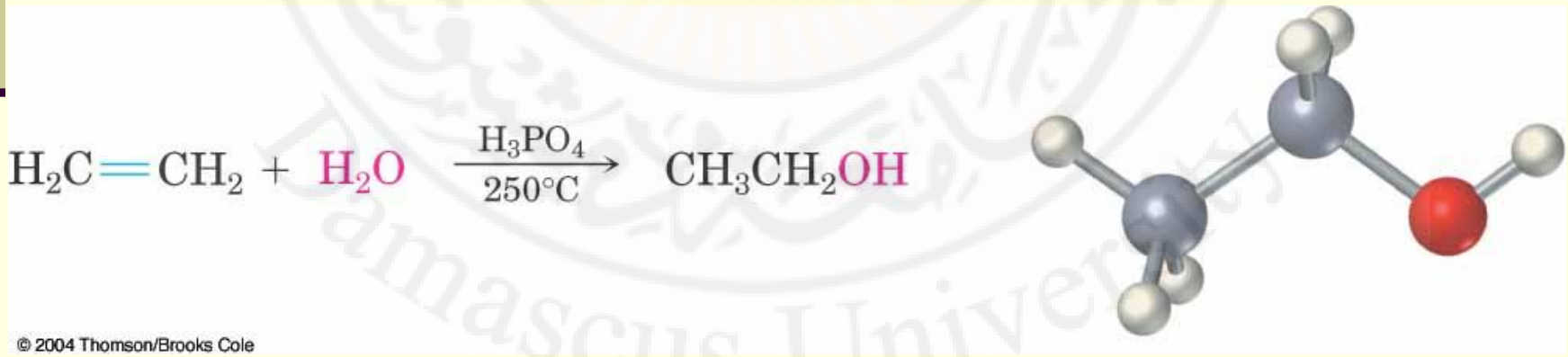


Copyright © 2010 Pearson Prentice Hall, Inc.

Alcohols

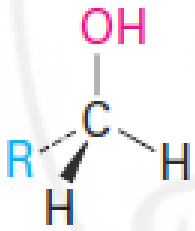
الأغوال

- الايتانول احد المركبات الكيميائية الاولى التي تم تحضيرها وتنقيتها حيث تم تحضيره من تخمير الحبوب والسكاكر منذ 9000 سنة بينما تعود تنقيته بواسطة التقطير على الاقل الى ما قبل القرن 12
- يستحصل الايتانول غير المعد للاستخدام البشري بواسطة تفاعل ال Hydration للايتلن بوجود وسيط من حمض الفوسفور.
- يستخدم الايتانول اما كمحل او كمركب وسيطي في تفاعلات كيميائية اخرى.

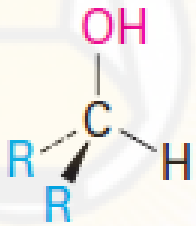


تسمية الاغوال

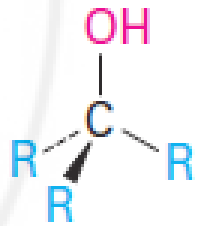
- تصنف الاغوال الى اغوال اولية (1), ثانوية (2), ثالثية (3) وذلك تبعا لعدد المجموعات العضوية المرتبطة الى الكربون الحامل لمجموعة الهيدروكسيل.



A primary (1°) alcohol



A secondary (2°) alcohol



A tertiary (3°) alcohol

تسمية الاغوال

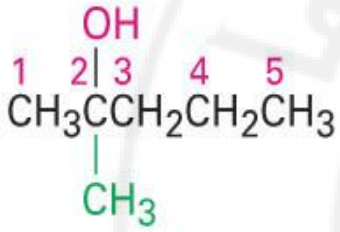
- تسمى الاغوال البسيطة حسب نظام ال IUPAC كمشتقات للالكان باستخدام اللاحقة OL :

❖ **القاعدة 1 :** اختيار السلسلة الكربونية الاطول والحاوية على مجموعة الهيدروكسيل حيث يشتق الاسم باستبدال النهاية *e-* للالكان الموافق بالنهاية *ol* حيث يتم حذف النهاية e وذلك لمنع تلاقي حرفين صوتيين فعلى سبيل المثال propanol وليس propaneol

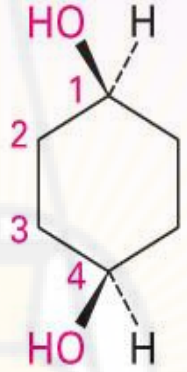
❖ **القاعدة 2 :** ترقيم السلسلة الكربونية يبدأ من النهاية الاقرب لمجموعة الهيدروكسيل

❖ **القاعدة 3 :** ترقيم المتبادلات تبعا لمواضعها على السلسلة وكتابة الاسم بذكر المتبادلات بالترتيب الابجدي مع تحديد الموضع الذي ترتبط عليه مجموعة ال OH

تسمية الاغوال



2-Methyl-2-pentanol
(New: 2-Methylpentan-2-ol)



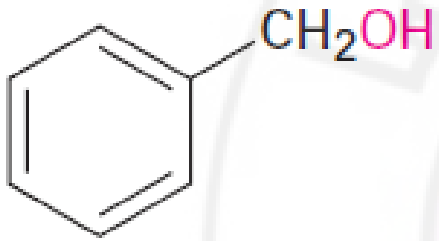
cis-1,4-Cyclohexanediol
(New: *cis*-Cyclohexane-1,4-diol)



3-Phenyl-2-butanol
(New: 3-Phenylbutan-2-ol)

© 2007 Thomson Higher Education

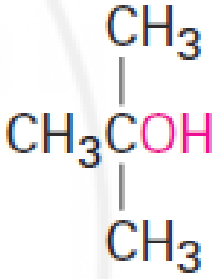
تملك بعض الاغوال اسماء شائعة تم قبولها من قبل ال IUPAC:



Benzyl alcohol
(phenylmethanol)



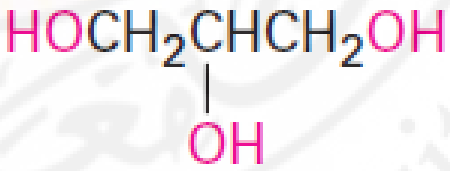
Allyl alcohol
(2-propen-1-ol)



tert-Butyl alcohol
(2-methyl-2-propanol)



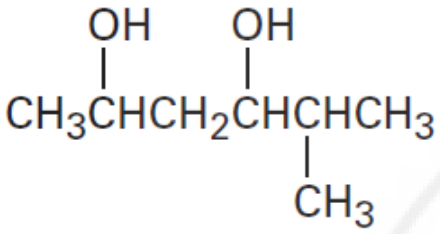
Ethylene glycol
(1,2-ethanediol)



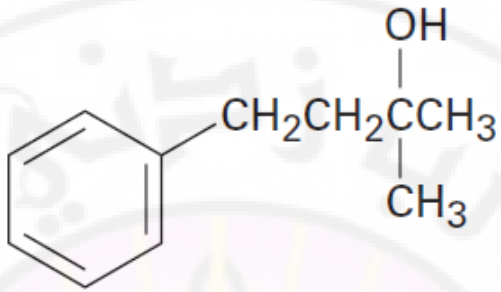
Glycerol
(1,2,3-propanetriol)

Give IUPAC names for the following compounds:

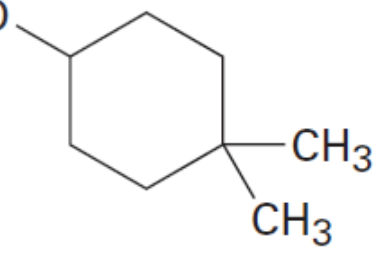
(a)



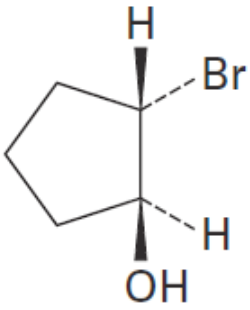
(b)



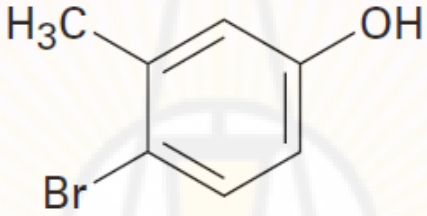
(c)



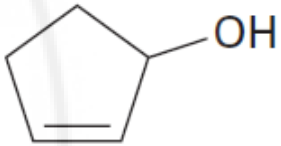
(d)



(e)



(f)



Draw structures corresponding to the following IUPAC names:

(a) (*Z*)-2-Ethyl-2-buten-1-ol

(b) 3-Cyclohexen-1-ol

(c) *trans*-3-Chlorocycloheptanol

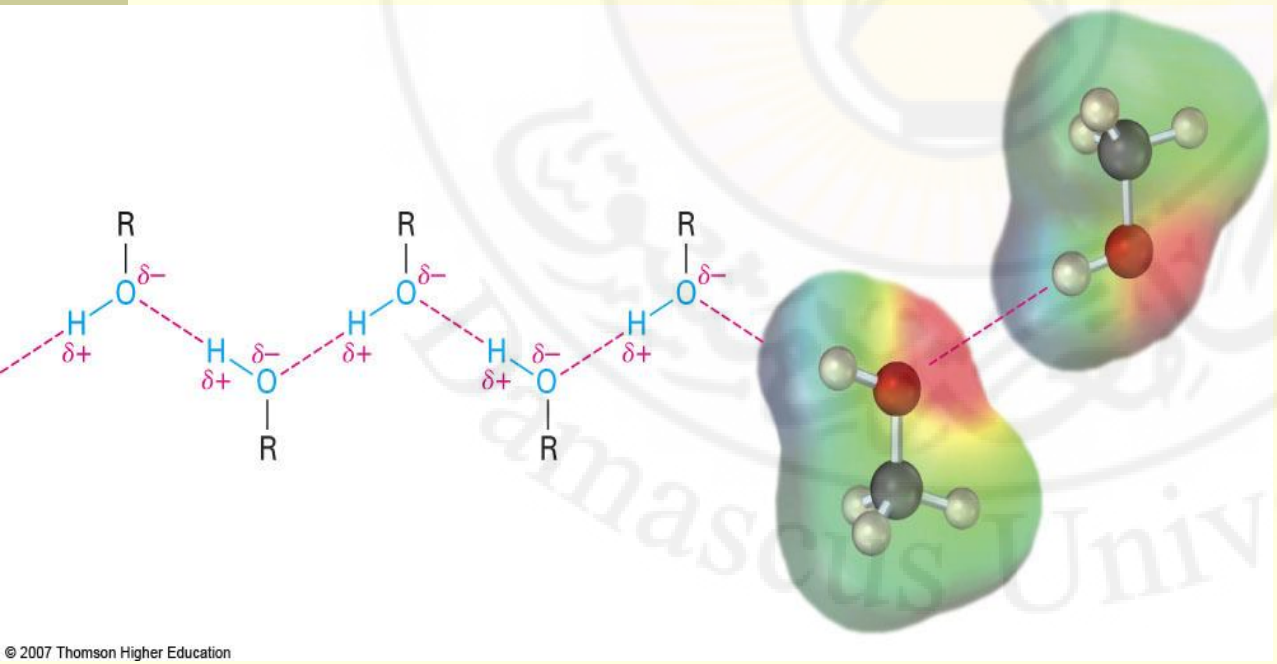
(d) 1,4-Pentanediol

(e) 2,6-Dimethylphenol

(f) *o*-(2-Hydroxyethyl)phenol

خصائص الاغوال

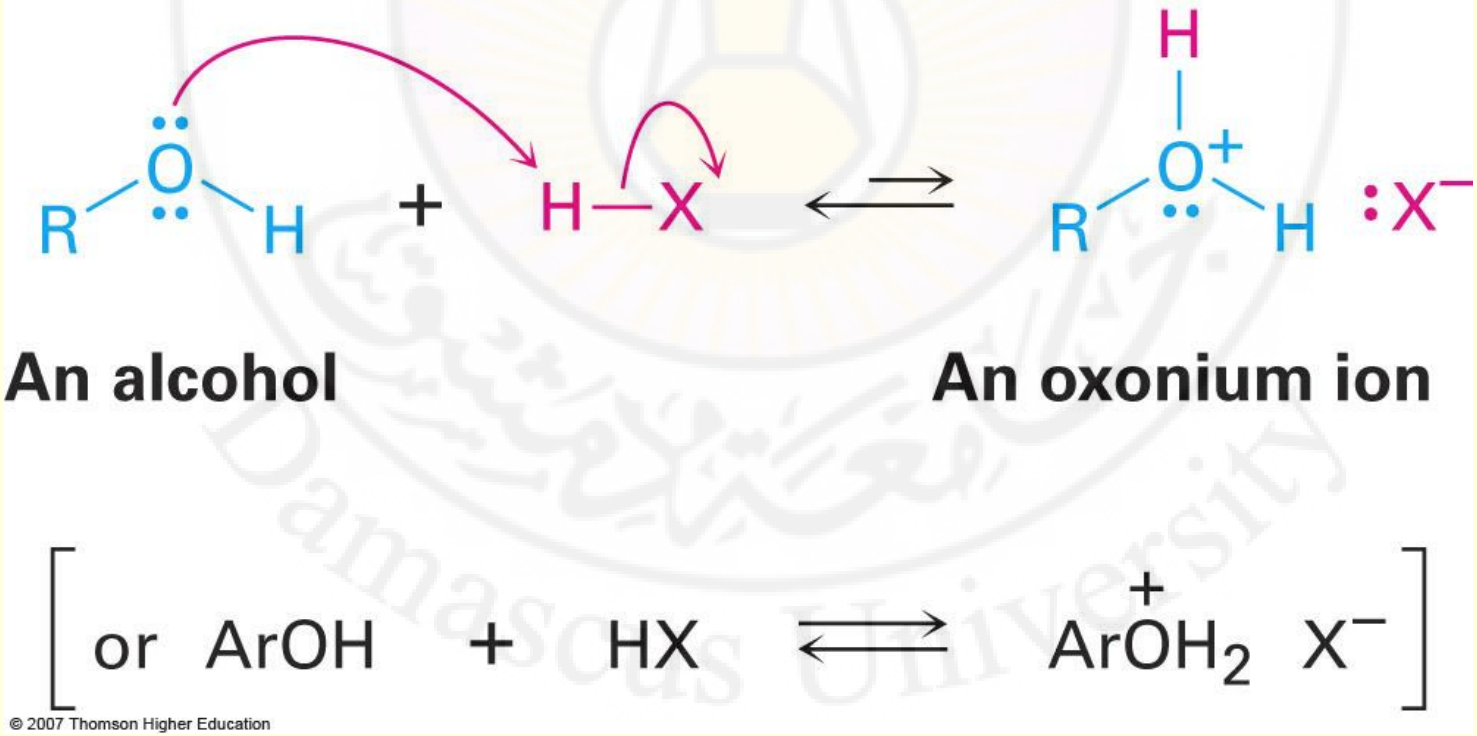
- تملك الاغوال والفنولات بنية فراغية حول الاكسجين مشابهة لتلك الموجودة في الماء
- زاوية الرابط R-O-H قيمة بحدود زاوية رابط رباعي الوجوه (109 في الميتانول على سبيل المثال) ولذرة الاكسجين تهجين sp^3 كما في حالة الماء.
- تملك الاغوال والفنولات درجات غليان اعلى مما هو متوقع وذلك بسبب الروابط الهيدروجينية.



© 2007 Thomson Higher Education

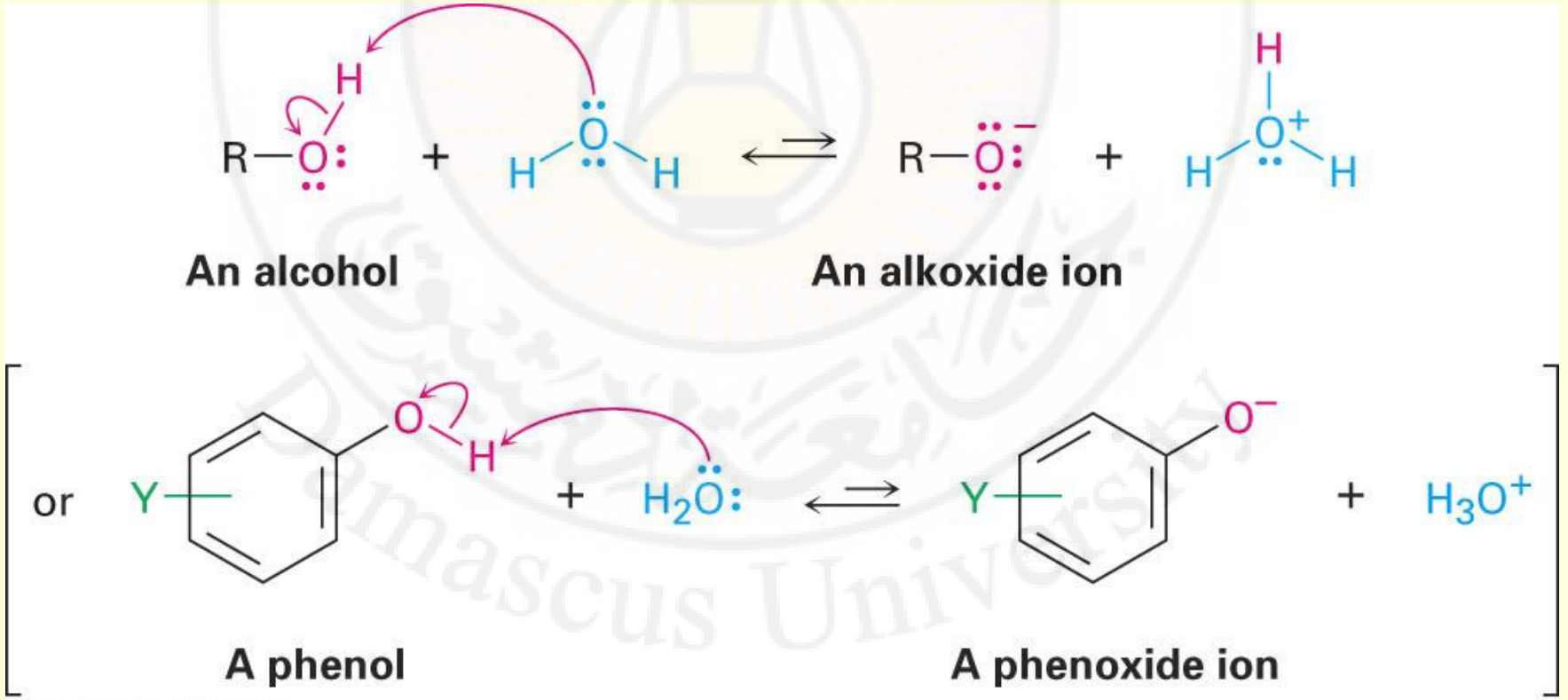
خصائص الاغوال

- تشابه اخر مع الماء يكمن في كون الاغوال هي اسس وحموض ضعيفة وكأسس ضعيفة فانها تتبرتن بشكل عكوس بواسطة الحموض القوية لتعطي شوارد الاوكسونيوم



خصائص الاغوال

- وكحموض ضعيفة فانها تتشرد بشكل ضعيف في محلول ممدد بواسطة منح بروتونها للماء مولدة شاردة H_3O^+ وشاردة الالكوكسيد alkoxide ion



© 2007 Thomson Higher Education

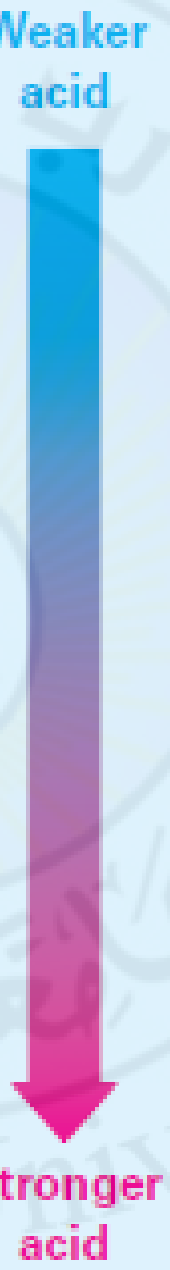
Alcohol Acidity
حموضة الاغوال

- ان قوة أي حمض في الماء يمكن ان يعبر عنها بثابتة الحموضة Ka:

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]} \qquad pK_a = -\log K_a$$

- فالمركبات ذات ال *Ka* الصغيرة و ال p*Ka* الكبيرة تكون اقل حموضة
- بينما المركبات ذات ال *Ka* الكبيرة و ال p*Ka* الصغيرة تكون اكثر حموضة
- الاغوال البسيطة مثل الميتانول والايتانول تملك تقريبا نفس حموضة الماء
- يمكن ان يكون للمجموعات المتبادلة تأثير كبير على الحموضة فعلى سبيل المثال فان tert-butyl alcohol هو حمض ضعيف و 2,2,2-trifluoroethanol هو حمض قوي
- فان الفنولات والتيولات (وهي مضاهئات كبريتية للاغوال) اكثر حموضة بكثير من الماء

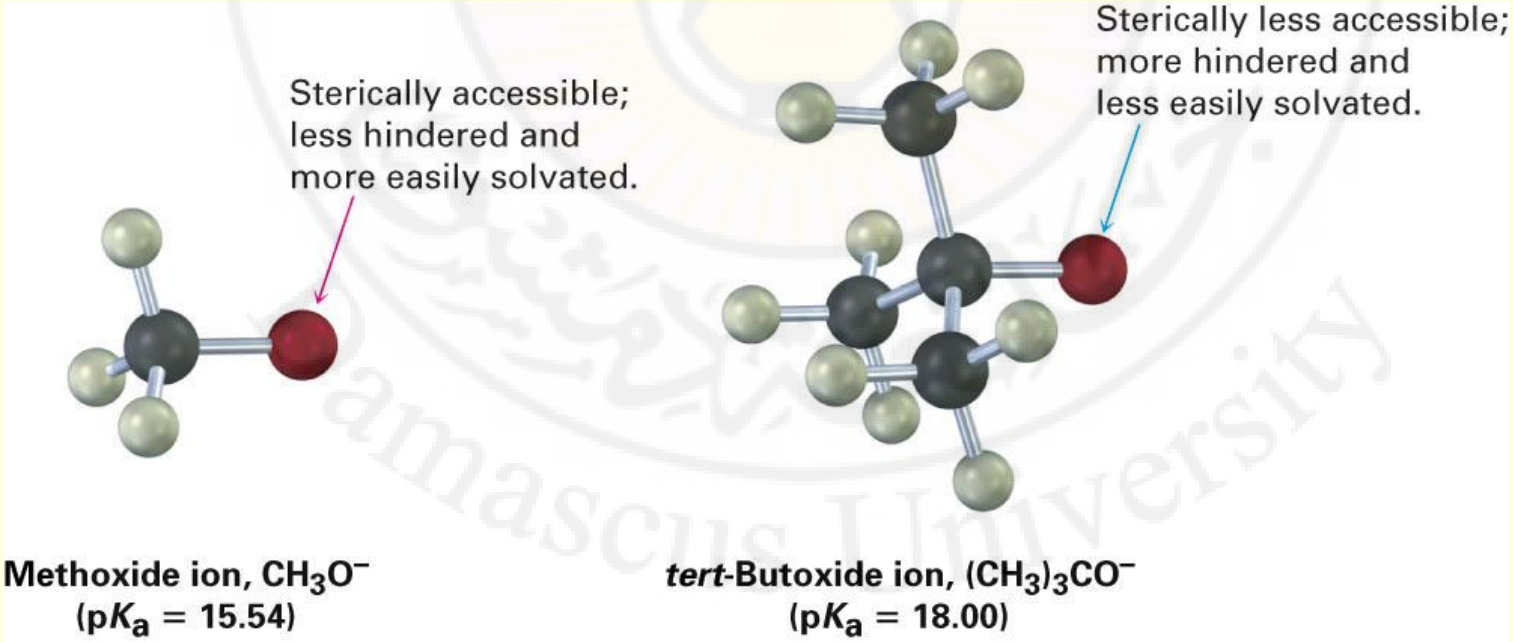
Compound	pK_a
$(CH_3)_3COH$	18.00
CH_3CH_2OH	16.00
H_2O	15.74
CH_3OH	15.54
CF_3CH_2OH	12.43
p-Aminophenol	10.46
CH_3SH	10.3
p-Methylphenol	10.17
Phenol	9.89
p-Chlorophenol	9.38
p-Nitrophenol	7.15



Damascus University

Alcohol Acidity
حموضة الاغوال

- ان تأثير المتبادل الالكيلي على حموضة الاغوال يعود بشكل رئيسي الى انحلالية شاردة الالكوكسيد الناتجة عن التشرد.
- فكلما كان انحلال شاردة الالكوكسيد اكثر سهولة كلما كانت هذه الشاردة اكثر ثباتا وكلما كان تشكل هذه الشاردة مفضلا من الناحية الطاقية وكلما كانت حموضة الغول الموافق اكبر.

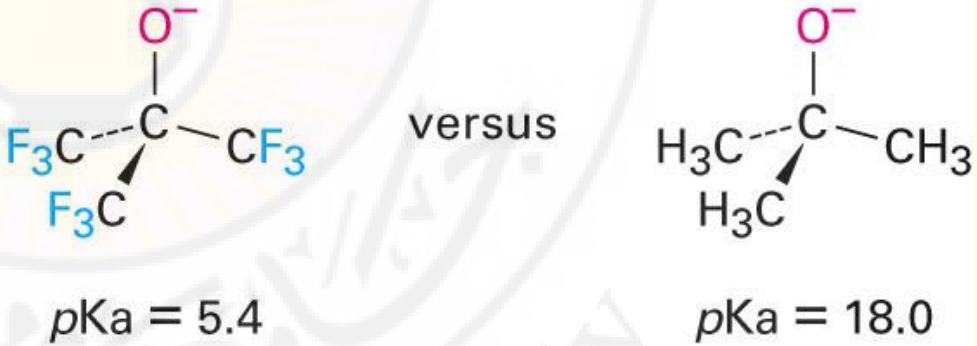


© 2007 Thomson Higher Education

Alcohol Acidity
حموضة الاغوال

- تعتبر التأثيرات التحريضية هامة ايضا في تحديد حموضة الاغوال فالمتبادلات الساحبة للالكترونات على سبيل المثال تعمل على زيادة ثباتية شاردة الالكوكسيد وذلك من خلال نشر او توزيع الشحنة على حجم اكبر جاعلة من الغول اكثر حموضة

Electron-withdrawing groups stabilize the alkoxide ion and lower the *p*Ka.



*p*Ka = 5.4 versus *p*Ka = 18.0

© 2007 Thomson Higher Education

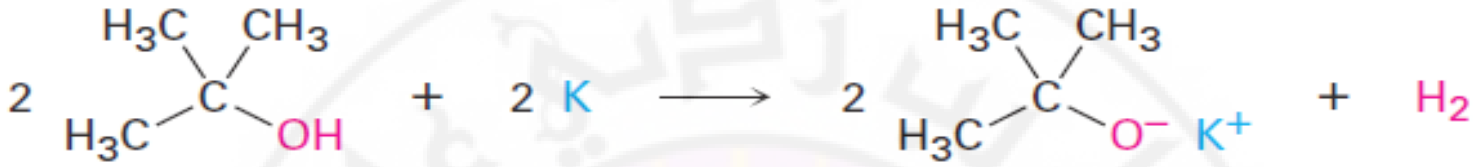
Alcohol Acidity
حموضة الاغوال

- بما ان الاغوال هي عبارة عن حموض ضعيفة فانها لاتتفاعل مع الاسس الضعيفة كالامينات او شوارد البيكربونات
- تتفاعل بشكل ضعيف مع هيدروكسيدات المعادن مثل NaOH
- لكنها تتفاعل مع:

1) المعادن القلوية مثل Na, K, Li
2) والاسس القوية مثل هيدريد الصوديوم NaH
3) واميد الصوديوم $NaNH_2$
4) وكواشف غرينيار RMgX.

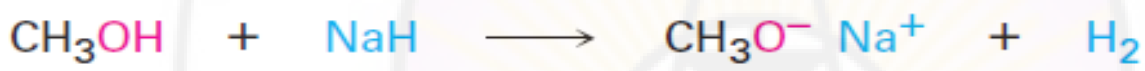
ان شوارد الالكوكسيد الناتجة تسمى عادة باضافة اللاحقة ate الى اسم الغول فالميتانول على سبيل المثال يصبح ميتانولات

حموضة الاغوال



tert-Butyl alcohol (2-methyl-2-propanol)

Potassium *tert*-butoxide (potassium 2-methyl-2-propanolate)



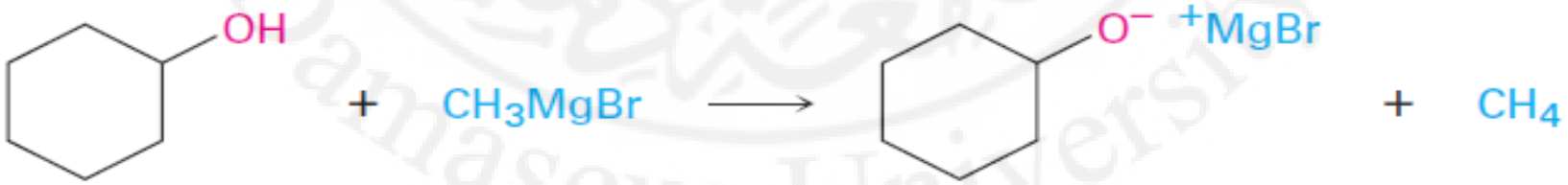
Methanol

Sodium methoxide (sodium methanolate)



Ethanol

Sodium ethoxide (sodium ethanolate)

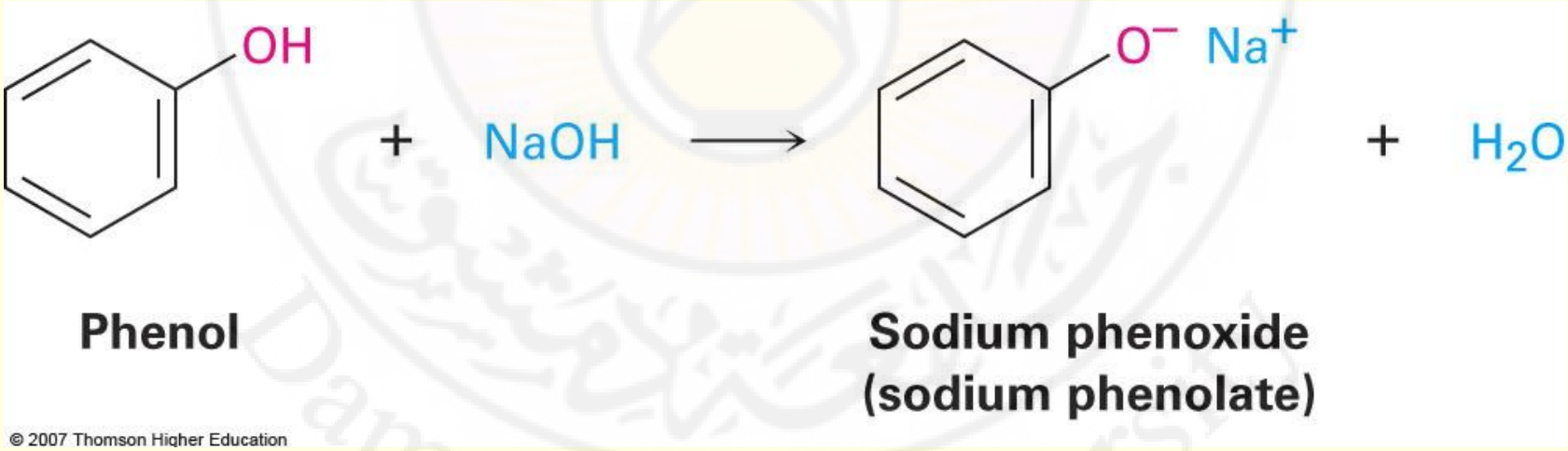


Cyclohexanol

Bromomagnesium cyclohexanolate

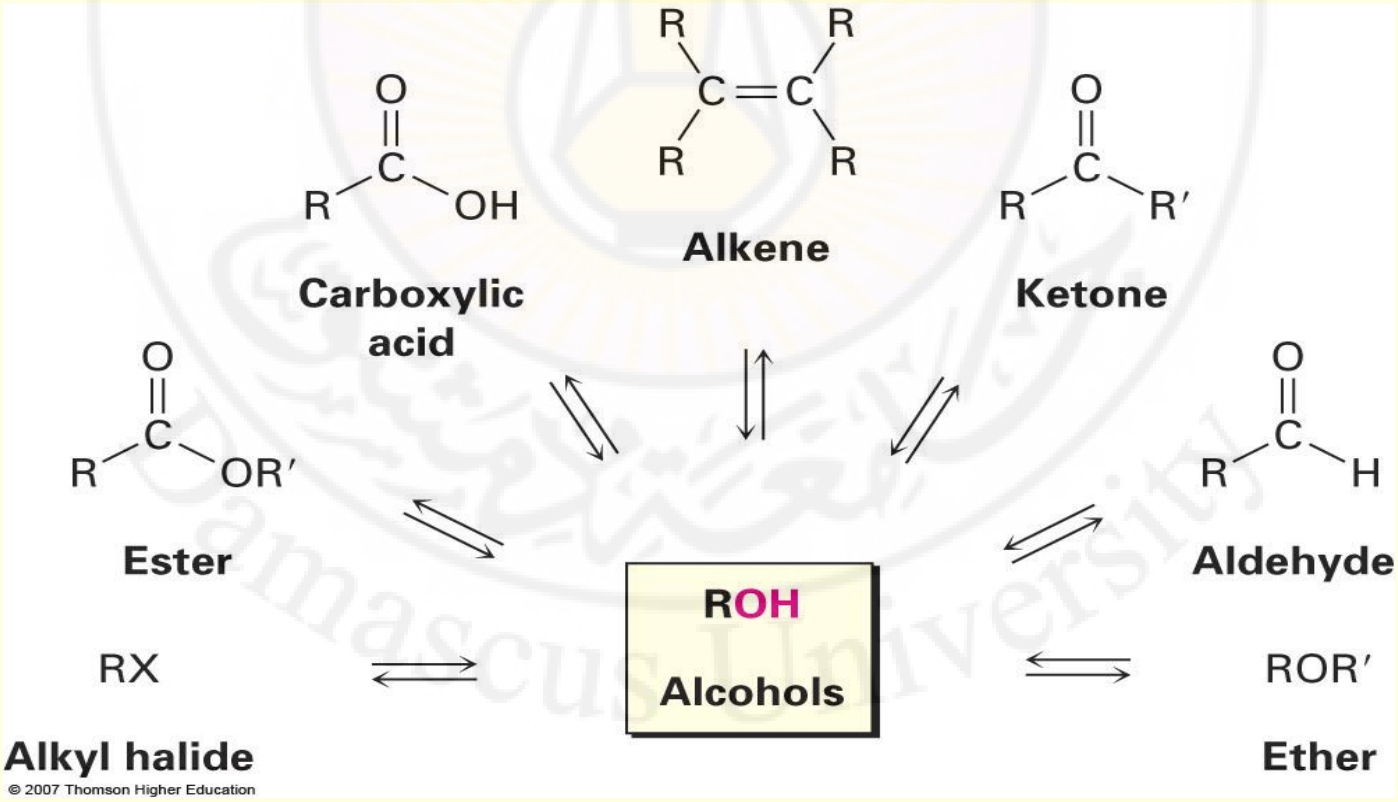
Alcohol Acidity
حموضة الاغوال

- تعتبر الفنولات اكثر حموضة من الاغوال لذلك فانها تنحل في المحاليل المائية الممدة ل NaOH كما و يمكن فصلها ببساطة عن مزيج بواسطة استخلاص اساسي الى محلول مائي ومن ثم يتبع ذلك اعادة تحميض



تحضير الاغوال

- يمكن تحضير الاغوال من العديد من المركبات ك الالكنات, هاليدات الالكيل, الكيتونات, الاسترات, الالدهيدات و من مركبات اخرى كذلك يمكن ان تتحول الاغوال الى عدد مماثل من مختلف اصناف المركبات :

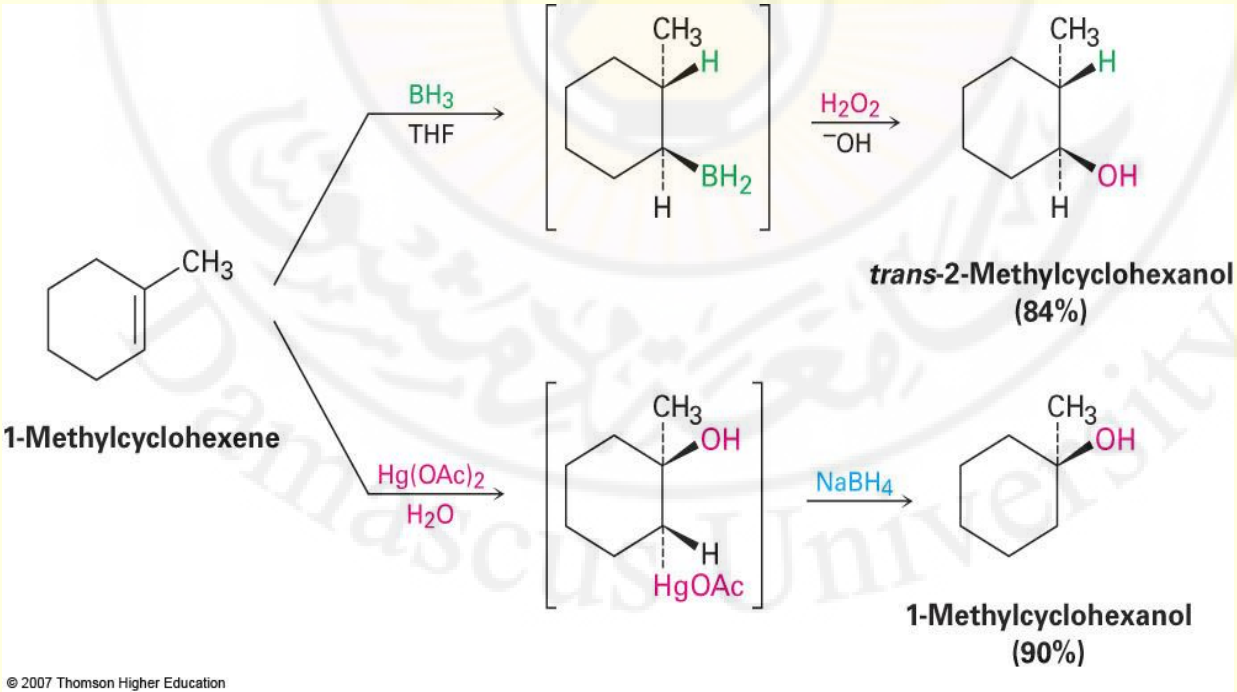


تحضير الاغوال

- يمكن تحضير الاغوال بواسطة تفاعل أضافة الماء الى الالكنات
- يستخدم عادة طريقتين غير مباشرتين:

Hydroboration–oxidation ليعطي مركب اضافة عكس ماركوفنيكوف

oxymercuration–demercuration ليعطي مركب اضافة ماركوفنيكوف

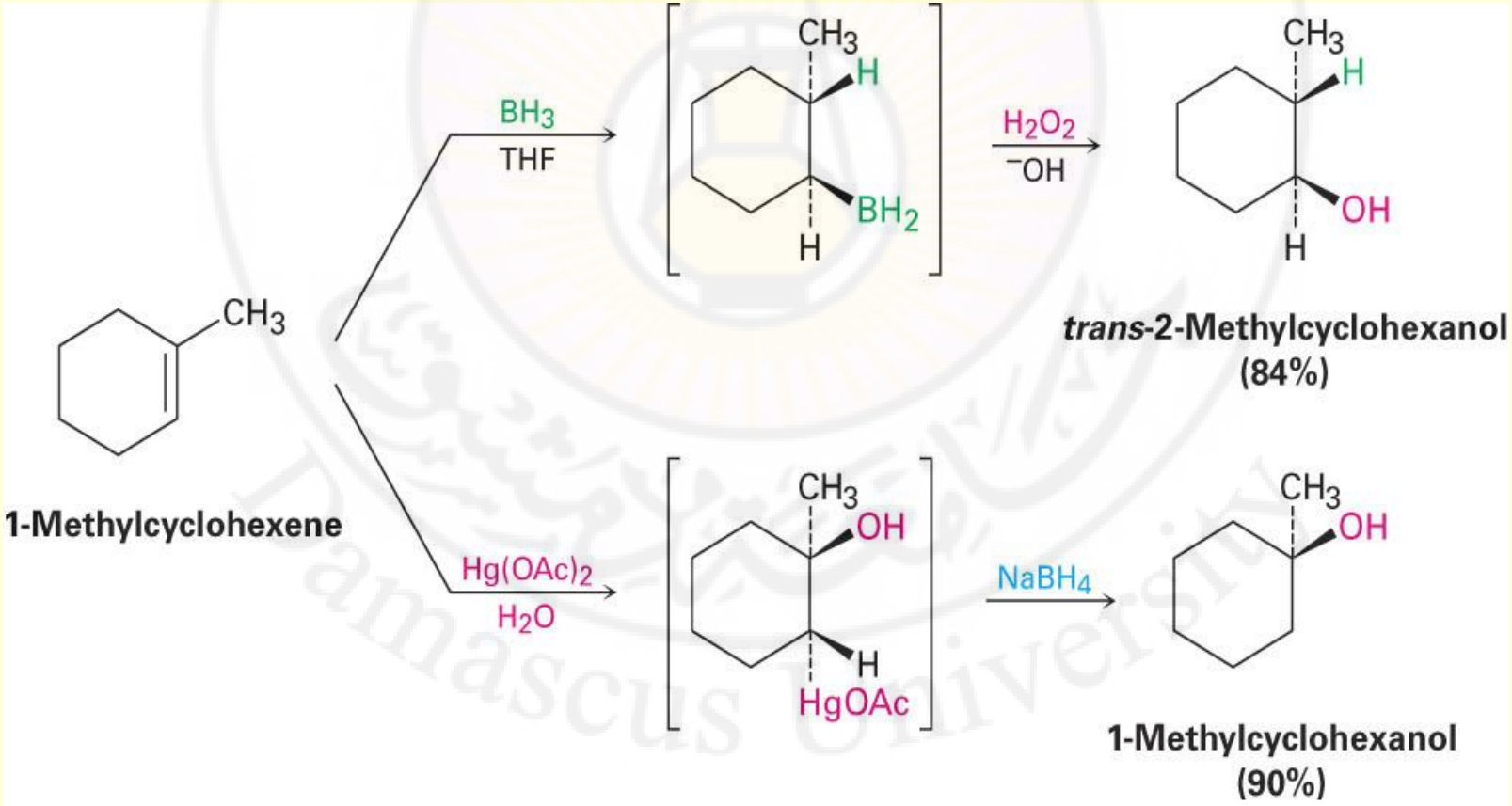


© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الاغوال

Hydroboration–oxidation ليعطي مركب اضافة عكس ماركوفنيكوف

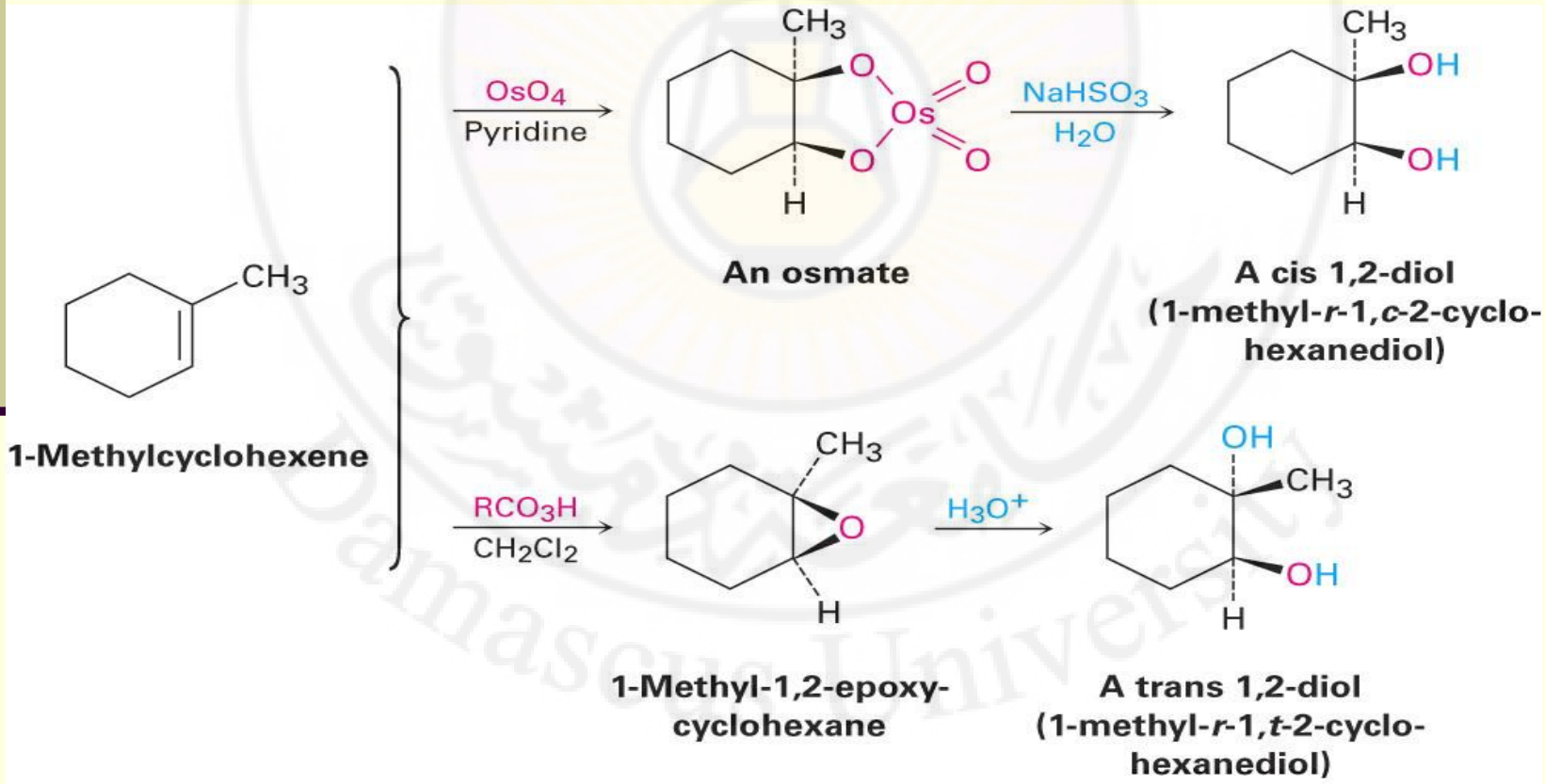
oxymercuration–demercuration ليعطي مركب اضافة ماركوفنيكوف



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الاغوال

- يمكن تحضير 1,2-Diols بتفاعل الهدركسلة hydroxylation المباشر للالكن بواسطة OsO4 متبوع بتفاعل ارجاع بواسطة $NaHSO_3$
- او يمكن تحضير 1,2-Diols بحلمهة حمضية للايبوكسيد



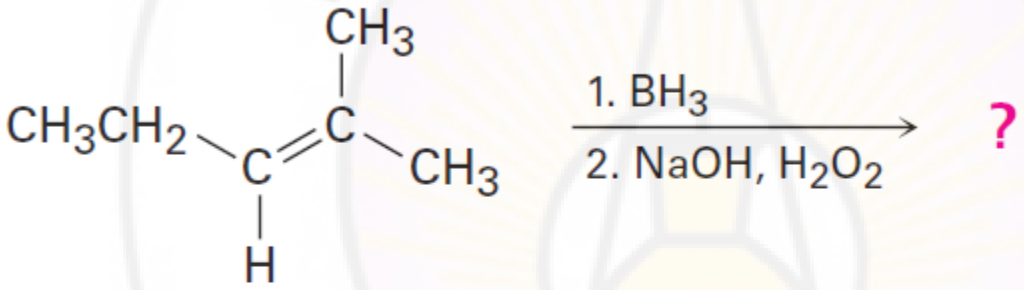
© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الاغوال

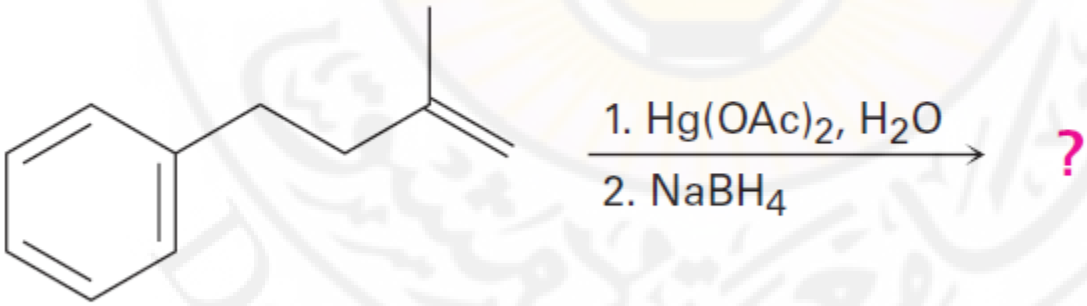
Problem 17.6

Predict the products of the following reactions:

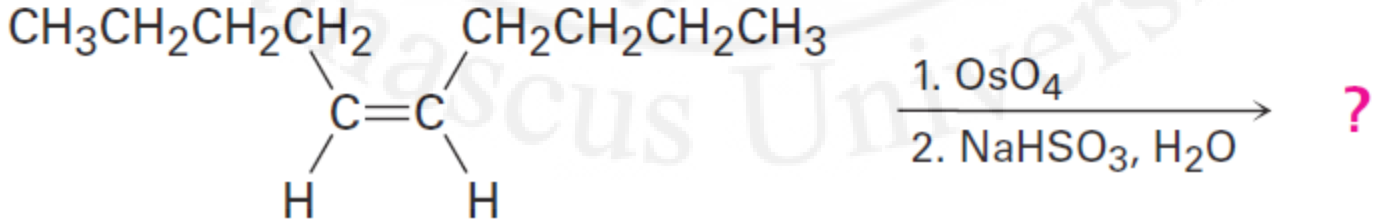
(a)



(b)

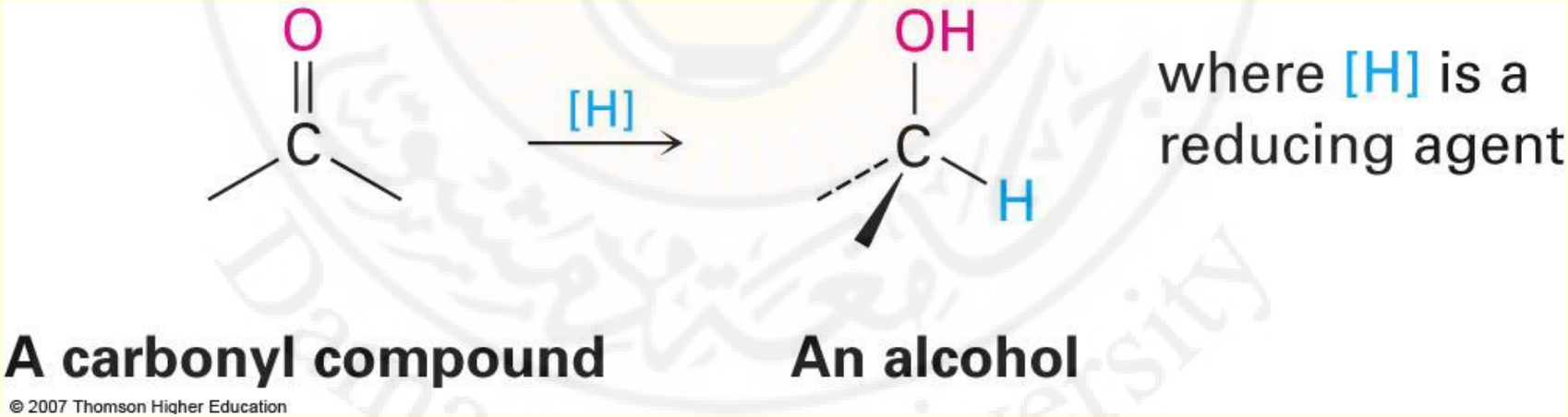


(c)



تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية:

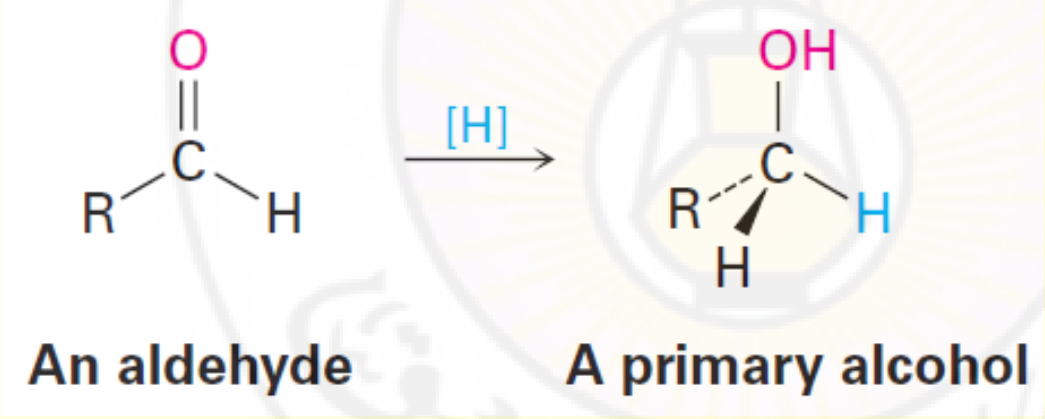
- ان الطريقة الاكثر عموما لتحضير الاغوال سواء كان ذلك على الصعيد المخبري او في الكائنات الحية هي بارجاع المركبات الكربونيلية
- يمكن ان يتم ارجاع جميع المركبات الكربونيلية بما في ذلك الالدهيدات الكيتونات الحموض الكربوكسيلية والاسترات



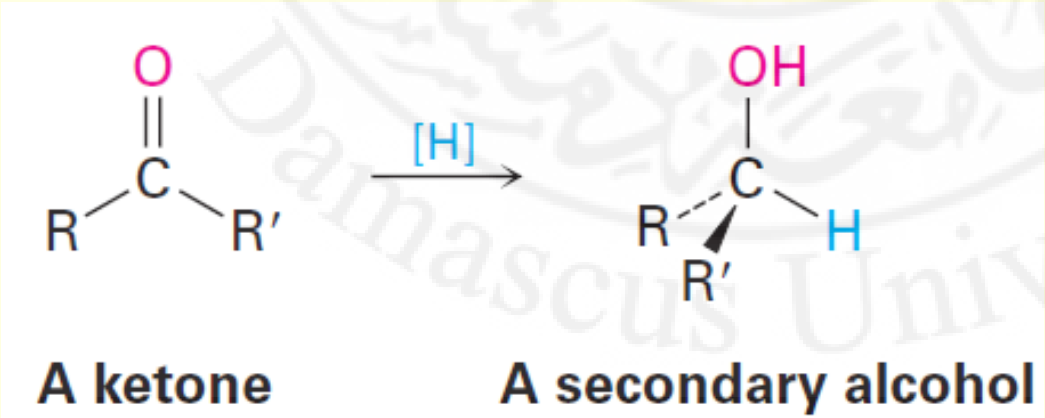
© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الالدهيدات والكيتونات:

- يمكن ارجاع الالدهيدات بسهولة لتعطي اغوالا اولية ي حين ان ارجاع الكيتونات يعطي اغوالا ثانوية :



An aldehyde A primary alcohol



A ketone A secondary alcohol

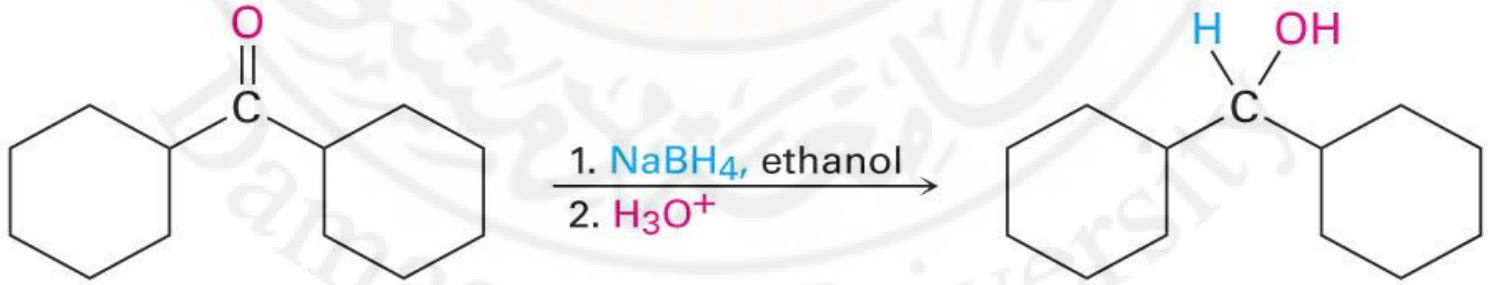
تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الالدهيدات والكيتونات:

Aldehyde reduction



Butanal → **1-Butanol (85%) (a 1° alcohol)**

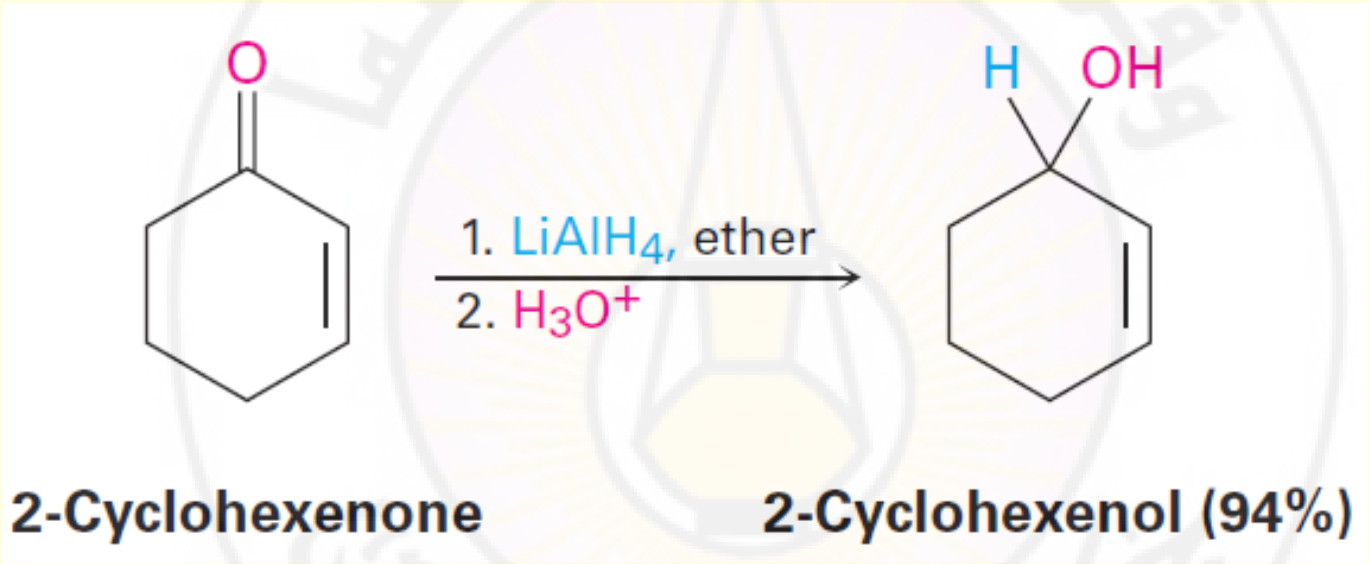
Ketone reduction



Dicyclohexyl ketone → **Dicyclohexylmethanol (88%) (a 2° alcohol)**

© 2007 Thomson Higher Education

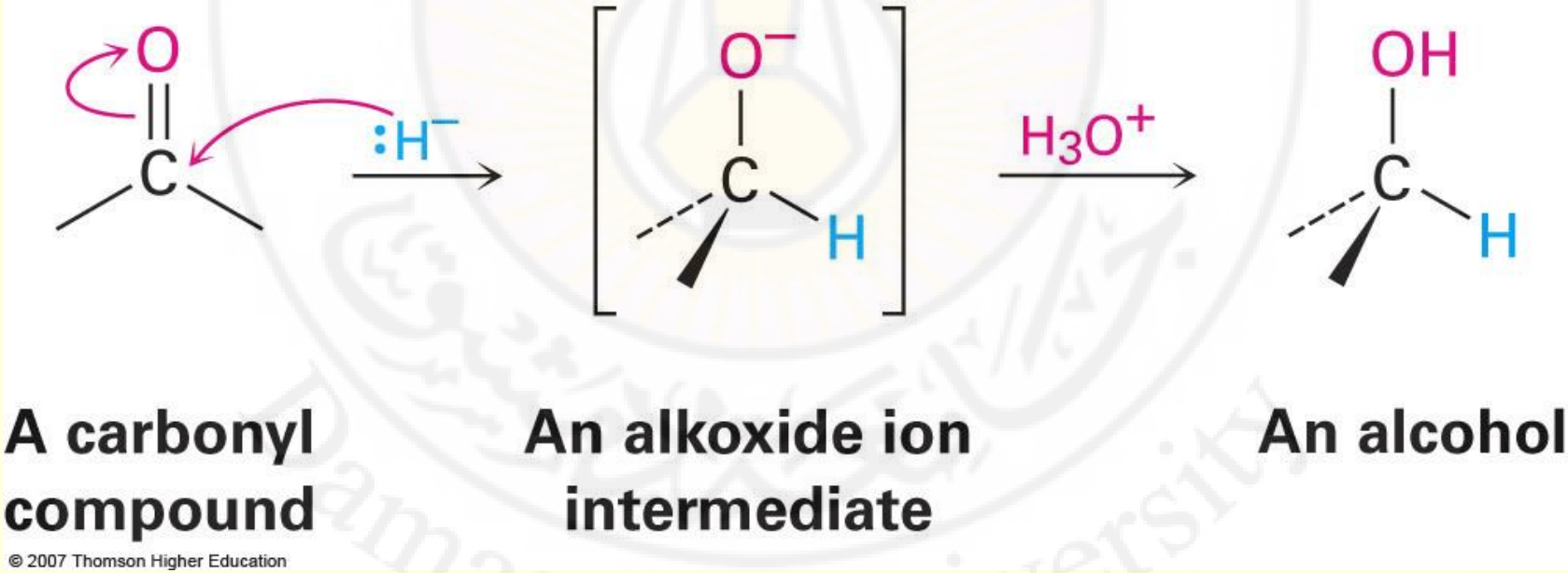
تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الالدهيدات والكيتونات:



- ان $LiAlH_4$ اكثر فعالية من $NaBH_4$ ولكنه ايضا اكثر خطورة فهو يتفاعل بعنف مع الماء ويتفكك بشكل انفجاري عند تسخينه ل اكثر من 120 م

تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الالدهيدات والكيتونات:

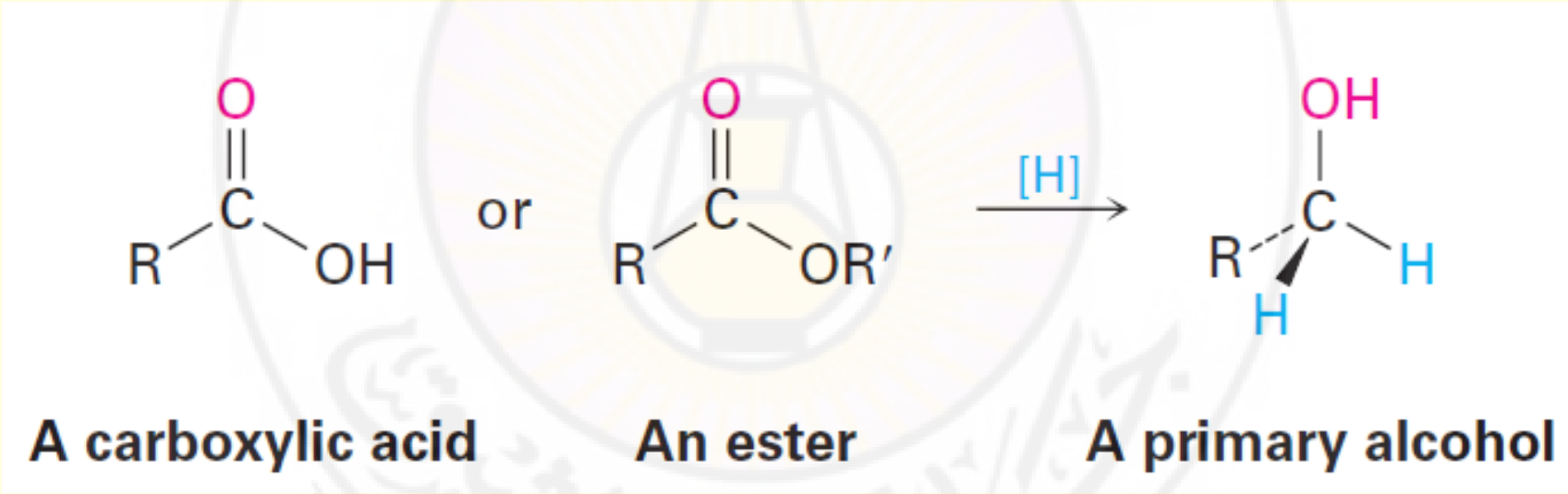
- ان جميع عمليات الارجاع هذه تتضمن اضافة شاردة هيدريد محبة للنواة H^- الى كربون مجموعة الكربونيل المحبة للالكترونات .



© 2007 Thomson Higher Education

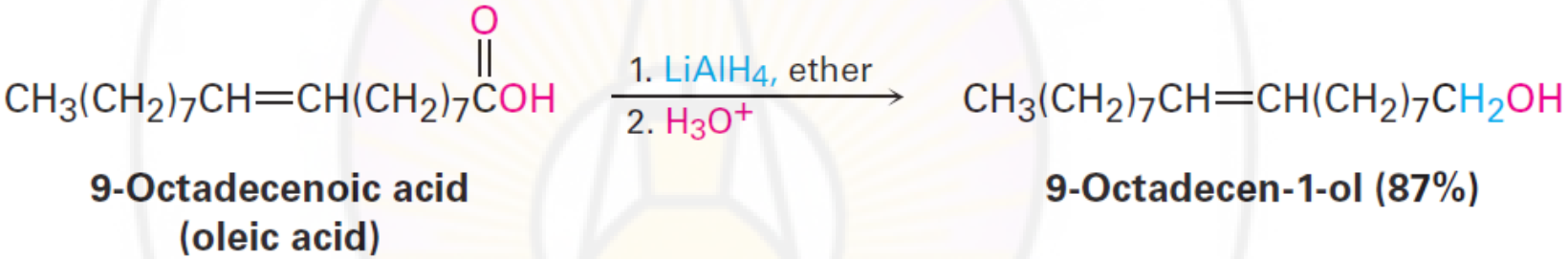
تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الحموض الكربوكسيلية والاسترات:

- تعطي الحموض الكربوكسيلية والاسترات بالارجاع اغوالا اولية :



تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية
ارجاع الحموض الكربوكسيلية والاسترات:

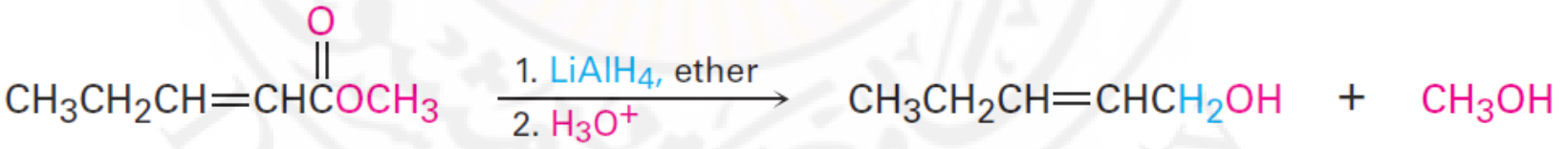
Carboxylic acid reduction



9-Octadecenoic acid (oleic acid)

9-Octadecen-1-ol (87%)

Ester reduction



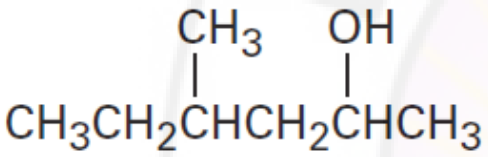
Methyl 2-pentenoate

2-Penten-1-ol (91%)

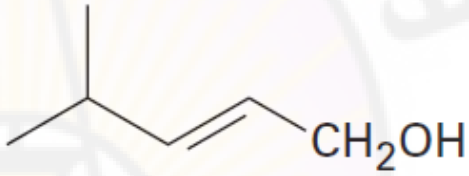
تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية

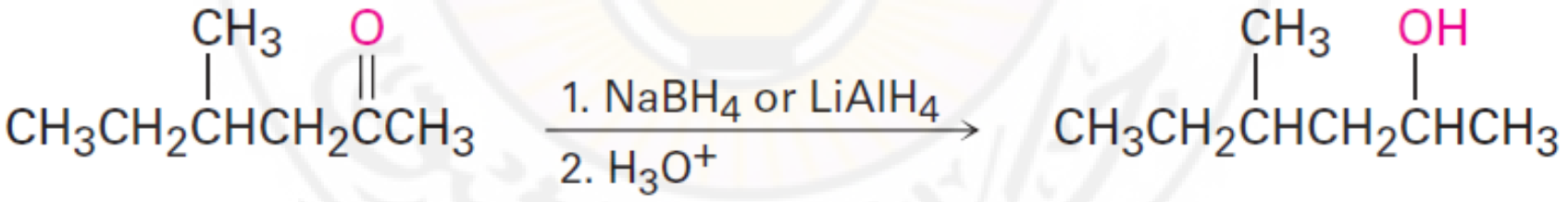
What carbonyl compounds would you reduce to obtain the following alcohols?

(a)



(b)

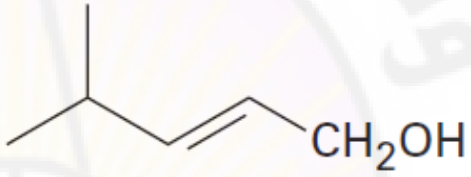


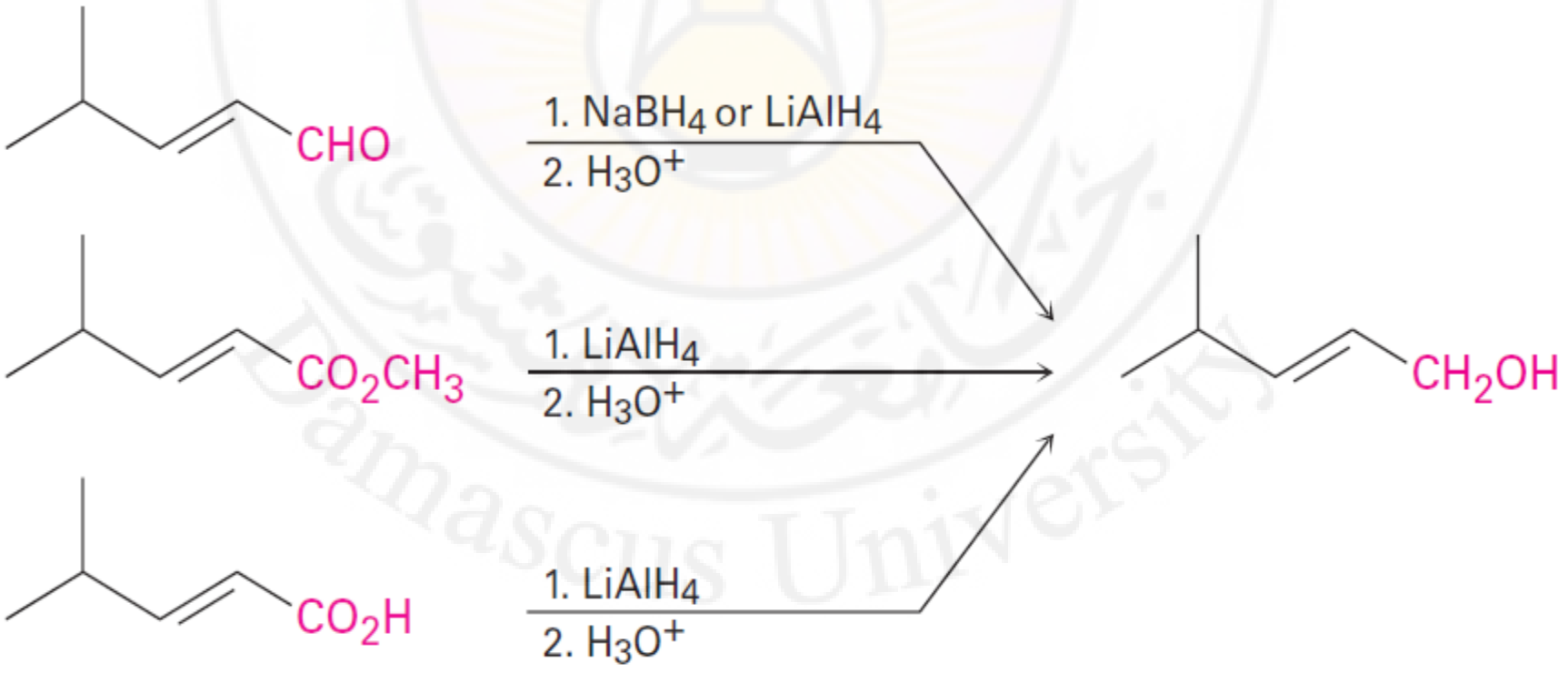


تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية

What carbonyl compounds would you reduce to obtain the following alcohols?

(a) $CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH(OH)CH_3$

(b) 

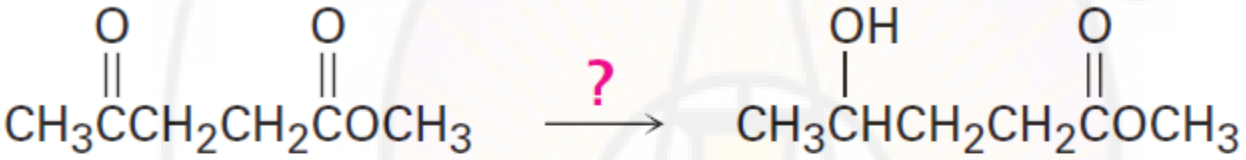


تحضير الاغوال من ارجاع المركبات الكربونيلية

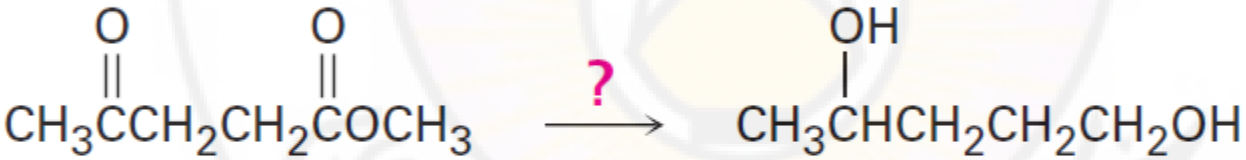
Problem 17.7

What reagent would you use to accomplish each of the following reactions?

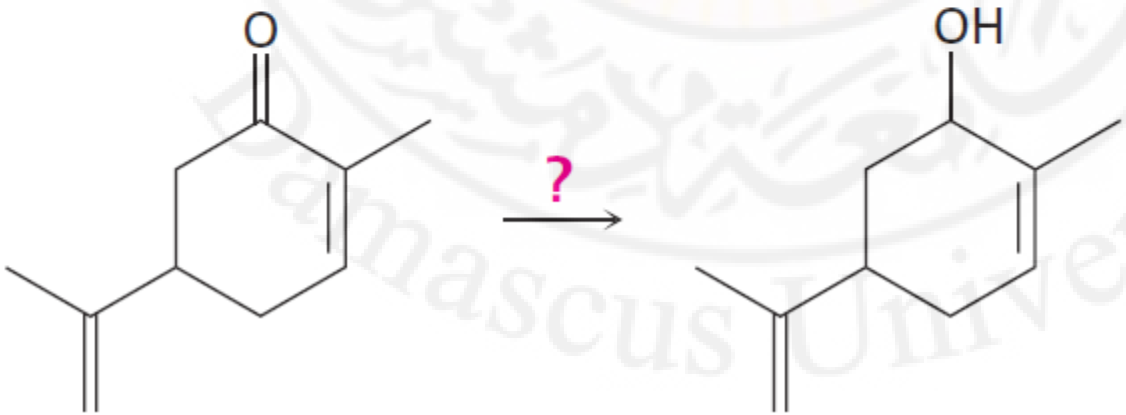
(a)



(b)

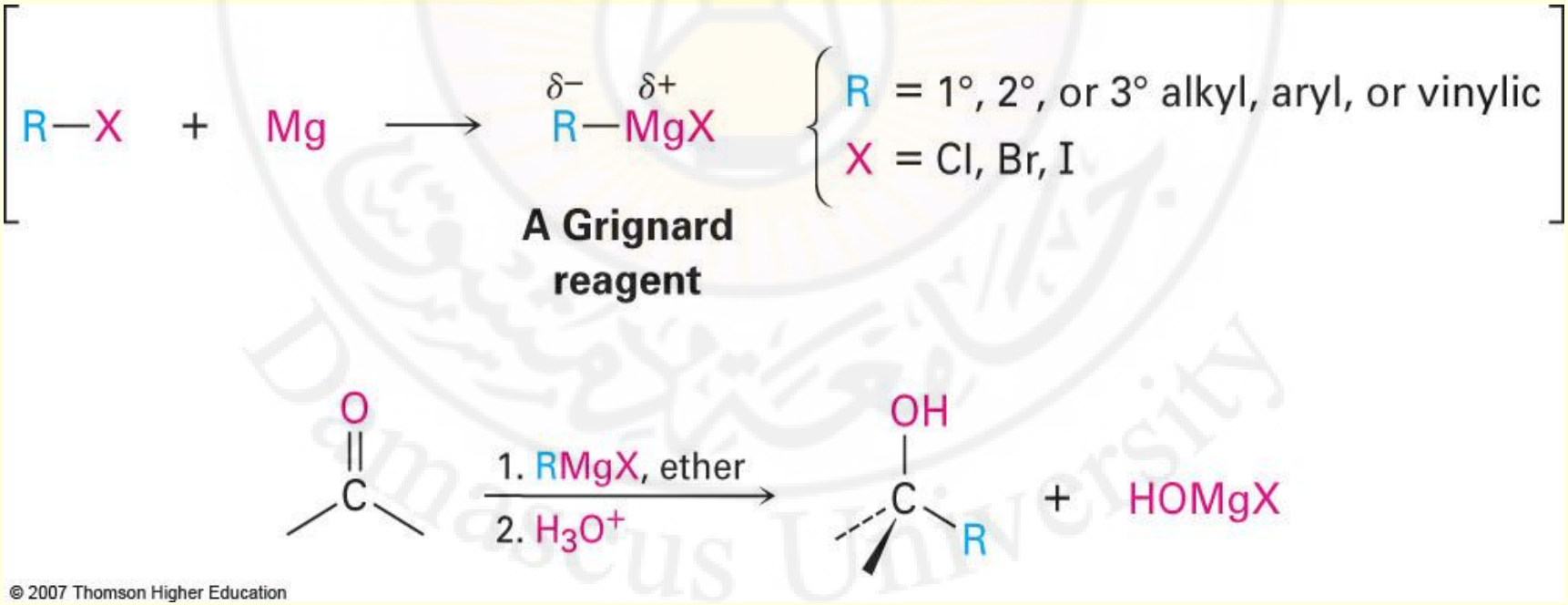


(c)



تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

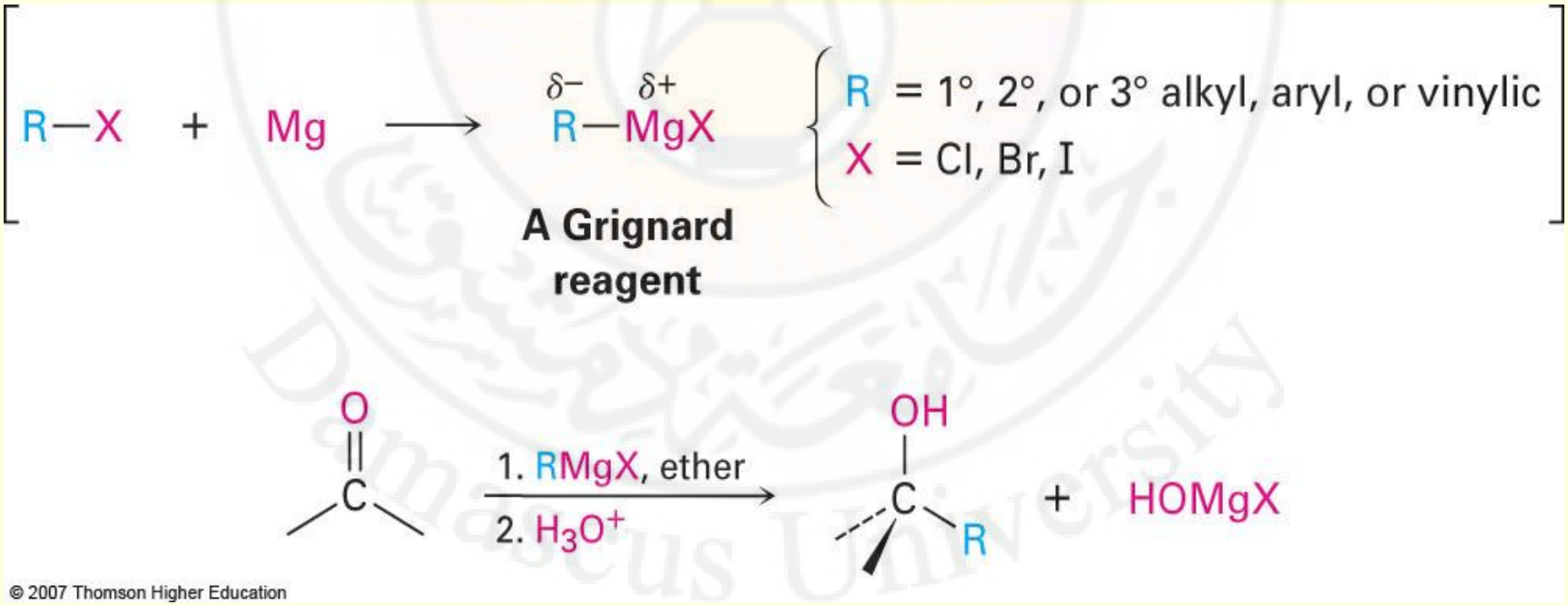
- تعطي الحموض الكربوكسيلية والاسترات بالارجاع اغوالا اولية :
- تتفاعل هاليدات الالكيل , الاريل, الفينيل مع المغنزيوم في الايتر او في رباعي هيدرو الفوران THF لتعطي كواشف غرينيار RMgX



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

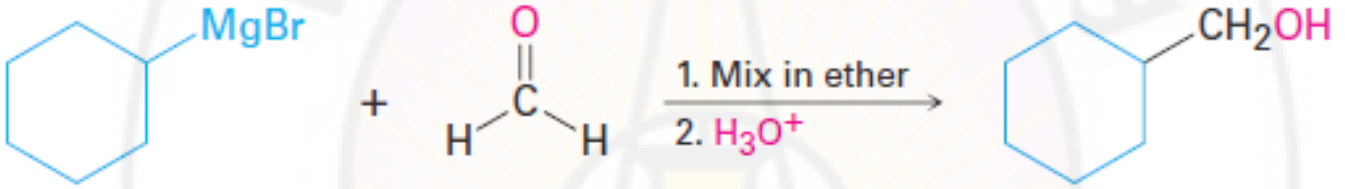
- تعطي الحموض الكربوكسيلية والاسترات بالارجاع اغوالا اولية :
- تتفاعل هاليدات الالكيل , الاريل, الفينيل مع المغنزيوم في الايتر او في رباعي هيدرو الفوران THF لتعطي كواشف غرينيار RMgX



© 2007 Thomson Higher Education

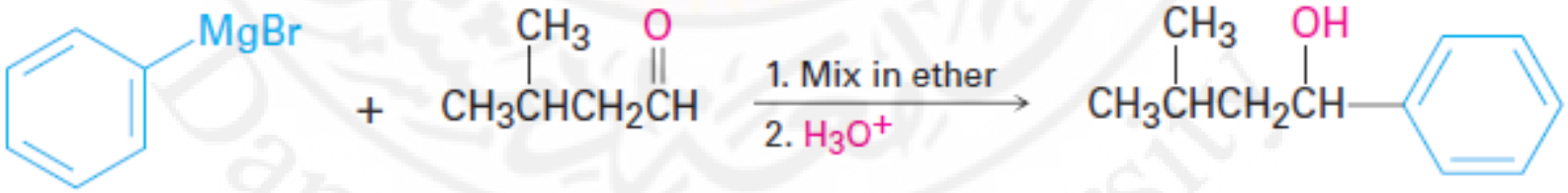
تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

Formaldehyde reaction



Cyclohexyl-magnesium bromide + Formaldehyde → Cyclohexylmethanol (65%) (a 1° alcohol)

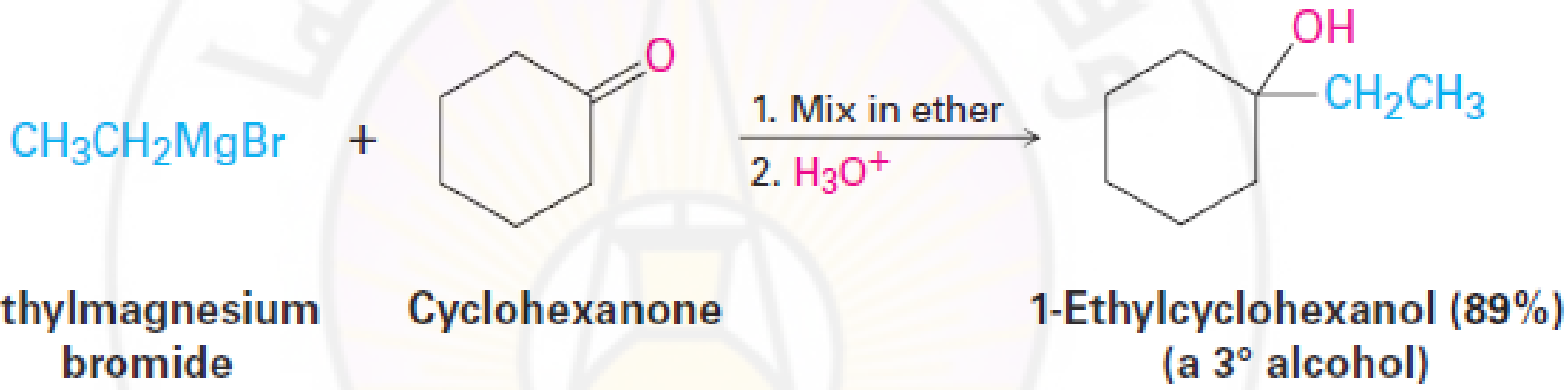
Aldehyde reaction



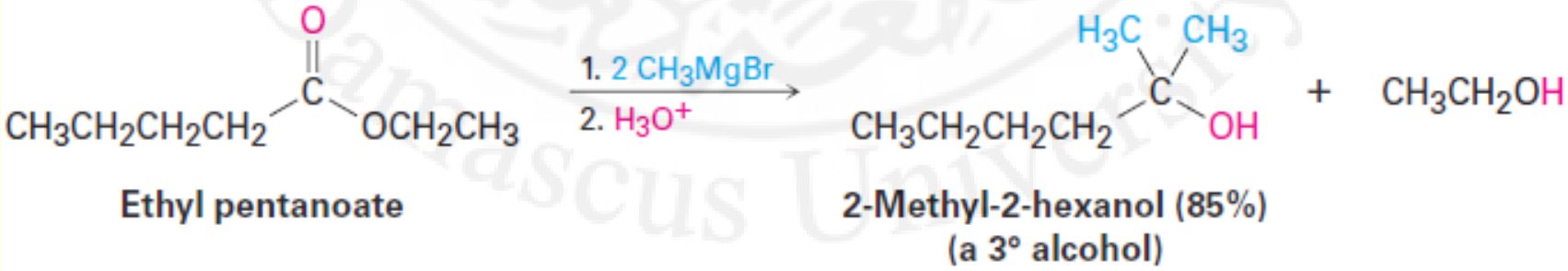
Phenylmagnesium bromide + 3-Methylbutanal → 3-Methyl-1-phenyl-1-butanol (73%) (a 2° alcohol)

تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

Ketone reaction

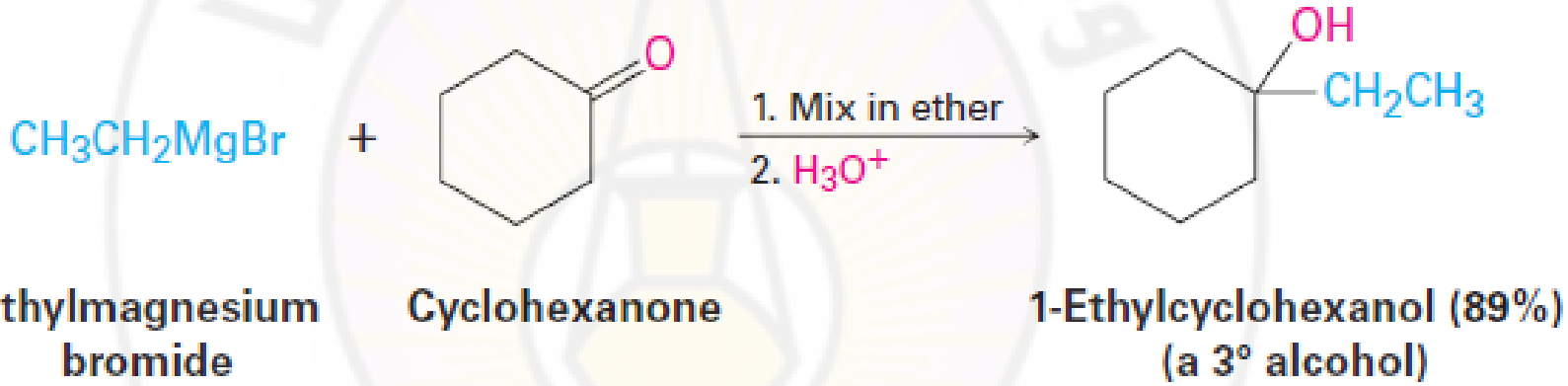


تتفاعل الاسترات ايضا مع كواشف غرينيار لتعطي اغوالا ثالثية

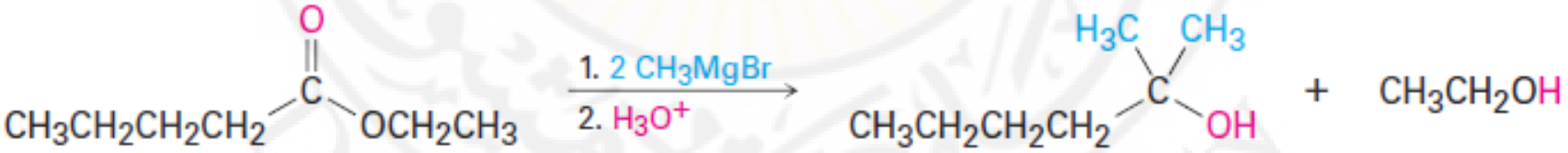


تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

Ketone reaction



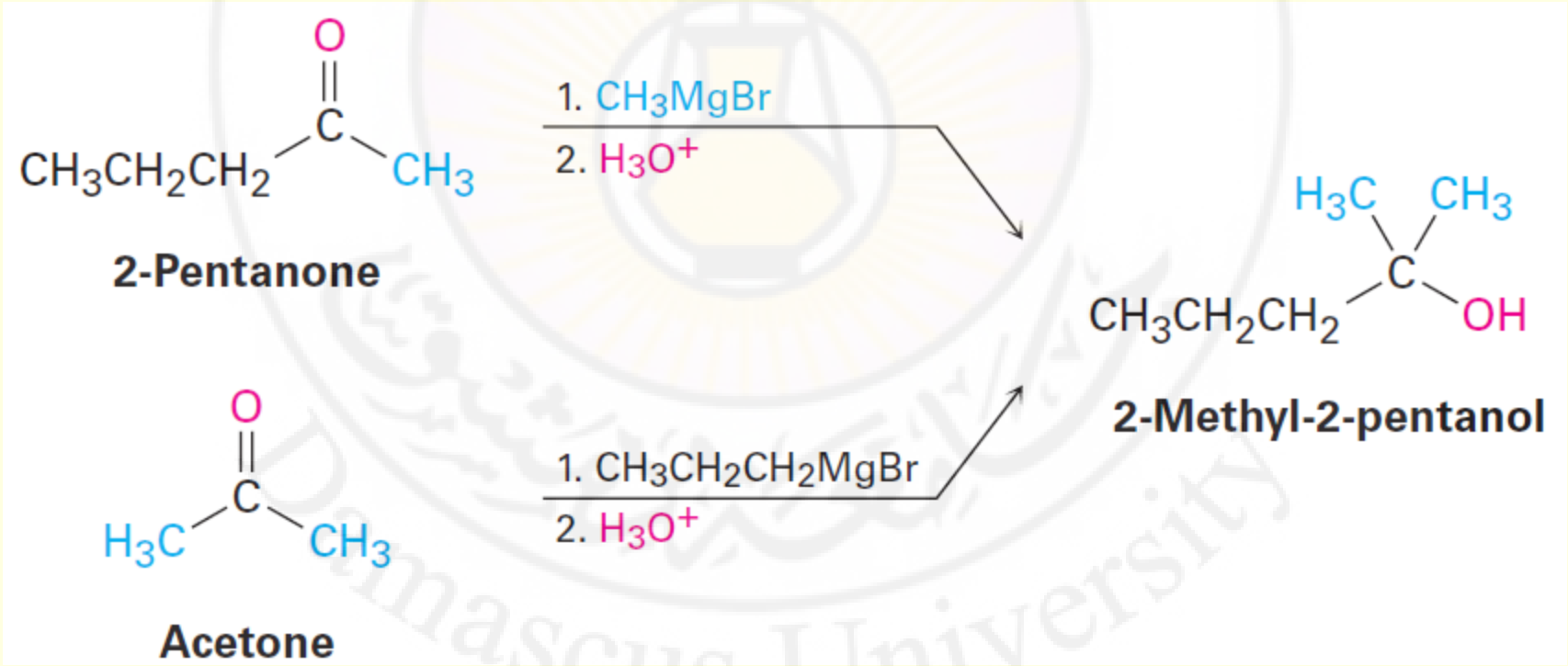
Ethylmagnesium bromide + **Cyclohexanone** → **1-Ethylcyclohexanol (89%) (a 3° alcohol)**



Ethyl pentanoate → **2-Methyl-2-hexanol (85%) (a 3° alcohol)** + CH_3CH_2OH

تحضير الاغوال من تفاعل المركبات الكربونيلية مع كواشف غرينيار:

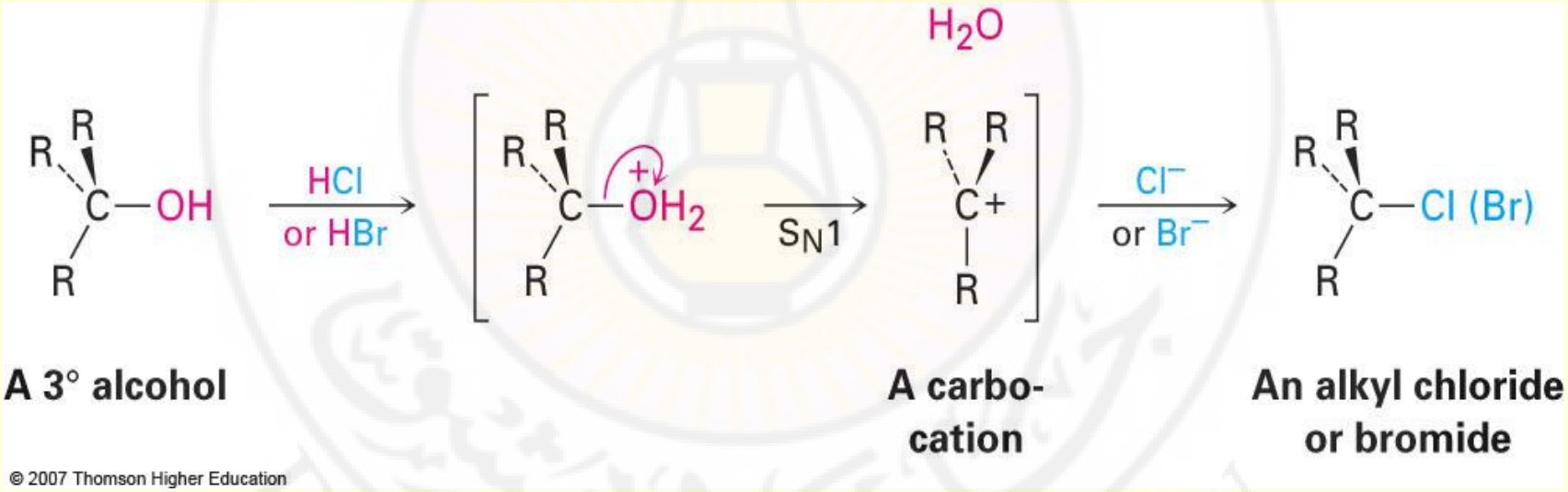
How could you use the reaction of a Grignard reagent with a carbonyl compound to synthesize 2-methyl-2-pentanol?



تفاعلات الاغوال

تحويل الاغوال الى هاليدات الالكيل :

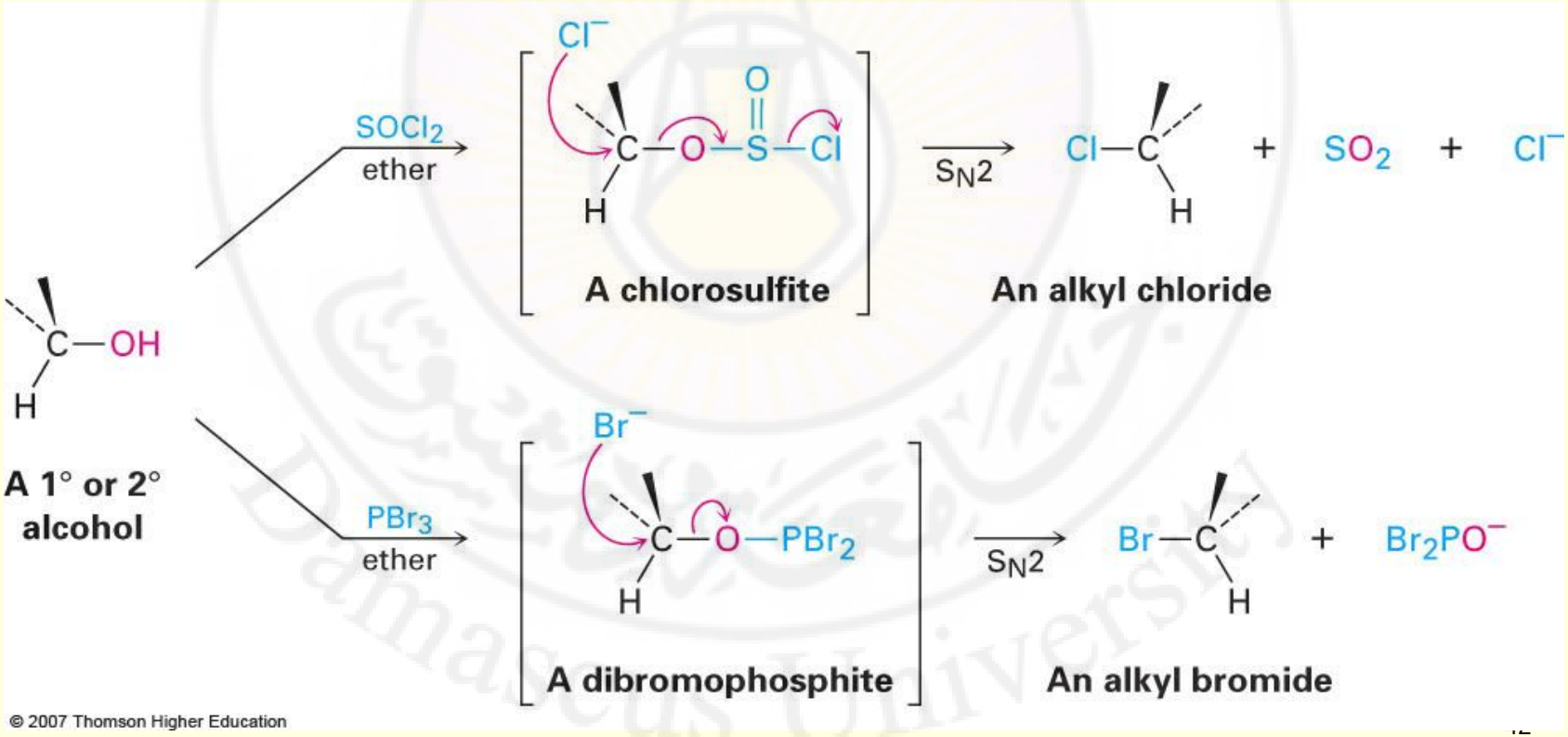
- تتفاعل الاغوال الثالثية اما مع HCl او مع HBr بالدرجة 0 لتعطي هاليدات الالكيل الموافقة



© 2007 Thomson Higher Education

تفاعلات الاغوال
تحويل الاغوال الى هاليدات الالكيل :

- تتفاعل الاغوال الاولية والثانوية مع SOCl2 او مع PBr_3 لتعطي هاليدات الالكيل الموافقة

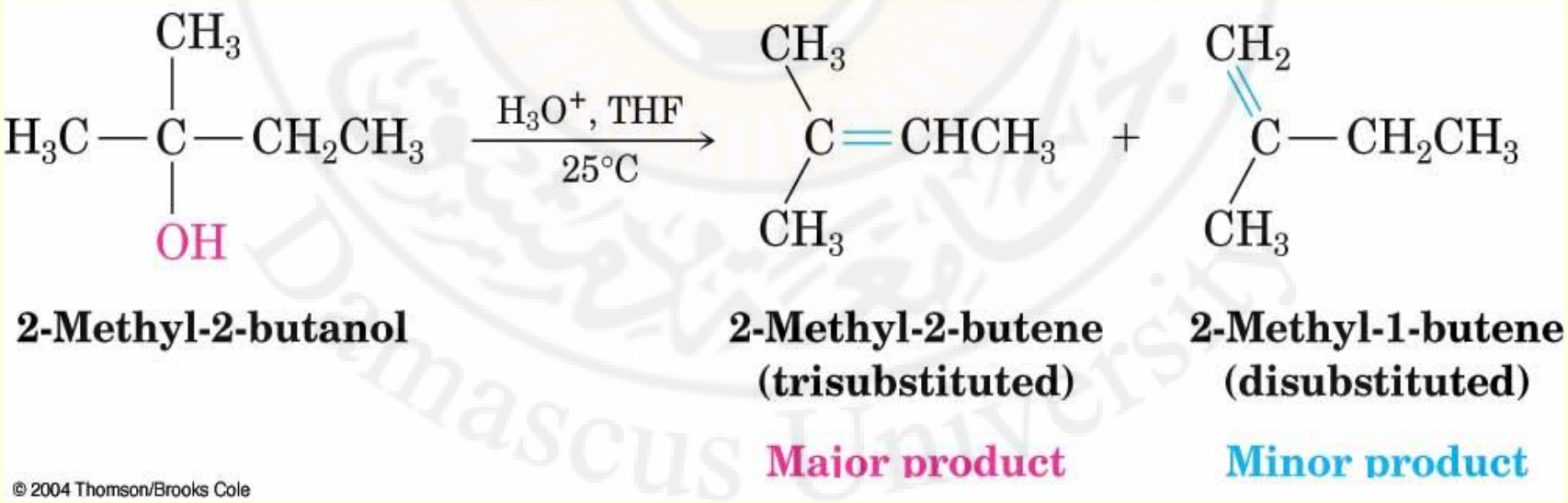


© 2007 Thomson Higher Education

تفاعلات الاغوال

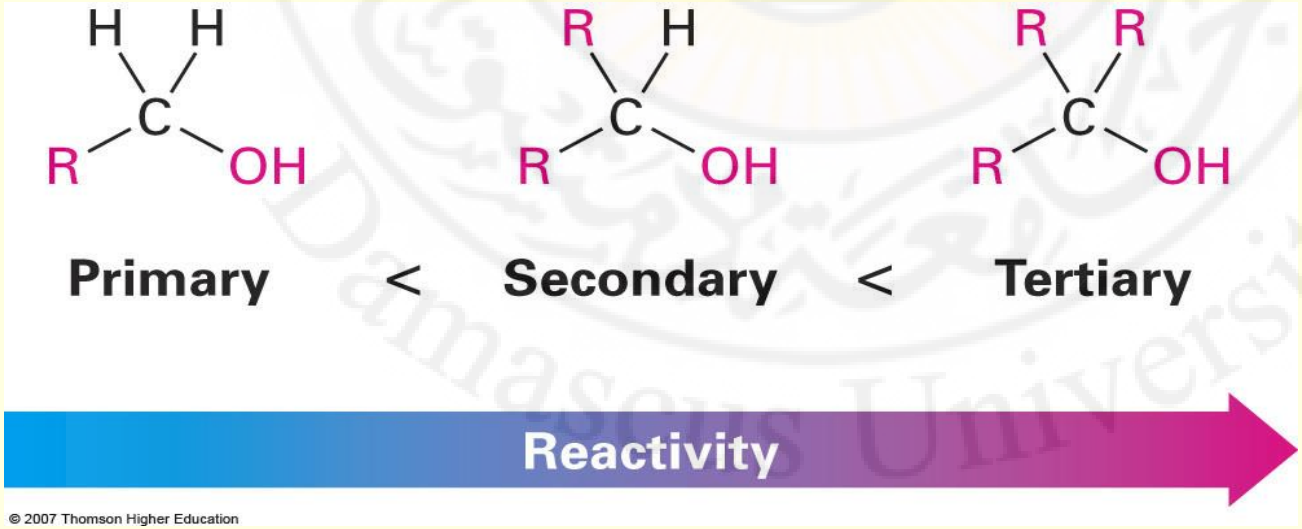
نزع ماء الاغوال لتحويلها الى الكنات :

- يتم نزع ماء بشكل جيد في حالة الاغوال الثالثية وحيث يتم تحفيز التفاعل بواسطة الحمض
- ان تفاعل نزع المتواسط بالحمض يتم عادة وفقا لقاعدة Zaitsev's rule معطيا الالكن الاكثر ثباتا كمركب اعظمي



تفاعلات الاغوال
نزع ماء الاغوال لتحويلها الى الكنات :

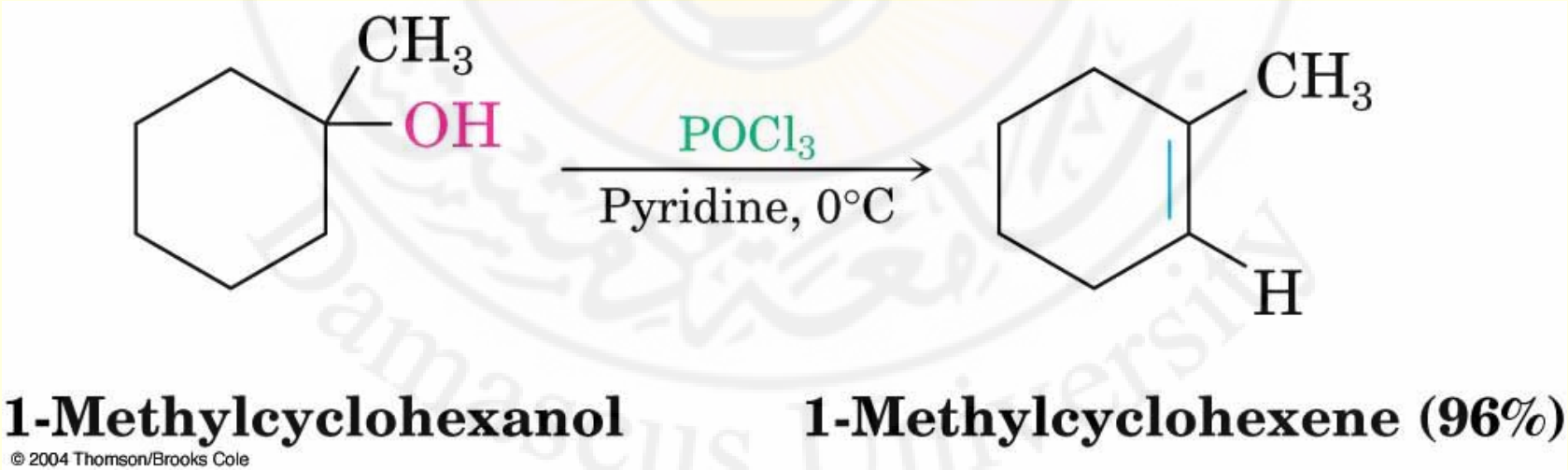
- يتم نزع ماء من الاغوال الثالثية بسهولة بواسطة الحمض بينما يمكن للاغوال الثانوية ان تخضع لهذا التفاعل فقط ولكن بشروط اقسى وبالتالي فان الجزيئات الحساسة سوف تتحطم
- ان الاغوال الاولية اقل فعالية من الاغوال الثانوية تجاه تفاعل نزع الماء مما يتطلب ايضا هنا استخدام شروط اقسى بكثير ل احداث تفاعل نزع الماء



تفاعلات الاغوال

نزع ماء الاغوال لتحويلها الى الكنات :

- لتجنب الحاجة الى حمض قوي وللسماح بنزع الماء من الاغوال الاولية فقد تم تطوير كواشف فعالة في شروط اساسية لطيفة
- ان احد هذه الكواشف هو phosphorus oxychloride في البيريدين وهو قادر على احداث نزع للماء من الاغوال الثانوية والثالثية في الدرجة 0

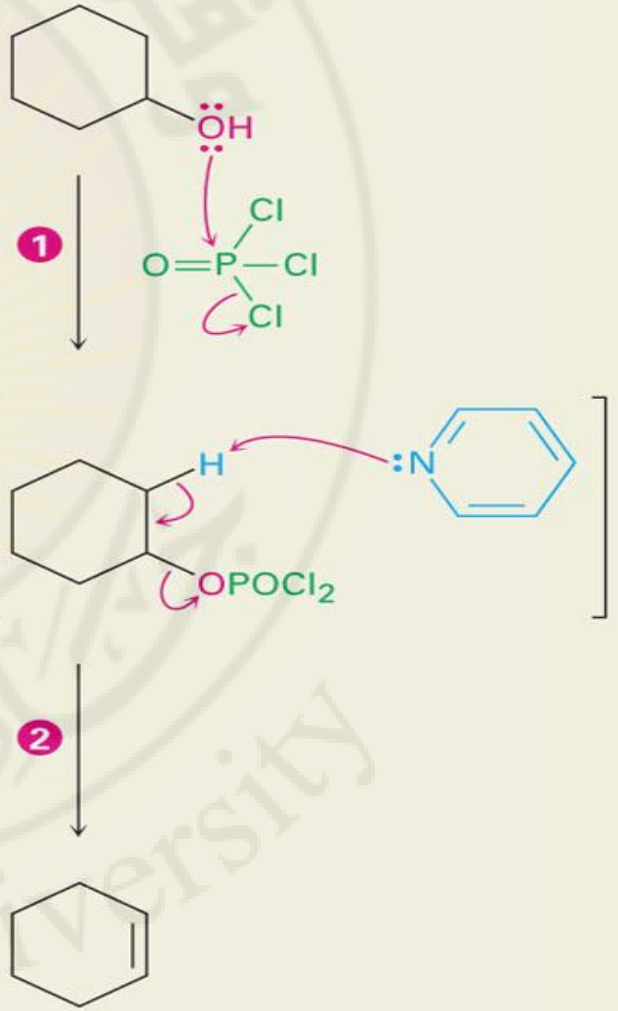


تفاعلات الاغوال

نزع ماء الاغوال لتحويلها الى الكنات :

1. The alcohol hydroxyl group reacts with $POCl_3$ to form a dichlorophosphate intermediate.

2. E2 elimination then occurs by the usual one-step mechanism as the amine base pyridine abstracts a proton from the neighboring carbon at the same time that the dichlorophosphate group is leaving.



© 2007 Thomson Higher Education

What products would you obtain from reaction of 1-pentanol with the following reagents?

(a) PBr_3
(b) $SOCl_2$
(c) CrO_3, H_2O, H_2SO_4
(d) Dess–Martin periodinane

How would you prepare the following compounds from 2-phenylethanol? More than one step may be required.

(a) Styrene ($PhCH{=}CH_2$)
(b) Phenylacetaldehyde ($PhCH_2CHO$)
(c) Phenylacetic acid ($PhCH_2CO_2H$)
(d) Benzoic acid
(e) Ethylbenzene
(f) Benzaldehyde
(g) 1-Phenylethanol
(h) 1-Bromo-2-phenylethane

How would you prepare the following compounds from 1-phenylethanol? More than one step may be required.

(a) Acetophenone ($PhCOCH_3$)
(b) Benzyl alcohol
(c) *m*-Bromobenzoic acid
(d) 2-Phenyl-2-propanol

Priority of Functional Groups in Naming Organic Compounds

acids (highest)
esters
aldehydes
ketones
alcohols
amines
alkenes, alkynes
alkanes
ethers
halides (lowest)

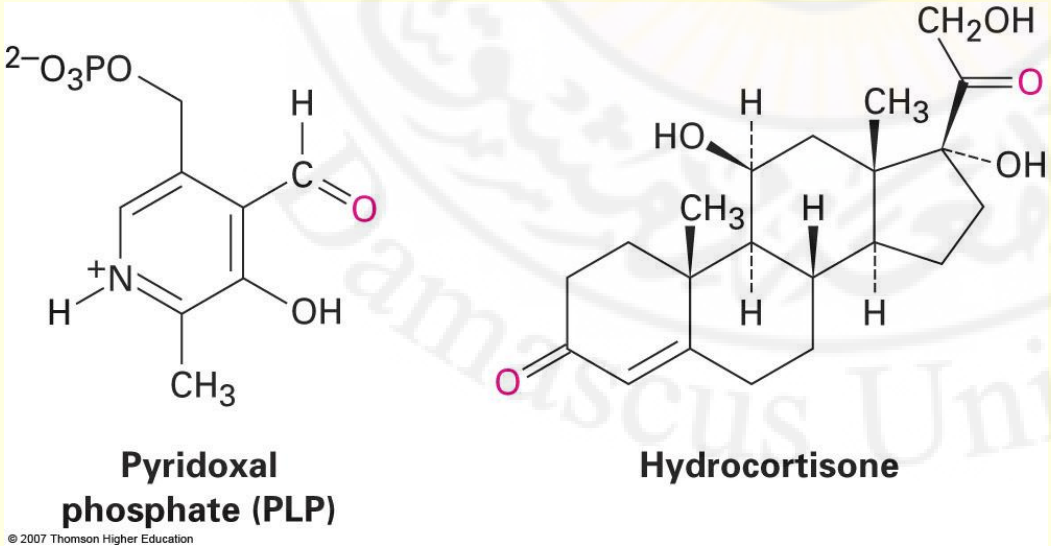
الألدهيدات والكيتونات
تفاعلات الأضافة المحبة للنواة

جامعة دمشق- كلية الصيدلة

د. اياد اللوص

مقدمة عامة عن الالدهيدات والكيتونات :

- تعتبر الالدهيدات والكيتونات من بين اكثر المركبات انتشارا.
- فالعديد من المركبات التي تحتاجها الكائنات الحية هي عبارة عن الدهيدات وكيتونات.
- فعلى سبيل المثال الالدهيد بيريدوكسال فوسفات هو عبارة عن كوانزيم يتداخل في عدد كبير من التفاعلات الاستقلابية
- ايضا فان الكيتون الهيدروكورتيزون هو عبارة هرمون ينظم استقلاب الدسم والبروتينات والكربوهيدرات



Pyridoxal phosphate (PLP)

Hydrocortisone

© 2007 Thomson Higher Education

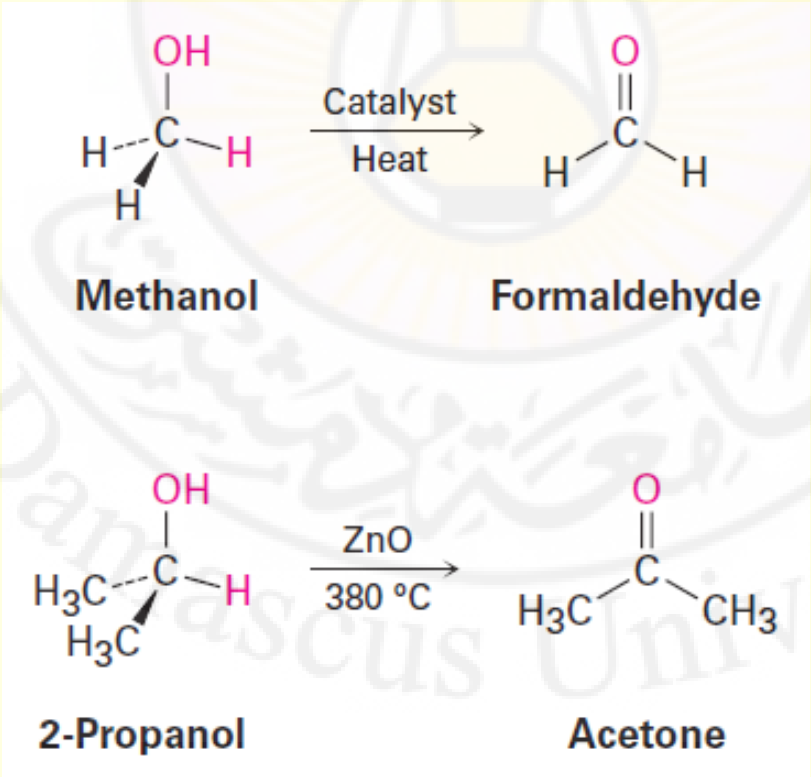
مقدمة عامة عن الالدهيدات والكيتونات :



Damascus University

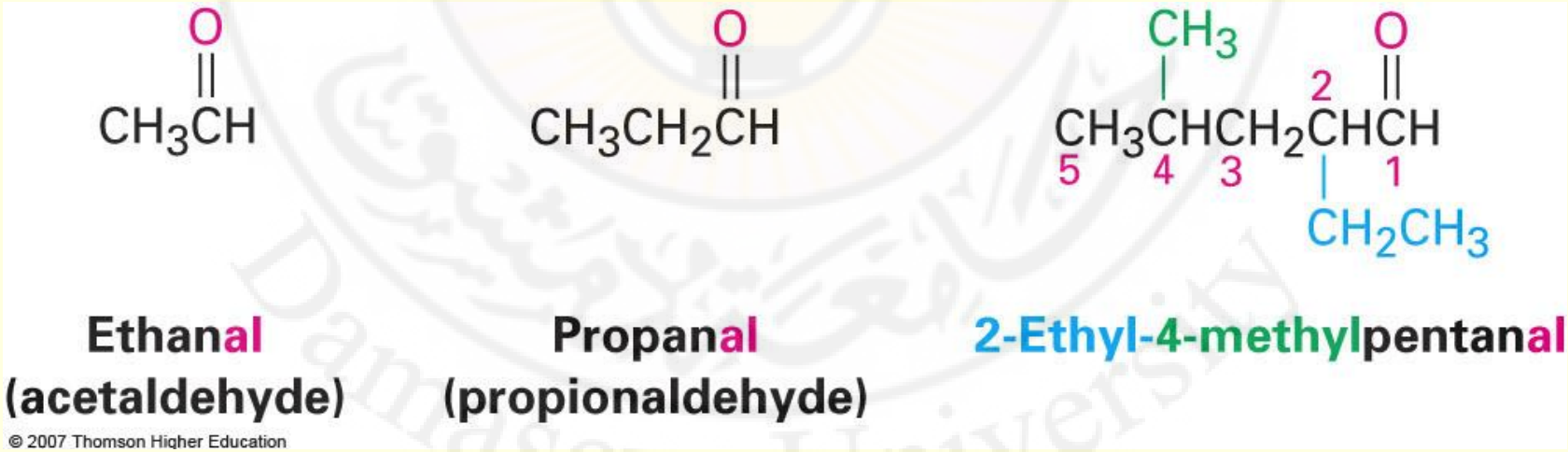
مقدمة عامة عن الالدهيدات والكيتونات :

- في الصناعات الكيميائية يتم انتاج كميات كبيرة من الالدهيدات والكيتونات البسيطة وذلك لاستخدامها كمحلات او كمواد اولية لتحضير واصطناع مركبات اخرى
- يحضر الفورم الدهيد صناعيا ابتداءا من الميتانول باستخدام الاكسدة التحفيزية
- بينما احدى طرق اصطناع الاستون يتضمن اكسدة 2-propanol



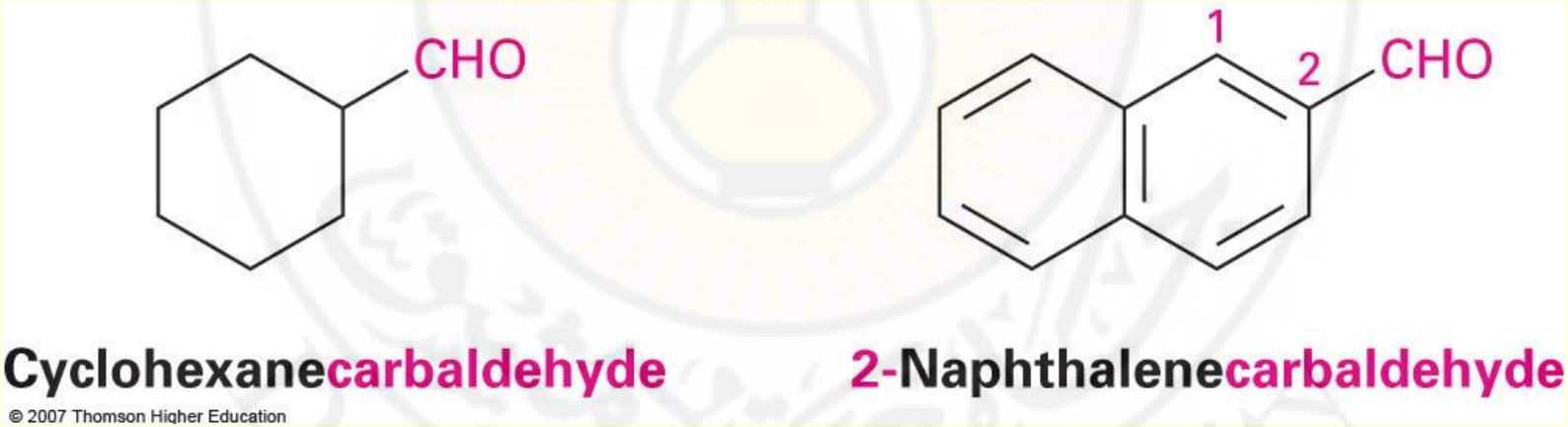
تسمية الألدهيدات:
Naming Aldehydes

- تسمى الألدهيدات باستبدال النهاية *e* لاسم الالكان الموافق بالنهاية *al* وبحيث تحتوي السلسلة الرئيسية على مجموعة –CHO و يأخذ كربون هذه المجموعة الرقم *1*



تسمية الألدهيدات:
Naming Aldehydes

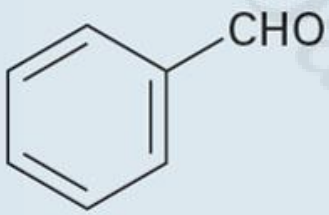
- تسمية الألدهيدات الحلقية
- من اجل تسمية الالدهيدات الحلقية والتي تكون فيها مجموعة CHO مرتبطة مباشرة على الحلقة تستخدم اللاحقة *carbaldehyde*



تسمية الألدهيدات:
Naming Aldehydes

- تمتلك بعض الالدهيدات البسيطة والمعروفة جيدا اسماءا شائعة ومعترف بها من قبل ال IUPAC

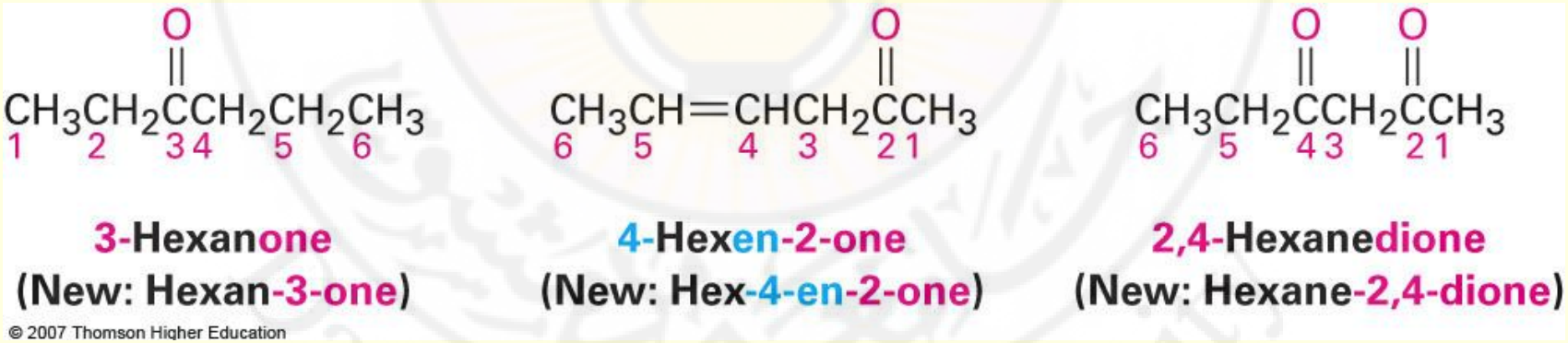
Table 19.1 | Common Names of Some Simple Aldehydes

Formula	Common name	Systematic name
HCHO	Formaldehyde	Methanal
CH_3CHO	Acetaldehyde	Ethanal
$H_2C{=}CHCHO$	Acrolein	Propenal
$CH_3CH{=}CHCHO$	Crotonaldehyde	2-Butenal
	Benzaldehyde	Benzenecarbaldehyde

© 2007 Thomson Higher Education

تسمية الكيتونات:
Naming Ketones

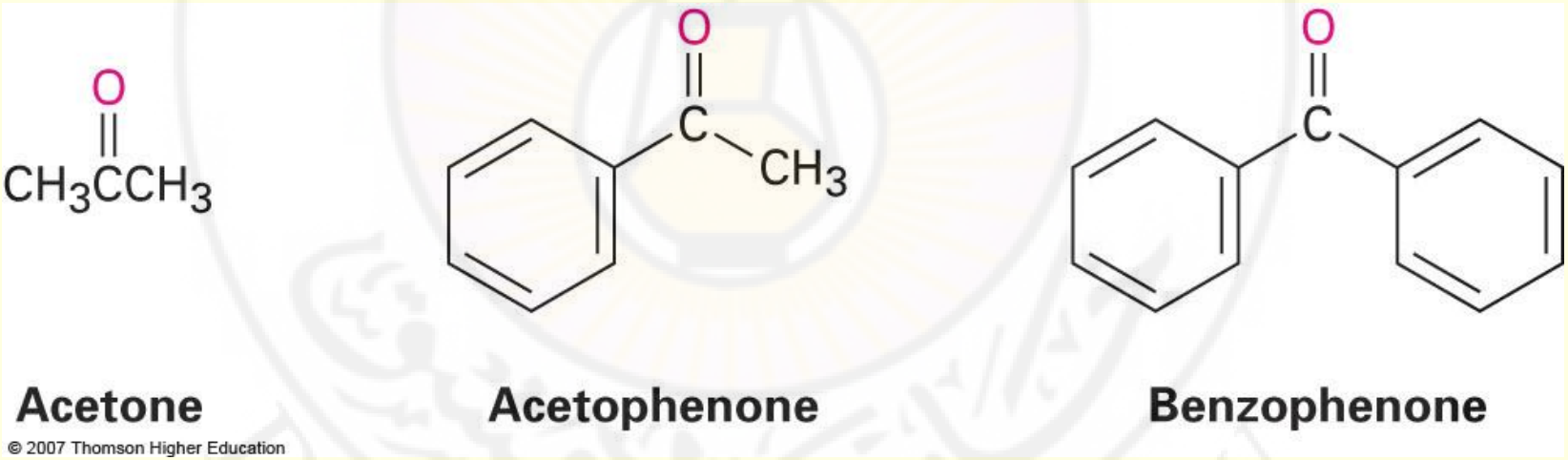
- تسمى الكيتونات باستبدال النهاية *e* لاسم الالكان الموافق بالنهاية *one* بحيث تكون السلسلة الرئيسة هي السلسلة الاطول والتي تحتوي على مجموعة الكيتون .
- يبدأ الترقيم من الطرف الأقرب الى مجموعة الكربونيل



© 2007 Thomson Higher Education

تسمية الكيتونات:
Naming Ketones

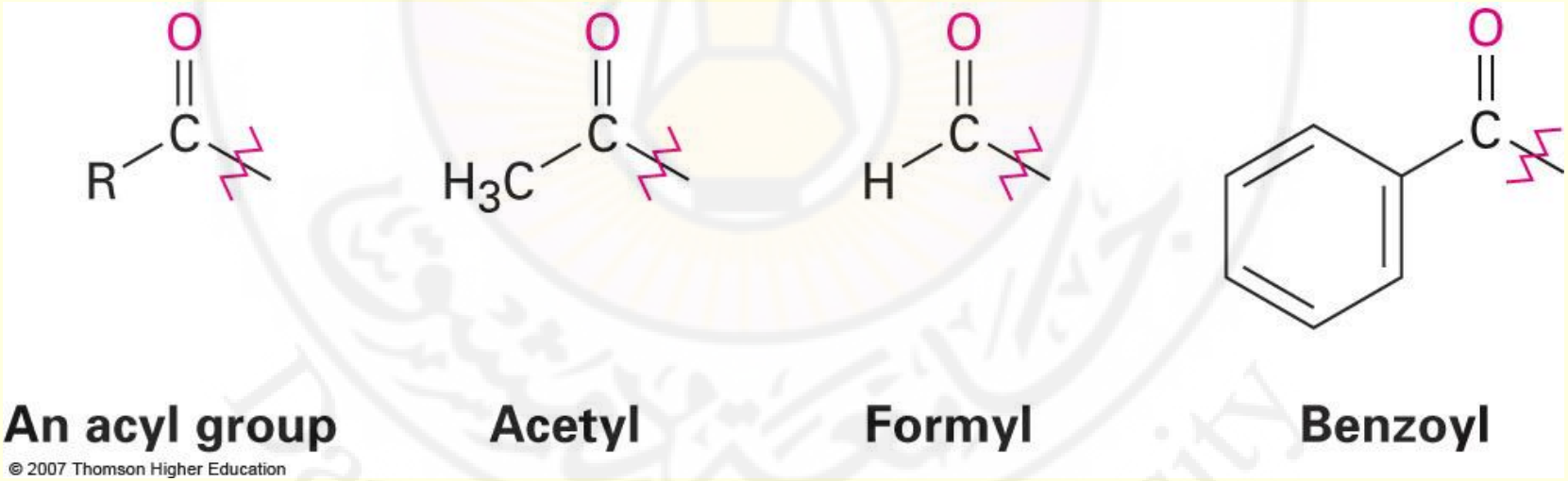
- تمتلك بعض الكيتونات اسماء شائعة ومعترف بها من قبل ال IUPAC



© 2007 Thomson Higher Education

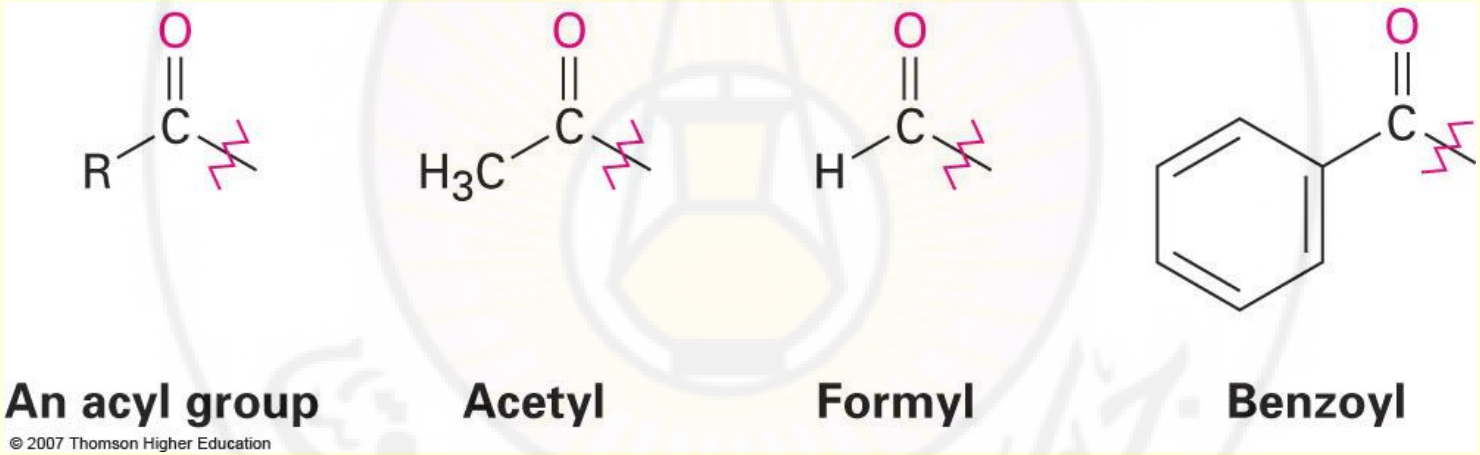
تسمية الكيتونات:
Naming Ketones

- عندما يكون من الضروري الاشارة الى R-C=O كمتبادل فإننا نستخدم اسم مجموعة *acyl group* مضافا اليه النهاية *-yl*

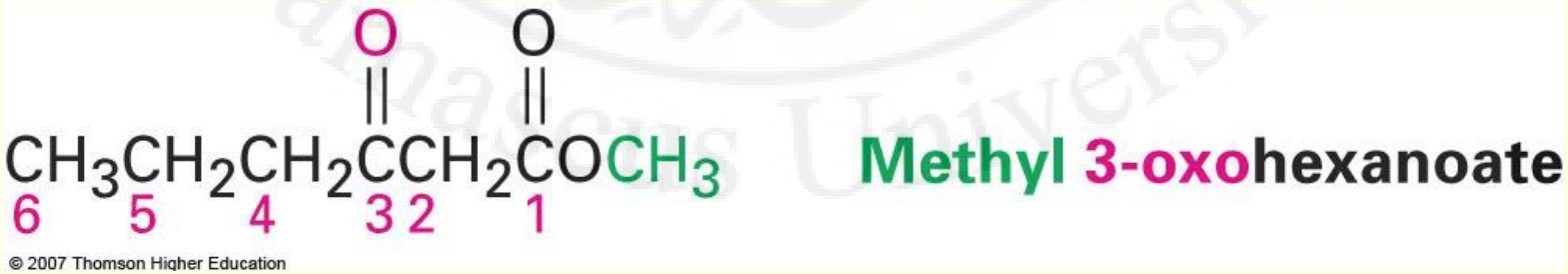


تسمية الكيتونات:
Naming Ketones

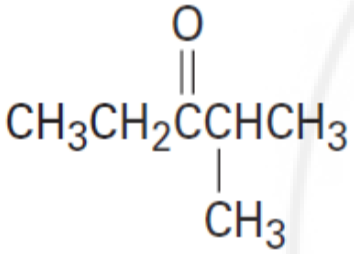
- عندما يكون من الضروري الاشارة الى R-C=O كمتبادل فإننا نستخدم اسم مجموعة *acyl group* مضافا اليه النهاية *-yl*

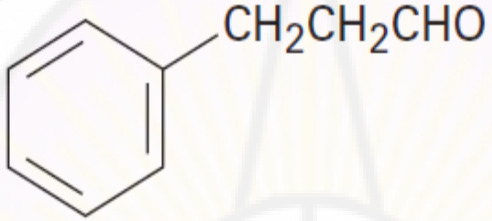


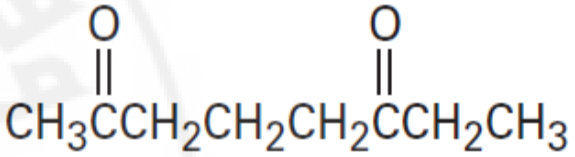
- في حال وجود مجموعة وظيفية اخرى واعتبار الاكسجين المرتبط برابط مضاعف كمتبادل فإننا نستخدم السابقة *oxo* كما في المثال التالي :

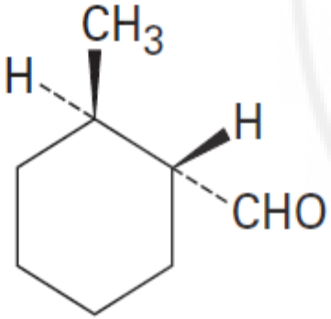


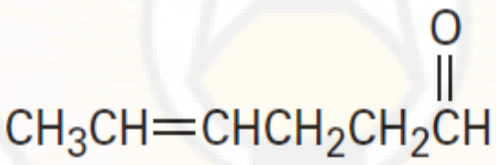
Name the following aldehydes and ketones:

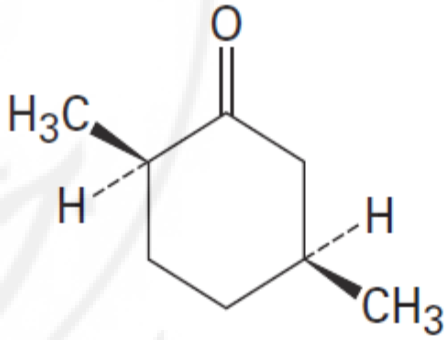
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

Draw structures corresponding to the following names:

(a) 3-Methylbutanal

(b) 4-Chloro-2-pentanone

(c) Phenylacetaldehyde

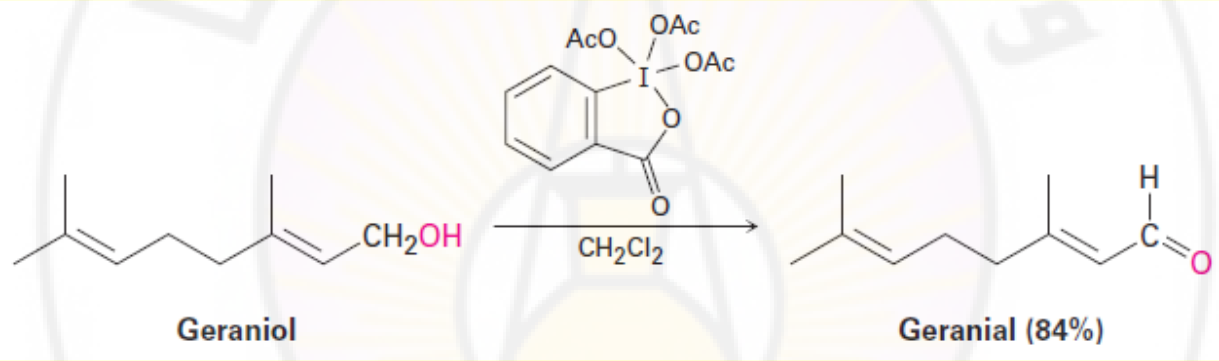
(d) *cis*-3-*tert*-Butylcyclohexanecarbaldehyde

(e) 3-Methyl-3-butenal

(f) 2-(1-Chloroethyl)-5-methylheptanal

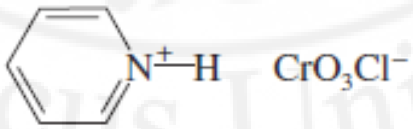
تحضير الألدهيدات:
Preparing Aldehydes

- احدى أهم الطرق لاصطناع الألدهيدات هي بأكسدة الأغوال الأولية





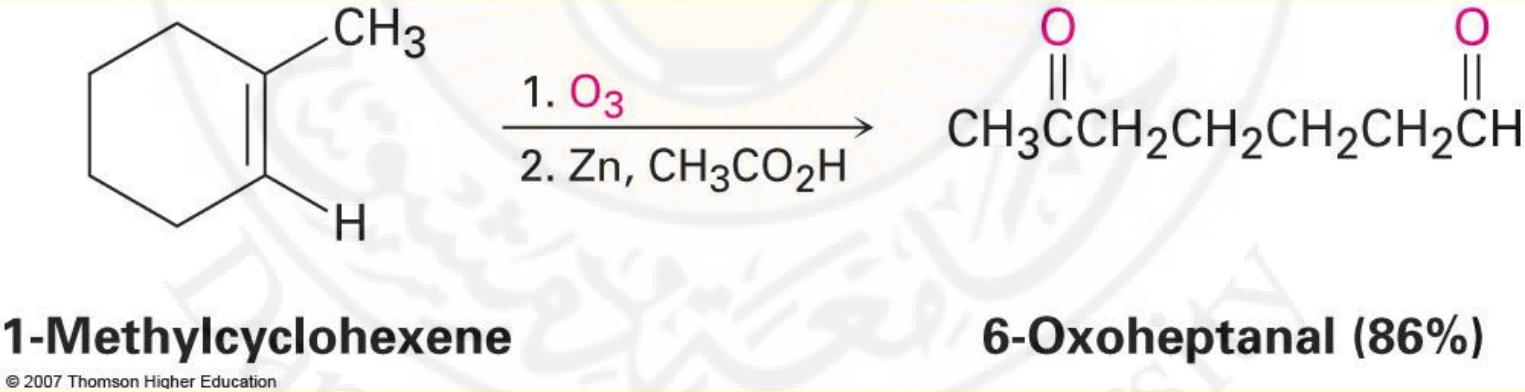
Pyridinium chlorochromate (PCC):



$CrO_3 \cdot$ pyridine $\cdot$ HCl
or $pyH^+ CrO_3Cl^-$

تحضير الألدهيدات:
Preparing Aldehydes

- يمكن ان تخضع الالكنات الحاوية على هيدروجين ڤينلي واحد على الاقل الى عملية شطر بواسطة الاكسدة وذلك عندما تعالج ب الاوزون O_3 معطية بذلك الالدهيدات.
- اذا تم التفاعل على الكن حلقي ينتج عن ذلك مركب ثنائي الكربونيل



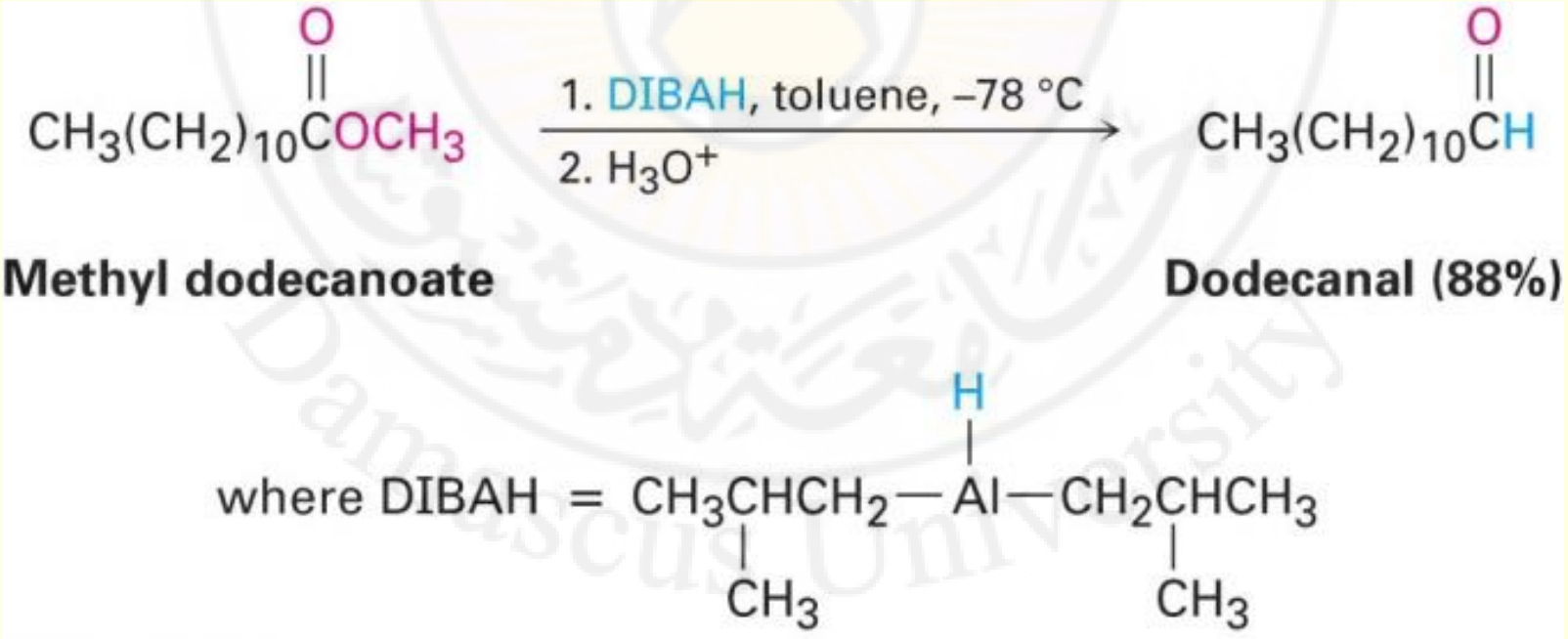
1-Methylcyclohexene

6-Oxoheptanal (86%)

© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الألدهيدات:
Preparing Aldehydes

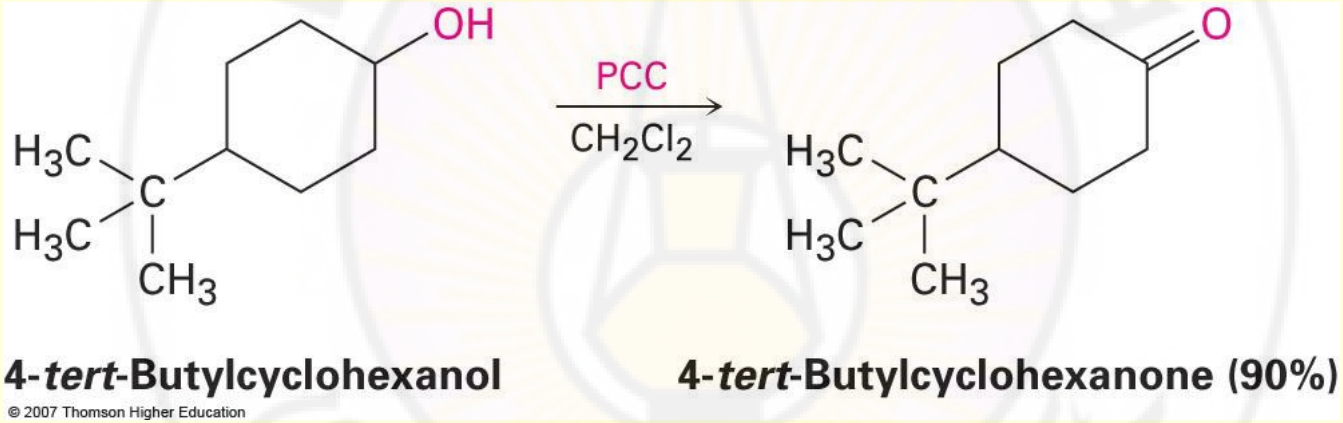
- ان الطريقة الثالثة لتحضير الالدهيدات تتمثل بان بعض مشتقات الحموض الكربوكسيلية يمكن ان يتم ارجاعها جزئيا لتعطي الدهيدات.
- فعلى سبيل المثال ان الارجاع الجزئي ل استر بواسطة Diisobutylaluminum Hydride (DIBAH, or DIBAL-H) يعد من اهم الطرق المخبرية لتحضير الالدهيدات



© 2007 Thomson Higher Education

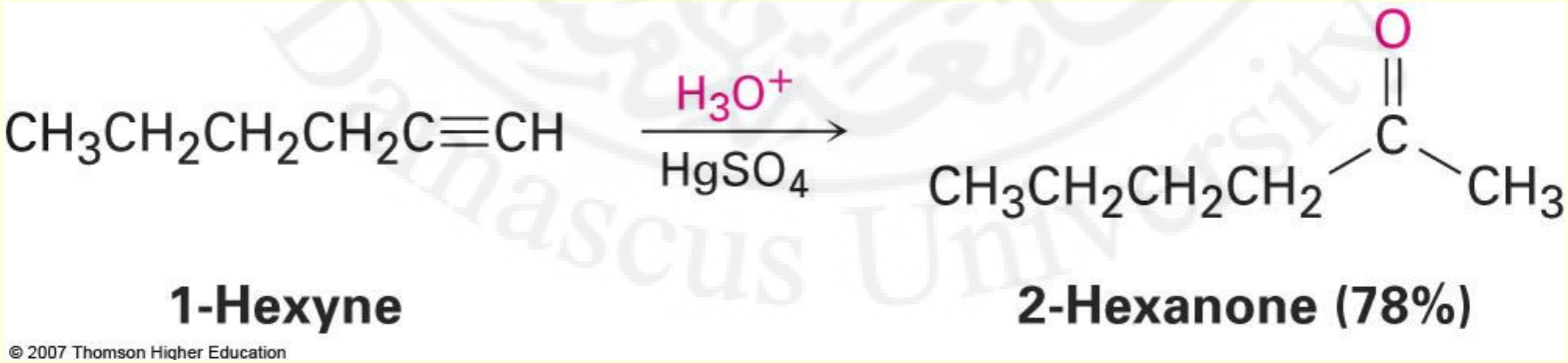
تحضير الكيتونات:
Preparing Ketones

- يمكن ان تتأكسد الاغوال الثانوية بعدد من المواد المؤكسدة لتعطي الكيتونات



© 2007 Thomson Higher Education

- يمكن تحضير الميتيل كيتون وذلك بإماهة الالكينات الطرفية

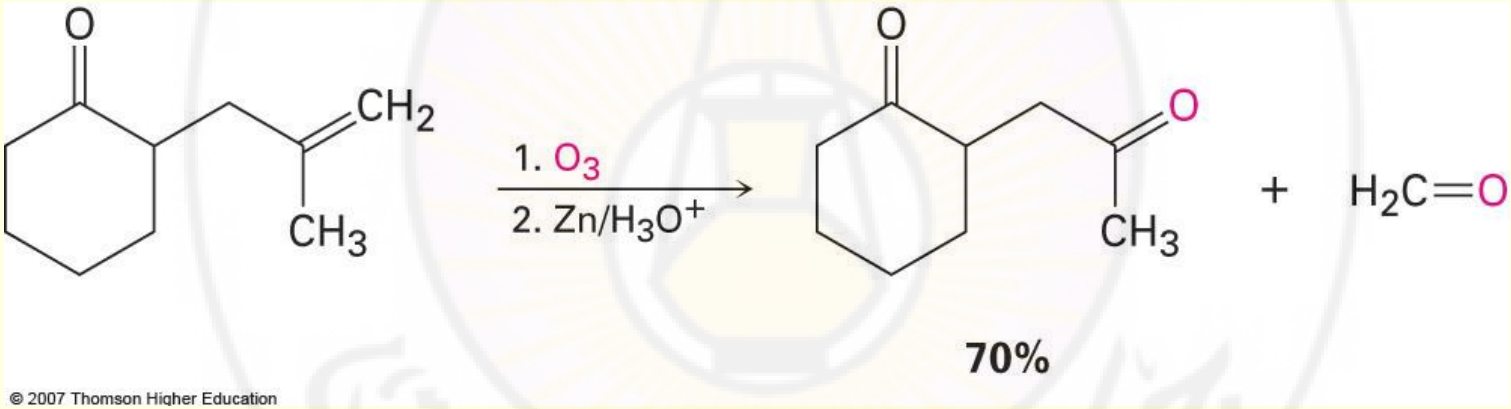


© 2007 Thomson Higher Education

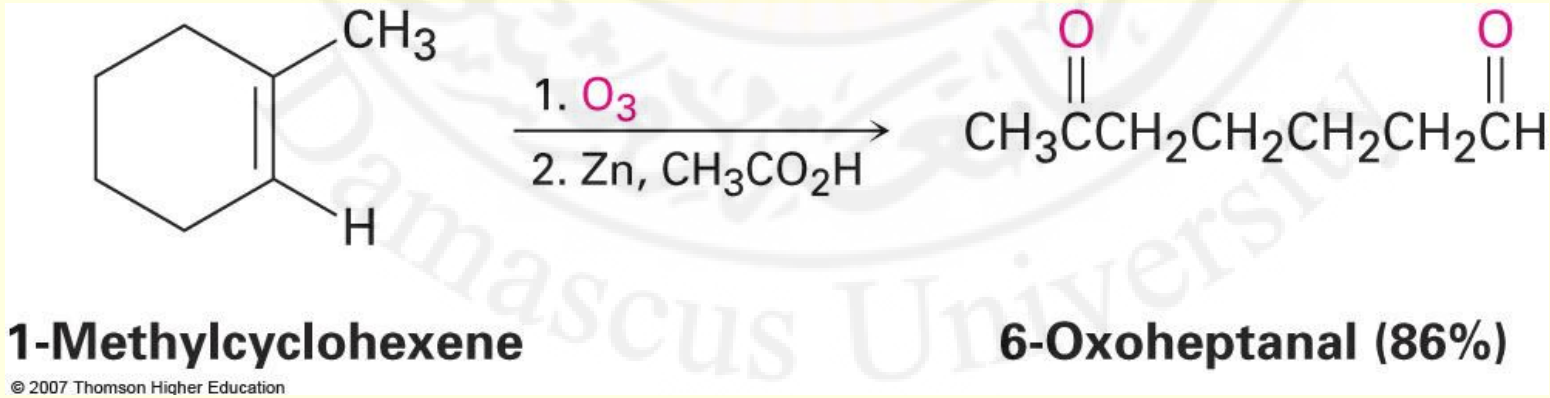
تحضير الكيتونات:

Preparing Ketones

- يمكن ان تخضع الالكنات الى عملية شطر تأكسدية ب الاوزون O_3 (*Ozonolysis*) معطية بذلك الكيتونات.



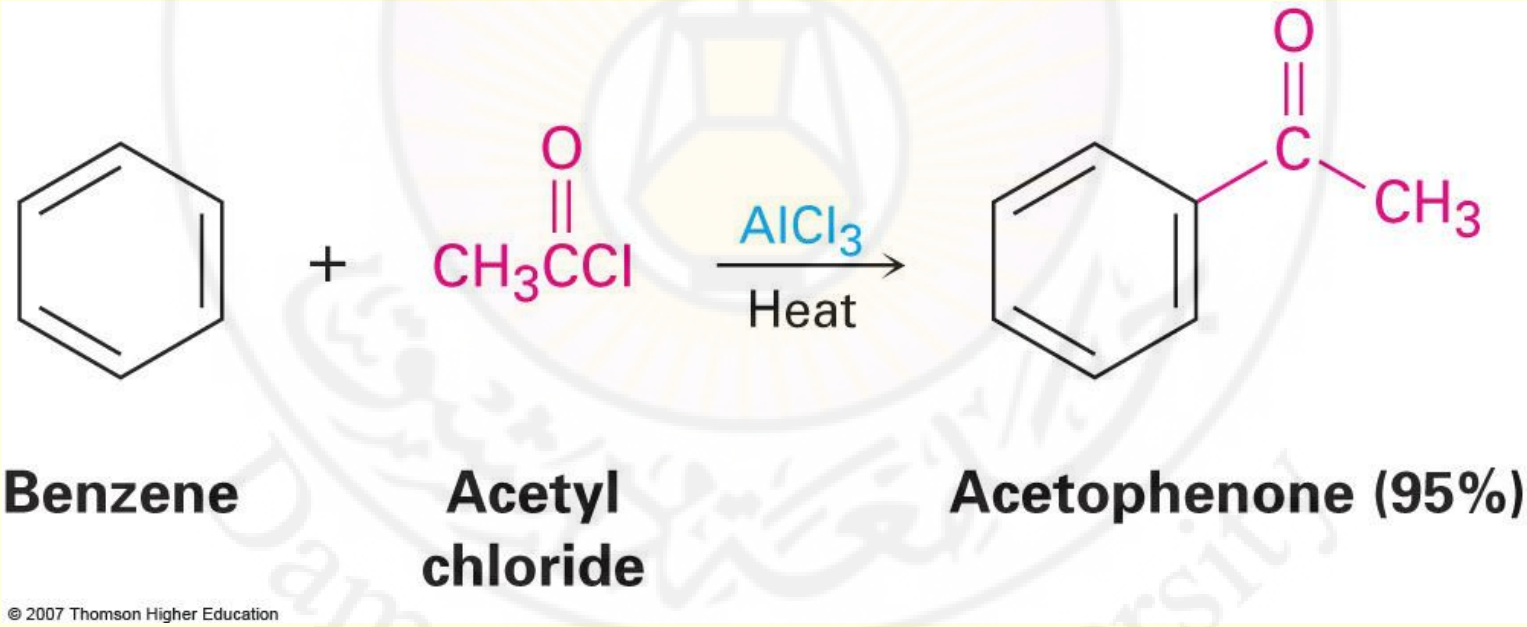
© 2007 Thomson Higher Education



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الكيتونات:
Preparing Ketones

- يمكن تحضير الكيتونات العطرية بواسطة تفاعل Friedel–Crafts acylation للحلقة العطرية مع كلوريد الحمض بوجود وسيط من $AlCl_3$

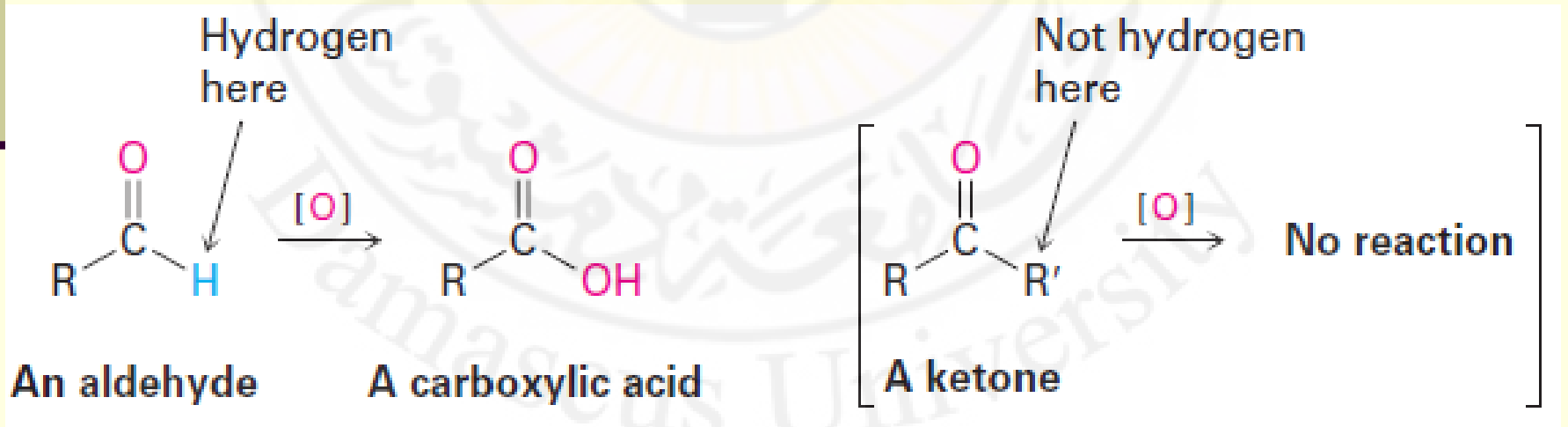


© 2007 Thomson Higher Education

أكسدة الألدهيدات والكيتونات:

Oxidation of Aldehydes and Ketones

- تتأكسد الالدهيدات بسهولة لتعطي حموضا كربوكسيلية في حين لا تعطي الكيتونات بشكل عام هذا التفاعل .
- يعود هذا الاختلاف الى التركيب. فالألدهيدات تملك هيدروجين مجموعة CHO الذي يمكن ان ينتزع خلال عملية الاكسدة بينما لا تملك الكيتونات مثل هذا الهيدروجين

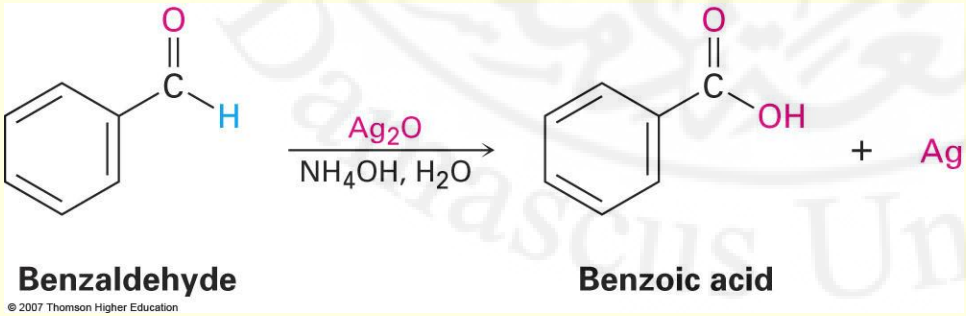


أكسدة الألدهيدات والكيتونات:

Oxidation of Aldehydes and Ketones

- يمكن للعديد من العوامل المؤكسدة بما فيها $KMnO_4$ و HNO_3 الساخن تحويل الالدهيدات الى حموض كربوكسيلية
- ولكن CrO_3 في محلول مائي حمضي هو الاختيار الاكثر استخداما حيث تحدث الاكسدة سريعا بدرجة حرارة الغرفة وتعطي بشكل عام مردود جيد

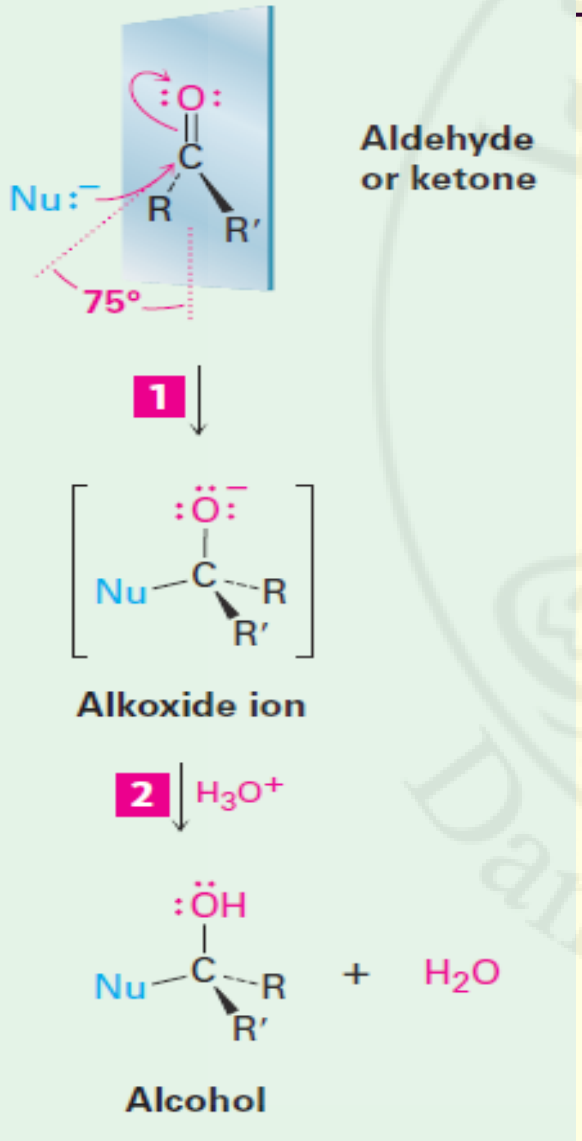




Tollens' reagent
A solution prepared by dissolving Ag_2O in aqueous ammonia; used for selective oxidation of an aldehyde to a carboxylic acid.

تفاعلات الأضافة المحبة للنواة على الألدهيدات والكيتونات:

Nucleophilic Addition Reaction of Aldehydes and Ketones



❖ ان التفاعل الاكثر شيوعا للالدهيدات والكيتونات هو تفاعل الاضافة المحب للنواة

Nucleophilic Addition Reaction

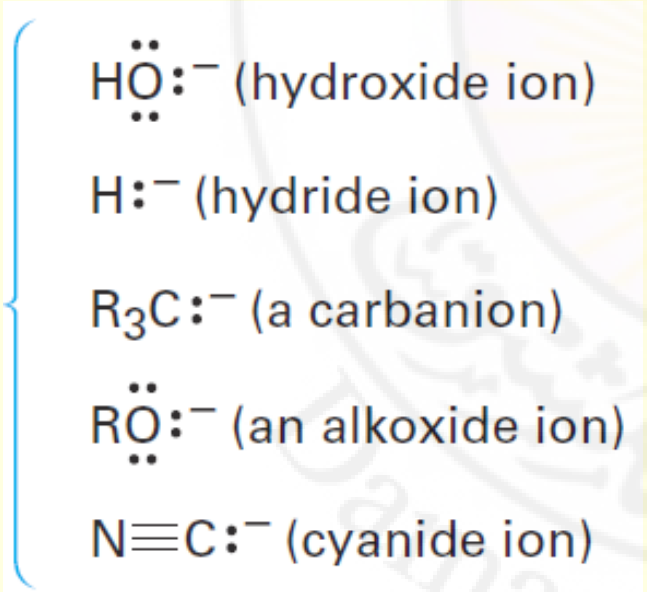
1 An electron pair from the nucleophile adds to the electrophilic carbon of the carbonyl group, pushing an electron pair from the C=O bond onto oxygen and giving an alkoxide ion intermediate. The carbonyl carbon rehybridizes from sp^2 to sp^3.

2 Protonation of the alkoxide anion intermediate gives the neutral alcohol addition product.

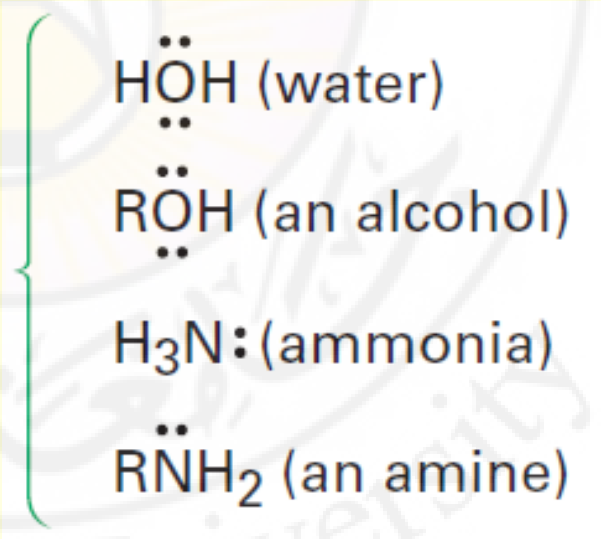
تفاعلات الأضافة المحبة للنواة على الألدهيدات والكيتونات:

Nucleophilic Addition Reaction of Aldehydes and Ketones

- يمكن للنكليوفيلات ان تكون اما سلبية الشحنة (Nu^- :) او معتدلة الشحنة (Nu:)
- فإذا ما كان النكليوفيل معتدل الشحنة فانه على اية حال يحمل ذرة هيدروجين والتي يمكن ان تعاني لاحقا من عملية حذف



Some negatively charged nucleophiles



Some neutral nucleophiles

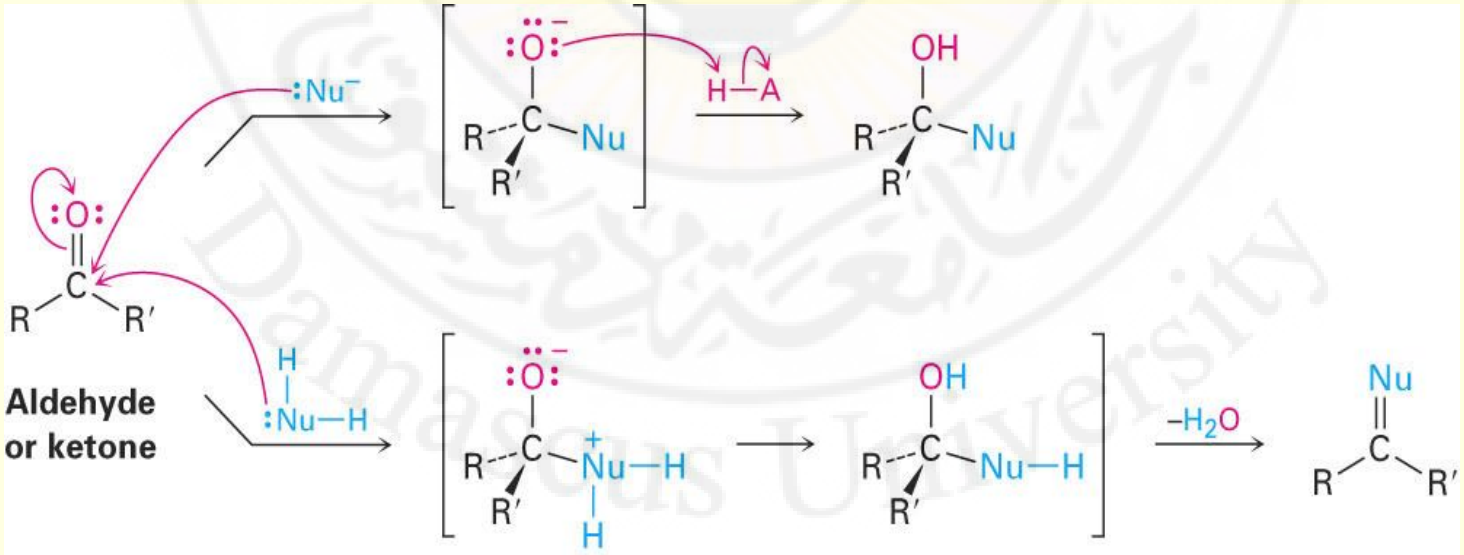
تفاعلات الأضافة المحبة للنواة على الألدهيدات والكيتونات:

Nucleophilic Addition Reaction of Aldehydes and Ketones

- يمكن لتفاعلات الاضافة على الالدهيدات او الكيتونات ان تتم حسب طريقتين:

I. ففي الطريقة الاولى يعاني المركب الوسيطي رباعي الوجوه من عملية برتنة بواسطة الماء او حمض ليعطي غول كمنتج نهائي.

II. اما في الطريقة الثانية فان ذرة اكسجين الكربونيل تعاني من عملية برتنة أولا ومن ثم من عملية حذف لاحقة ك HO^- او ك H_2O لتعطي منتجا يحتوي الرابط Nu=C

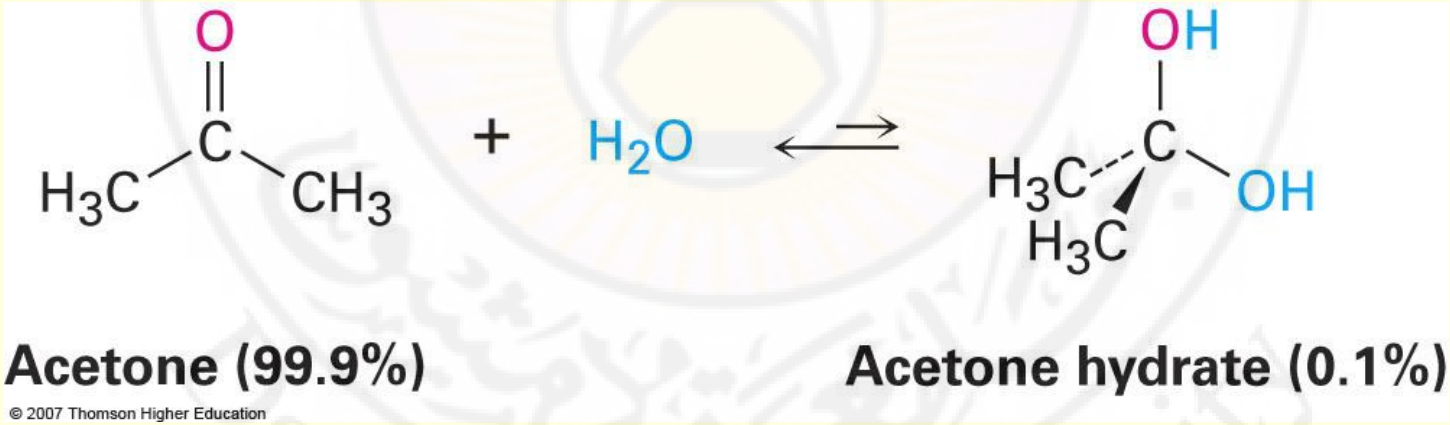


© 2007 Thomson Higher Education

تفاعلات الأضافة المحبة للنواة للماء : الأماهة

Nucleophilic Addition Reaction of water (Hydration)

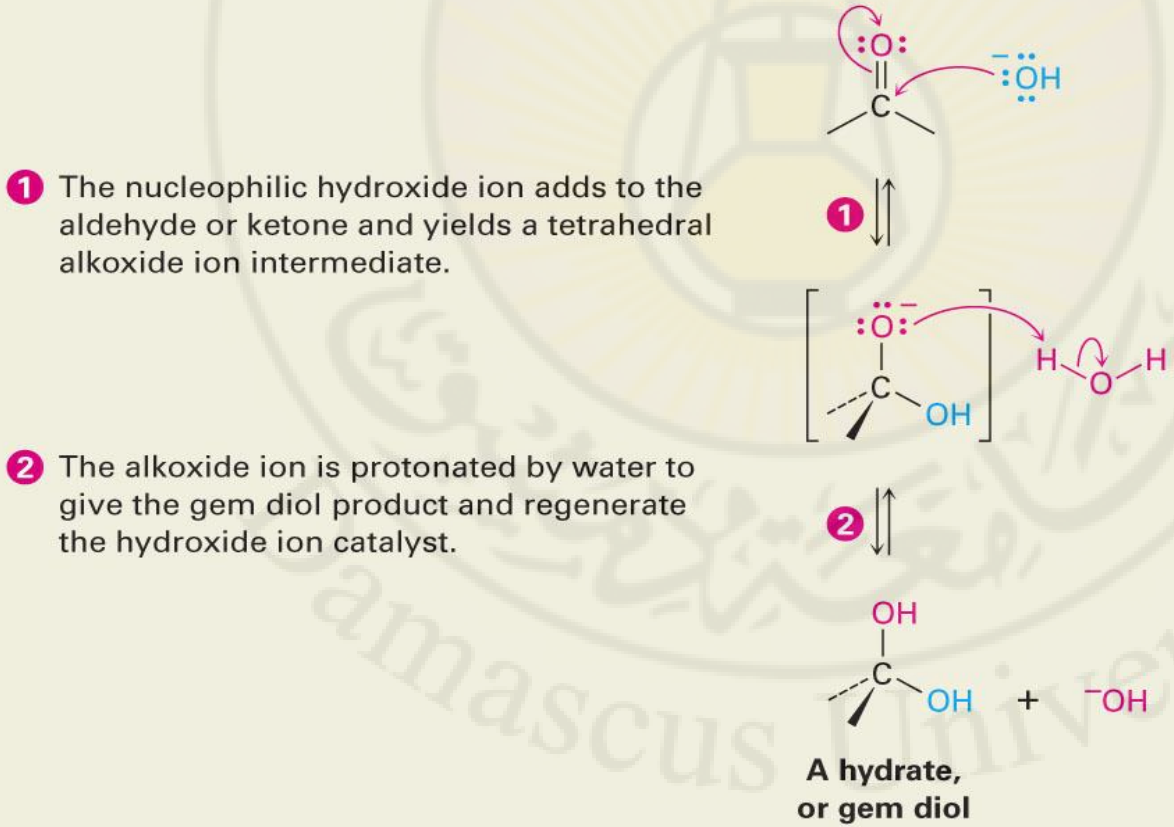
- تتفاعل الالدهيدات والكيتونات مع الماء لتعطي *1,1-diols* أو *geminal (gem) diols*
- ان تفاعل *hydration reaction* هو تفاعل عكوس حيث يمكن ل *gem diols* ان يعاني عملية حذف للماء ليعطي من جديد الدهيدا أو كيتونا.



تفاعلات الأضافة المحبة للنواة للماء : الأماهة
Nucleophilic Addition Reaction of water (Hydration)

- ان تفاعل الاضافة المحب للنواة للماء على الالدهيد او الكيتون هو تفاعل بطيء في الشروط المعتدلة لكن من الممكن تحفيز التفاعل بواسطة حمض او أساس.

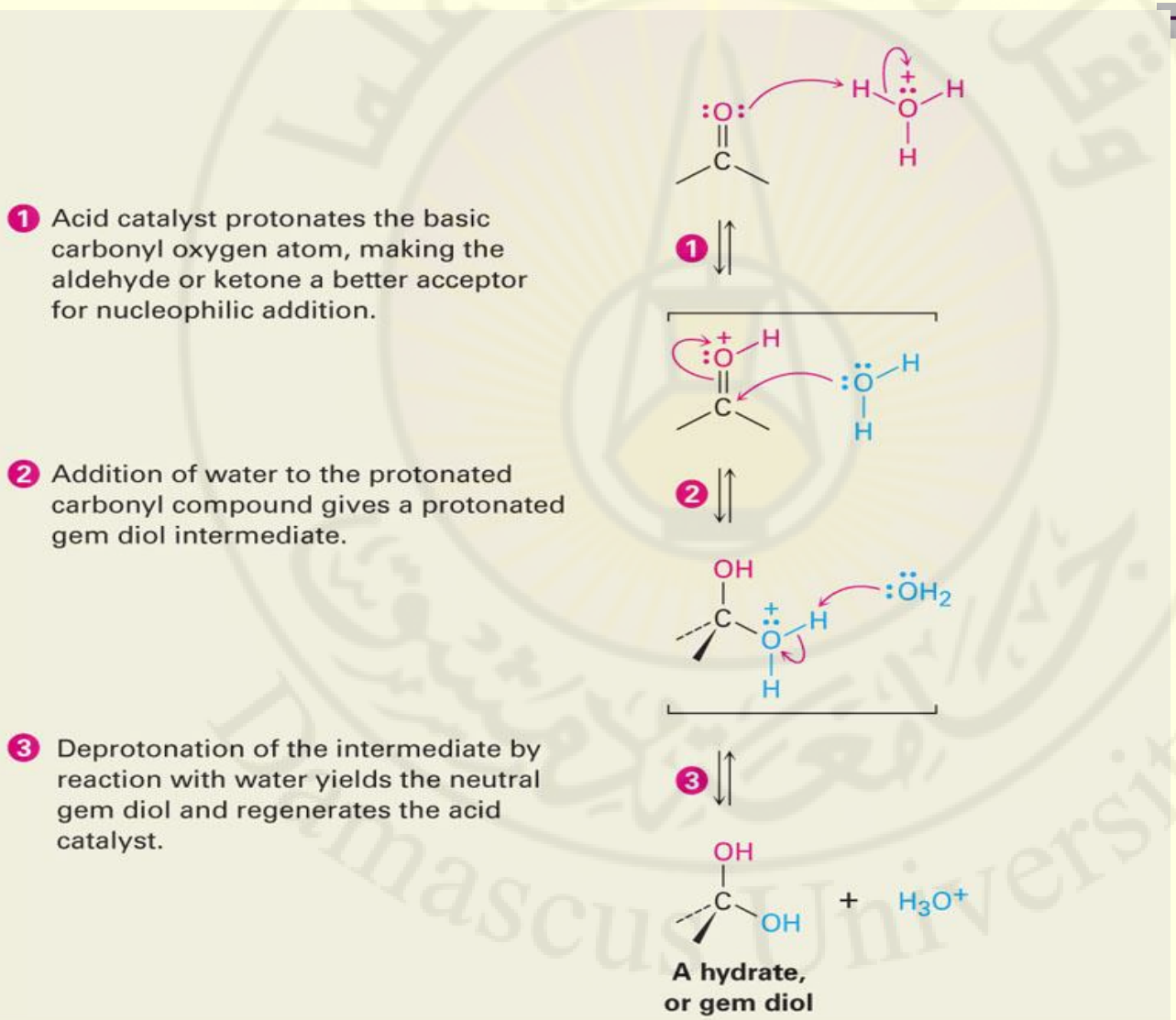
- تحفيز التفاعل بواسطة أساس



© 2007 Thomson Higher Education

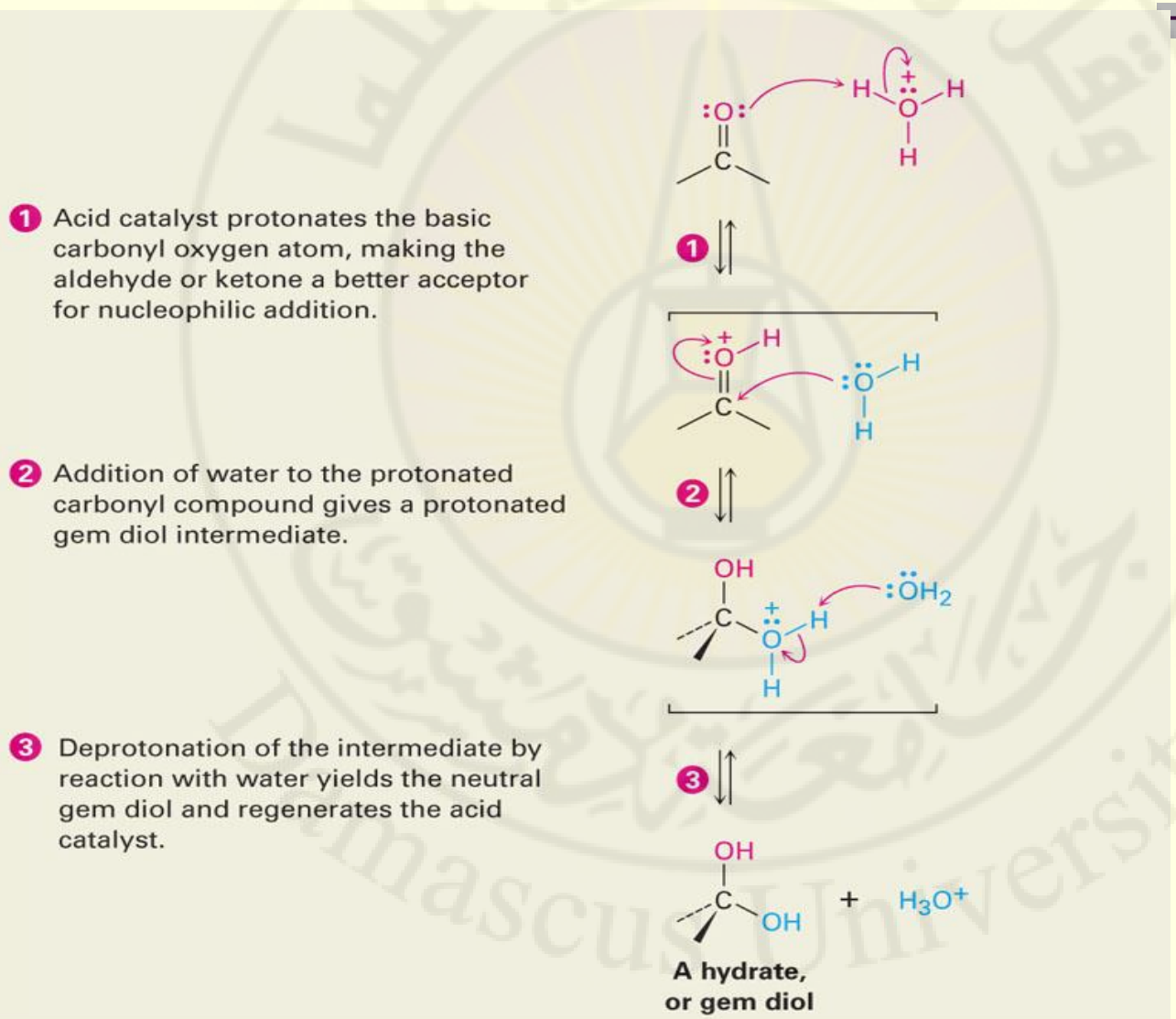
تفاعلات الأضافة المحبة للنواة للماء : الأماهة
Nucleophilic Addition Reaction of water (Hydration)

❖ تحفيز التفاعل بواسطة حمض



تفاعل الأضافة المحب للنواة للماء : الأماهة
Nucleophilic Addition Reaction of water (Hydration)

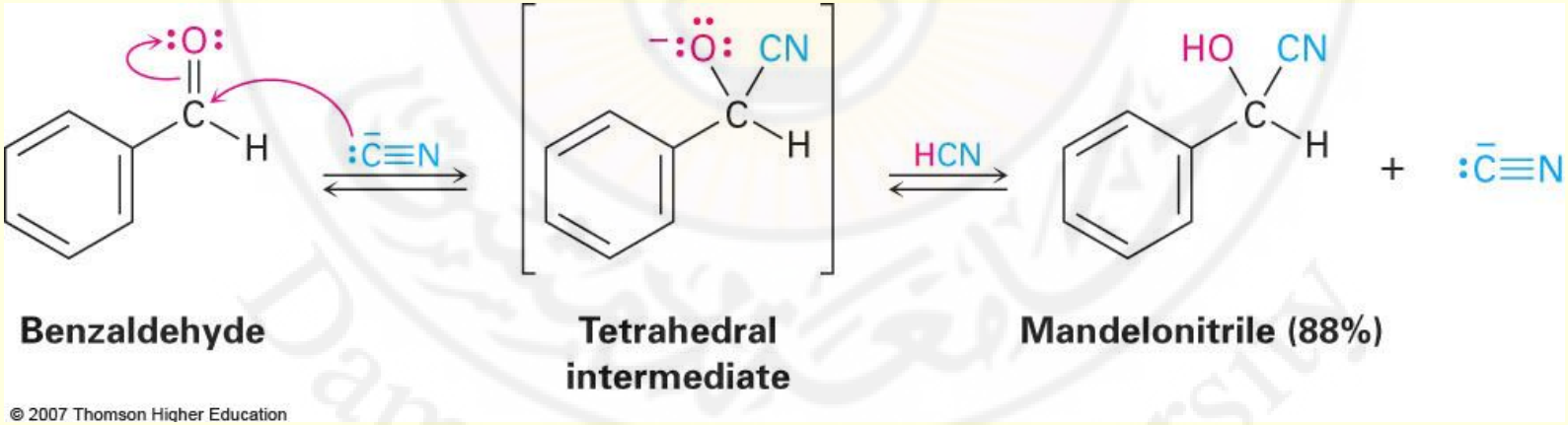
❖ تحفيز التفاعل بواسطة حمض



© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ HCN
Nucleophilic Addition of HCN: Cyanohydrin Formation

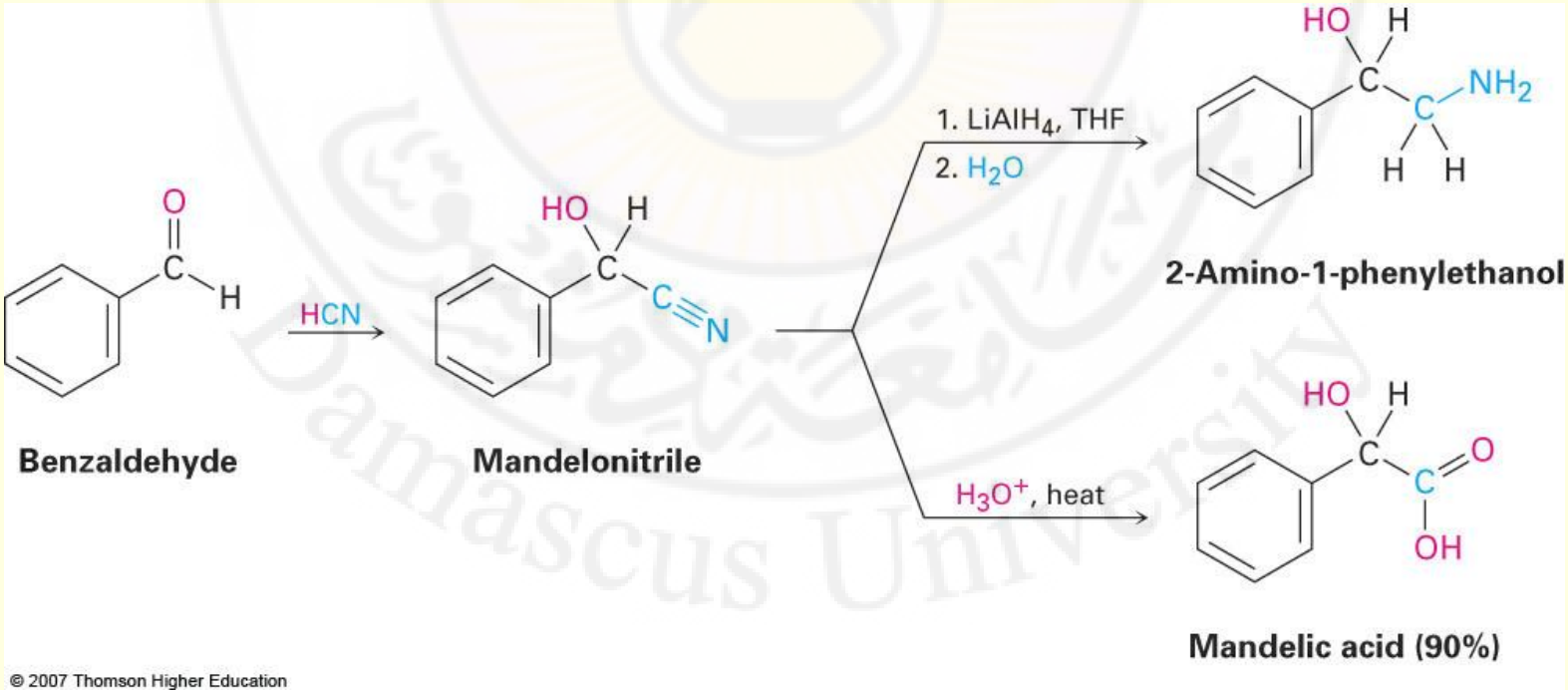
- تخضع الالدهيدات و الكيتونات غير المزدحمة فراغيا لتفاعل اضافة محب للنواة بتفاعلها مع HCN لتعطي Cyanohydrin
- يجري التفاعل ببطء عندما يستخدم HCN النقي ولكنه يحدث بسرعة عندما تضاف كمية صغيرة من الاساس لتوليد شوارد السيانيد CN^- المحبة للنواة أو بشكل بديل يمكن اضافة كمية قليلة من KCN لـ HCN لتحفيز التفاعل



© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ HCN
Nucleophilic Addition of HCN: Cyanohydrin Formation

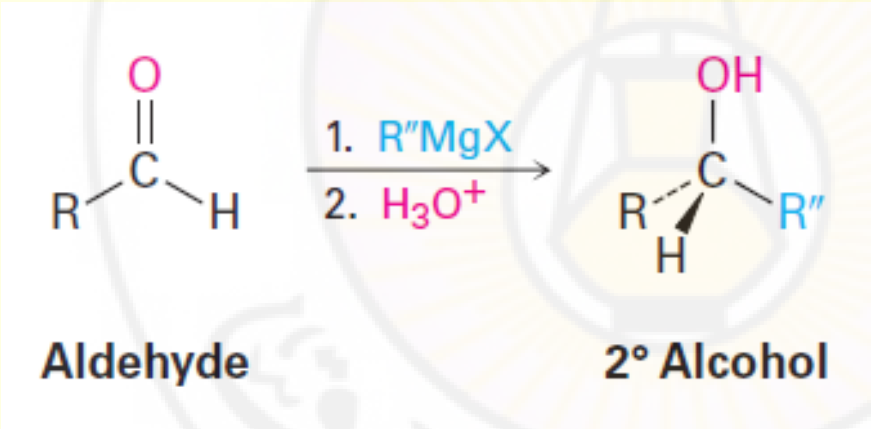
- ان تفاعل تشكل السيانهيدرين Cyanohydrin هو تفاعل مفيد في التفاعلات الكيميائية وذلك لان كيمياء النتريلات واسعة.
- فعلى سبيل المثال يمكن ارجاع النتريل R-C≡N بواسطة ليعطي امين اولي
- كما يمكن ان يخضع النتريل R-C≡N لعملية حلمهة بواسطة محلول حمضي ساخن ليعطي حمضا كربوكسيليا

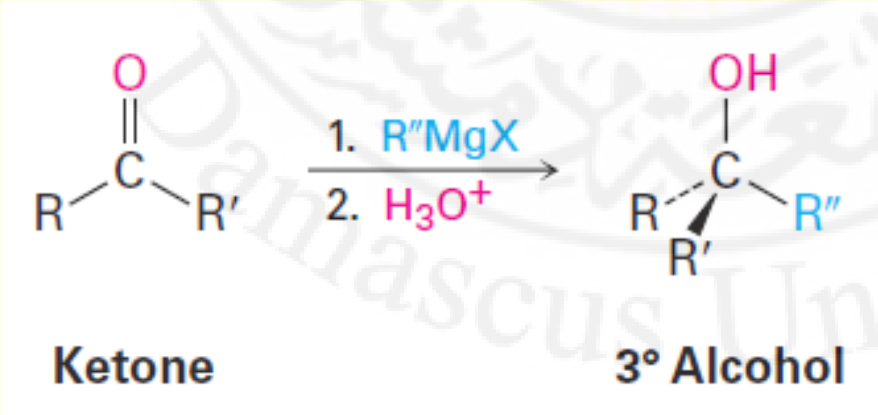


© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ كواشف غرينيار RMgX
Nucleophilic Addition of Grignard Reagents

- ان معالجة الالدهيد او الكيتون بكاشف غرينيار RMgX يعطي غولا بواسطة تفاعل اضافة محب للنواة لشاردة الكاربانيون carbanion (شاردة الكربون السالبة).



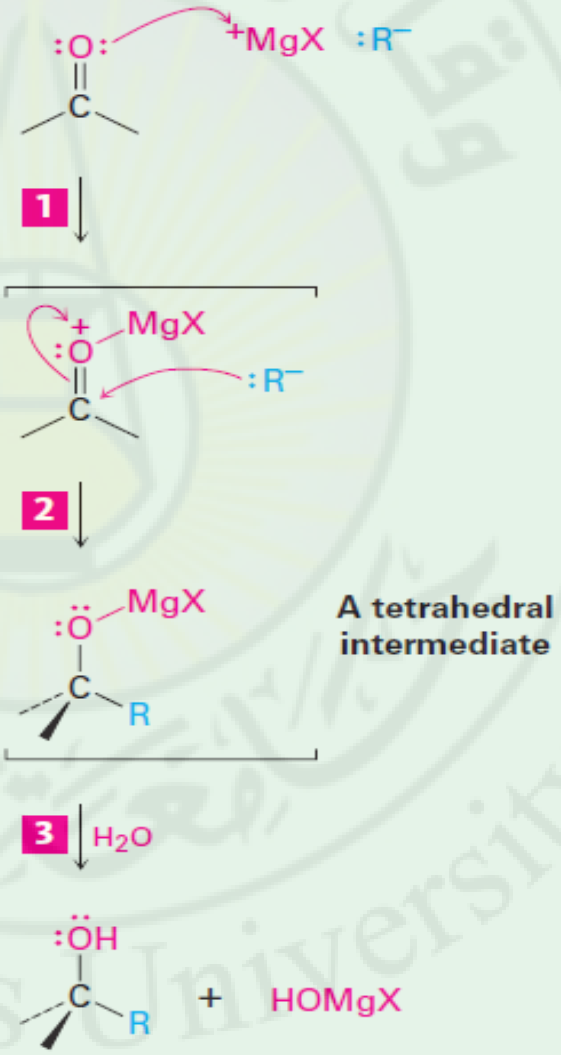


تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ كواشف غرينيار RMgX
Nucleophilic Addition of Grignard Reagents

1 The Lewis acid Mg^{2+} first forms an acid–base complex with the basic oxygen atom of the aldehyde or ketone, thereby making the carbonyl group a better acceptor.

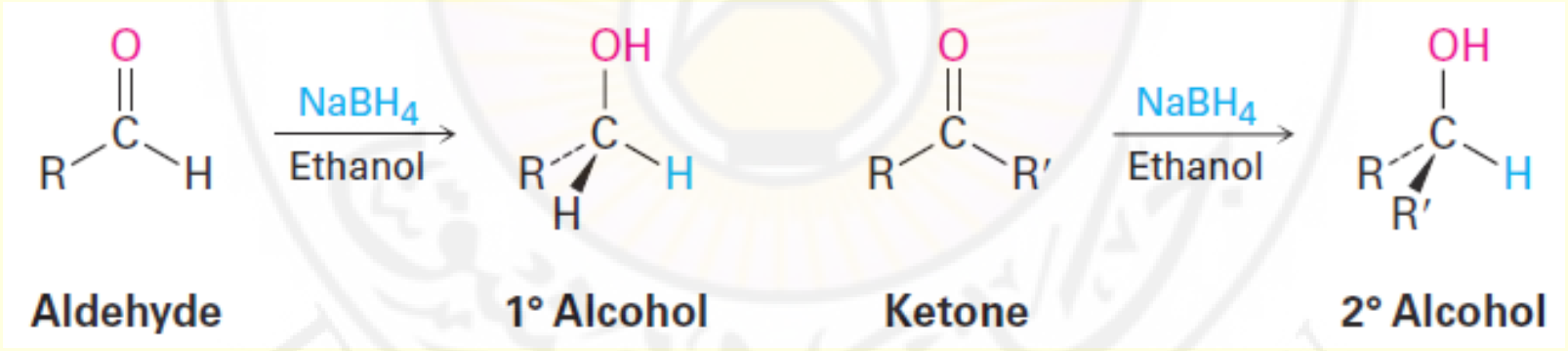
2 Nucleophilic addition of an alkyl group $:R^-$ to the aldehyde or ketone produces a tetrahedral magnesium alkoxide intermediate . . .

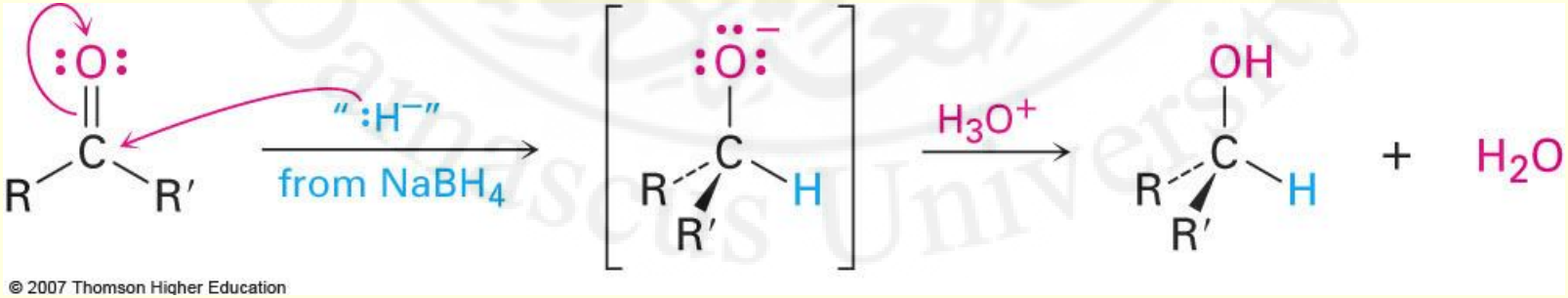
3 . . . which undergoes hydrolysis when water is added in a separate step. The final product is a neutral alcohol.



تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ كواشف الهيدريد
Nucleophilic Addition of Hydride Reagents

- ان معالجة الالدهيدات او الكيتونات بالكواشف المرجعة (كواشف الهيدريد) $LiAlH_4$ و $NaBH_4$ يعطي أغوال
- حيث تعطي الألدهيدات مع Hydride Reagents اغوال اولية
- بينما تعطي الكيتونات اغوال ثانوية

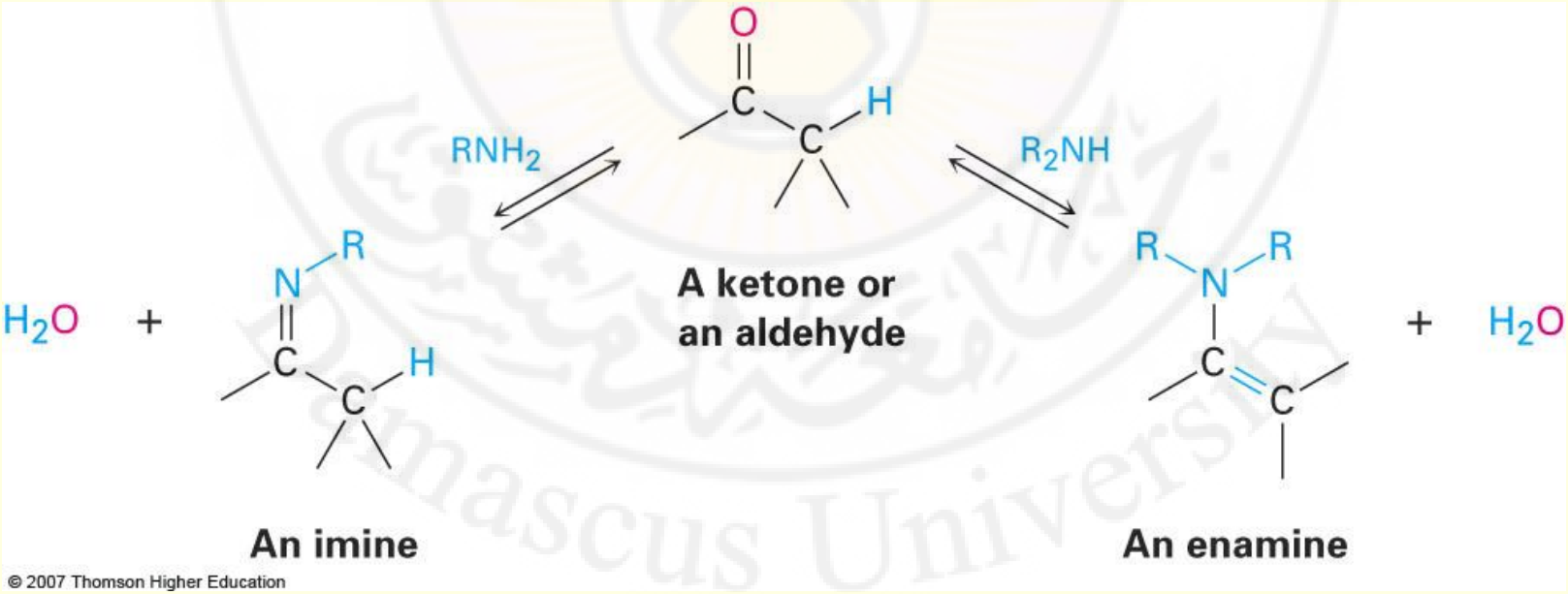




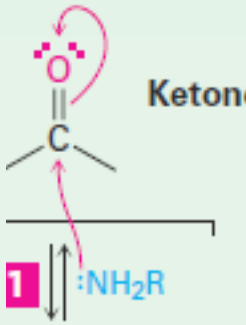
© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الأضافة المحب للنواة للأمينات
Nucleophilic Addition of Amines

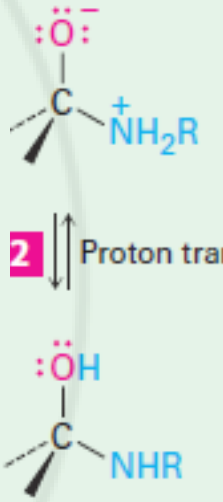
- يعطي تفاعل اضافة الامينات الاولية RNH_2 على الالدهيدات او الكيتونات لتعطي ايمينات $R_2C{=}NR$ Imines
- بينما تنضاف الامينات الثانوية R_2NH وبشكل مشابه لكن لتعطي ايمينات (*ene* + *amine* = unsaturated amine) Enamines $R_2N{-}CR{=}CR_2$



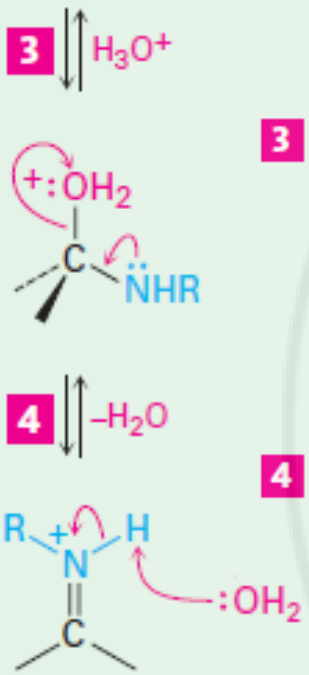
© 2007 Thomson Higher Education



1 Nucleophilic attack on the ketone or aldehyde by the lone-pair electrons of an amine leads to a dipolar tetrahedral intermediate.

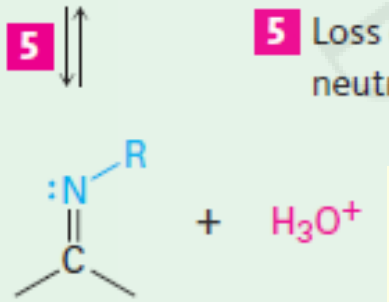


2 A proton is then transferred from nitrogen to oxygen, yielding a neutral carbinolamine.



3 Acid catalyst protonates the hy oxygen.

4 The nitrogen lone-pair electrons expel water, giving an iminium ion.



5 Loss of H^+ from nitrogen then gives the neutral imine product.

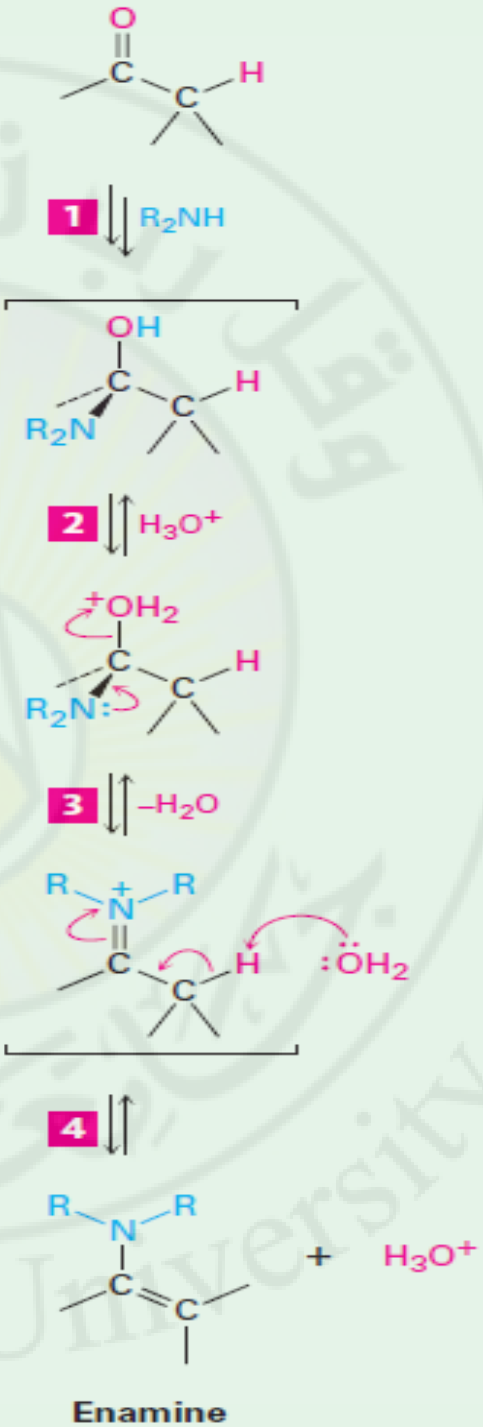
Mechanism of enamine formation

1 Nucleophilic addition of a secondary amine to the ketone or aldehyde, followed by proton transfer from nitrogen to oxygen, yields an intermediate carbinolamine in the normal way.

2 Protonation of the hydroxyl by acid catalyst converts it into a better leaving group.

3 Elimination of water by the lone-pair electrons on nitrogen then yields an intermediate iminium ion.

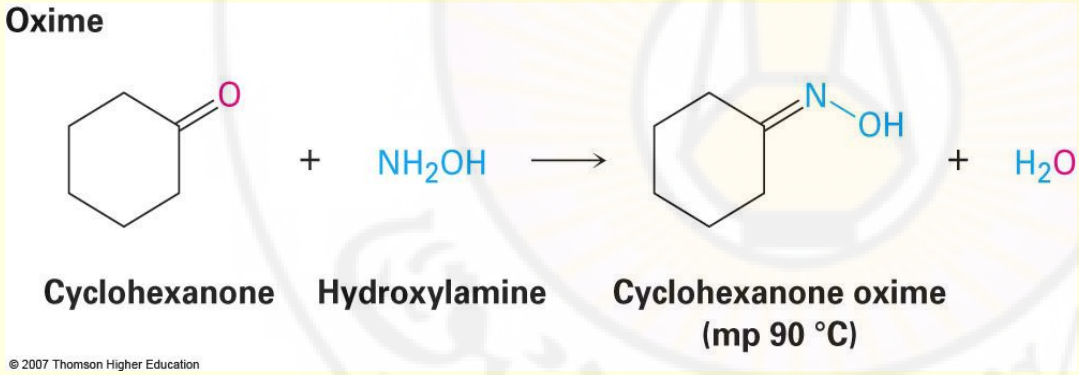
4 Loss of a proton from the alpha carbon atom yields the enamine product and regenerates the acid catalyst.

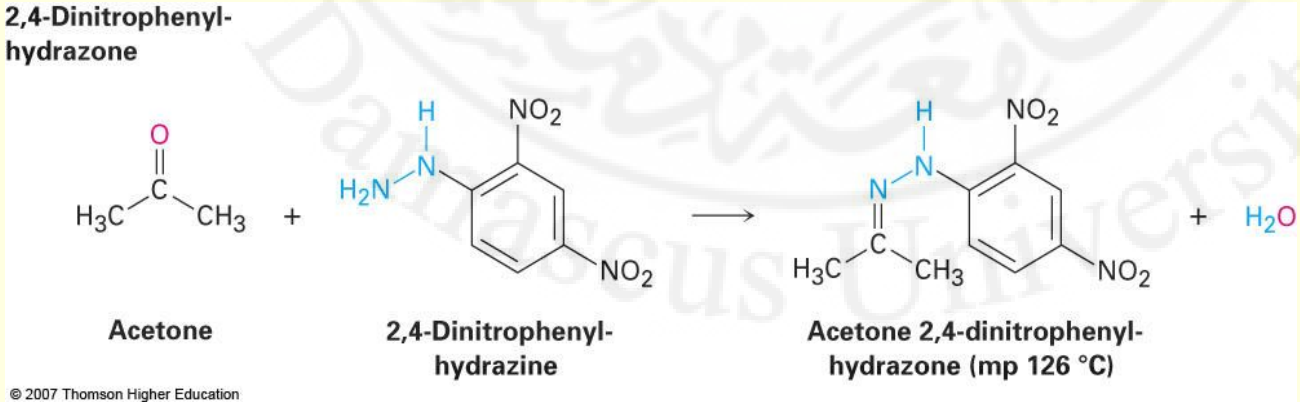


Enamine

مشتقات الأيمينات
Imine Derivatives

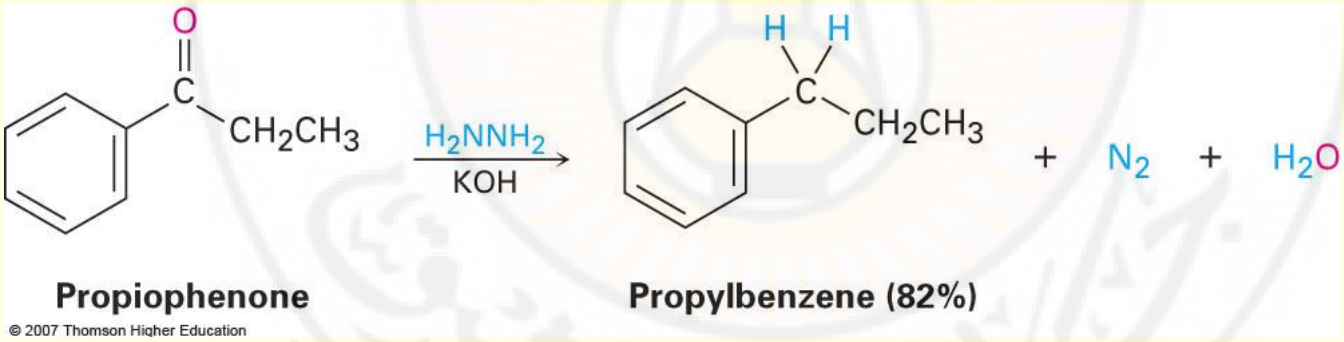
- ان تفاعل تشكيل الايمين مع كواشف معينة مثل 2,4-dinitrophenylhydrazine و Hydroxylamine مفيدا وذلك لان المركبات الناتجة هي مركبات متبلورة يسهل التعامل معها حيث تحضر مثل هذه المشتقات من حين لاخر بهدف التنقية أو تحديد ذاتية الكيتونات والالدهيدات السائلة.





تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ للهيدرازين
Nucleophilic Addition of Hydrazines

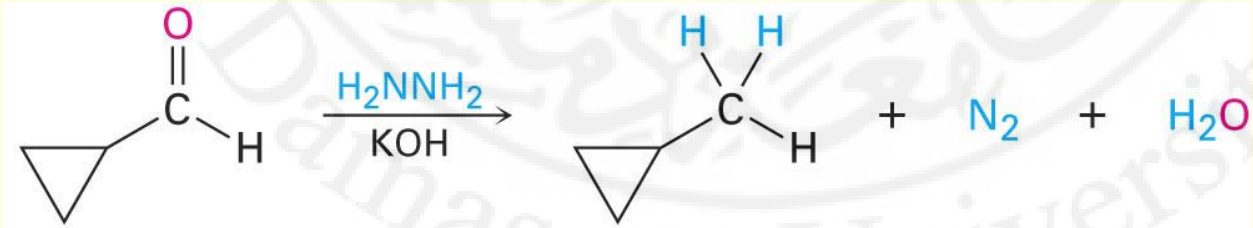
- الشكل المفيد لتفاعل تشكيل الايمين هو تفاعل الالدهيد او الكيتون ب الهيدرازين H_2NNH_2 بوجود KOH
- يدعى هذا التفاعل ب تفاعل Wolff–Kishner reaction وهو طريقة ناجعة وعامة لتحويل الالدهيدات او الكيتونات الى الكان Alkane



Propiophenone

Propylbenzene (82%)

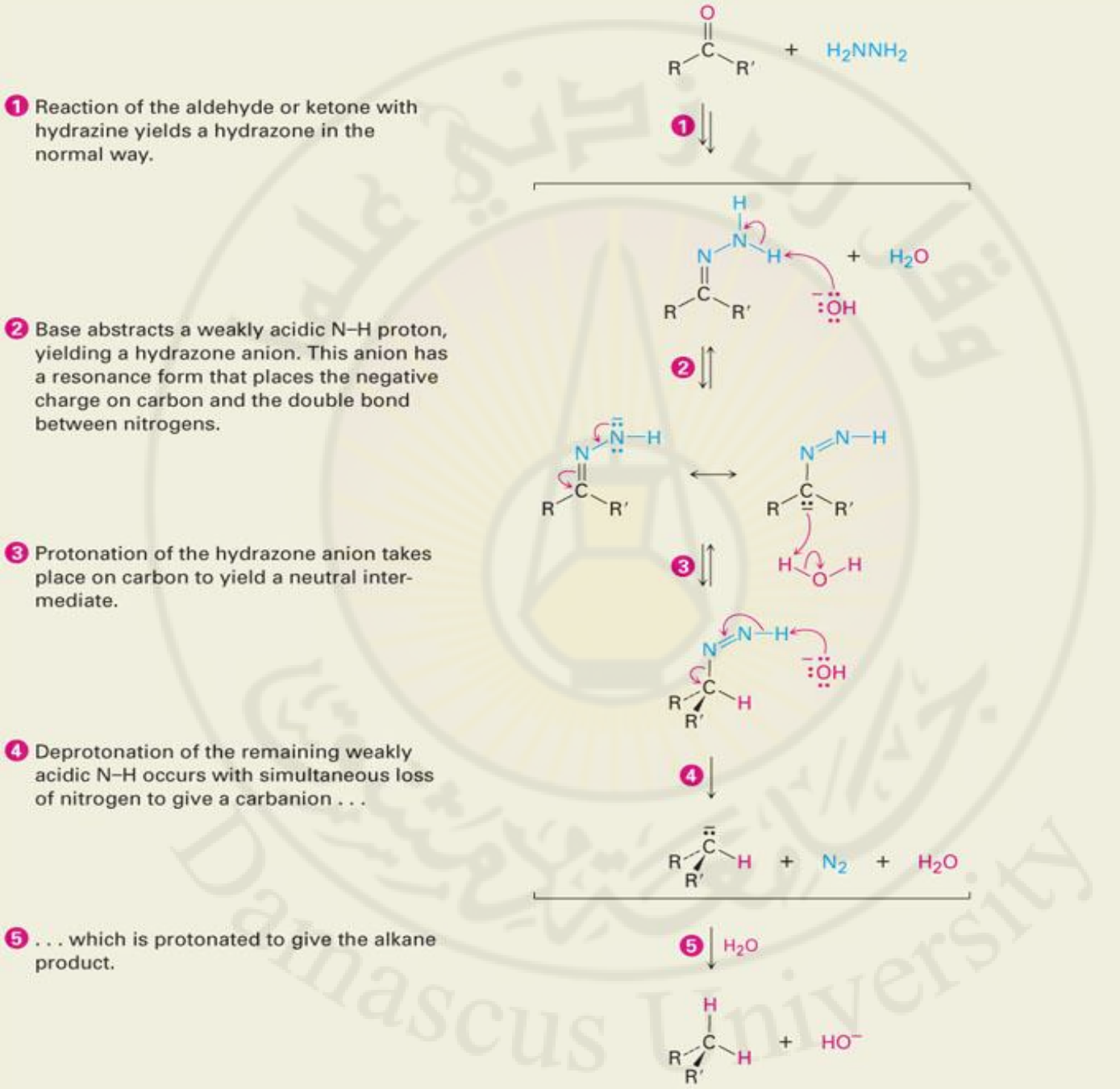
© 2007 Thomson Higher Education



Cyclopropane-carbaldehyde

Methylcyclo-propane (72%)

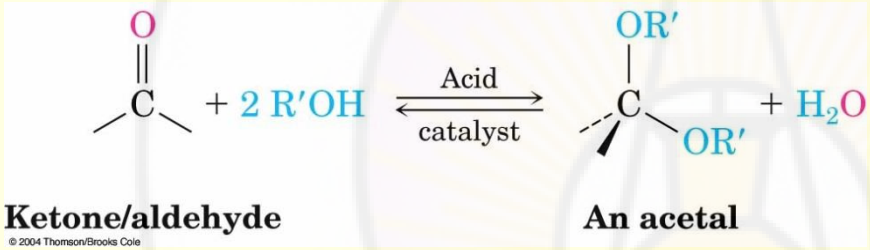
© 2007 Thomson Higher Education

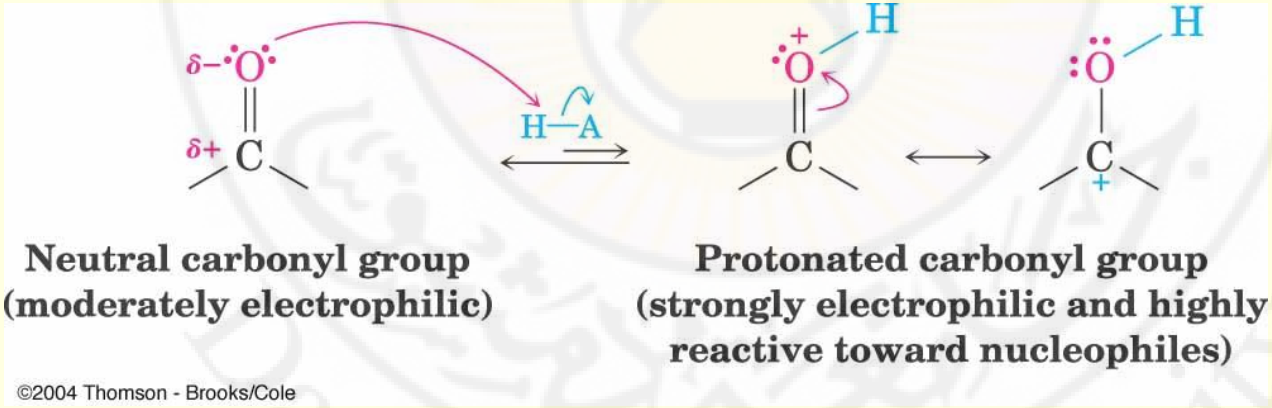


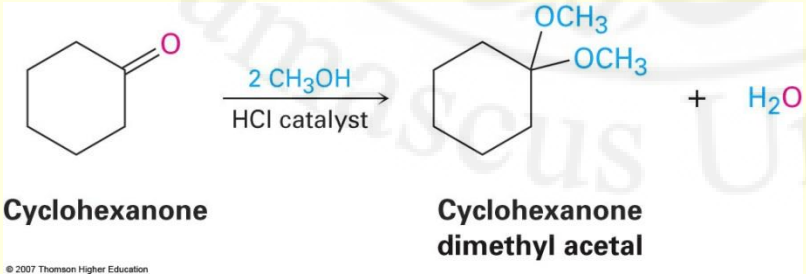
© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ الأغوال: تشكيل الأسيتال
Nucleophilic Addition of Alcohols (Acetal Formation)

- تتفاعل الالدهيدات والكيتونات بشكل عكوس مع 2 مكافىء من الكحول بوجود وسيط (حفاز) حمضي لتعطي الاسيتال

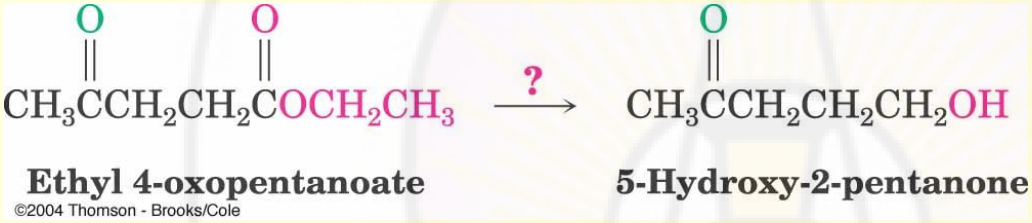


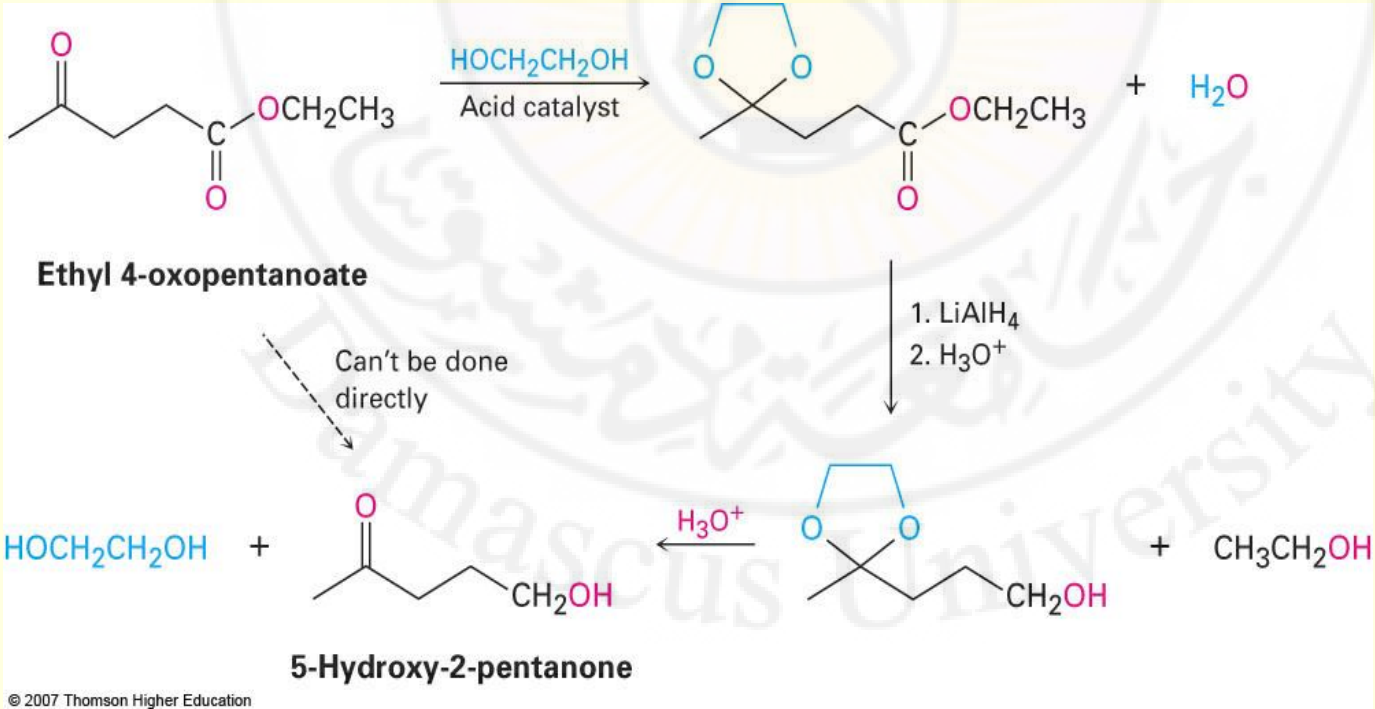




تفاعل الأضافة المحب للنواة لـ الأغوال: تشكيل الأسيتال
Nucleophilic Addition of Alcohols (Acetal Formation)

- ان تفاعل تشكيل الاسيتال هو تفاعل مفيد وذلك لانه يمكن للاسيتال ان يستخدم كمجموعات حماية للالدهيدات والكيتونات





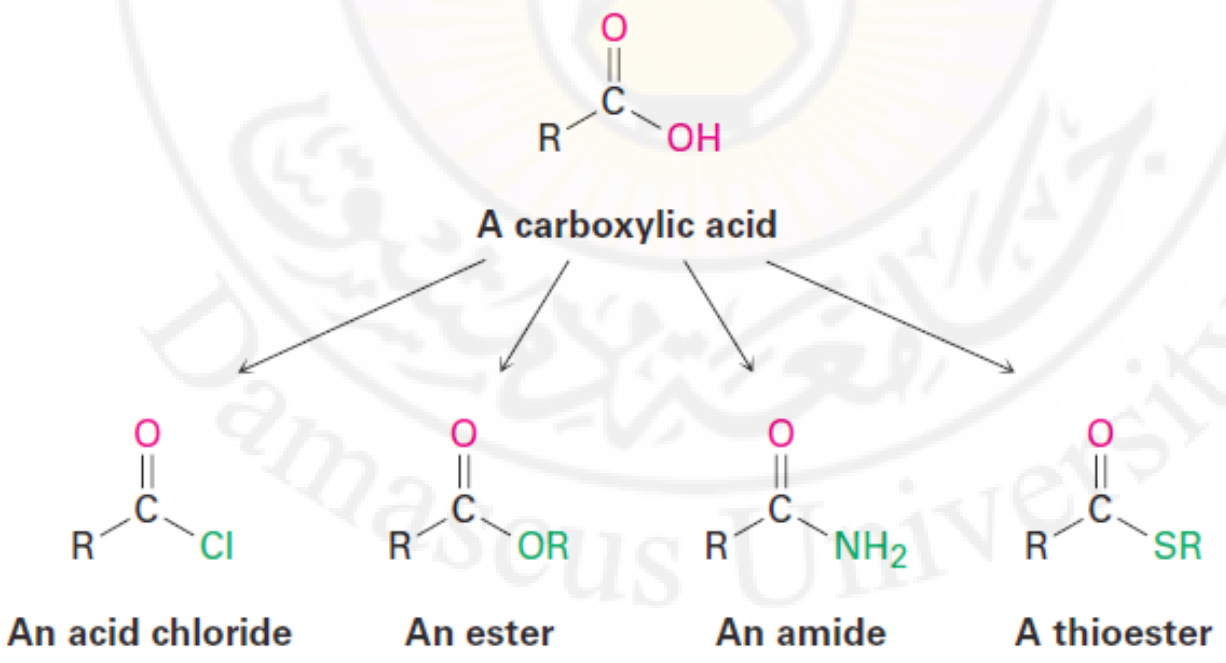
الحموض الكربوكسيلية والنتريلات
Carboxylic acids and Nitriles

جامعة دمشق- كلية الصيدلة

د. اياد اللوص

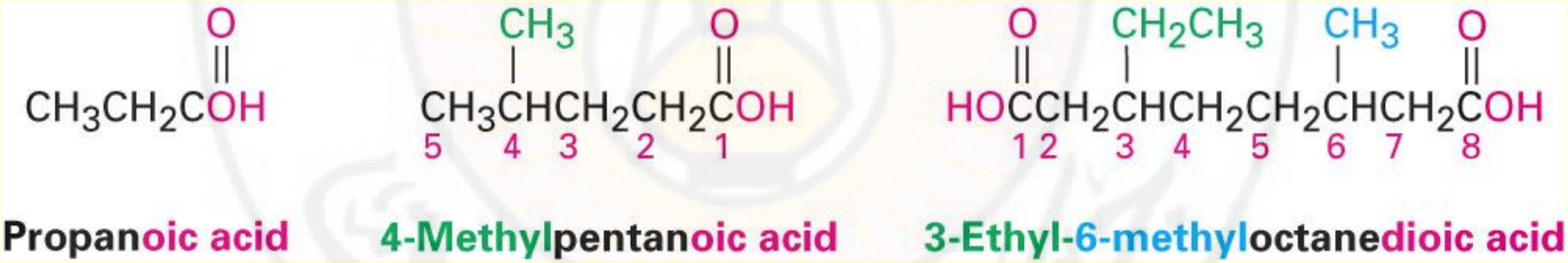
مقدمة عامة عن الحموض الكربوكسيلية:

- تحتل الحموض الكربوكسيلية مكانا هاما ورئيسيا بين المركبات الكربونيلية ليس فقط لكونها هامة بحد ذاتها ولكن ايضا لكونها تستخدم كمواد أولية لتحضير واصطناع العديد من مشتقات الأسيل مثل: كلوريدات الحموض الايسترات ,الاميدات, والايسترات الكبريتية.
- بالإضافة الى ذلك تتواجد الحموض الكربوكسيلية في معظم سبل الاصطناع الحيوية



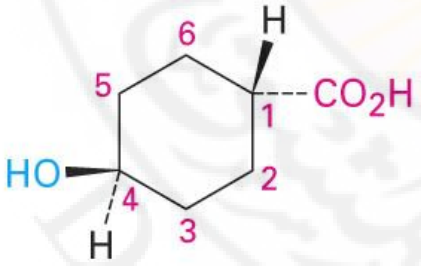
تسمية الحموض الكربوكسيلية والنتريلات:
Naming Carboxylic acids and Nitriles

- تسمى الحموض الكربوكسيلية البسيطة المشتقة من الالكانات ذات السلاسل المفتوحة باستبدال النهاية *e* الموافقة لاسم الالكان بالنهاية *-oic acid* وبحيث تأخذ ذرة كربون المجموعة الكربوكسيلية الرقم 1.

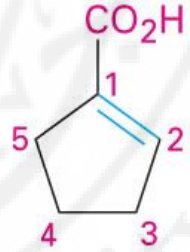


تسمية الحموض الكربوكسيلية:

- ان المركبات الحاوية على مجموعة CO_2H - مرتبطة بحلقة تسمى باستخدام اللاحقة *carboxylic acid*- وفي هذا النظام فان ذرة كربون المجموعة CO_2H - تكون مرتبطة على الكربون C1 ولكنها لاتدخل في الترقيم.
- ان المجموعة CO_2H كمتبادل تدعى مجموعة كاربوكسيل *carboxyl group*.



trans-4-Hydroxycyclohexanecarboxylic acid



Cyclopent-1-enecarboxylic acid

تسمية الحموض الكربوكسيلية :
الأسماء الشائعة

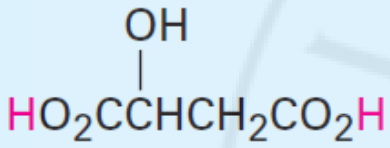
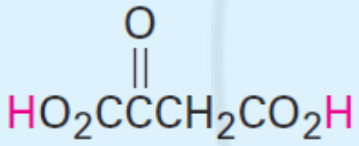
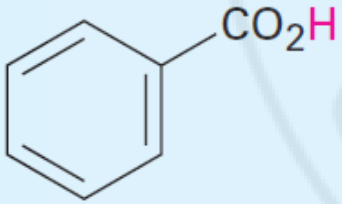
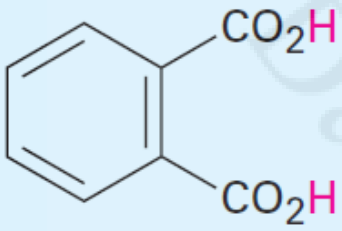
- كون العديد من الحموض الكربوكسيلية من بين المركبات العضوية الاولى التي تم عزلها وتنقيتها فان عدد كبير من هذه الحموض يملك اسماء شائعة

Structure	Name	Acyl group
HCO_2H	Formic	Formyl
CH_3CO_2H	Acetic	Acetyl
$CH_3CH_2CO_2H$	Propionic	Propionyl
$CH_3CH_2CH_2CO_2H$	Butyric	Butyryl
HO_2CCO_2H	Oxalic	Oxalyl
$HO_2CCH_2CO_2H$	Malonic	Malonyl
$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	Succinic	Succinyl
$HO_2CCH_2CH_2CH_2CO_2H$	Glutaric	Glutaryl
$HO_2CCH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	Adipic	Adipoyl

تسمية الحموض الكربوكسيلية :
الأسماء الشائعة

$H_2C{=}CHCO_2H$	Acrylic	Acryloyl
$HO_2CCH{=}CHCO_2H$	Maleic (cis)	Maleoyl
	Fumaric (trans)	Fumaroyl
$HOCH_2CO_2H$	Glycolic	Glycoloyl
$CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{\vert}{C}}HCO_2H$	Lactic	Lactoyl
$CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\Vert}{C}}CO_2H$	Pyruvic	Pyruvoyl
$HOCH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{\vert}{C}}HCO_2H$	Glyceric	Gylceroyl

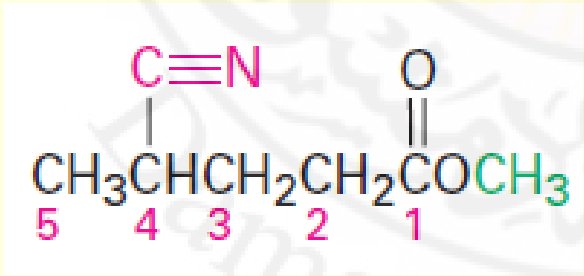
تسمية الحموض الكربوكسيلية والنتريلات:
الأسماء الشائعة

	Malic	Maloyl
	Oxaloacetic	Oxaloacetyl
	Benzoic	Benzoyl
	Phthalic	Phthaloyl

تسمية النتريلات:
Naming Nitriles

- ان النتريلات البسيطة ذات السلاسل المفتوحة تسمى بإضافة اللاحقة نتريل *nitrile* الى اسم الالكان بحيث يتم ترقيم النتريل ابتداءا من كربون مجموعة النتريل وبحيث تاخذ ذرة كربون النتريل الرقم C1.

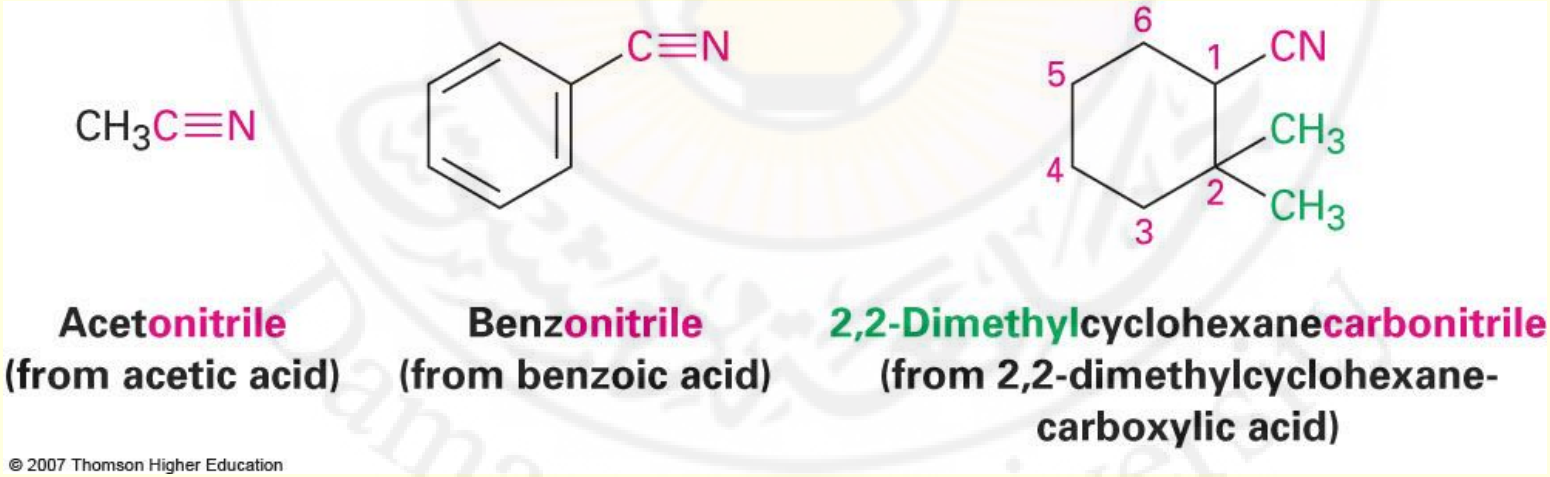




Methyl 4-cyanopentanoate

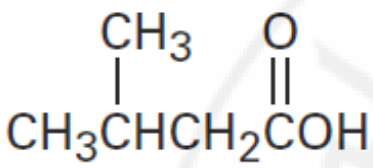
تسمية النتريلات:
Naming Nitriles

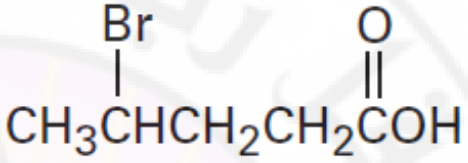
- ايضا يمكن ان تسمى النتريلات كمشتقات للحموض الكربوكسيلية وذلك باستبدال النهاية *-ic acid* أو *-oic acid* بالنهاية *-onitrile*
- أو بواسطة استبدال النهاية *-carboxylic acid* بالنهاية *-carbonitrile* حيث تكون ذرة كربون النتريل مرتبطة على الكربون رقم C1 ولكنها لا تدخل بالترقيم :

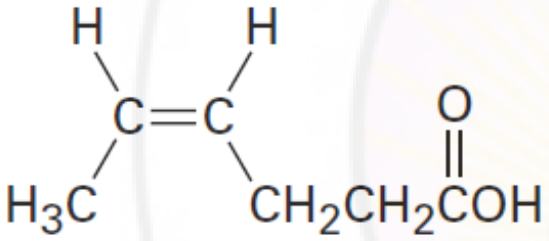


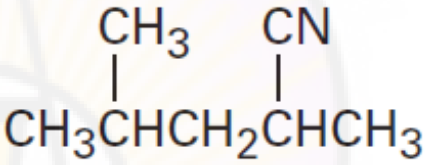
© 2007 Thomson Higher Education

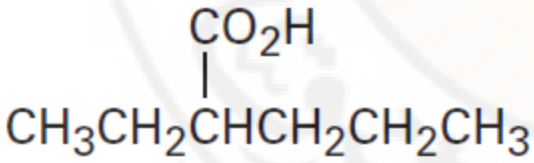
Give IUPAC names for the following compounds:

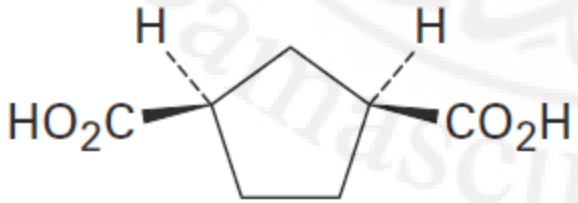
(a) 

(b) 

(d) 

(e) 

(c) 

(f) 

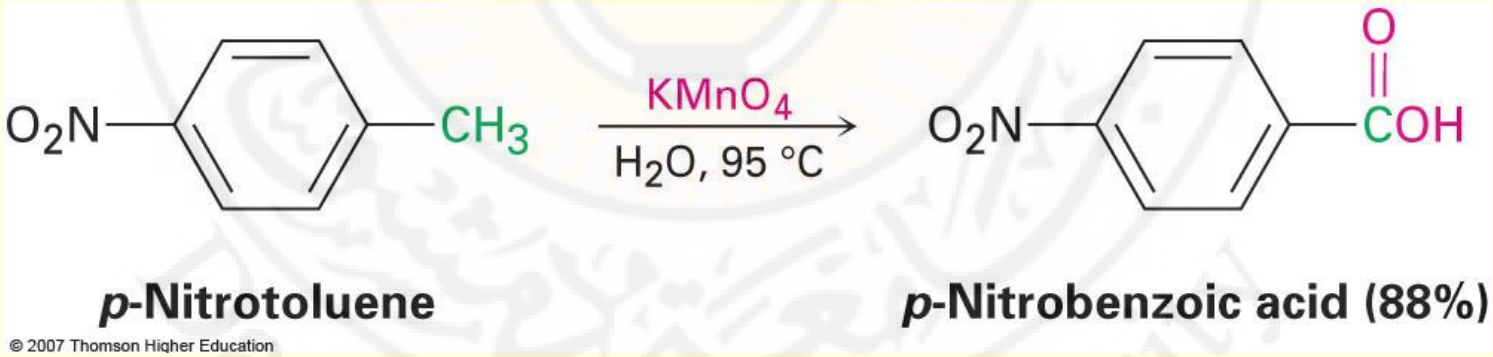
Draw structures corresponding to the following IUPAC names:

(a) 2,3-Dimethylhexanoic acid
(c) *trans*-1,2-Cyclobutanedicarboxylic acid
(e) (9*Z*,12*Z*)-9,12-Octadecadienoic acid

(b) 4-Methylpentanoic acid
(d) *o*-Hydroxybenzoic acid
(f) 2-Pentenenitrile

تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

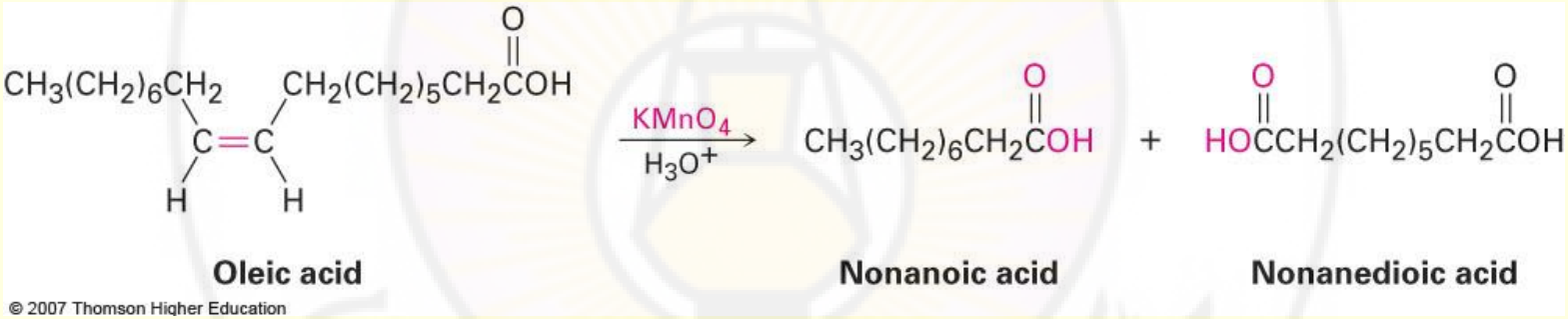
- تعطي أكسدة المتبادل الألكيلي للبنزن ب $KMnO_4$ أو ب $Na_2Cr_2O_7$ حمض البنزوئيك المتبادل .
- ملاحظة : يمكن بواسطة هذه الطريقة أكسدة كلا من المجموعات الألكيلية الأولية والثانوية بينما لا تتأثر المجموعات الألكيلية الثالثية ب الأكسدة



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

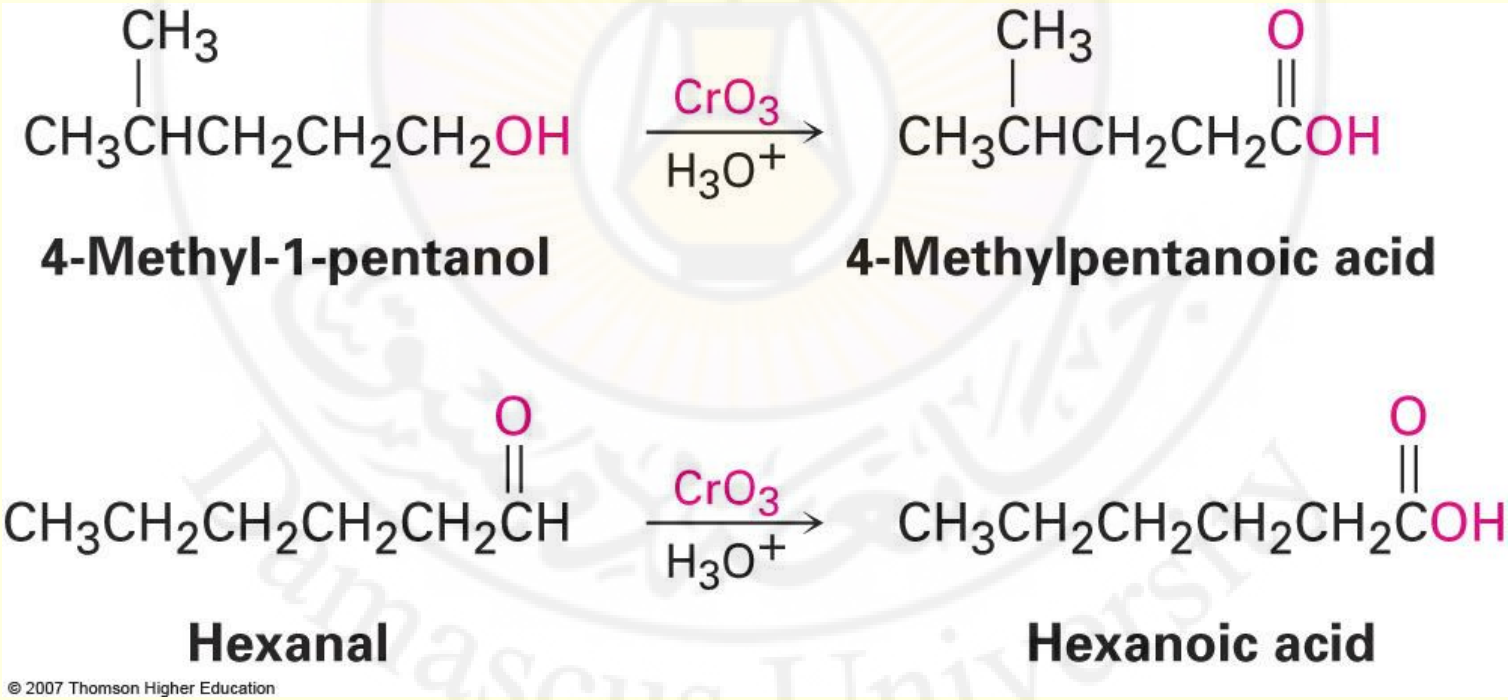
- ان الشطر التأكسدي للالكن بواسطة $KMnO_4$ يعطي الحمض الكربوكسيلي اذا كان الالكن يحمل هيدروجين فينلي واحد على الاقل



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

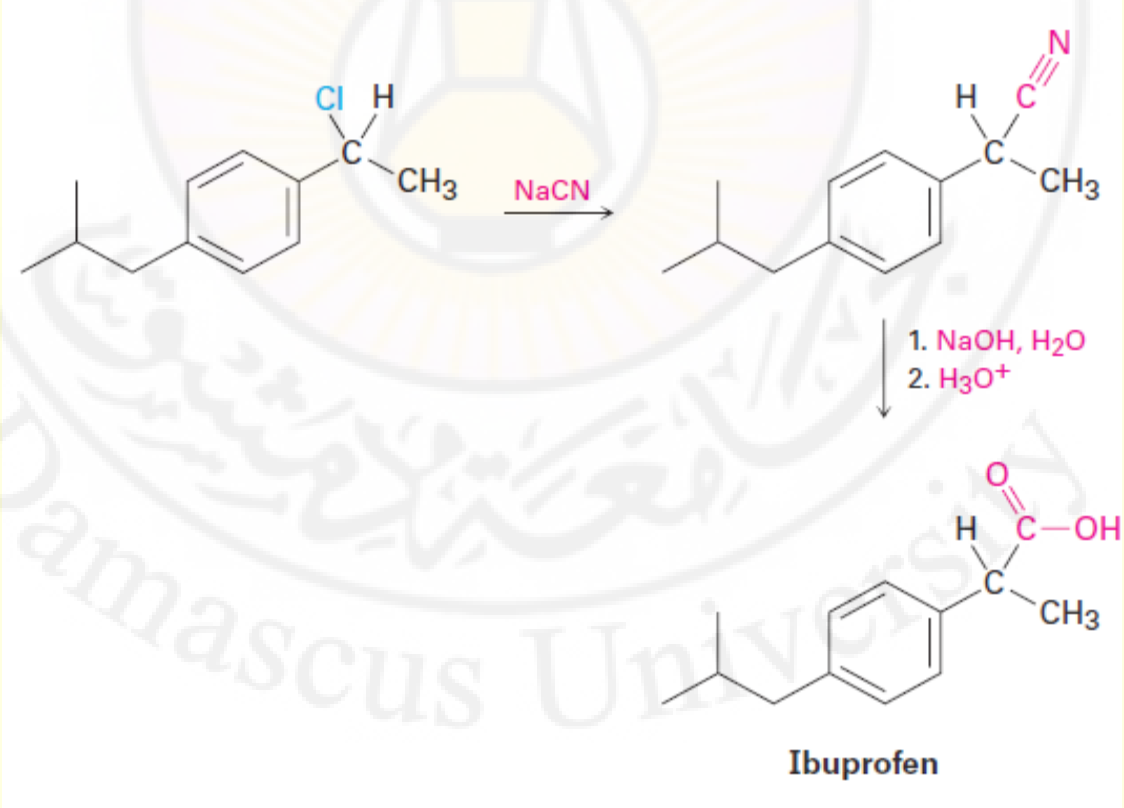
- ان أكسدة الاغوال الاولية و الألدهيدات تعطي حموضا كربوكسيلية حيث تتم الأكسدة عادة بواسطة CrO_3 في محلول مائي حمضي



© 2007 Thomson Higher Education

تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

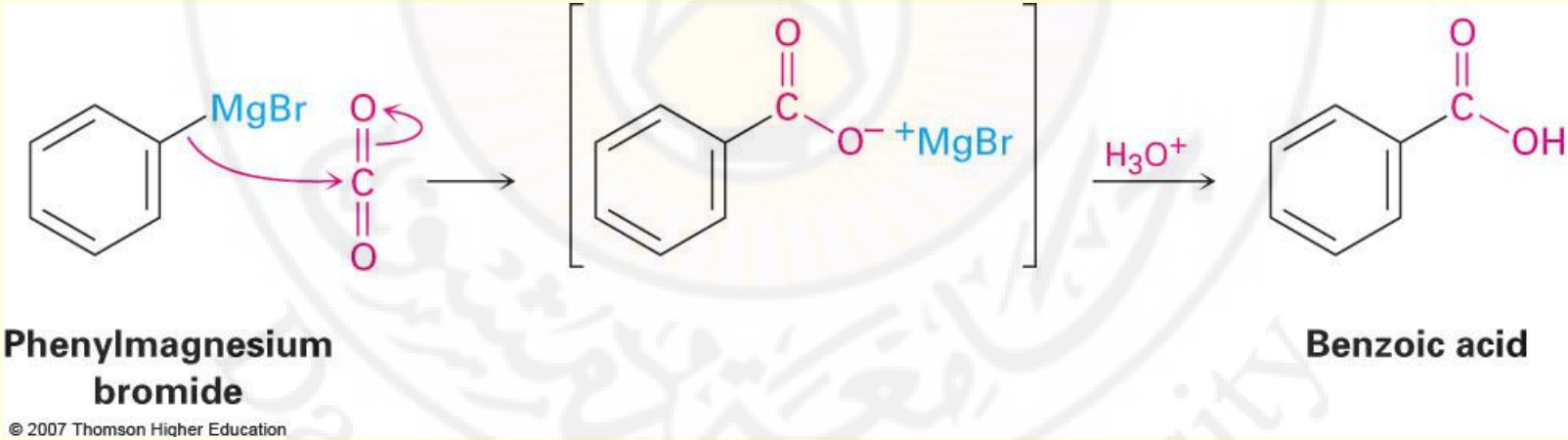
- حلمهة النتريلات:
- يمكن تحضير الحموض الكربوكسيلية اعتبارا من النتريلات بتفاعلها مع محلول حمضي ساخن او محلول قلوي ساخن



Ibuprofen

تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

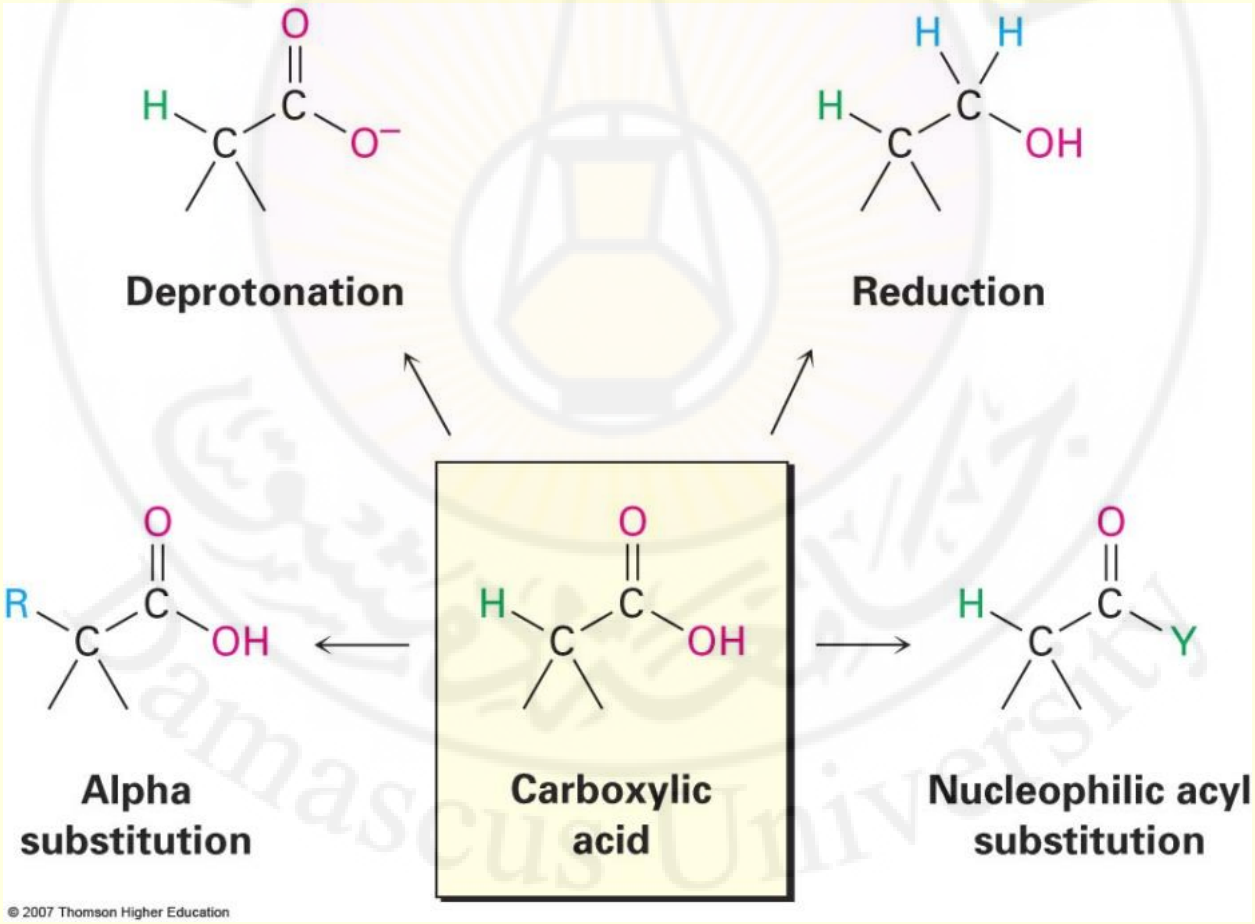
- بإستخدام كواشف غرينيار:
- طريقة اخرى لاصطناع الحموض الكربوكسيلية بواسطة تفاعل كاشف غرينيار مع CO_2 ليعطي كربوكسيلات معدنية والتي تخضع في مرحلة لاحقة لعملية برتنة معطية الحمض الكربوكسيلي.



© 2007 Thomson Higher Education

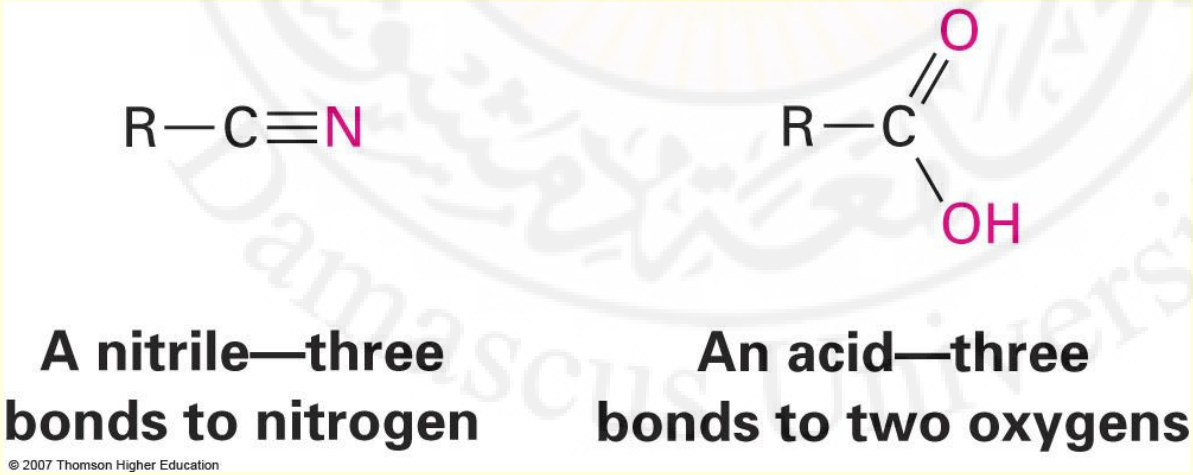
تحضير الحموض الكربوكسيلية:
Preparing Carboxylic Acids

- يمكن ان تصنف تفاعلات الحموض الكربوكسيلية في اربع مجموعات



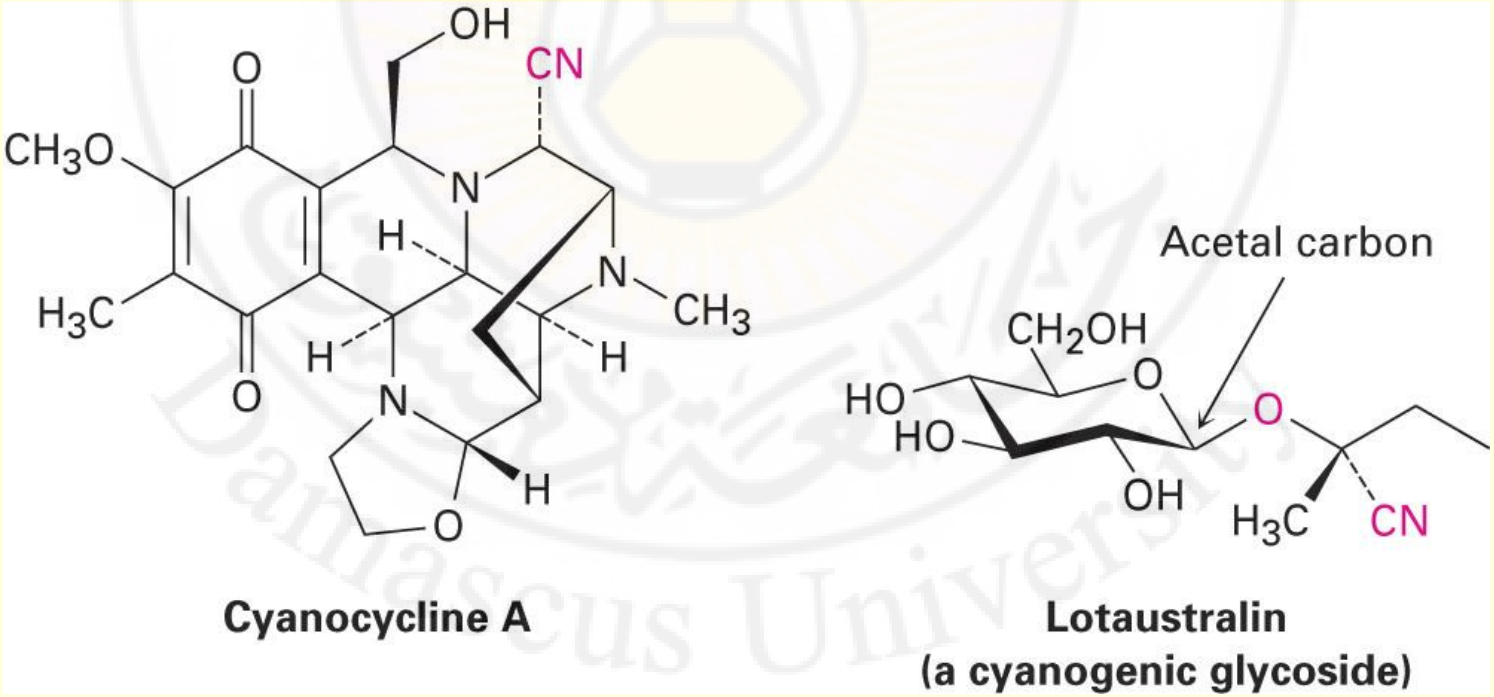
تحضير النتريلات :
Preparing Nitriles

- ان النتريلات هي مضاهئات analogous للحموض الكربوكسيلية حيث انه في كلا الحالتين :
  - ✓ هنالك ذرة كربون مرتبطة بثلاث روابط مع ذرة كهرسلبية
  - ✓ وايضا هنالك رابط π
  - ✓ وبالتالي تتشابه بعض تفاعلات النتريلات والحموض الكربوكسيلية. ان كلا النمطين من المركبات محب للالكترونات وكلاهما يخضع لتفاعلات الاضافة المحبة للنواة



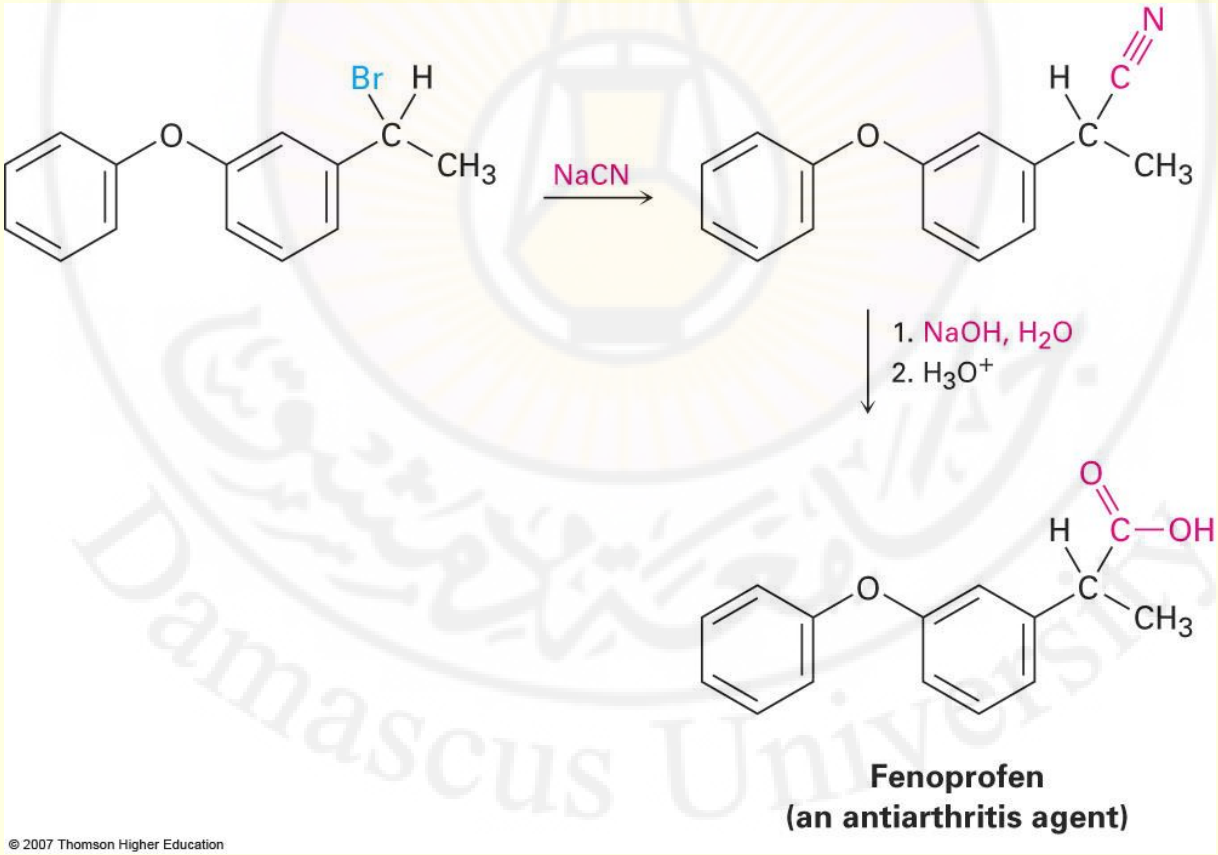
النتريلات :
Nitriles

- لاتتواجد النتريلات كثيرا في العضويات الحية
- هنالك اكثر من 1000 مركب معروف يدعى ب *cyanogenic glycosides* تشتق بشكل رئيسي من النباتات



تحضير النتريلات :
Preparing Nitriles

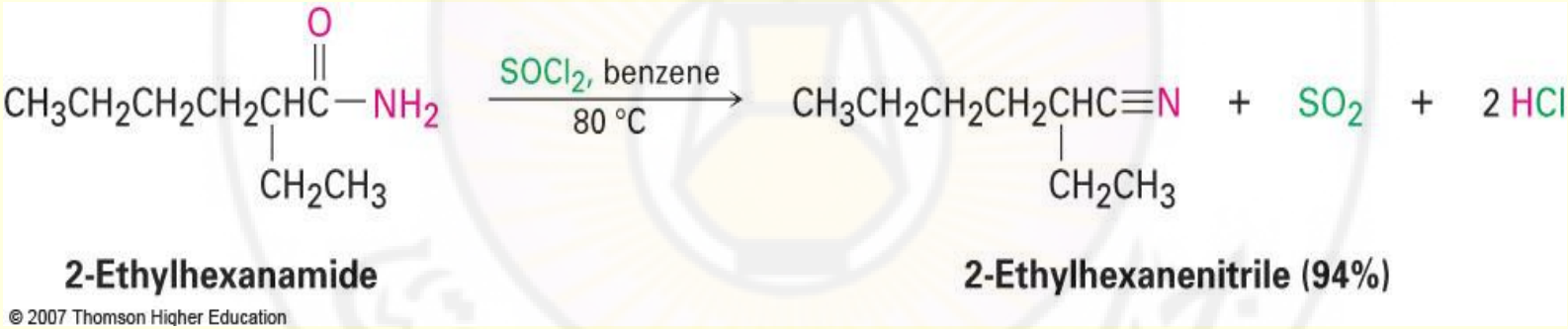
- الطريقة الابسط لتحضير النتريلات هي تفاعل S_N2 reaction لشاردة السيانور CN^- مع هاليدات الكيل أولية أو ثانوية



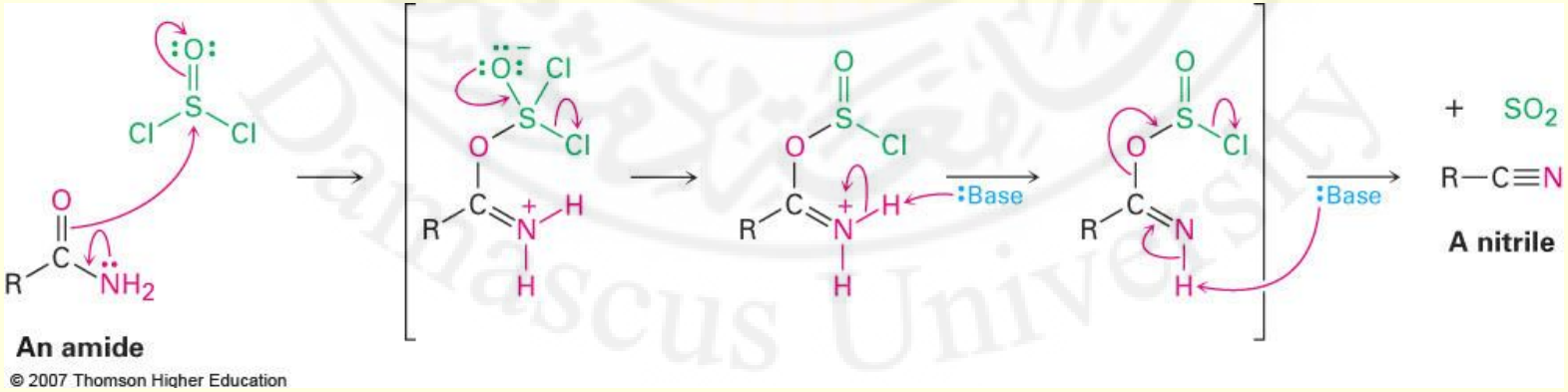
© 2007 Thomson Higher Education

تحضير النتريلات :
Preparing Nitriles

- من الطرق الأخرى لاصطناع وتحضير النتريلات تتمثل بنزع الماء من الاميدات الاولية $RCONH_2$ وذلك غالبا باستخدام التيونيل كلوريد $SOCl_2$ أو $POCl_3$



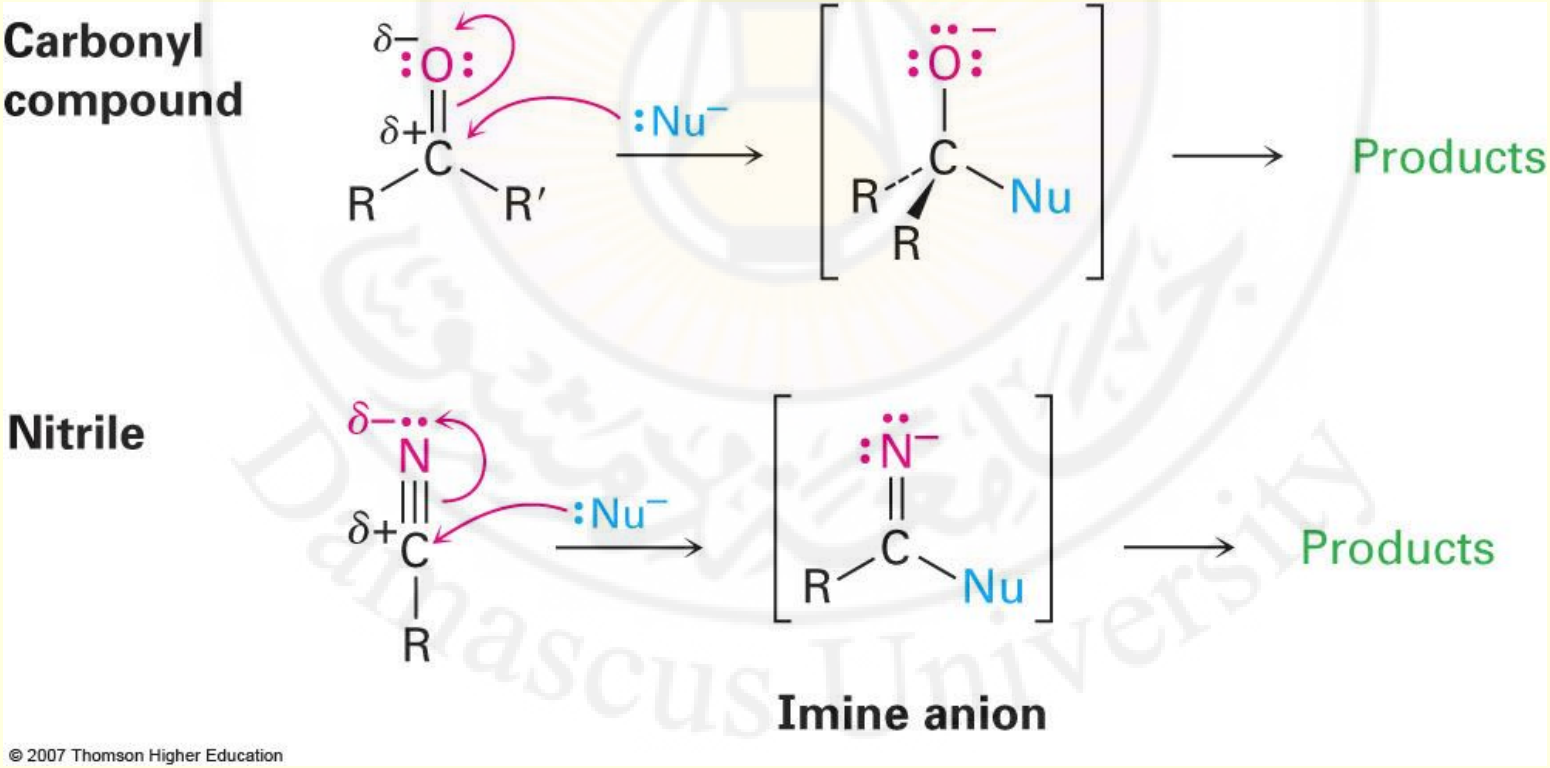
© 2007 Thomson Higher Education



© 2007 Thomson Higher Education

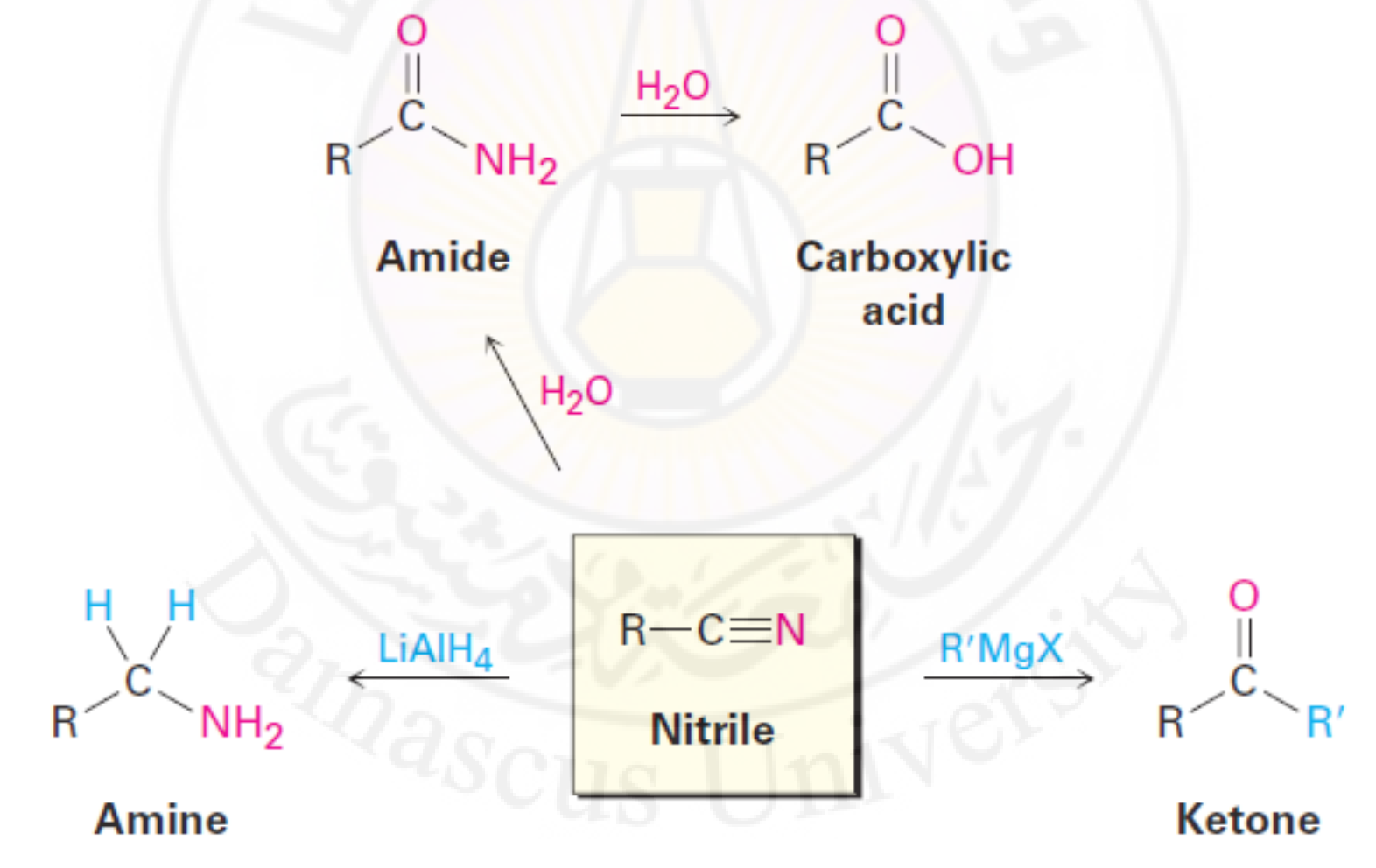
تفاعلات النتريلات :
Reaction Of Nitriles

- كما في مجموعة الكربونيل فان مجموعة النتريل تكون مستقطبة بشكل قوي وتمتلك ذرة كربون محبة للالكترونات وبالتالي فان النتريلات تتفاعل مع الكواشف المحبة للنواة لتعطي شاردة ايمين ذات تهجين sp^2



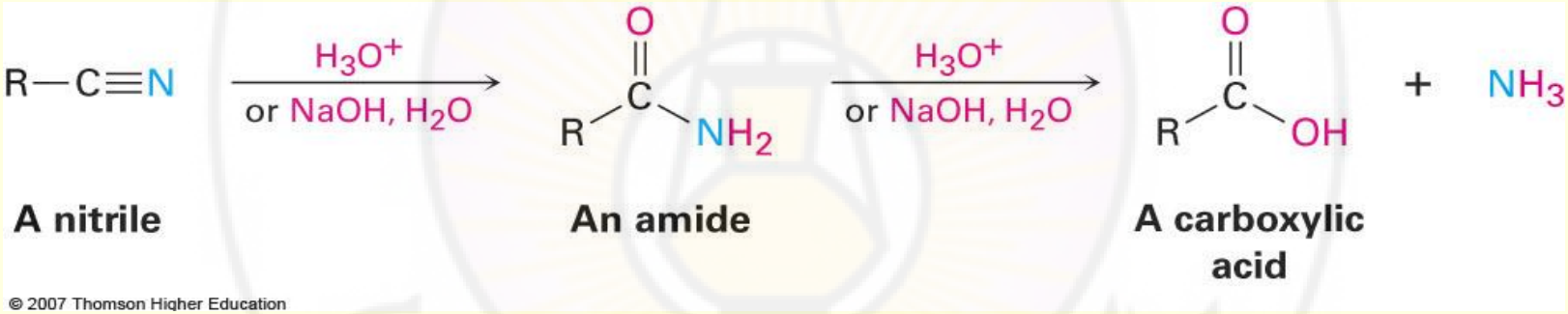
تفاعلات النتريلات :

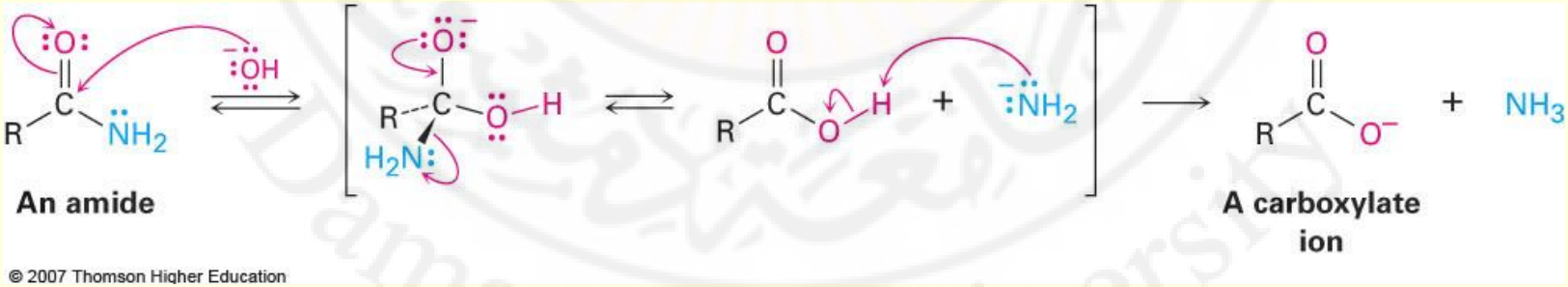
Reaction Of Nitriles



تفاعل الحلمهة Hydrolysis
تحويل النتريلات الى حموض كربوكسيلية :

- تتحلمه النتريلات سواء في وسط حمضي او في وسط قلوي لتعطي حموضا كربوكسيلية بالإضافة الى النشادر :



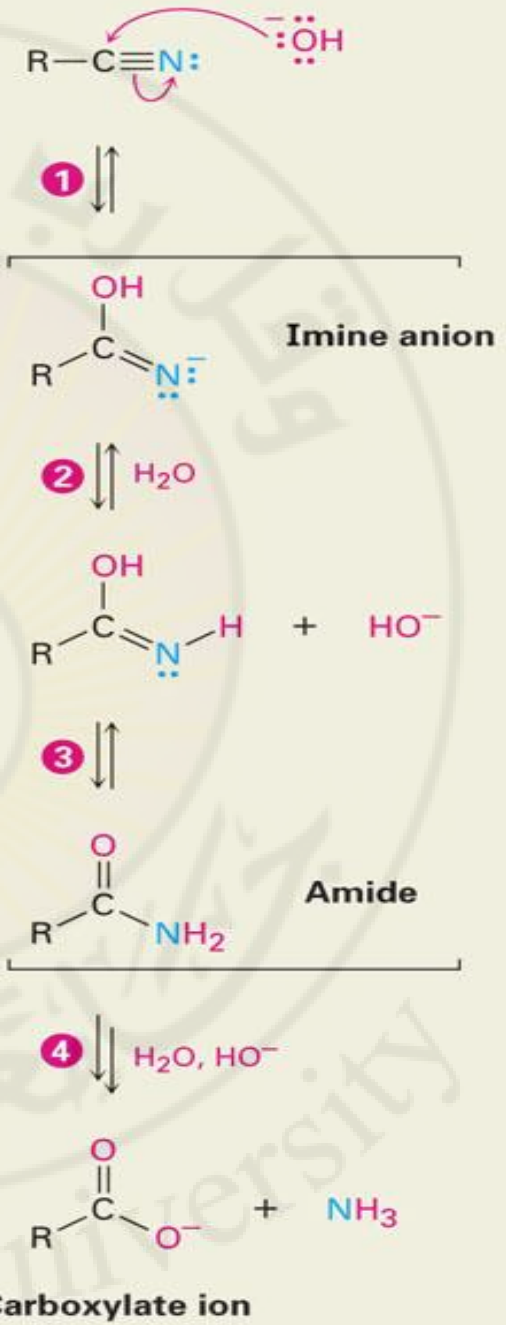


1. Nucleophilic addition of hydroxide ion to the CN triple bond gives an imine anion addition product.

2. Protonation of the imine anion by water yields a hydroxyimine and regenerates the base catalyst.

3. Tautomerization of the hydroxyimine yields an amide in a reaction analgous to the tautomerization of an enol to give a ketone.

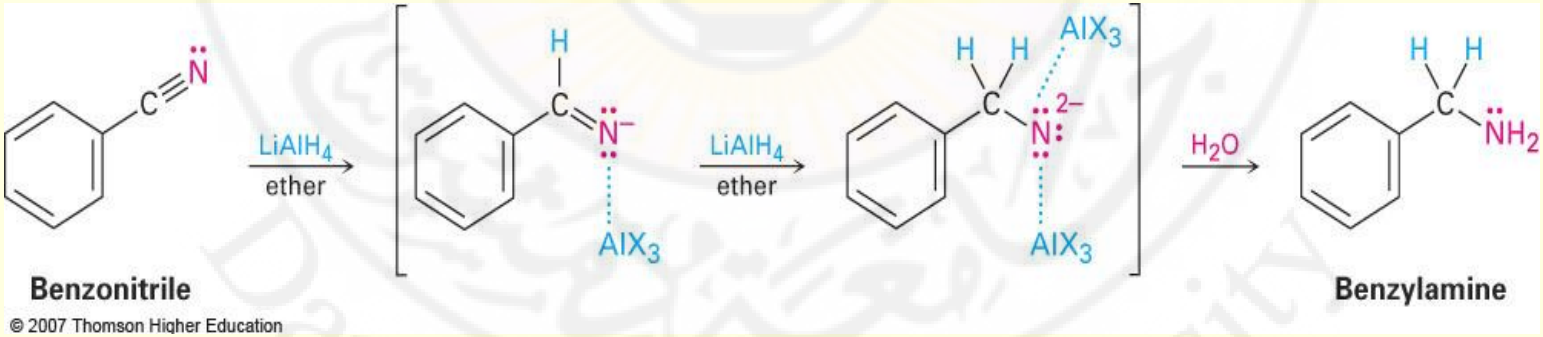
4. Further hydrolysis of the amide gives the anion of a carboxylic acid by a mechanism we'll discuss in Section 21.7.



© 2007 Thomson Higher Education

تفاعل الارجاع Reduction
تحويل النتريلات الى امينات :

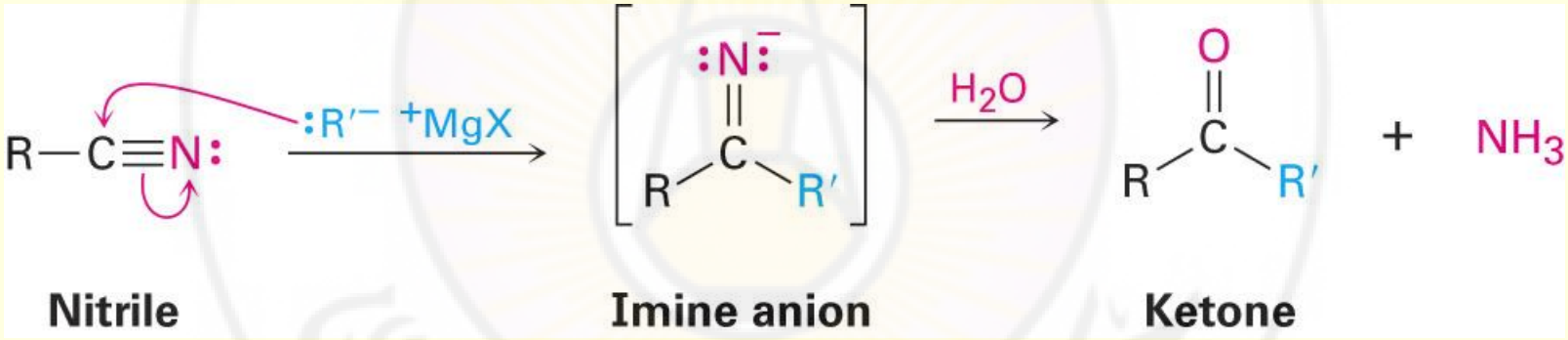
- ان ارجاع النتريلات ب $LiAlH_4$ يعطي امينات اولية RNH_2
- التفاعل يتم بواسطة تفاعل اضافة محب للنواة ل شاردة الهيدريد على الرابط C ≡ N القطبي منتجا شاردة ايمين والتي ما تزال تحتوي على الرابط C = N والذي يخضع بدوره ل تفاعل اضافة محب للنواة ثاني ل شاردة الهيدريد ليعطي شاردة ثنائية الشحنة السالبة

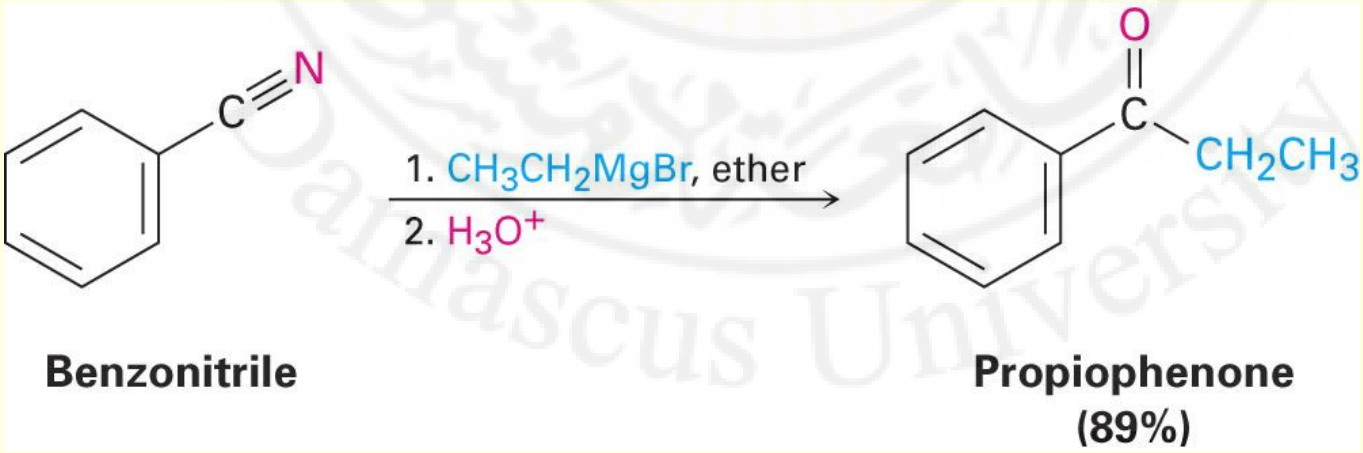


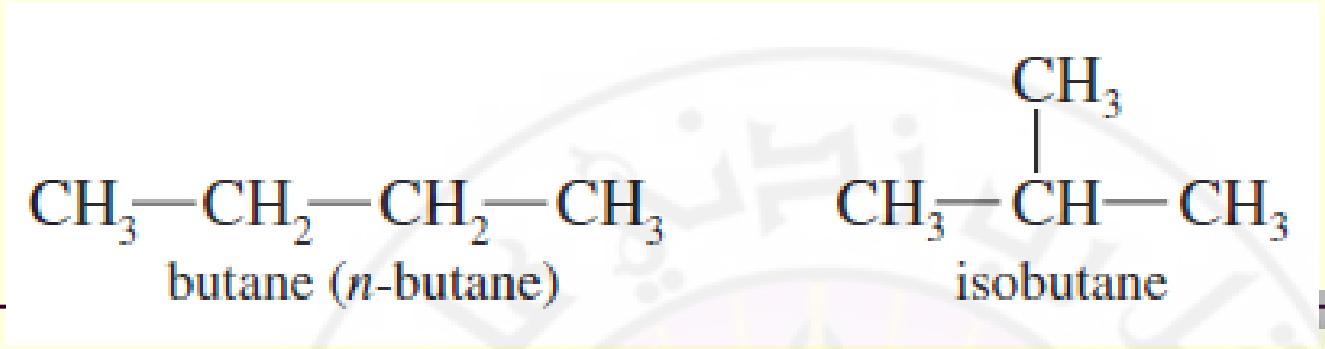
© 2007 Thomson Higher Education

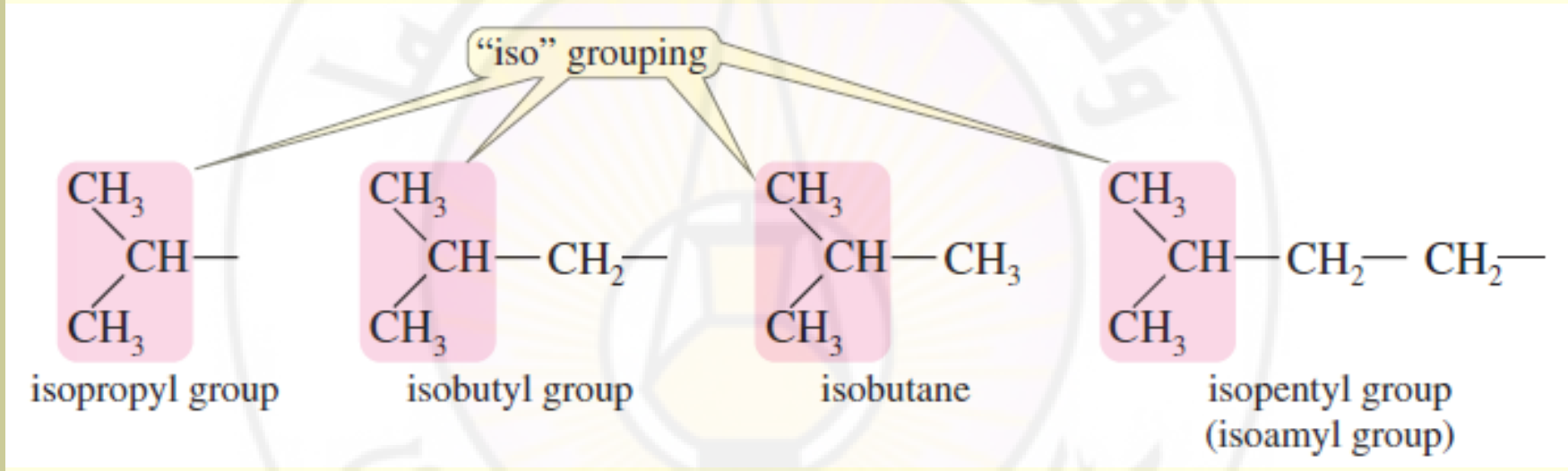
تفاعل النتريلات مع كواشف Grignard
Reaction of Nitriles with Grignard Reagents

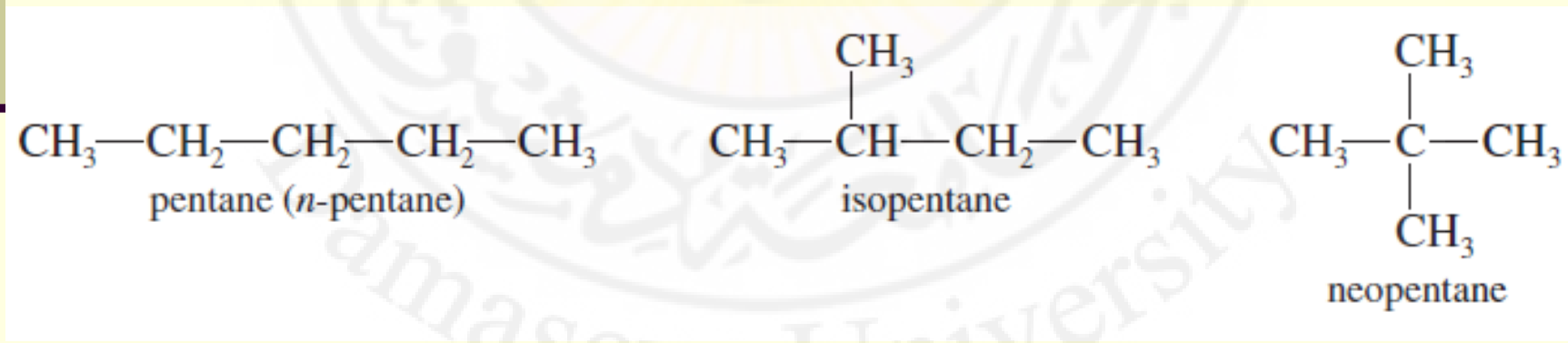
- يمكن ان تضاف كواشف غرينيار الى النتريلات لتعطي شاردة ايمين وسيطية والتي يمكن ان تعطي بدورها كيتونا بواسطة الحلمهة بالماء

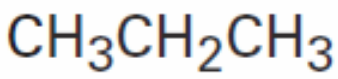




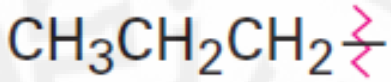

butane (n-butane)
isobutane


"iso" grouping
isopropyl group
isobutyl group
isobutane
isopentyl group
(isoamyl group)

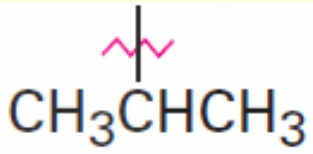

pentane (n-pentane)
isopentane
neopentane



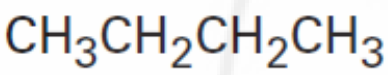
Propane



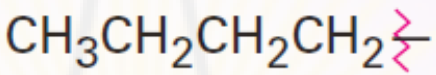
Propyl



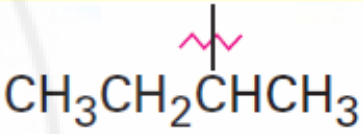
Isopropyl



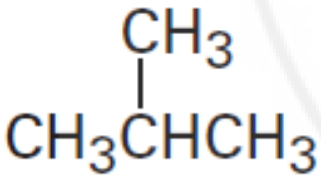
Butane



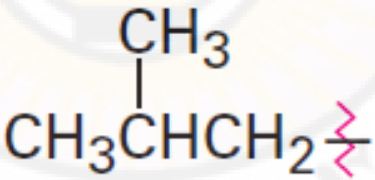
Butyl



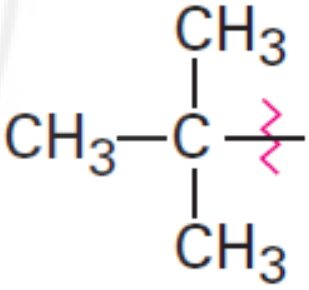
***sec*-Butyl**



Isobutane



Isobutyl

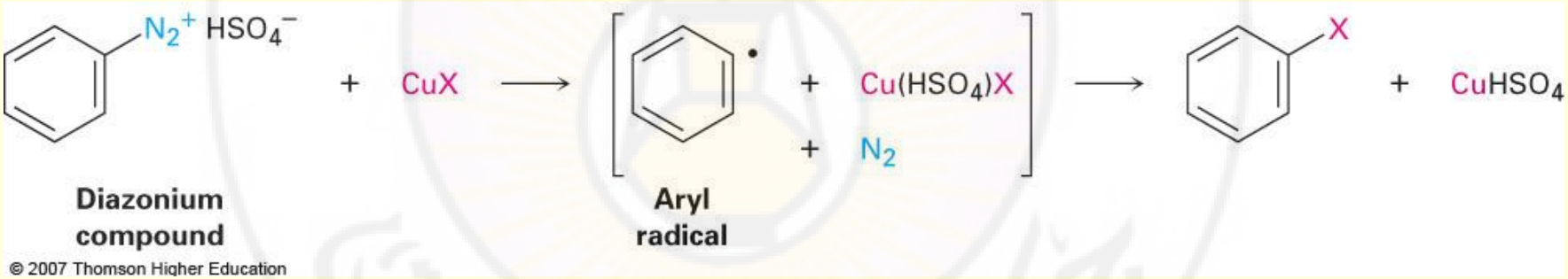


***tert*-Butyl**

Damascus University

Mechanism of Diazonium Replacement

- Through radical (rather than polar or ionic) pathways



© 2007 Thomson Higher Education

Carbonyl Condensation Reactions

تفاعلات التكاثف للكربونيل

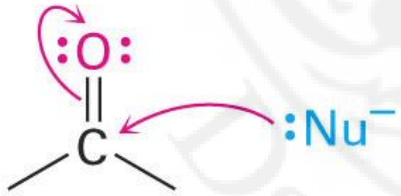
جامعة دمشق
كلية الصيدلة – السنة الثانية
الكيمياء العضوية – الفصل الثاني
د.اياد اللوص

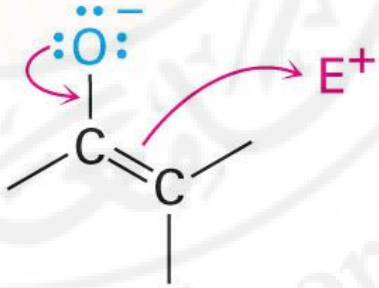
Condensation Reactions

- يمكن ان تعاني مجموعة الكربونيل اربع انواع من التفاعلات :

1) تفاعلات الاضافة المحبة للنواة nucleophilic addition
2) تفاعلات استبدال الأسيل المحبة للنواة nucleophilic acyl substitution
3) تفاعلات الاستبدال في الموضع الفا α -substitution reactions
4) تفاعلات التكاثف Carbonyl condensation reactions

- المركبات الكربونيلية يمكن ان تلعب بنفس الوقت دور محب للالكترونات electrophile و محب للنواة nucleophile في تفاعلات تكاثف الكربونيل





Electrophilic carbonyl group reacts with nucleophiles.

Nucleophilic enolate ion reacts with electrophiles.

© 2007 Thomson Higher Education

- تحدث تفاعلات تكاثف الكربونيل في العديد من السبل الاستقلابية metabolic pathways .
- فالعديد من الجزيئات الحيوية كالسكاكر والدسم والبروتينات والحموض النووية وغيرها تصنع بالعضوية من خلال عمليات تتضمن تفاعلات تكاثف للكربونيل
- ان القيمة الكبرى لتفاعلات تكاثف الكربونيل تعود الى كونها احدى بعض الطرق القليلة التي تسمح بتشكيل روابط كربون- كربون مما يجعلها قادرة على بناء جزيئات اكبر انطلاقا من جزيئات اصغر

Carbonyl Condensation: The Aldol Reaction

- تحدث تفاعلات تكاثف الكربونيل ما بين مركبين كربونيليين وتتضمن تشارك ما بين تفاعل اضافة محب للنواة وتفاعل استبدال على الكربون الفا
- احد المركبين الكربونيلين يتحول الى شاردة اينولات محبة للنواة حيث ينضاف الى مجموعة الكربونيل المحبة للالكترونات للمركب الكربونيلي الثاني
- وبالتالي فان المركب الكربونيلي الاول المحب للنواة يخضع لتفاعل استبدال في الموضع الفا α -substitution reactions

بينما المركب الكربونيلي الثاني المحب للالكترونات يخضع لتفاعل اضافة محب للنواة nucleophilic addition

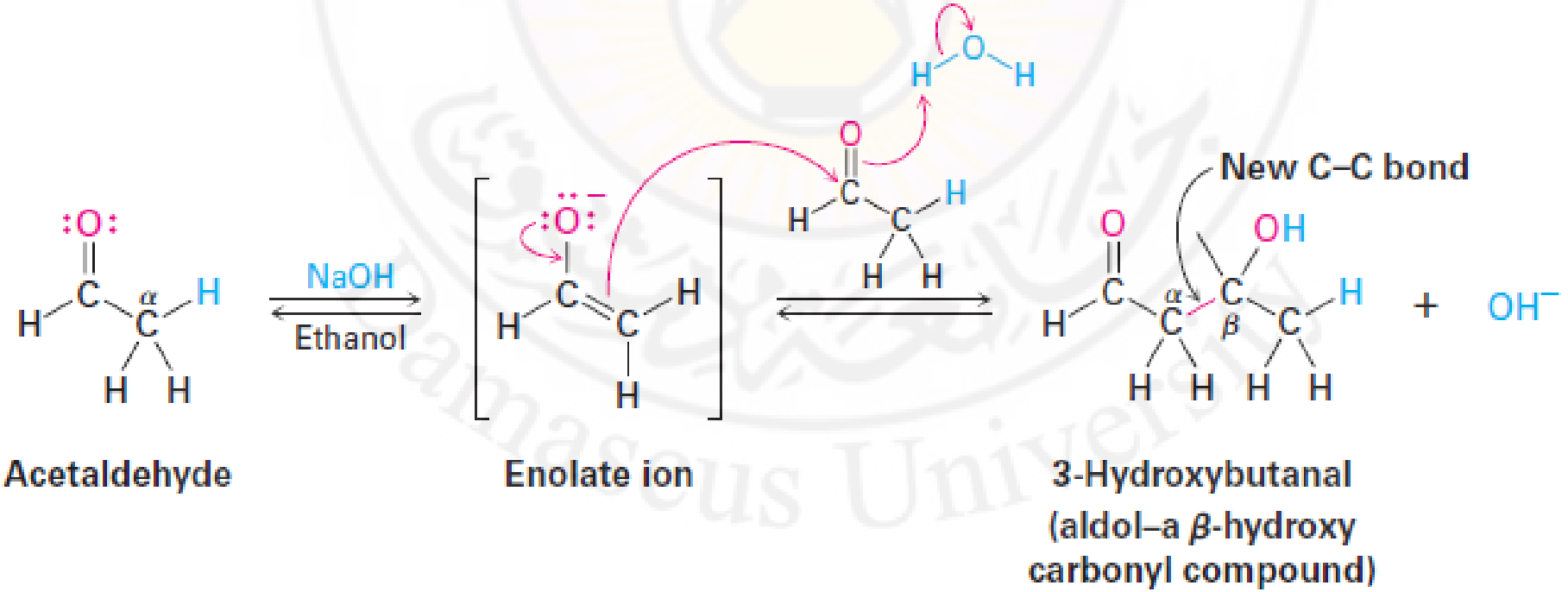
- تخضع الالدهيدات والكيتونات التي تمتلك ذرة هيدروجين على الكربون α بالنسبة لمجموعة الكربونيل الى تفاعل تكاثف الكربونيل المحفزبحمض او باساس ويدعى هذا التفاعل ب aldol reaction

Carbonyl Condensation: The Aldol Reaction

- معالجة الاسيت الهيد مع اساس مثل صوديوم هيدروكسيد او صوديوم ايتوكسيد في محل مثل الايتانول يؤدي من خلال تفاعل عكوس الى تشكيل
- 3-hydroxybutanal والمعروف تحت التسمية الشائعة ب *ALDOL*

اي *ald*ehyde + alcoh*ol* ومن هنا تأتي تسمية هذا التفاعل باسم تفاعل

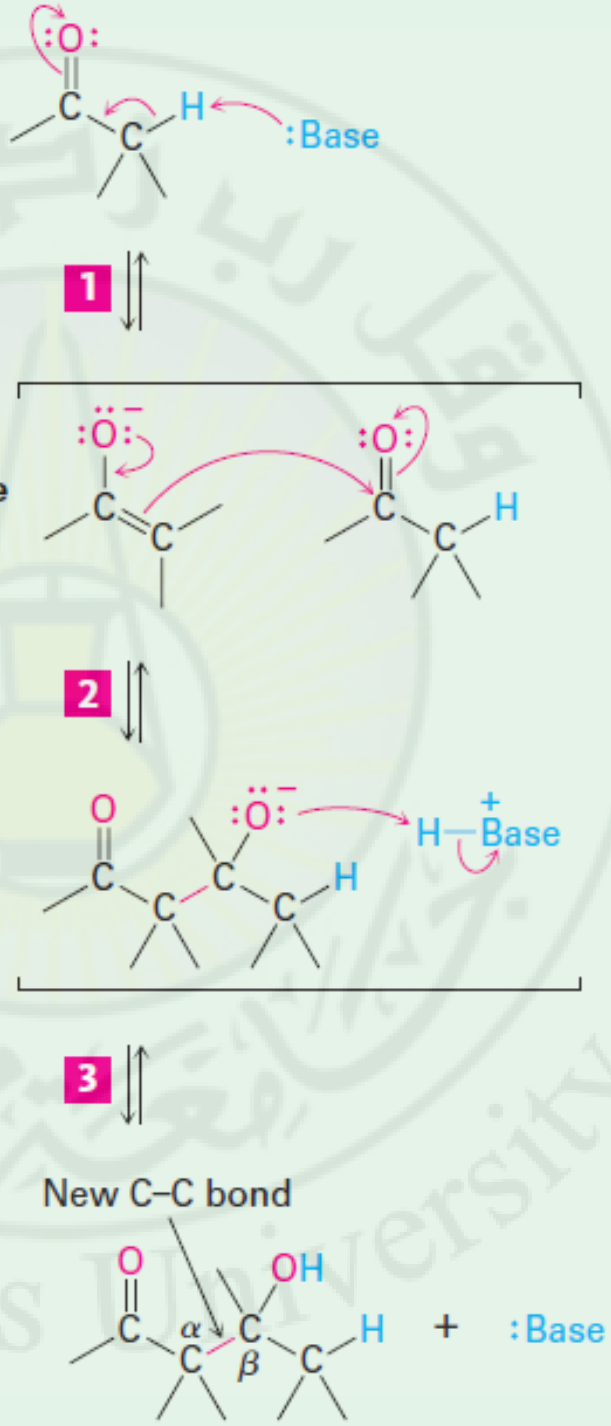
The Aldol Reaction



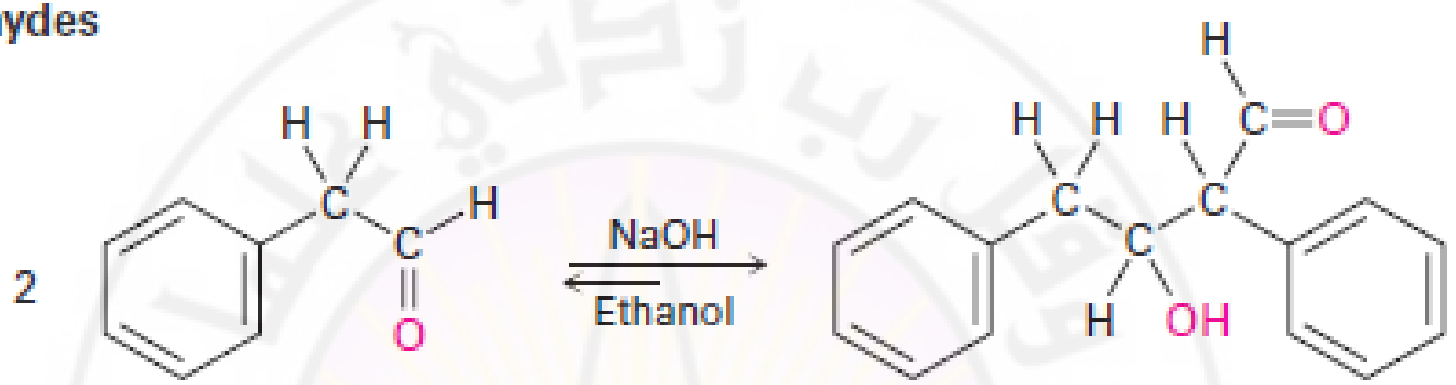
1 A carbonyl compound with an α hydrogen atom is converted by base into its enolate ion.

2 The enolate ion acts as a nucleophilic donor and adds to the electrophilic carbonyl group of a second carbonyl compound.

3 Protonation of the tetrahedral alkoxide ion intermediate gives the neutral condensation product and regenerates the base catalyst.



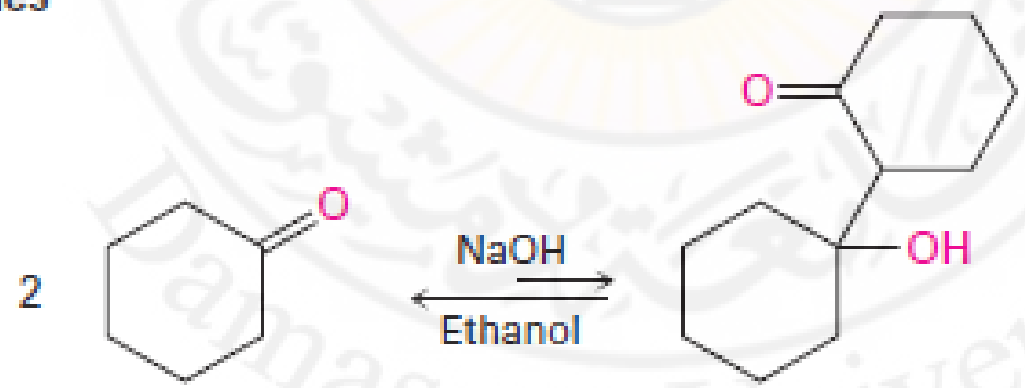
Aldehydes



Phenylacetaldehyde (10%)

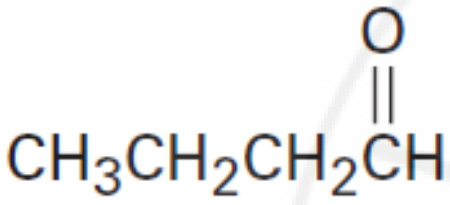
(90%)

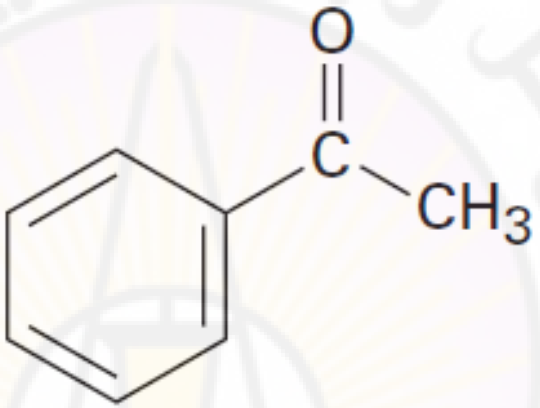
Ketones

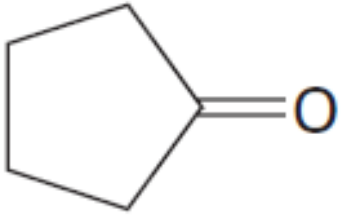


Cyclohexanone (78%)

(22%)

(a) 

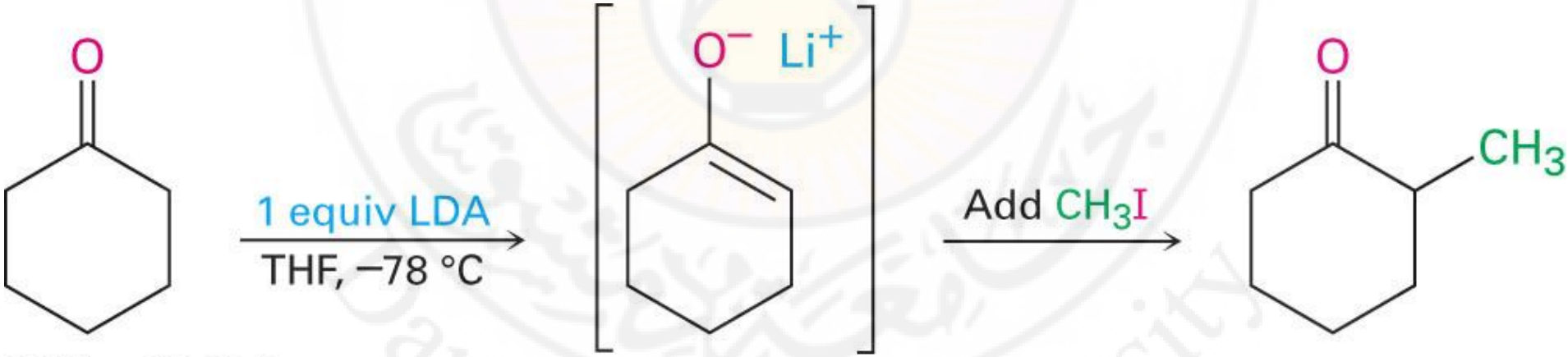
(b) 

(c) 

Damascus University

Carbonyl Condensation versus Alpha-Substitution

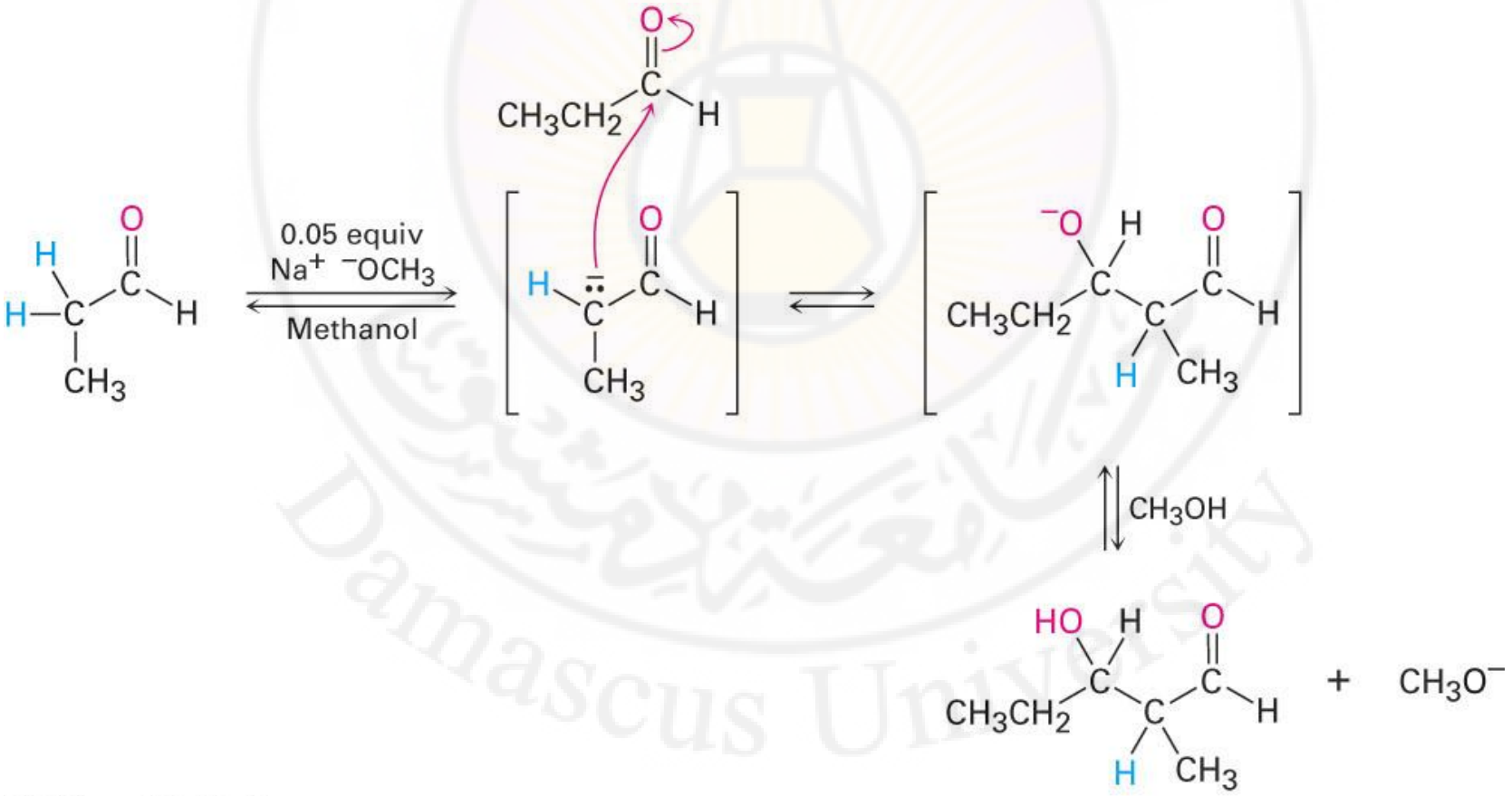
- ان كلا من تفاعلات تكاثف الكربونيل وتفاعلات الاستبدال تتضمن تشكيل الاينولات كمركب وسيطي
- تفاعلات الاستبدال تتحقق بتحويل كل المركب الكربونيلي الى شوارد الاينولات الموافقة وبالتالي لايوجد اي الكتروفيل
- حيث يحدث تفاعل اضافة هاليد الالكيل مباشرة ليتمم بذلك تفاعل الالكلة the alkylation reaction



© 2007 Thomson Higher Education

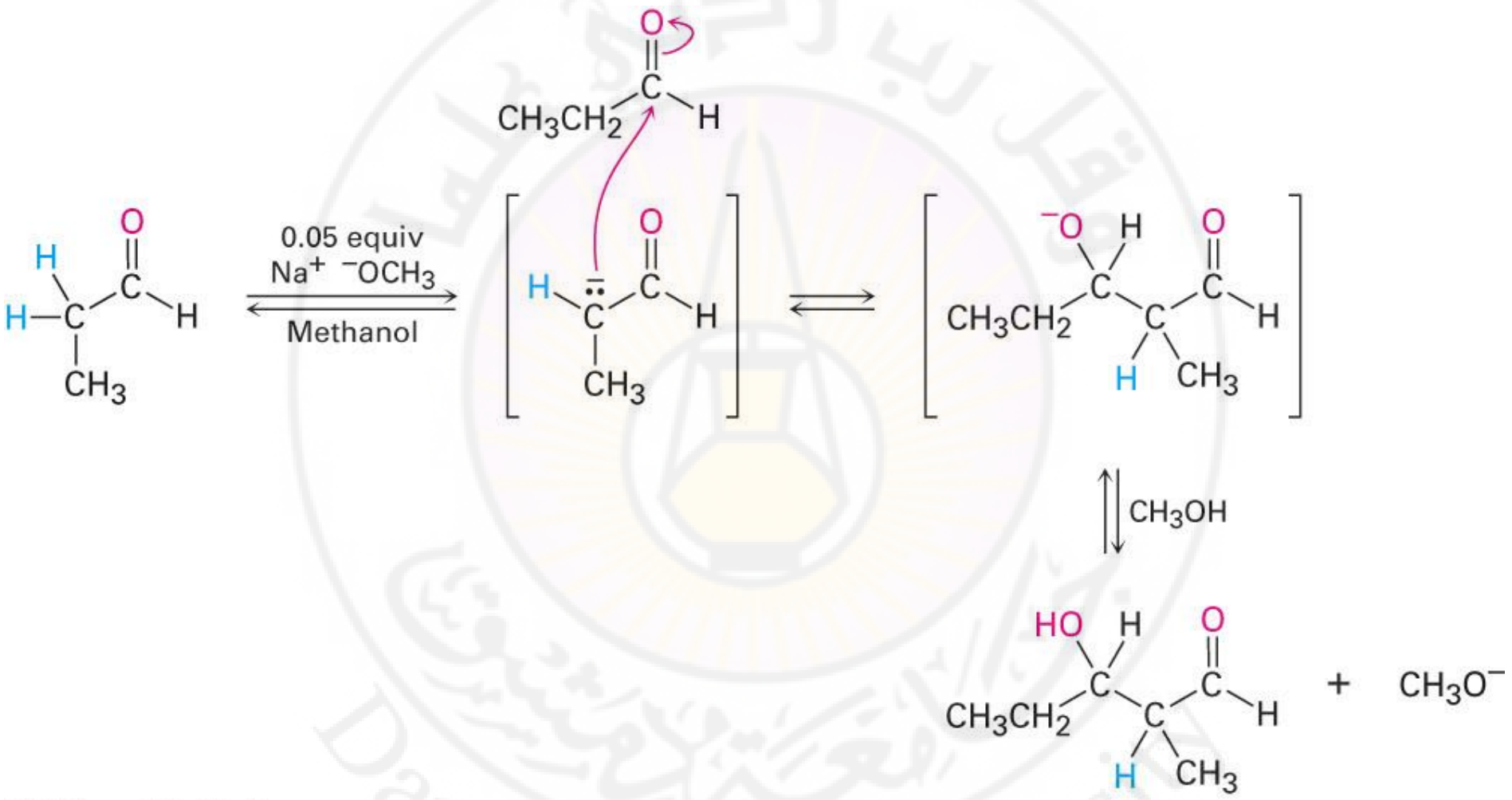
Conditions for Condensations

- بينما في تفاعل تكاثف الكربونيل تستخدم كميات قليلة من الاساس لتوليد كميات قليلة من الاينولات التي تترافق مع وجود المركب الكربونيلي غير المتفاعل
- حيث يتم بعد حدوث تفاعل التكاثف اعادة تحرير الاساس من جديد ليقوم مرة اخرى بتحويل كمية من المركب الكربونيلي الى الاينولات الموافقة



© 2007 Thomson Higher Education

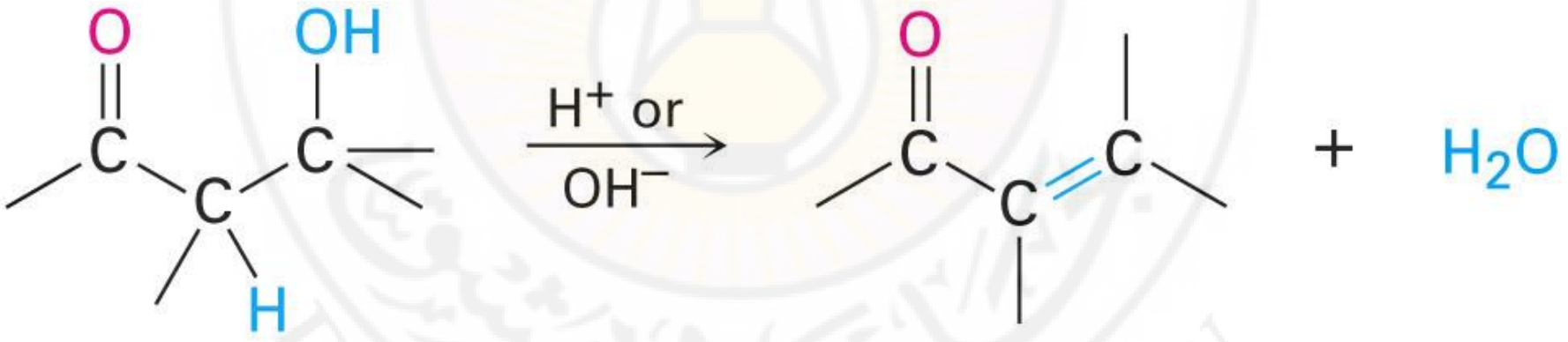
Conditions for Condensations



© 2007 Thomson Higher Education

Dehydration of Aldol Products: Synthesis of Enones

- ان مركبات β-hydroxy carbonyl الناتجة يمكن ان تعاني من تفاعل نزع الماء لتعطي conjugated Enones
- ان خسارة الماء هي التي تعطي تفاعل التكاثف اسمه condensation وذلك لان الماء يتكثف عند تشكل المنتج الاينوني Enones



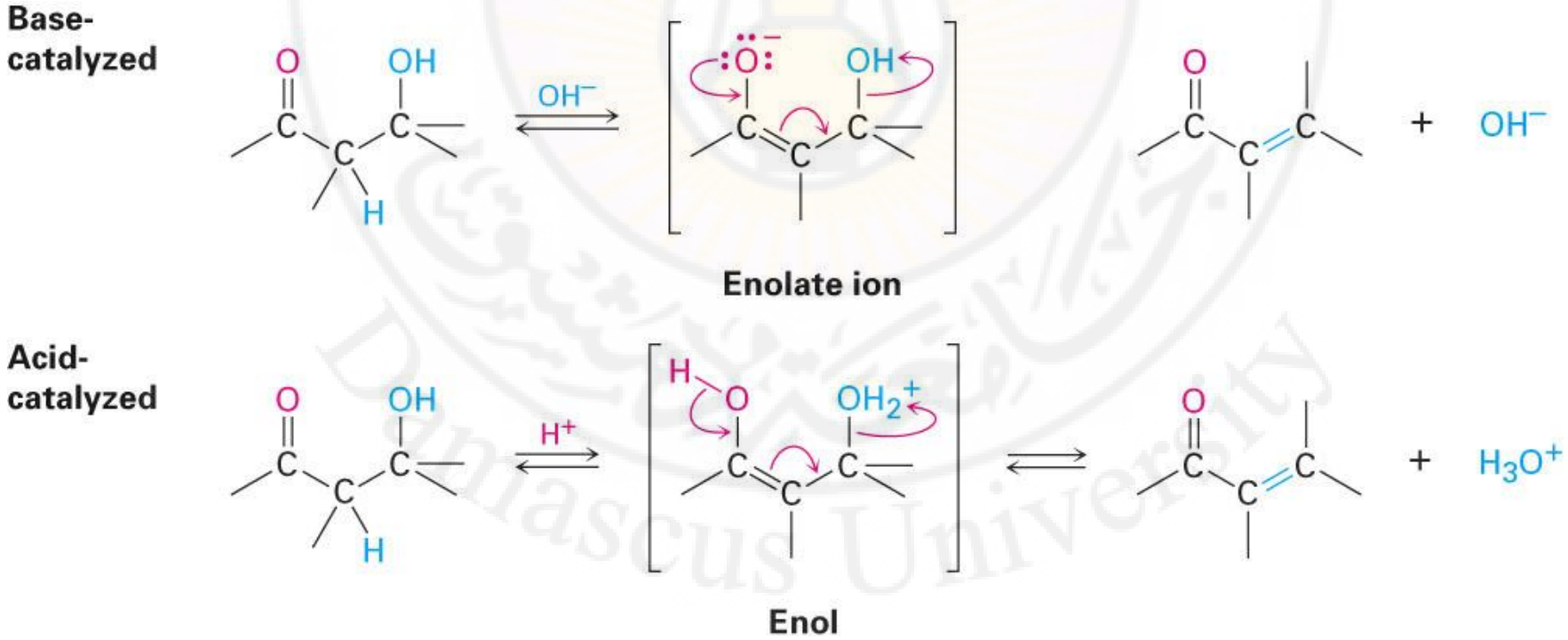
A β-hydroxy ketone or aldehyde

A conjugated enone

© 2007 Thomson Higher Education

Dehydration of *B*-Hydroxy Ketones and Aldehydes
B-Hydroxy Ketones and Aldehydes نزع الماء من

- يمكن ان يتم نزع الهيدروجين الموجود في الموضع الفا α hydrogen نسبة لمجموعة الكربونيل وذلك بواسطة اساس ليعطي شاردة الاينولات enolate ion والتي يمكن ان تخسر مجموعة OH– وتشكل الاينون الموافق
- تحت شروط حامضية يمكن ان تتم برتنة مجموعة الهيدروكسيل مؤدية بذلك الى خروج الماء من المركب وتشكل الاينون الموافق

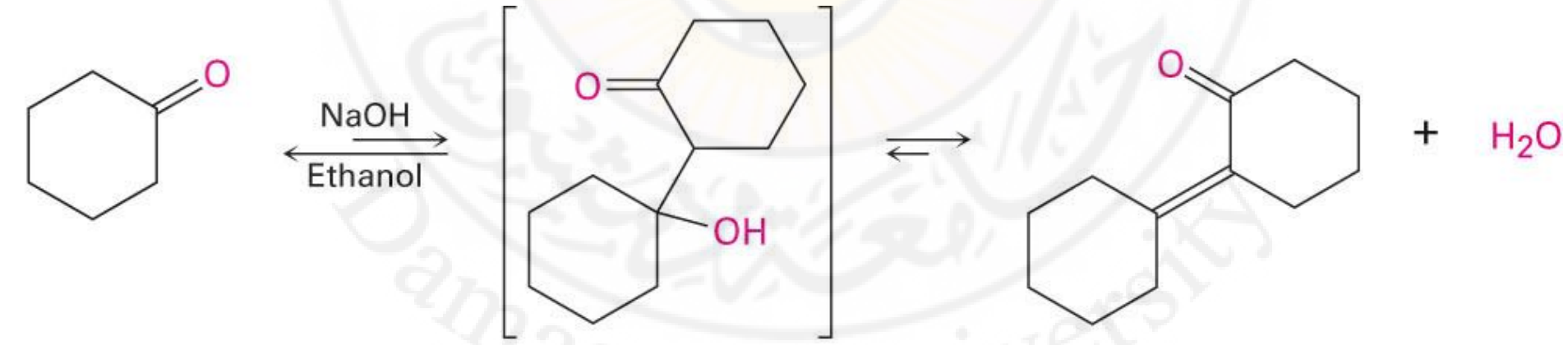


© 2007 Thomson Higher Education

Driving the Equilibrium
توجيه التوازن نحو تشكيل النواتج

- ان نزع الماء من مزيج التفاعل الالدولي the aldol reaction mixture يمكن أن يوجه التفاعل نحو تشكيل منتجات التفاعل

- وعلى الرغم من أن تفاعل الالدول the initial aldol هو تفاعل عكوس ومنزاح عادة باتجاه المواد الداخلة في التفاعل ألا ان خطوة نزع الماء اللاحقة تدفع بالتفاعل ليكون تام نحو تشكيل النواتج



Cyclohexanone

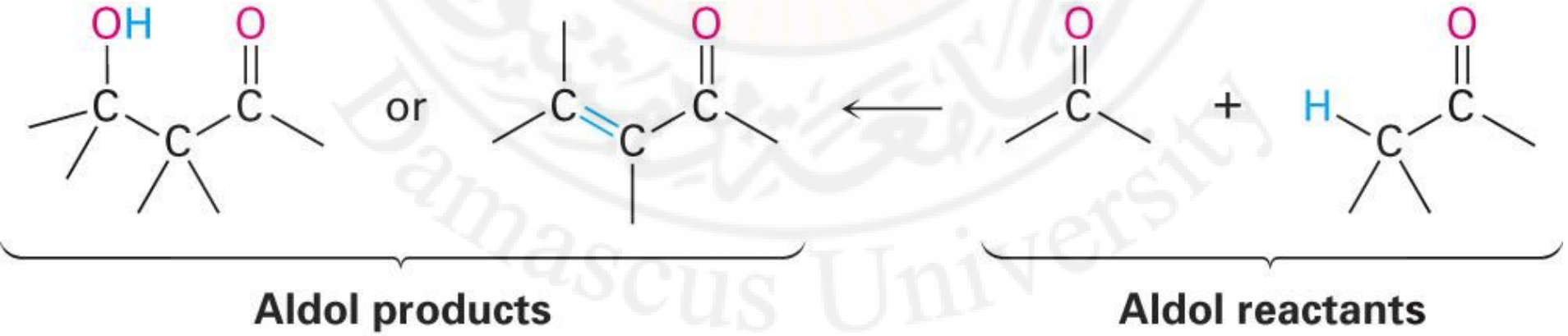
Cyclohexylidenecyclohexanone (92%)

© 2007 Thomson Higher Education

Using Aldol Reactions in Synthesis
استخدام تفاعل Aldol Reactions في الاصطناع العضوي

- ان التفاعل الألدولي aldol reaction يمكن ان يعطي اما : *B*-hydroxy aldehyde/ketone أو *α,B*-unsaturated aldehyde/ketone وذلك حسب شروط التفاعل

- فاذا احتوى المركب الهدف على أما علي β-hydroxy carbonyl أو على conjugated enone فهذا يعني ان المركب الهدف قد تم الحصول عليه من تفاعل aldol reaction



© 2007 Thomson Higher Education

Using Aldol Reactions in Synthesis
استخدام تفاعل Aldol Reactions في الاصطناع العضوي

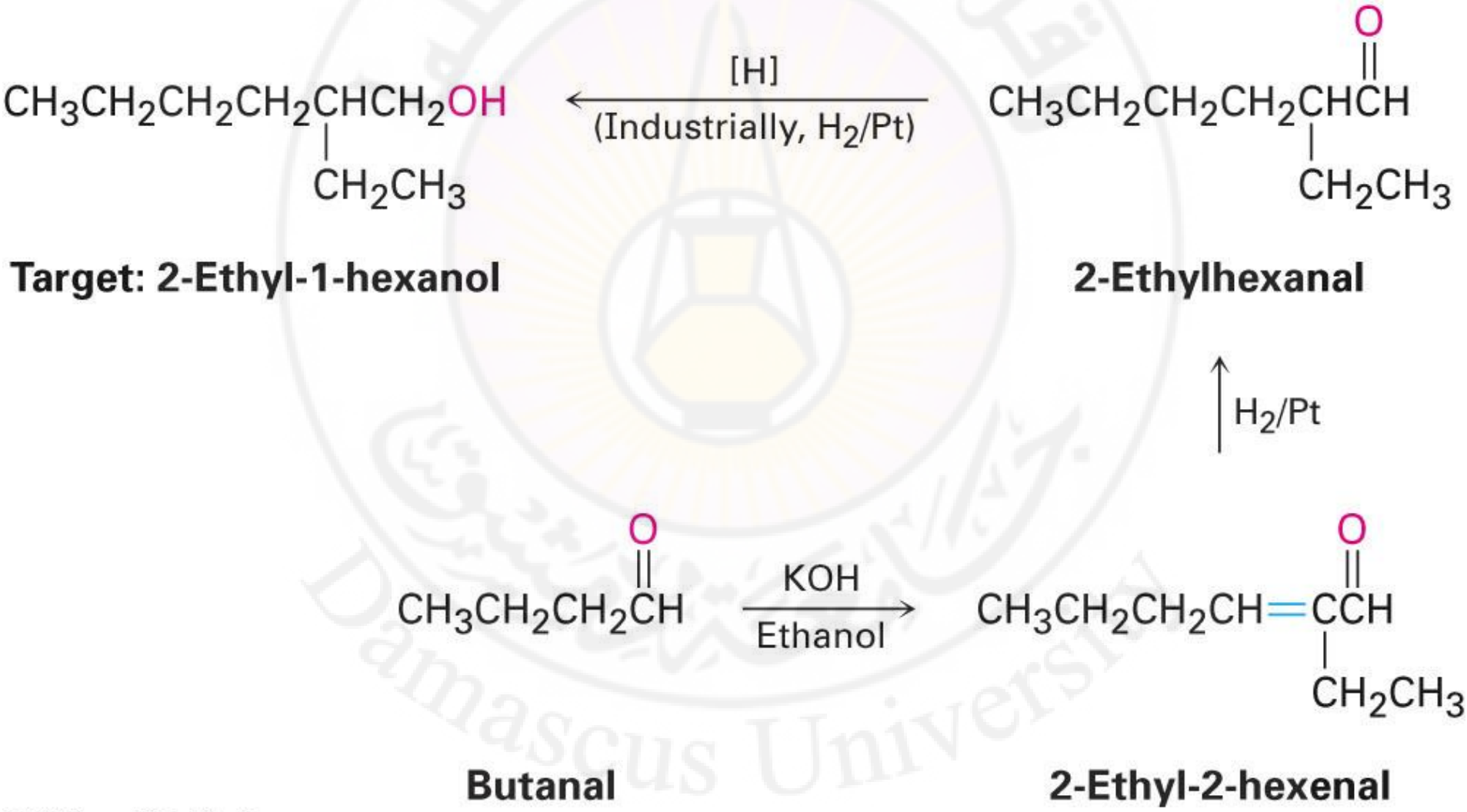
- يمكن ان تحدث تفاعلات لاحقة على منتجات تفاعل الألدول aldol products

- فعلى سبيل المثال يمكن ان يحضر كيتون مشبع saturated ketone من خلال الهدرجة التحفيزية catalytic hydrogenation للناتج الاينوني the enone والحاصل من تفاعل الألدول aldol reaction

Damascus University

Using Aldol Reactions in Synthesis

استخدام تفاعل Aldol Reactions في الاصطناع العضوي

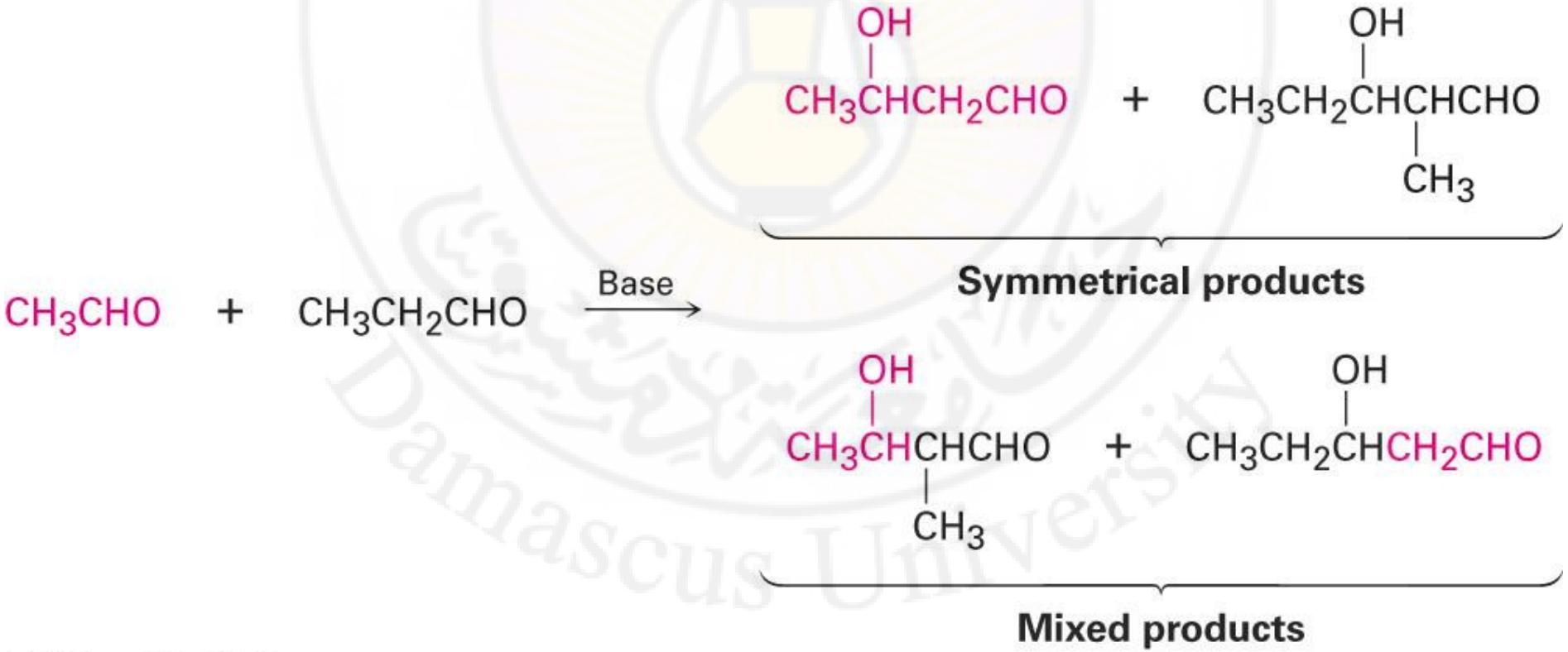


© 2007 Thomson Higher Education

Mixed Aldol Reactions
تفاعل الألدول المختلط

- بشكل عام فان تفاعل ألدول مختلط A mixed aldol reaction ما بين الدهيدين متشابهين او كيتونين يؤدي الى الحصول على مزيج محتمل من اربع منتجات mixture of four possible products

- لذلك فان مثل هذا التفاعل ليس ذو قيمة تطبيقية



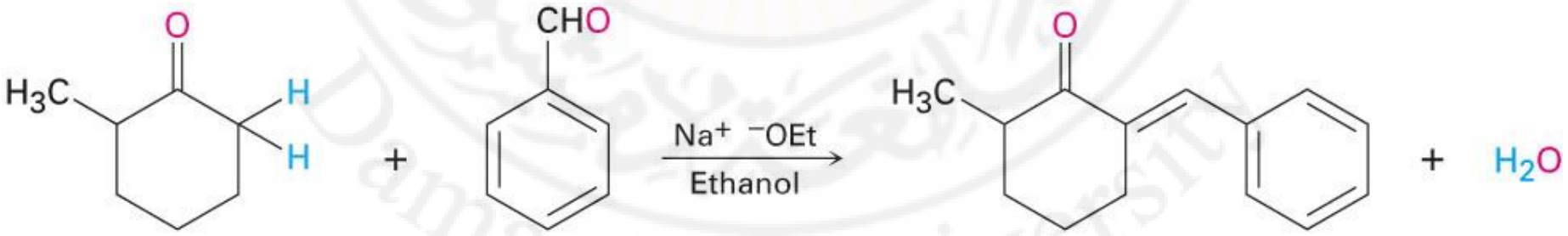
© 2007 Thomson Higher Education

Practical Mixed Aldols
تطبيق تفاعل الألدول المختلط

- اذا كان احد المركبين الكربونيليين لا يحتوي على هيدروجين α α hydrogens وكانت مجموعة الكربونيل غير مزدحمة من الناحية الفراغية كما هي الحال في البنزالدهيد الفورم الدهيد benzaldehyde and formaldehyde

- في هذه الحالة فان هذا المركب الكربونيلي يمكن ان يلعب دور محب للالكترونات جيد حيث يمكن ان يتفاعل مع اينولات enolates المركب الكربونيلي الثاني وبالتالي يمكن ان يكون لتفاعل الألدول المختلط ان يكون مفيد من الناحية العملية

- فعلى سبيل المثال يتفاعل 2-methylcyclohexanone مع benzaldehyde ليعطي منتج وحيد

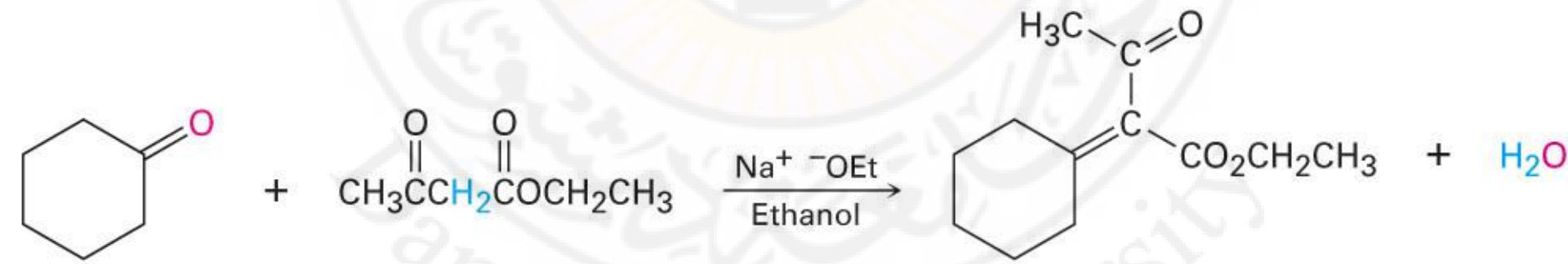


2-Methylcyclohexanone (donor) **Benzaldehyde (acceptor)** **78%**

© 2007 Thomson Higher Education

Practical Mixed Aldols
تطبيق تفاعل الألدول المختلط

- اذا كان احد المركبين الكربونيليين اكثر حموضة من الاخر بالتالي فانه سيتحول اولا الى شوارد الاينولات الموافقة وبالتالي فان تفاعل الالدول المختلط سيكون ذو قيمة عملية لانه سعطي ناتج وحيد وليس مزيج من اكثر من مركب
- فعلى سبيل المثال فان Ethyl acetoacetate سيتحول كليا الى اينولاته الموافقة enolate ion تحت شروط اقل اساسية من المركب الكربونيلي الثاني وحيد الكربونيل monocarbonyl partners



Cyclohexanone (acceptor) **Ethyl acetoacetate (donor)** **80%**

© 2007 Thomson Higher Education

Table 22.1 Acidity Constants for Some Organic Compounds

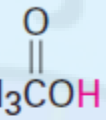
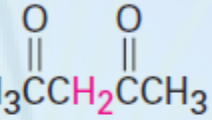
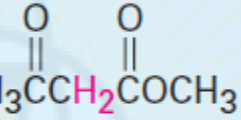
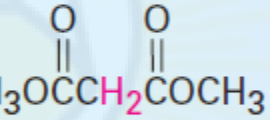
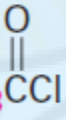
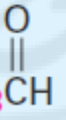
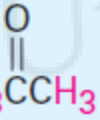
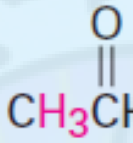
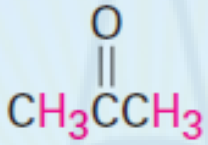
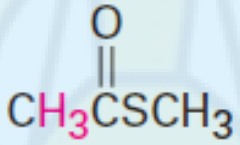
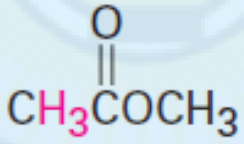
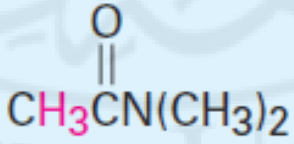
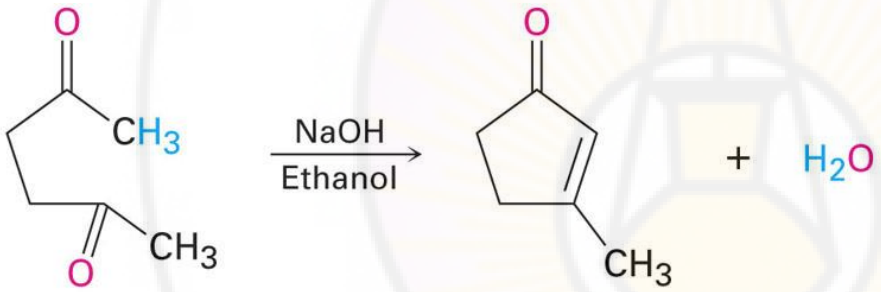
Functional group	Example	pK_a
Carboxylic acid		5
1,3-Diketone		9
3-Keto ester		11
1,3-Diester		13
Alcohol	CH_3OH	16
Acid chloride		16
Aldehyde		17
Ketone		19

Table 22.1 Acidity Constants for Some Organic Compounds

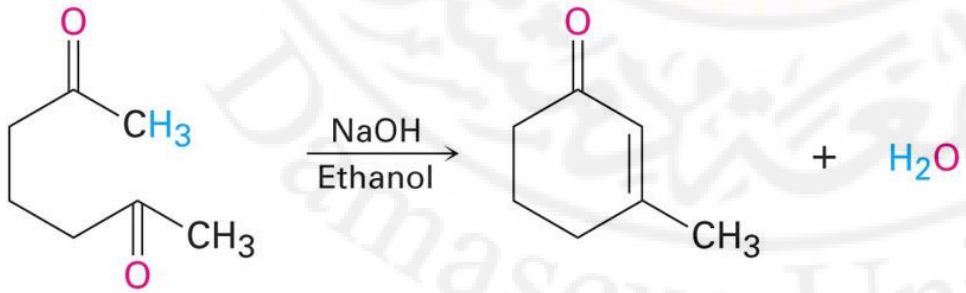
Functional group	Example	pK_a
Aldehyde		17
Ketone		19
Thioester		21
Ester		25
Nitrile	$CH_3C{\equiv}N$	25
N,*N*-Dialkylamide		30
Dialkylamine	$HN(i\text{-}C_3H_7)_2$	36

تفاعل الألدول ضمن جزيئي
Intramolecular Aldol Reactions

- عندما تعالج بعض المركبات ثنائية الكربونيل *di*carbonyl compounds ب أساس فانها يمكن ان تؤدي الى تشكل مركبات حلقية cyclic products وذلك من خلال ما يعرف بتفاعل intramolecular Aldol reaction

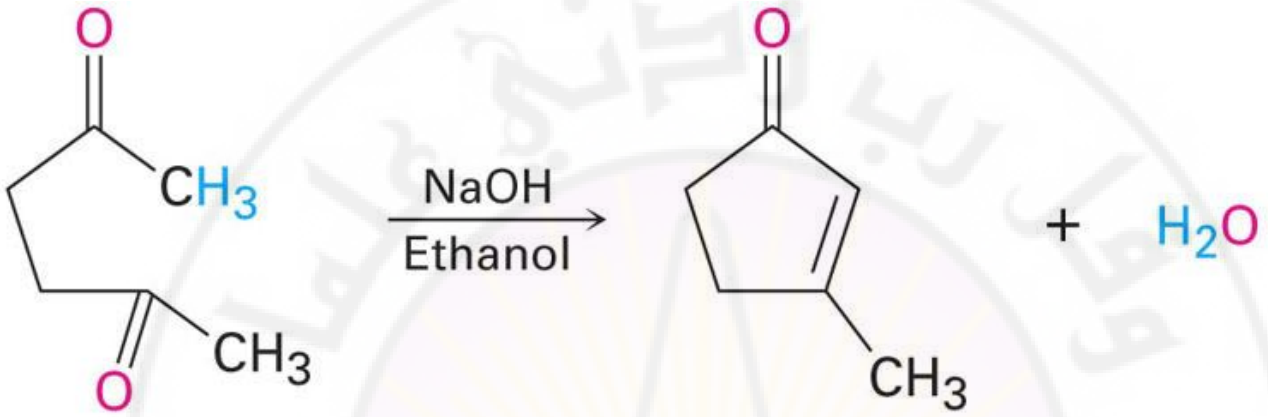


2,5-Hexanedione (a 1,4-diketone) **3-Methyl-2-cyclopentenone**



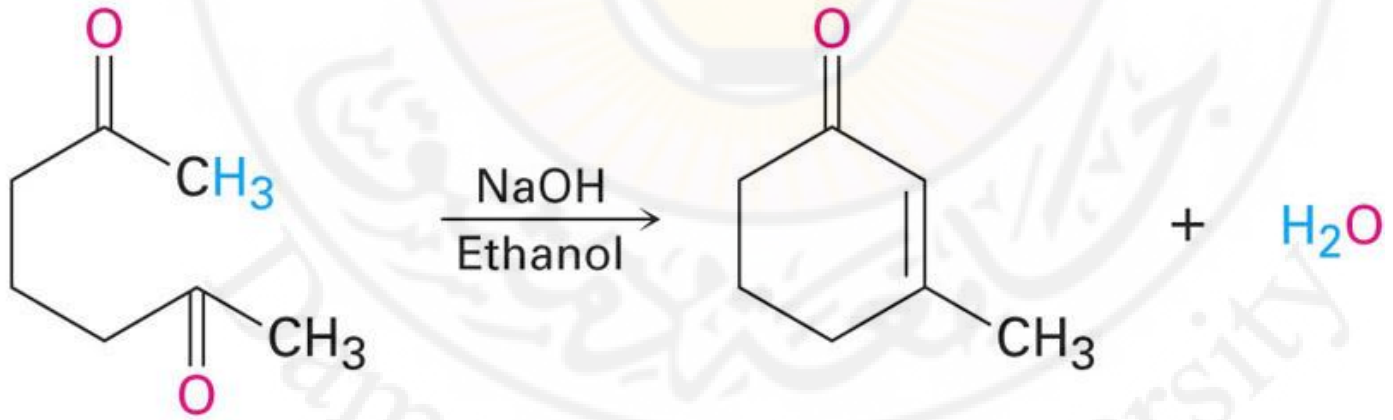
2,6-Heptanedione (a 1,5-diketone) **3-Methyl-2-cyclohexenone**

© 2007 Thomson Higher Education



2,5-Hexanedione (a 1,4-diketone)

3-Methyl-2-cyclopentenone



2,6-Heptanedione (a 1,5-diketone)

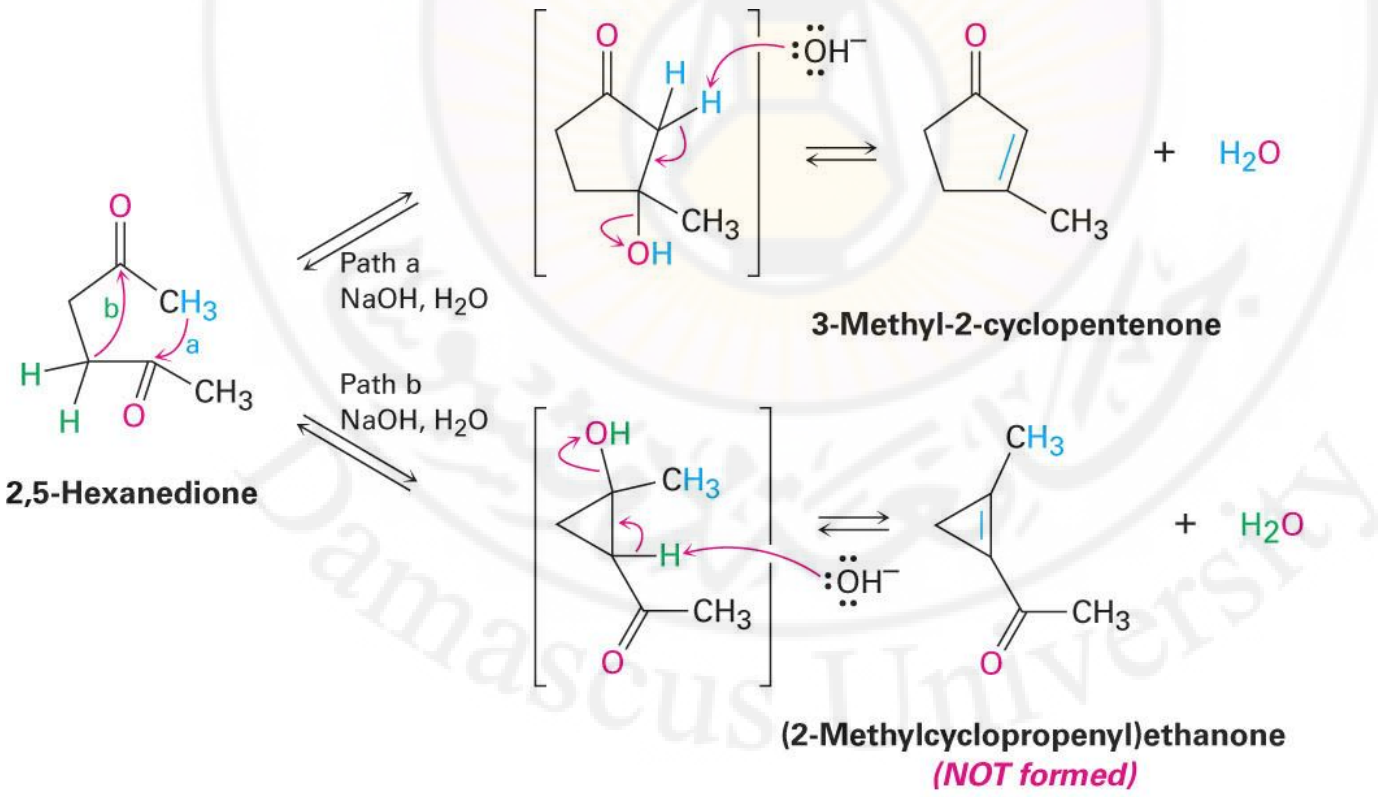
3-Methyl-2-cyclohexenone

© 2007 Thomson Higher Education

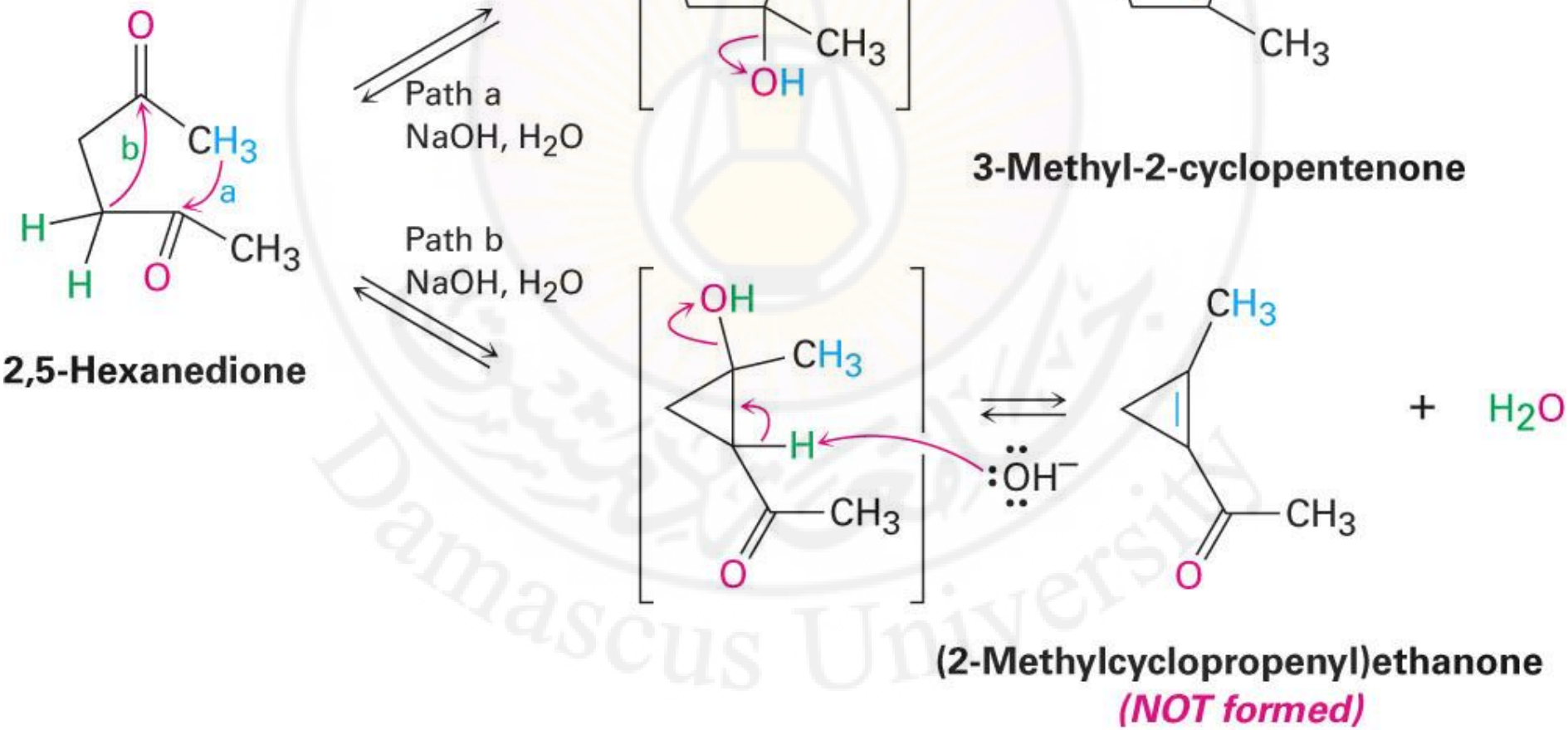
Mechanism of Intramolecular Aldol Reactions

- ففي هذا التفاعل يكون كلا من مجموعة الكربونيل المحبة للنواة المانحة nucleophilic carbonyl donor ومجموعة الكربونيل المحبة للالكترونات المستقبلة electrophilic carbonyl acceptor متواجدان على نفس المركب

- المشكلة الوحيدة في تفاعل Intramolecular Aldol Reactions انه قد يؤدي الى تشكل مزيج من المركبات الحلقية وذلك تبعا لتركيب الاينولات المتشكلة



© 2007 Thomson Higher Education

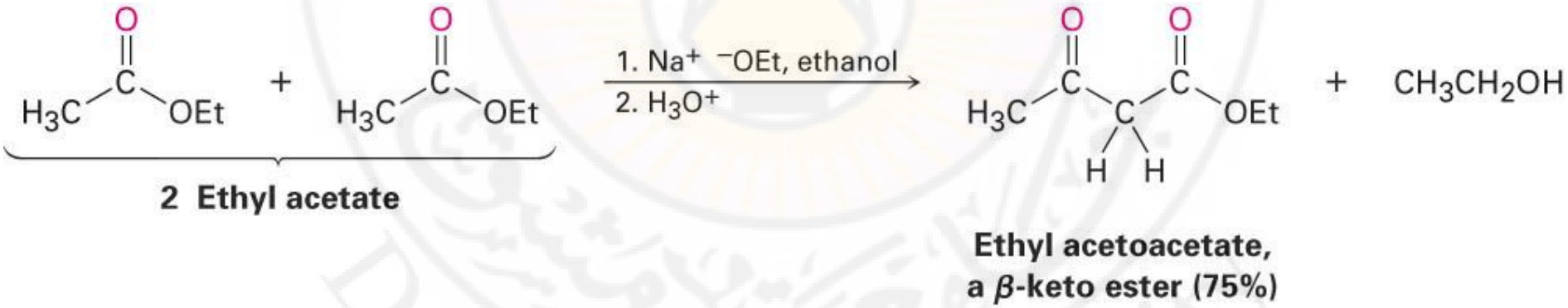


© 2007 Thomson Higher Education

The Claisen Condensation Reaction
تفاعل تكاثف كلايزن

- ان الاسترات مثل الالدهيدات والكيتونات تتمتع بخواص حمضية ضعيفة وبالتالي فعندما يعالج استر ester يملك هيدروجين α hydrogen مع مكافئ واحد ل اساس مثل sodium ethoxide فانه يخضع لتفاعل Condensation Reaction يعطي β-keto ester يدعى هذا التفاعل ب

The Claisen Condensation Reaction

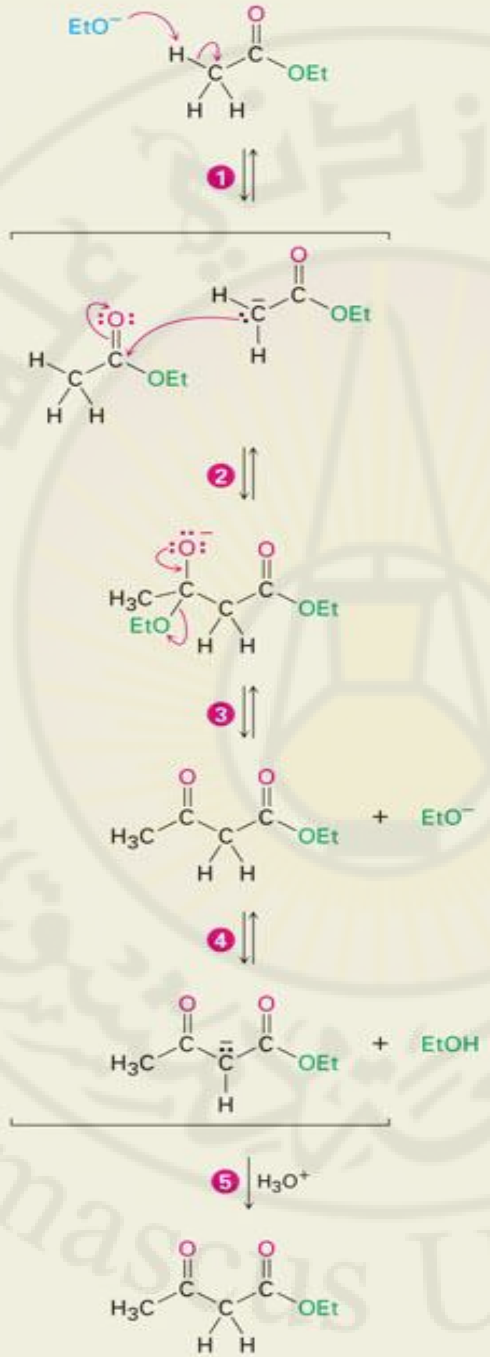


2 Ethyl acetate

Ethyl acetoacetate, a β-keto ester (75%)

© 2007 Thomson Higher Education

Mechanism of the Claisen Condensation



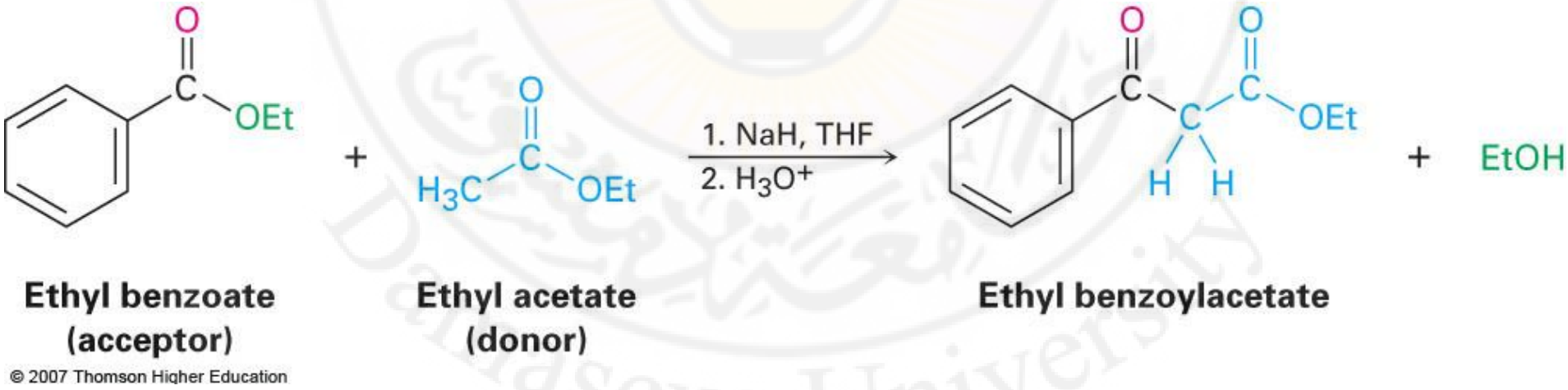
1. Base abstracts an acidic alpha hydrogen atom from an ester molecule, yielding an ester enolate ion.
2. The enolate ion adds in a nucleophilic addition reaction to a second ester molecule, giving a tetrahedral alkoxide intermediate.
3. The tetrahedral intermediate expels ethoxide ion to yield a new carbonyl compound, ethyl acetoacetate.
4. But ethoxide ion is a strong enough base to deprotonate ethyl acetoacetate, shifting the equilibrium and driving the overall reaction to completion.
5. Protonation of the enolate ion by addition of aqueous acid in a separate step yields the final β-keto ester product.

© 2007 Thomson Higher Education

Mixed Claisen Condensations

- يمكن ان يتم تفاعل تكاثف كلايزن بنجاح عندما لا يملك احد الاسترين هيدروجينات حامضية ليكون عبارة عن مستقبل محب للالكترونات acceptor electrophilic
  بينما يقوم الاستر الاخر بدور مانح محب للنواة nucleophilic donor

- فعلى سبيل المثال التفاعل ما بين ethyl benzoate و ethyl formate مما يقود الى تشكيل مركب β-keto esters



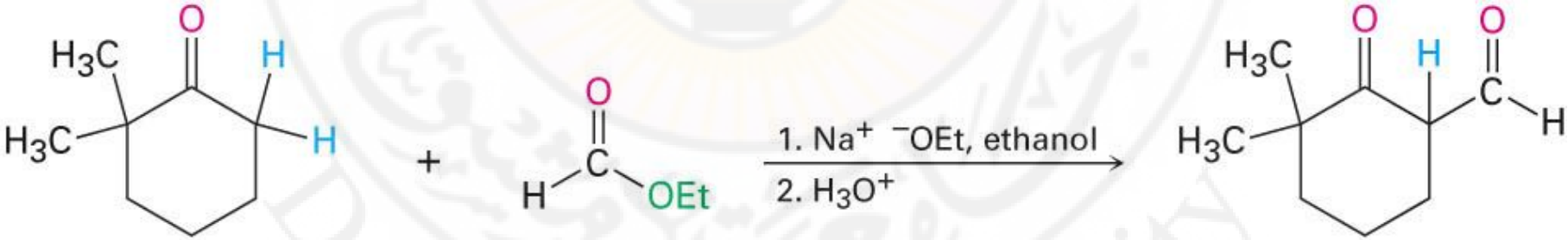
Ethyl benzoate (acceptor) + **Ethyl acetate (donor)** → **Ethyl benzoylacetate** + EtOH

© 2007 Thomson Higher Education

Mixed Claisen Condensations Esters and Ketones

- يمكن ان يتم تفاعل كلايزن ايضا ما بين كيتون ketones و ايستر ليعطي بالتالي مركبات هي عبارة عن β-diketones

- يتم التفاعل بشكل افضل خاصة عندما يكون الاستر غير حاوي على اي هيدروجين الفا α hydrogens وبالتالي فانه لا يمكن ان يقوم بدور محب للنواة the nucleophilic donor

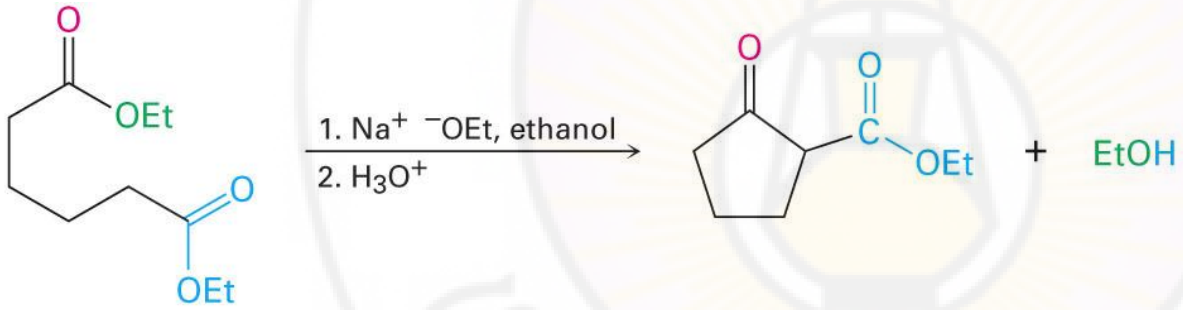


2,2-Dimethylcyclohexanone (donor) **Ethyl formate (acceptor)** **A β-keto aldehyde (91%)**

© 2007 Thomson Higher Education

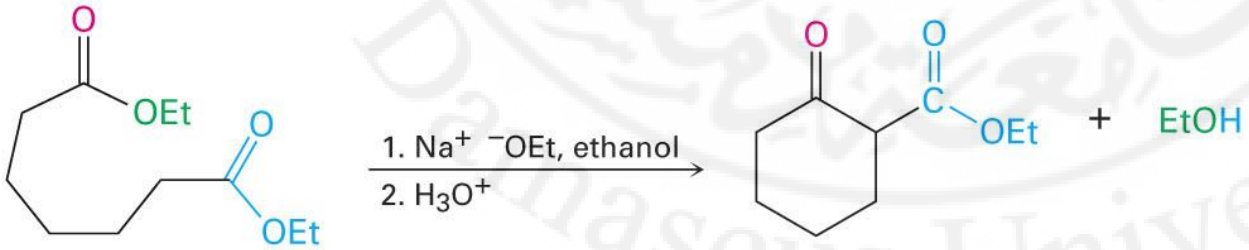
Intramolecular Claisen Condensations: The Dieckmann Cyclization تحلقن ديكمان

- ايضا يمكن تطبيق تفاعل كلايزن ضمن الجزيء الواحد Intramolecular Claisen condensation التي تحتوي على مجموعتين استيريتين وفي هذه الحالة فان تفاعل تكاثف كلايزن يعرف ب تفاعل تحلقن ديكمان Dieckmann Cyclization وذلك لاننا هذا التفاعل يقود الى تشكل حلقات خماسية او سداسية



Diethyl hexanedioate (a 1,6-diester)

Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (82%)

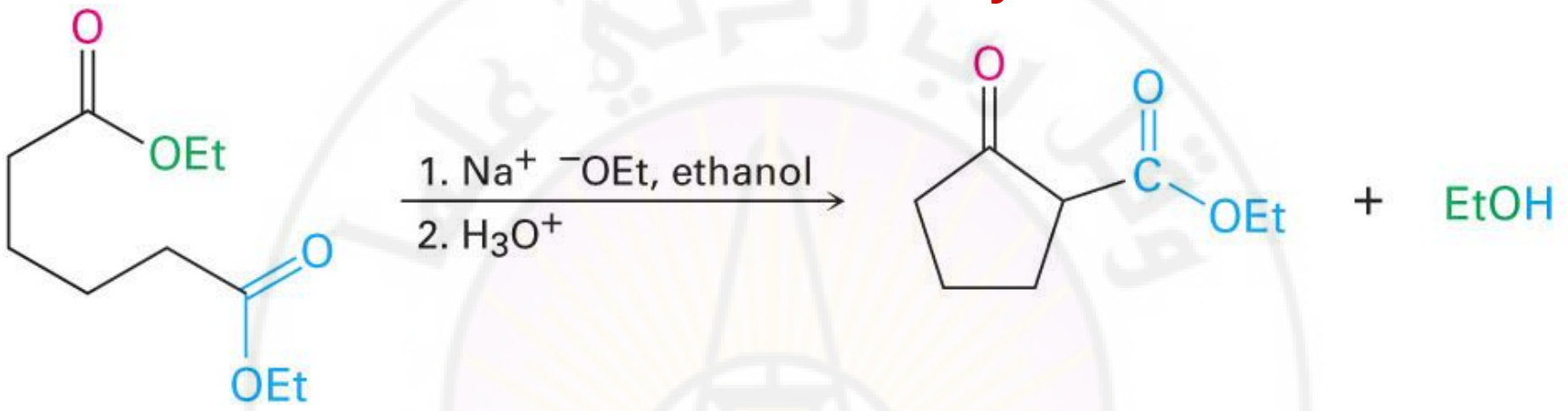


Diethyl heptanedioate (a 1,7-diester)

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate

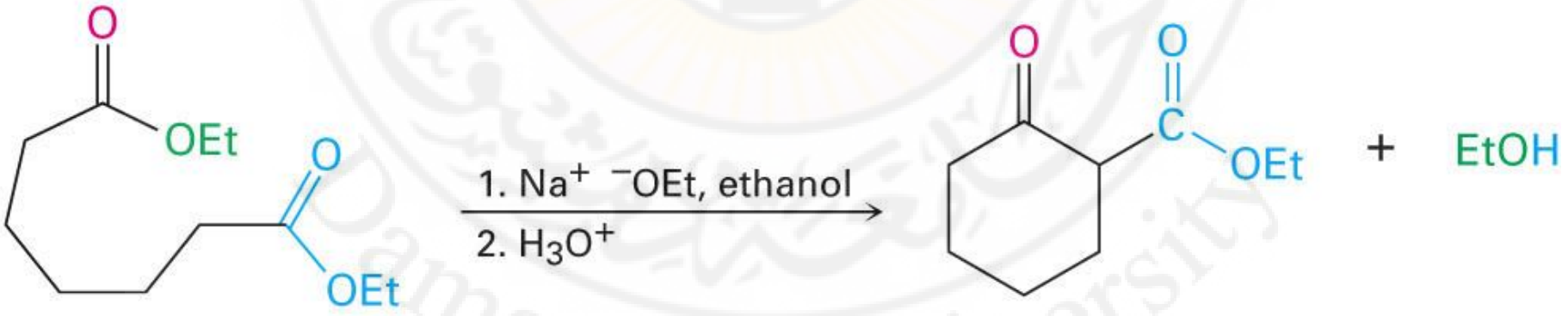
© 2007 Thomson Higher Education

Intramolecular Claisen Condensations: The تحلقن ديكمان Dieckmann Cyclization



Diethyl hexanedioate
(a 1,6-diester)

Ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate
(82%)

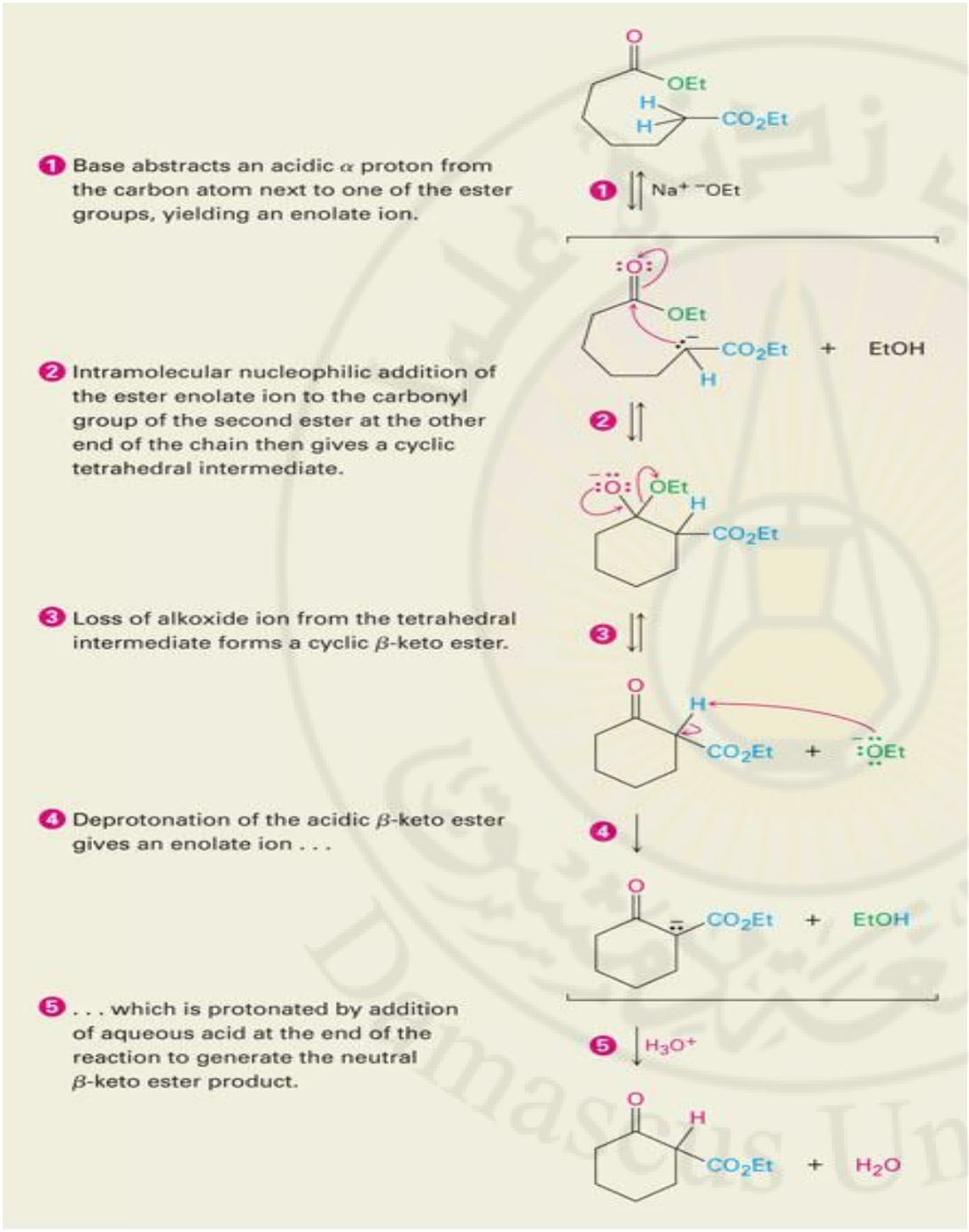


Diethyl heptanedioate
(a 1,7-diester)

Ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate

© 2007 Thomson Higher Education

Mechanism of the Dieckmann Cyclization

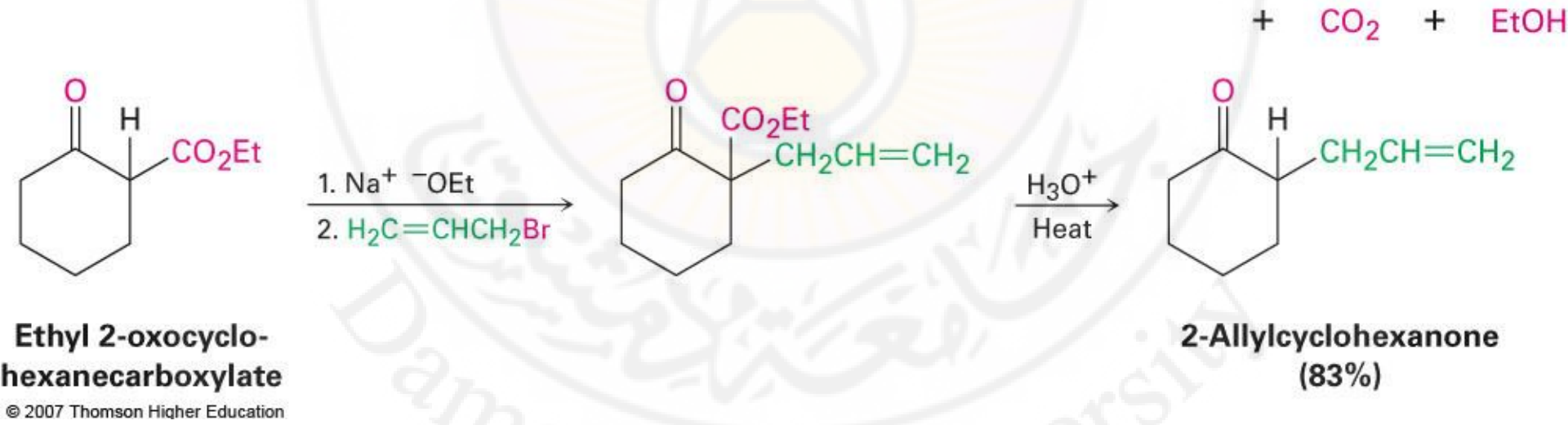


© 2007 Thomson Higher Education

Alkylation of Dieckmann Product

ادخال جذر الكيل على المركبات الناتجة من تفاعل ديكمان

- ان مركبات cyclic β-keto ester الناتجة عن تفاعل Dieckmann يمكن ان تخضع لتفاعل الكلة اخر ومن ثم الى عملية نزع لجذر كربوكسيل decarboxylation تماما كما هي الحال في اصطناع the acetoacetic ester synthesis



Ethyl 2-oxocyclo-hexanecarboxylate

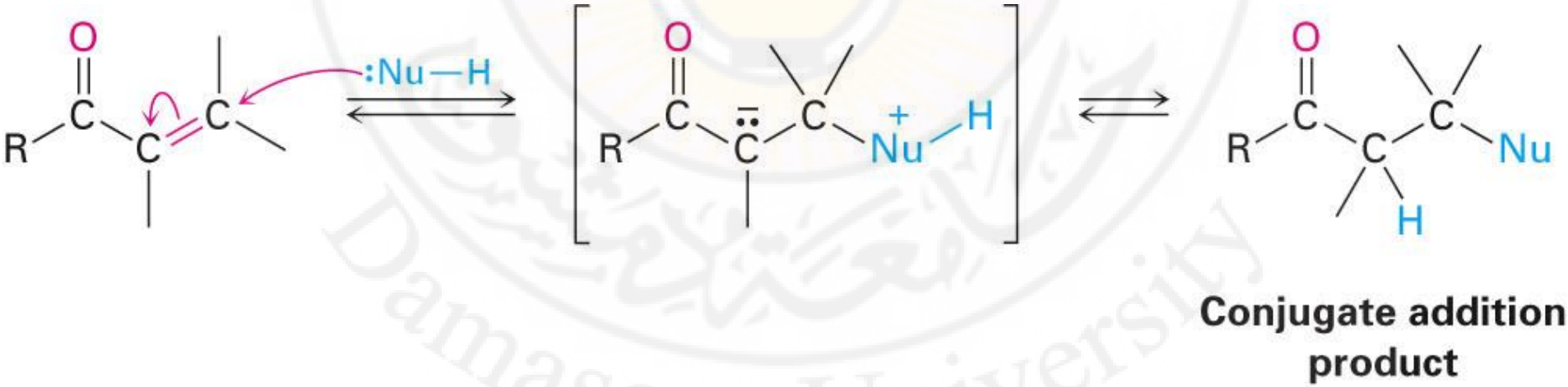
2-Allylcyclohexanone (83%)

© 2007 Thomson Higher Education

Conjugate Carbonyl Additions: تفاعل ميكائيل The Michael Reaction

- يمكن ان يحدث تفاعل اضافة لل Enolates كنكليوفيلات nucleophiles على مركبات الدهيدية او كيتونية من النمط α,β-unsaturated aldehydes and ketones لتعطي نواتج اضافة conjugate addition product

يدعى هذا التفاعل ب the Michael reaction



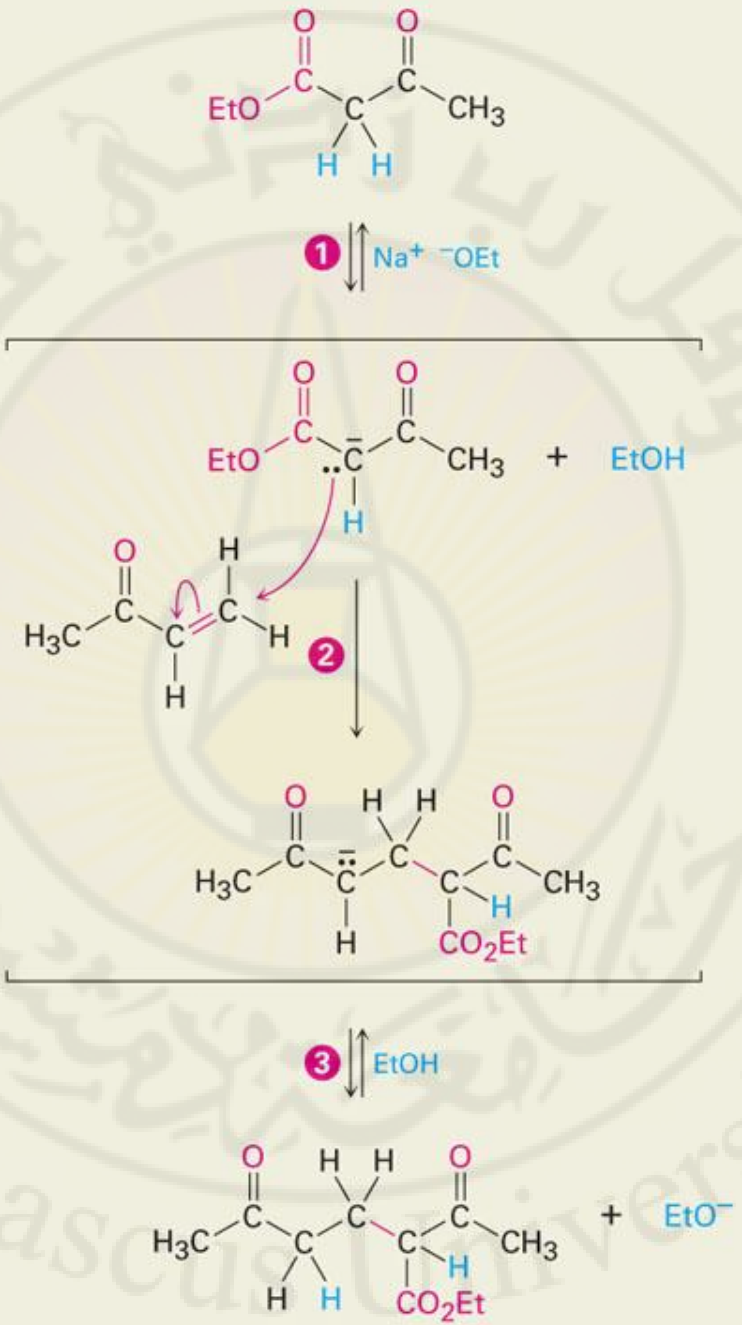
© 2007 Thomson Higher Education

Mechanism of the Michael Reaction

1. The base catalyst removes an acidic alpha proton from the starting β-keto ester to generate a stabilized enolate ion nucleophile.

2. The nucleophile adds to the α,β-unsaturated ketone electrophile in a Michael reaction to generate a new enolate as product.

3. The enolate product abstracts an acidic proton, either from solvent or from starting keto ester, to yield the final addition product.



© 2007 Thomson Higher Education

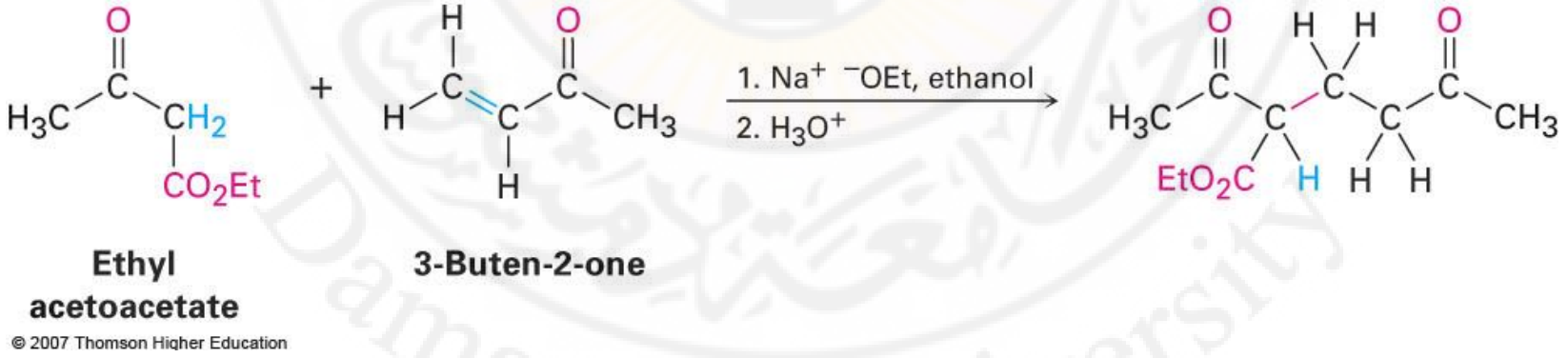
Conjugate Carbonyl Additions: تفاعل ميكائيل The Michael Reaction

- يتم تفاعل ميكائيل بشكل جيد بوجود مركبات كربونيلية تعطي شوارد اينولات ثابتة stable enolate ion

مثل :

Enolate from a β-keto ester

1,3-dicarbonyl compound

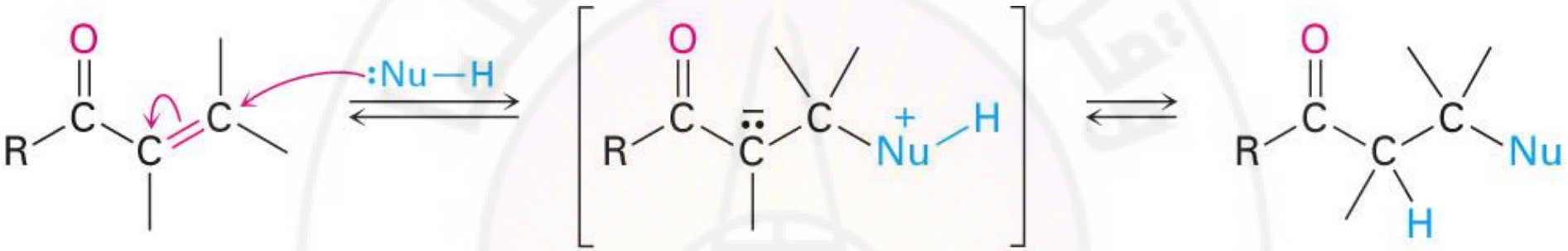


Ethyl acetoacetate

3-Buten-2-one

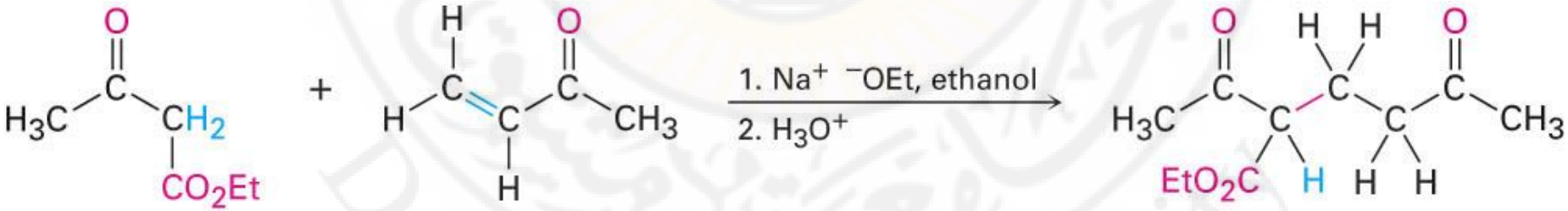
© 2007 Thomson Higher Education

Conjugate Carbonyl Additions:
تفاعل ميكائيل The Michael Reaction



Conjugate addition product

© 2007 Thomson Higher Education



Ethyl acetoacetate

3-Buten-2-one

© 2007 Thomson Higher Education

Conjugate Carbonyl Additions: تفاعل ميكائيل The Michael Reaction

- يمكن ان يتم تفاعل ميكائيل على مجموعة متنوعة من المركبات من النمط α,β-unsaturated carbonyl compounds والتي تدعى مستقبلات ميكائيل مثل

(aldehydes, esters, nitriles, amides, and nitro compounds)

- اما مانحات ميكائيل فهي تشمل كلا من :

1) β-diketones
2) β-keto esters
3) malonic esters
4) β-keto nitriles
5) and nitro compounds

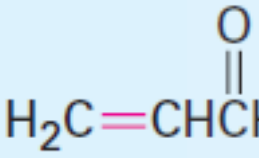
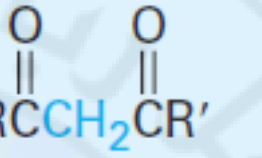
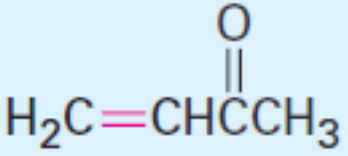
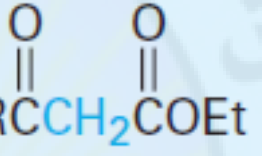
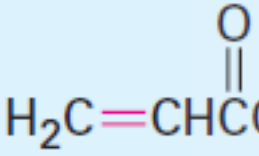
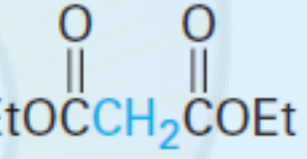
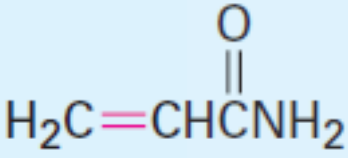
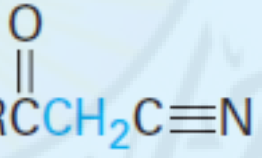
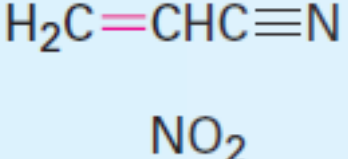
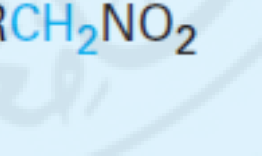
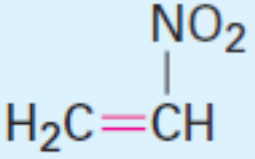
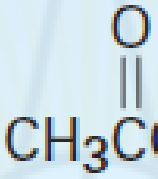
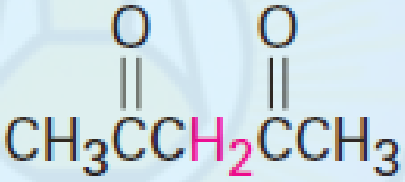
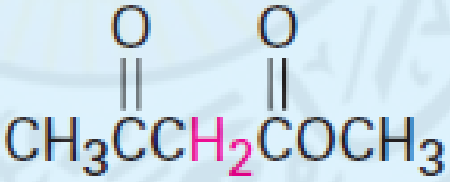
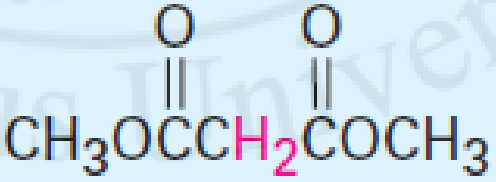
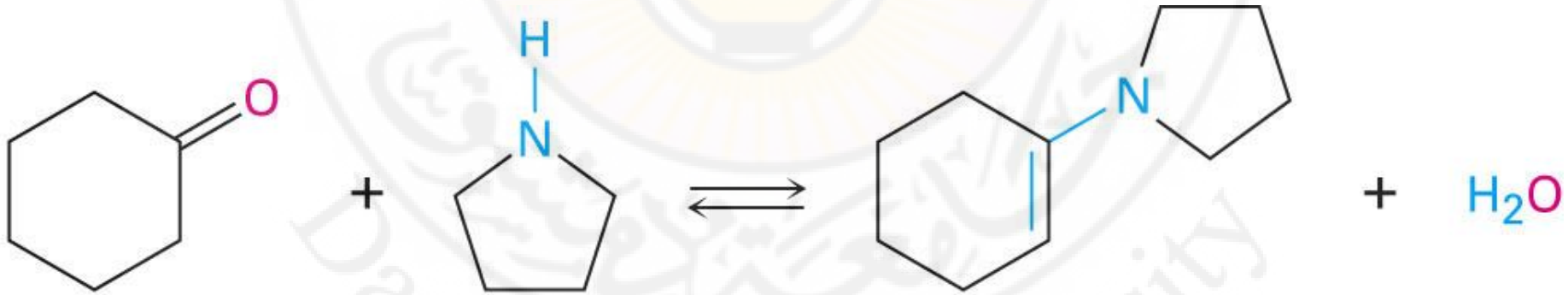
Michael acceptors		Michael donors	
	Propenal		β-Diketone
	3-Buten-2-one		β-Keto ester
	Ethyl propenoate		Diethyl malonate
	Propenamide		β-Keto nitrile
	Propenenitrile		Nitro compound
	Nitroethylene		

Table 22.1 Acidity Constants for Some Organic Compounds

Functional group	Example	pK_a
Carboxylic acid		5
1,3-Diketone		9
3-Keto ester		11
1,3-Diester		13

Carbonyl Condensations with Enamines: The Stork Reaction تفاعل ستورك

- ان Enamines هي مركبات مكافئة equivalent لل enolates في تفاعلاتها وبالتالي يمكن ان تستخدم لاتمام تفاعل ميكائيل تحت شروط تفاعل لطيفة ومعتدلة milder conditions
- ضمن هذه الشروط فان التفاعل يطلق عليه اسم The Stork Reaction
- يمكن تحضير الاينامينات Enaminesمن تفاعل امين ثانوي secondary amine مع كيتون ketone

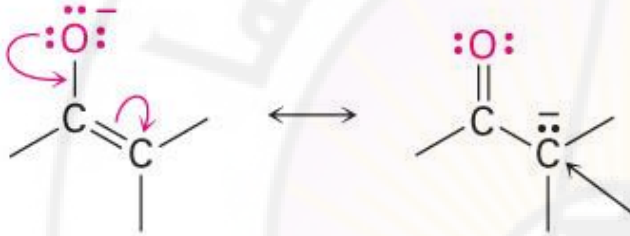


Cyclohexanone **Pyrrolidine** **1-Pyrrolidino-cyclohexene (87%)**

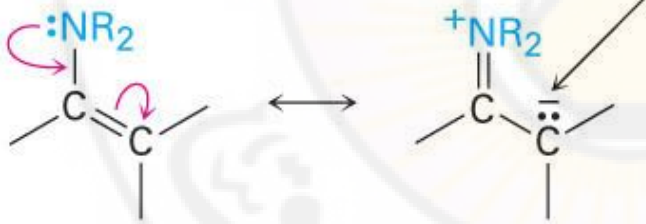
© 2007 Thomson Higher Education

Enamines Are Nucleophilic

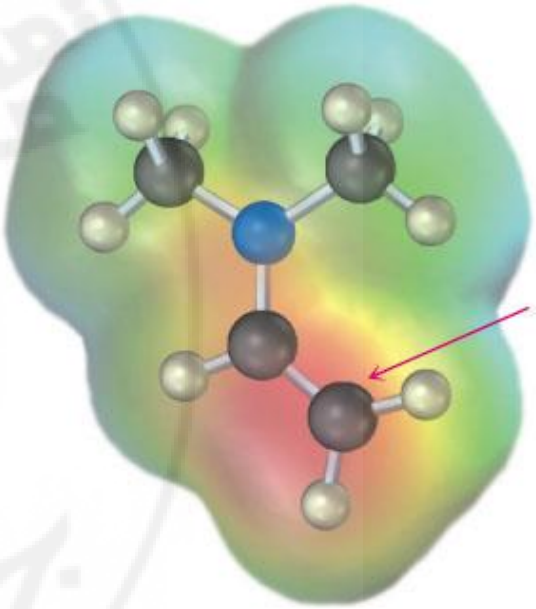
An enolate ion

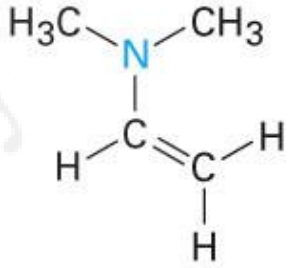


An enamine



Nucleophilic alpha carbon

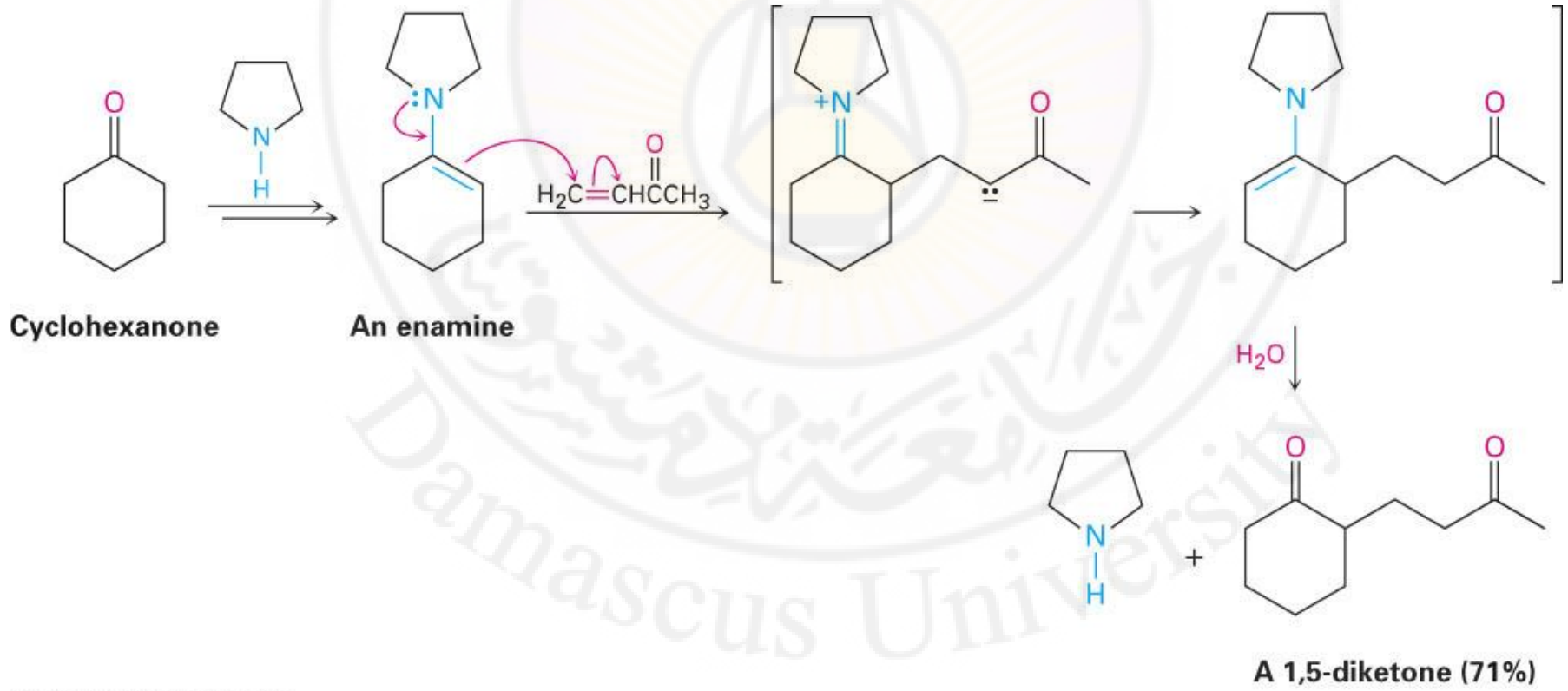




© 2007 Thomson Higher Education

Enamine Addition and Hydrolysis

- يحدث تفاعل اضافة لل Enamine الى مستقبل ميكائيل α,β-unsaturated carbonyl product
- ومن ثم تتم عملية حلمهة hydrolysis للمركب الكربونيلي 1,5-dicarbonyl



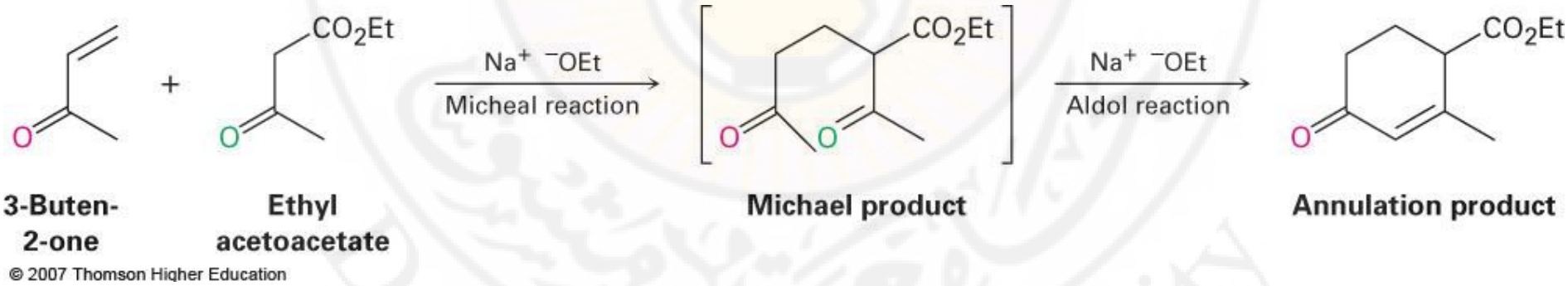
© 2007 Thomson Higher Education

The Robinson Annulation Reaction
تفاعل حلقنة روبينسون

- ان التفاعل المؤلف من خطوتين الاولى هي Michael reaction والثانية هي تفاعل intramolecular aldol reaction

يدعى بتفاعل حلقنة روبينسون لتشكيل الحلقة

The Robinson Annulation Reaction



© 2007 Thomson Higher Education

The Robinson Annulation Reaction

تفاعل حلقنة روبينسون

