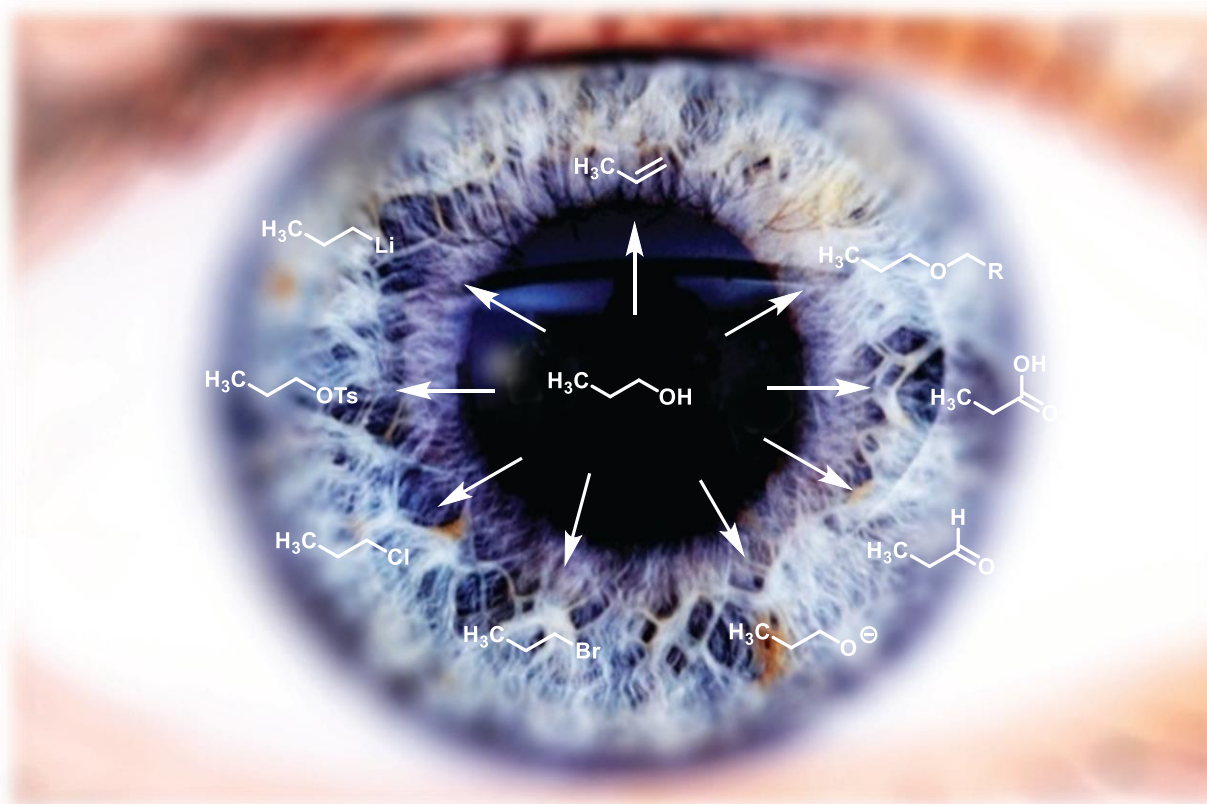


Organická Chemie II

L1. Alkoholy, epoxidy, thioly, aminy

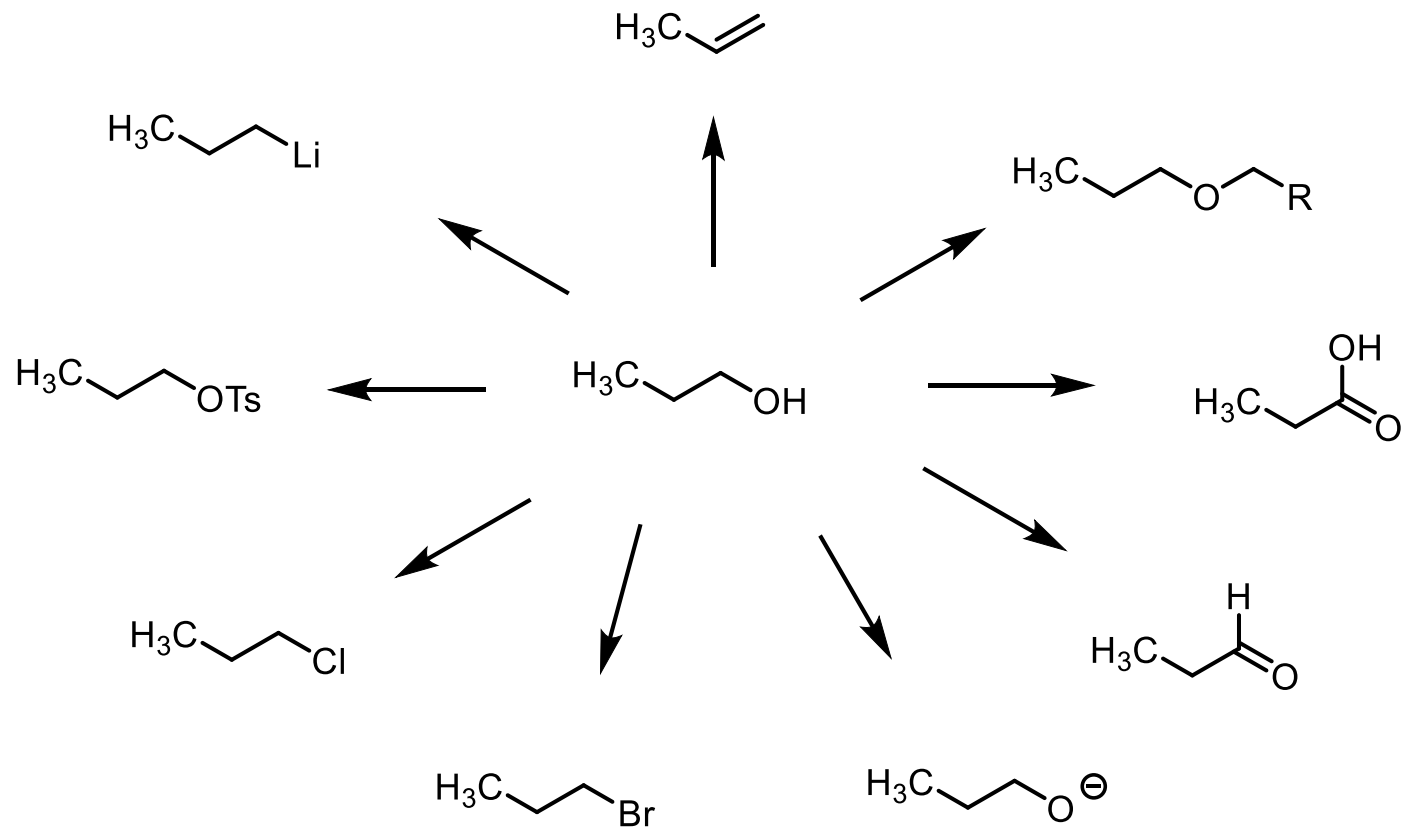


Jakub Švenda

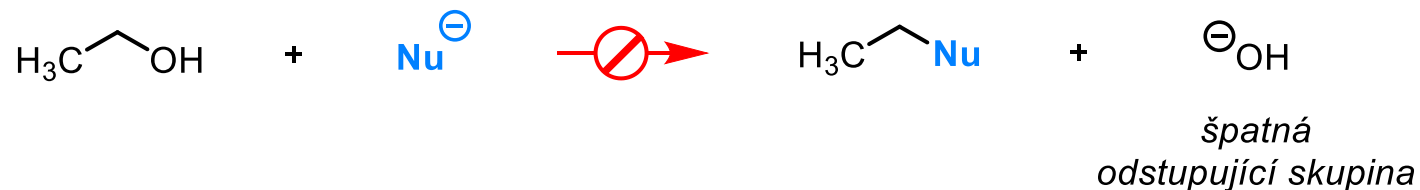
svenda@chemi.muni.cz

Kamil Paruch

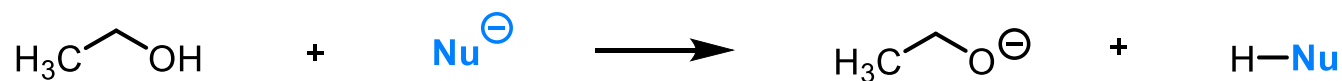
paruch@chemi.muni.cz



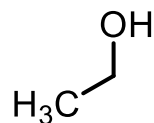
Problém 1: hydroxylový anion je špatně odstupující skupina



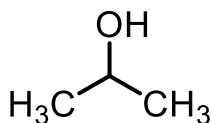
Problém 2: kompetitivní a rychlá deprotonace hydroxy skupiny



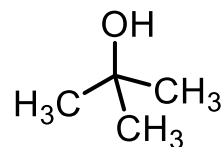
nukleofil jako báze



pKa = 15.9

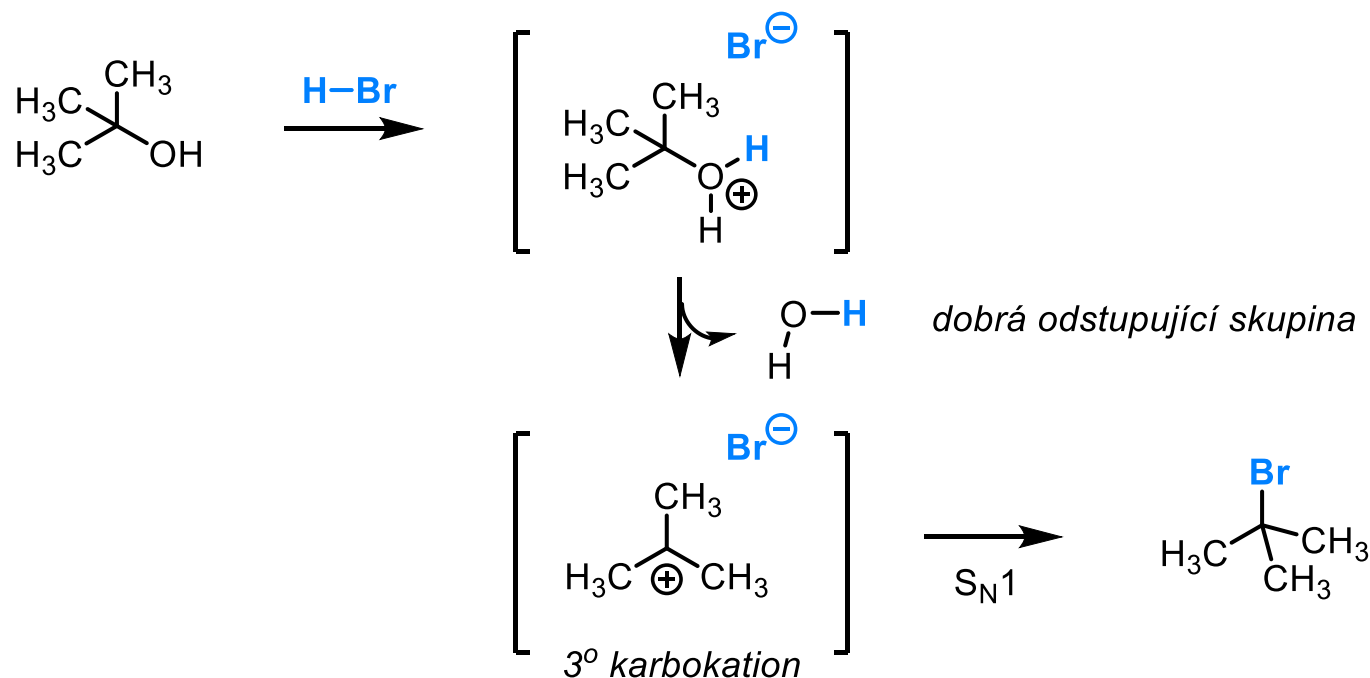
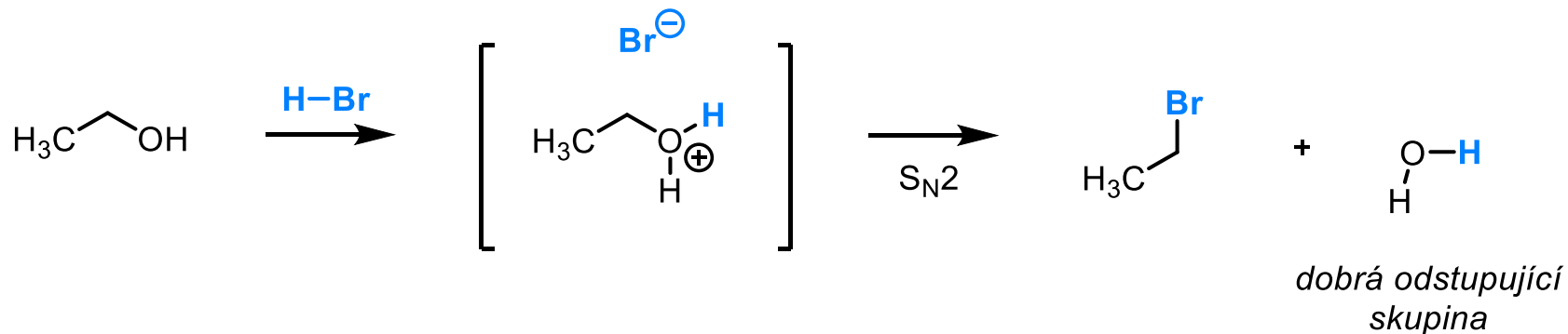


pKa = 17.1



pKa = 19.2

Aktivace hydroxy skupiny za kyselých podmínek

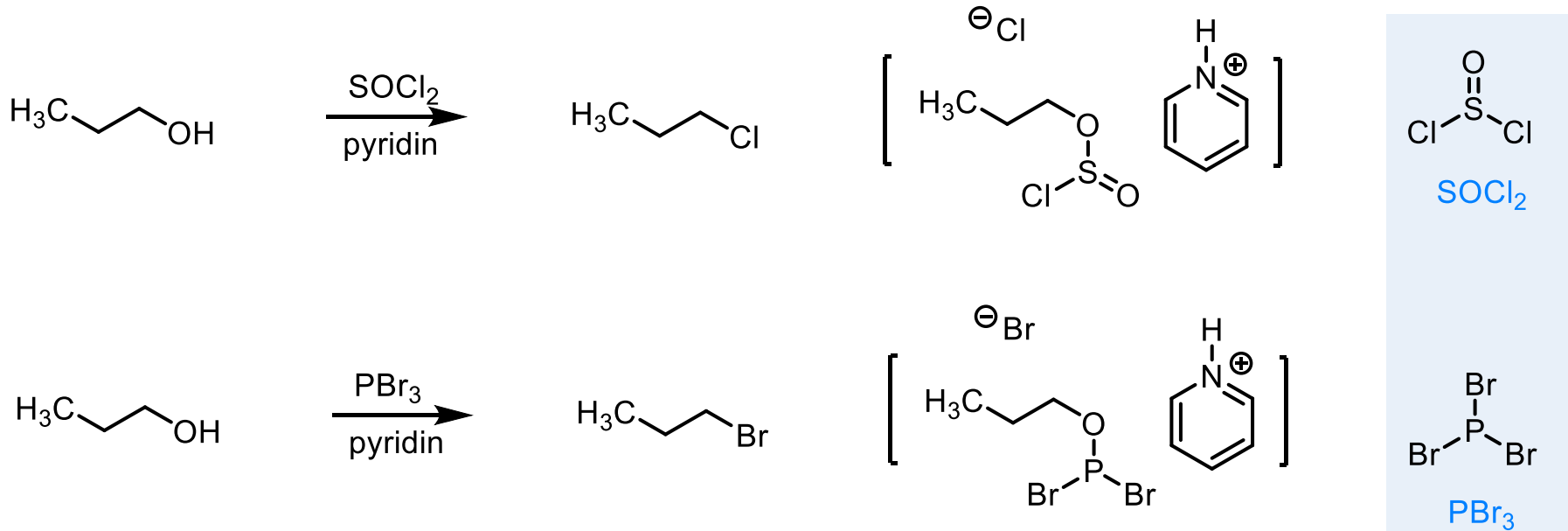


Mechanismus substituce: závisí na struktuře alkoholu ($\text{S}_{\text{N}}2$ versus $\text{S}_{\text{N}}1$)

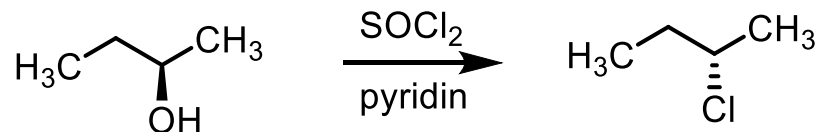
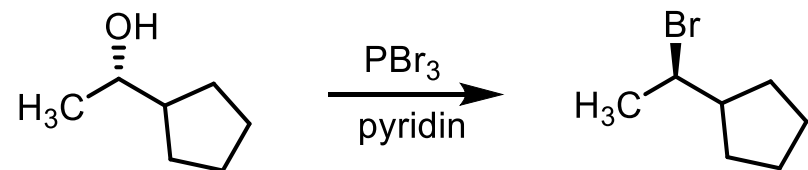
Limitace: silně kyselé podmínky komplikují aplikaci u složitějších molekul. **Alternativy?**



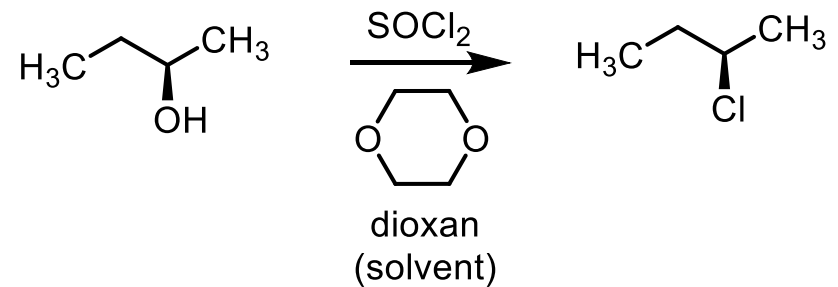
Aktivace hydroxy skupiny za mírnějších podmínek: SOCl_2 a PBr_3



U sekundárních alkoholů je běžně pozorovaná inverze stereochemie ... (→ $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismus)



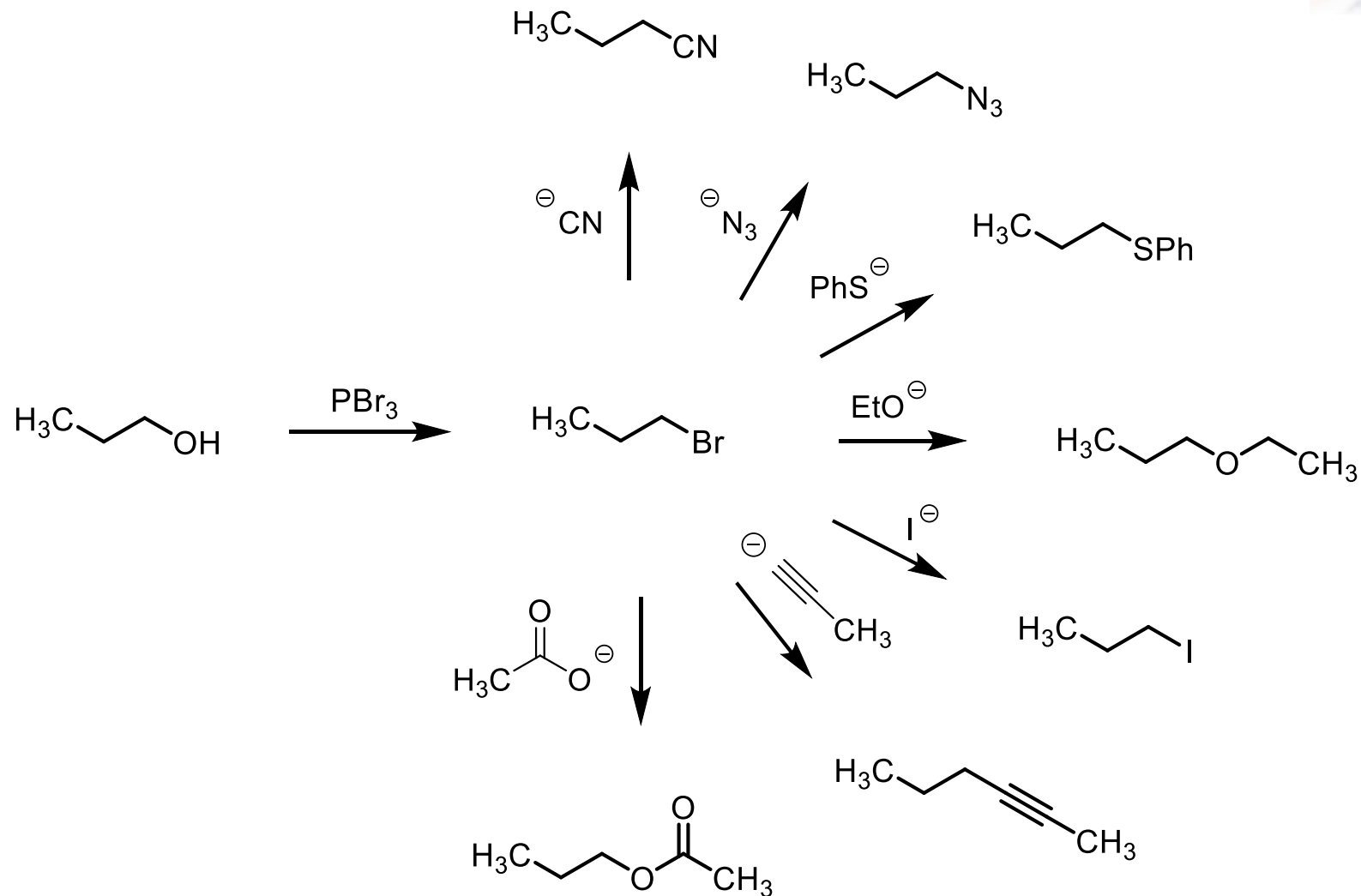
... existují výjimky:



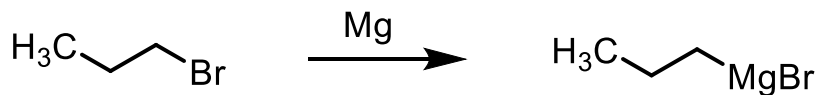
Q: dvojnásobná inverze?



- Primární alkyl halogenidy jsou dobré substráty pro další substituce

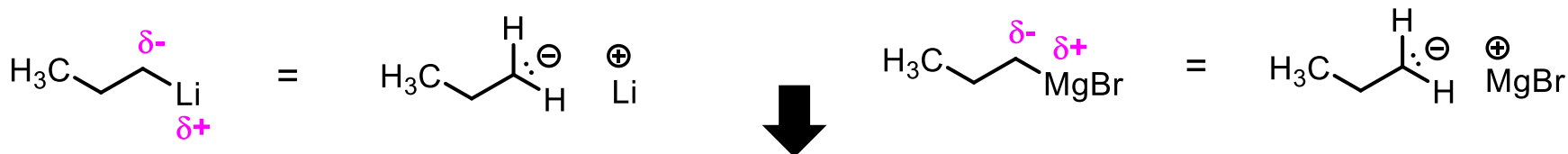


Příprava organokovových sloučenin z alkyl halogenidů

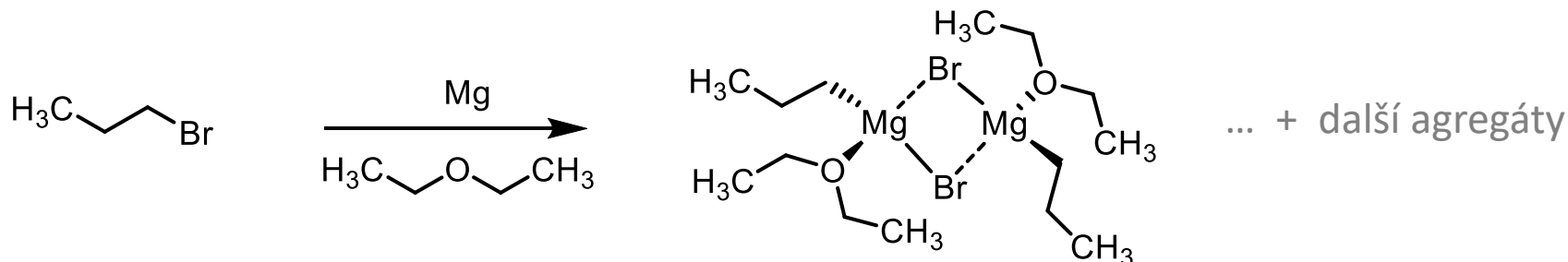
**Victor Grignard**

Nobelova cena za chemii, 1912

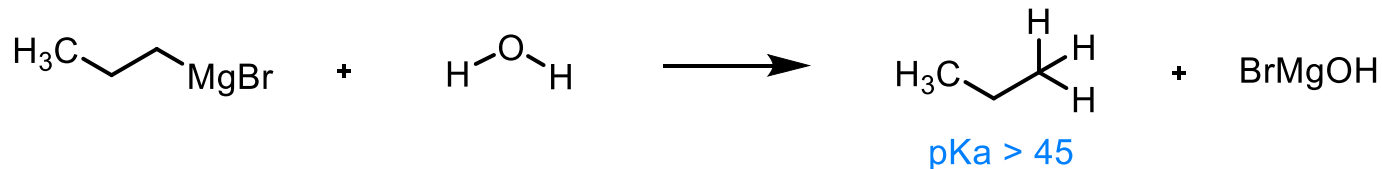
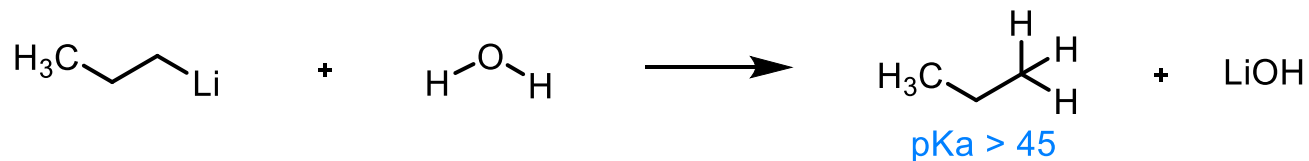
“for the discovery of the so-called **Grignard reagent**, which in recent years has greatly advanced the progress of organic chemistry”

Formální **struktura a reaktivita** organokovových sloučenin**dobré nukleofily a silné báze**

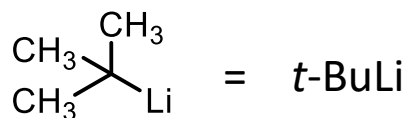
Reálná struktura může být komplikovaná (vliv kovu, rozpouštědla ...)



Bazicita: nutnost bezvodých podmínek

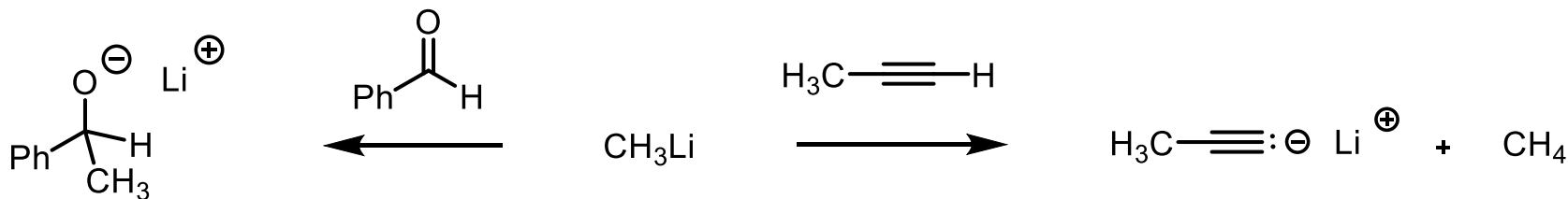


*komerční roztok organokovu
pod inertní atmosférou*



*extrémně silná báze
(pyroforická)*

Ilustrativní aplikace: **báze versus nukleofil**



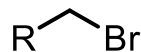
tvorba vazeb C-C !!! (klíčová metoda v organické chemii)



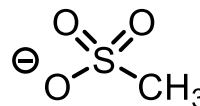
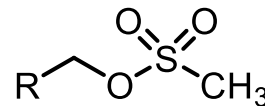
Alternativní aktivace hydroxy skupiny za mírných podmínek: **alkylsulfonáty**



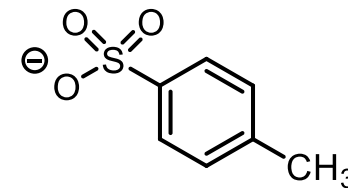
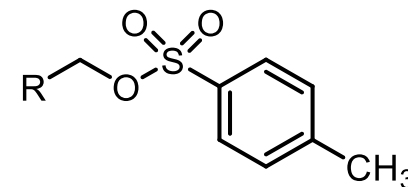
špatná odstupující skupina



dobrá odstupující skupina



dobrá odstupující skupina



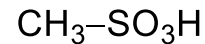
dobrá odstupující skupina



$$\text{pK}_a = 15.7$$



$$\text{pK}_a = -9.0$$

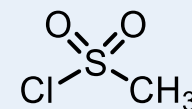
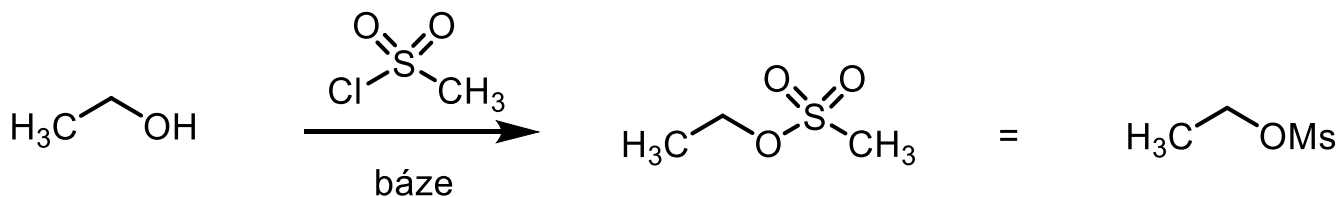


$$\text{pK}_a = -2.6$$

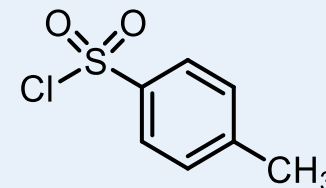


$$\text{pK}_a = -2.8$$

Alkyl-sulfonáty lze snadno připravit

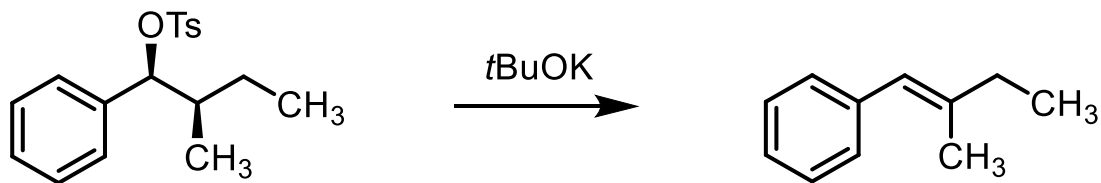
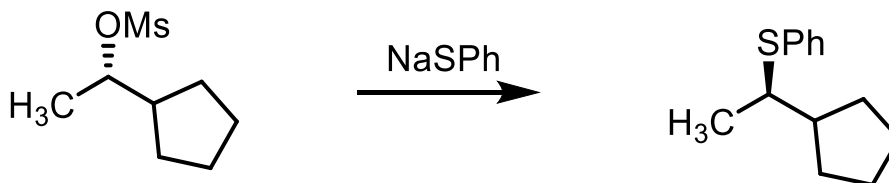
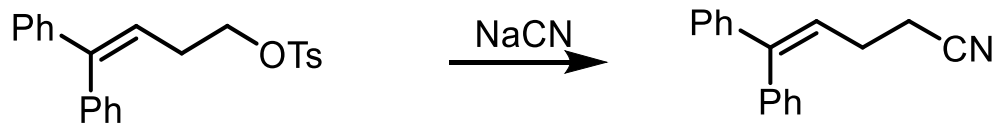


MsCl



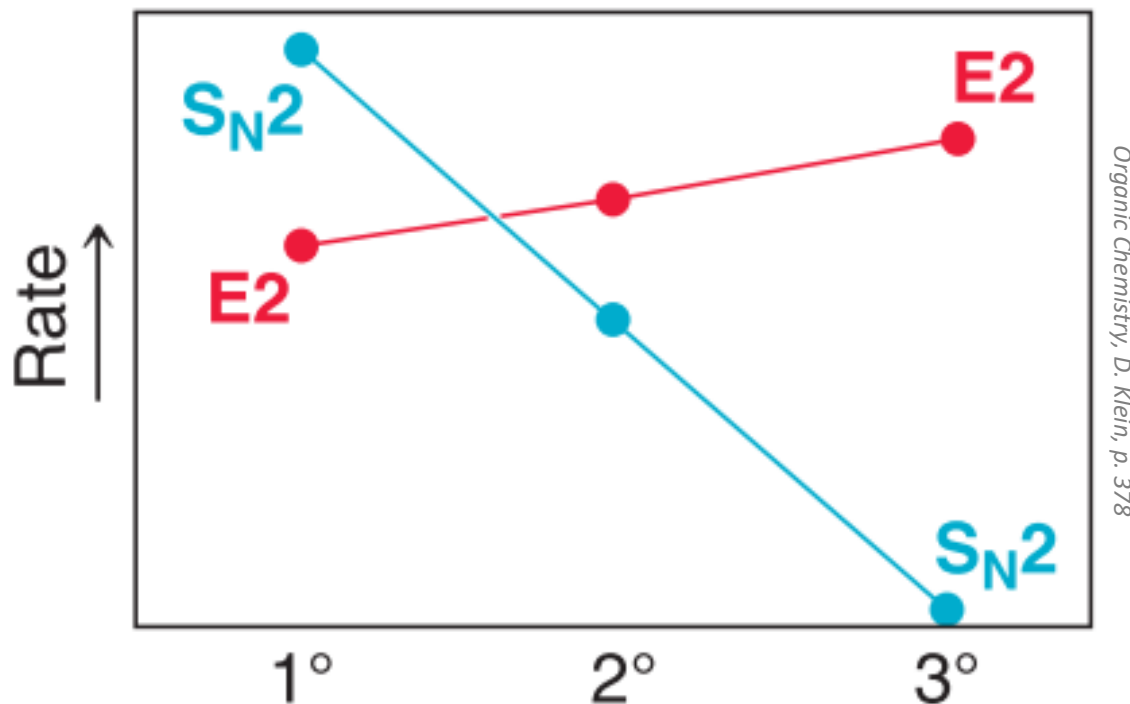
TsCl

Alkylsulfonáty reagují analogicky jako alkylhalogenidy



Substituce a eliminace jsou často v kompetici (viz OCH I)

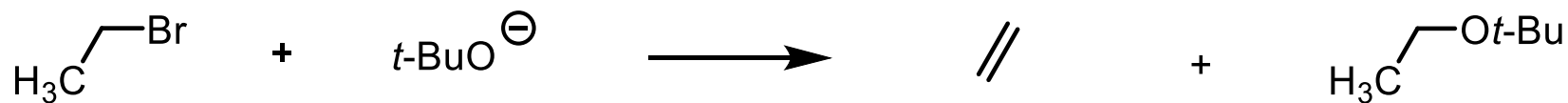
1 Charakter substrátu (ilustrace na příkladu SN2 versus E2)



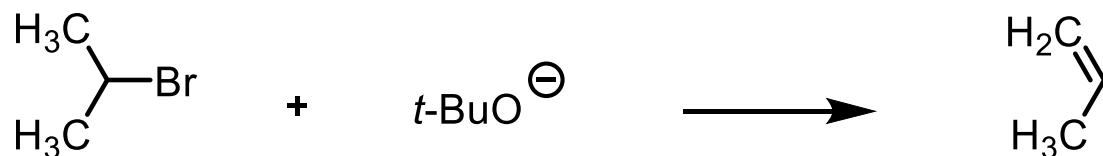
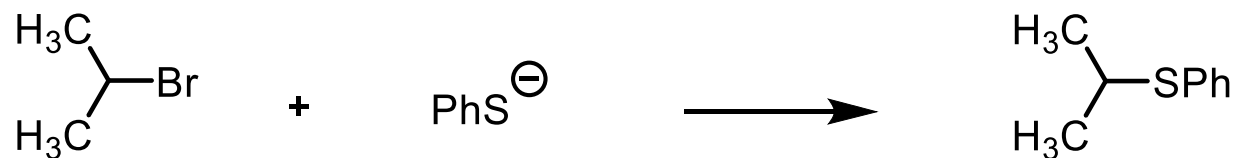
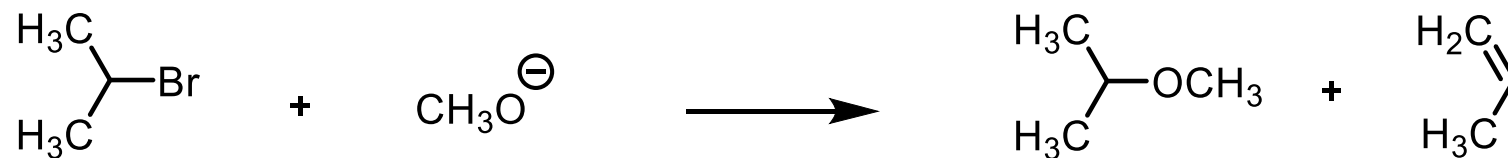
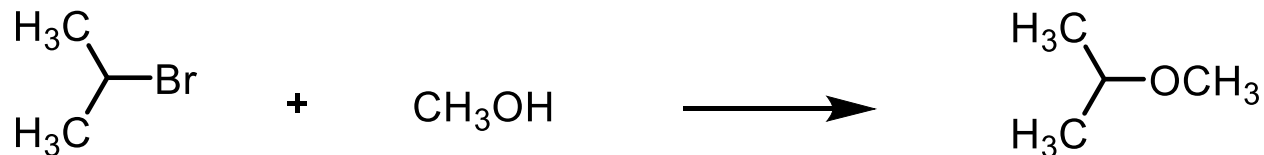
2 Charakter nukleofilu/báze

Dobrý (malý) nukleofil, který není příliš bazický → výhodné pro substituci.

Špatný (objemný) nukleofil a silná báze → výhodné pro eliminaci.

Ilustrativní set 1

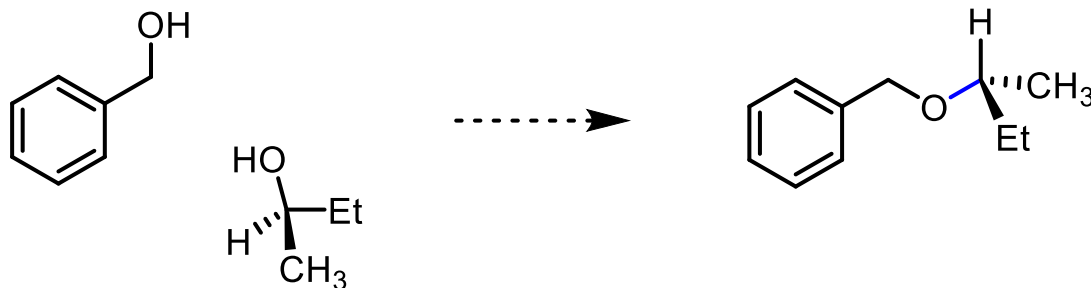
Ilustrativní set 2



Aplikace v syntetickém plánování

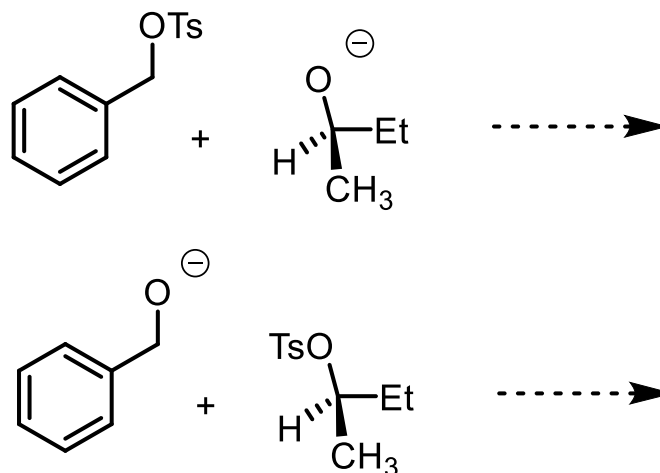


Q: jak připravit následující ether?

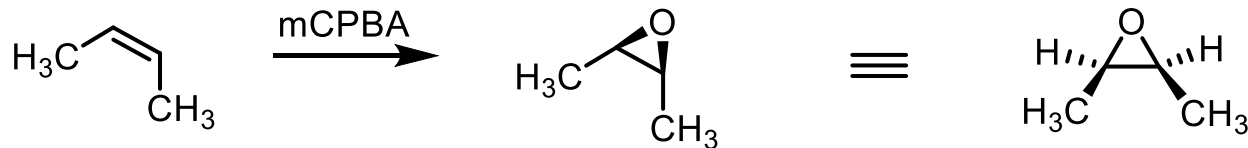
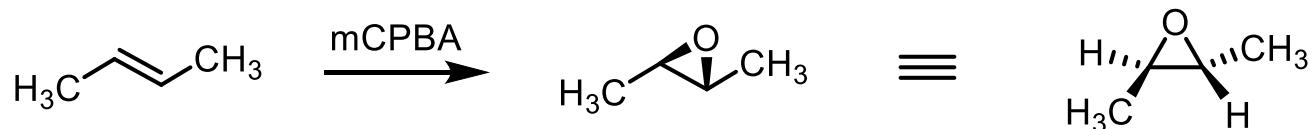


$R-CH_2-O-CH_2-R$
obecná struktura
etherů

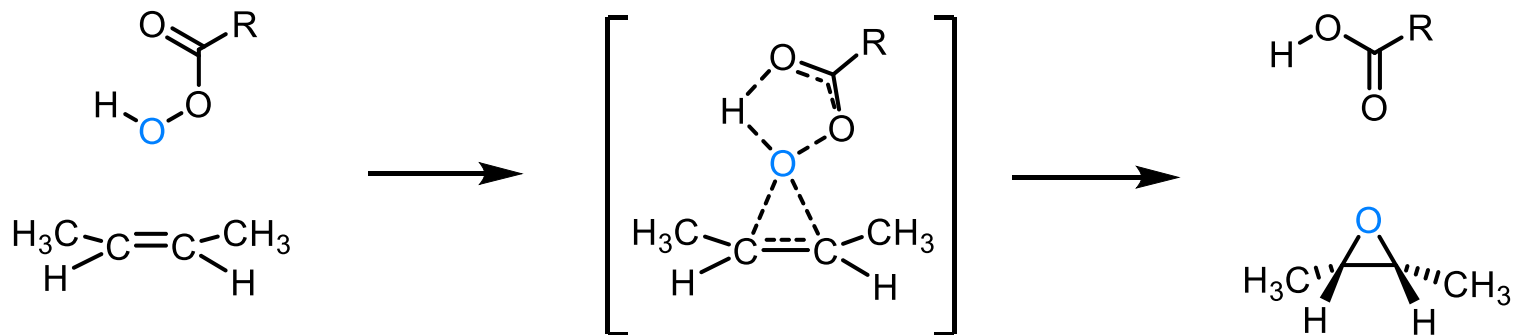
- vytvořit novou vazbu C-O
- OH -> lépe odstupující skupina (např. Br, OTs)
- zachovat absolutní konfiguraci na stereogenním C
- substituce vs. eliminace



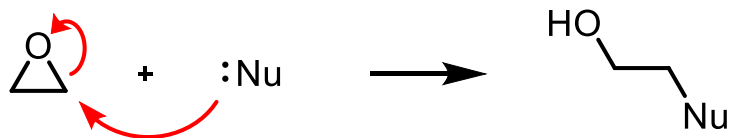
Příprava epoxidů stereospecifickou epoxidací (oxidace)



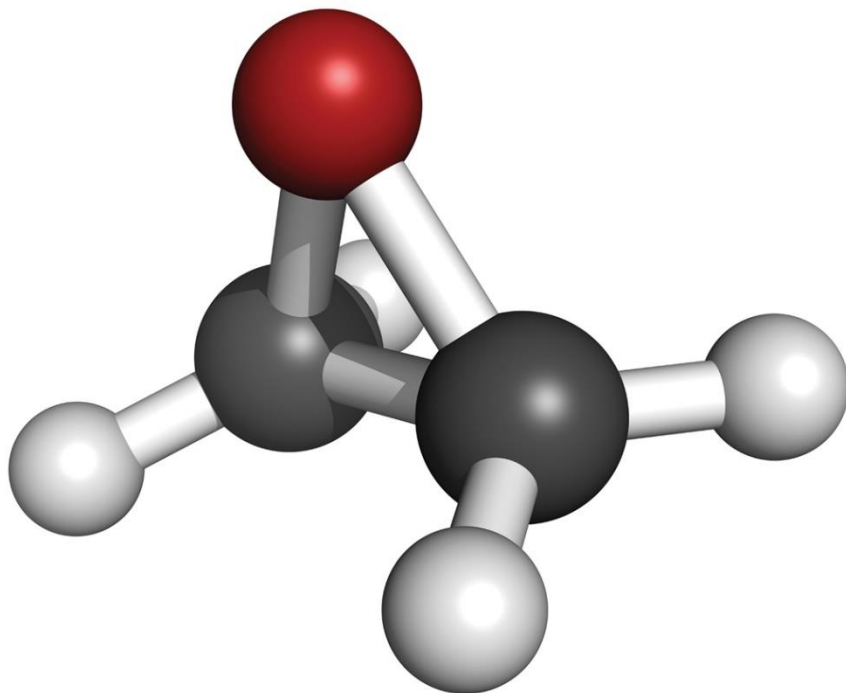
Mechanismus epoxidace (viz přednáška o alkenech, L12)



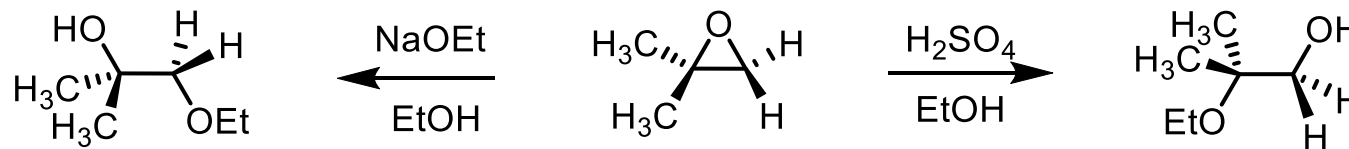
Epoxidy podléhají **otevírání kruhu** s různými nukleofily (syntetické aplikace)



Tříčlenný kruh epoxidů je napnutý – proč?



Regioselektivita ataku nukleofilu závisí na struktuře epoxidu a reakčních podmínkách

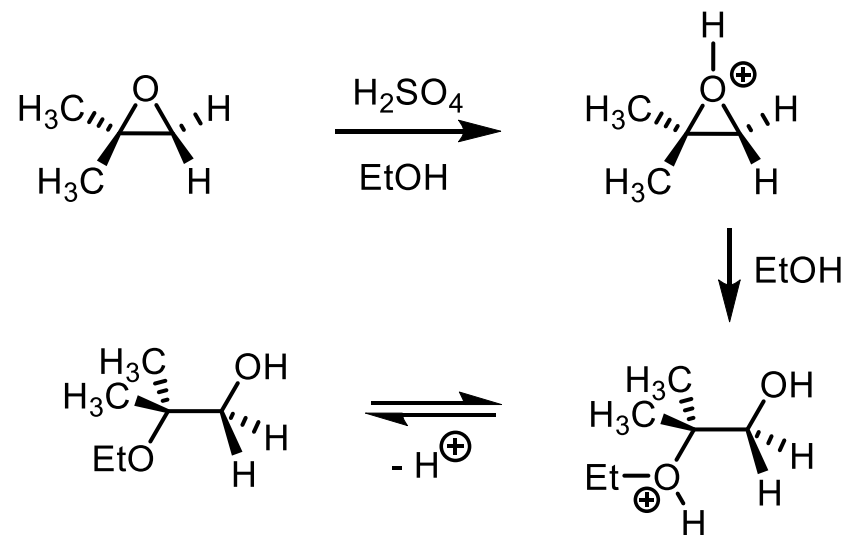
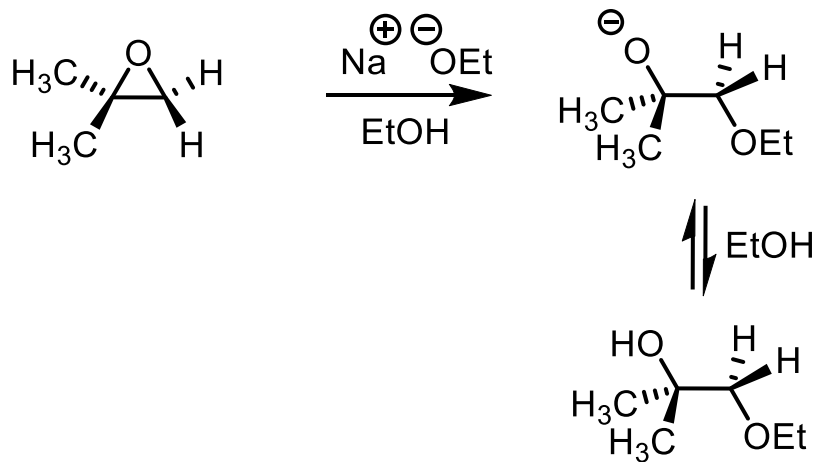


bazické podmínky

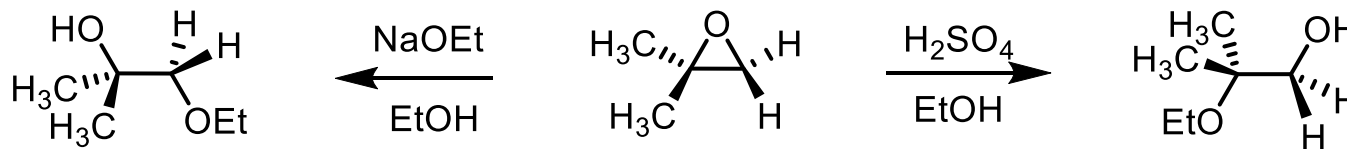
kyselé podmínky

atak Nu na méně substituovanou pozici

atak Nu na více substituovanou pozici



Regioselektivita ataku nukleofilu závisí na struktuře epoxidu a reakčních podmínkách



bazické podmínky

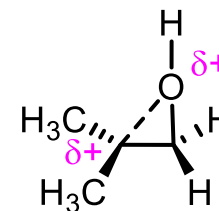
atak Nu na méně substituovanou pozici

- S_N2 charakter:
 - inverze stereochemie
 - **stericky dostupnější pozice**
- RO^- jako odstupující skupina ?
 - energie uvolněná při otevření napnutého tříčlenného kruhu (~ 20 kcal/mol)

kyselé podmínky

atak Nu na více substituovanou pozici

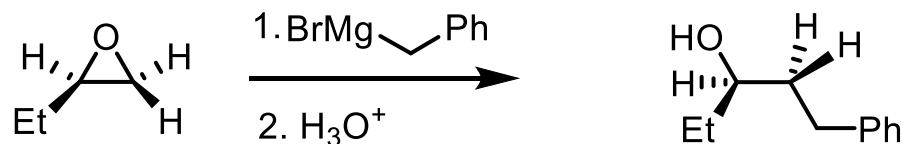
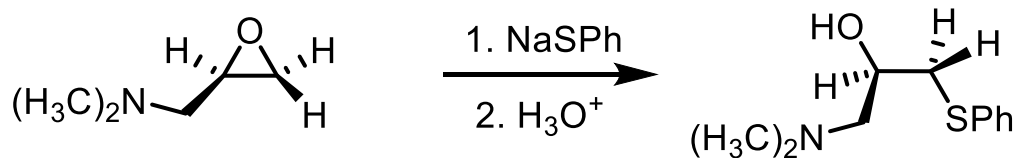
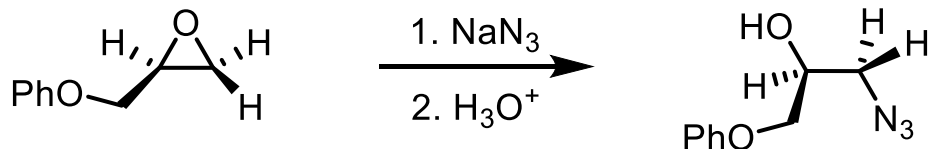
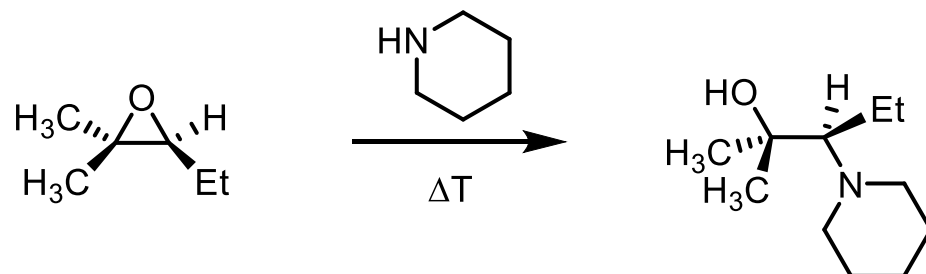
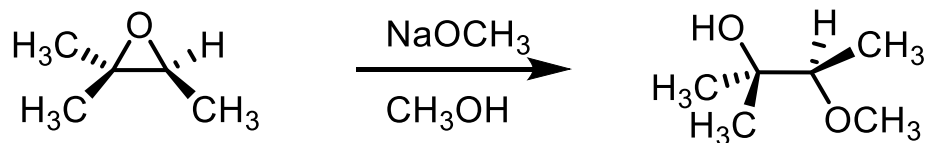
- Částečný charakter karbokationtu (“hybrid S_N2 a S_N1 ”)



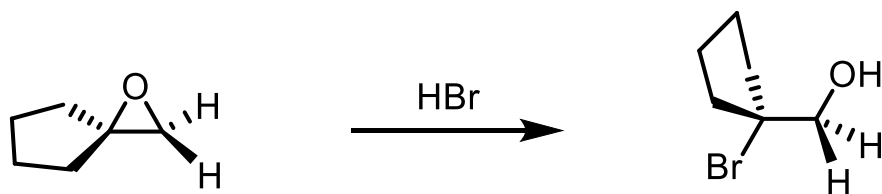
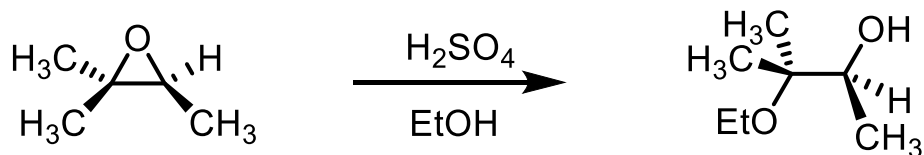
- **Relativní stabilita částečného karbokationtu** důležitá pro regioselektivitu.

Q: kde jsme podobný fenomén již viděli?

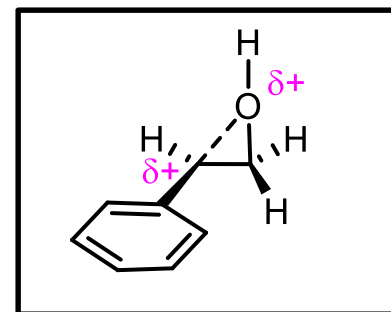
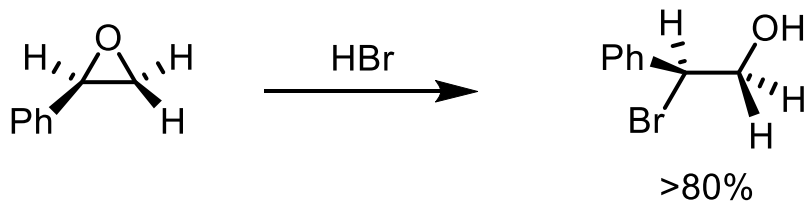
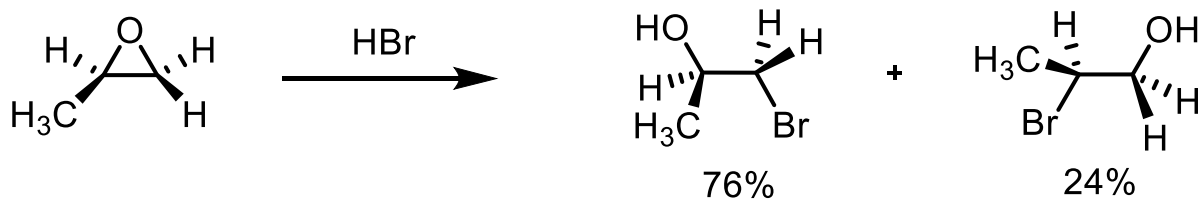
- Ilustrativní příklady – **bazické podmínky** (zobrazeny jsou pouze hlavní produkty)



- Ilustrativní příklady – **kyselé podmínky** (zobrazeny jsou pouze hlavní produkty)

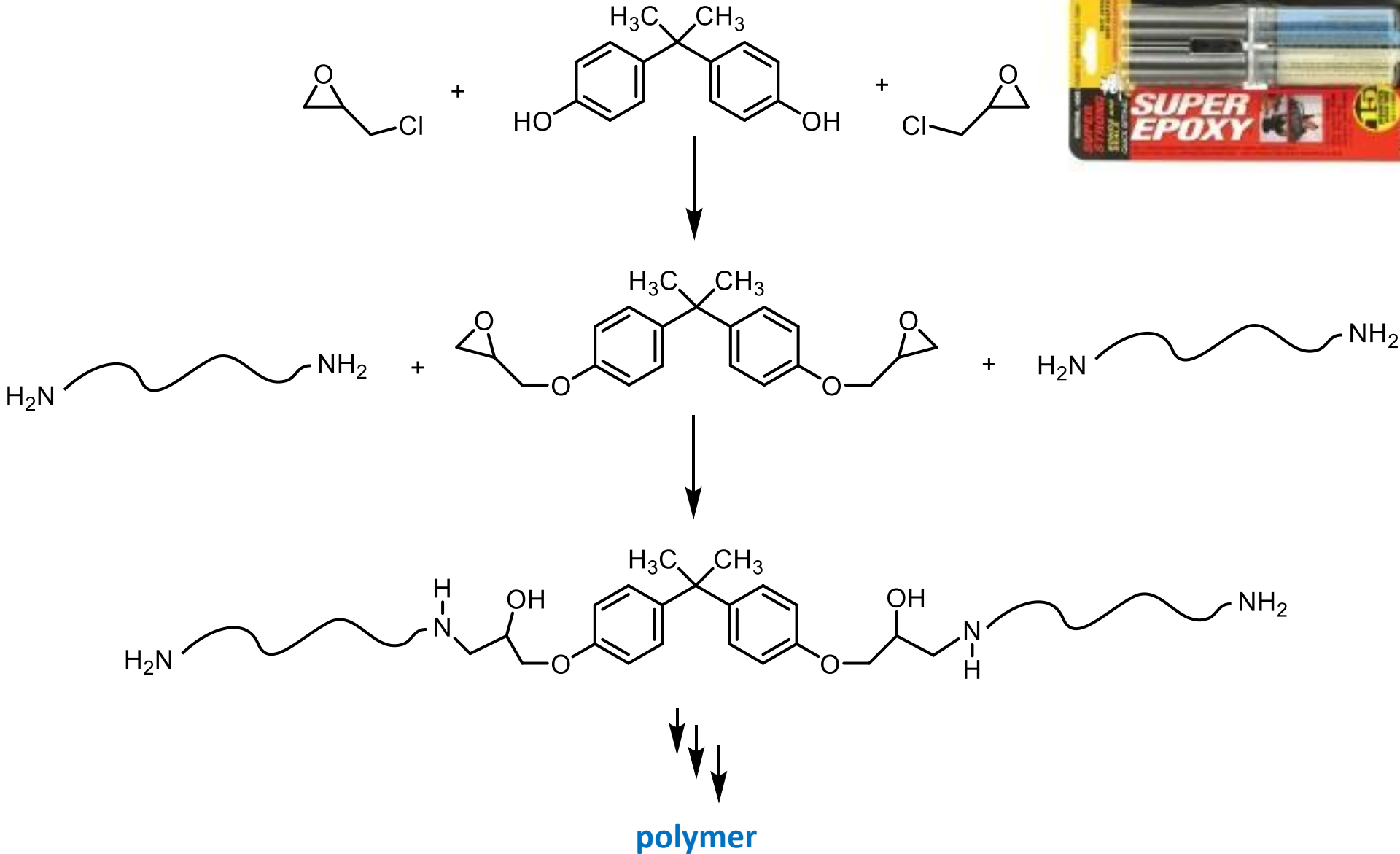


- Některé substráty poskytují směs produktů a predikce hlavního produktu není triviální

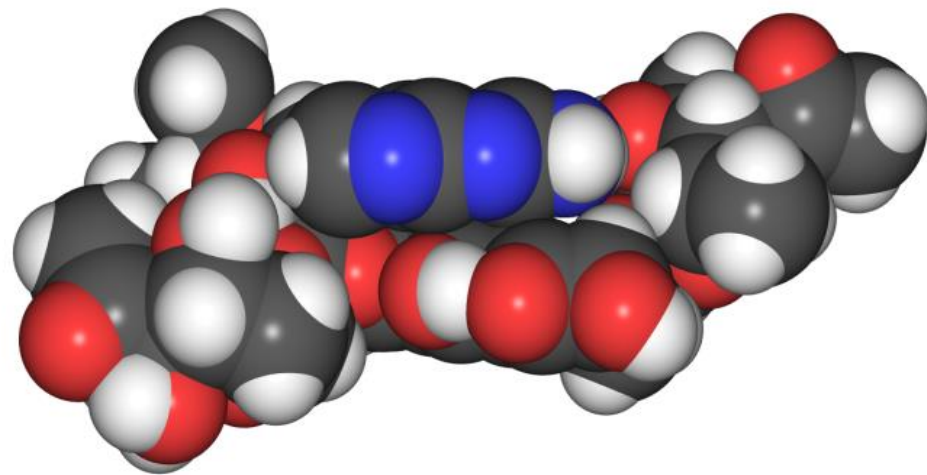
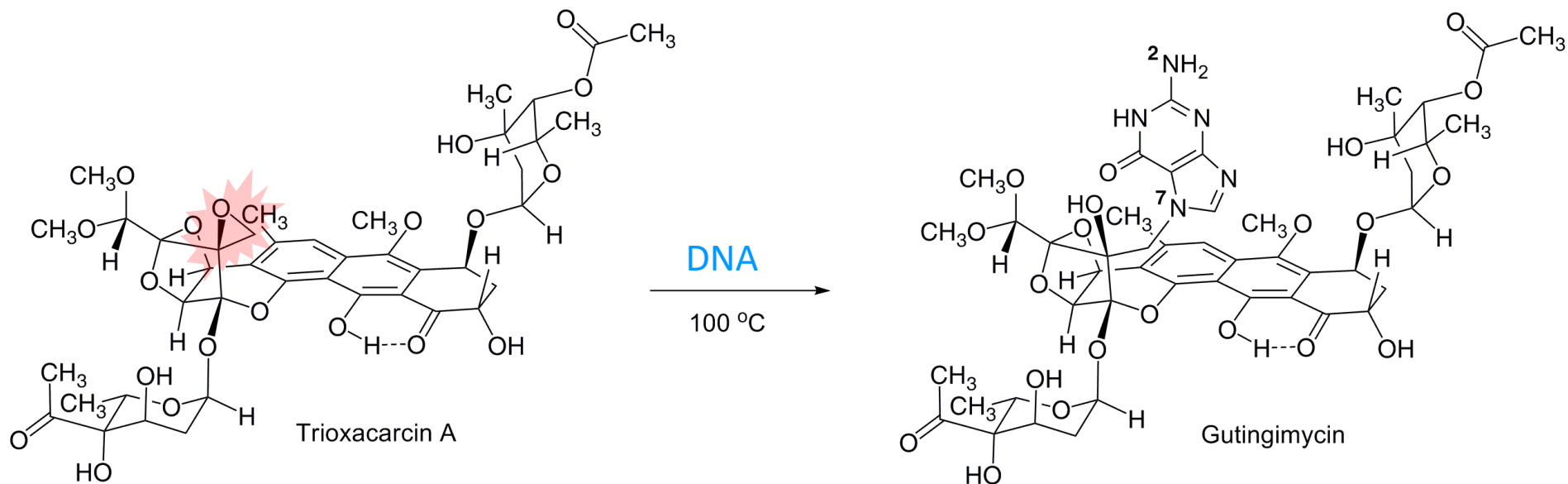


fenyl substituent posílí elektronický efekt (stabilizace kladného náboje)

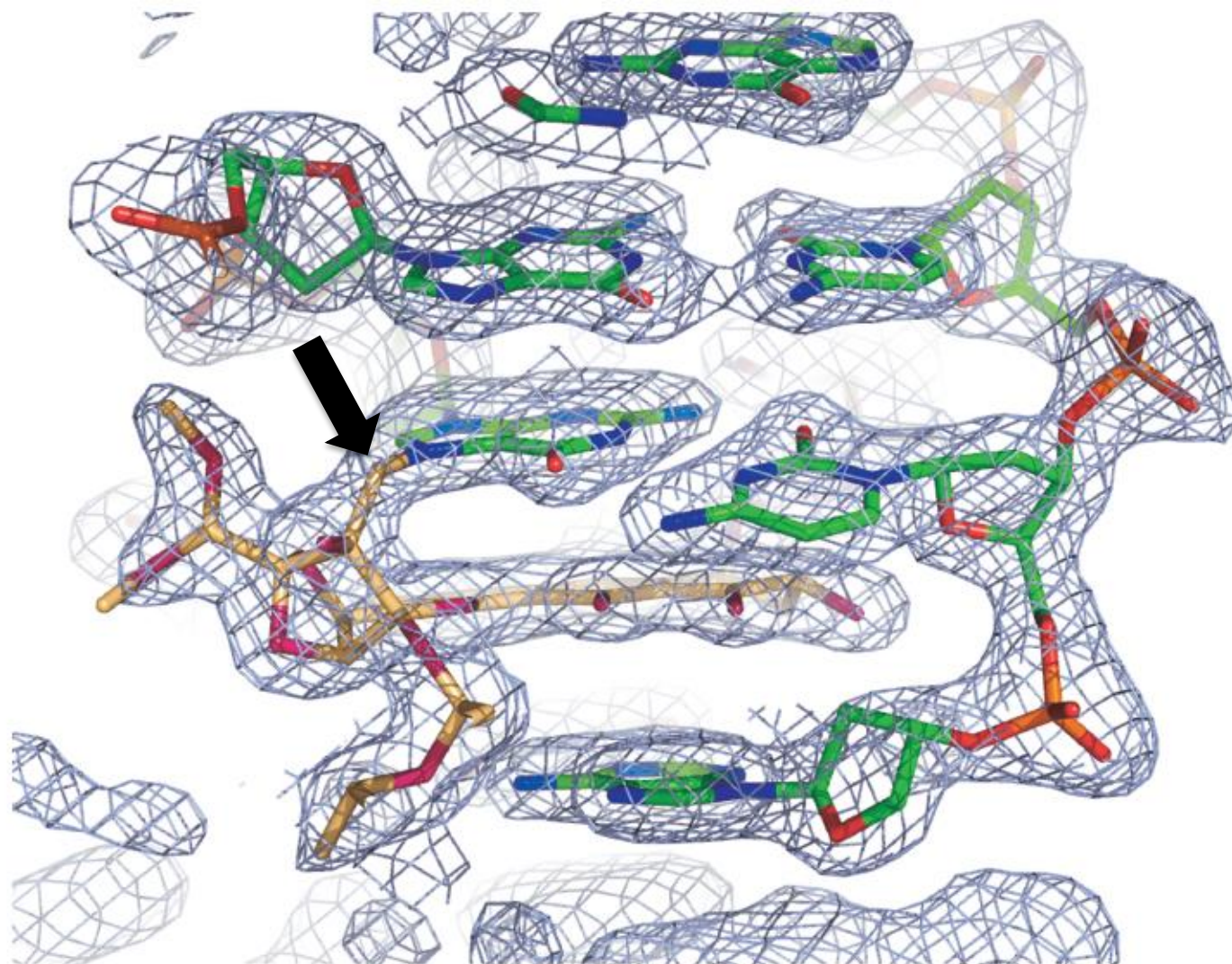
- Epoxidy snadno podléhají otevírání kruhu s různými nukleofily

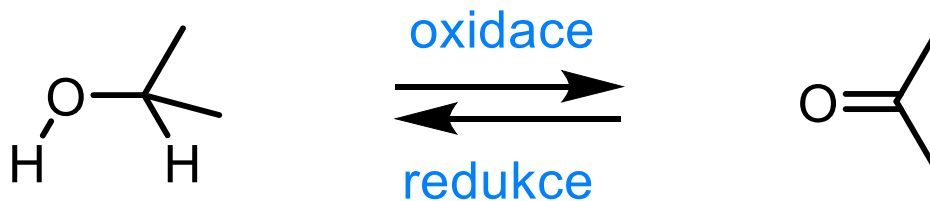
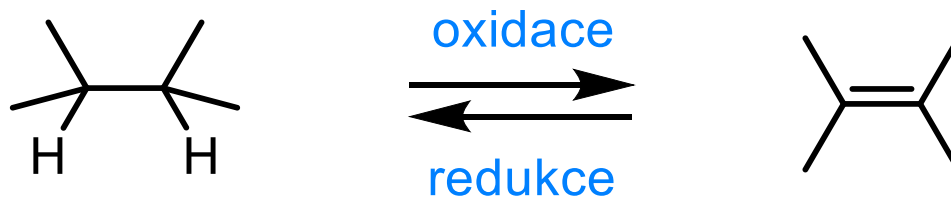
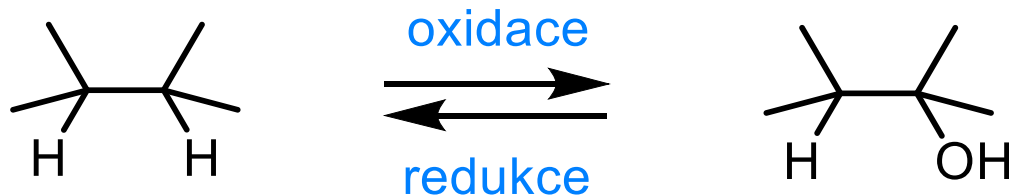


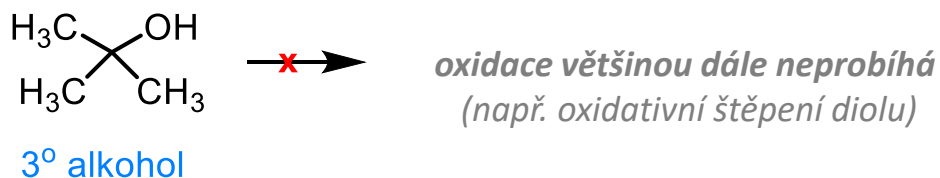
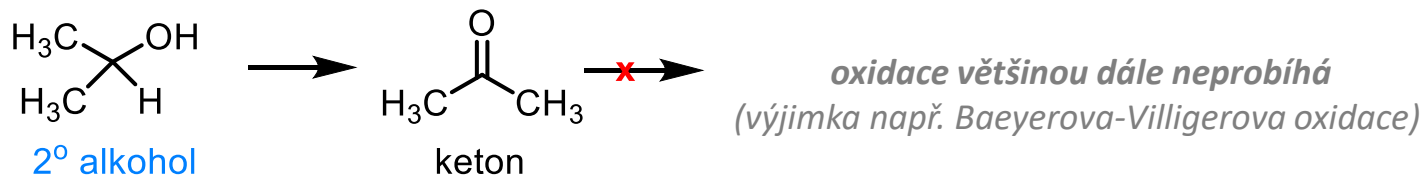
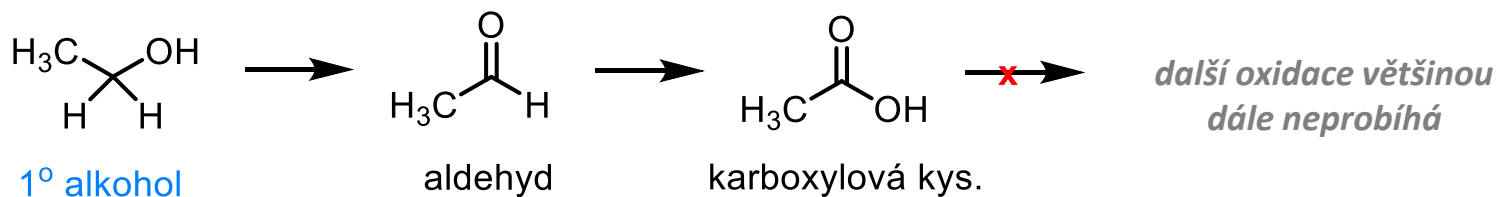
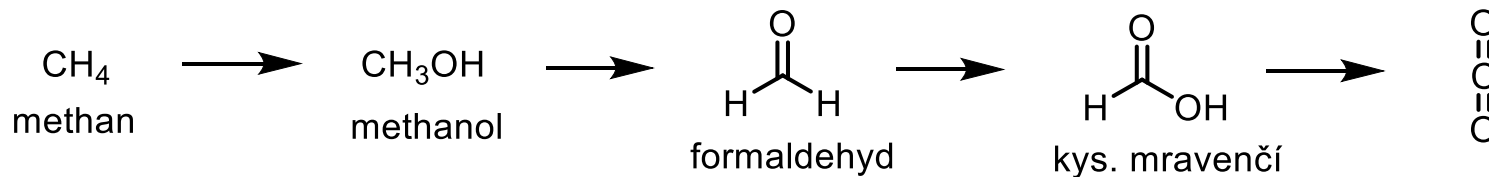
Cytotoxické molekuly a poškození DNA



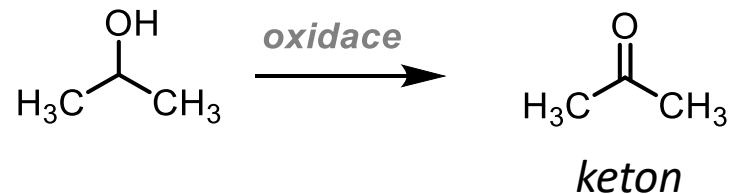
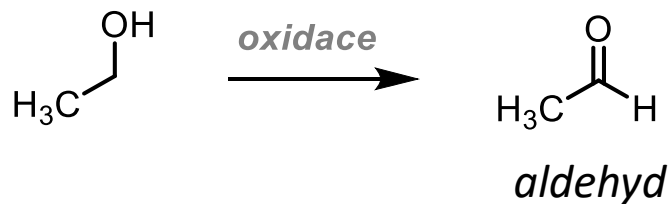
Cytotoxické molekuly a poškození DNA



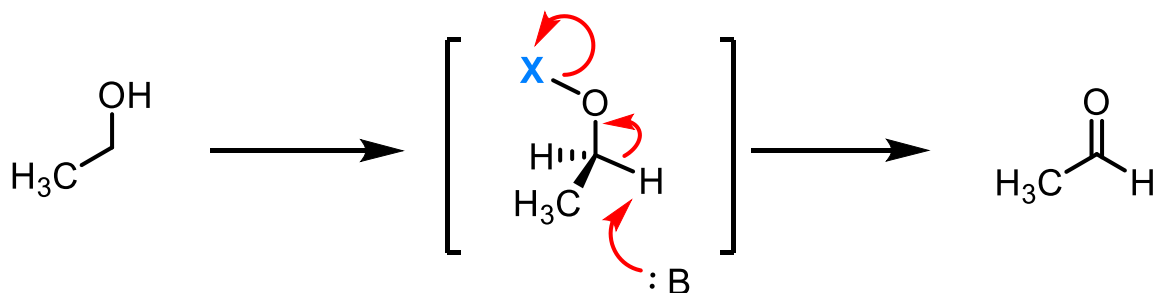




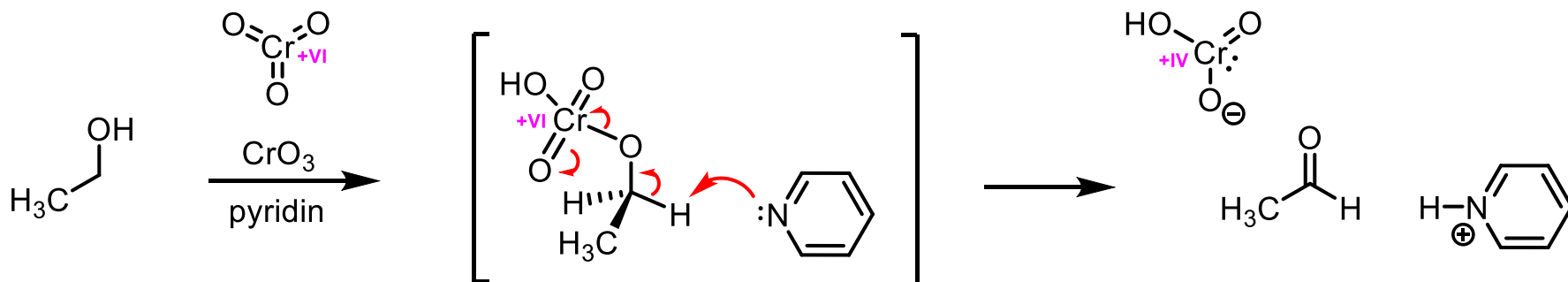
Oxidací alkoholů lze snadno připravit aldehydy a ketony



O oxidacích alkoholů lze *formálně* přemýšlet jako o eliminační reakci (analogie s E2) ...



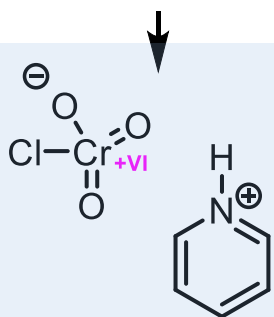
X = dobře odstupující skupina



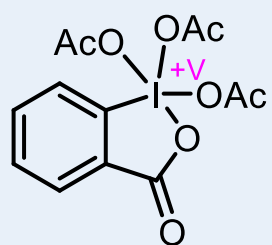
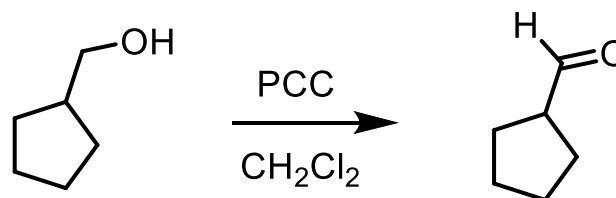
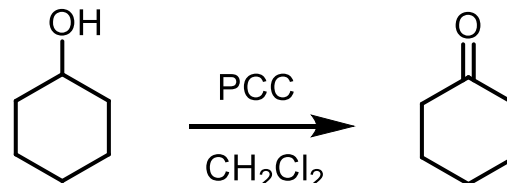
... mechanismus oxidace se ovšem mění v závislosti na oxidačním činidle!

Limitace jednotlivých oxidačních činidel stimulují vývoj dalších reagentů

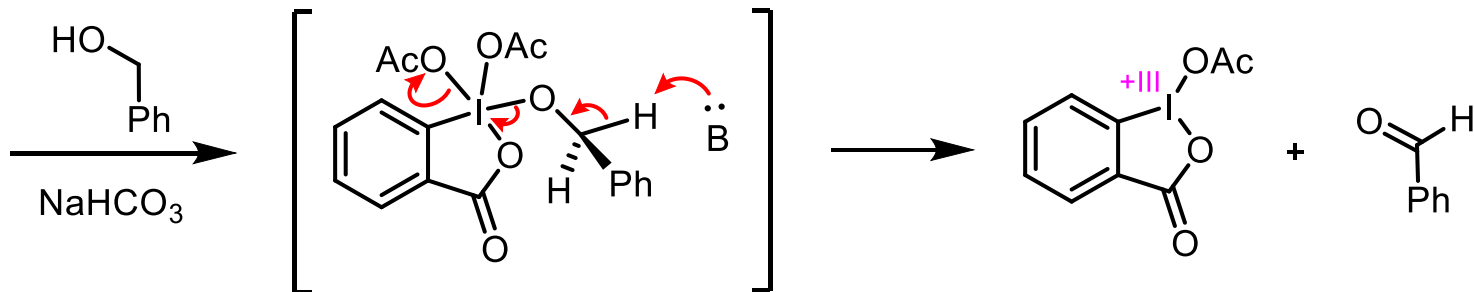
$\text{CrO}_3 + \text{HCl} + \text{pyridin}$



Pyridinium chlorochromate
PCC

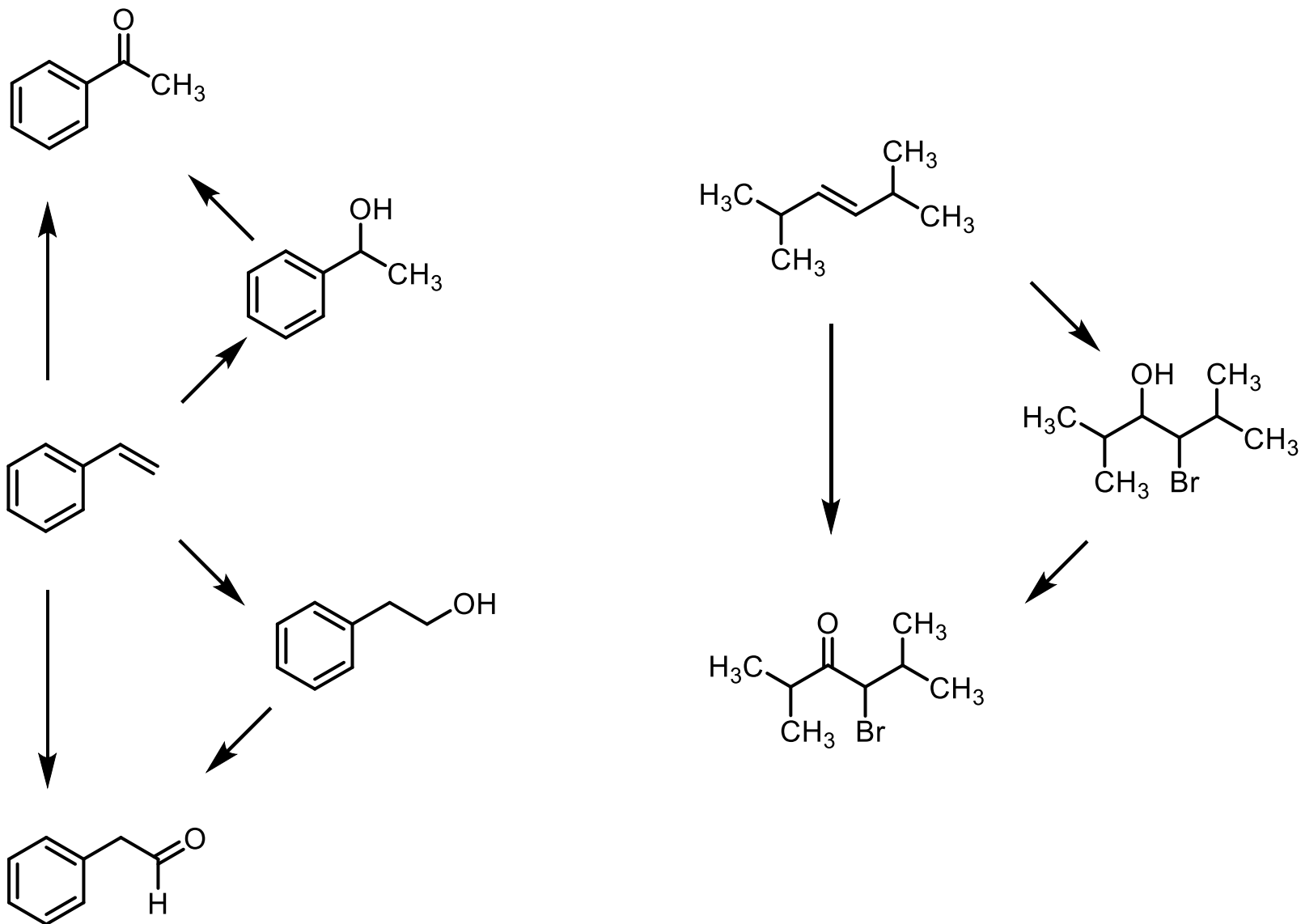


DMP

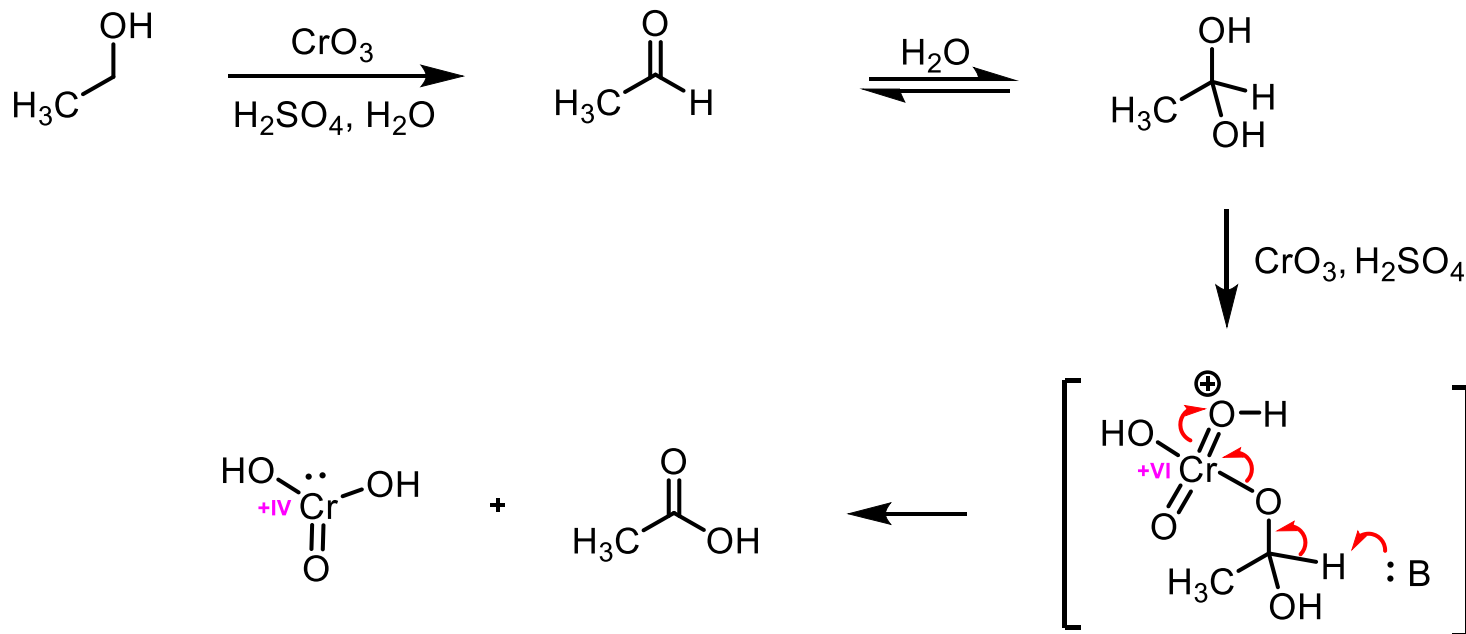


Dessův–Martinův perjodistan (DMP) – velmi mírné oxidační činidlo; toleruje většinu funkčních skupin.

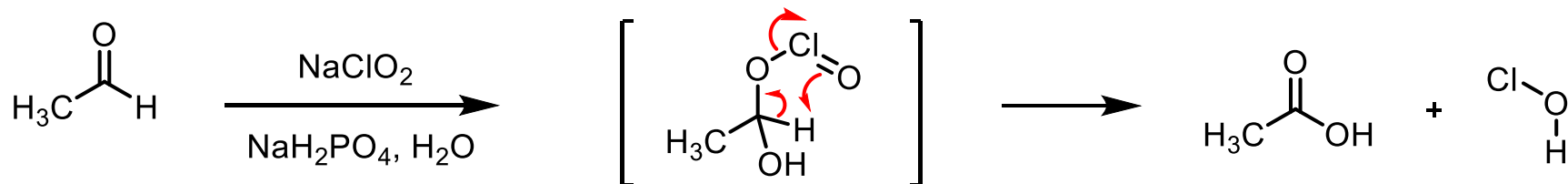
Oxidace alkoholů je centrální transformace v organické syntéze



Primární alkoholy lze oxidovat až na karboxylovou kyselinu



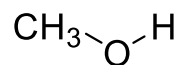
Analogická oxidace aldehydů pomocí NaClO_2 (chloritan sodný)



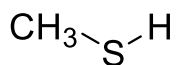


- Thioly pouze S-analogy alkoholů?

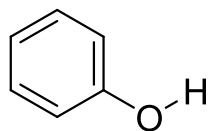
Thioly jsou výrazně kyselější než alkoholy



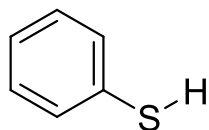
pKa = 16



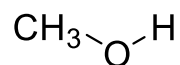
pKa = 10



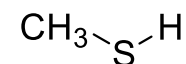
pKa = 10



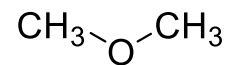
pKa = 6.5



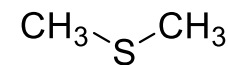
alkohol



thiol

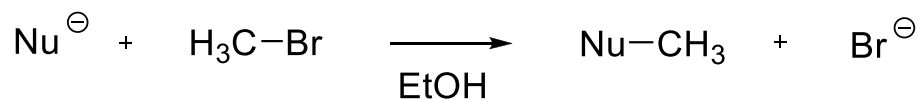


ether



sulfid

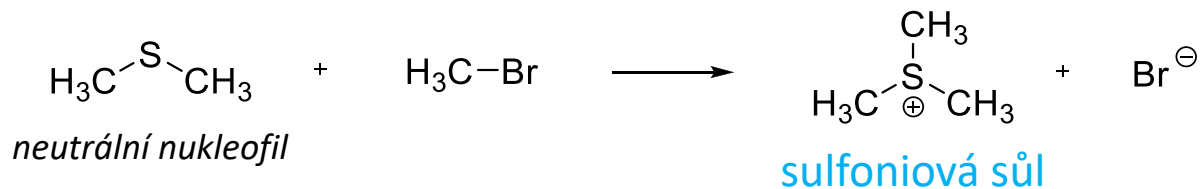
Alkyl/aryl thioláty jsou výborné nukleofily v SN2 reakcích ...



Q: proč?

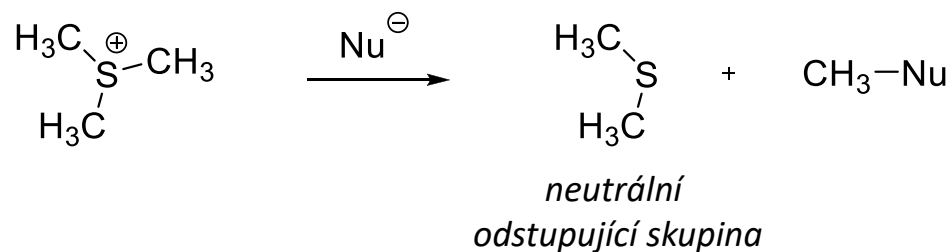
Nu [⊖]	H ₂ O	Et ₃ N	Br [⊖]	PhO [⊖]	EtO [⊖]	I [⊖]	PhS [⊖]
rel. rychlost:	1	1400	5000	2 × 10 ³	6 × 10 ⁴	1.2 × 10 ⁵	5.0 × 10 ⁷

- Sulfidy mají také značný nukleofilní charakter



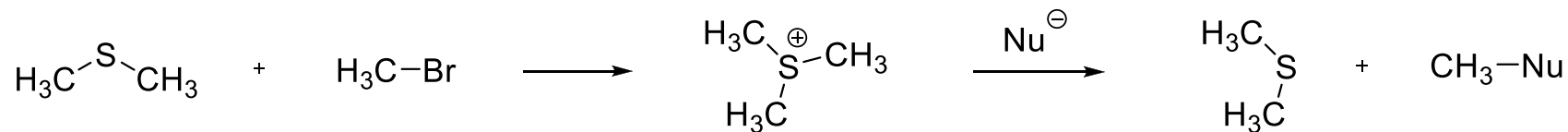
Q: probíhá analogická reakce s ethery (R-O-R)?

- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla



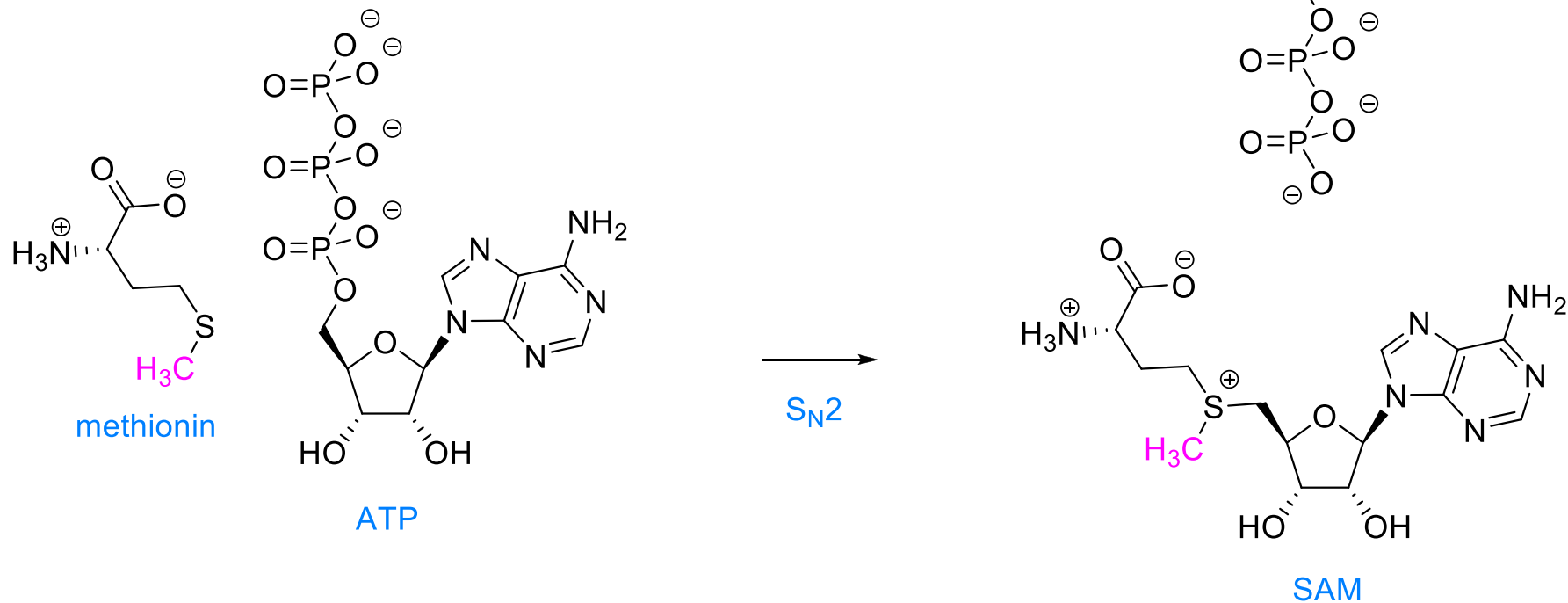


- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla

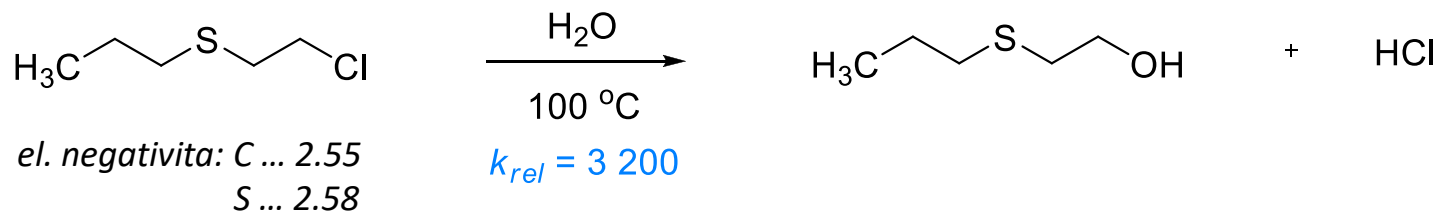
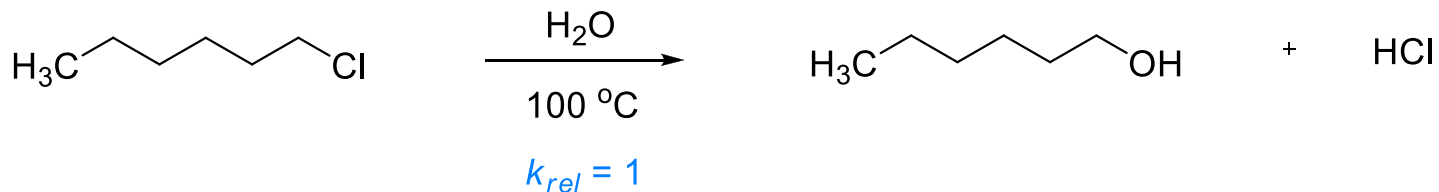


- Ekvivalent methylačních činidel v biologických systémech

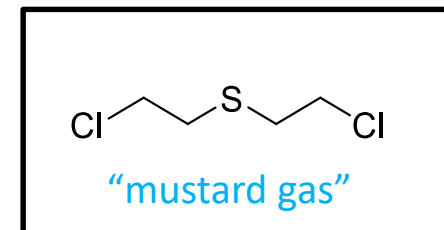
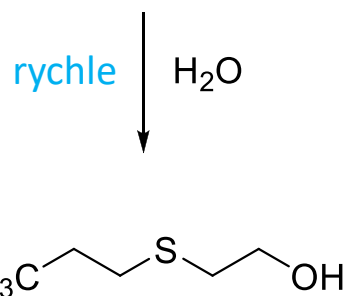
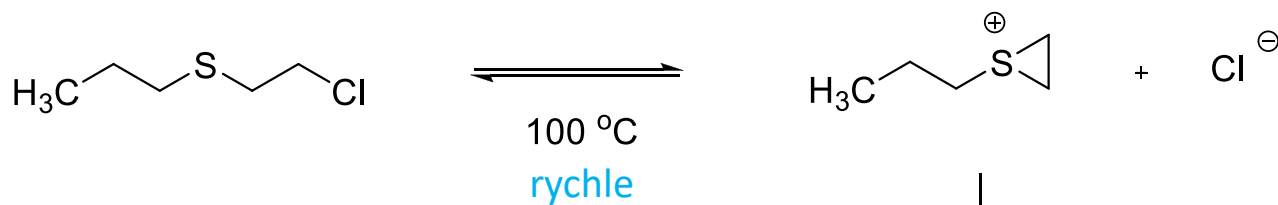
biosyntéza SAM z methioninu a ATP



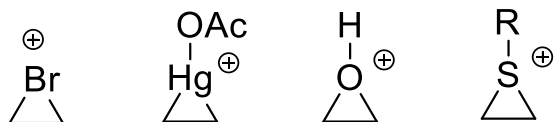
- Sulfoniové soli jsou alkylační činidla



Tvorba reaktivního sulfoniového intermediátu ...

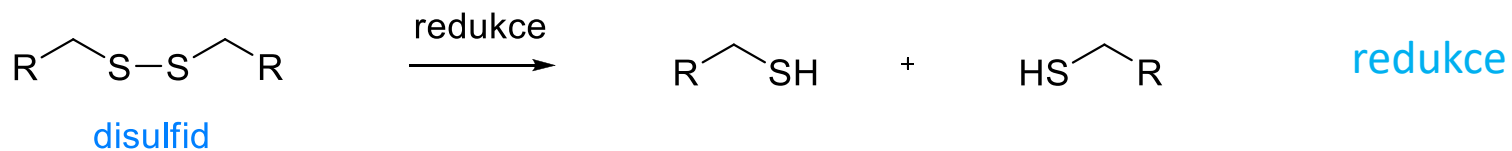
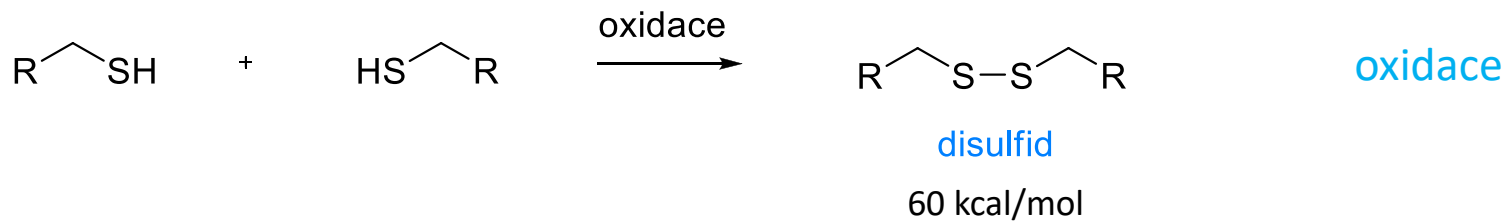


- Analogie reaktivity ...

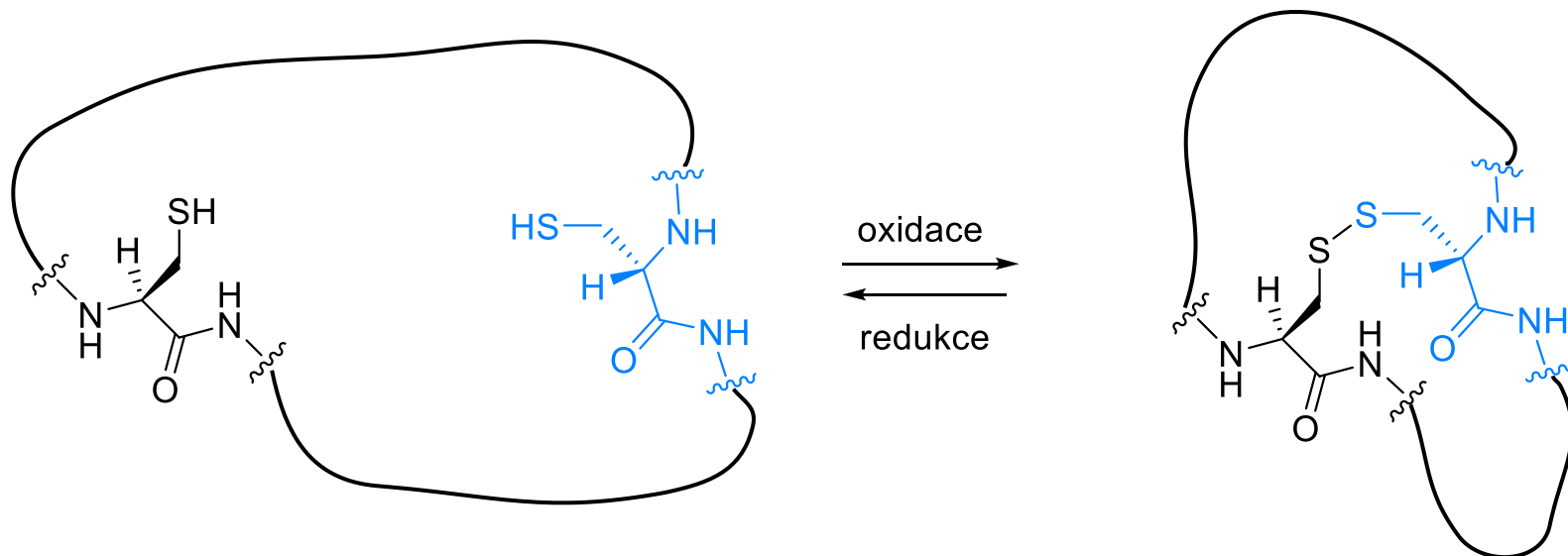




- Thioly podléhají relativně snadno oxidačním procesům

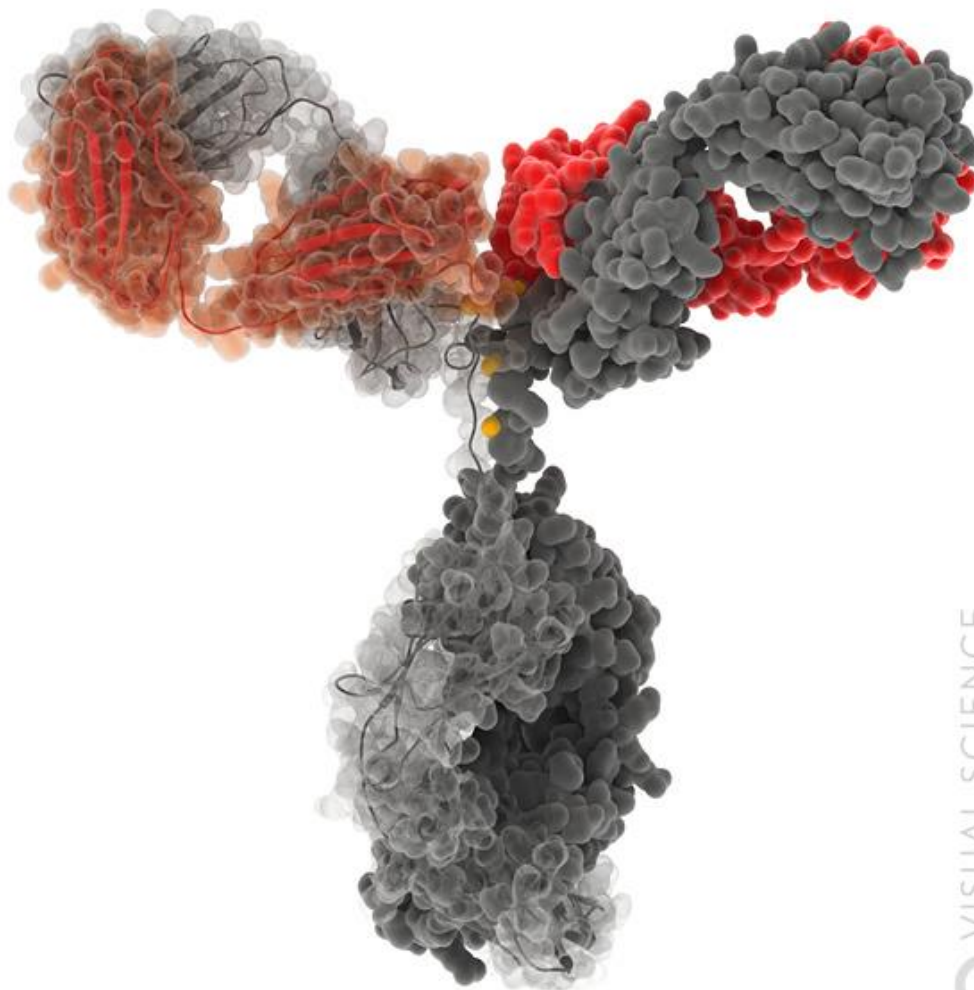


- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů



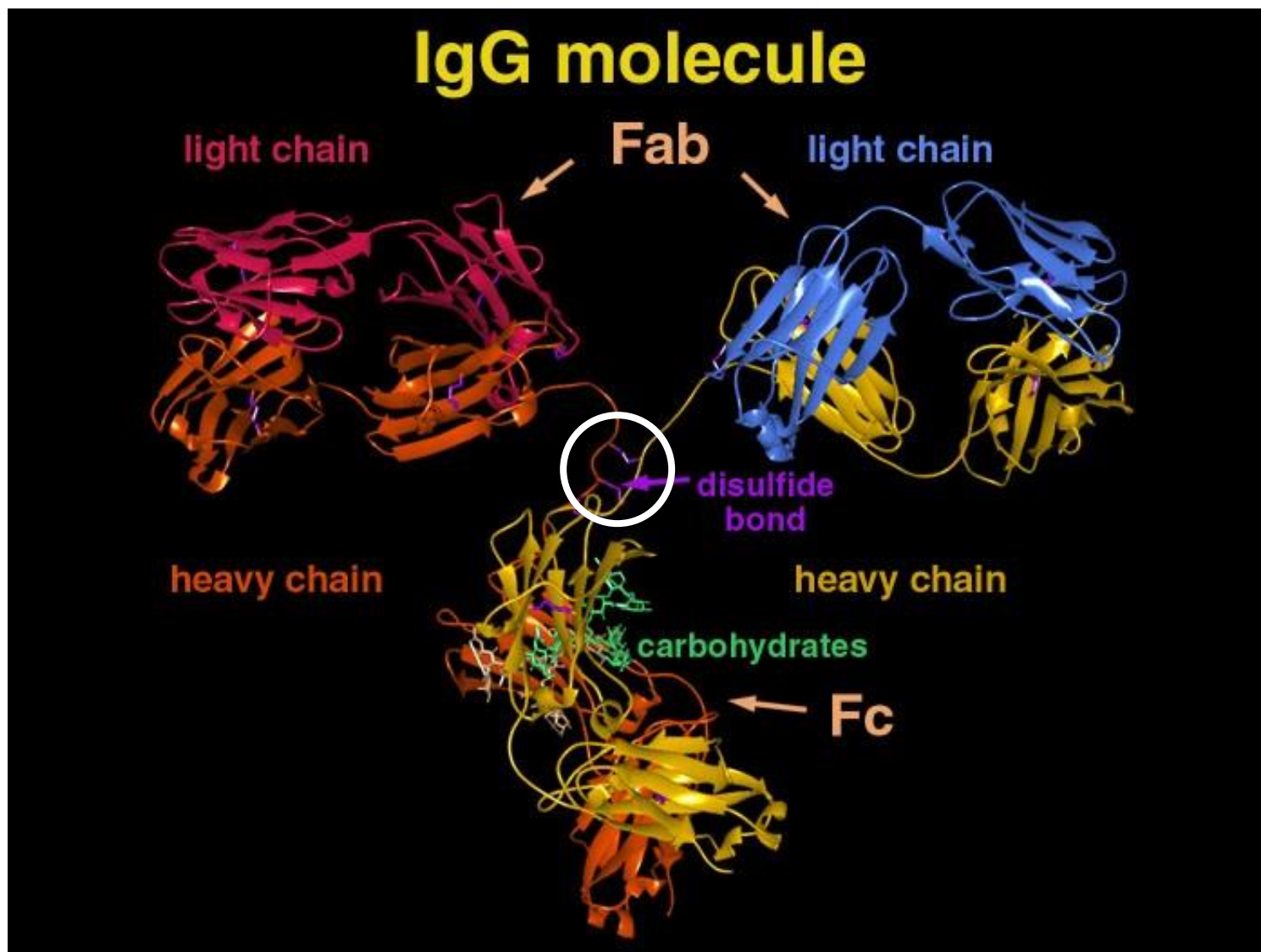


- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů - [imunoglobuliny](#)

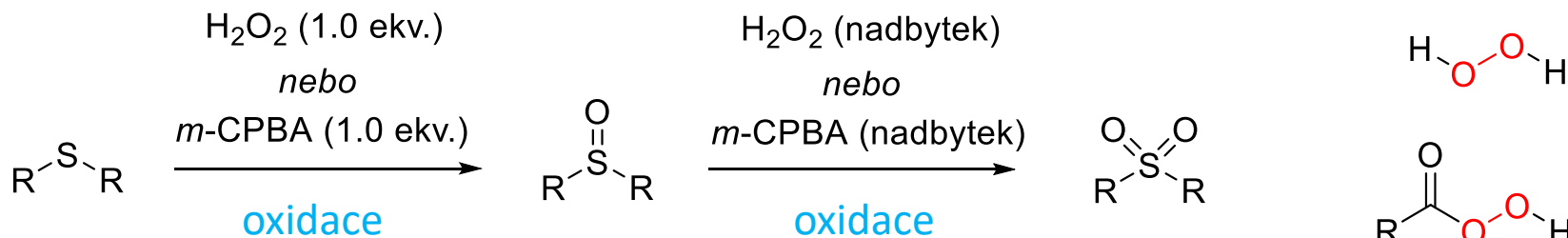
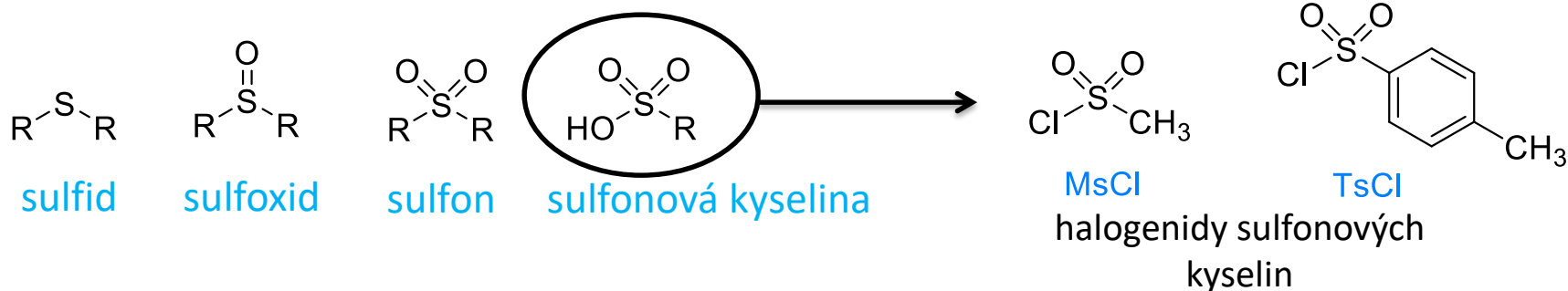




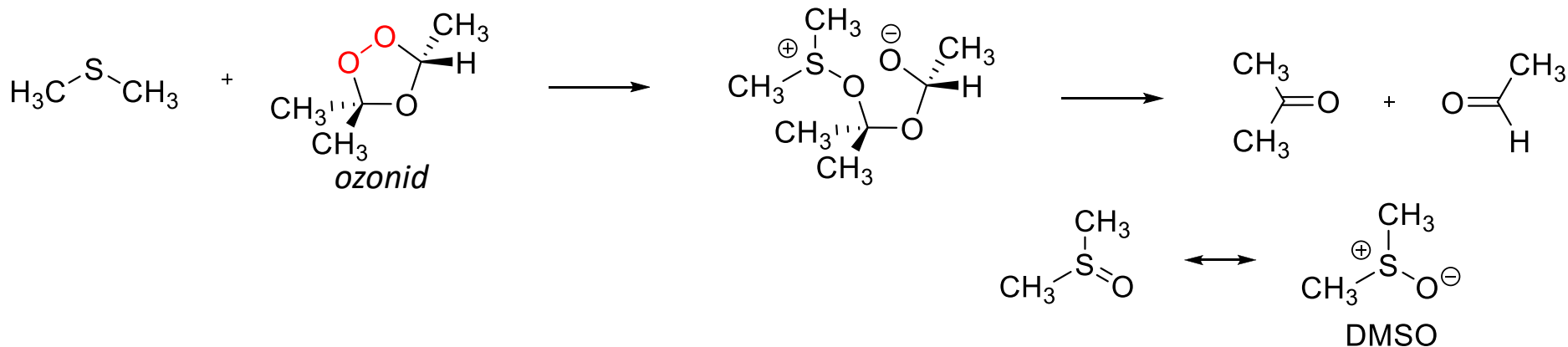
- Disulfidická vazba ovlivňuje strukturní dynamiku proteinů - [imunoglobuliny](#)



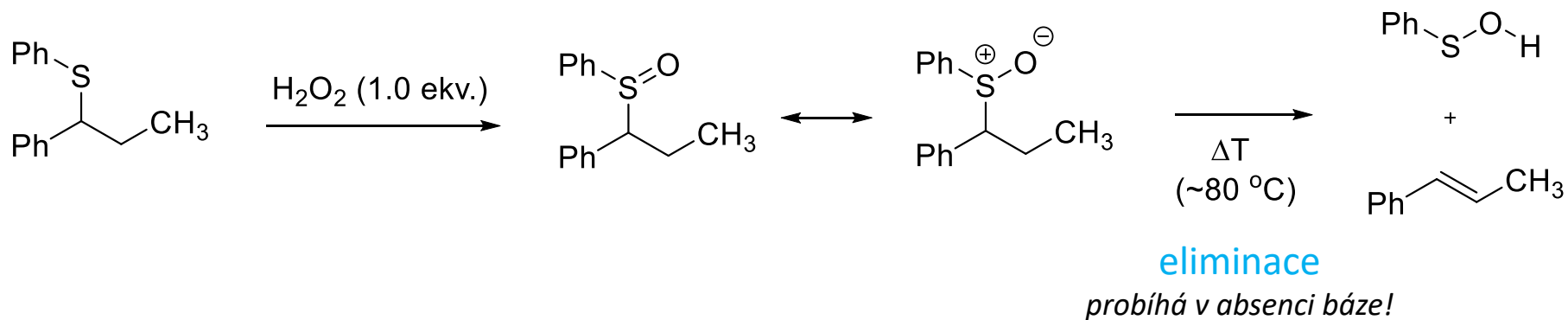
- Běžné oxidační stupně organických sloučenin síry



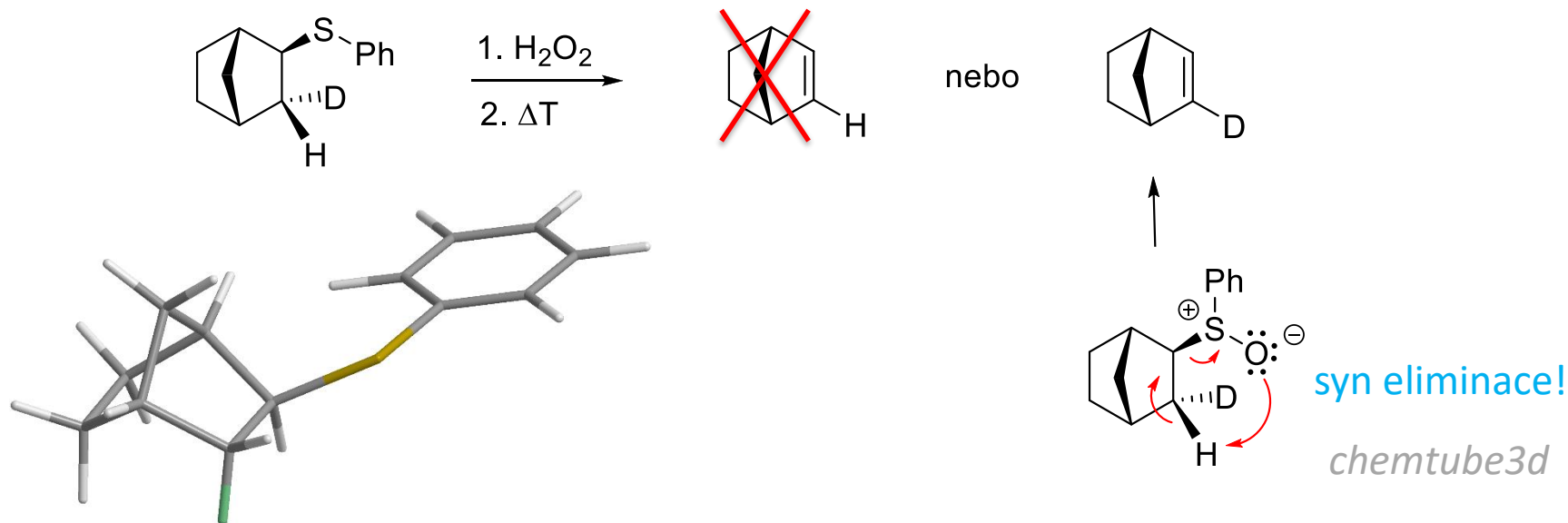
Redukce ozonidu dimethylsulfidem (viz kapitola Alkeny a alkyny: ozonolýza)



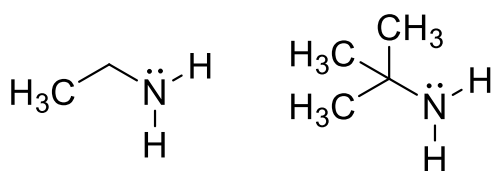
Syn eliminace sulfoxidů



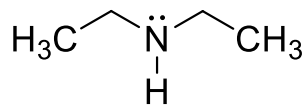
stereochemický test syn eliminace



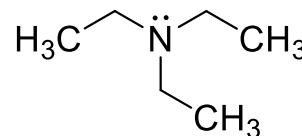
Q: výchozí látka obsahuje další β -vodík – proč nedochází k eliminaci v této pozici?



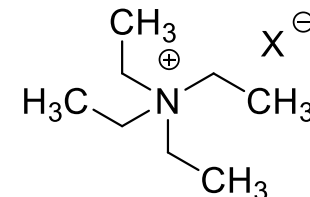
1° amin



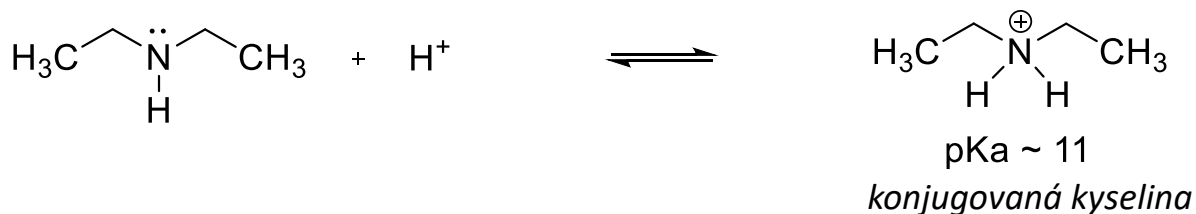
2° amin



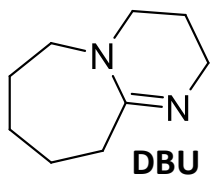
3° amin

kvartérní
amoniová sůl

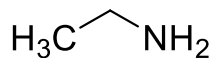
- Amíny jsou běžné organické báze. Bazicita aminu dle pKa konjugované kyseliny.



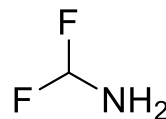
- Značný efekt substituentů na bazicitu



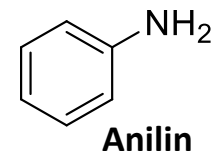
pKa = 12



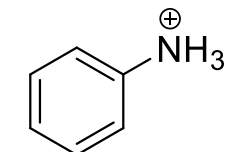
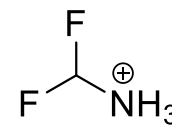
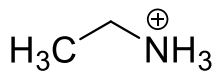
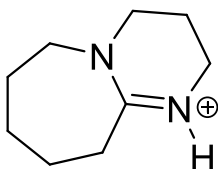
pKa = 10.5



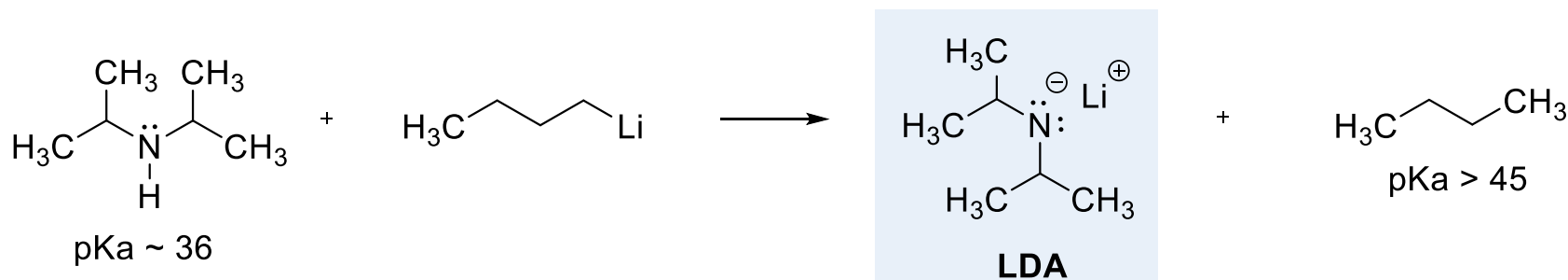
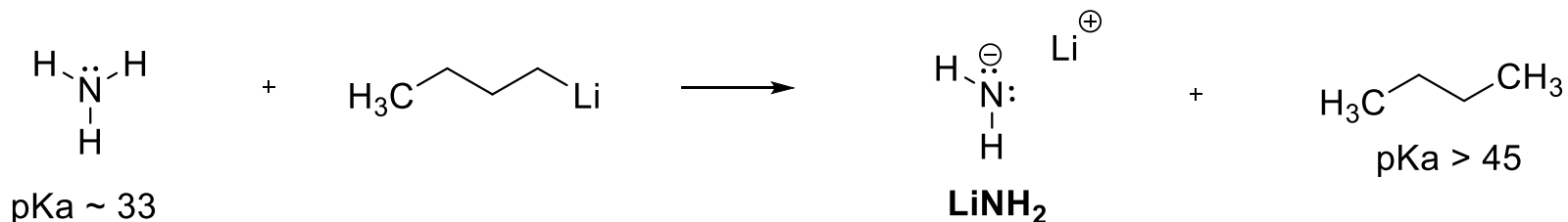
pKa = 7.5



pKa = 4.6

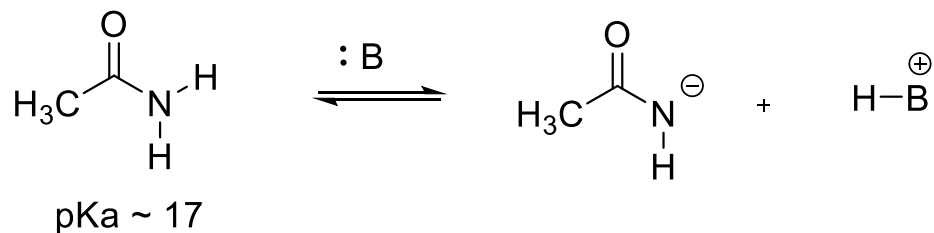


- Deprotonací aminů lze generovat ještě silnější báze



LDA = Lithium Diisopropylamid
silná a stericky náročná báze

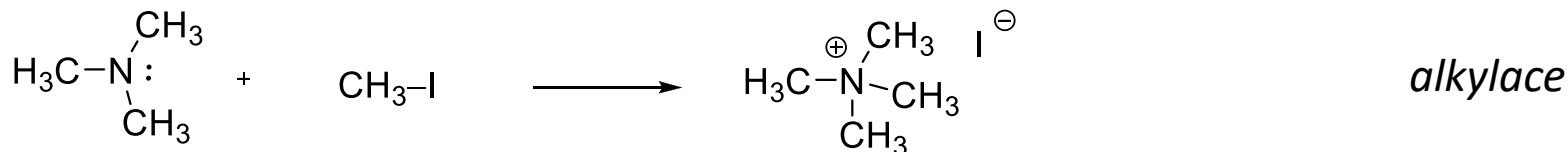
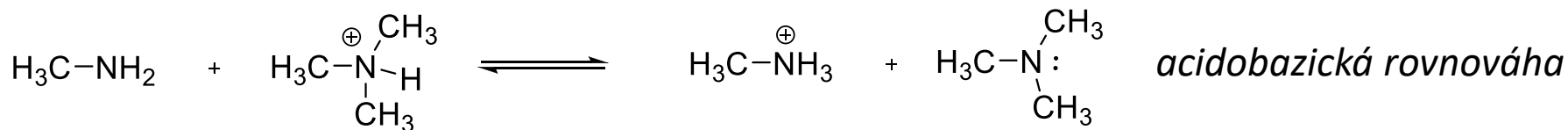
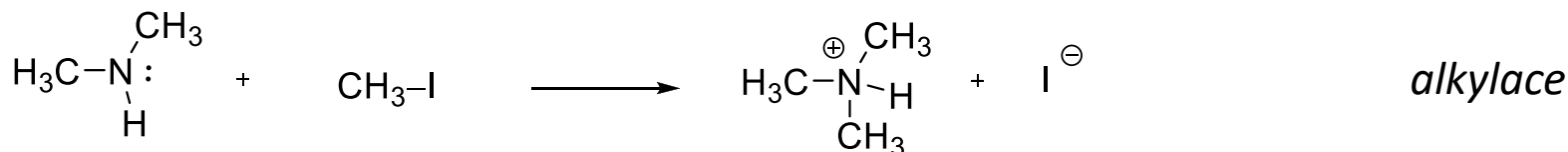
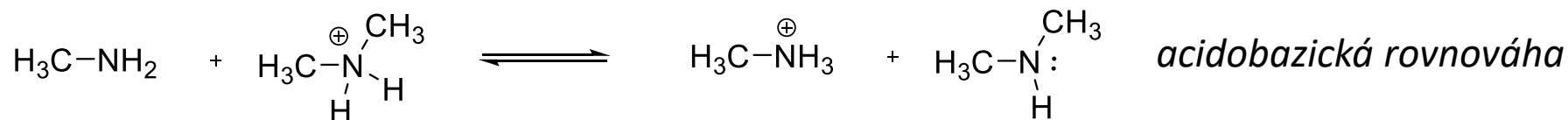
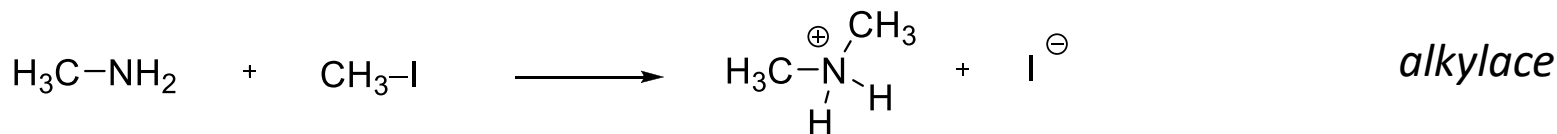
Q: proč je deprotonace acetamidu relativně snadná?





- Amíny jsou nukleofilní - příprava substituovaných aminů alkylací?

Nukleofilita alkyl aminů může vést k problémům ...

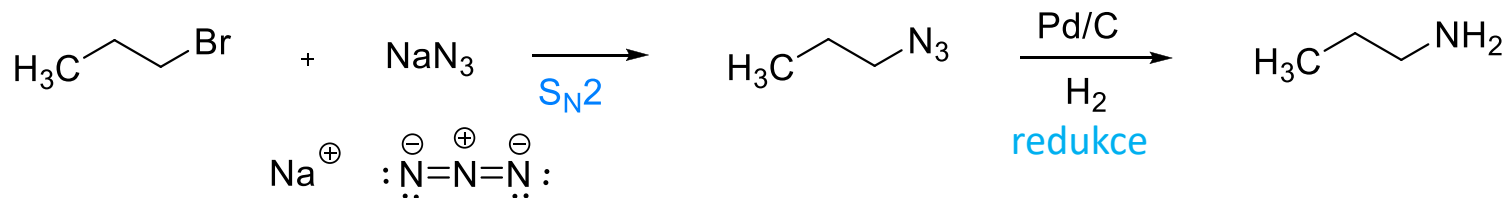


... přímá alkylace alkyl aminů často poskytuje směs produktů

Q: Jak se těmto problémům vyhnout?

▪ Příprava aminů - syntetické ekvivalenty

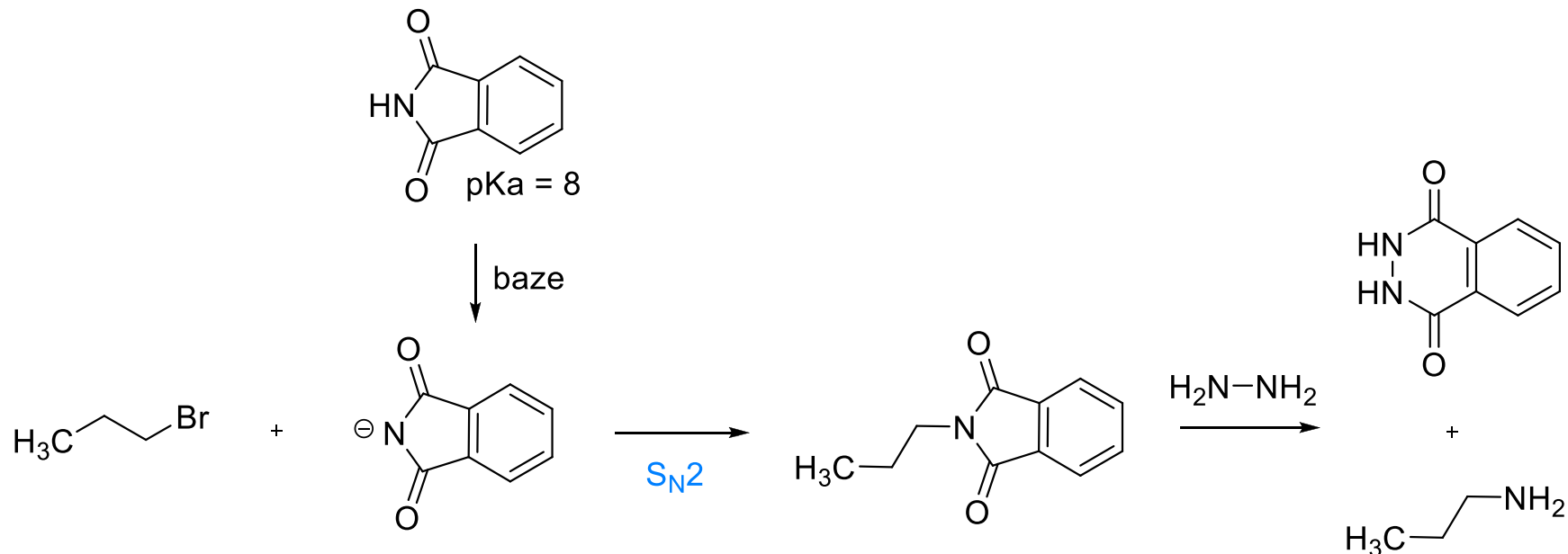
Substituce s azidem



azid je dobrý nukleofil (malý a málo bazický; pKa [HN₃] = 4.7])

azidovodík je explozivní a toxický!

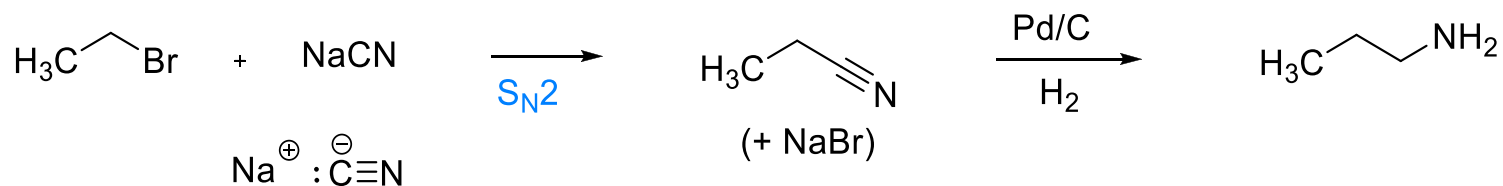
Substituce s imidem



Q: jak by vypadal formální mechanismus?

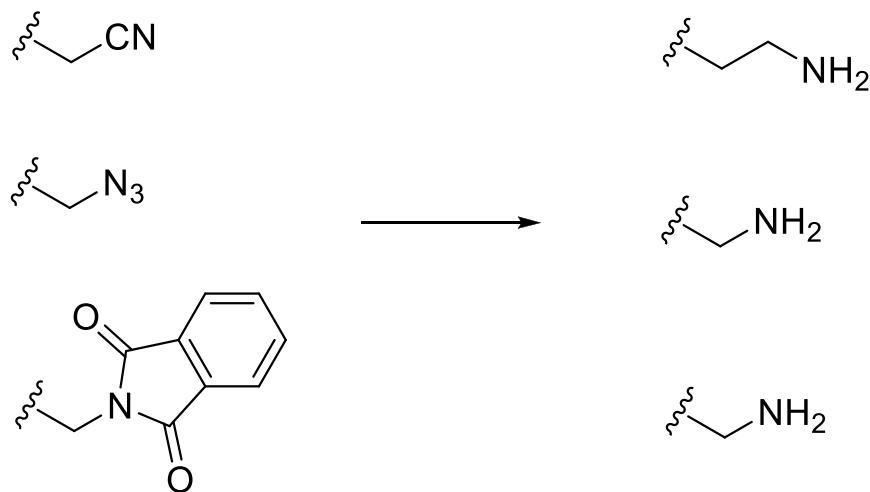
- Příprava aminů - syntetické ekvivalenty

Substituce s kyanidem



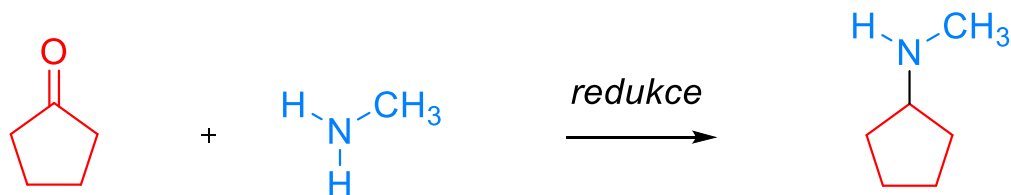
kyanid je toxická látka

Substituce s azidem, ftalimidem nebo kyanidem vedou k primárním aminům.

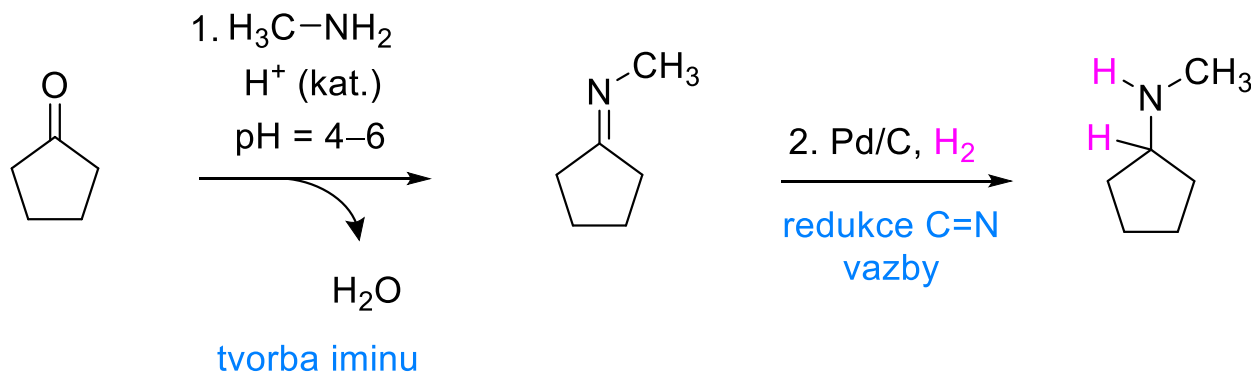


Q: Jak připravit stericky náročnější sekundární a terciární aminy ?

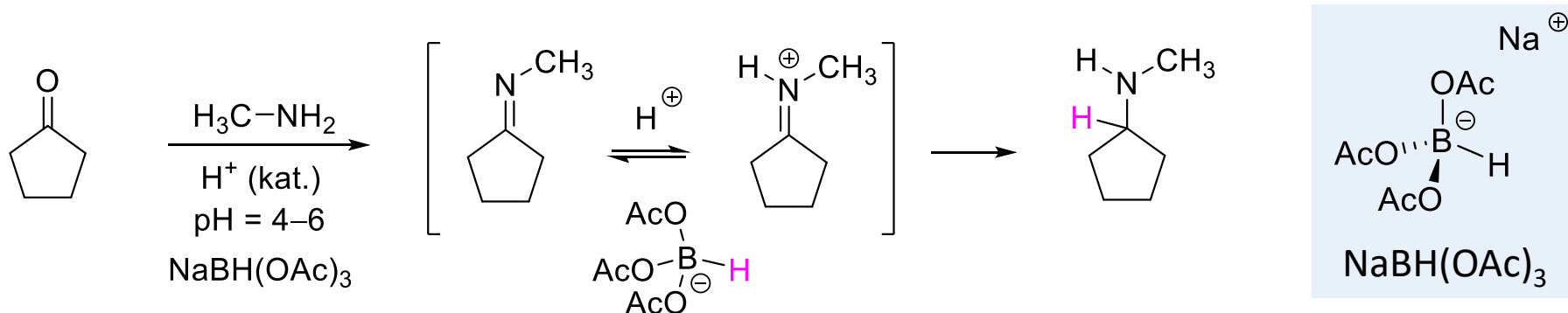
- Reduktivní aminace - centrální metoda pro přípravu aminů (1° , 2° , 3°)

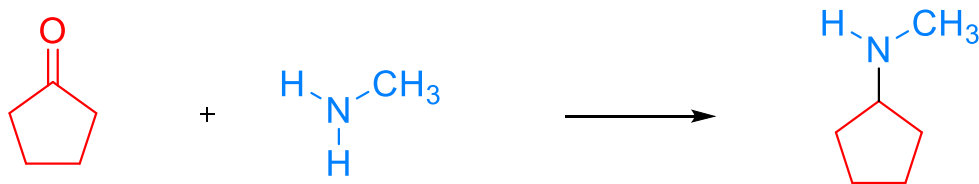


- Formální mechanismus (*detaily v kapitole "Aldehydy a Ketony"*)

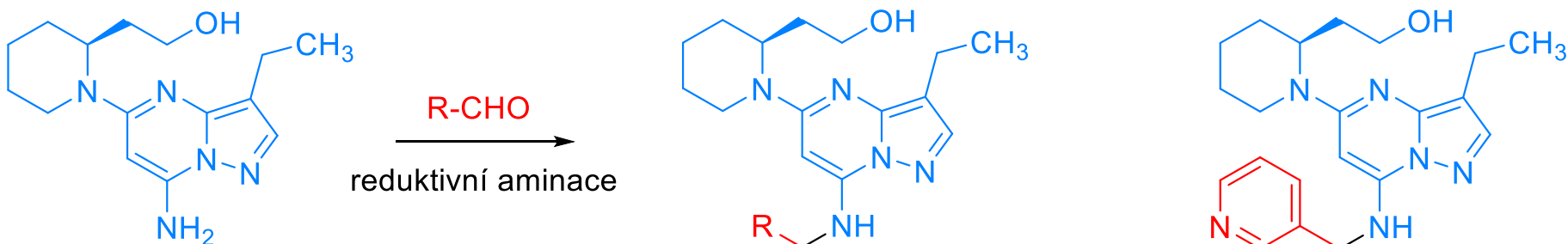


$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ jako alternativní redukční činidlo (více v přednášce Aldehydy a Ketony)

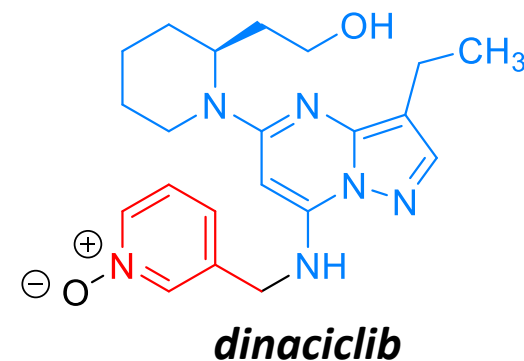




- flexibilní a snadná manipulace aminové skupin
- generace mnoha derivátů ze společného intermediátu

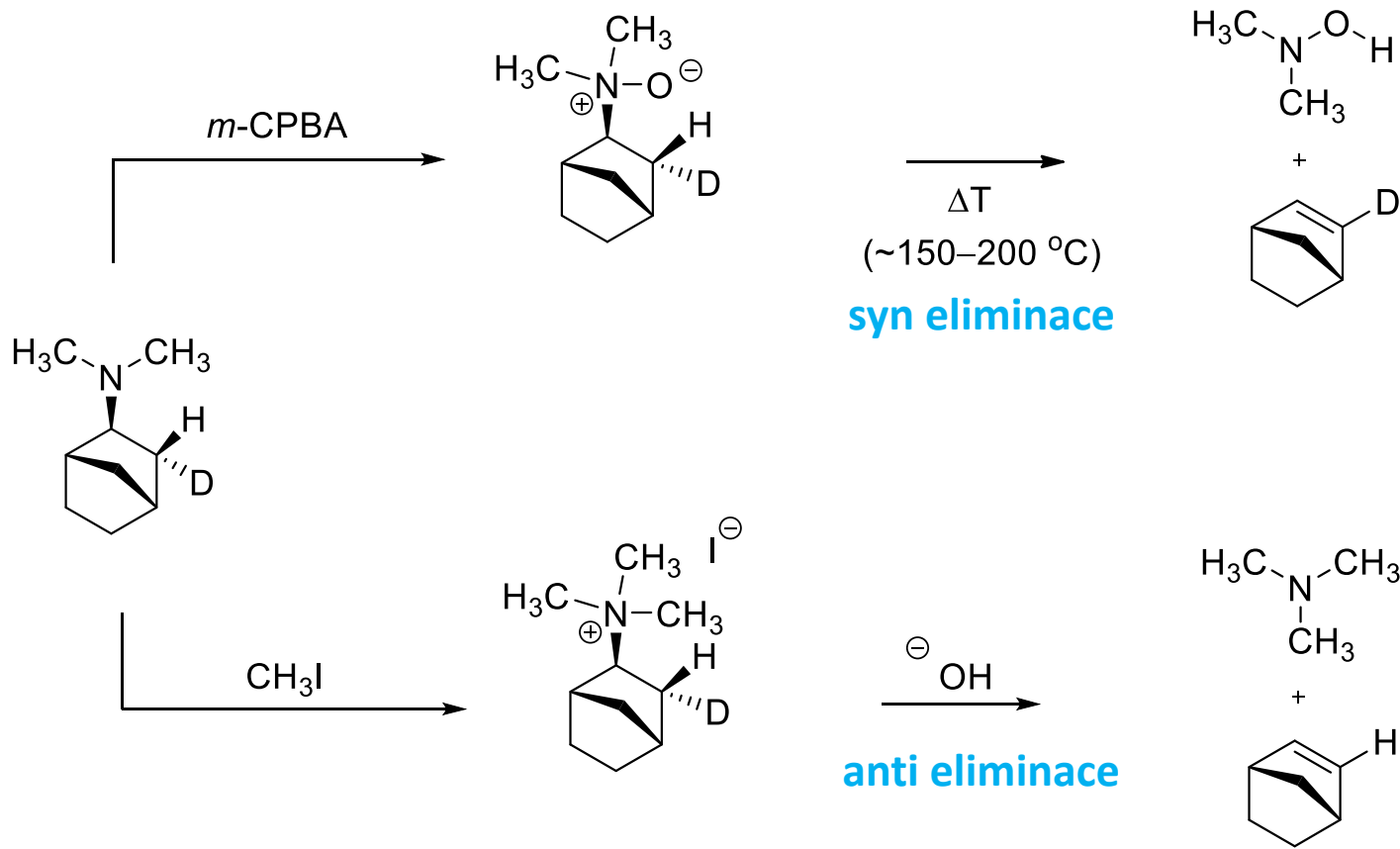


- inhibitor CDK
- protinádorové účinky
- fáze III klinických testů



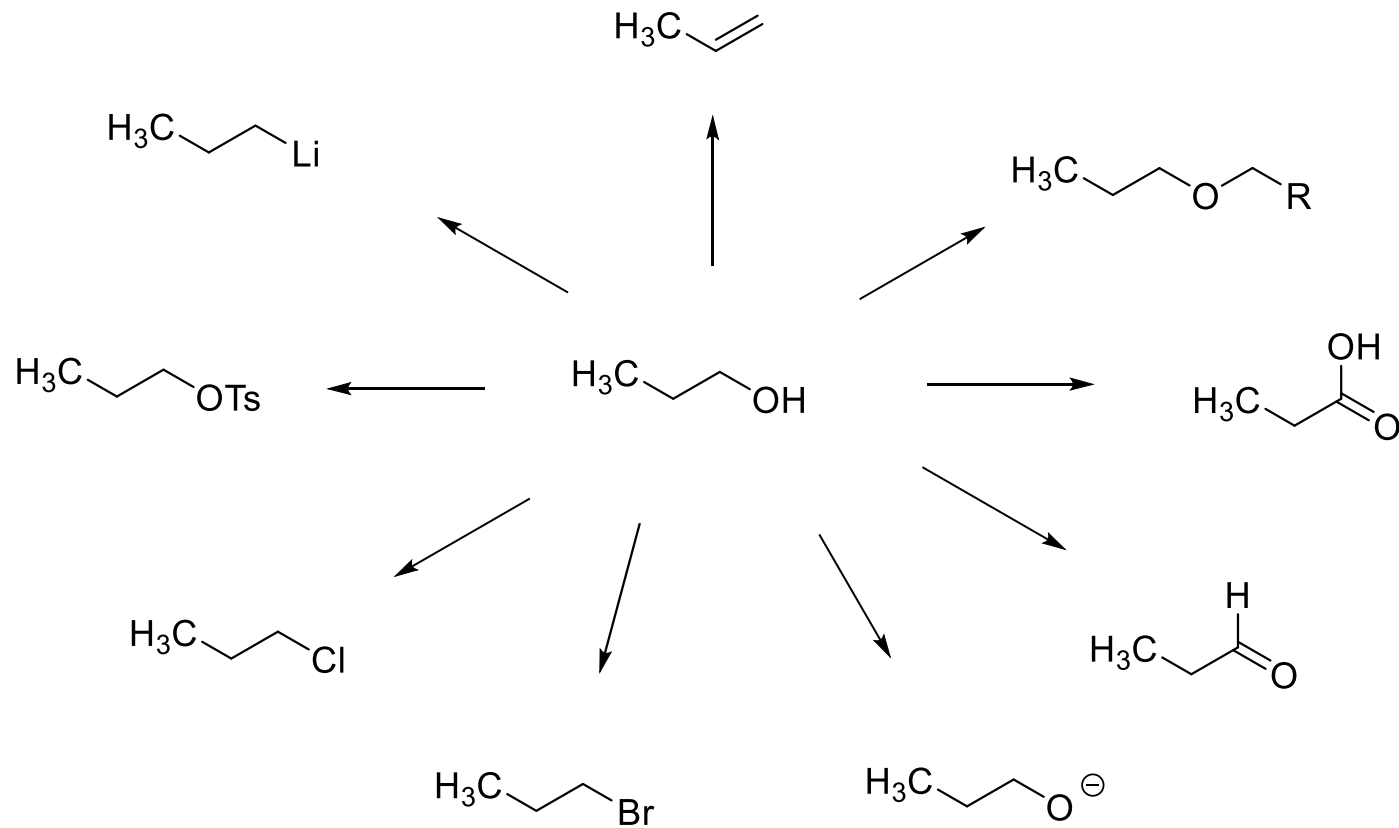
▪ Eliminace amino skupiny

- konverze na lépe odstupující skupinu



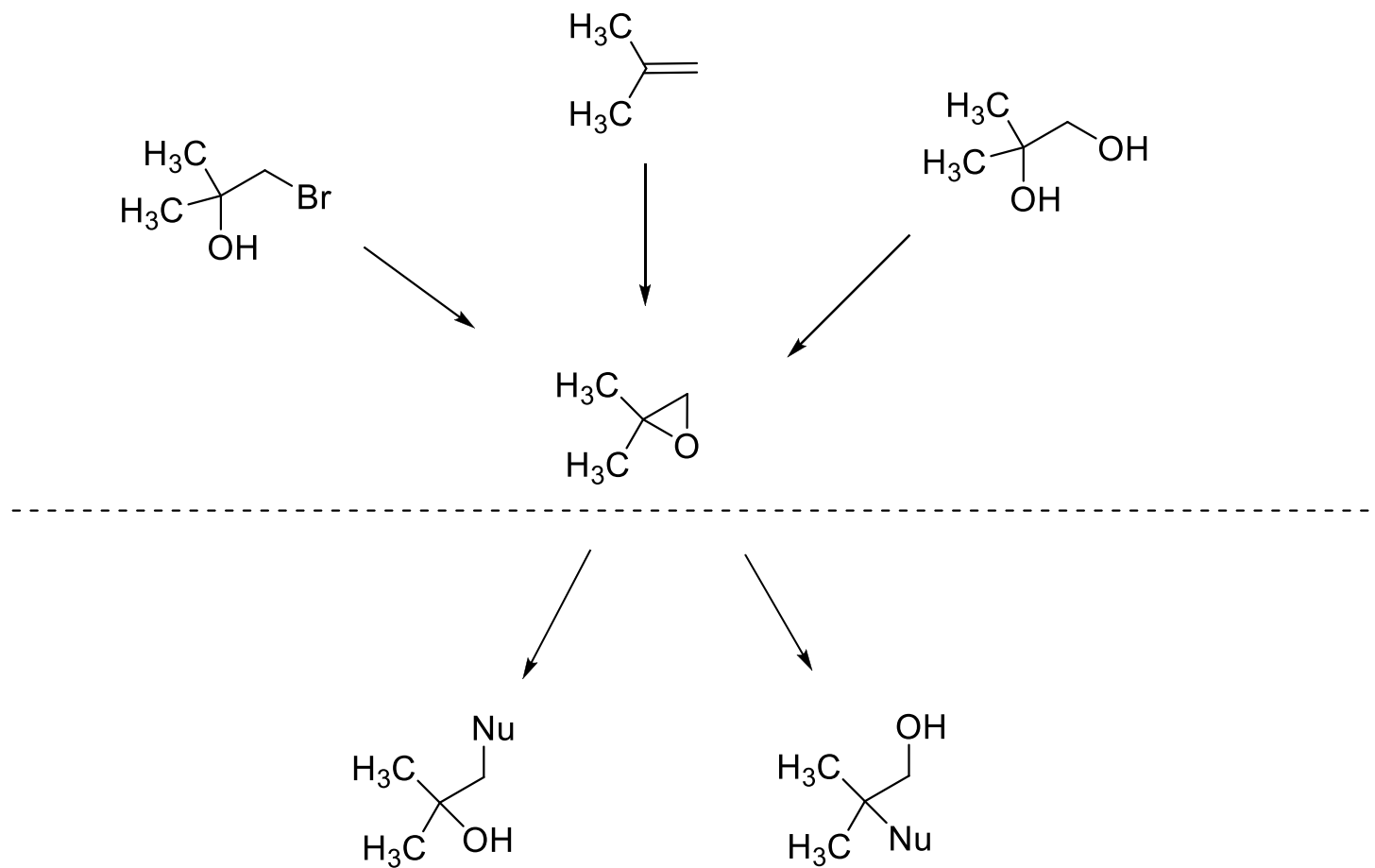


2. Alkoholy, thioly, aminy



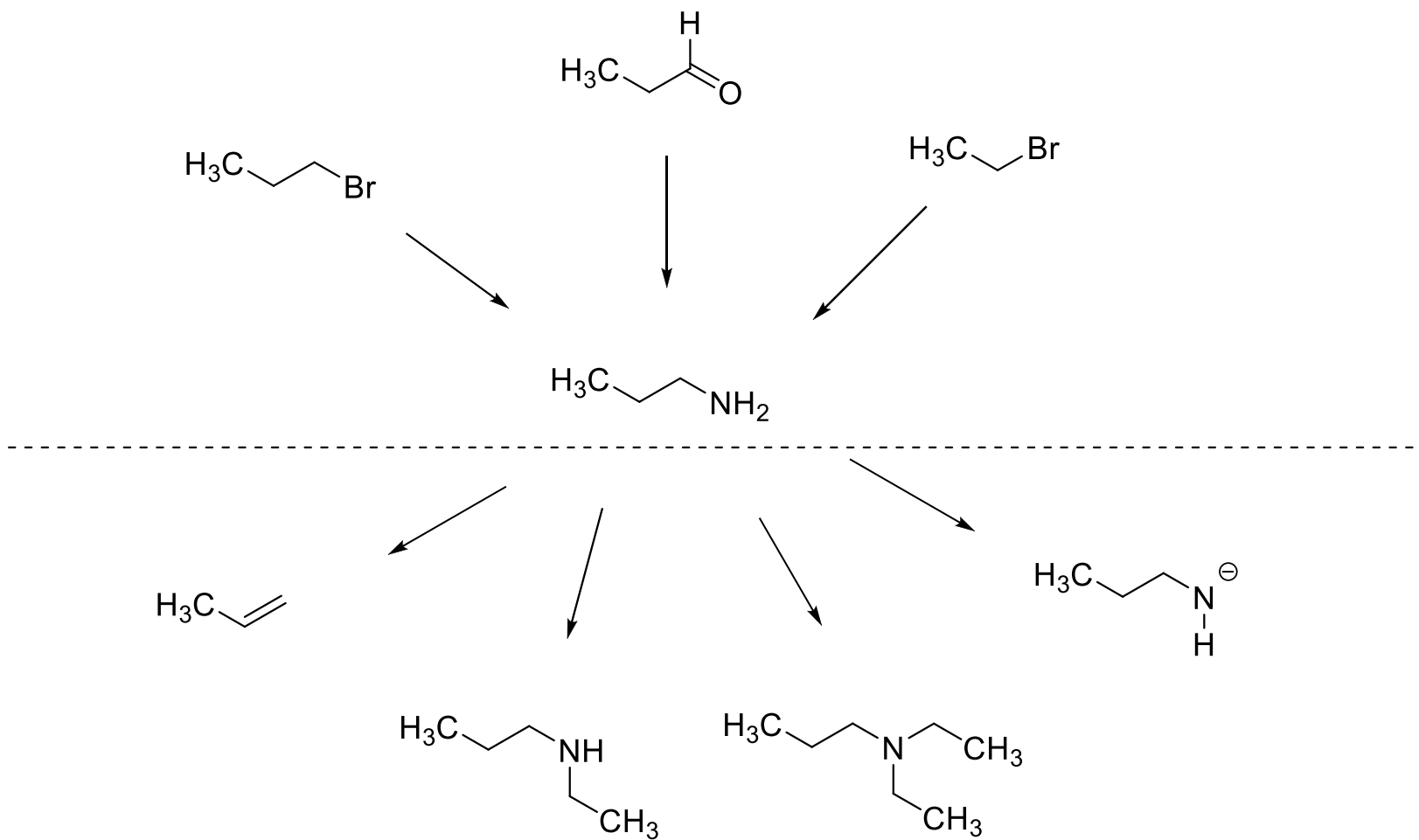


2. Alkoholy, thioly, aminy

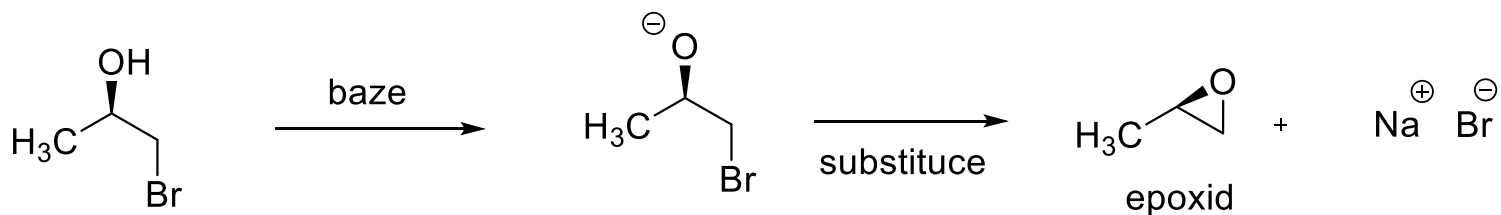




2. Alkoholy, thioly, aminy

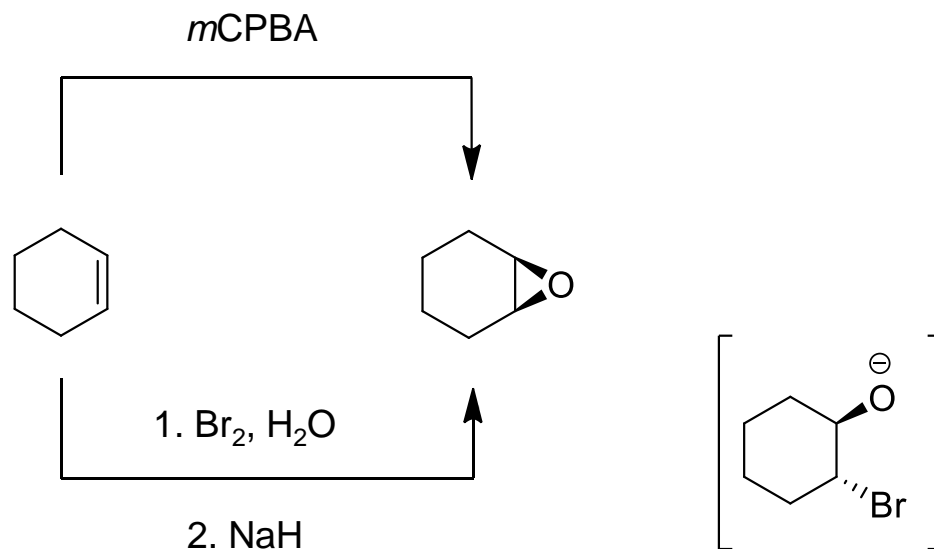


▪ Alternativní příprava epoxidů intramolekulární substitucí (cyklizace)

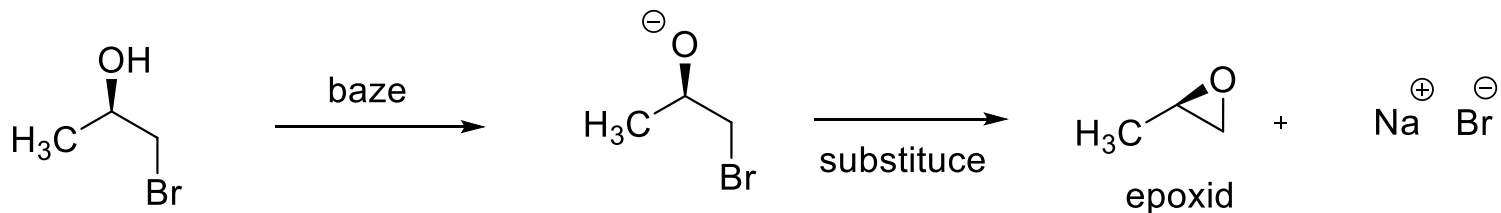


intramolekulární reakce je velmi rychlá

▪ Ilustrativní příklady - příprava epoxidů



▪ Alternativní příprava epoxidů intramolekulární substitucí (cyklizace)



▪ Ilustrativní příklady - příprava epoxidů

