

Лекція 6.

Металорганічні реагенти (RM)

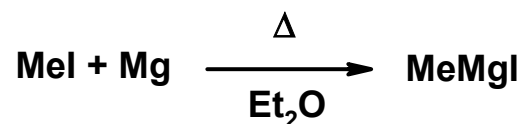
**(с/к сучасний органічний синтез,
доц. М.О.Колосов)**

- 1. Синтез основних типів RM ($RMgX$, RLi).**
- 2. Основні властивості та реакції RM.**
- 3. Взаємодія RM з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками.**
- 4. Літійорганокупрати: синтез та використання.**
- 5. Поняття про інші RM та їх реакції.**

1. Синтез основних типів RM ($RMgX$, RLi).

2

1.1 Реакція металів з $RHal$



$RMgX$ (реактиви Грин'яра) синтезують у середовищі Et_2O , ТГФ та інших етерів.

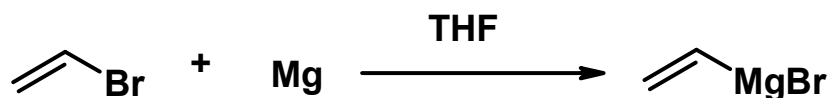
Розчини багатьох $RMgX$ є комерційно доступними.

Чому найчастіше можна у схемах реакцій зустріти $MeMgI$, а не $MeMgBr$ або $MeMgCl$?



RLi синтезують та зберігають у середовищі алканів, оскільки вони повільно взаємодіють з етерами.

Розчини $BuLi$ різної концентрації є комерційно доступними.



Вінілмагнійбромід та його похідні (реактиви Нормана) синтезують у середовищі ТГФ або із застосуванням дрібнодисперсного магнію (магнію Ріке).

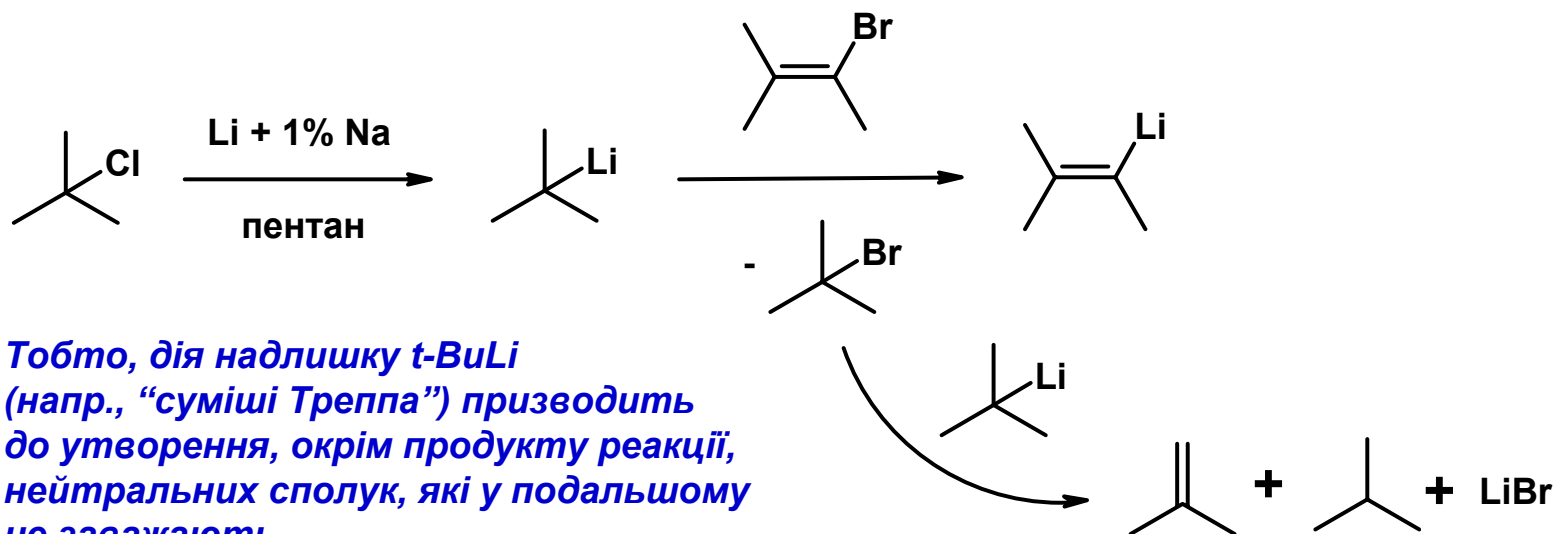
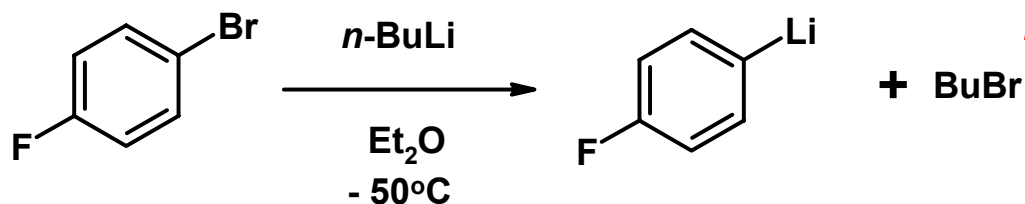
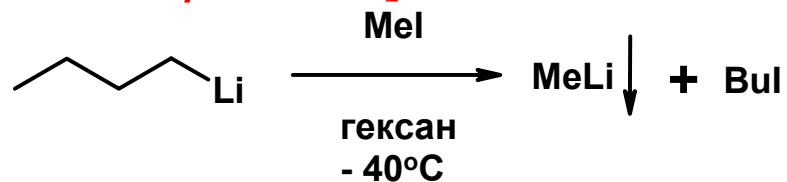
! Використання деяких розчинників та реагентів можна не зустріти у старих (класичних та перевірених) методиках, оскільки ці речовини були або невідомі, або дуже коштовні. Див.: ТГФ, ацетонітрил, $NaBH_4$, $LiAlH_4$.

! У лабораторії зазвичай для подібних синтезів використовують броміди, які мають значно вищу реакційну здатність, ніж хлориди та не мають таких вад, як нестабільність та високу ціну йодпохідних.

1. Синтез основних типів RM ($RMgX$, RLi).

3

1.2 Реакція обміну $RHal$ та $R'M$



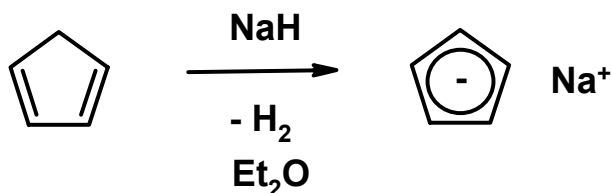
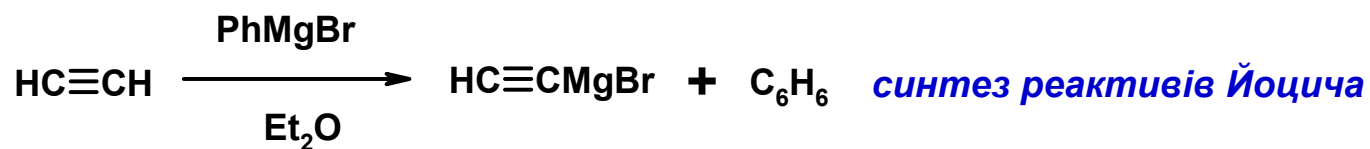
Тобто, дія надлишку $t-BuLi$ (напр., "суміші Треппа") призводить до утворення, окрім продукту реакції, нейтральних сполук, які у подальшому не заважають

! Реакції типу $RX + R'M = R-R' + MX$ називаються реакціями крос-сполучення та перебігають найчастіше при участі а) каталізаторів на основі d-елементів (Pd та інші); б) у разі, якщо $R'H$ є відносно сильною кислотою.

1. Синтез основних типів RM ($RMgX$, RLi).

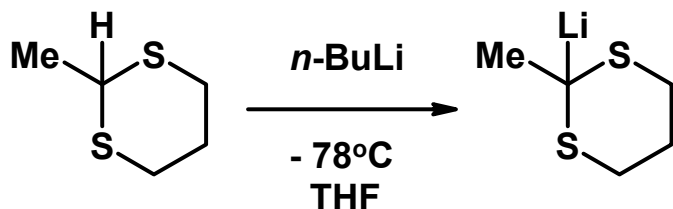
4

1.3 Депротонування CH -кислот сильними основами

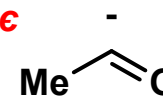


CH -кислотність висока з-за утворення при дисоціації ароматичного аніону

**! Для реакції $RM + R'H = RH + R'M$ обов'язково:
 $pK_a(RH) < pK_a(R'H)$**



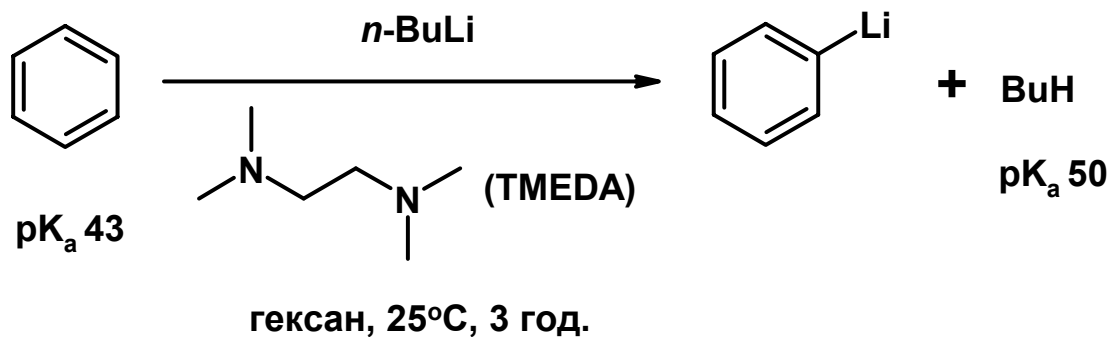
! Реагент, який відповідає оберненому синтону:



2. Основні властивості та реакції RM .

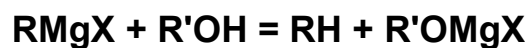
5

2.1 Взаємодія з донорами протону

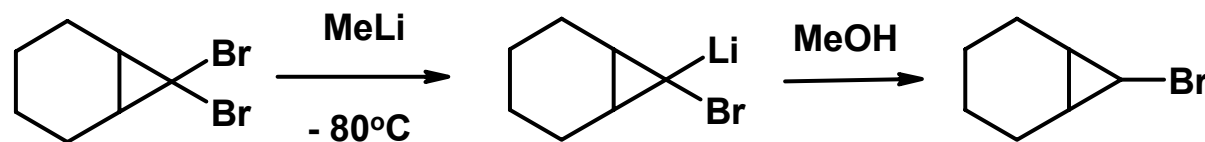
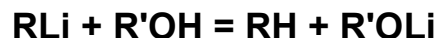


! Самостійно:

- 1) будова $RMgX$ та RLi (рівновага Шленка), олігомеризація у розчинах, утворення комплексів з етерами та амінами;
- 2) взаємодія RM з киснем;
- 3) аналіз на рухливі атоми водню за Чугаєвим-Церевітовим.



у тому числі, нейтралізація залишків металоорганічних сполук



тобто, непряме відновлення RH до вуглеводнів

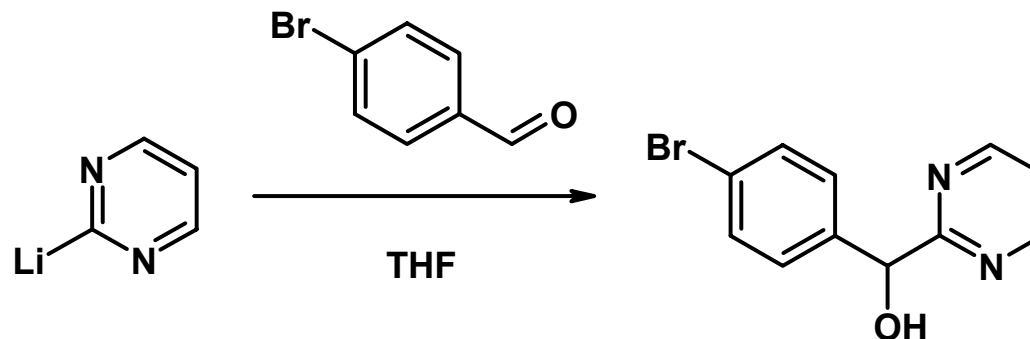
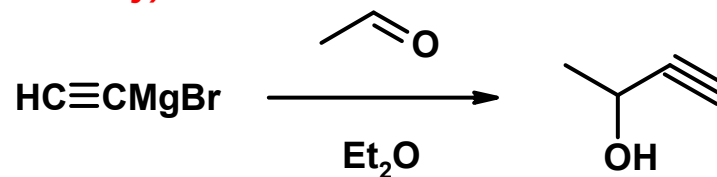
! RLi за низьких температур часто стабільні навіть при наявності у молекулах Br , CN , $COOEt$ тощо

2. Основні властивості та реакції RM.

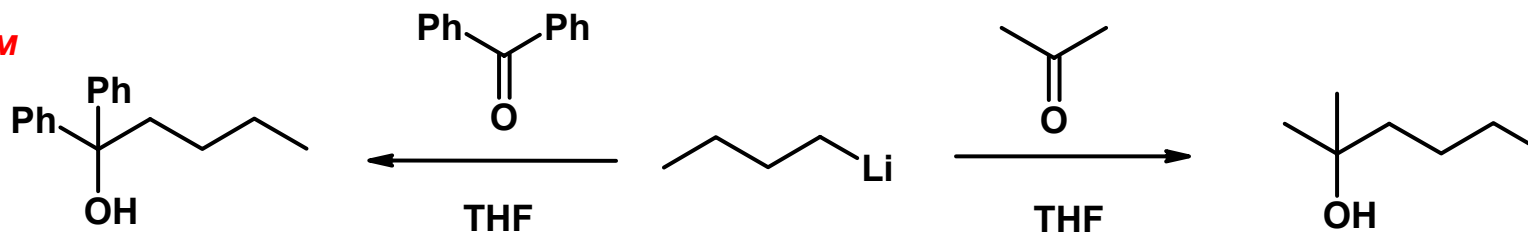
6

2.2 Взаємодія з карбонільними сполуками

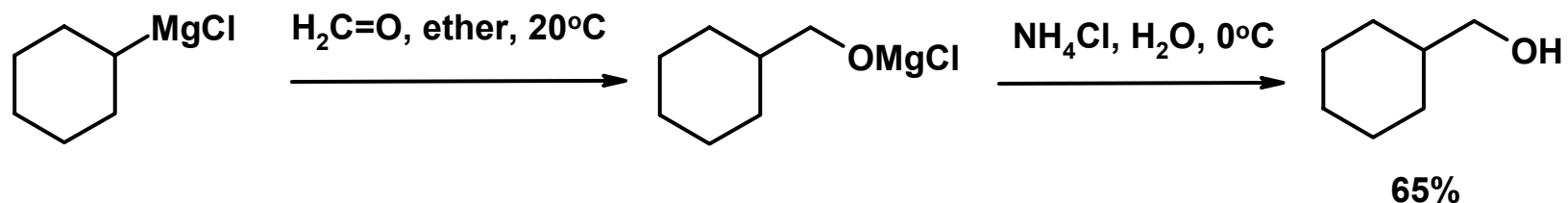
RM у реакціях з кетонами дають третинні спирти, з альдегідами – вторинні спирти.
RM у реакціях з формальдегідом дають первинні спирти (самостійно: отримання газоподібного формальдегіду)



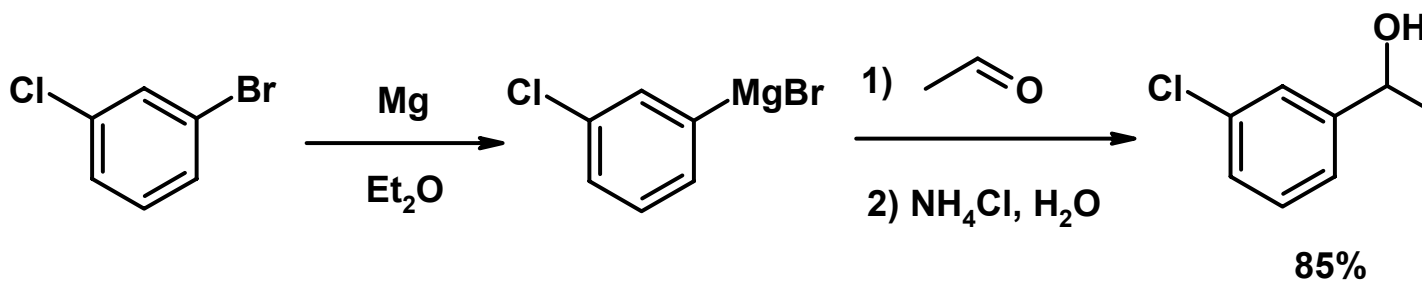
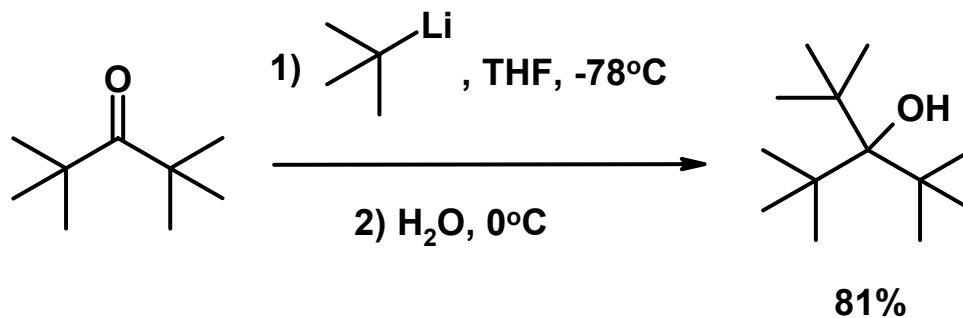
! Використання реакцій RM з бензофеноном дозволяє оцінити вихід сполук RM



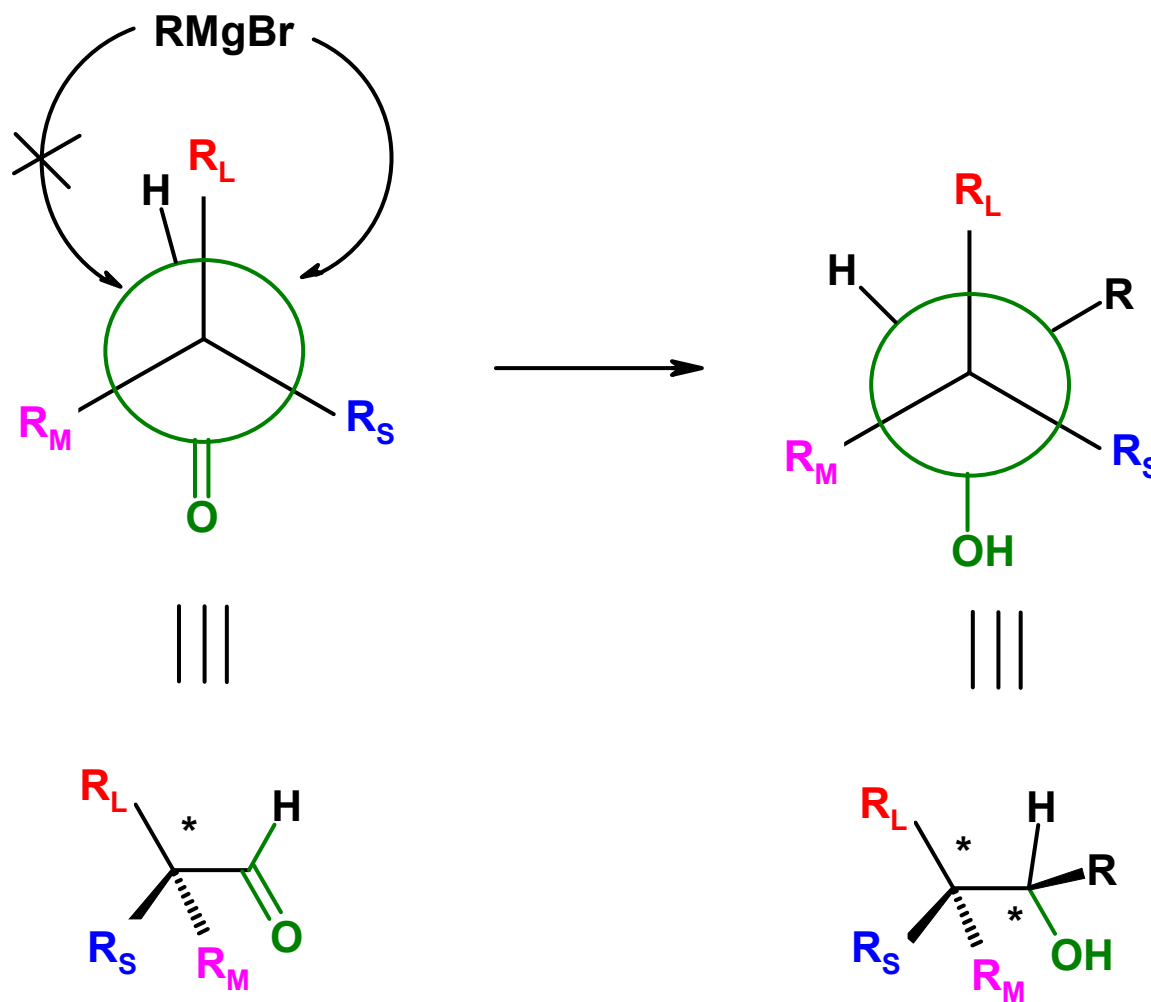
2.2 Взаємодія з карбонільними сполуками



водний розчин NH_4Cl використовується для виділення спиртів з їх солей



2.2 Взаємодія з карбонільними сполуками. Правило Крама: стереоселективність реакції RM з хіральними карбонільними сполуками



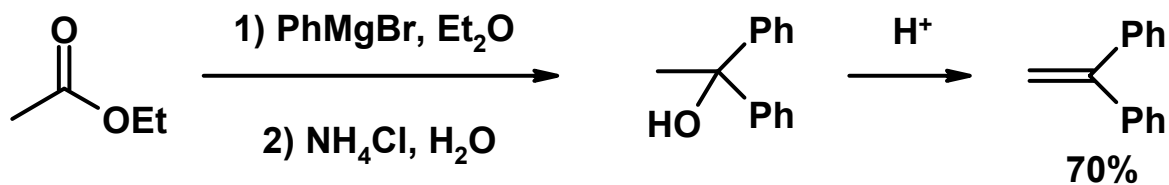
Замісники: L – великий, M – середній, S – малий.

2. Основні властивості та реакції RM.

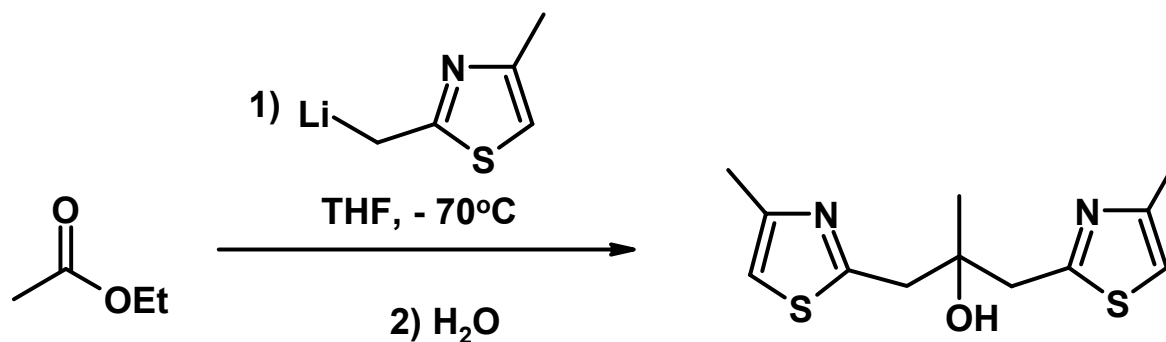
9

2.3 Взаємодія з похідними кислот

RM реагують з похідними типу R^1COX ($X = OR^2, NR^2_2, Hal$) за звичайних умов з утворенням третинних спиртів:

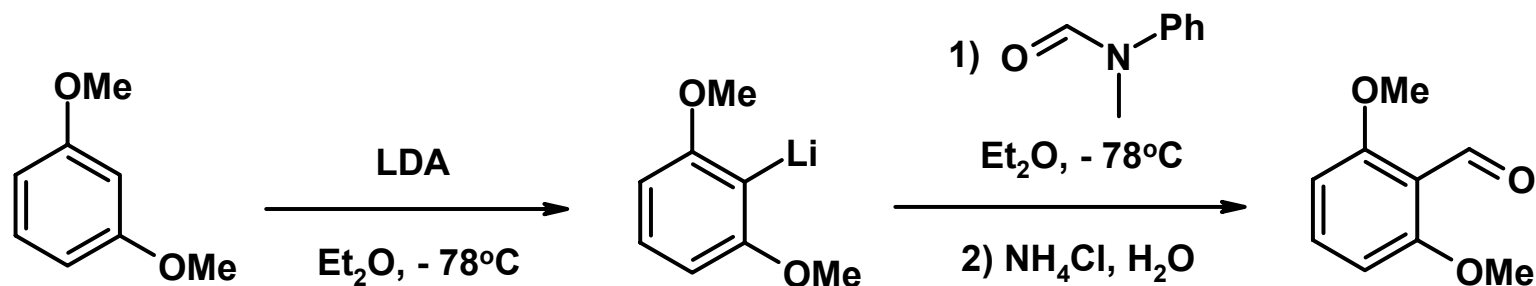
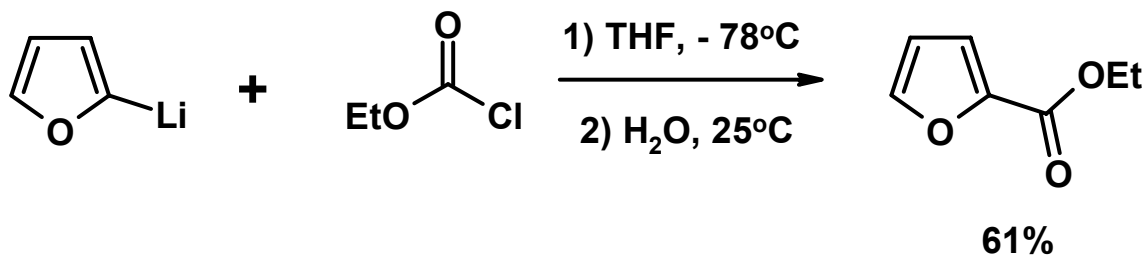
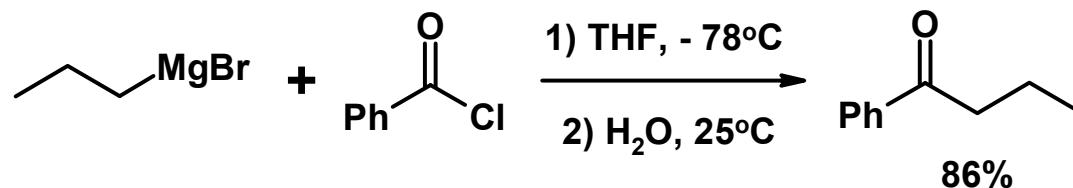


див.: деградація за Барб'є-Віландом



2.3 Взаємодія з похідними кислот

Для того, щоби зупинити реакцію RM з похідними типу R^1COX ($X = OR^2, NR^2, Hal$) на стадії утворення кетонів, слід: а) знижувати температуру; б) знижувати активність CO -групи за рахунок донорних або об'ємних замісників R^2 ; в) використовувати R_2CuLi (та, загалом, знижувати активність M):

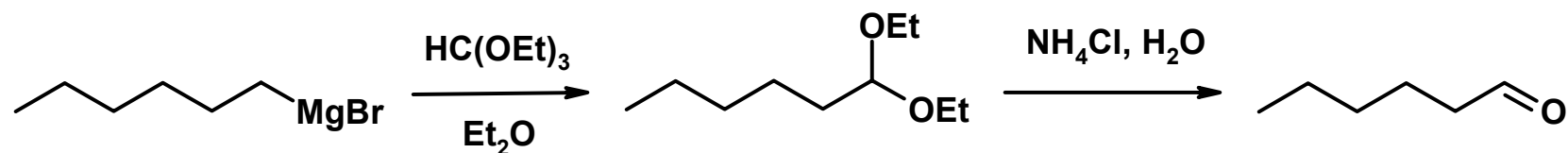


2. Основні властивості та реакції RM.

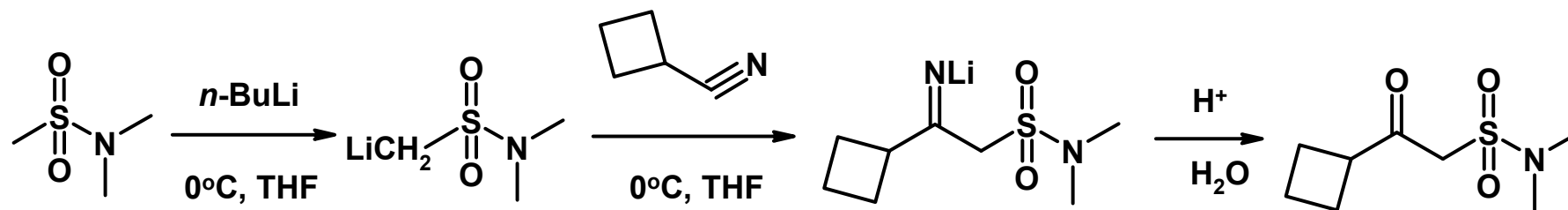
11

2.3 Взаємодія з похідними кислот

Для того, щоб отримати альдегіди типу RCHO, використовується реакція RM з ортоестерами. Проміжний ацеталь з RM не реагує:

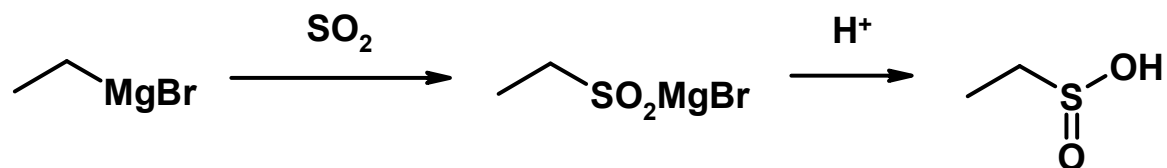
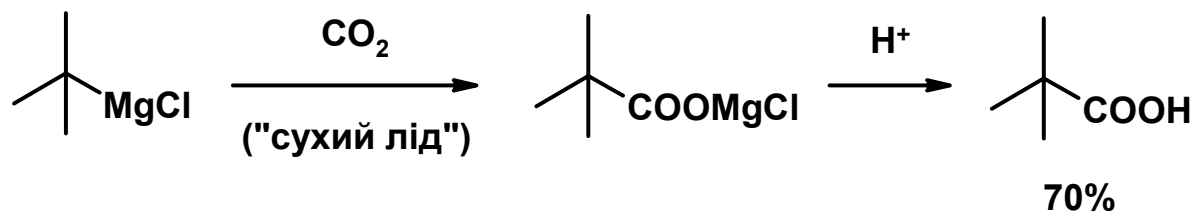


Для того, щоб отримати кетони, використовується реакція RM з нітрилами. Проміжна сіль іміну з RM не реагує :



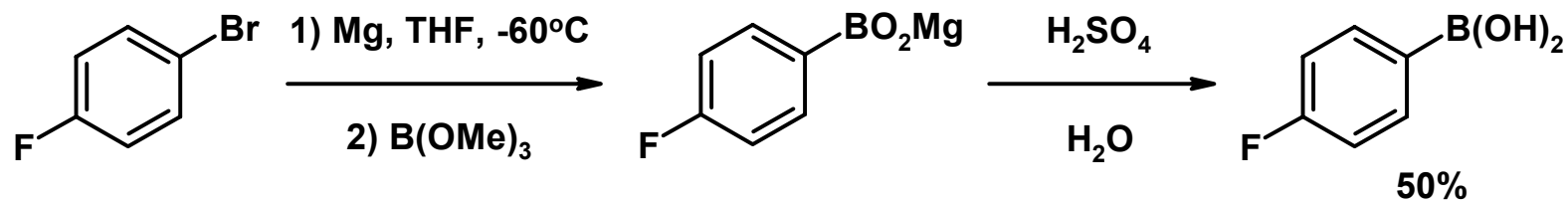
2.4 Взаємодія з ангідридами кислот

RM взаємодіють з CO_2 з утворенням солей карбонових кислот, з SO_2 – з утворенням солей сульфінкових кислот:



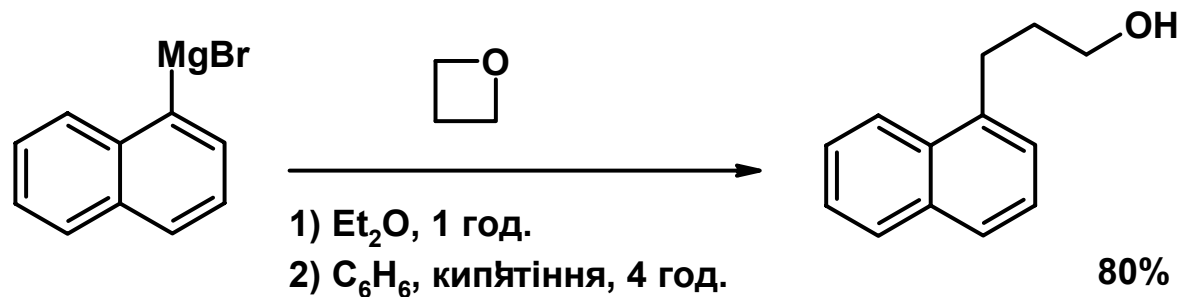
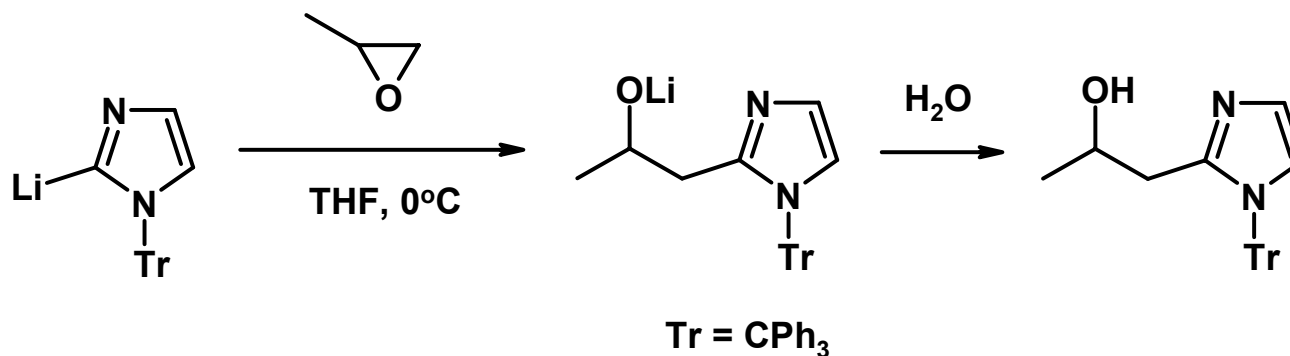
2.5 Взаємодія з B(OR)_3

Реакція RM з триалкілборатами призводить до утворення борних кислот:



2.6 Взаємодія з епоксидами та оксетанами

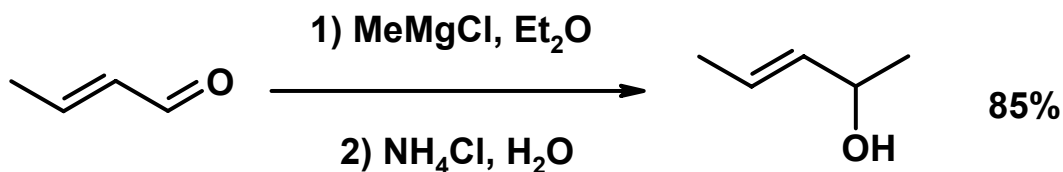
RM взаємодіють з епоксидами та оксетанами з розкриттям циклу, атакуючи найменш заміщений атом вуглецю:



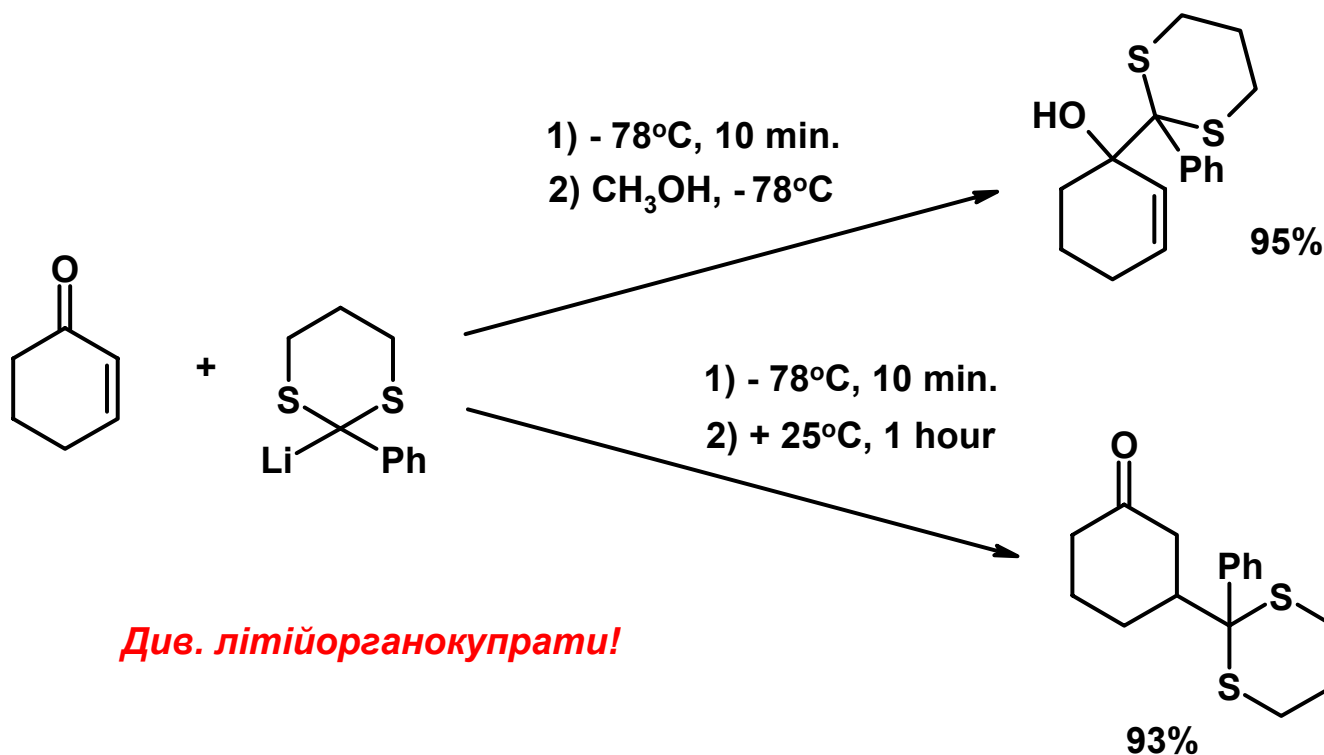
Оксетани значно менш реакційноздатні у порівнянні з епоксидами

3. Взаємодія RM з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками.

14



Загалом, RM реагують неселективно. $RMgX$ взаємодіють часто з α,β -ненасиченими альдегідами з альдегідною групою (зарядовий контроль). Реакцію з RLi можна часто контролювати:

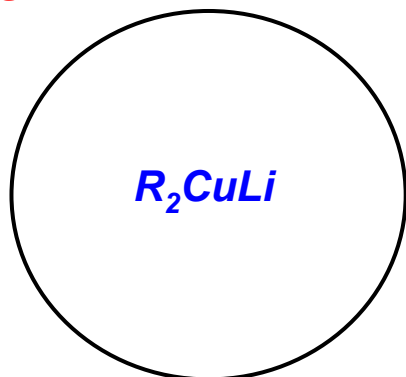


1,2-приєднання
(кінетично
контрольований
продукт)

1,4-приєднання
(термодинамічно
контрольований
продукт)

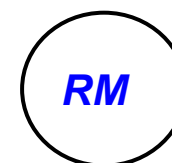
Див. літійорганокупрати!

Порівняння



R_2CuLi :

- більш нуклеофільні;
- менш основні;
- більші за розміром;
- менш реакційноздатні;
- більш селективні.



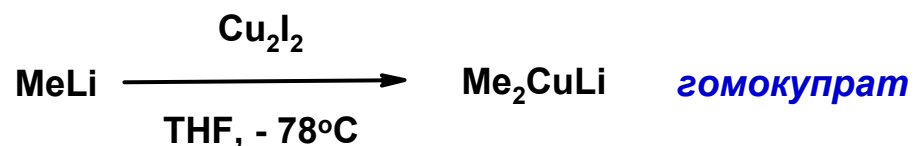
RM ($RMgX/RLi$):

- менш нуклеофільні;
- більш основні;
- менші за розміром;
- більш реакційноздатні;
- менш селективні.

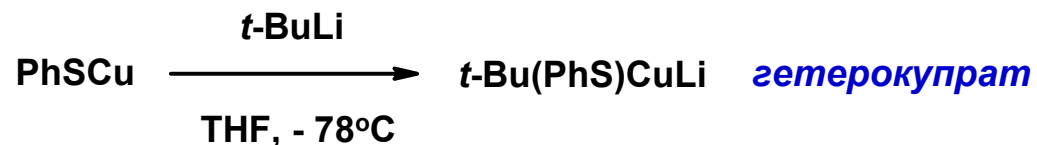
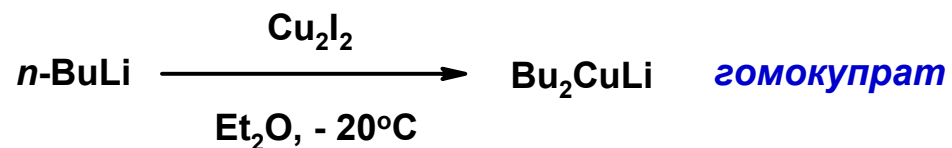
Використання R_2CuLi (головні відмінності від RM):

- селективне 1,4-приєднання до α,β -ненасичених карбонільних сполук (термодинамічний контроль);
- синтез несиметричних вуглеводнів (метод Гілмана);
- карбокупрування (приєднання до потрібних зв'язків).

Синтез літіїорганокупратів



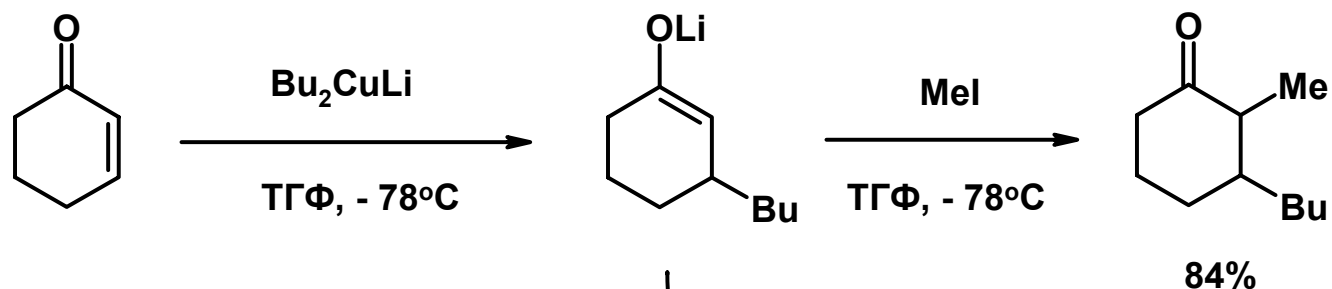
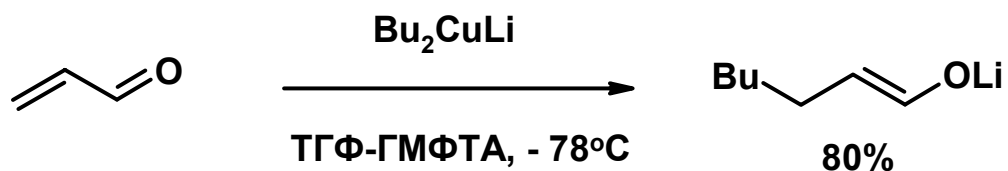
Гілман, 1952



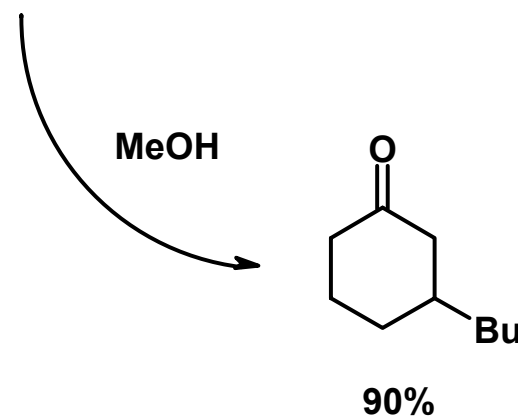
переваги гетерокупратів: повне використання органічного радикалу (рекомендується використовувати у разі важкодоступних радикалів), на відміну від гомокупратів

Реакції літіїорганокупратів

1,4-Приєднання до α,β -ненасичених карбонільних сполук:

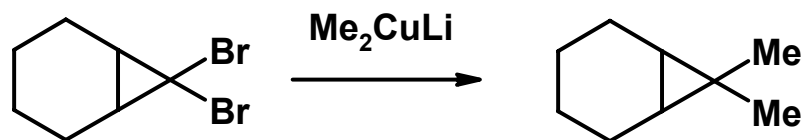
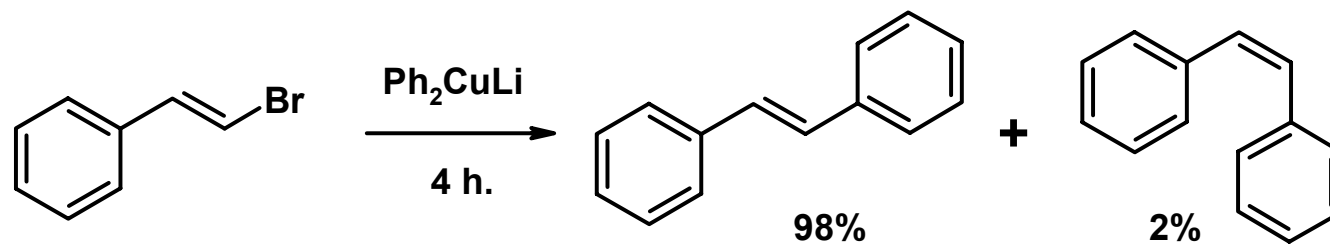
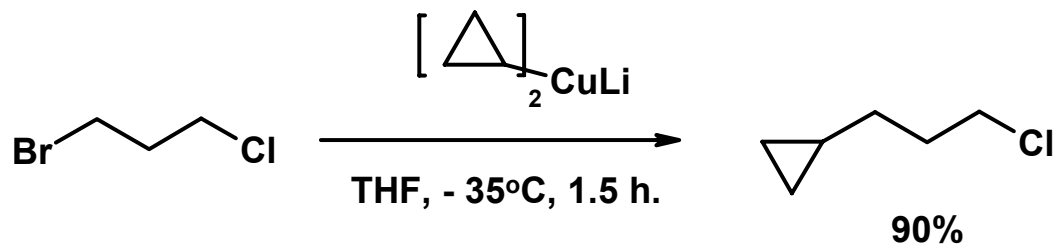


! Можливість однореакторного послідовного введення нуклеофіла та електрофіла



Реакції літіяорганокупратів

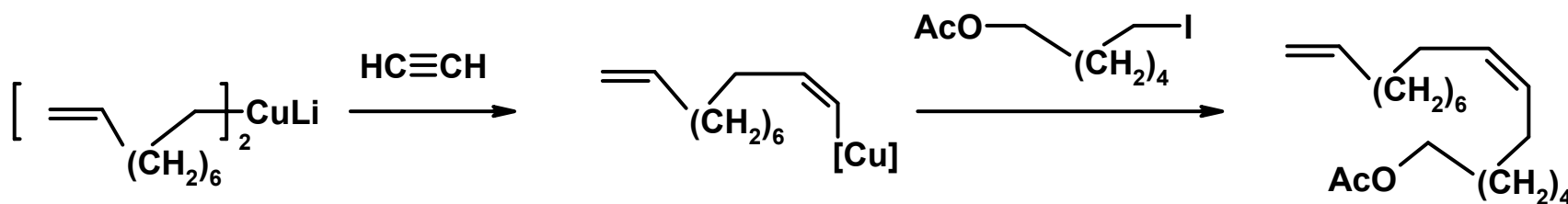
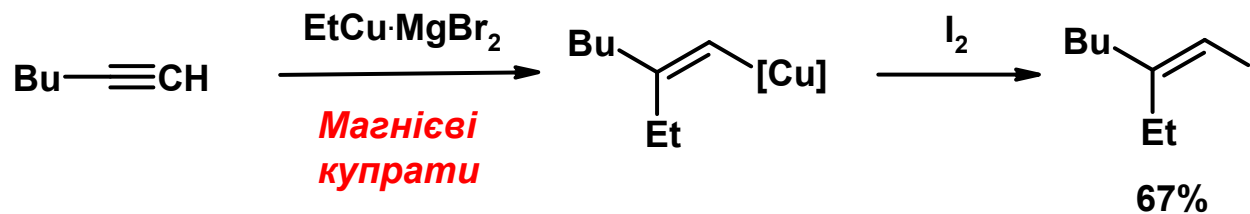
Синтез несиметричних вуглеводнів



Реакції літіїорганокупратів

Карбокупрування

Син-приєднання органікупратів



Використання результатів карбокупрування для подальшого введення електрофілів

Самостійно:

- 1) *реакція Стефенса-Кастро;*
- 2) *реакція Ульмана та її сучасні варіанти;*
- 3) *похідні титану (Me_2TiCl_2);*
- 4) *реакції крос-сполучення (Хараша, Стілльє, Нєгіші, Судзукі, Хека, Соногашири та ін.*

Основна література **(також для усіх лекцій та семінарських занять)**

Методи синтезу:

1. Реутов О.А., Курц А.Л., Бутин К.П. Органическая химия (тт. 1-4). М., МГУ (разные издания).
2. Clayden J., Greeves N., Warren S. Organic Chemistry. Oxford Press (diff. ed.).
3. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/djadchenko-synthmethods/welcome.html>
4. <https://www.masterorganicchemistry.com/>
5. <https://www.organic-chemistry.org/>

Планування синтезу та ретросинтетичний аналіз:

1. В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. Органический синтез: наука и искусство. М., Мир, 2001.
2. Пейн Ч., Пейн Л. Как выбирать путь синтеза органического соединения. М., Мир, 1973.
3. <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/brusova1/welcome.html>