

Organska kemija II

1. Mehanizem kemijske reakcije.
2. Kinetika in termodinamika organskih reakcij.
3. Prehodno stanje.
- 4. Anioni in nukleofilne reakcije.**
5. Kationi in elektrofilne reakcije.
6. Radikali.
7. Molekularne reakcije.
8. Repetitorij.

Anioni so negativno nabite species, ki pri kemijskih reakcijah lahko nastanejo kot **intermediati** ali pa sodelujejo kot **baze** ali **nukleofili**. Kadar pri reakciji anioni reagirajo tako, da njihov elektronski par ustvari vez aniona z vodikom (protonom), jih imenujemo **baze**. Jakost baz podajamo s kislostjo konjugiranih kislin: če je anionu konjugirana kislina močna, je anion šibka baza in obratno. **Nukleofile** imenujemo anione, ki svoj elektronski par prispevajo za tvorbo vezi s kateri koli drugim elektrofilom. Enotno skalo nukleofilnosti, ki bi veljala za vse reakcije je nemogoče postaviti. V grobem velja, da so močnejše baze tudi močnejši nukleofili. **Sterične ovire in močna solvatacija** anionov lahko močno spremenijo njihovo nukleofilnost. Tako je npr. hidroksidni ion (pK_{aH} 15.7) močan nukleofil, sterično močno oviran *terc*-butoksidni (pK_{aH} 19) ion pa običajno reagira le kot baza in zelo redko kot nukleofil. Tudi primerjava nukleofilnosti in bazičnosti halogenidnih ionov razkrije neujemanje trenda. V smeri HF-HCl-HBr-HI narašča kislost in s tem pada bazičnost ionov. Fluoridni ion je v tej seriji najmočnejša baza, ($pK_{aH}(\text{HF})$ 3.2; $pK_a(\text{HCl})$ -7; $pK_a(\text{HBr})$ -9; $pK_a(\text{HI})$ -10).

po nukleofilnosti pa je na repu, saj sta šibkejši bazi bromidni in jodidni ion bistveno močnejša nukleofila. Razlog je v zelo dobri solvataciji majhnega fluoridnega iona z veliko površinsko gostoto naboja in bistveno slabši solvataciji velikega jodidnega iona z bistveno manjšo površinsko gostoto naboja.

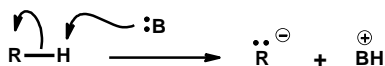
Poleg anionov imajo nukleofilen značaj tudi vse nevtralne species, ki vsebujejo atome z neveznimi elektronskimi pari. Nevtralni nukleofili so običajno manj reaktivni od anionskih.

Karboanioni.

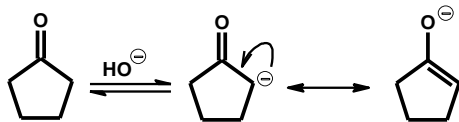
Karbanioni imajo formalen negativen naboj na ogljiku. Igrajo pomembno vlogo nukleofilov oziroma baz pri pretvorbah organskih spojin.

Najpomembnejše so štiri sintetske metode za pripravo karboanionov: **deprotonacija spojine z bazo, reakcija kovin z organskimi halidi, adicija nukleofila na C=C in fragmentacija anionov.**

1. Deprotonacija spojine z bazo.



Za razcep C-H vezi moramo izbrati primerno močno bazo, ki jo izberemo na osnovi pK_a . Za uspešen potek nadaljnje reakcije ni potrebna predhodna predhodna deprotonacija vseh molekul substrata. Nastali karboanioni so zelo reaktivni in ko zreagirajo, jih nadomesti nadaljnja deprotonacija izhodne spojine.

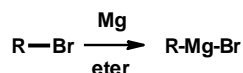


$$pK_{eq} = pK_a(\text{keton}) - pK_a(\text{voda}) = 20 - 15.7 = 4.3$$

$$K_{eq} = 10^{-4.3} = 0.00005$$

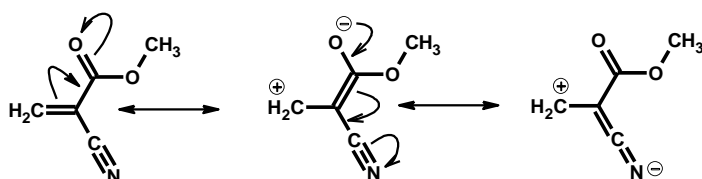
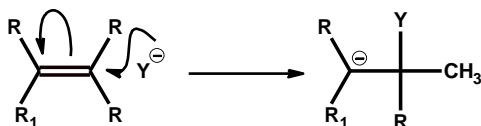
2. Reakcije kovin z organskimi halidi.

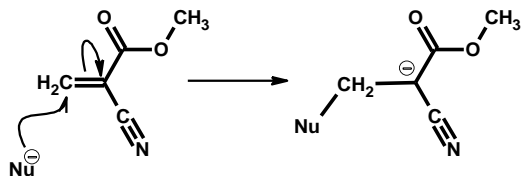
Organski halidi reagirajo z različnimi kovinami in tvorijo se organokovinske spojine z različno izrazitim kovalentnim značajem vezi C-M. Največji kovalentni značaj imajo vezi C-Hg, vezi med ogljikom in alkalijskimi kovinami pa so skoraj ionske, odvisno tudi od stabilnosti aniona. Ciklopentadienilni in trifenilmetilni anion sta predstavnika stabilnih anionov z nabojem na ogljiku. Sintezno so zelo uporabne organomagnezijske spojine (Grignardovi reagenti), ki jih dobimo iz organskih halidov s kovinskim magnezijem v koordinirajočih topilih (eter, THF). Imajo kompleksno strukturo R-Mg-Br, poenostavljeno lahko njihovo reaktivnost razložimo tako, da reagirajo kot sol karboaniona R^- z MgBr^+ kot protiionom.



3. Adicija nukleofila na C=C.

Nukleofilne adicije na C=C vez potečejo le, če je ob dvojni vezi vezana vsaj ena funkcionalna skupina, ki ima močno izražen negativni resonančni efekt. Pri takih spojinah je π -elektronski oblak deformiran v smeri elektron-privlačne skupine, kar omogoča reakcijo nukleofila z ogljikom s primanjkljajem elektronske gostote.





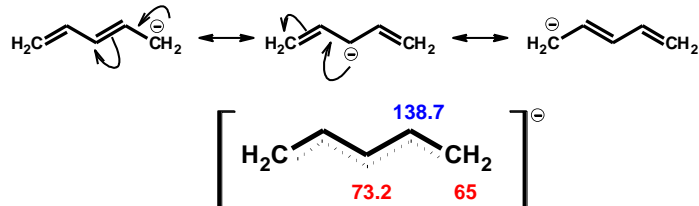
4. Fragmentacije anionov.

Z eliminacijo stabilnih molekul, npr. CO₂, lahko nastane karboanion, ki nato reagira naprej.



Struktura in stabilnost karboanionov.

Karboanioni v nasičenih spojinah so večinoma piramidalni, kar ustreza sp³ hibridizaciji centralnega ogljika. Konjugirani karboanioni, npr. v sosedščini C=O skupine, so praktično planarni, negativni naboj je učinkovito delokaliziran na bolj elektronegativni kisik. V ¹³C NMR spektrih so signali za ogljike, na katerih je povečan negativni naboj, pomaknjeni k manjšim kemijskim premikom.



Običajen kemijski premik za ogljik v nenasičenih spojinah je okoli 135 ppm, v gornjem anionu pa kemijski premiki lihih atomov razkrivajo večje senčenje – povečano elektronsko gostoto.

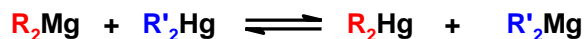
Po definiciji so karboanioni Lewisove baze. Če reagirajo s protonom, se pretvorijo v konjugirano kislino. Stabilnost karboanionov bi lahko izmerili (ocenili) na osnovi kislosti konjugirane kisline, kar pa ni vedno možno storiti neposredno, saj kislosti izredno šibkih C–H kislin ni enostavno meriti. Relativne stabilnosti karboanionov in s tem tudi pK_a C–H kislin so določili z raziskavami ravnotežij.



Predpostavka, na kateri sloni gornji način določanja relativne stabilnosti anionov je, da bo tisti ostanek R (ali R'), ki bo tvoril stabilnejši anion, najverjetneje vezan na litij (in ne na I). Tako je bilo določeno naslednje zaporedje stabilnosti karboanionov:

vinil > fenil > ciklopropil > etil > propil > izobutil > neopentil > ciklobutil > ciklopentil

S podobnimi argumenti so izvedli naslednje poskuse:



Stabilnejši karboanion bo vezan na Mg. Zaporedje tako določenih stabilnosti karboanionov (in jakosti konjugiranih kislin):

fenil > vinil > ciklopropil > metil > etil > izopropil
oziroma splošno:

metil > primarni > sekundarni

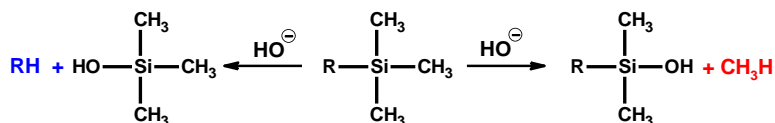
Na gornji način ni bilo možno določiti stabilnosti *terc*-butilnega aniona, je pa najverjetneje manj stabilen od sekundarnih.

Z drugačnim pristopom, namesto z merjenjem položaja ravnotežja pri disociaciji zelo šibkih kislin, so z merjenjem hitrosti devterijske izmenjave pri alkanih z devteriranim natrijevim amidom (NaND₂) izmerili **kinetično kislost**. Kljub neidealni korelaciji med kinetično in termodinamsko kislostjo, so rezultati napovedali sprejemljivo zaporedje:

metil > primarni > sekundarni > terciarni

Stabilnost anionov **v parni fazi** je različna (odsotnost topila!).

Izmerili so jo tako, da so analizirali razmerje produktov pri reakciji alkiltrimetilsilanov s hidroksidnim ionom:

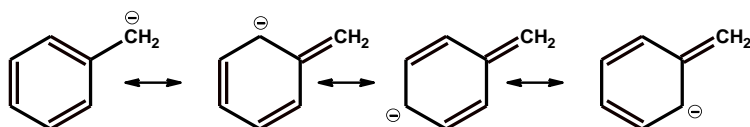


Zaporedje stabilnosti karboanionov v parni fazi:

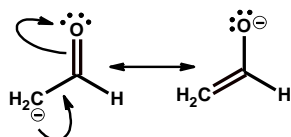
neopentil > ciklopropil > *terc*-butil > *n*-propil > metil > *i*-propil > etil

Stabilnost kompleksnejših karboanionov je odvisna od prisotnih skupin:

Konjugacija prostega elektronskega para z dvojno vezjo (alilni ali benzilni segment) poveča stabilnost:

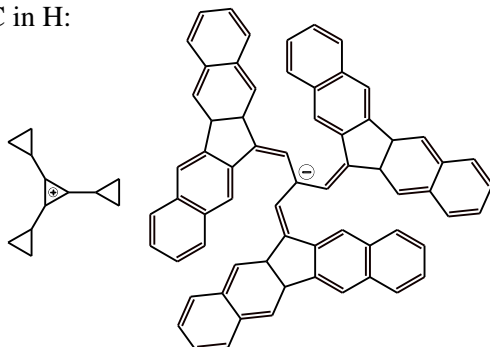


Konjugacija s C=O oziroma C=N skupinami močno poveča stabilnost aniona. Vprašanje je le, če imamo res opravka s karboanioni, saj je večina elektronske gostote zbrana na heteroatomu (enolatni ion).

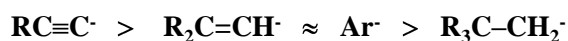


Anion na ogljiku močno stabilizirajo nitro skupine: pK_a nitrometana je 10.2, dinitrometana pa kar 3.6! Ciklopropilna skupina nima takšnega vpliva na stabilnost karboanionov kot na stabilnost karbokationov.

Še zanimivost: s kombinacijo zelo stabilnega karbokationa in stabilnega karboaniona je Okamoto s sodelavci pripravil sol, ki vsebuje samo C in H:

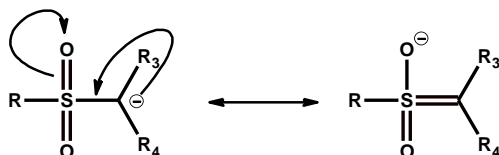


Stabilnost karboanionov narašča z s-značajem ogljika, ki nosi negativni naboj (hibridizacija):

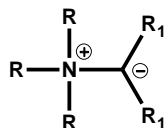


Ciklopropilni anion je stabilnejši od metilnega, ker je elektronski par v orbitali, ki ma večji s-značaj od 25%.

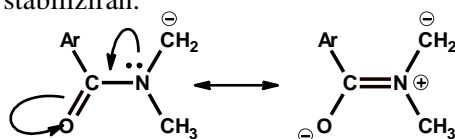
Žveplo ali fosfor na sosednjem mestu stabilizirata anion. Možna razlaga je, da pride do prekrivanja p orbitale na ogljiku (s prostim elektronskim parom) s prazno d orbitalo na S ali P.



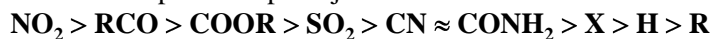
Stabilnost karboanionov je nadalje odvisna tudi od efekta polja (induktivnega efekta) prisotnih skupin. Pri dušikovih ilidih je karboanion stabiliziran samo z učinkom polja pozitivno nabitega dušika:



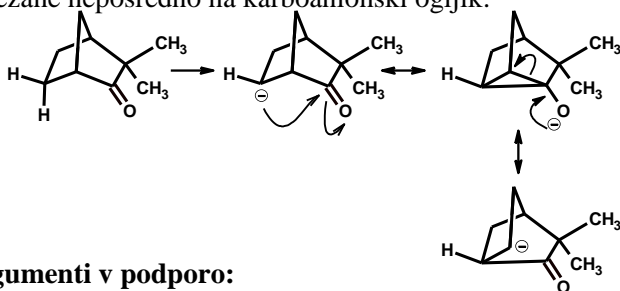
Če je na karboanion vezan heteroatom (O, N, S), ki nosi pozitiven naboj vsaj v eni od glavnih kanonskih (resonančnih) oblik, je precej dobro stabiliziran:



Relativna sposobnost stabilizacije karboaniona na α -mestu ob substituentu pada v zaporedju:

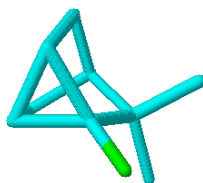


Karboanion lahko stabilizirajo tudi skupine (π -vezi), ki niso vezane neposredno na karboanijski ogljik:



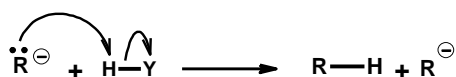
Argumenti v podporo:

- CH_2 skupina sama je premalo kisla, da bi *tert*-BuOK odcepil proton.
- Po nakisanju izoliramo racemno izhodno spojino.
- Pri reakciji v devteriranem topilu v produktu najdemo do tri devterije.



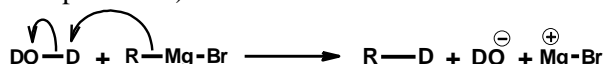
Reakcije karboanionov.

1. Kot Brønstedova baza reagirajo s kislinaми:

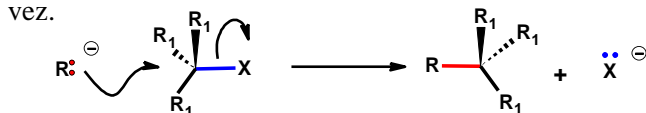


Organokovinske spojine (BuLi, PhLi itd) pogosto uporabljamo za odcep protona iz spojin z manjšim $\text{p}K_a$. Na ta način lahko pripravimo druge anione (nukleofile, baze), ki bi jih na neposreden način težko pripravili.

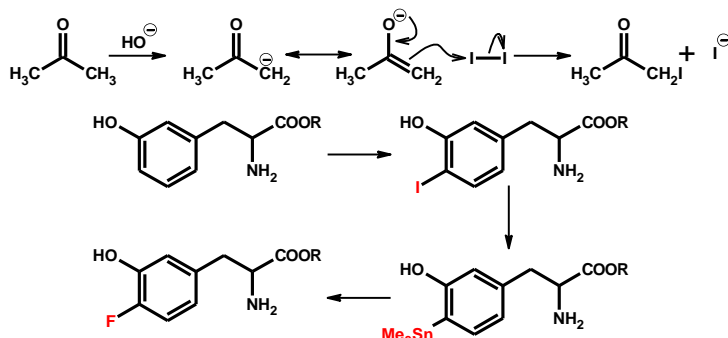
S pretvorbo organskih halidov v Grignardove reagente in sledečo reakcijo le-teh s težko vodo lahko v molekulo regiselektivno uvedemo devterij. Selektivno devterirane spojine mnogokrat služijo kot substrati pri raziskavah reakcijskih mehanizmov (označevanje, kinetski izotopski efekt).



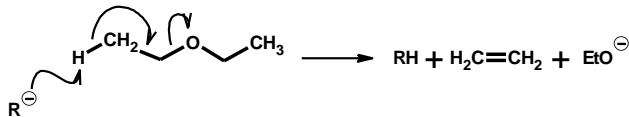
2. Karboanioni so močni nukleofili. Pri $\text{S}_{\text{N}}2$ reakciji z nasičenimi spojinami, ki vsebujejo dobro izstopajočo skupino se tvori C-C vez.



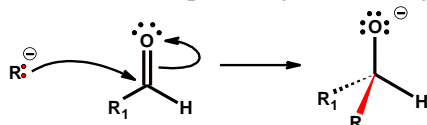
Sintezno so zelo uporabne tudi reakcije karboanionov s halogeni.



3. Karboanioni so močne baze. Z uporabo organokovinskih spojin uspešno dosežemo E2 eliminacije. Natrijeve in kalijeve soli imajo tako izražen ionski značaj in s tem večjo bazičnost, da lahko odcepijo proton z ogljika ob kisiku v etrih. Zato pri reakcijah z njimi ne smemo uporabiti etrov kot topil. (Pri pripravi Grignardovih reagentov uporabimo eter (ali THF) kot topilo. To je možno, ker ima vez C-Mg mnogo manj izražen ionski značaj in zato so organomagnezijeve soli manj bazične)

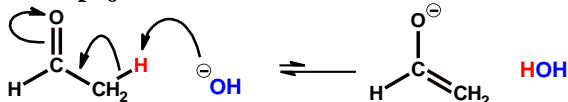


4. Sintezno in v bioloških procesih je reakcija karboanionov s spojinami s karbonilno skupino verjetno ena najpomembnejših reakcij.

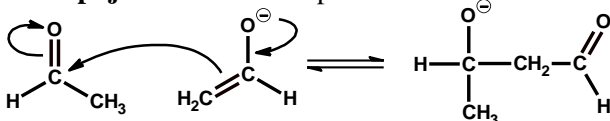


Aldolna kondenzacija:

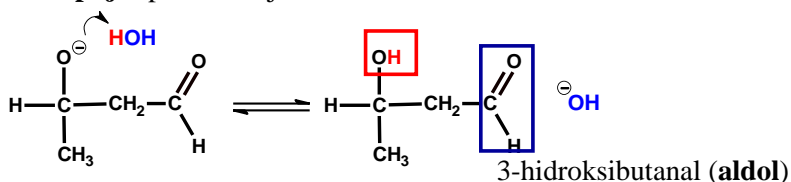
1. stopnja: tvorba enolata



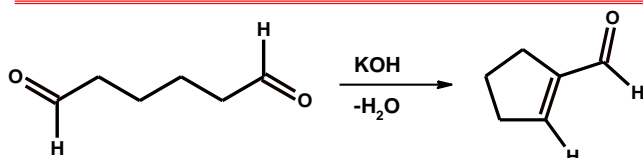
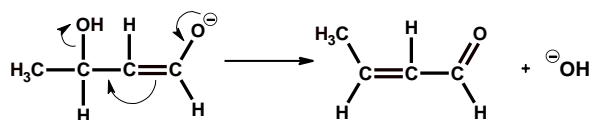
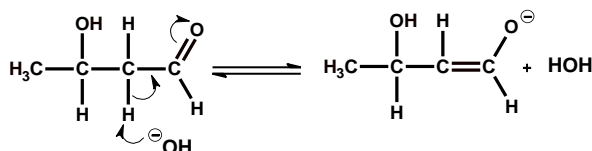
2. stopnja: nukleofilni napad na C=O



3. stopnja: protoniranje

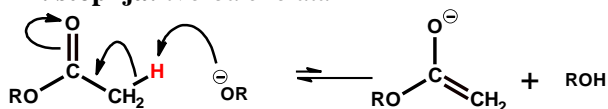


Aldoli niso vedno končni produkti. Mnogokrat poteče dehidracija v α,β -nenasičene aldehide:

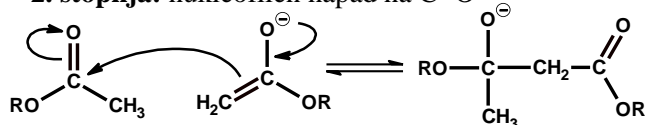


Claisenova esterska kondenzacija poteče analogno aldolni kondenzaciji:

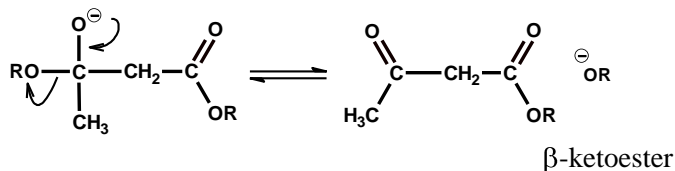
1. stopnja: tvorba enolata



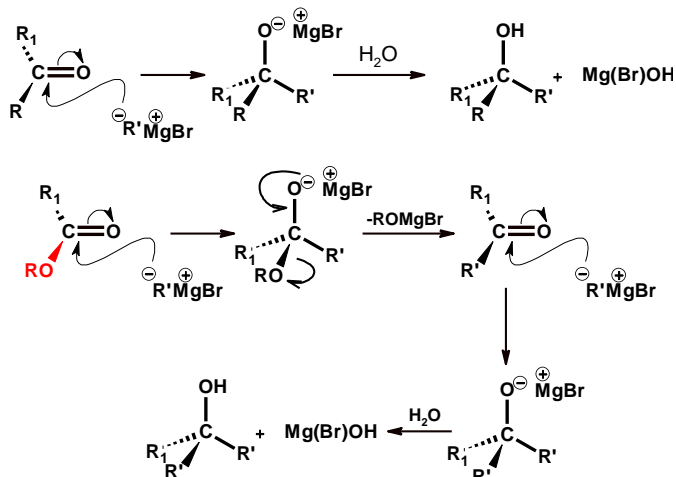
2. stopnja: nukleofilni napad na C=O



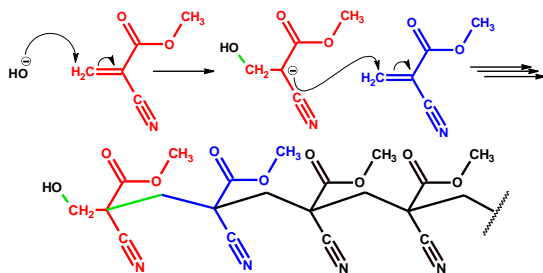
3. stopnja: izstop alkoksida



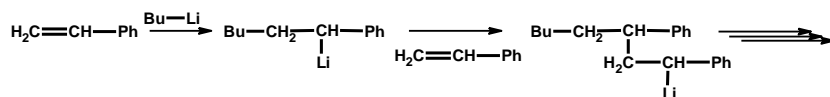
Sintezno so pomembne tudi reakcije Grignardovih reagentov s spojinami s karbonilno skupino, ki jih klasično prikazujemo kot reakcije karboanionov:



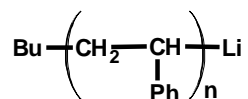
4. Nukleofili reagirajo z alkeni, če je ob dvojni vezi vezana vsaj ena elektron-privlačna skupina. Anionska polimerizacija metil α-cianoakrilata (sekundno lepilo) je takšne vrste pretvorba:



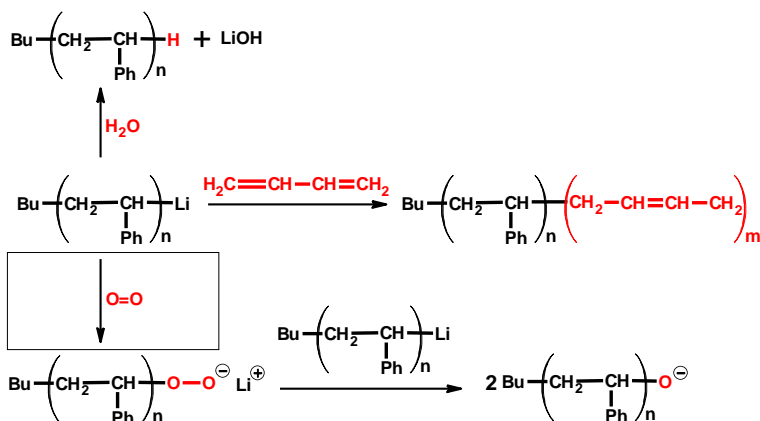
Organokovinske spojine z velikim deležem ionske vezi med ogljikom in kovino (litijeve, natrijeve soli alkanov) reagirajo s konjugiranimi alkeni (1,3-butadien, stiren ...) ob skoraj popolni odsotnosti kisika in vlage:



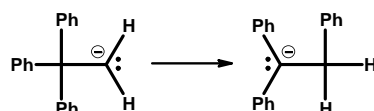
Reakcija poteka dokler se ves stiren ne porabi. Nastane polimer, ki je še vedno reaktiven, saj ima na koncu verige še vedno negativno nabit ogljik:



Takšnemu “živemu polimeru” lahko dodamo nek drug monomer in polimerizacija se nadaljuje z rastjo drugačne verige. Tako pripravimo **blok kopolimere**. Z dodatkom kisika v reakcijsko zmes se anion (živ polimer) pretvori v peroksidni anion, ki reagira z novo molekulo živega polimera in na koncu obeh polimernih verig dobimo hidroksidno skupino. Dodatek vode “pogasi” reakcijo, saj živ polimer kot močna baza iz vode odcepi proton in se pretvori v nevtralen polimer (quench).



5. Premestitve karboanionov so precej redkejše kot premestitve karkokationov:



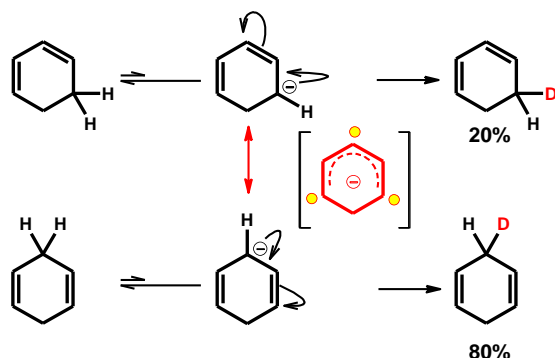
Detekcija in identifikacija karboanionov.

V nekaterih primerih je možno karboanione detektirati npr. z NMR spektroskopijo. Še pogosteje predpostavimo nastanek karboanionov kot najverjetnejših intermediatov ali pa jih ulovimo z reagenti, za katere je znano, da reagirajo z anioni. Nastanek anionov in aktivno vlogo pri reakcijah lahko predpostavimo v alkalnem mediju, v kislem je vloga anionov skoraj izključno nevtralizacija pozitivnega naboja. V alkalnem se izmenjujejo negativno nabite in nevtralne species. Reakcijskih stopenj, pri katerih bi z anioni reagirale pozitivno nabite species (vključno s protoni!), praktično ni! Protone za nevtralizacijo negativnega naboja pri reakcijah v alkalnem prispevajo molekule topila.

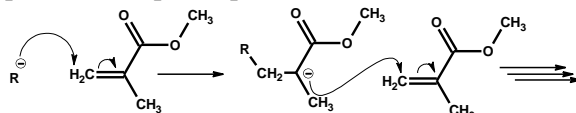
Primer: Če 1,3-cikloheksadien ali 1,4-cikloheksadien segrevamo pri 95 °C s kalijevo soljo 2-metil-2-butanola v 2-metil-2-butanolu nastane zmes 1,4- in 1,3-cikloheksadiena v razmerju 80 : 20. Gre za reakcijo v alkalnem. Kako bi dokazali potek reakcije preko anionskega intermedjata?

Če reakcijo izvedemo v EtMe₂COD, se na mestu 1 v obeh produktih pojavi devterij.

Ta dejstva je možno razložiti le tako, da iz obeh izhodnih spojin nastane enak intermediat. Najverjetnejši intermediat je delokaliziran karboanion, ki nastane z deprotonacijo izhodnih spojin na sosednjem mestu ob dvojni vezi.



Ali v reakciji sodelujejo nukleofili lahko potrdimo tudi z dodatkom metil 2-metilpropenoata (metil metakrilata), ki v prisotnosti nukleofilov polimerizira. Iz reakcijske zmesi se po dodatku metanola obori polimer, kar potrди prisotnost nukleofilov (anionov).



Dejstvo, da polimerizacije lahko sprožimo z radikali, anioni ali kationi, v odvisnosti od strukture monomera, lahko uporabimo za razlikovanje med radikalskimi, kationskimi in anionskimi reakcijami. V preiskovano reakcijsko zmes dodamo zmes metil metakrilata in stirena. V prisotnosti anionov nastane polimer iz metil metakrilatnih enot, v prisotnosti radikalov nastane kopolimer metil metakrilata in stirena, v prisotnosti kationov pa nastane polimer samo iz stirenskih enot. Med različnimi polimeri razlikujemo z elementno analizo:

polistiren	poli(metil metakrilat)	kopolimer
92.3% C, 7.7% H	60.0 %C, 8.1% H	76.4% C, 7.9% H