

# ZWIĄZKI METALOORGANICZNE

Nazywamy tak wszystkie te związki chemiczne, które zawierają w swojej strukturze wiązanie **węgiel- metal**

Metaloorganiczne związki **Li** i **Mg** (związki Grignarda) należą do najważniejszych reagentów używanych w syntezie organicznej, oprócz nich dla farmaceutów interesujące mogą być ponadto metaloorganiczne pochodne **Zn, Cu i Hg** i do nich się ograniczymy

Związki tego typu tworzą niemal wszystkie inne metale ale jest to domena chemii nieorganicznej więc w ramach tego wykładu się one nie zmieszczą.

Reaktywność związków metaloorganicznych pochodzi przede wszystkim z faktu że stanowią one dogodny źródło **nukleofilowych atomów C**, które mogą reagować z atomami C o charakterze elektrofilowym z wytworzeniem **nowego wiązania węgiel-węgiel**. Jest to kluczowa ich właściwość używana w syntezie złożonych cząsteczek przy użyciu prostych odczynników wyjściowych. Formalnie traktowane być mogą jako dogodny źródło karboanionów

Aby zapamiętać i właściwie oceniać ich reaktywność wygodnie jest przyjąć, że mają budowę jonową:



choć jest to prawdą najwyżej dla pochodnych metali I grupy począwszy od Na

**NAZEWNICTWO**- nazywa się je tak jak inne podstawione pochodne metali czyli tworząc słowo **alkil-metal** albo **fluorowiec-alkil-metal**

Przykłady:  $\text{CH}_3\text{Li}$ - metylolit

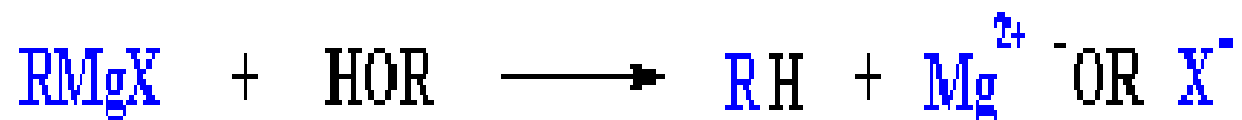
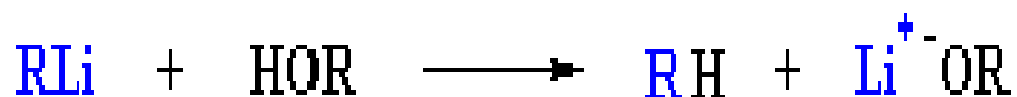
$\text{CH}_3\text{MgCl}$ - chlorek metylomagnezowy

$(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ - dimetylortęć itd. itp

**WŁAŚCIWOŚCI FIZYCZNE** - niektóre są bardzo trwałe w stanie czystym (np. dimetylortęć), ale większość jest przechowywana jako roztwory w rozpuszczalnikach organicznych w atmosferze gazu obojętnego z uwagi na ich znaczną reaktywność (szczególnie z wilgocią, tlenem i azotem z powietrza itd. itp.)

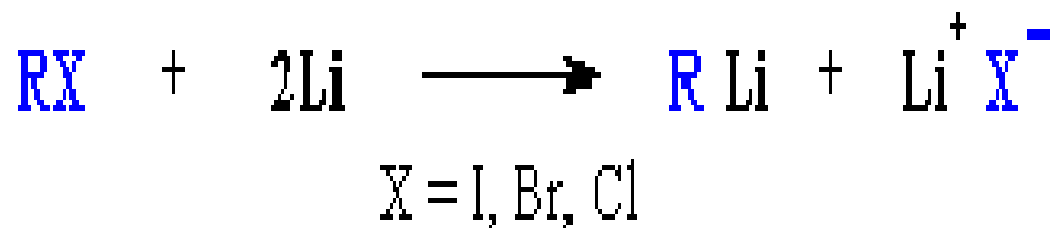
W związkach lito-i magnezoorganicznych obecne jest **wiązanie typu  $\sigma$  C-M** spolaryzowane w kierunku atomu C z powodu znacznej różnicy w elektroujemnościach  
Dlatego w syntezie organicznej są one wygodnym źródłem **karboanionów**

WYSOKA ZASADOWOŚĆ- skutek ładunku ujemnego na mało elektroujemnym atomie C  
Łatwo reagują nawet z b. słabymi kwasami z wydzieleniem węglowodorów

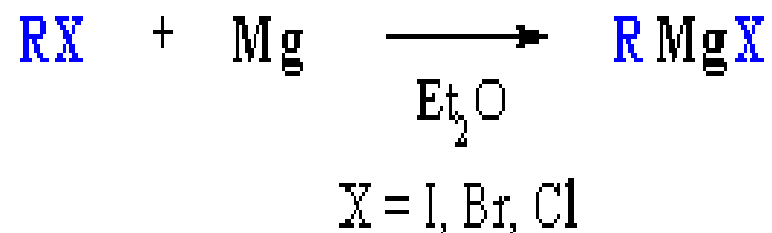


Nie mogą więc być używane w obecności związków posiadających kwasowe atomy H np. grupy **-OH, -NH- czy -SH**

## WYTWARZANIE



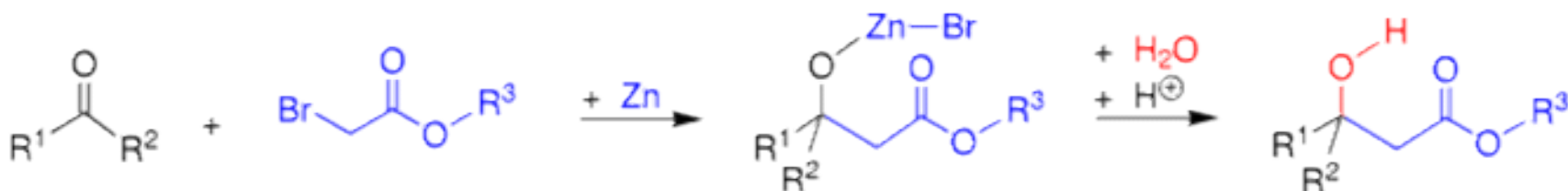
- powstają w reakcji halogenków alkilowych z litem (inne metale I grupy np. Na, K też reagują)
- typowe środowisko reakcji to etery (np. dietylowy) ale można użyć także pentanu, heksanu itp.
- grupa alkilowa może być I, II lub III-rzędowa
- reaktywność maleje w szeregu  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$
- **R** może być alkilem, winylem lub aryłem



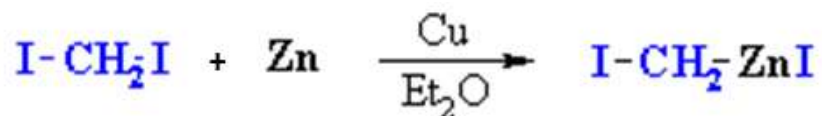
- powstają w reakcji halogenków alkilowych z Mg
- typowe środowisko reakcji to etery –dietylowy lub THF
- grupa alkilowa jest zwykle I- rzędowa; II lub III-rzędowe są zwykle nietrwałe
- reaktywność fluorowcopochodnej organicznej wobec Mg maleje w szeregu I>Br>Cl
- R może być alkilem, winylem lub aryłem



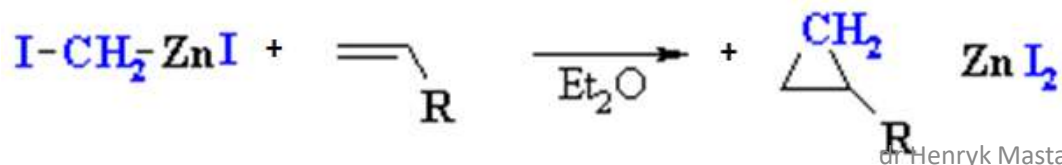
- powstają w sposób analogiczny jak związki Grignarda R-MgX
- są znacznie mniej reaktywne wobec zw. karbonylowych niż R-Li i R-MgX
- stosowanie ogranicza się zwykle do reakcji **Reformackiego** i **Simmons-Smitha**



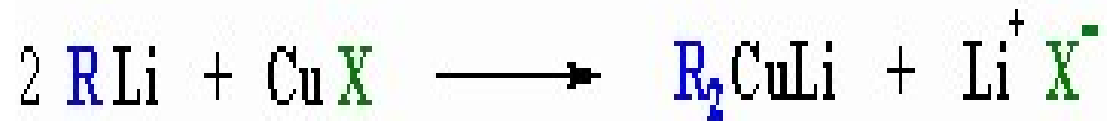
REFORMACKI



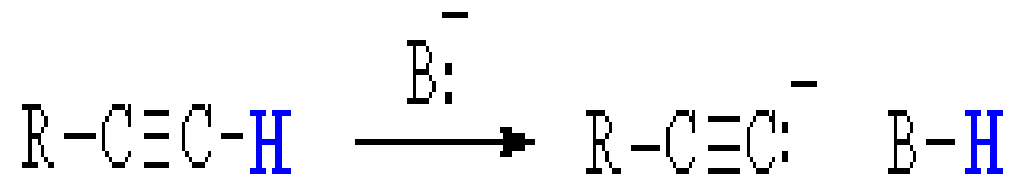
SIMMONS-SMITH



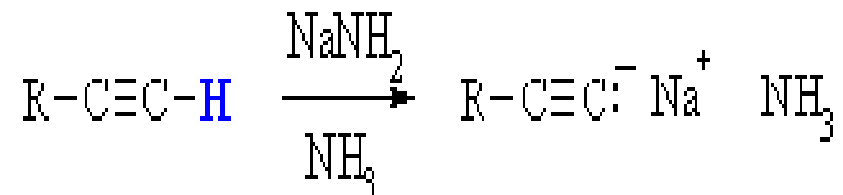
dr Henryk Mastalarz



- użyteczne są głównie dialkilomiedziany litowe (tzw. odczynniki Gilmana)
- są znacznie mniej reaktywne wobec grupy karbonylowej niż R-Li czy R-MgX
- grupa alkilowa jest zwykle I-rzędowa, II- i III-rz. alkilomiedziany są na ogół nietrwałe
- reaktywność maleje w szeregu I>Br>Cl
- R może być alkilem, winylem lub arylem



- Związki metaloacetylenowe otrzymuje się najczęściej przy pomocy odpowiedniego amidku :

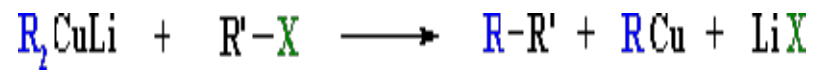
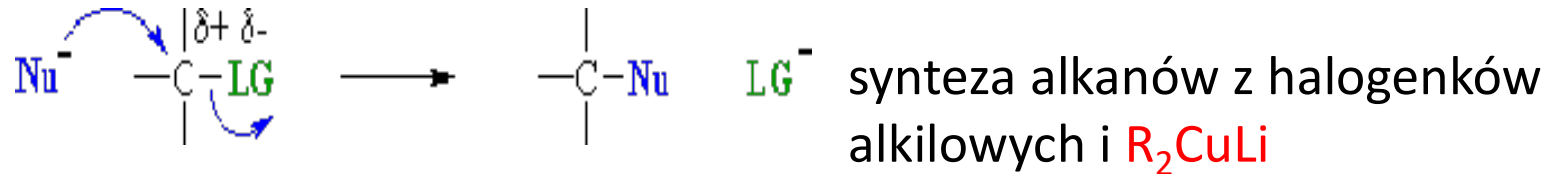


- można otrzymywać również acetylenowe związki Grignarda  $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{MgX}$ , najczęściej w reakcji odpowiedniej pochodnej acetylenowej z II-rzędowym odczynnikiem Grignarda

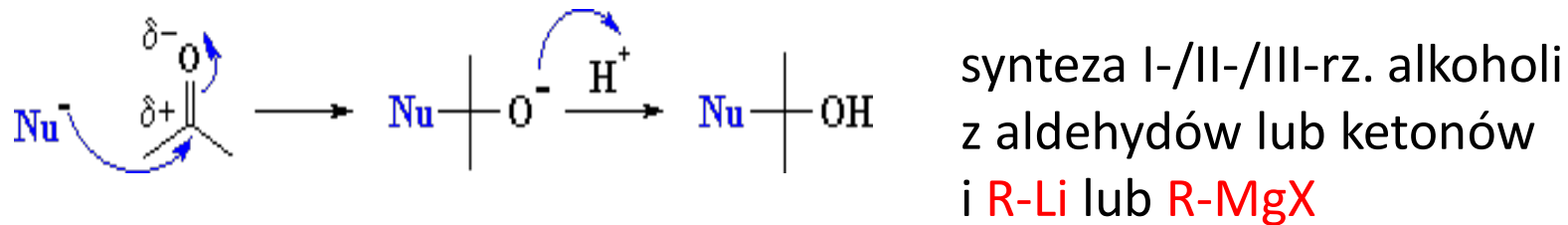


# REAKTYWNOŚĆ ZWIĄZKÓW METALOORGANICZNYCH

1. Nukleofilowe podstawienie alkilowe

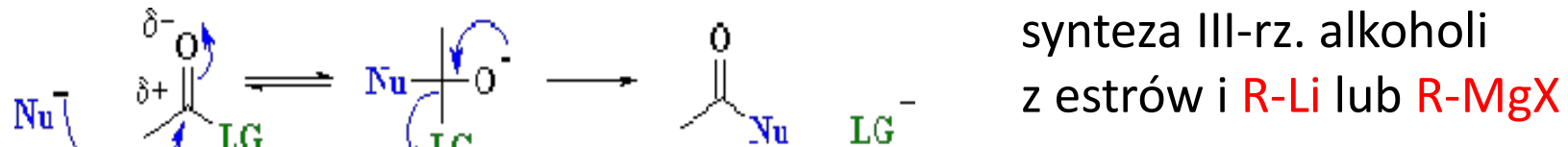


2. Addycja nukleofilowa



LG= leaving group; grupa opuszczająca np.  $Cl^-$ ,  $TsO^-$  itp.

3. Nukleofilowe podstawienie acylowe

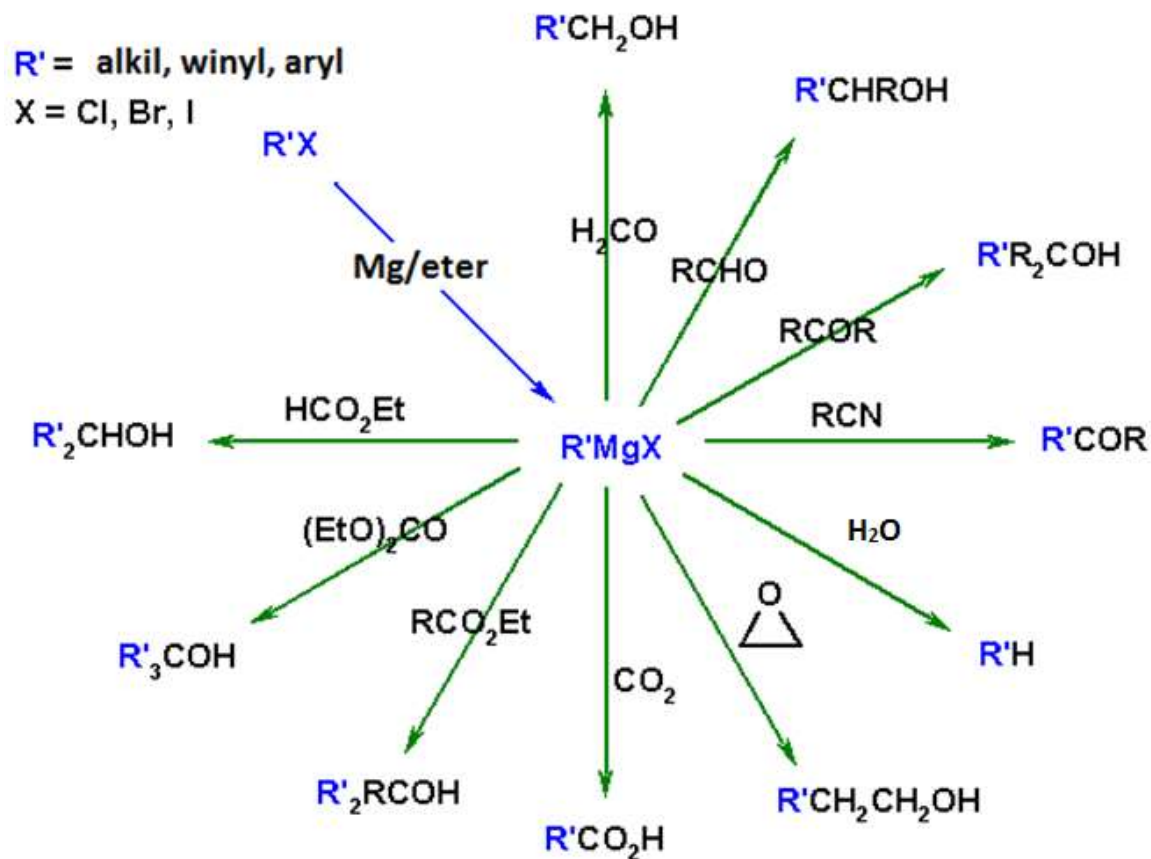


dr Henryk Mastalarz

## UWAGI

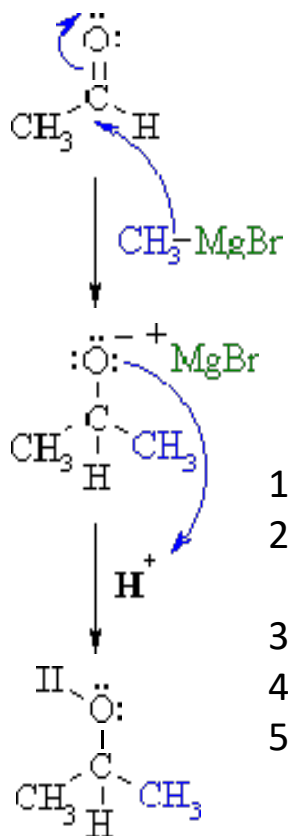
1. Związki magnezo- i litoorganiczne są zbyt zasadowe aby stosować je w reakcjach alifatycznego podstawienia nukleofilowego; ich użycie powoduje najczęściej reakcję eliminacji z wytworzeniem C=C lub inne reakcje uboczne
2. Alkilomiedziany są zbyt mało reaktywne aby reagowały ze związkami karbonyłowymi
3. W reakcjach podstawienia acylowego ze związkami magnezo- i litoorganicznymi używa się najczęściej estrów, choć możliwe jest także użycie bezwodników, chlorków kwasowych (bardziej reaktywne) lub amidów (mniej reaktywne od estrów)

# ZASTOSOWANIE ZWIĄZKÓW GRIGNARDA W SYNTEZIE ORGANICZNEJ



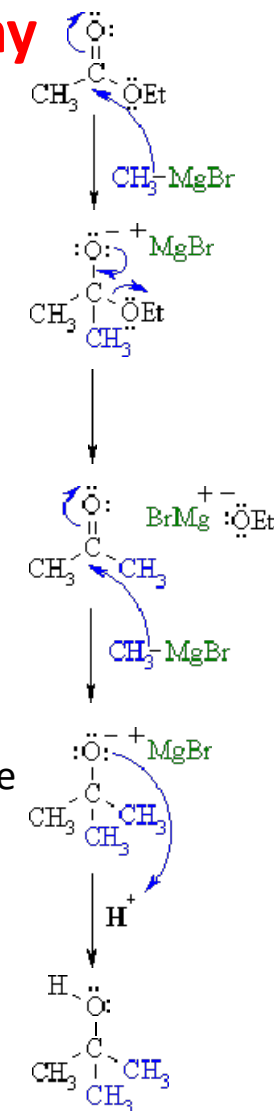
Produkty końcowe reakcji uzyskuje się dodając w końcowym jej stadium wody zakwaszonej kwasem mineralnym lub dodatkiem  $NH_4Cl$  dr Henryk Mastalarz

# REAKCJE R-Li LUB R-MgX ZE ZWIĄZKAMI KARBONYLOWYMI- mechanizmy

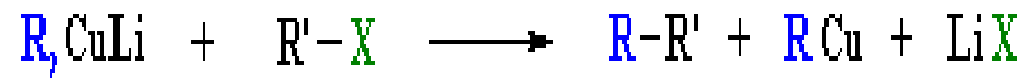


## UWAGI:

1. Związki lito-/magnezoorganiczne reagują z aldehydami, ketonami lub estrami dając alkohole
2. Użycie formaldehydu prowadzi do otrzymania alkoholi I-rzędowych a innych aldehydów-alkoholi II-rzędowych; środowiskiem reakcji jest zwykle eter dietylowy
3. Reakcja ketonów lub estrów ze związkami Grignarda pozwala otrzymywać alkohole III-rzędowe
4. Estry reagują z dwukrotną molowo ilością związku Grignarda
5. Dopiero końcowa reakcja procesu, hydroliza kwasowa, przekształca produkt pośredni-alkoksylan metalu- w oczekiwany alkohol



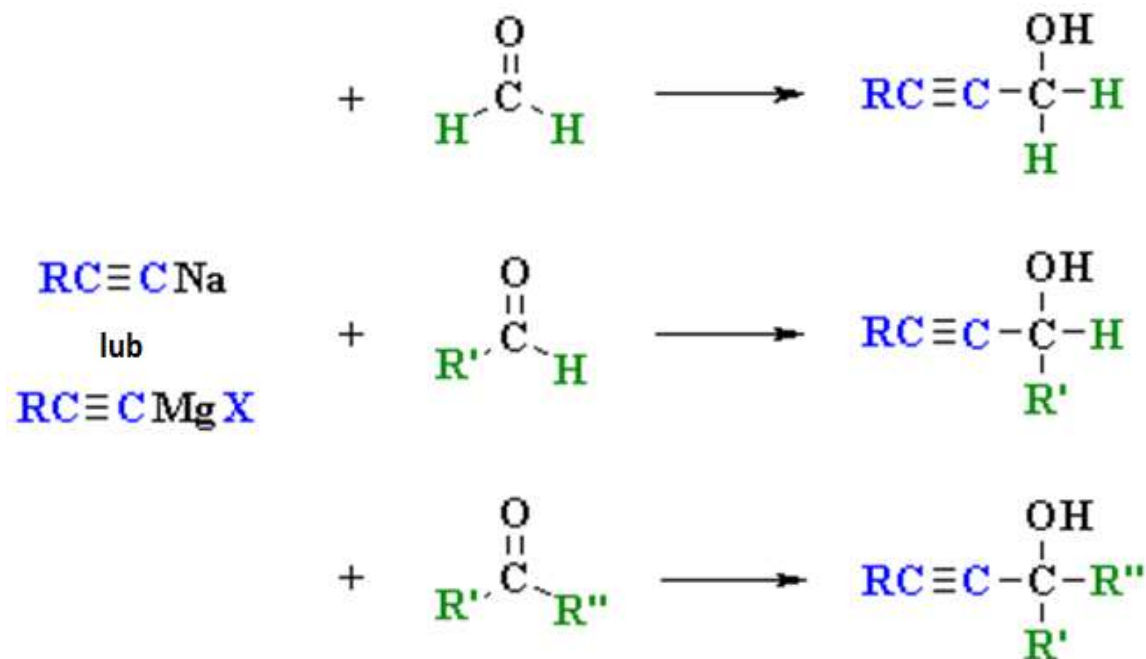
## OTRZYMYWANIE ALKANÓW PRZY UŻYCIU $R_2CuLi$



### UWAGI:

1. Dialkilomiedziany litowe reagują z halogenkami alkilowymi z utworzeniem nowego wiązania C-C z utworzeniem alkanów
2. Preferowane jest użycie I-rzędowych jodków alkilowych, w innych przypadkach wydajność spada z powodu konkurencyjnej reakcji eliminacji alkoholi II-rzędowych; środowiskiem reakcji jest zwykle eter dietylowy
3. Rodnikiem organicznym zarówno w związku miedziowym i/lub halogenku organicznym może być również alkil bądź winyl
4. Mechanizm reakcji jest wciąż niedostatecznie zbadany

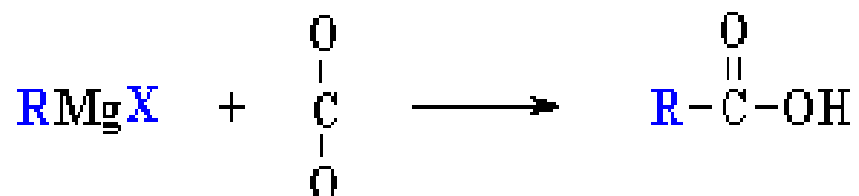
# REAKCJE ZWIĄZKÓW METALOACETYLENOWYCH Z ALDEHYDAMI LUB KETONAMI



## UWAGI:

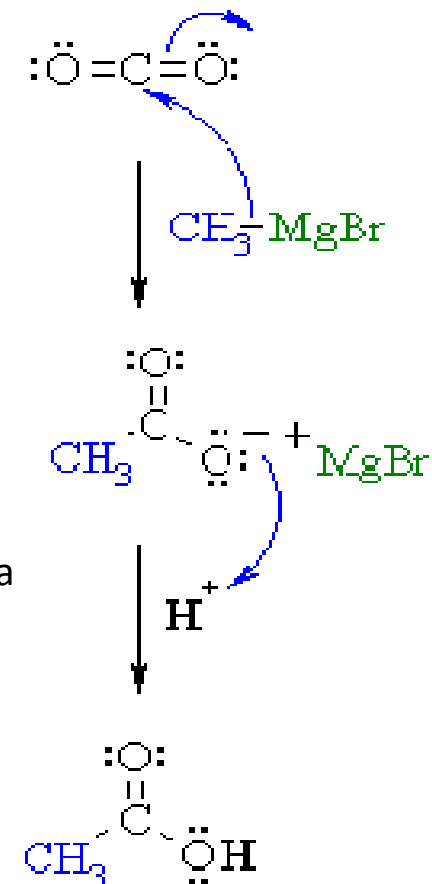
1. Acetylenki metali reagując z grupą karbonylową aldehydów lub ketonów dając alkohole
2. Użycie formaldehydu prowadzi do otrzymania alkoholi I-rzędowych, inne aldehydy dają alkohole II-rzędowe a użycie ketonów prowadzi do otrzymania alkoholi III-rzędowych; środowiskiem reakcji jest zwykle eter dietylowy
3. Końcowy produkt jest otrzymywany przez kwasową hydrolizę produktu pośredniego- alkoksylanu metalu
4. Reakcja przebiega w sposób podobny jak w przypadku użycia alkilowych związków magnezo- i litoorganicznych

## REAKCJE ZWIĄZKÓW GRIGNARDA Z DWUTLENKIEM WĘGLA

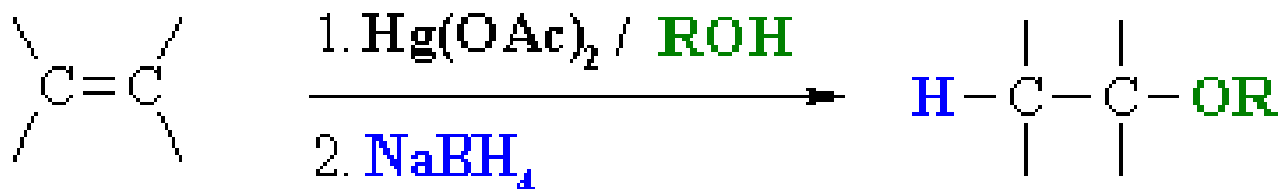


### UWAGI:

1. Związki Grignarda reagując z  $\text{CO}_2$  dając, po kwasowej hydrolizie odpowiedniej soli magnezowej, kwasy karboksylowe
2. Reakcję przeprowadza się zwykle w roztworze eterowym (eter dietylowy lub THF) a  $\text{CO}_2$  wprowadza się do mieszaniny reakcyjnej w postaci stałej (tzw. suchy lód)



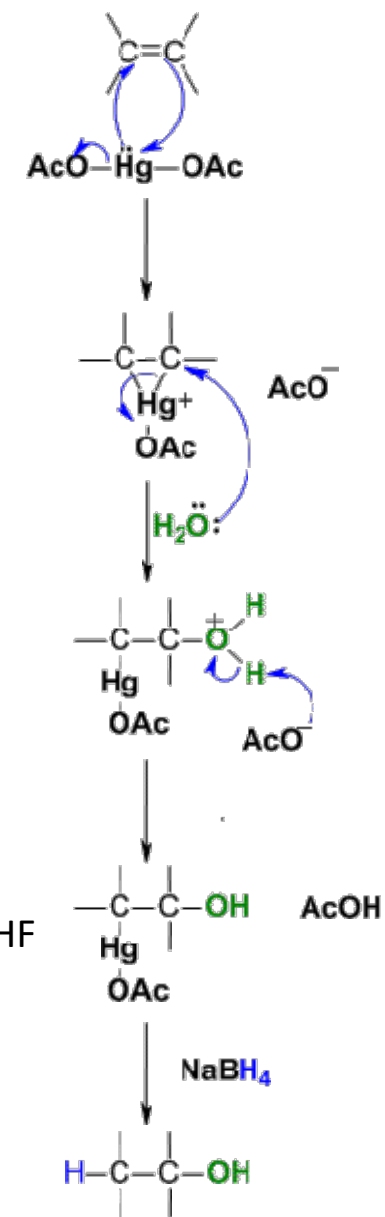
# REAKCJA ALKOKSY(HYDROKSY)RTĘCIOWANIA/ODRTĘCIOWANIA



## UWAGI:

1. Efektem końcowym reakcji hydroksyrtęciowania jest przekształcenie wiązania podwójnego C=C w odpowiedni alkohol lub eter (zależnie od zastosowania w końcowym etapie wody lub alkoholu)
2. Typowym reagentem jest sól rtęci  $\text{Hg}^{2+}$  a reakcja przebiega zwykle w roztworze woda-THF lub alkohol-THF
3. Reakcja może być alternatywą dla bezpośredniej addycji wody do alkenów i przebiega zgodnie z regułą Markownikowa
4. Odrtęciowanie produktu pośredniego do końcowego alkoholu/eteru jest efektem jego redukcji pod wpływem  $\text{NaBH}_4$

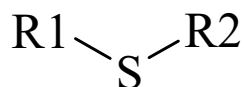
dr Henryk Mastalarz



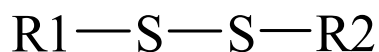


## ORGANICZNE ZWIĄZKI SIARKI I FOSFORU

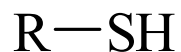
Podstawową różnicą między pierwiastkami drugiego (np. N i O) i trzeciego (P i S) okresu jest fakt że te ostatnie dysponując większą ilością orbitali (pięć orbitali 3d, trzy orbitale 3p i jeden orbital 3s) zdolne są do tworzenia większej ilości wiązań chemicznych. Siarka oprócz tworzenia dwuwartościowych pochodnych: tioli, tiofenoli i siarczków, które są siarkowymi analogami odpowiednio alkoholi, fenoli i eterów, zdolna jest także do tworzenia czterowiaźalnych sulfotlenków oraz sześciowiaźalnych sulfonów, siarczanów i kwasów sulfonowych



Siarczki



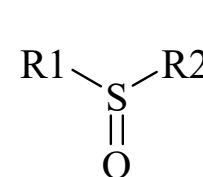
Dwusiarczki



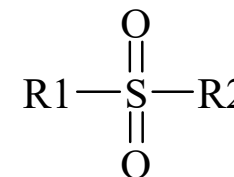
Tiole



Tiofenole

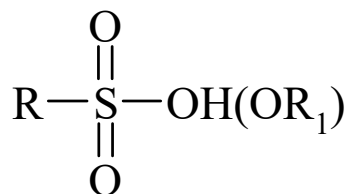


Sulfotlenki

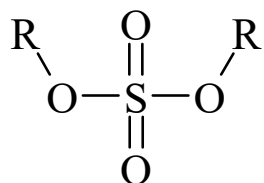


Sulfony

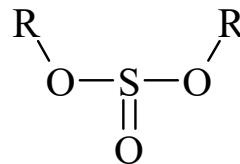
Bardziej kwasowe od tlenowych odpowiedników



Kwasy sulfonowe  
i ich estry (sulfoniany)



Siarczany dialkilowe

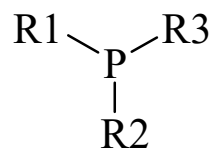


Siarczyny dialkilowe

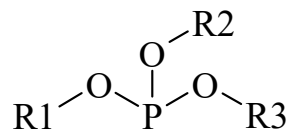
i inne np. tiokwasy, tioaldehydy, tioketony,  
tioestry

Fosfor tworzy nie tylko trójwiązalne fosfiny, będące analogami amin, ale także cały szereg pięciowiązalnych organicznych pochodnych kwasów fosfinowego, fosfonowego i fosforowego.

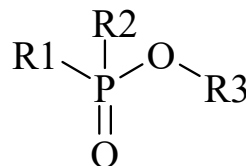
**Najważniejsze (nie wszystkie!) klasy związków fosforoorganicznych to:**



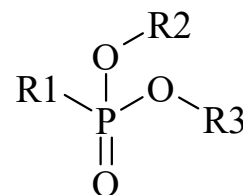
Fosfiny



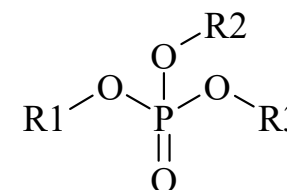
Fosforyny



Fosfiniany



Fosfoniany

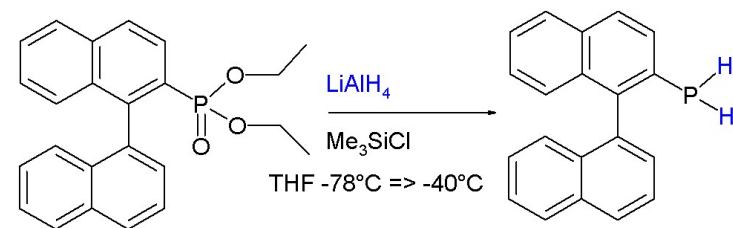
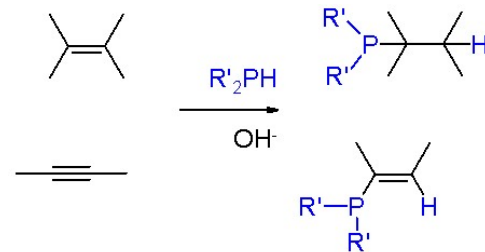
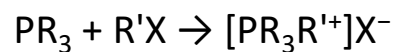
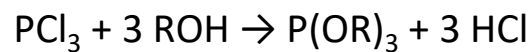
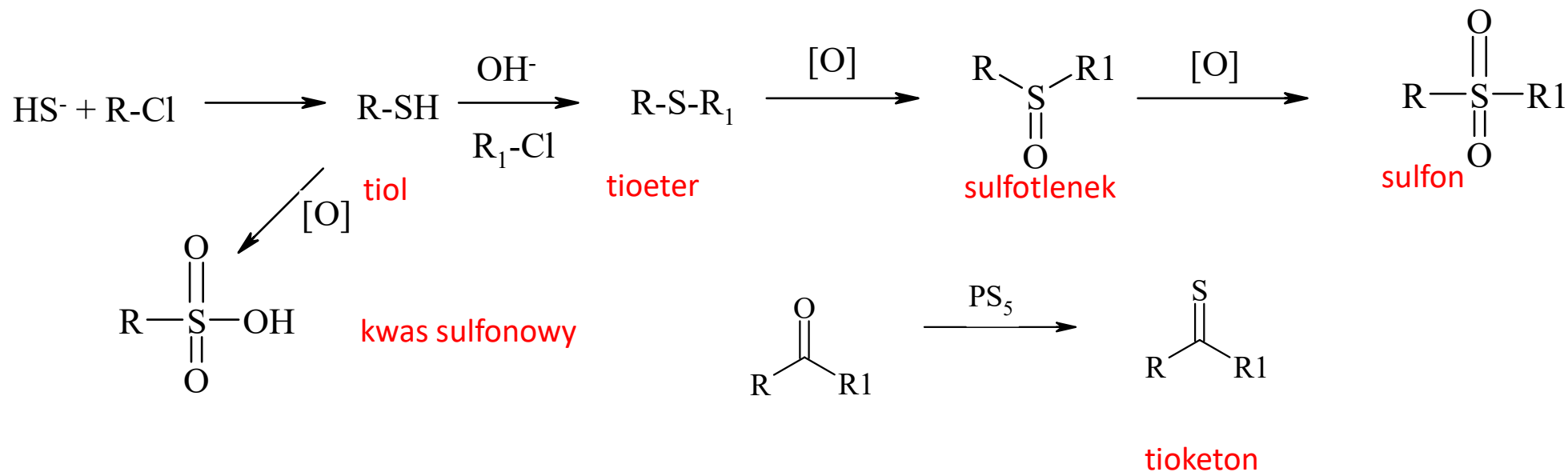


Fosforany

mniej zasadowe od amin,  
łatwo ulegają utlenieniu,

# OTRZYMYWANIE ORGANICZNYCH ZWIĄZKÓW SIARKI I FOSFORU

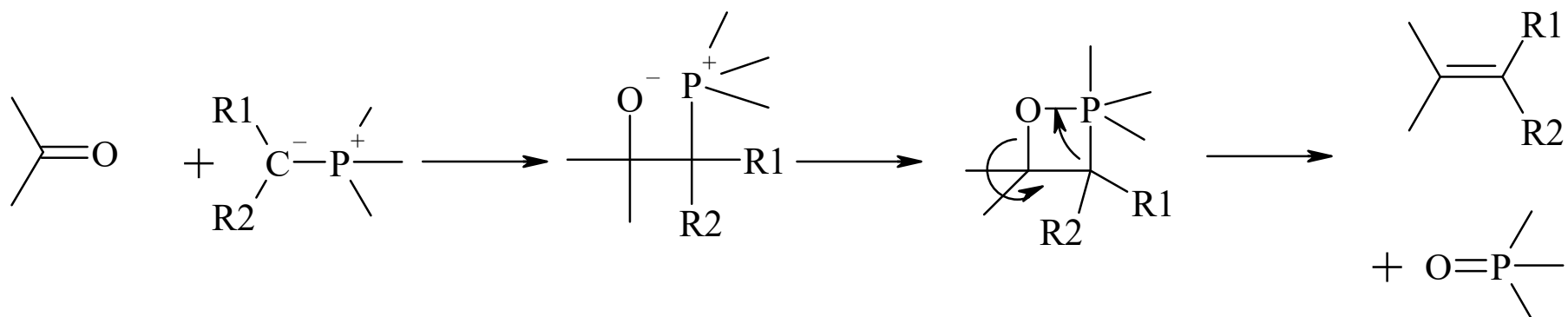
Temat zbyt obszerny więc jedynie hasłowo **niektóre** najważniejsze reakcje



dr Henryk Mastalarz



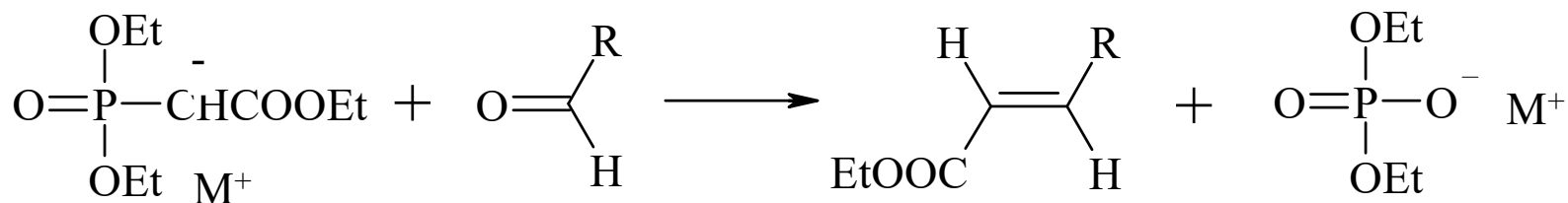
## REAKCJA WITTIGA



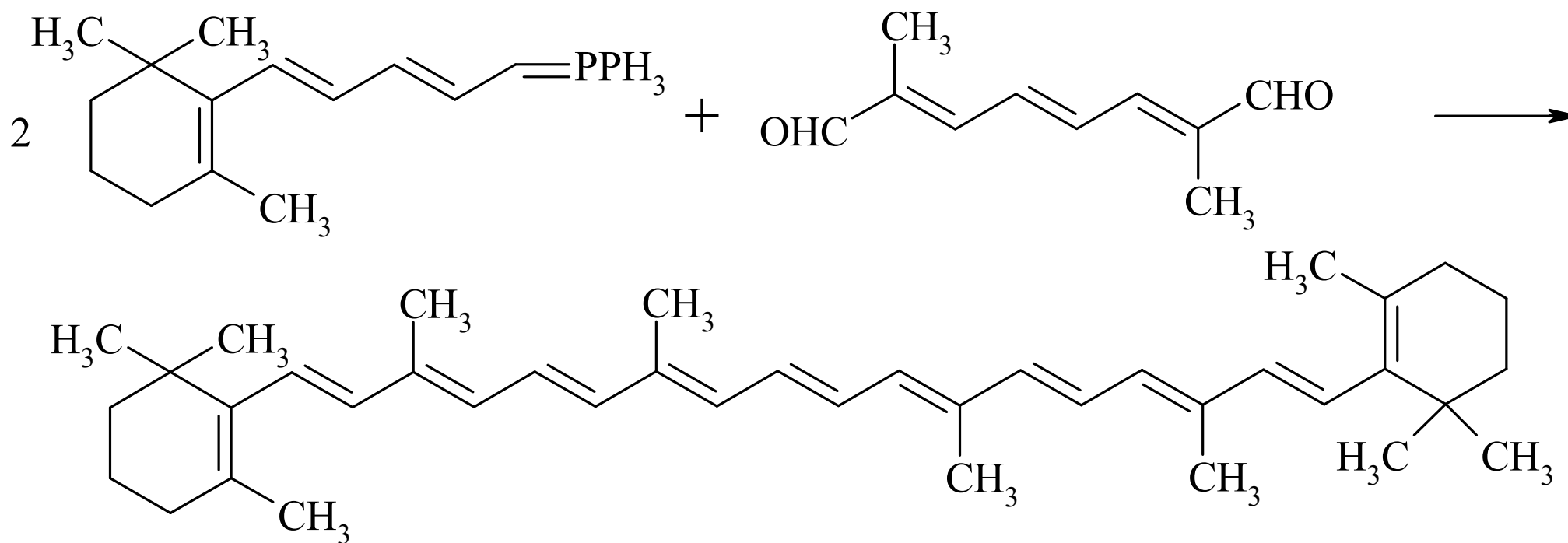
Sumaryczny wynik reakcji Wittiga opisać można jako zastąpienie karbonylowego atomu tlenu grupą alkilidenową

Ze względu na duże znaczenie teoretyczne i praktyczne ylidów fosforowych odkrywca tej reakcji, niemiecki chemik Georg Wittig, został w 1979 roku uhonorowany **nagrodą Nobla**.

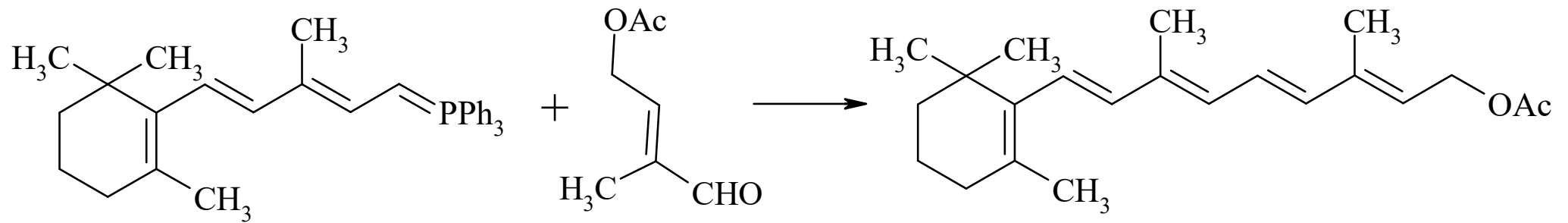
Wariant reakcji Wittiga polegający na addycji do grupy karbonylowej karboanionów, generowanych z estrów kwasów fosfonowych nosi nazwę reakcji **Wittiga-Hornera**



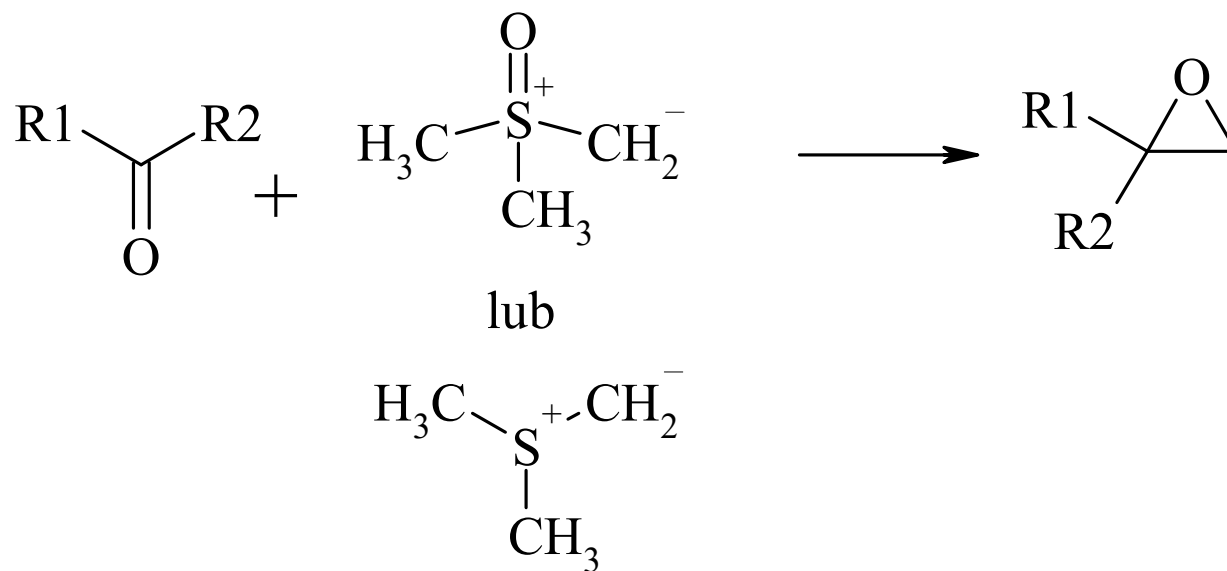
Reakcje Wittiga znalazła wiele zastosowań w przemyśle farmaceutycznym. Szwajcarska firma chemiczna Hoffmann-La Roche produkuje karoten, żółty barwnik stosowany w barwieniu produktów spożywczych oraz prekursor witaminy A, korzystając z reakcji Wittiga między retinalem i ylidem retinylidenotrifenylofosfoniowym.



Koncern BASF jest zaś właścicielem patentu na syntezę octanu retinolu z wykorzystaniem reakcji Wittiga.



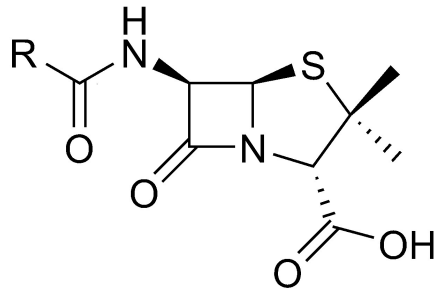
Reakcja eliminacji halogenowodoru z odpowiednich soli trzecio-lub czwartorzędowych umożliwia również otrzymanie innych ylidów,(azotowych, siarkowych, arsenowych). Ylidy azotowe są na ogół mało trwałe i nadmiernie reaktywne, a reaktywność ylidów siarkowych jest odmienna niż fosforowych- z grupami karboksylowymi reagują one z utworzeniem oksiranów,



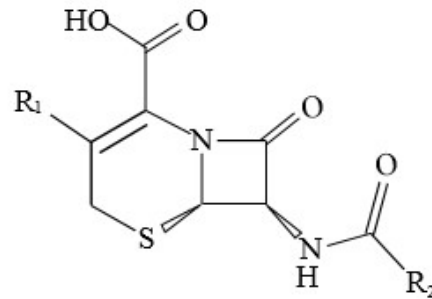


# NIKTÓRE NATURALNIE WYSTĘPUJĄCE ORAZ AKTYWNE BIOLOGICZNIE ZWIĄZKI SIARKO- I FOSFOROORGANICZNE

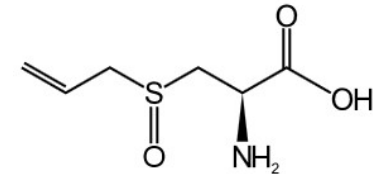
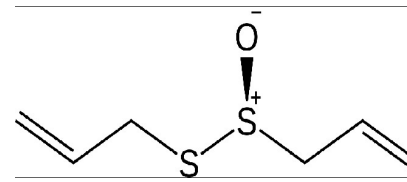
Pomijamy niezbędne dla funkcjonowania żywych organizmów związki w rodzaju kwasów nukleinowych, glutationu, fosfolipidów, adenozyńofosforanów itd. itp.- to domena biochemii



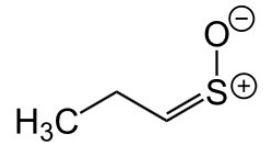
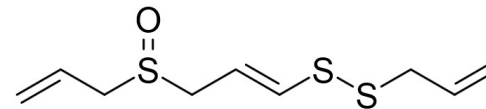
Penicyliny



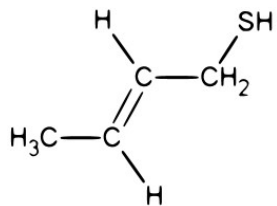
Cefalosporyny



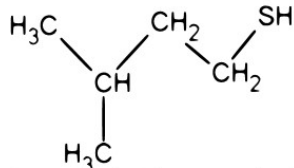
Allicyna, alliina i ajoen (na dole) (czosnek)



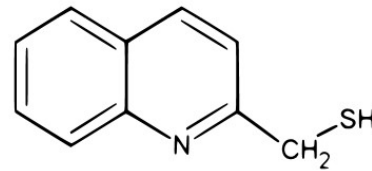
S-tlenek propanotialu (cebula)



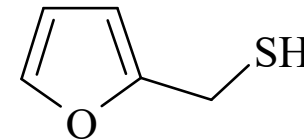
(E) 2-butene-1-thiol



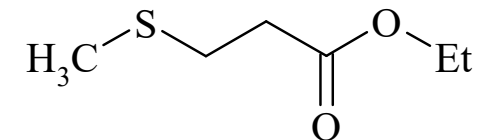
3-methyl-1-butanethiol



2-quinolinemethanethiol

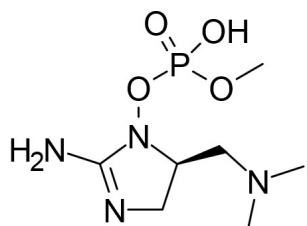


Furan-2-ylometanotiol (kawa, grapefruit)

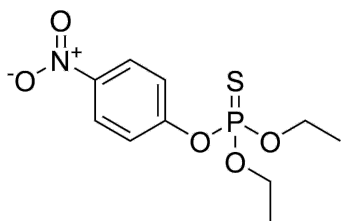


3-(Metylotio)propionian etylu (zapach i smak ananasa, melon, białe wino)

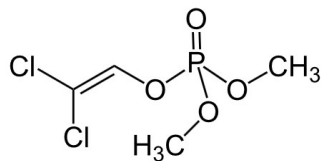
Występują w gruczołach zapachowych skunksa



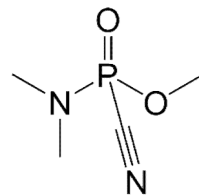
Anatoksyna a(s)  
Produkują sinice



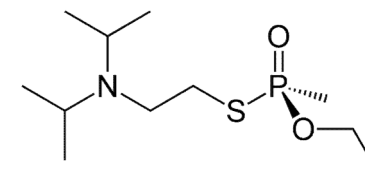
Paration  
insektycyd



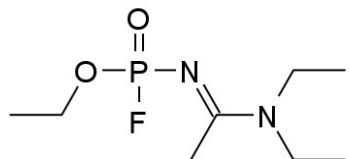
Dichlorfos  
insektycyd



Tabun, jeden z Gazów G  
paralityczno-drgawkowy

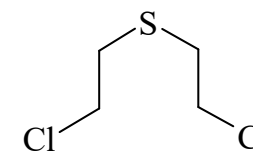


VX, jeden z Gazów V  
paralityczno-drgawkowy



A-234 jeden z „Nowiczoków”  
otruto m.in. byłych agentów KGB  
Mirzajanowa i Skripala

BŚT z grupy substancji paralityczno-drgawkowych to inhibitory enzymu acetylocholinoesterazy  
Dawka śmiertelna dla człowieka to kilka-kilkanaście mg



Iperyt siarkowy, gaz musztardowy  
Parzący, śmierć w ok. 1-2% zatruc