

ORGANICKÁ CHÉMIA II.

2. ročník bakalárskeho štúdia odboru
Biotechnológia a Potravinárska Technológia
Letný semester 2017/2018

Doc. Ing. Peter Szolcsányi, PhD.

Odd. organickej chémie ÚOCHKP
Blok A, 3. posch., č.m. 328 (305)
E-mail: peter.szolcsanyi@stuba.sk
Web: <http://www.chtf.stuba.sk/~szolcsanyi>

ORGANICKÁ CHÉMIA II.

Použitá a odporúčaná literatúra:

- F. A. Carey: Organic Chemistry, 7th Edition, McGraw-Hill, 2009.
K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore: Organic Chemistry, 5th Edition, Freeman, 2009.
P. Y. Bruice: Organic Chemistry, 5th Edition, Prentice Hall, 2006.
T. V. G. Solomons, C. Fryhle: Organic Chemistry, 8th Edition, Wiley, 2004.
L. G. Wade: Organic Chemistry, 5th Edition, Prentice Hall, 2003.
J. Clayden et al.: Organic Chemistry, Oxford University Press, 2001.
M. Balog, M. Tatarko: Odhalené tajomstvá chémie, Veda, 2008.
E. J. Corey, B. Czakó, L. Kürti: Molecules and Medicine, Wiley, 2007.

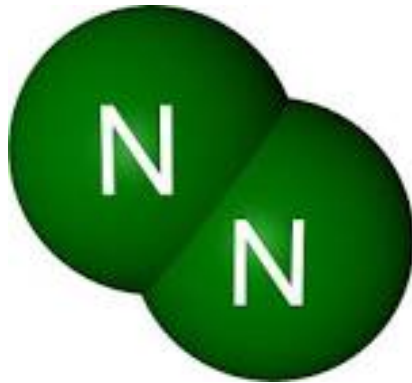
World Wide Web:

W. Reusch: Virtual Textbook of Organic Chemistry
(<http://www.cem.msu.edu/~reusch/VirtualText/intro1.htm>)

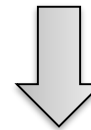
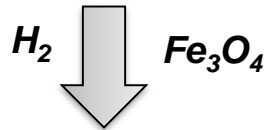
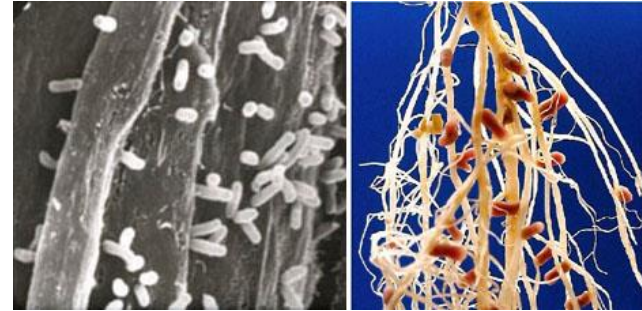
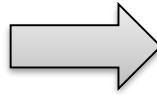
Sylaby a študijné materiály:

[http://www.chtf.stuba.sk/~szolcsanyi/education/Organická chémie II.](http://www.chtf.stuba.sk/~szolcsanyi/education/Organická_chémia_II.)

AMÍNY – Organické deriváty amoniaku



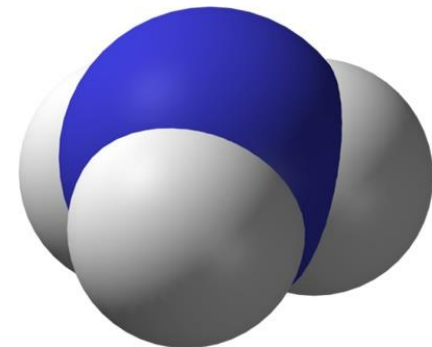
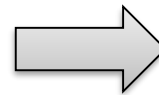
fixácia



biosyntéza



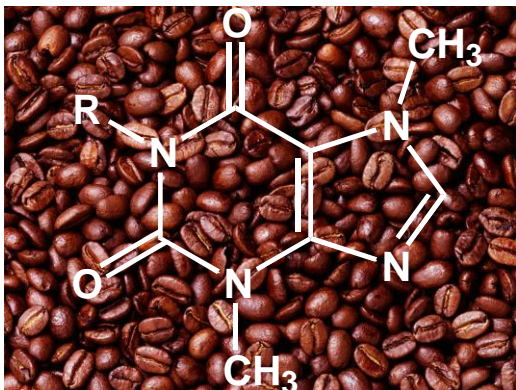
Haber-Bosch



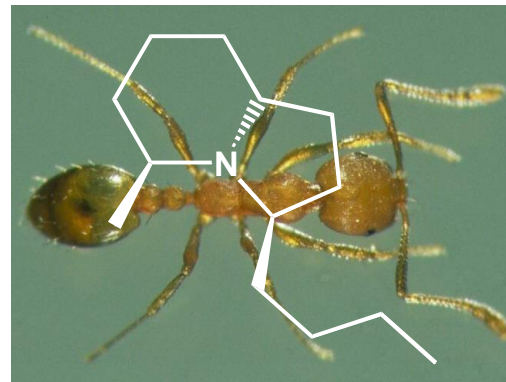
AMONIAK

Priemyselná produkcia
198 000 000 ton (2012)

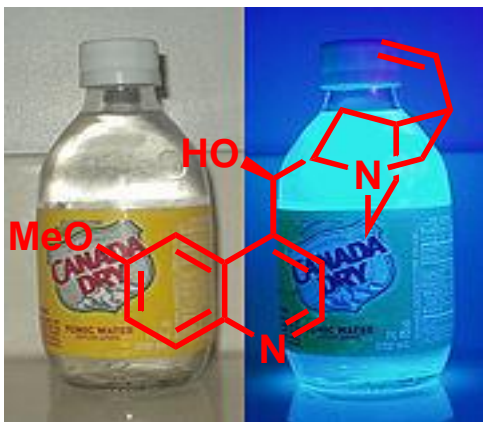
AMÍNY – Přírodní alkaloidy



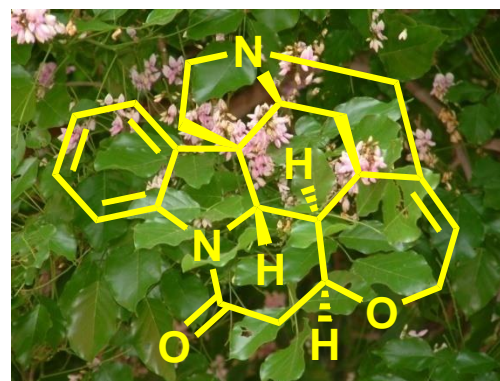
R=H Teobromín (*Theobroma cacao*)
R=CH₃ Kofeín (*Coffea arabica*)
Purínové alkaloidy kakaa a kávy



(+)-Monomorfín (*Monomorium pharaonis*)
Značkovací feromón mrvca faraónskeho
Indolizínový alkaloid

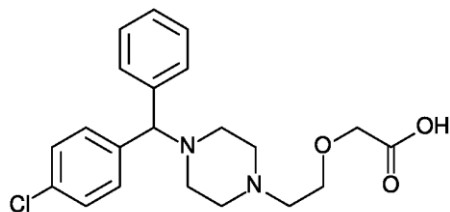


(R)-Chinín (*Cinchona pubescens*)
Antimalarikum z kôry chinínovníka
Fluoreskuje pod UV svetlom

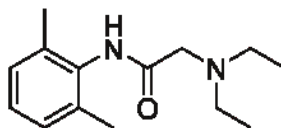


Strychnín (*Strychnos nux vomica*)
Účinný pesticíd (LD₅₀ = 10 mg/kg)
Extrémne horkej chuti (< 1 ppm)

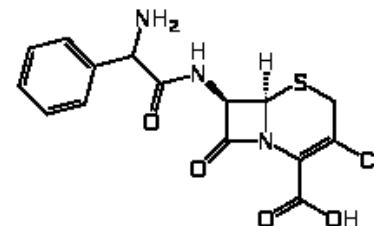
AMÍNY – Syntetické medikamenty



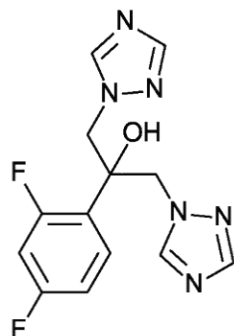
Zyrtec® (Pfizer)
Antihistaminikum
Liečba alergií



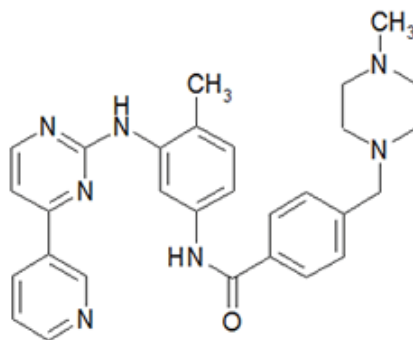
Lidokaín
Lokálne anestetikum
Dentálne znecitlivenie



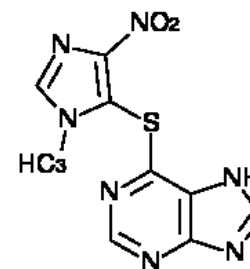
Ceclor® (Eli Lilly)
Cefalosporínové antibiotikum
Liečba bakteriálnych infekcií



Diflucan® (Pfizer)
Antimykotikum
Liečba hubových ochorení

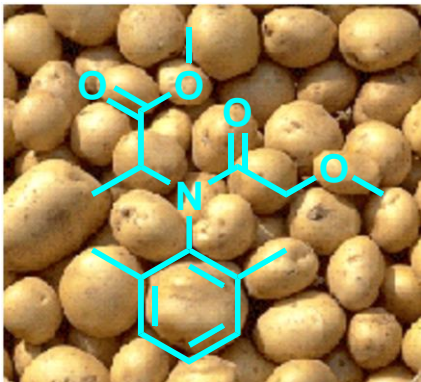


Gleevec® (Novartis)
Antineoplastikum
Liečba myeloidnej leukémie

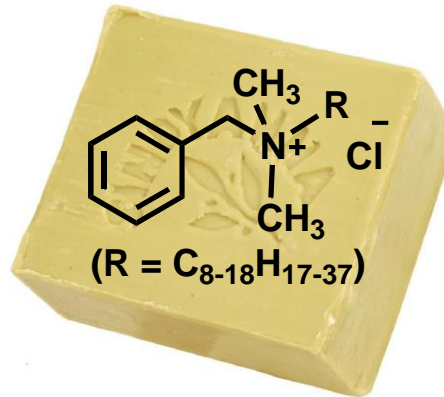


Imuran® (GlaxoSmithKline)
Imunosupresant
Transplantácie orgánov

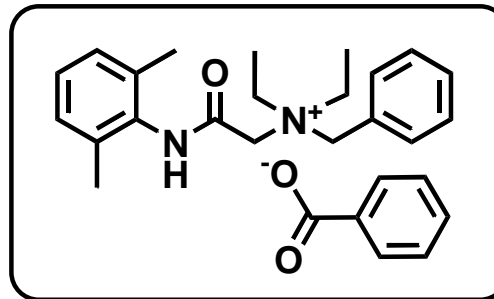
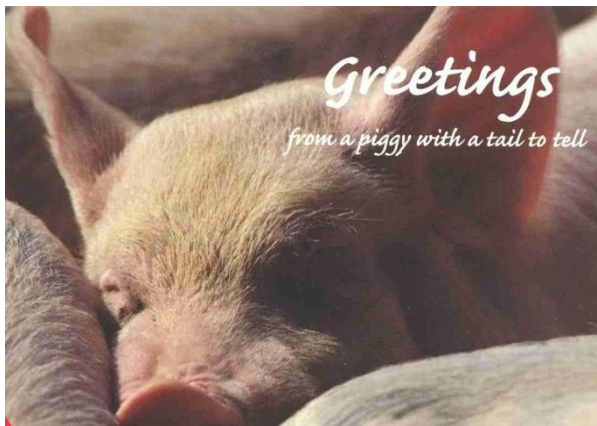
AMÍNY – Agrochemikálie, drogéria



Metalaxyl
Fungicíd
Agrochemikália



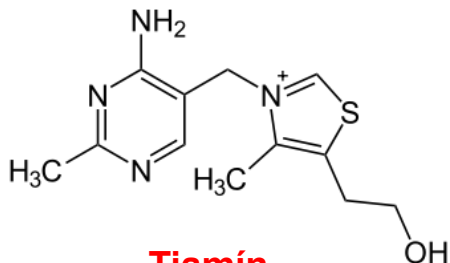
Zephiran® (Sanofi)
Antiseptikum
Drogéria



Bitrex® (Denatonium)
Odporné horký už pri 10 ppm!
Univerzálne odpudzovadlo

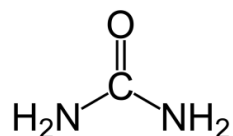


AMÍNY – Biogénne molekuly



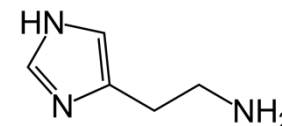
Tiamín

Vitamín (vitálny amín) B₁
Esenciálny pre živočíchy



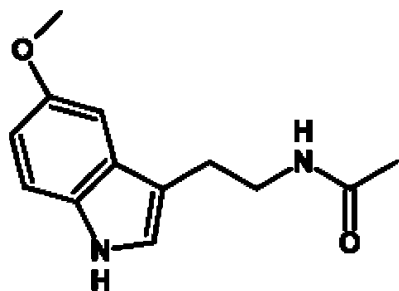
Močovina

Hlavná zložka moču
Produkcia: 25 g/deň



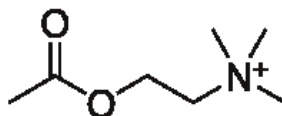
Histamín

Mediátor zápalu
Vazodilatans



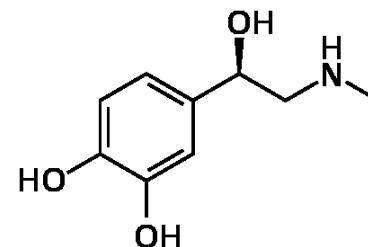
Melatonín

Hormón hypofýzy
Indukuje spánok



Acetylcholín

Neurotransmitter CNS
Aktivuje svaly, pamäť



Adrenalin

Hormón nadobličiek
Vazokonstriktor

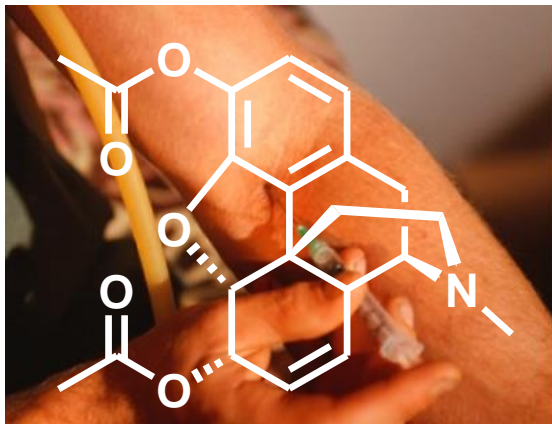
AMÍNY – Syntetické drogy



Amfetamín („Speed“)
Psychostimulant
Zvyšuje tep a krvný tlak



MDMA („Extáza“)
Empatogén
Spôsobuje eufóriu, potláča strach



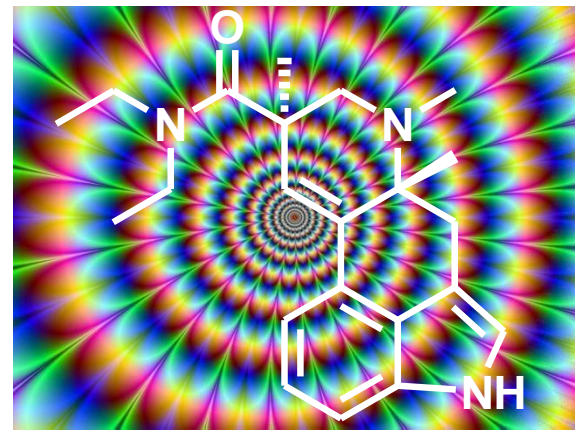
Heroín
Ópiové narkotikum
Rýchly nástup závislosti

M
A
K
E

H
U
G
S

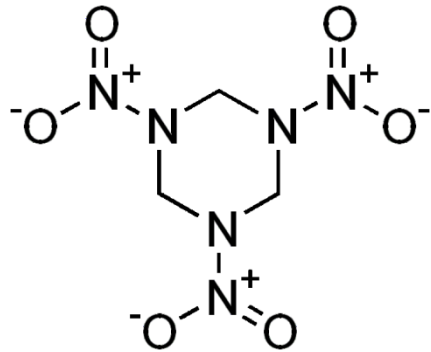
N
O
T

D
R
U
G
S



LSD
Halucinogén
Spôsobuje psychedéliu

AMÍNY – Explosíva a propelanty

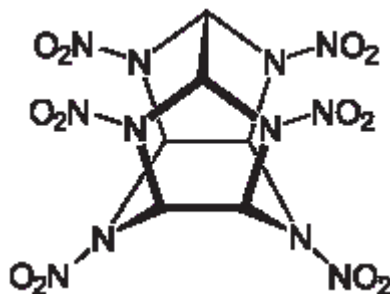


RDX (T4, Hexogén)

1,3,5-Trinitroperhydro-1,3,5-triazín

Toxický biely prášok

VoD = 8440 m/s



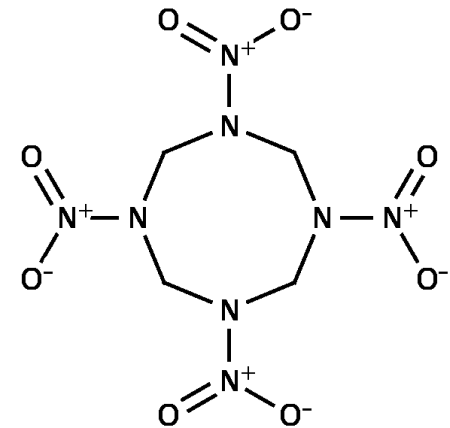
HNIW (CL-20)

2,4,6,8,10,12-Hexanitro-

2,4,6,8,10,12-hexaazaizowurzitán

Bezpečnejší ako HMX

VoD = 9380 m/s

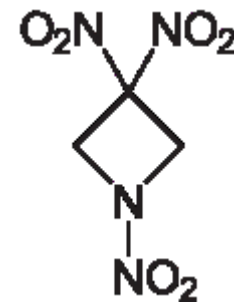


HMX (Oktogén)

Oktahydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocín

Energetickejší ako T4

VoD = 9110 m/s



TNAZ

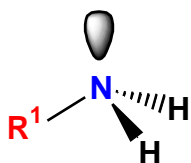
1,3,3-Trinitroazetidín

Senzitívnejší ako HMX

Používa sa v kombinácii s RDX

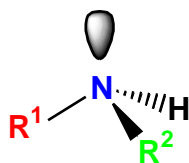
Rozdelenie a nomenklatúra amínov

Primárne (1°) amíny



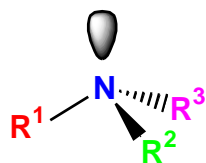
R^1 = metyl
Metylamín

Sekundárne (2°) amíny



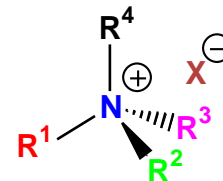
R^1 = etyl, R^2 = metyl
Etylmetylamín

Terciárne (3°) amíny



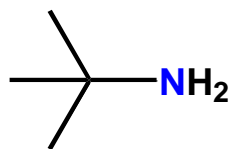
R^1 , R^2 , R^3 = metyl
Trimetylamín

Kvartérne amóniové soli



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 = metyl, X = Cl
Tetrametylamónium chlorid

Alifatické

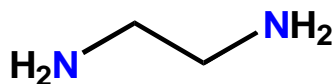


terc-Butylamín

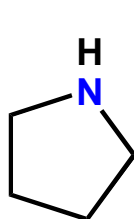
(Hetero)Cyklické



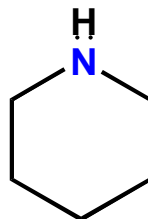
Cyklohexylamín



Etán-1,2-diamín

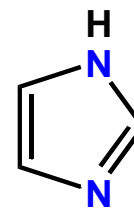


Pyrolidín

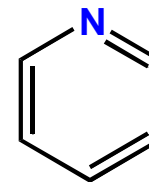


Piperidín

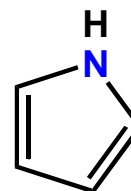
(Hetero)Aromatické



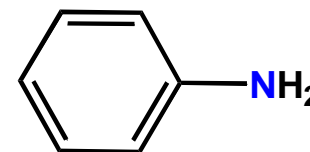
Imidazol



Pyridín



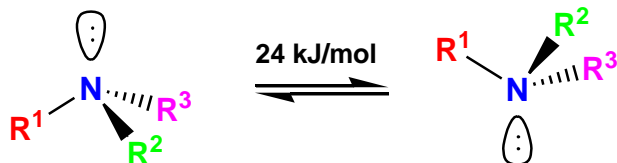
Pyrol



Anilín

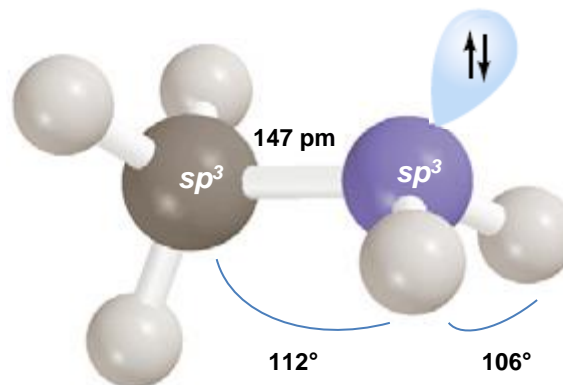
Štruktúra a elektronické vlastnosti amínov

- Atóm **N** je **sp³** hybridizovaný (**tetraéder**), nesie **voľný elektrónový pár**.
- Extrémne rýchla **inverzia** pyramidálnej konfigurácie (cca. $2 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$).



R = H uhol: H-N-H ~ 106°, dĺžka H-N: 104 pm.

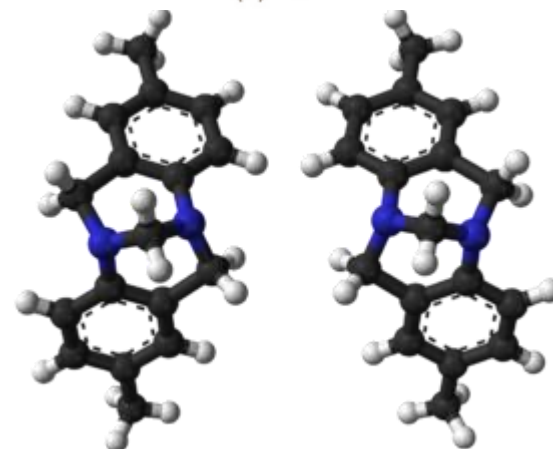
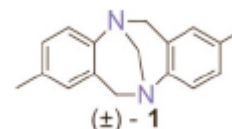
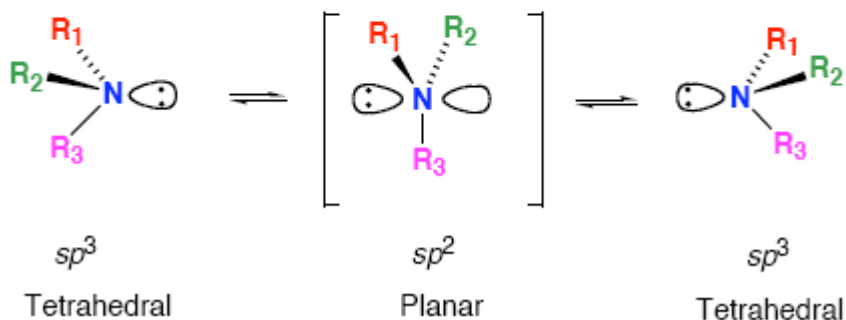
R = alkyl uhol: C-N-H ~ 112°, dĺžka C-N: 147 pm.



CHIRALITA - Možná, ale nepozoruje sa - Výnimka: *Trögerove bázy*



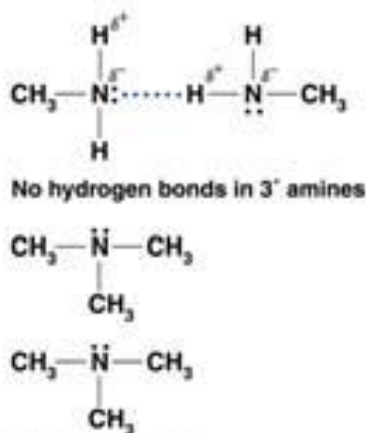
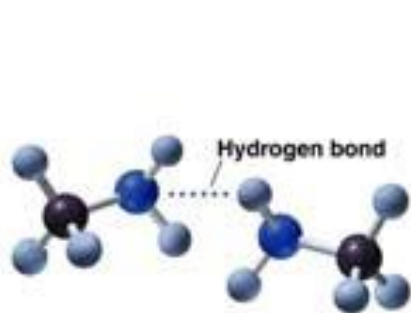
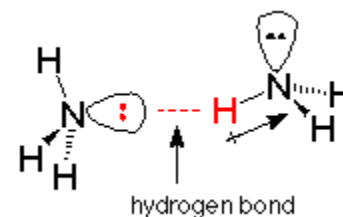
Enantiomers



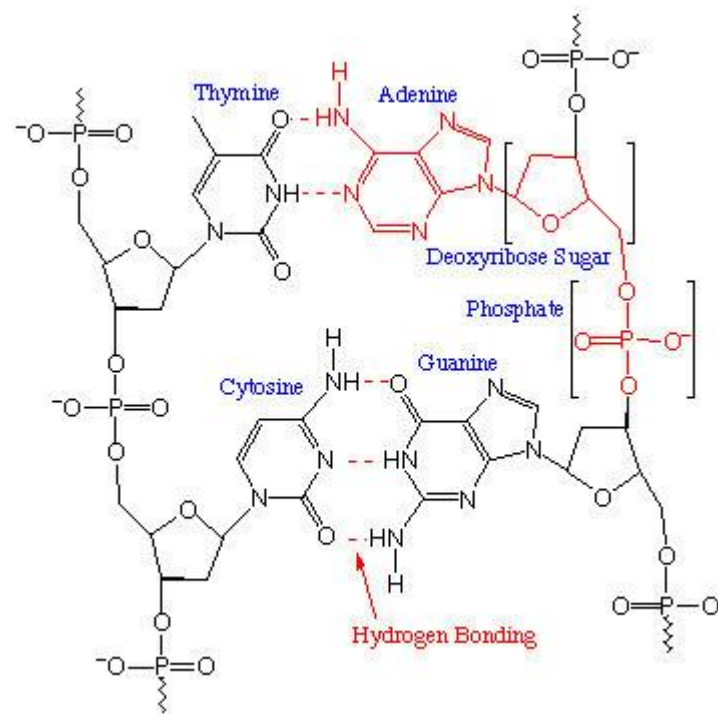
Enantiomers

Fyzikálne vlastnosti amínov – Vodíkové väzby

- **1°** a **2°** amíny vzájomne tvoria **intermolekulové** H-väzby, tie sú však podstatne slabšie ako u H_2O , ROH a RCO_2H . Dôvodom je aj **nižšia** elektronegativita **N (3.0)** vs. **O (3.5)**.
- **3°** Amíny ich netvoria – **chýba** im **donor** vodíkovej väzby.



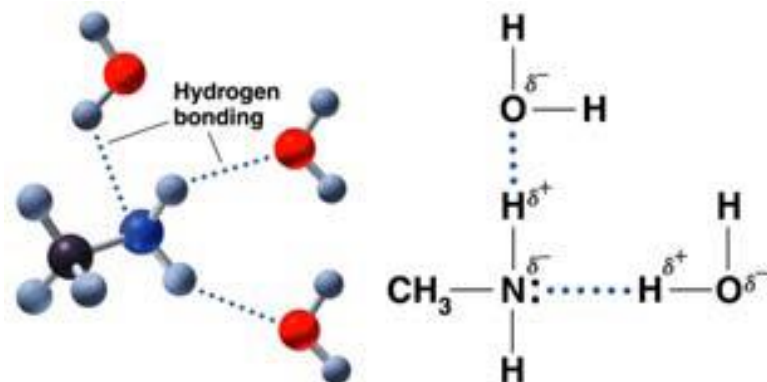
Toussaint, General, Organic, and Biological Chemistry. Copyright © Pearson Education Inc., publishing as Benjamin Cummings



Enormný význam v biologických systémoch: **proteíny**, **DNA/RNA**, **aminocukry...**

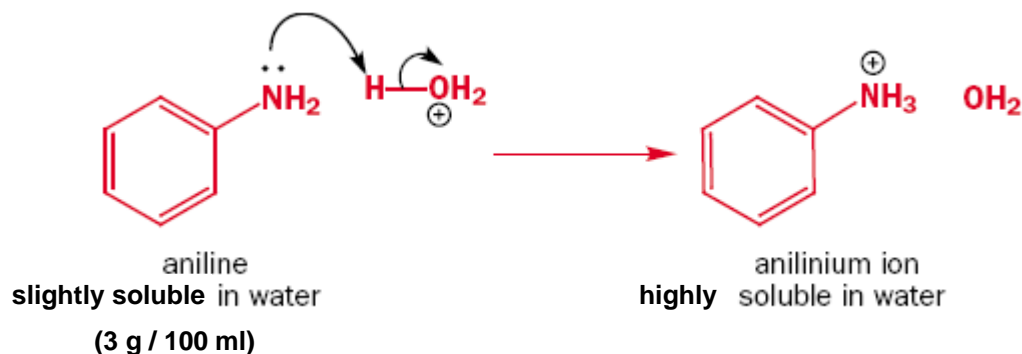
Fyzikálne vlastnosti amínov – Rozpustnosť vo vode

- 1°, 2° a 3° amíny tvoria **intermolekulové** vodíkové väzby s vodou.
- **Nízkomolekulové** amíny (< C₆) sú vo všeobecnosti dobre **rozpustné** v H₂O.



Torres, General Organic and Biological Chemistry, Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

Amóniová sol'	Počet H-väzieb	Rozpustnosť v H ₂ O
NH ₄ ⁺	4	++++
RNH ₃ ⁺	3	+++
R ₂ NH ₂ ⁺	2	++
R ₃ NH ⁺	1	+



Fyzikálne vlastnosti amínov – Bod varu

- **Dusík** je elektropozitívnejší (3.0) ako kyslík (3.5), N-H je menej polárna ako O-H.
 - vodíkové N-H väzby sú slabšie ako vodíkové O-H väzby.
 - vodíkové väzby medzi RNH_2 a R_2NH sú slabšie ako v ROH a/alebo RCO_2H .
- **1° a 2° Amíny** majú nižšie b.v. ako alkoholy s analogickou mólovou hmotnosťou.
- **3° Amíny** netvoria H-väzby a majú b.v. podobné uhl'ovodíkom s rovnakou M.h.

Bod varu:



Karboxylové kyseliny

Alkoholy

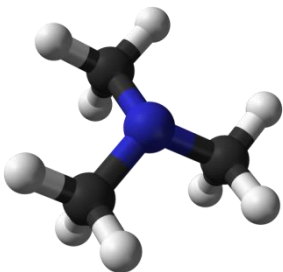
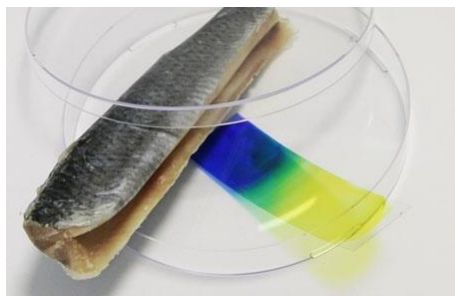
1° / 2° Amíny

3° Amíny / Alkány

Zlúčenina	Mólová hmotnosť	Dipólový moment	Bod varu
CH_3COOH	60 g/mol	1.7 D	+ 118°C
$CH_3CH_2CH_2OH$	60 g/mol	1.6 D	+ 97°C
$CH_3CH_2CH_2NH_2$	59 g/mol	1.2 D	+ 48°C
$CH_3CH_2NHCH_3$	59 g/mol	0.9 D	+ 36°C
$(CH_3)_3N$	59 g/mol	0.6 D	+ 2.9°C
$CH_3CH_2CH_2CH_3$	58 g/mol	0.0 D	- 0.5°C

Senzorické vlastnosti amínov – Zápach

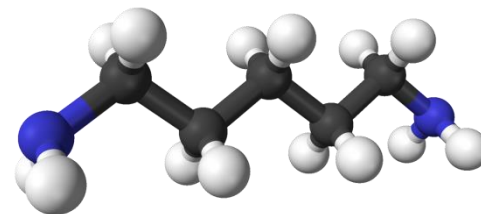
- Nízkomolekulové **amíny** majú ostrý, penetrujúci **zápach** podobný NH_3 .
- Vyššie **amíny** pripomínajú **zápach** pokazenej ryby, často sú prítomné v rozkladajúcich sa živočíšnych tkanivách (vyžitie: **forenzná chémia**).



Trimetylamín (*b.v.* = 3°C)

Vzniká enzymatickou premenou
svojho *N*-oxidu (napr. v rybách)

Detekcia senzorickým obalom



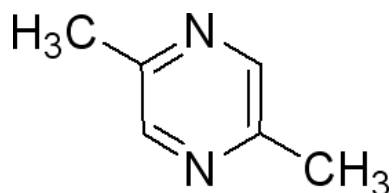
1,5-Diaminopentán (Kadaverín)

Spôsobuje typický mŕtvolný zápach

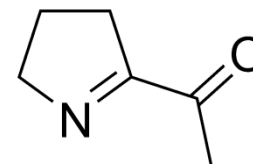
Vzniká biodegradáciou lyzínu

Identifikácia doby rozkladu

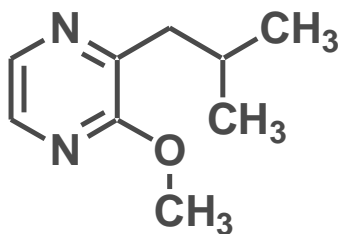
Senzorické vlastnosti amínov – Vôňa



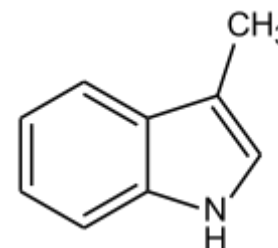
2,5-Dimetyl-1,4-pyrazín
Aróma praženého kakaa



2-Acetyl-1-pyrolín
Aróma chlebovej kôrky, popcornu

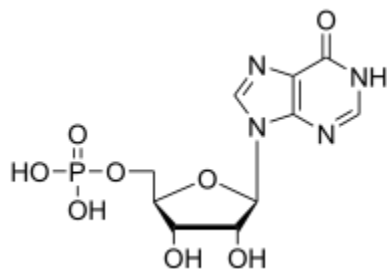


Galbazine®
Zelená vôňa
„*Elements Aqua*“
(Hugo Boss, 1997)



3-Metylindol (Skatol)
<ppm: Príjemná sladká vôňa (jazmín)
>ppm: Fekálny zápach (exkrementy)
Fixátor parfémov, ochucovadlo zmrzlín!

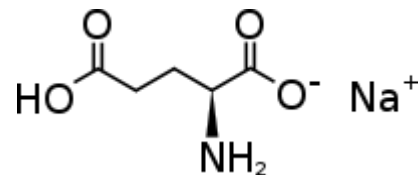
Senzorické vlastnosti amínov – Chuť



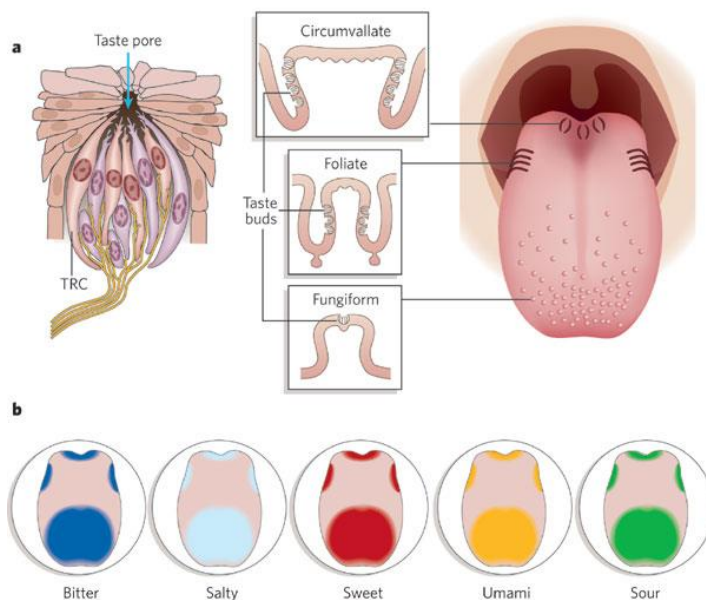
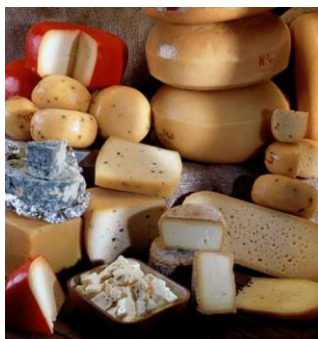
Inozín monofosfát (E 631-3)

Piata chuť

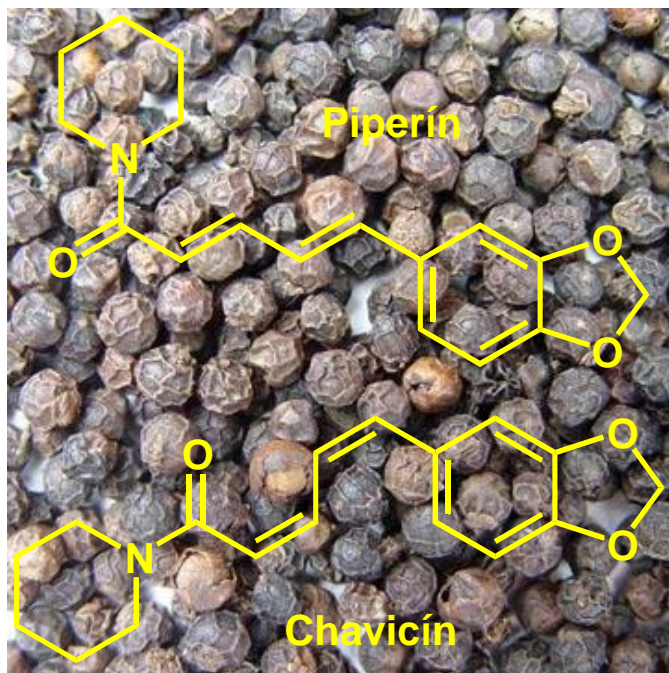
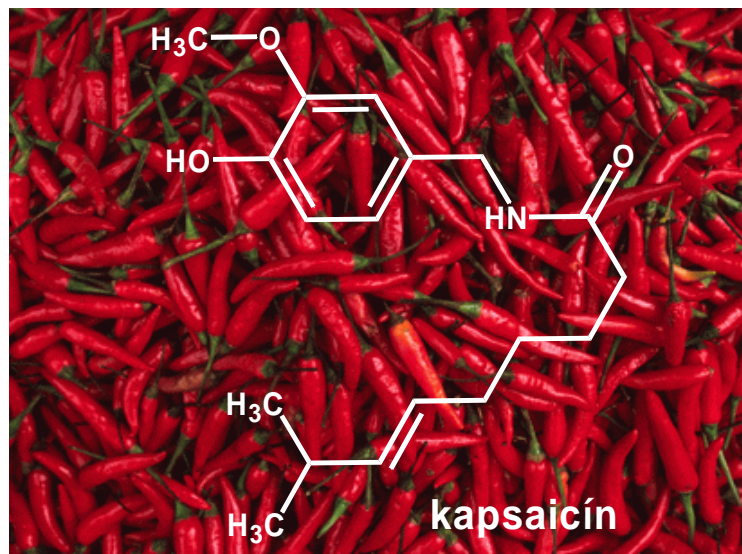
Umami
旨味



Glutaman sodný (E 621)



Senzorické vlastnosti amínov – Štipl'avosť

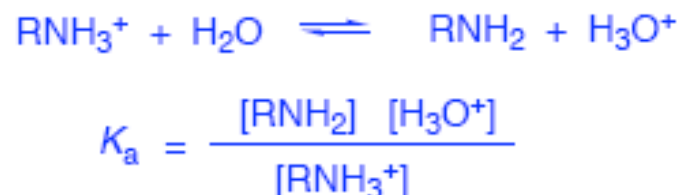
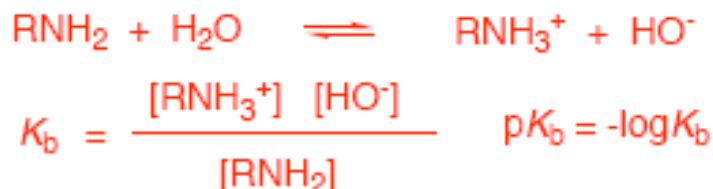


SCOVILLOVA ŠKÁLA OSTROSTI

15,000,000–16,000,000	Čistý kapsaicín
9,100,000	Norhydrokapsaicín
2,000,000–5,300,000	Slzotvorný sprej
855,000–1,041,427	<i>Naga Jolokia</i> Chilli
350,000–577,000	<i>Red Savina</i> Habanero
100,000–350,000	Habanero chilli
100,000–200,000	Peruánska paprika <i>Rocoto</i>
50,000–100,000	Thajské papričky
30,000–50,000	Tabasco
10,000–23,000	Mexická paprika <i>Serrano</i>
5,000–10,000	Cayenské papričky
4,500–5,000	Mexická paprika <i>Anaheim</i>
2,500–8,000	Jalapeño papričky
1,500–2,500	Thajská paprika <i>Sriracha</i>
1,000–1,500	Feferónky
500–2,500	Štipl'avá zelená paprika
100–500	Zelená paprika
0	Červená paprika

Fyzikálne vlastnosti amínov – Acidita vs. Bázicita

- **Amíny** majú voľný elektrónový pár, v dôsledku čoho sú **bázické** a **nukleofilné**.
- Vo vode sú **amíny** protonované – ustáli sa **termodynamická** rovnováha.
- Bázicita **amínov** sa môže vyjadrovať či už vo forme pK_a soli alebo pK_b **amínu**.



$$K_a \cdot K_b = \left[\frac{[\text{RNH}_2][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{RNH}_3^+]} \right] \left[\frac{[\text{RNH}_3^+][\text{HO}^-]}{[\text{RNH}_2]} \right] = [\text{H}_3\text{O}^+][\text{OH}^-] = K_w = 1.00 \times 10^{-14}$$

$$K_a = \frac{K_w}{K_b}$$

$$pK_a + pK_b = 14$$

$$K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

$$pK_a(\text{NH}_4^+) = 9.3$$

$$pK_a(\text{MeNH}_3^+) = 10.7$$

Weaker Base: Smaller pK_a for ammonium ion

Stronger Base: Larger pK_a for ammonium ion

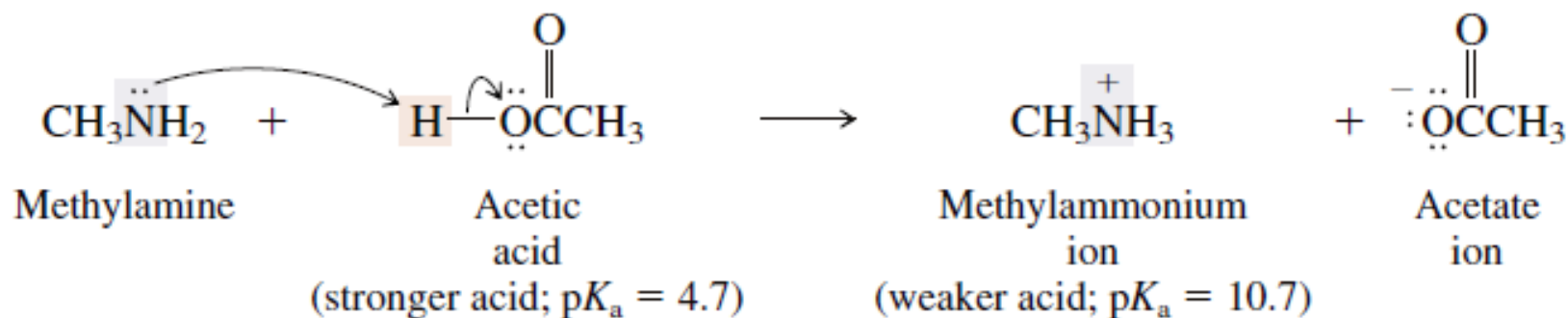
vs.

$$pK_b(\text{NH}_3) = 4.7$$

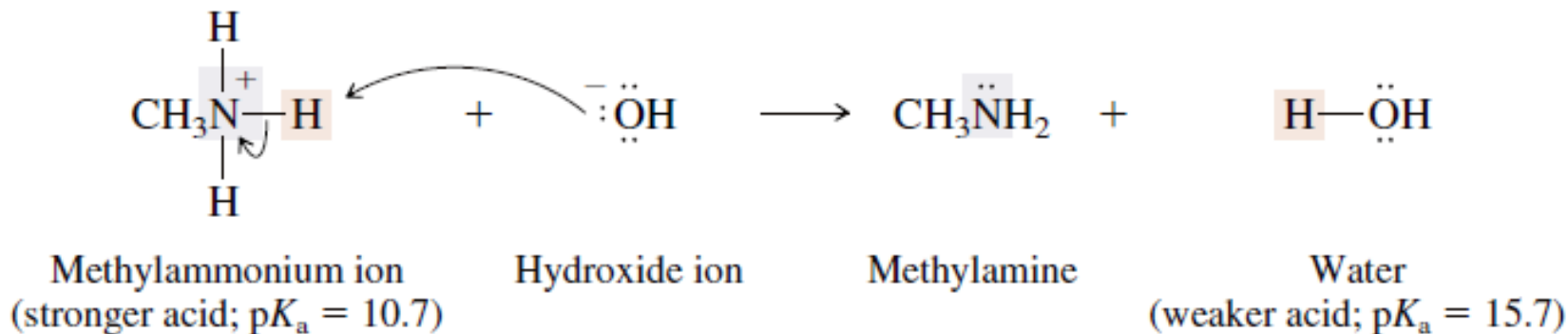
$$pK_b(\text{MeNH}_2) = 3.3$$

Fyzikálne vlastnosti amínov – Acidita vs. Bázicita

- Bázicita **amínov** sa tradične vyjadruje formou **pK_a** príslušnej **amóniovej** soli (R₄N⁺).
- Umožňuje to vzájomne porovnávať **neutralizačné** reakcie rôznych kyselín a báz.



Porovnaním kyslosti **AcOH** vs. **MeNH₃⁺** vyplýva, že **MeNH₂** bude jednoznačne **protonovaný**.



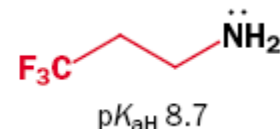
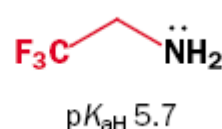
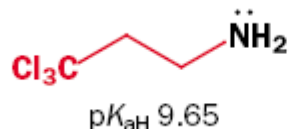
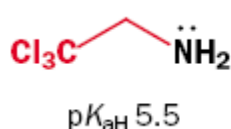
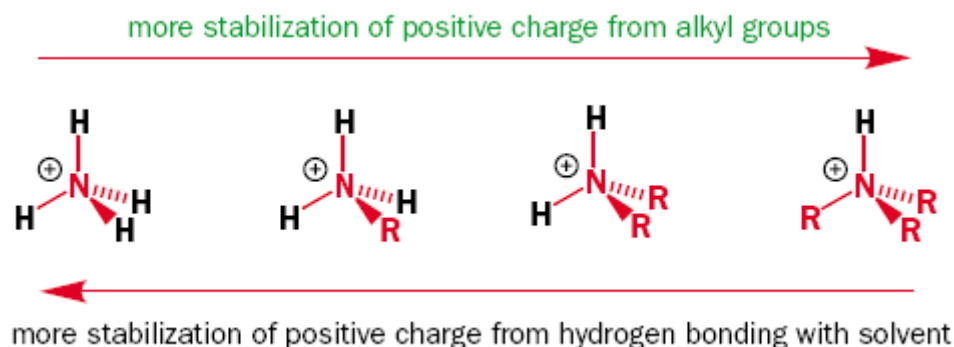
Porovnaním kyslosti **MeNH₃⁺** vs. **H₂O** vyplýva, že **MeNH₃⁺** bude jednoznačne **deprotonovaný**.

Bázické vlastnosti amínov – Vplyv substitúcie

Table 8.4 pK_{aH} values for primary, secondary, and tertiary amines (in water)

R	pK_{aH} RNH ₂	pK_{aH} R ₂ NH	pK_{aH} R ₃ N
Me	10.6	10.8	9.8
Et	10.7	11.0	10.8
<i>n</i> -Pr	10.7	11.0	10.3
<i>n</i> -Bu	10.7	11.3	9.9

Gas phase acidity

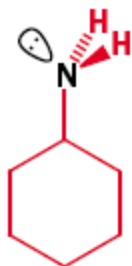


● Effects that decrease the electron density on nitrogen

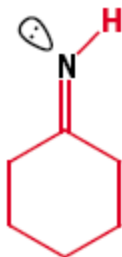
The lone pair on nitrogen will be *less* available for protonation, and the amine *less* basic, if:

- The nitrogen atom is attached to an electron-withdrawing group
- The lone pair is in an sp or sp^2 hybridized orbital
- The lone pair is conjugated with an electron-withdrawing group
- The lone pair is involved in maintaining the aromaticity of the molecule

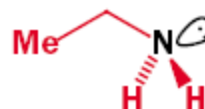
Bázické vlastnosti amínov – Vplyv hybridizácie



lone pair in sp^3 orbital
 pK_{aH} 10.7



lone pair in sp^2 orbital
 pK_{aH} 9.2



lone pair in sp^3 orbital
 pK_{aH} 10.8



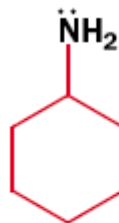
lone pair in sp orbital
 pK_{aH} ca. -10

Hybridization is important

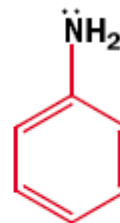
Table 8.5 pK_{aH} s of unsaturated primary, secondary, and tertiary amines

R	RNH_2	R_2NH	R_3N
$H_3C-CH_2-CH_2-$	10.7	11.0	10.3
$H_2C=CH-CH_2-$	9.5	9.3	8.3
$HC\equiv C-CH_2-$	8.2	6.1	3.1

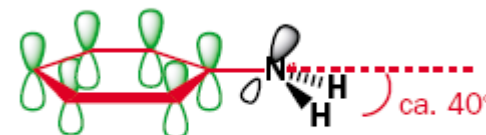
Carbon hybridisation & Electronegativity
 sp (3.1) > sp^2 (2.6) > sp^3 (2.3)



cyclohexylamine
 pK_{aH} 10.7



aniline
 pK_{aH} 4.6

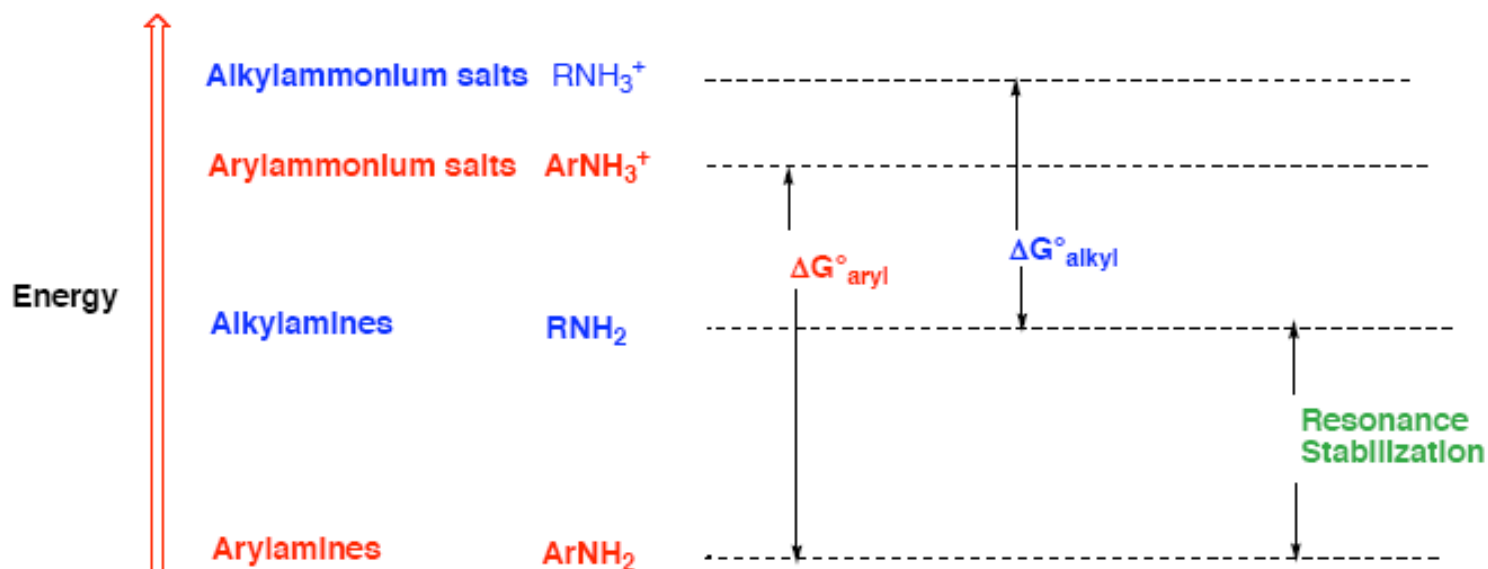
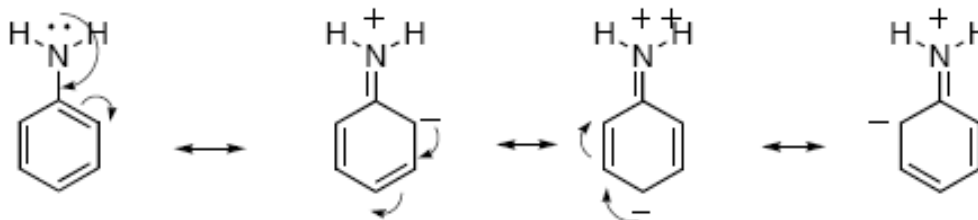


the NH_2 group is about 40° away from being in the plane of the ring

Bázické vlastnosti arylamínov

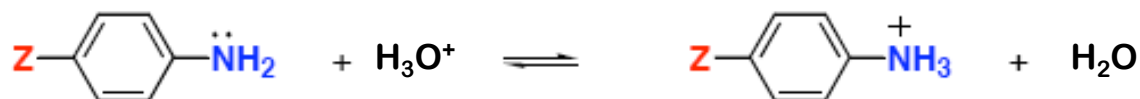
- ArNH_2 majú voľný elektrónový pár **delokalizovaný** a menej dostupný pre atak H^+ .
- **Protonácii** anilínu sa rezonančná stabilizácia **stráca**, navyše $\Delta G^\circ_{\text{aryl}} > \Delta G^\circ_{\text{alkyl}}$

Arylamíny sú podstatne menej bázické ako alkylamíny.



Bázické vlastnosti anilínov – Vplyv substitúcie jadra

- Elektrónovo-**donorné** substituenty (+I, +M) v *para*-polohe **zvyšujú** bázicitu anilínov.
- Elektrónovo-**akceptorné** substituenty (-I, -M) v *para*-polohe **znižujú** bázicitu anilínov.



Substituent, Z		pK _a
Stronger Base ↑	—NH ₂	6.15
	—OCH ₃	5.34
	—CH ₃	5.08
	—H	4.63
Weaker Base ↓	—Cl	3.98
	—Br	3.86
	—C≡N	1.74
	—NO ₂	1.00

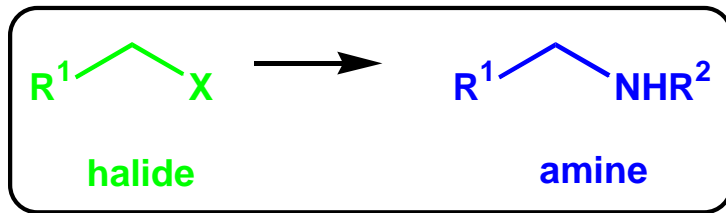
Bázické vlastnosti amínov – Zhrnutie

- **Alkylamíny** ($pK_{aH} \sim 10-11$) sú rádovo 10-krát **bázickejšie** ako **amoniak** ($pK_{aH} = 9.3$).
- **Alkylamíny** sa vzájomne **málo líšia svojimi** bázickými vlastnosťami ($\Delta pK_{aH} = 1-2$).
- **Arylamíny** ($pK_{aH} \sim 1-6$) sú rádovo 10^6 -krát **menej bázické** ako **amoniak** a **alkylamíny**.
- **Arylamíny** sa vzájomne **značne líšia svojimi** bázickými vlastnosťami ($\Delta pK_{aH} = 4-5$).



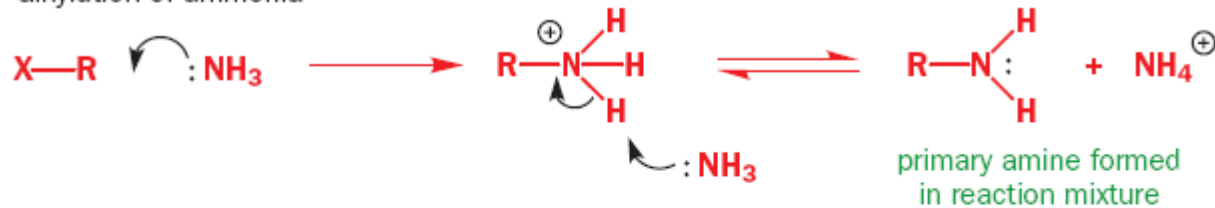
Klesá bázicita amínov

Syntéza amínov – Amonolýza halogénderivátů

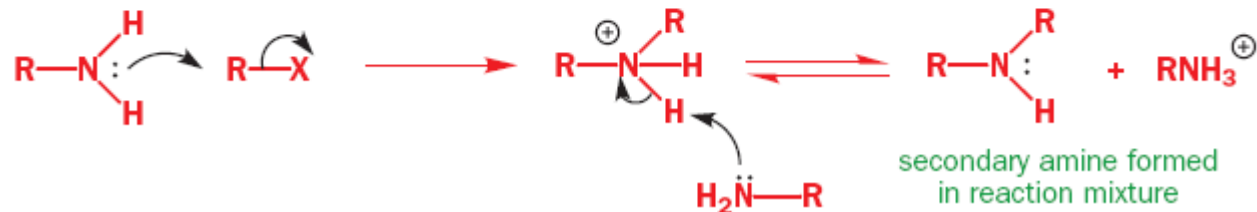


Problem: **POLYALKYLATION !**

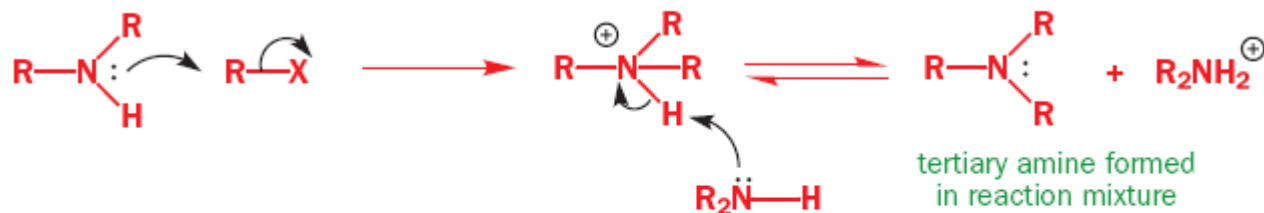
alkylation of ammonia



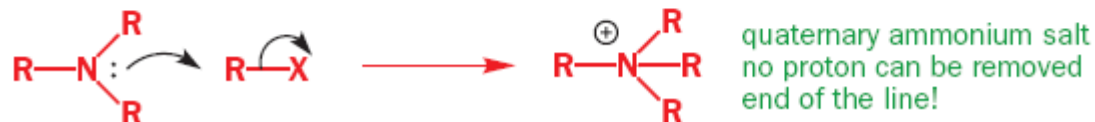
alkylation of the primary amine



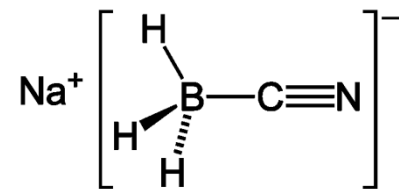
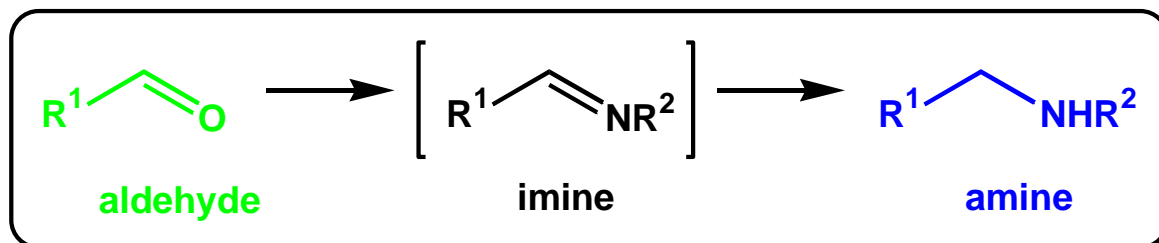
alkylation of the secondary amine



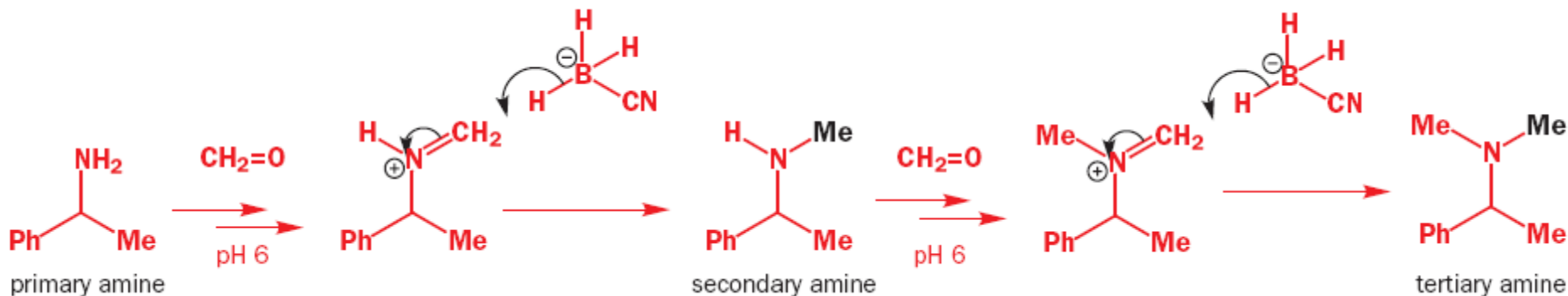
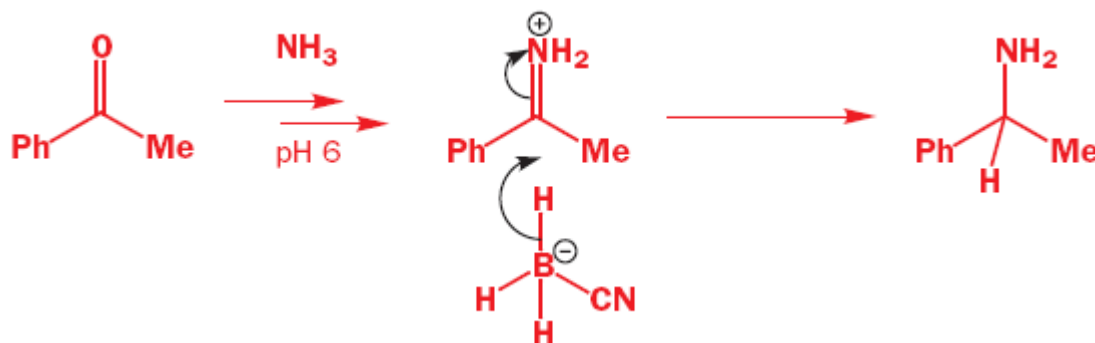
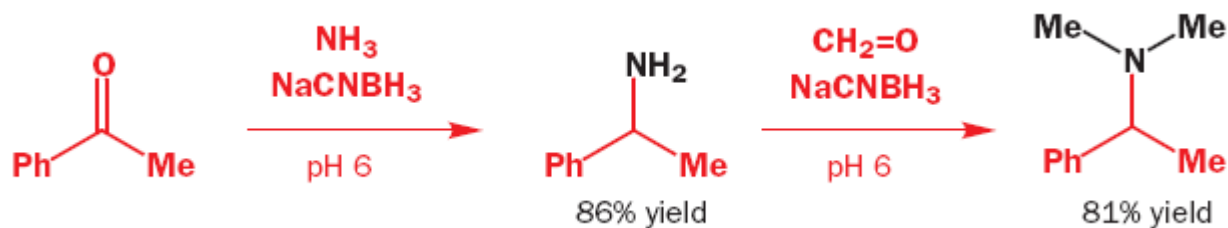
alkylation of the tertiary amine



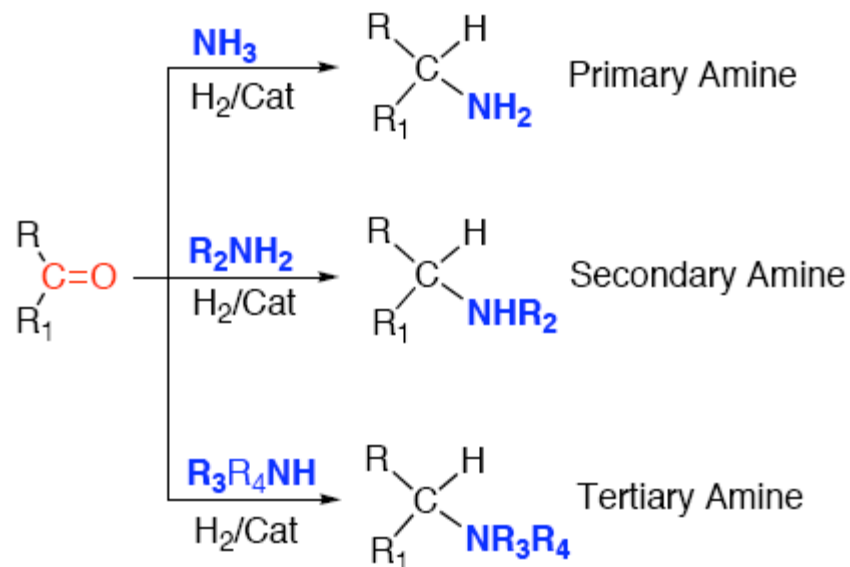
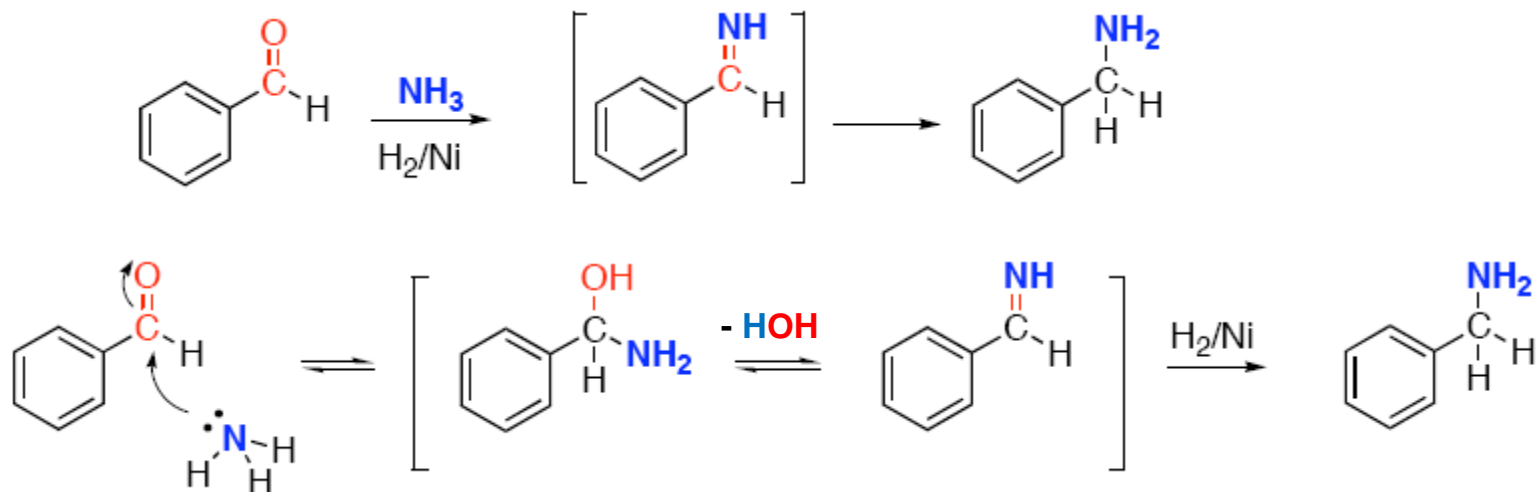
Syntéza amínov – Redukčná aminácia – NaBH_3CN



Sodium cyanoborohydride
(NaBH_3CN)

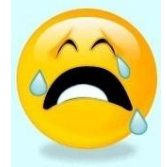


Syntéza amínov – Redukčná aminácia – H_2/Ni

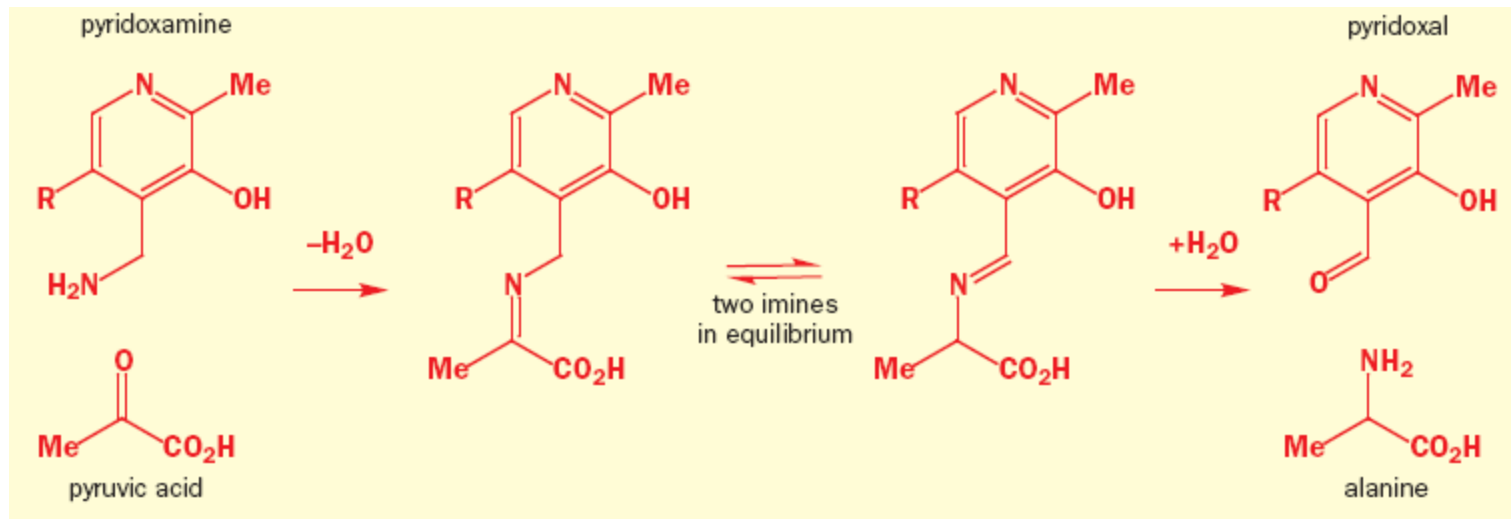


Syntéza amínov – Využitie imínov v biosyntéze

Takto pripravuje **alanín** redukčnou amináciou druh *Homo sapiens*...

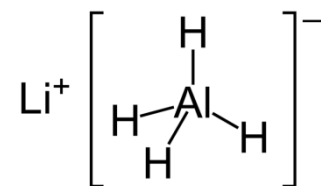
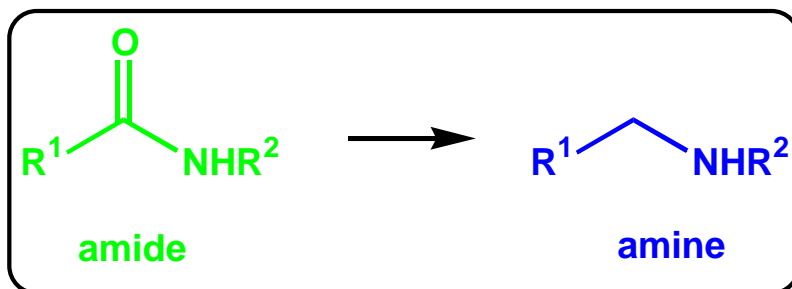


A nasledovne (bio)syntetizuje **alanín** Príroda...

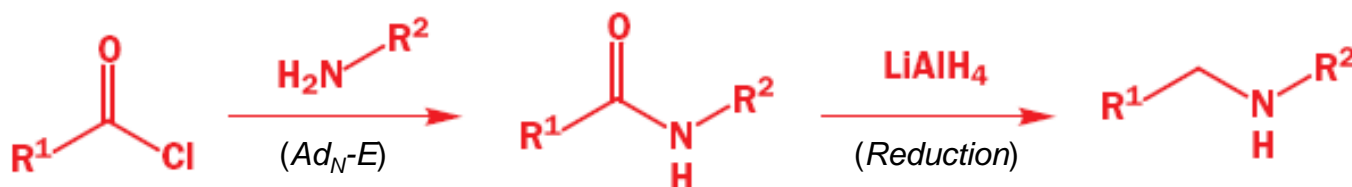


(Pyruvic acid = Kyselina pyrohroznová = 2-oxopropánová)

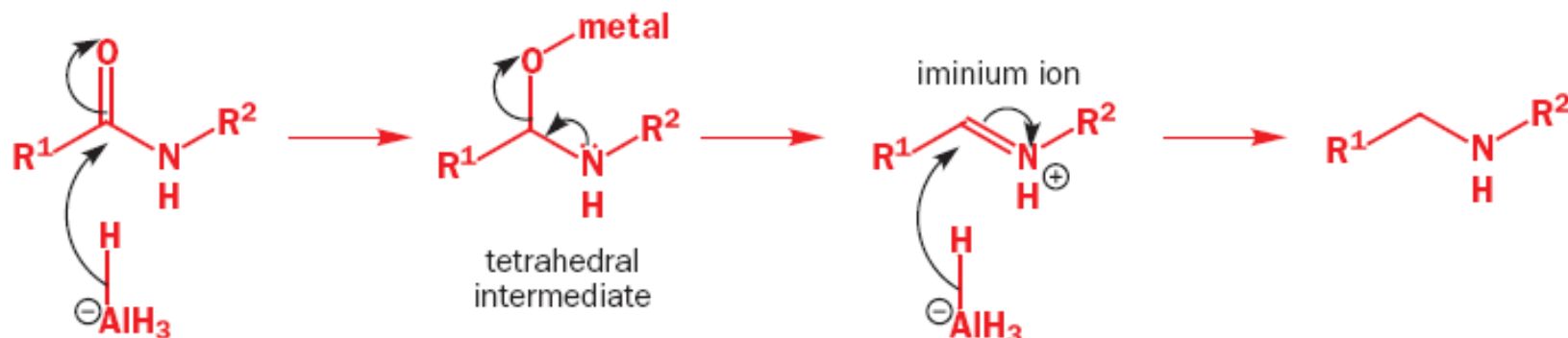
Syntéza amínov – Redukcia amidov – LiAlH_4



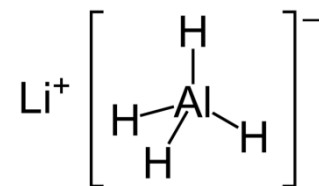
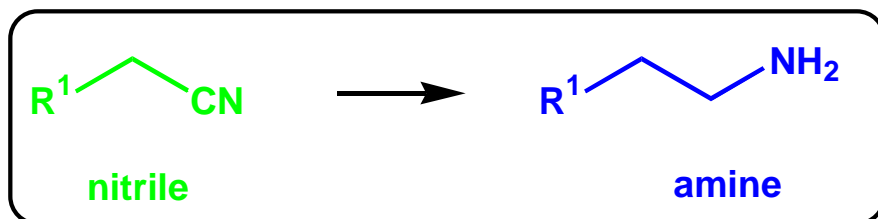
Lithium aluminium hydride
(LAH, LiAlH_4)



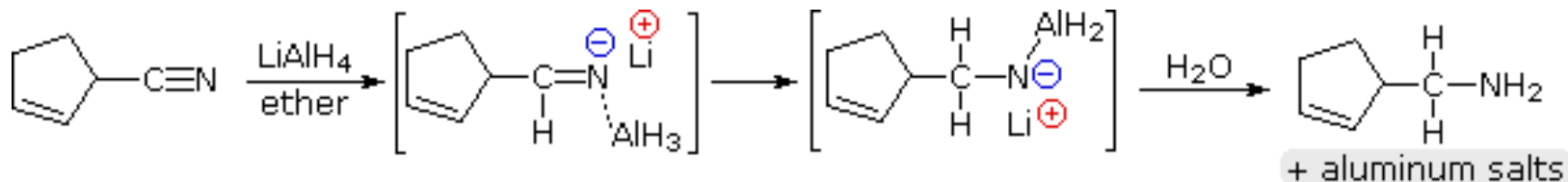
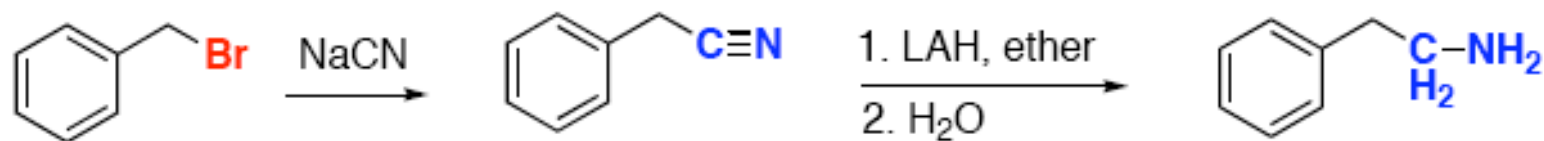
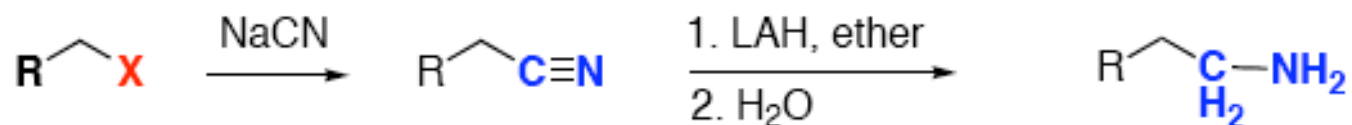
this metal could be aluminium or lithium:
it's not important to the overall mechanism



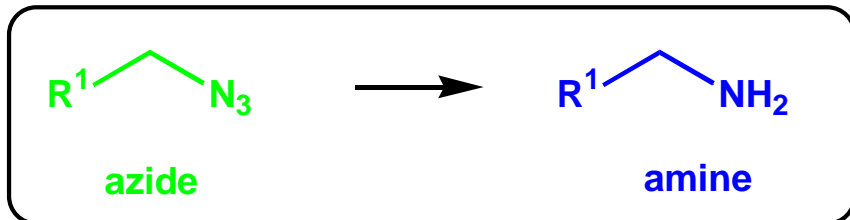
Syntéza amínov – Redukcia nitrilov – LiAlH_4



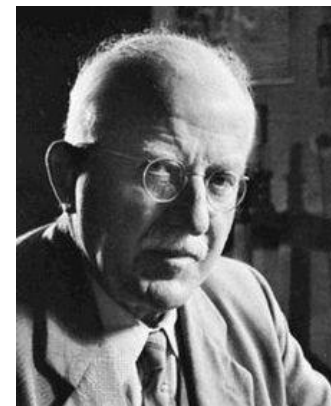
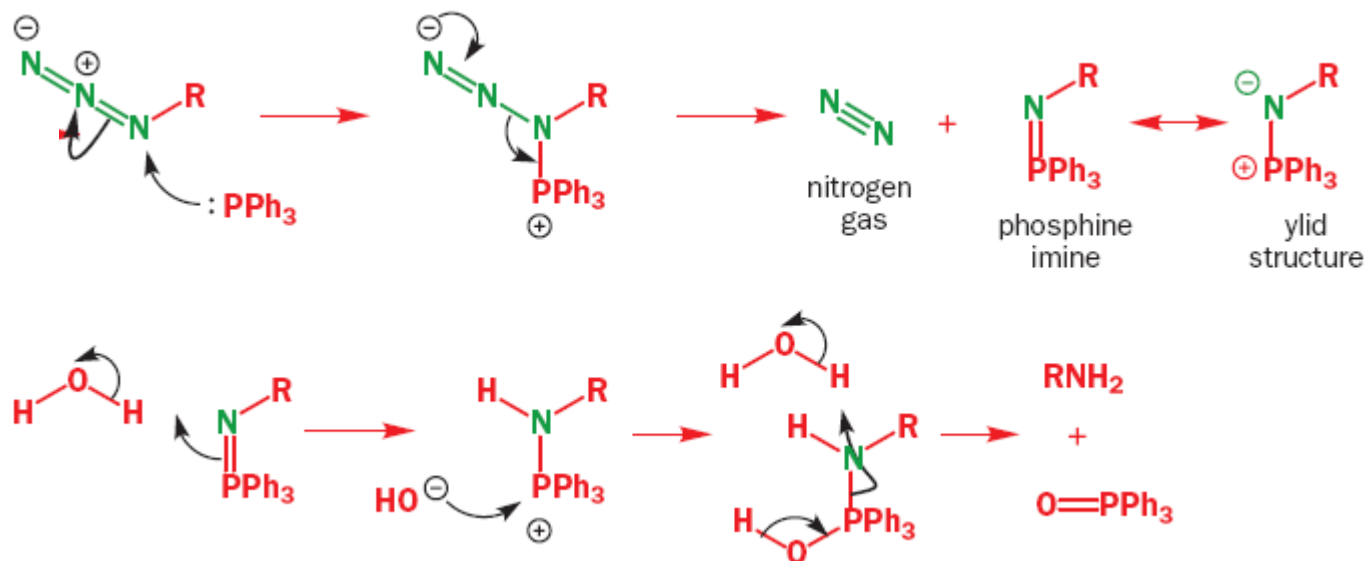
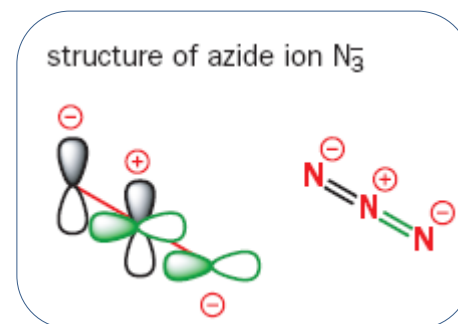
Lithium aluminium hydride
(LAH, LiAlH_4)



Syntéza amínov – Redukcia azidov – Aza-Staudinger

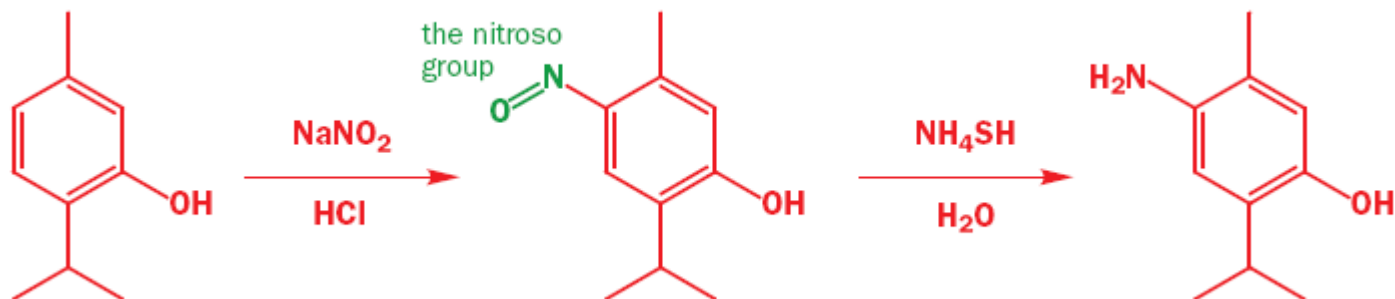
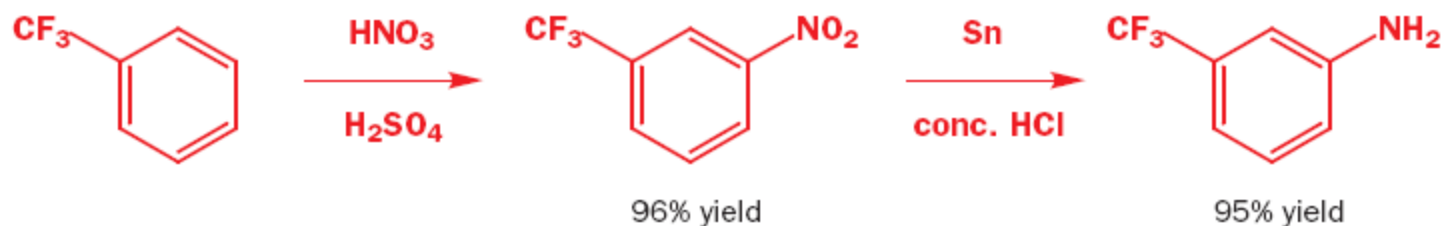
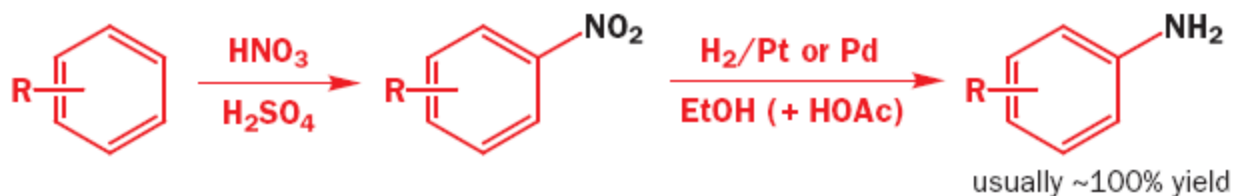
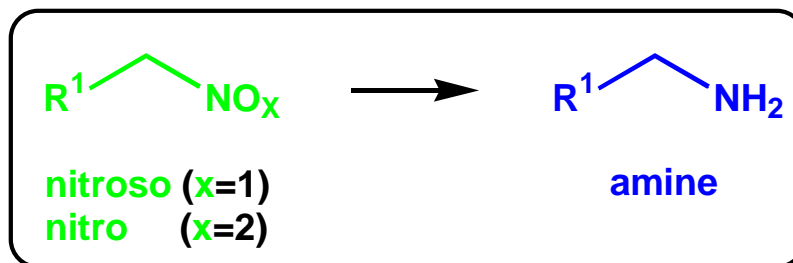


CAUTION: Azides are potentially explosive!



Hermann Staudinger
(1881-1965)
Nobelova cena 1953

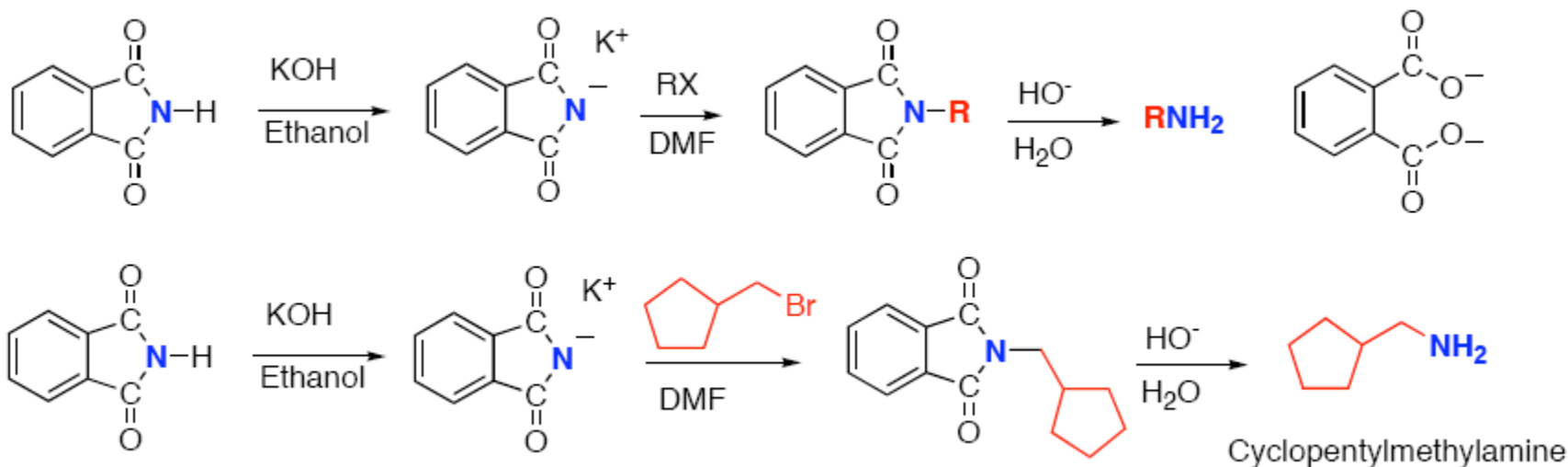
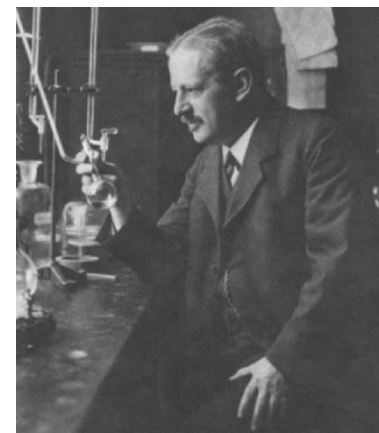
Syntéza amínov – Redukcia nitro/nitrózo zlúčenín



Syntéza amínov – Gabrielova syntéza

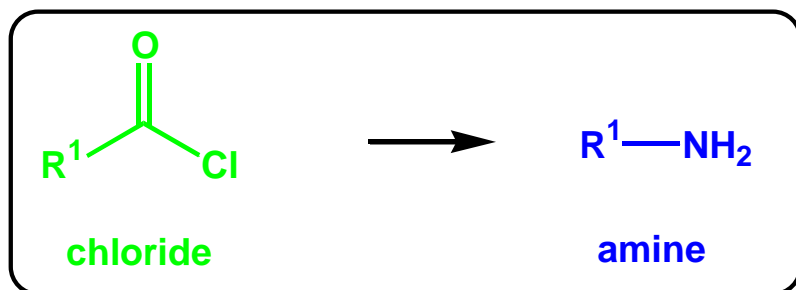
- Využíva kyslý (!) **ftalimid** ($pK_a = 8.3$) ako zdroj **aminoskupiny**. (NH-väzba **ftalimidu** je slabá, nakoľko susedí s 2 x C=O)
- Po **alkylácii** už nie je **ftalimid** nukleofilný, nereaguje ďalej.
- **Amín** ako produkt sa uvoľní finálnou bázičkou **hydrolyzou**.

(*Siegmund Gabriel*, 1851-1924, *University of Berlin*)



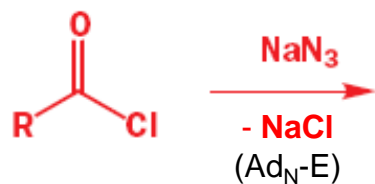
Poznámka: Arylhalidy (ArX) **neposkytujú** **Gabrielovou** reakciou **arylamíny!**

Syntéza amínov – Curtiusov prešmyk



Theodor Curtius
 (1857-1928)
 University of
 Heidelberg

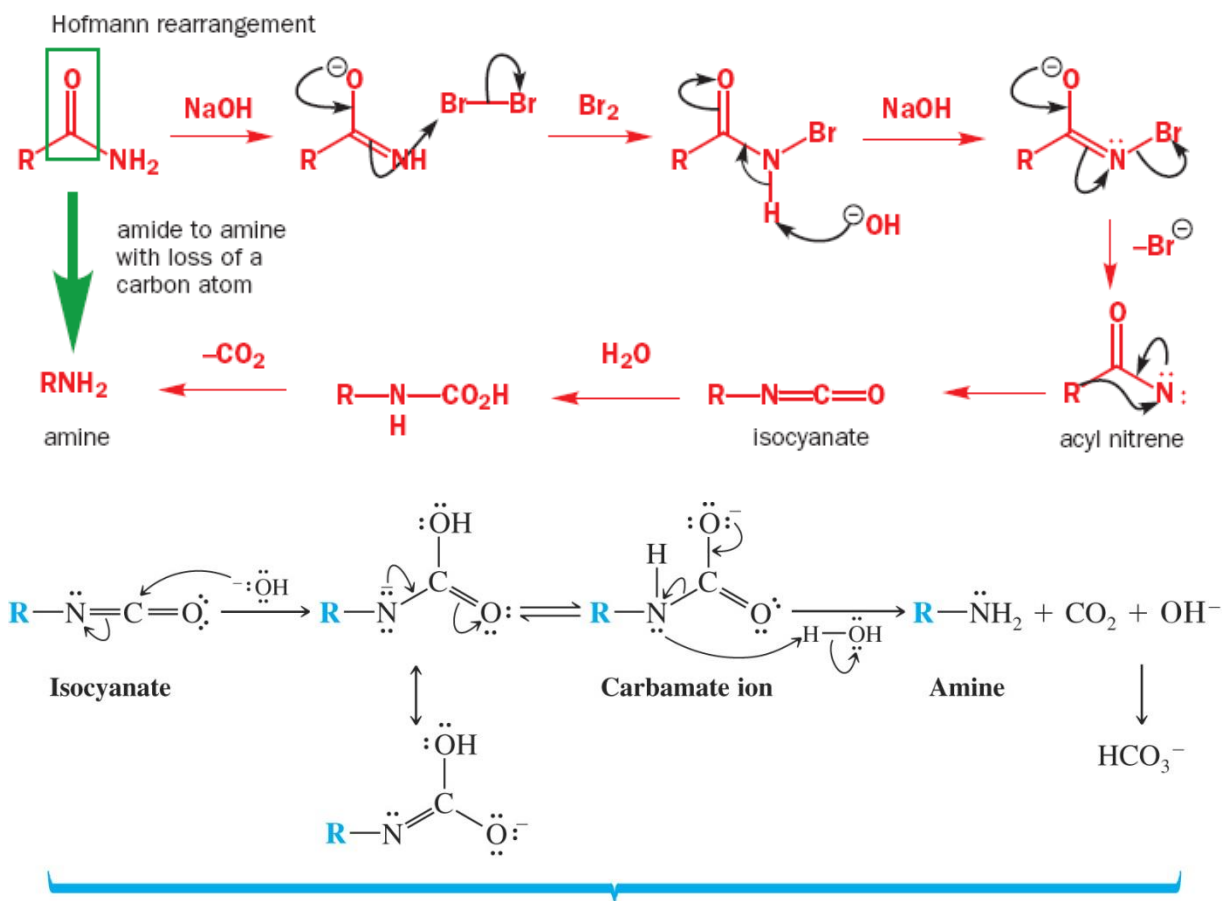
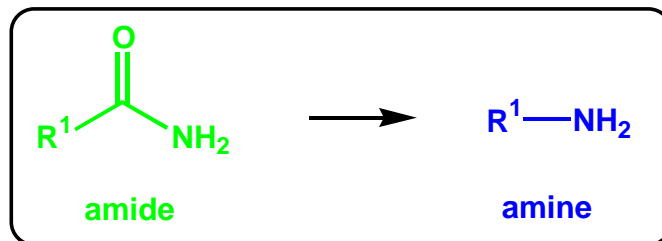
formation of the nitrene



the Curtius rearrangement



Syntéza amínov – Hofmannov prešmyk



August Wilhelm
 von Hofmann
 (1818-1892)
 University of
 Göttingen

The isocyanate undergoes hydrolysis and decarboxylation to produce the amine.