

## VII. Fémorganikus reagens alkalmazása szerves kémiai szintézisekben. Tiofén-karbonsavak előállítása

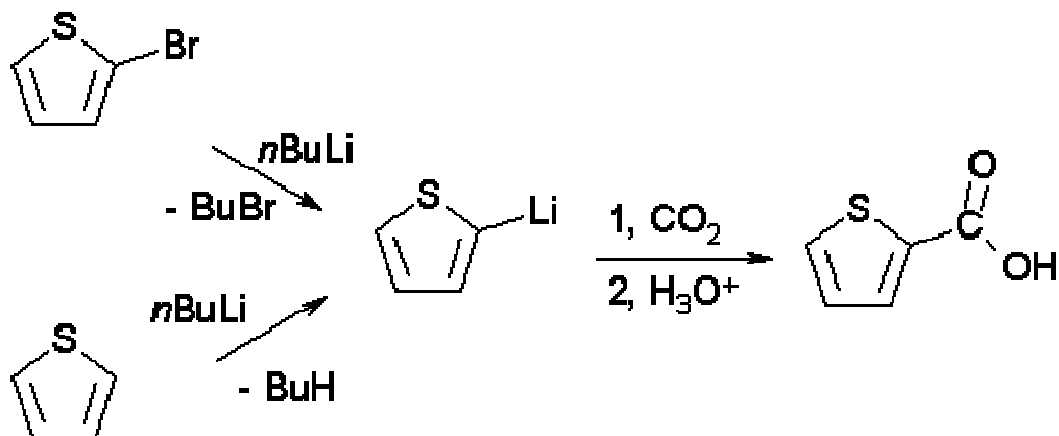
### 1. BEVEZETÉS

Az aromás vegyületek funkcionálisálásának egyik elterjedt útja a vegyületek "karbanionná" alakítása. A nukleofil szénatom kialakításának legelterjedtebb módja a megfelelő halogénvegyületeknek fémekkel való reakciója, ahol – a fém megfelelő megválasztásával – fémorganikus vegyületekhez jutunk. Ezen származékok – a halogénvegyületekkel ellentétben – már nukleofil jellegű széncentrumot tartalmaznak.

A magnézium-organikus (Grignard) vegyületek mellett napjainkra az aromás vegyületek körében igen népszerűek a szerves lítiumvegyületek. Kiemelkedő reaktivitásuk mellett előnyük, hogy nem csak fém-halogén kicserélődési reakcióban állíthatók elő (vö. Grignard reagentek), hanem aromás vegyületeken erős bázis hatására lejátszódó deprotonálással is (hidrogén-lítium csere). Bázisként elsősorban alkil-lítiumokat (*n*-butillítium, *sec*-butillítium, *terc*-butillítium) vagy lítium-amidokat (LDA – lítium-diizopropilamid, LiHMDS – lítium-hexametildiszilazid) szoktak használni. Ha a molekula az aromás magban, vagy ahhoz kapcsolódva elektrondonor jellegű (magános elektrópárral rendelkező) atomot tartalmaz, akkor a deprotonálás általában regioszelektíven ehhez képest *orto* helyzetben történik (DoM reakció – irányított *orto*-lítálás (**D**irected **o**rt**h**o-**M**etallation)). A jelenség magyarázata a bázis lítiumatomjának a deprotonálást megelőző koordinációja, amely helybentartja – és aktiválja is – a bázisként viselkedő molekularészletet.

### 2. ELVÉGZENDŐ FELADAT

Tiofén-2-karbonsav előállítása tiofénből illetve 2-brom-tiofénből kiindulva 2-lítio-tiofén intermedieren keresztül. Időtartam: 2,5 óra.



### 3. SZÜKSÉGES ESZKÖZÖK

25 cm<sup>3</sup> csiszolatos gömblombik, szeptum, fecskendő, léggömb, mágneses keverő

### 4. FELHASZNÁLT ANYAGOK – BIZTONSÁGI TUDNIVALÓK

anyag	móltöm.	$\rho$ (gcm <sup>-3</sup> )	op., fp (°C)	felhasznált (mmol)	bemérendő (g, cm <sup>3</sup> )	R kódok	S kódok
Tiofén	84,14	1,051	-38 / 84	6,7	0,56, 0,54	11-20/21/22-41	16-26-36
2-Br-tiofén	163,04	1,684	- / 150	6,7	1,09, 0,65	10-24-20/22	23-45-36/37/39
<i>n</i> -BuLi	64,06	-	-	6,7		11-34-14	16-26-27-3/7

## Szervetlen, fémorganikus és katalízis gyakorlatok

anyag	móltöm.	$\rho$ (gcm <sup>-3</sup> )	op., fp (°C)	felhasznált (mmol)	bemérendő (g, cm <sup>3</sup> )	R kódok	S kódok
Dietiléter	74,12	0,708	-116 / 34,6			12-19	9-16-29-33
Szárászjég	44,01		-78,5				9

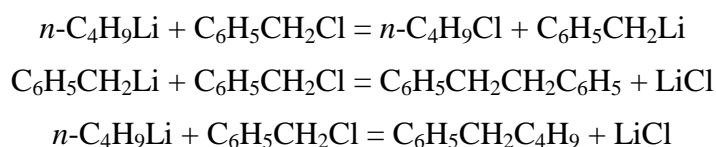
### 5. A KÍSÉRLET RÉSZLETES LEÍRÁSA, A MUNKA MENETE

6,7 mmol tiofén 8 cm<sup>3</sup> abszolút éteres oldatát inert atmoszféra alatt sós-jeges fürdőn lehűtjük, majd a kevertetés elindítása után hozzáadunk 6,7 mmol *n*-butillítiumot tartalmazó oldatot (Amennyiben szükséges, az oldat BuLi koncentrációja titrálással meghatározható, lásd 6. pont). Hagyjuk felmelegedni, majd 1 órát kevertetjük. *(Illetve 6,7 mmol 2-bróm-tiofén 8 cm<sup>3</sup> abszolút éteres oldatát inert atmoszféra alatt szárazjeges-acetonos fürdőn lehűtjük, majd hozzáadunk 6,7 mmol n-butillítiumot tartalmazó oldatot és 10 percig kevertetjük.)*

A keletkező oldatot sós-jeges hűtőkeverékkel újra lehűtjük, majd mintegy 1 órán keresztül szárazjégből fejlesztett széndioxid gázt vezetünk bele. Ha szükséges, pótoljuk az elpárolgott oldószert. A keletkezett sót vizes ammónium klorid oldattal bontjuk, pH=1-re savanyítjuk reagens sósavval, az éteres fázist elválasztjuk és a vizes fázist 2x15 cm<sup>3</sup> éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium szulfáton szárítjuk, majd az étert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A nyersterméket vékonyréteg-kromatográfiásan vizsgáljuk, majd amennyiben szükséges, vizes etanolból átkristályosítjuk.

### 6. BUTIL-LITIUM OLDAT KONCENTRÁCIÓJÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A *n*-butillítium-oldat hatóanyagtartalma a *Gilman*-féle kettős titrálással határozható meg. Ennek során először “vakpróbát” végzünk, azaz meghatározzuk a minta, nem *n*-BuLi-tól származó, lúgtartalmát úgy, hogy a lítiumorganikus reagenst tartalmazó, pontosan bemért térfogatú oldatot (kb. 1-2 cm<sup>3</sup>) benzil-kloridot fölös mennyiségben tartalmazó éteres oldathoz öntjük (az oldat térfogata kb. 10 cm<sup>3</sup> legyen). Ekkor a minta *n*-BuLi tartalma elreagál az alábbi reakcióegyenletek szerint:



Az oldathoz vizet adva a lúgtartalom ismert töménységű sósavoldattal (~ 0,1 M) megtrálható fenolftalein indikátor mellett.

Ha viszont a mintát benzil-klorid hozzáadása nélkül hidrolizáljuk el, akkor a sósavas titrálással a teljes lúgtartalom meghatározható. A két mérés eredményéből az oldat *n*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>Li tartalma kiszámítható.

### 7. A TERMÉK AZONOSÍTÁSA

Vékonyréteg-kromatográfiásan referencia anyag mellett futtatva. Futatóelegy: heptán:etil-acetát 1:1, előhívás jóddőzzel. A spektrumok a 10. pontban találhatóak.

## 8. IRODALOM

Basil J. Wakerfield, Organolithium Methods, Academic Press, 1990

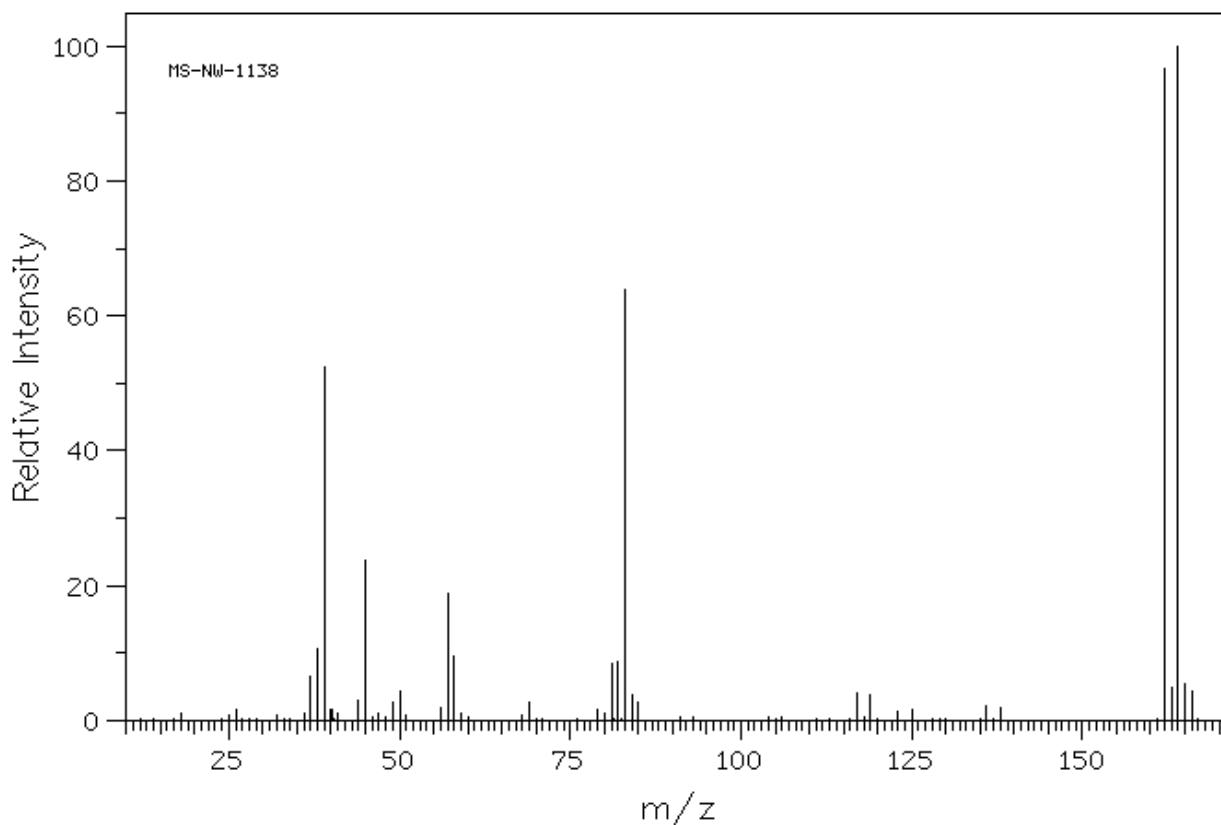
## 9. KAPCSOLÓDÓ KÉRDÉSEK

1. Értelmezze a 2-lítio-tiofén 2-bróm-tiofénből való előállítását! Milyen más reagenssel lehetne eljutni még ugyanezen termékhez?
2. Hogyan állítaná elő más úton a tiofén-2-karbonsavat 2-lítio-tiofénből kiindulva?
3. Milyen szempontok figyelembevételével választaná ki egy adott folyamatban az ideális reagenst az *n*-butillítium, *szek*-butillítium, *terc*-butillítium hármából?
4. Mi lehet 4-bróm-anilin és *n*-butillítium reakciójának elsődleges és másodlagos terméke (-78 °C-on, apoláris oldószerben, inert atmoszféra alatt)?

## 10. SPEKTRUMOK

### I.1. A kiindulási 2-bróm-tiofén tömegspektruma

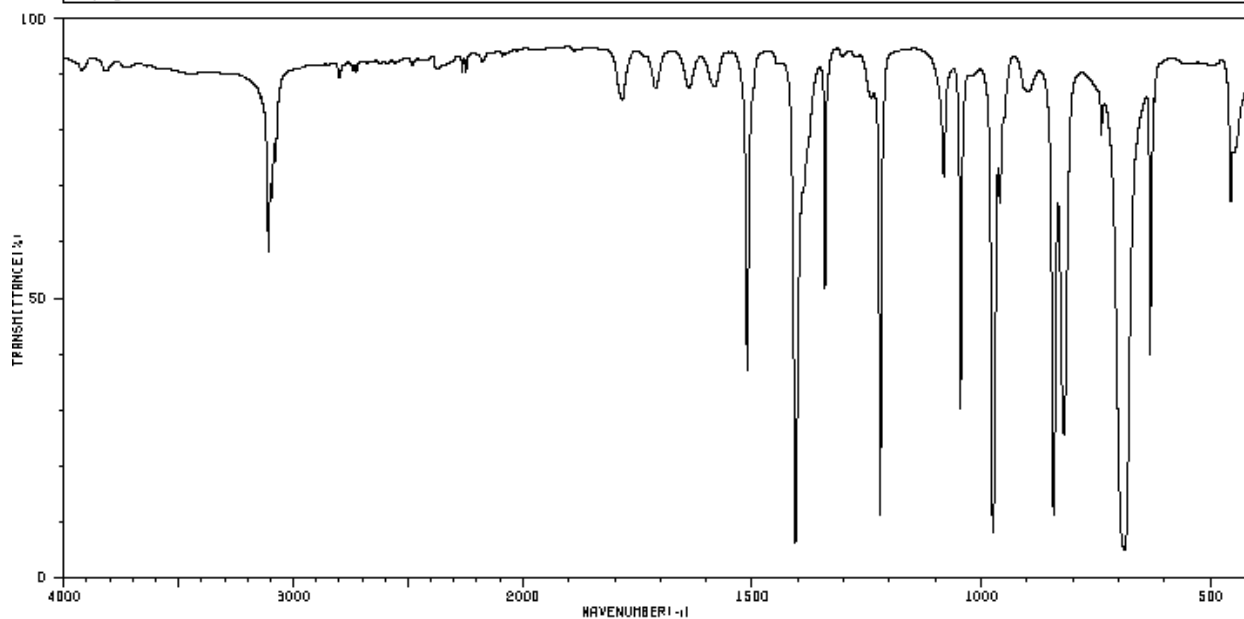
A molekulaion tömegszáma 162.



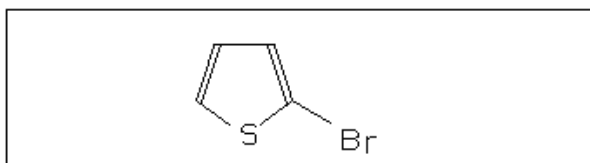
Ionforrás hőmérséklete: 240 °C, minta hőmérséklete: 170 °C, Reservoir, 75 eV

I.2. A kiindulási 2-bróm-tiofén infravörös spektruma

HIT-NO=2521	SCORE= ( )	SDBS-NO=4140	IR-NIDA-01837 ; LIQUID FILM
2-BROMOTHIOPHENE			
C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> BrS			

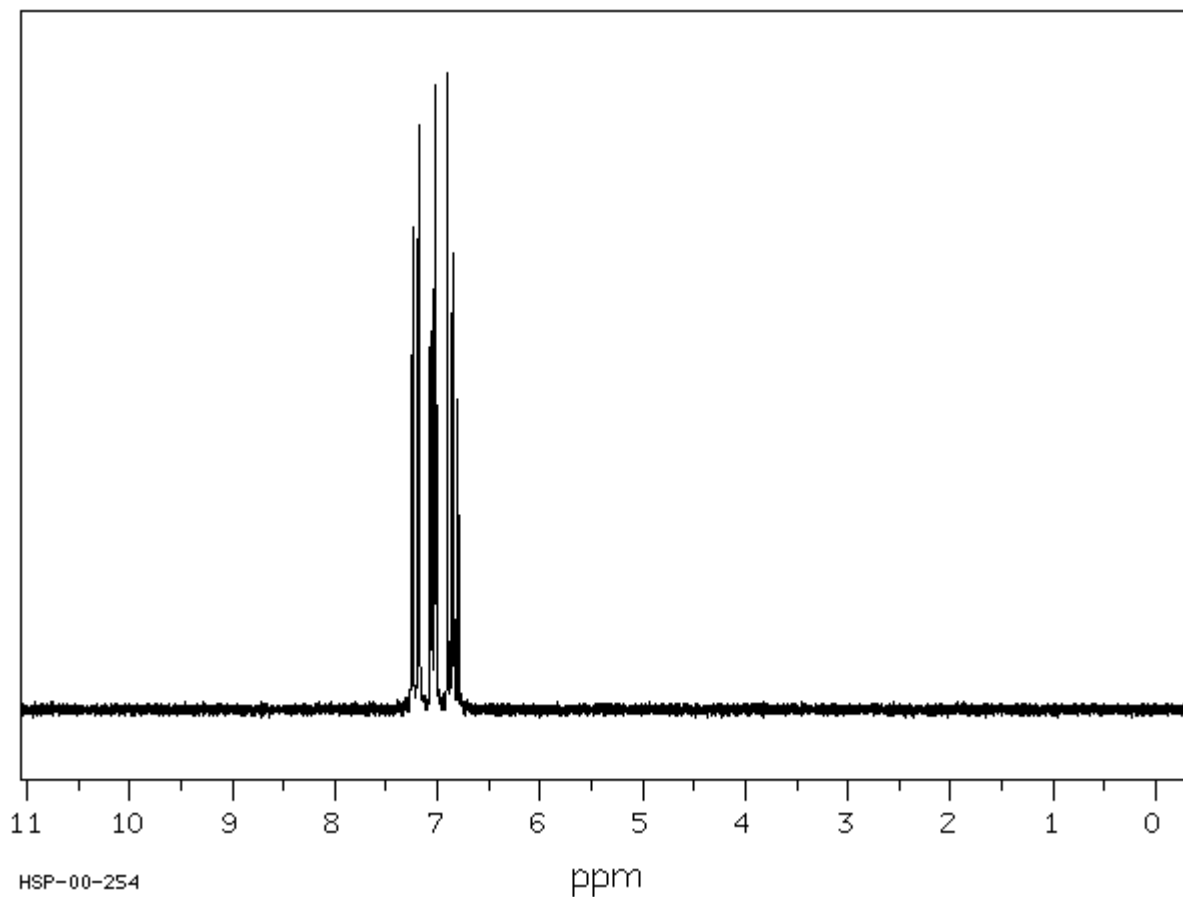


3108	57	1682	84	1082	68	820	24
3094	66	1511	36	1045	29	738	77
3077	72	1408	6	974	7	688	4
2800	86	1388	66	960	64	632	38
1783	81	1341	50	907	84	457	64
1710	84	1234	84	896	84	450	72
1638	84	1221	10	842	10		



**I.3. A kiindulási 2-bróm-tiofén  $^1\text{H}$ -nmr spektruma**

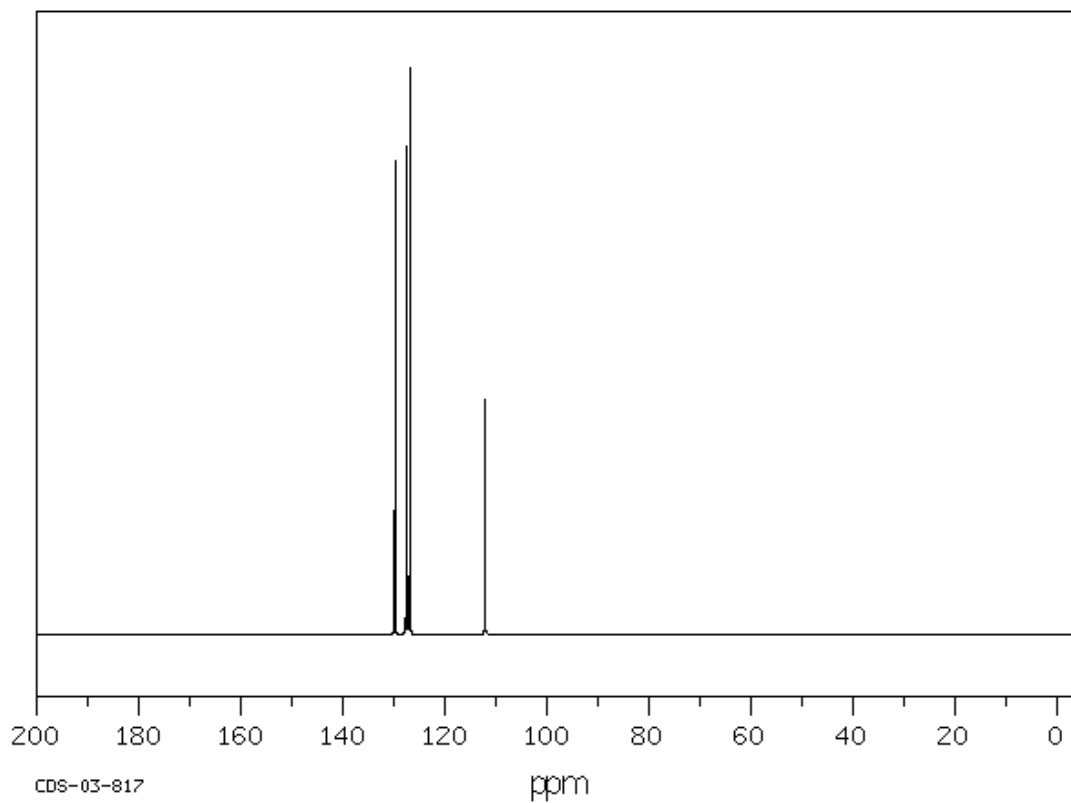
89.56 MHz  $\text{C}_4 \text{H}_3 \text{Br S}$  0.02 ml : 0.5 ml  $\text{CDCl}_3$



	$\delta$ , ppm	Jel
	7.21	A
	7.07	B
	6.86	C

**I.4. A kiindulási 2-bróm-tiofén  $^{13}\text{C}$ -nmr spektruma**

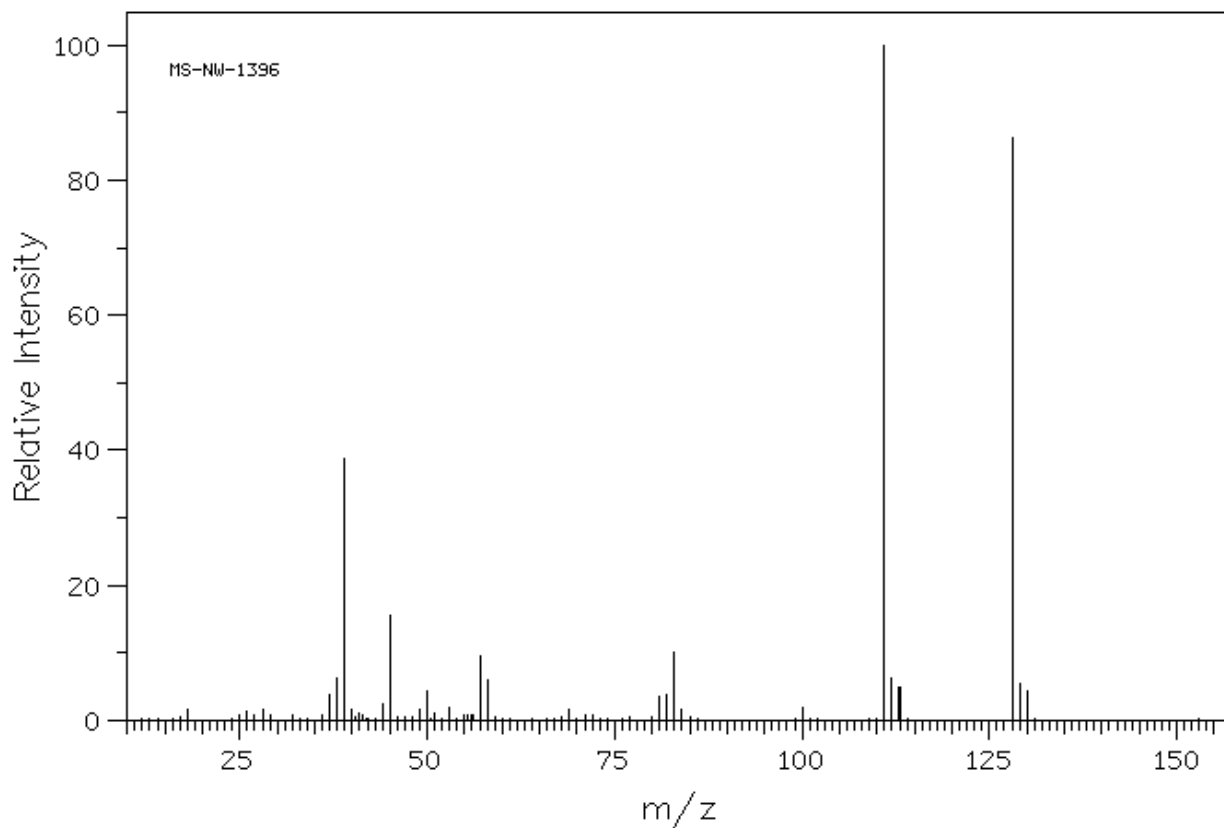
25.16 MHz,  $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrS}$  0.5 ml : 1.5 ml  $\text{CDCl}_3$



	$\delta$ , ppm	Int.	Jel
	129.79	835	1
	127.58	860	2
	126.92	1000	3
	112.13	415	4

## II.1. A keletkezett 2-tiofén-karbonsav tömegspektruma

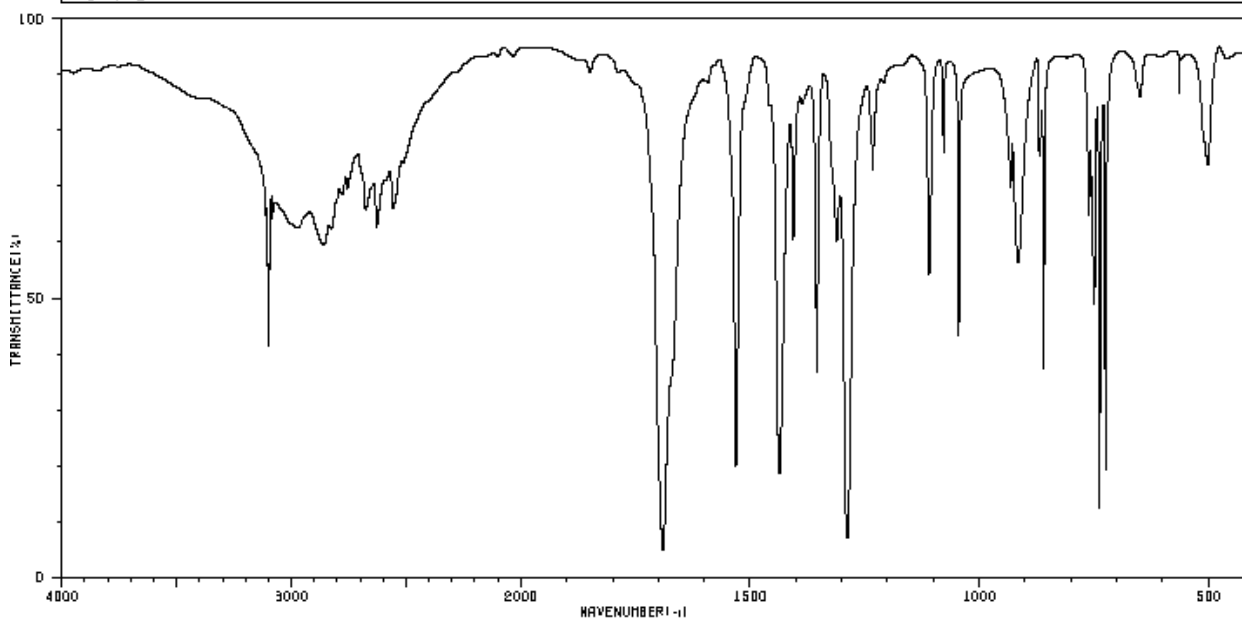
A molekulaion tömegszáma 128.



Ionforrás hőmérséklete: 260 °C, minta hőmérséklete: 180 °C, Reservoir, 75 eV

II.2. A keletkezett 2-tiofén-karbonsav infravörös spektruma

HIT-NO=2935	SCORE= ( )	SDBS-NO=4157	IR-NIDA-01855 ; KBR DISC
2-THIOPHENECARBOXYLIC ACID			
C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S			

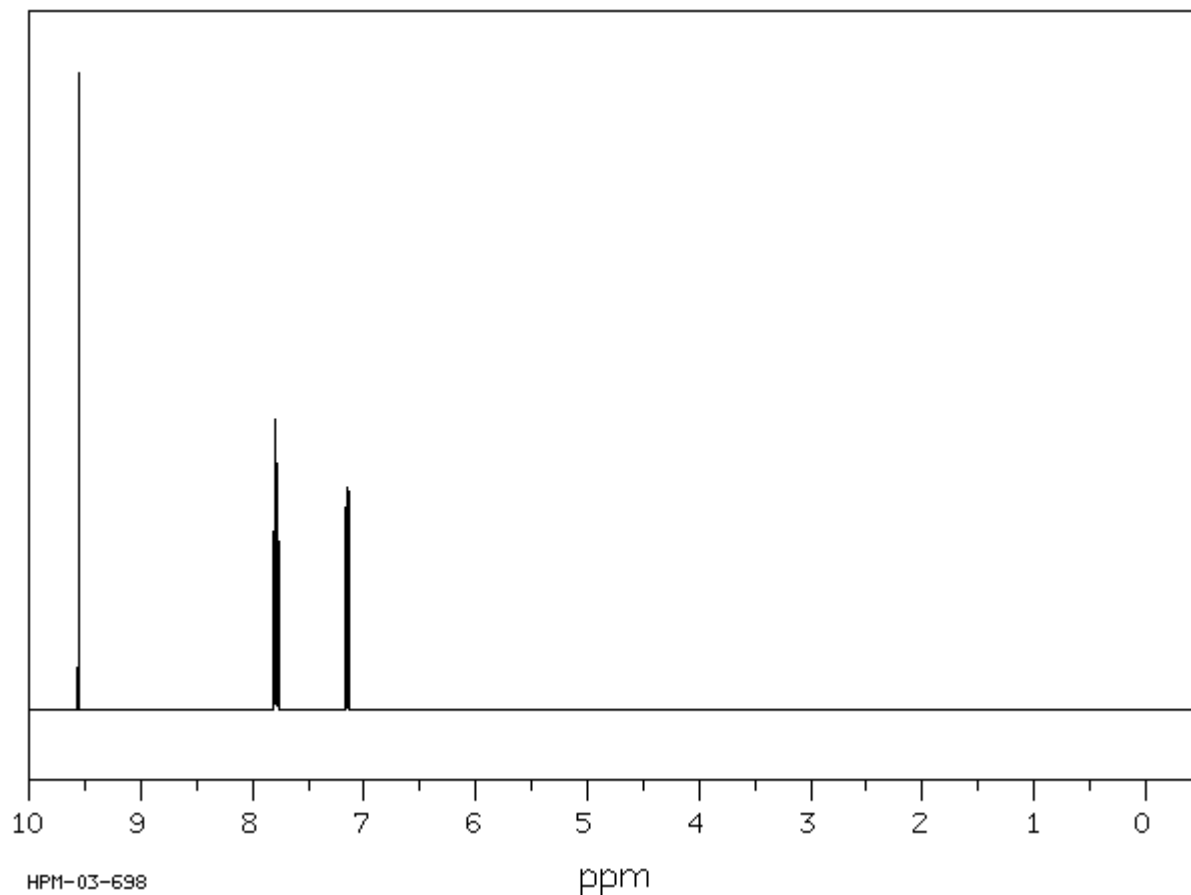


3113	62	2676	62	1366	36	1046	42	738	12
3098	39	2627	60	1311	58	931	66	725	18
3082	82	2555	64	1289	6	915	59	649	64
2970	60	1690	4	1238	79	867	72	664	84
2857	57	1531	18	1233	70	860	36	502	70
2779	86	1438	18	1109	52	761	62		
2766	66	1406	58	1078	72	760	47		



### II.3. A keletkezett 2-tiofén-karbonsav <sup>1</sup>H-nmr spektruma

300 MHz, C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, acetone-d<sub>6</sub> oldószerben.



	$\delta$ , ppm	Jel	Csatolási állandók (Hz)
	7.80	A	J(A,B) 3.67,
	7.15	B	J(A,C) 1.16,
	7.78	C	J(B,C) 5.03
	9.56	D	

FRINGUELLI, F. ET AL. *ACTA CHEM. SCAND.* B 28, 175 (1974)