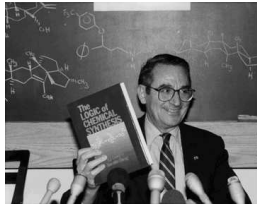


Szerves kémiai szintézismódszerek

2. A Corey-Seebach model; szén-szén egyszeres
kötés kialakítása fémorganikus reagensekkel

Kovács Lajos

A Corey-Seebach model 1.



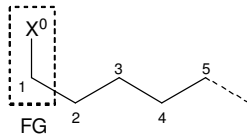
Elias James Corey (1928-)
Nobel-díj: 1990

A szénatomoktól különválasztott
funkciós csoportok (E és G)
terminológiája némi zavart okoz

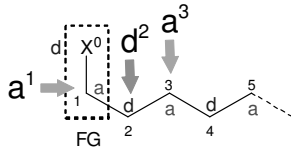
Corey és Seebach helyettük a
szénatomokat is tartalmazó donor (d, =
nukleofil) és akceptor (a, = elektrofil)
fogalmakat javasolták



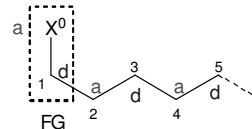
Dieter Seebach (1937-)



FG = funkciós csoport
X = O, N, Hal, fém
stb.



X = O, N, Hal... (G)
d^{0,2,4...} és a^{1,3,5...}
szintokok a reagáló
(szén)atom
helyzetétől függően



X = fém... (E)
a^{0,2,4...} és d^{1,3,5...}
szintokok a reagáló
(szén)atom
helyzetétől függően

A Corey-Seebach model 2.

A donor és akceptor szintonok csoportosítása

szinton típusa	példa	reagens	funkciós csoport	szinton típusa	példa	reagens	funkciós csoport
d ⁰	CH ₃ S [⊖]	CH ₃ SH	-C-S-	a ⁰	[⊕] P(CH ₃) ₂	Cl-P(CH ₃) ₂	-P(CH ₃) ₂
d ¹	CN [⊖]	KCN	-C≡N	a ¹			
d ²	H ₂ C [⊖] -CHO	H ₃ CCHO	-CHO	a ²		BrH ₂ C-C(=O)CH ₃	
d ³	[⊖] C≡C-C-NH ₂	Li [⊕] [⊖] C≡C-C-NH ₂	-C-NH ₂	a ³		H ₂ C=C(OR)CH ₃	
alkil d	CH ₃ [⊖]	LiCH ₃	-	alkil a	[⊕] CH ₃	(CH ₃) ₃ S [⊕] Br [⊖]	-

A Corey-Seebach model 3.

Az egyes szintonok kombinációja különböző funkciós csoportokat tartalmazó vegyületeket eredményez

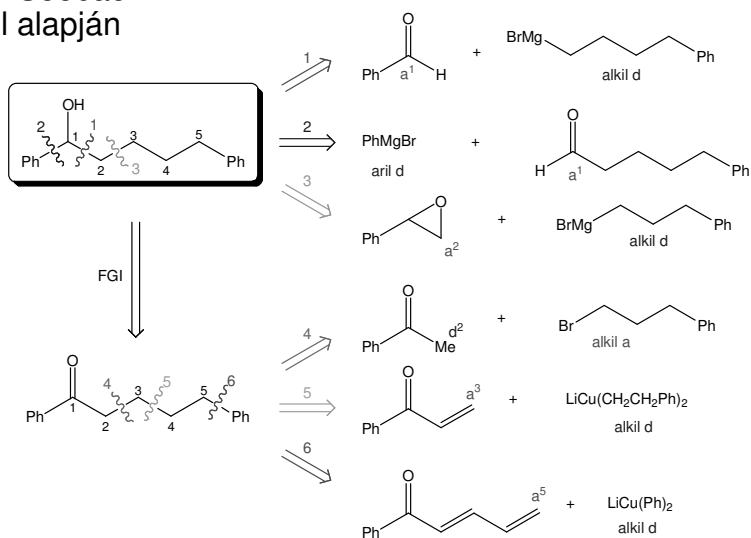
reagáló szintonok	keletkező vegyület típusa	példa
alkil d + alkil a	→ funkciós csoport nélküli szénhidrogén	$[\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_3] + [\overset{\oplus}{\text{C}}\text{H}_3] \rightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$
alkil d + a ¹ , alkil a + d ¹	→ monofunkciós vegyület	$[\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_3] + [\overset{\oplus}{\text{H}_2\text{C}}-\text{OH}] \rightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$
a ¹ + d ¹	→ 1,2-difunkciós vegyület	$[\overset{\ominus}{\text{C}}\text{N}] + [\overset{\oplus}{\text{H}_2\text{C}}-\text{OH}] \rightarrow \text{NC}-\text{CH}_2\text{OH}$
a ¹ + d ² , a ² + d ¹	→ 1,3-difunkciós vegyület	$[\overset{\ominus}{\text{H}_2\text{C}}-\text{CHO}] + \left[\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\overset{\oplus}{\text{C}}-\text{CH}_3 \end{array} \right] \rightarrow \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$
a ¹ + d ³ , a ² + d ² , a ³ + d ¹	→ 1,4-difunkciós vegyület	$[\overset{\ominus}{\text{H}_2\text{C}}-\text{CHO}] + \left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\overset{\oplus}{\text{C}}-\text{CH}_3 \end{array} \right] \rightarrow \text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

Néhány egyszerű szinton és a megfelelő reagensek

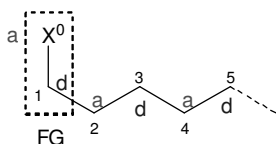
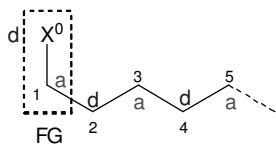
	Szinton	Reagens
alkil a	R^{\oplus}	RBr, RI, ROMs, ROTs (R = alkil, nem aril)
a ¹		
a ²		
a ³		
alkil d	R^{\ominus}	RMgBr, RLi, LiCuR ₂
d ²		
d ²		

Retroszintetikus elemzések

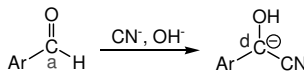
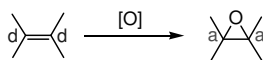
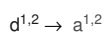
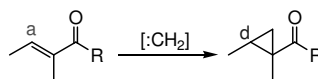
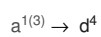
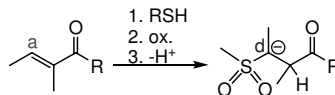
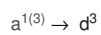
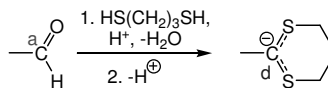
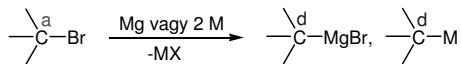
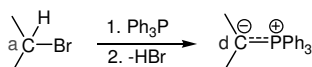
A Corey-Seebach
modell alapján



Polaritás-inverzió (Umpolung)

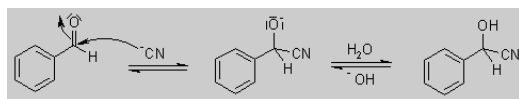
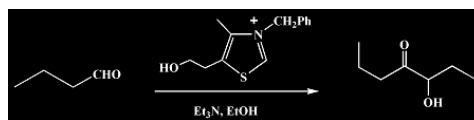
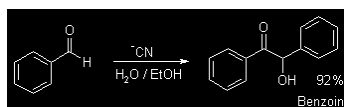


Umpolung típusa

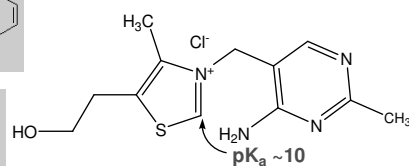
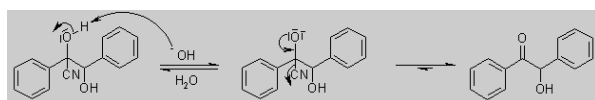
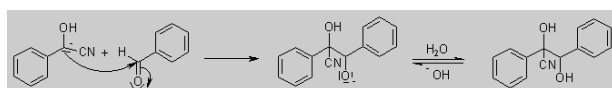


Egy példa az Umpolungra

A benzoin és az aciloin kondenzáció

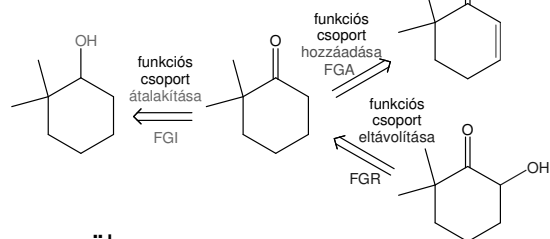
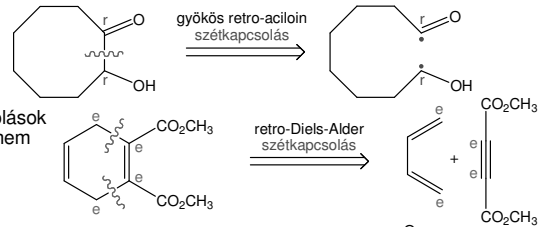
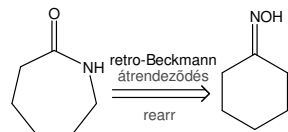
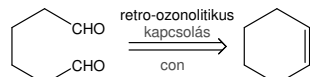
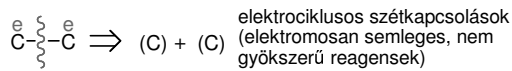
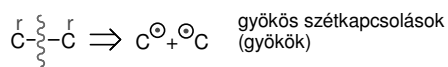
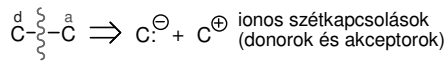


A természetben ez utóbbi reakciót a tiamin (B₁-vitamin) képes kiváltani



A Corey-Seebach model 4.

A szétkapcsolások típusai, retroszintetikus műveletek

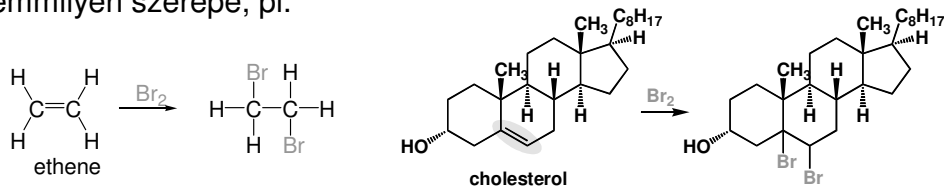


Aretroszintetikusműveletek
 összességétranszformnaknevezzük

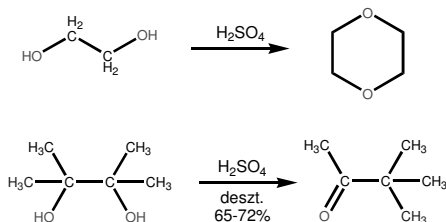
Váz és funkciós csoport(ok)

Példák egy bonyolultabb összefüggésre

Általában (joggal) azt feltételezzük, hogy a kémiai reaktivitást a funkciós csoportok szabják meg és azt azt hordozó váznak ebben nincs semmilyen szerepe, pl.



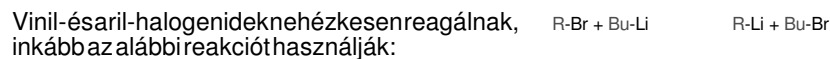
de...



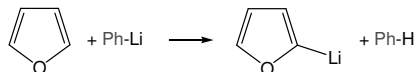
...avaz-funciós csoportkülönítés mindig tartalmazhat önkényes elemeket, célszerűbb molekulaegezését figyelembevenni

Szén-szén egyszeres kötések létrehozása lítium-organikus vegyületekkel 1.

Alkil d típusú reagensek



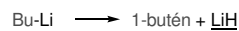
Metallálással más lítium-származékok is előállíthatók:



Az alkil-/aril-lítiumok szilárd állapotban oligomerek (gyakran tetramerek), oldatban általában csökken az asszociáció, pl. $(Bu-Li)_n$ ($n=6$, hexánban; $n=4$, éterben; $n=2$, THF-ben)

A legnagyobb mennyiségben gyártott (kb. 1000 t/év) lítium-organikus vegyület a butil-lítium

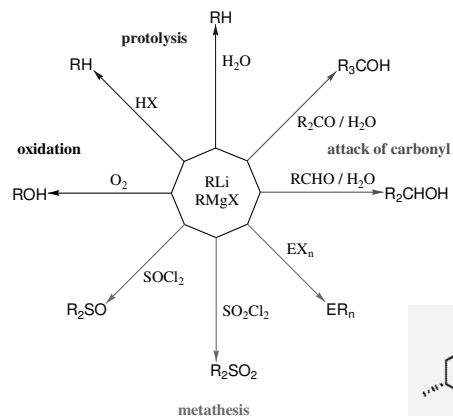
Levegőn gyulladásra hajlamos, oldatban lassan bomlik, a reakció autokatalitikus jellegű:



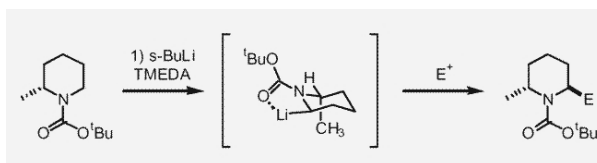
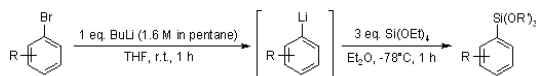
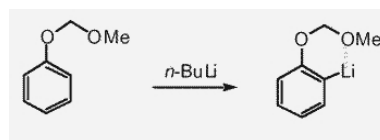
Szén-szén egyszeres kötések létrehozása lítium-organikus vegyületekkel 2.

Reakciók

Nagyonreaktív vegyületek, szinte minden funkciócsoporttal reagálnak:



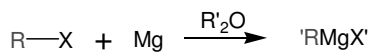
Aleggyakrabban még sem nukleofilként, hanem bázisként használják:



Magnézium-organikus vegyületek (Grignard-vegyületek) 1.

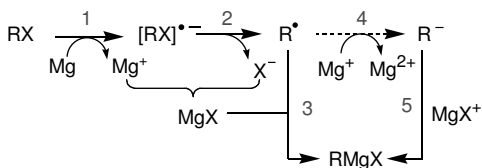


Victor Grignard (1871-1935)
Nobel-díj: 1912 (Paul Sabatier-vel megosztva)



- vízmentes közeg szükséges
- éter vagy amin típusú oldószer kell
- katalizátor (jó, 1,2-dibróm-etán) jól jöhet

A Grignard-reagens képződésének mechanizmusa:

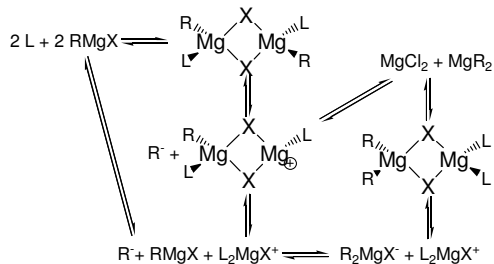


- 1. Egyelektron-transzfer (single electron transfer, SET) a magnéziumról a szerves halogenidre
- 2. a rövid életű gyökanion R gyökre és halogenidionra bomlik
- 3. a halogenidion Mg^+ ionnal egyesül, a keletkező MgX gyök a szerves gyökkel képezi az $RMgX$ reagenst
- egy második SET-folyamat is lejátszódhat (4), amelyben az R^- anion MgX^+ -ionnal kombinálódva adja a reagenst (5)

Grignard-vegyületek 2.

Szerkezet(ek)

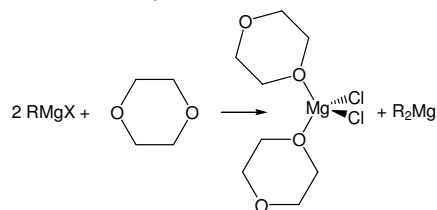
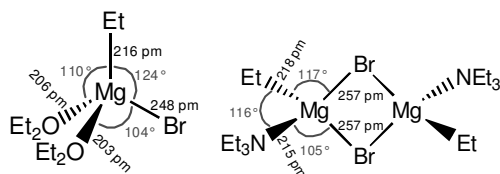
A Grignard-vegyületek szerkezetét a Schlenck-egyensúly írja le (L=oldószer)



Az egyensúlyt befolyásoló tényezők:

- R természete
- X természete
- hőmérséklet
- koncentráció
- oldószer, pl.:

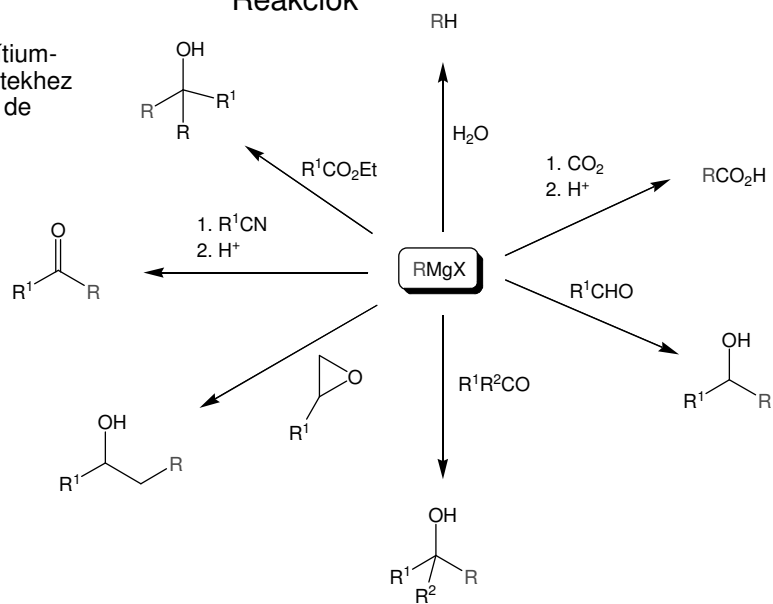
Kétkristályos reagens szerkezete:



Grignard-vegyületek 3.

Reakciók

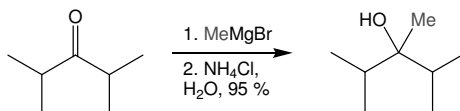
Alkil donorként a lítium-organikus vegyületekhez hasonlóan reagál, de kevésbé hevesen



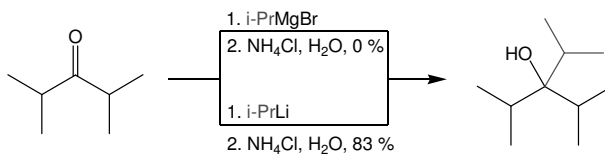
Grignard-vegyületek 4.

Mellékreakciók

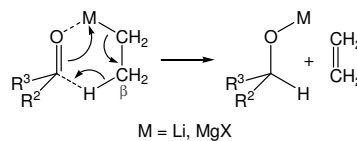
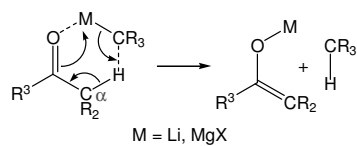
1. A Grignard-vegyületek érzékenyek térbeli gátlásra:



2. Ha a ketonban van legalább egy α -hidrogén, enolizáció mehet végbe:



3. Ha a Grignard-regensben van legalább egy β -hidrogén, redukció mehet végbe:

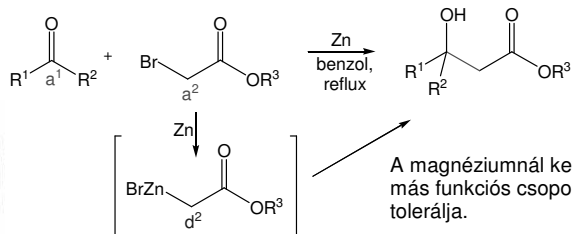


A két utóbbi folyamat elkerülhető CeCl₃ additívum alkalmazásával

Cink-organikus vegyületek (Reformatszkij-vegyületek)

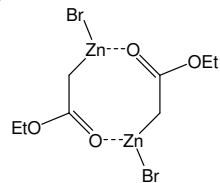


Szezej Nyikolajevics
Refomatszkij
(1860-1934)

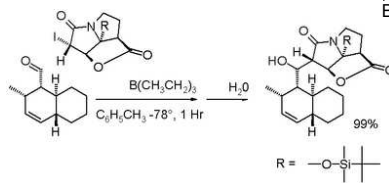
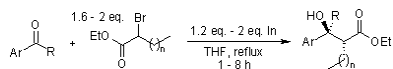


A magnéziumnál kevésbé reaktív, más funkciós csoport jelenlétét is tolerálja.

A reagens szerkezete:



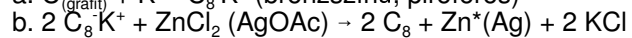
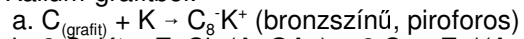
Újabbalkalmazások:



Fémaktiválási módszerek

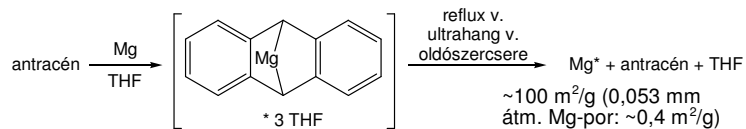
Hogyan lehet nagyon reaktív fémeket előállítani?

1. Kálium-grafitból:

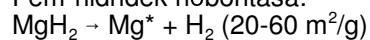


2. $MX_n + nK/nLi \rightarrow M^* + nKX/nLiX$

3. Naftalin/antracén fémkomplexeiből:



4. Fém-hidridek hőbontása:



Az eredmény:

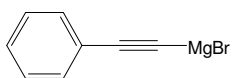
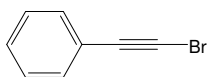
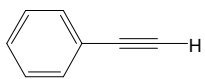
brómbenzol + Mg*: -78 °C; klórbenzol + Mg*: 0 °C

etil-bróm-acetát + Zn*/THF v. éter: -5 °C

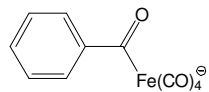
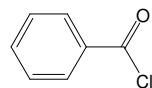
Feladatok 1.

Milyen típusú szintonok az alábbi anyagok?

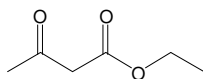
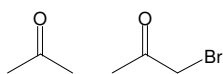
F2.1



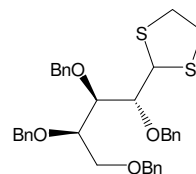
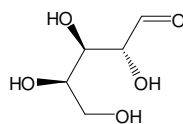
F2.2



F2.3



F2.4



Feladatok 2.

Hogyan lehet előállítani az alábbi anyagokat Grignard-reakciók segítségével?

F2.5 1-deuterobután

F2.6 2-bróm-2-metil-pentán

F2.7 2,4-dimetil-pentán

F2.8 3-heptanon

Ajánlott olvasmányok

- J.-H. Fuhrhop, G. Li (2003): Organic synthesis. Concepts and methods. 3rd ed. Wiley-VCH, Weinheim. 517 pages. pp. 1-68, 425-429.
- J. R. Hanson (2002): Organic synthetic methods. Royal Society of Chemistry, Cambridge. 175 pages. pp. 9-22
- C. Willis, M. Wills (1995): Organic synthesis. (Series Ed: S. G. Davies. Oxford Chemistry Primers, 31.) Oxford University Press, Oxford. 92 pages. pp. 15-33.
- <http://www.shef.ac.uk/personal/j/joeharrity/meetings/GrignardReagentsReviewMeeting.ppt>
- R. O. C. Norman, J. M. Coxon (1993): Principles of organic synthesis. 3rd ed. Blackie Academic and Professional, London. 811 pages
- Faigl, F.; Kollár, L.; Kotschy, A.; Szepes, L. (2001): Szerves fémvegyületek kémiája. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest. pp. 111-175.
- N. N. Greenwood, A. Earnshaw (1999): Az elemek kémiája. Vol. 1. Nemzeti Tankönyvkiadó, Budapest. pp. 137-145; 174-190.