

MASARYKOVA UNIVERZITA

Přírodovědecká fakulta

Příklady ke Speciálnímu semináři
z organické chemie II

Jaromír Literák

Brno

11. listopadu 2013

Obsah

| | |
|--|-----------|
| 1. Halogenderiváty, alifatická nukleofilní substituce | 6 |
| Příklady | 10 |
| Řešení příkladů | 15 |
| 2. Eliminační reakce | 23 |
| Příklady | 26 |
| Řešení příkladů | 31 |
| 3. Alkoholů, fenolů, etherů | 40 |
| Příklady | 41 |
| Řešení příkladů | 46 |
| 4. Sloučeniny síry a fosforu | 54 |
| Příklady | 57 |
| Řešení příkladů | 60 |
| 5. Dusíkaté sloučeniny | 64 |
| Příklady | 65 |
| Řešení příkladů | 71 |
| 6. Organokovové sloučeniny | 82 |
| Příklady | 84 |
| Řešení příkladů | 88 |
| 7. Chemie karbonylových sloučenin | 94 |
| Příklady | 96 |
| Řešení příkladů | 105 |

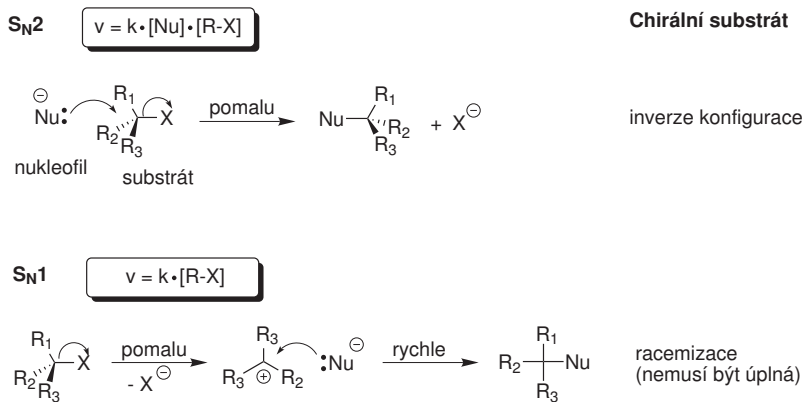
| | |
|--|------------|
| 8. Karboxylové kyseliny a jejich funkční deriváty | 128 |
| Příklady | 129 |
| Řešení příkladů | 137 |
| 8. Opakování | 152 |
| Příklady | 152 |
| Řešení příkladů | 155 |
| Homolytické disociační energie vazeb | 159 |
| Kyselost vybraných organických sloučenin | 160 |
| Použitá literatura | 162 |

*„Každá kniha je lineární skladbou, ve které plyne text jediným proudem. Na-
proti tomu je organická chemie soustavou souvislostí, které na sebe nenavazují
jen lineárně, nýbrž které se větví a protínají. Skoro každá jednotlivost je zakot-
vena současně v několika souvislostech. Je spíše uzlem různých souvislostí než
článkem jednoho řetězu vztahů.“*

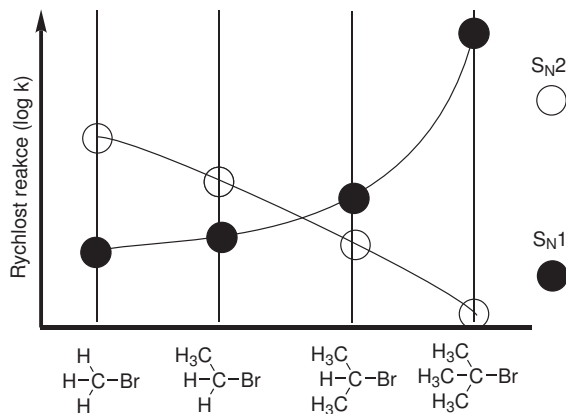
Otto Wichterle: Organická chemie,
Nakladatelství ČSAV, Praha, 1955.

1. Halogenderiváty, alifatická nukleofilní substituce

Mechanismy alifatické nukleofilní substituce S_N1 a S_N2 byly navrženy ve třicátých letech 20. století angličany E. D. Hughesem a C. Ingoldem.



Mechanismy S_N1 i S_N2 často probíhají současně, může být ale řádový rozdíl v rychlostech:

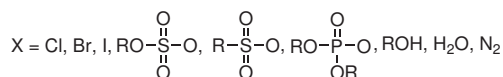


Převažující mechanismus nukleofilní substituce můžeme odhadnout ze struktury substrátu.

| Typ substrátu | | S _N 1 | S _N 2 |
|---------------|--|------------------|------------------|
| Methyl | CH ₃ -X | ne | velmi dobře |
| Prim. alkyl | RCH ₂ -X | ne | dobře |
| Sek. alkyl | R ₂ CH-X | ano | ano |
| Terc. alkyl | R ₃ C-X | velmi dobře | ne |
| Allyl | CH ₂ =CH-CH ₂ -X | ano | dobře |
| Benzyl | ArCH ₂ -X | ano | dobře |
| α-Karboxyl | RCOCH ₂ -X | ne | výborně |
| α-Alkoxy | ROCH ₂ -X | výborně | dobře |
| α-Amino | R ₂ NCH ₂ -X | výborně | dobře |

Odstupující skupina (nukleofug)

Jedná se zpravidla o konjugovanou bázi silné kyseliny:



Obvykle platí, že kvalita odstupující skupiny roste s rostoucí kyselostí její konjugované kyseliny. Například pro reaktivitu halogenidů jako odstupujících skupin platí následující pořadí:

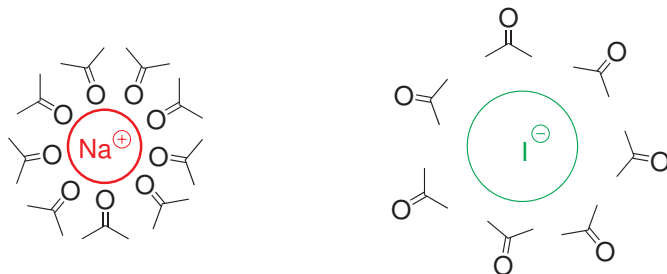


Vliv rozpouštědla na nukleofilní substituce

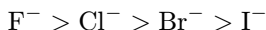
V kroku určujícím rychlost monomolekulární nukleofilní substituce vzniká pár iontů, tranzitní stav je polárnější než výchozí látky, rychlost reakce budou tedy zvyšovat (aktivační energii snižovat) polární protická rozpouštědla, jež mohou účinně solvatovat současně kation i anion (alkoholy, kyselina mravenčí). Naopak tranzitní stav reakce probíhající mechanismem S_N2 je méně polární než výchozí látky nebo produkty, proto jsou pro tyto reakce užívána méně polární rozpouštědla, stále však schopná rozpouštět soli, v nichž vystupuje nukleofil jako aniont. Zvláště vhodná jsou polární aprotická rozpouštědla, jejichž polární molekuly velice dobře solvují kationty solí, ale tvoří mnohem volnější solvatační vrstvu kolem nukleofilního aniontu, jenž předsavuje zábranu průběhu reakce. Příkladem oblíbených polárních aprotických rozpouštědel užívaných pro nukleofilní substituce jsou ketony (aceton, butanon), dimethylsulfoxid (DMSO), *N,N*-dimethylformamid (DMF), acetonitril (ethannitril), hexamethylfosforamid (HMPA).

V případě acetonu představuje záporněji nabitou část molekuly atom kyslíku, jenž není výrazně sterický stíněn a může proto dobře solvatovat anionty.

Naopak kladnější část dipólu molekuly je, podobně jako dalších vyjmenovaných rozpouštědel, stíněna alkylovými skupinami, solvatace aniontu není proto dobrá.



Vliv solvatace na nukleofilitu (a tím i rychlost S_N2) může demonstrovat řada halogenidových aniontů. V aprotických rozpouštědlech klesá nukleofilita halogenidových aniontů v tomto pořadí:



Pořadí je opačné v polárních protických rozpouštědlech, kde malý nabitý anion vytváří kolem sebe pevný solvatační obal, naopak vrstva rozpouštědla kolem objemného aniontu je relativně volná.

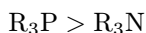
Reaktivita nukleofilu

Nukleofil může vystupovat také jako báze, neexistuje však obecná korelace mezi bazicitou (pozicí acidobazické rovnováhy vyjádřenou pomocí pK_a), a nukleofilitou (rychlostí nukleofilní substituce s definovaným substrátem). Korelace existuje jen v řadě nukleofilů, jež mají stejný nukleofilní atom. Následující tabulka umožňuje vzájemné srovnání bazicity a nukleofility různých částic. Nukleofilita je v tomto případě vyjádřena pomocí rychlosti reakce daného nukleofilu s jodmethanem v methanolu, kdy $k_0 = k_{CH_3OH}$.

| Nukleofil | k/k_0 | pK_a konjugované kyseliny |
|-------------|-------------------|-----------------------------|
| CH_3OH | 1,0 | -1,7 |
| F^- | $5,0 \times 10^2$ | 3,45 |
| CH_3COO^- | $2,0 \times 10^4$ | 4,8 |
| Cl^- | $2,5 \times 10^4$ | -5,7 |
| NH_3 | $3,2 \times 10^5$ | 9,25 |
| N_3^- | $6,3 \times 10^5$ | 4,74 |
| PhO^- | $6,3 \times 10^5$ | 9,89 |
| Br^- | $6,3 \times 10^5$ | -7,7 |
| CH_3O^- | $2,0 \times 10^6$ | 15,7 |

| Nukleofil | k/k_0 | pK_a konjugované kyseliny |
|-----------------------|-------------------|-----------------------------|
| Et_3N | $5,0 \times 10^6$ | 10,70 |
| CN^- | $5,0 \times 10^6$ | 9,3 |
| I^- | $2,5 \times 10^7$ | -10,7 |
| PhS^- | $7,9 \times 10^9$ | 6,5 |

Nukleofilita různých heteroatomů klesá v tomto pořadí:



Aplikace HSAB na nukleofilní substituce

HSAB – Převažující interakcí tvrdé kyseliny a tvrdé báze je elektrostatické přitahování, kovalentní vazba se uplatňuje málo, protože příslušné orbitály jsou si energeticky vzdálené. Ve vazbě mezi měkkou kyselinou a měkkou bází převažuje kovalentní vazba.

Při **S_N2** je směr ataku nukleofilu dán stabilizující interakcí elektronového páru nukleofilu s protivazebným σ^* orbitalem vazby C–X. Elektrofíl (substrát nukleofilní substituce) se chová spíše jako *měkká kyselina*, reakce je součinná, velkou roli zde hraje překryv orbitalů.



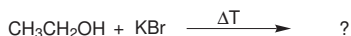
Při **S_N1** se elektrofíl chová spíše jako *tvrdá kyselina*, při reakci dochází k separaci nábojů a s nukleofilem reaguje částice nesoucí plný kladný náboj.

Následující tabulka zachycuje srovnání důležitých vlastností měkkých a tvrdých bází (nukleofilů):

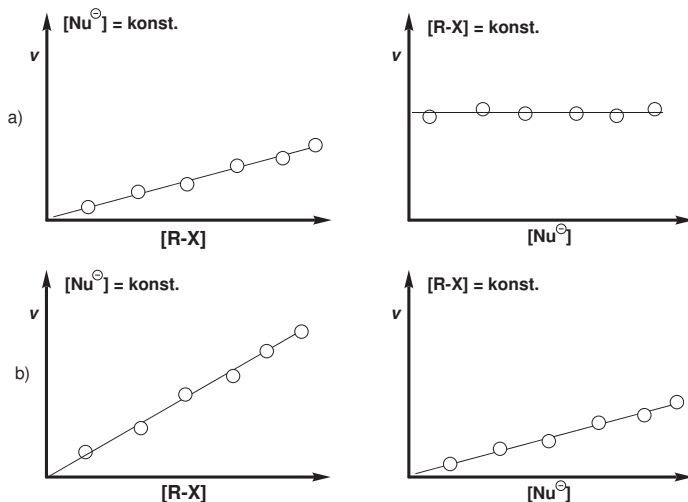
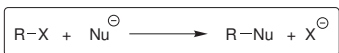
| | Tvrde báze (nukleofily) | Měkké báze (nukleofily) |
|------------------------|---|--|
| Velikost Náboj | Malé Nabité | Velké Bez náboje |
| Bazicita | Bazické (HX je slabou kyselinou) | Málo bazické (HX je silnou kyselinou) |
| Energie HOMO | HOMO o nízké energii (elektronegativní atom) | HOMO o vysoké energii (elektropozitivní prvky) |
| Preferovaný elektrofíl | Spíše atakují tvrdší elektrofily (např. atom uhlíku C=O) | Atakují přednostně nasycené atomy uhlíku (sp^3) |
| Příklad | R-O^\ominus NH_2^\ominus CH_3Li | R-S^\ominus I^\ominus R_3P |

Příklady:

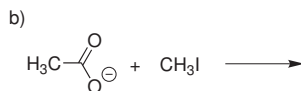
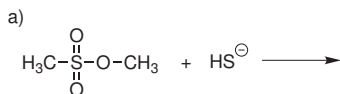
1. Bromethan lze připravit zahříváním ethanolu s kyselinou bromovodíkovou – dochází k nahrazení -OH skupiny za brom mechanismem S_N2 . Lze jej ale také připravit reakcí ethanolu s bromidem draselným? Vysvětlete!

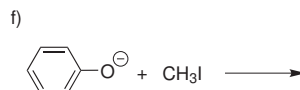
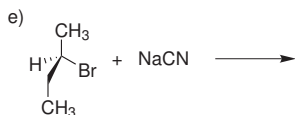
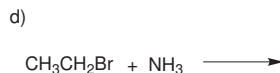
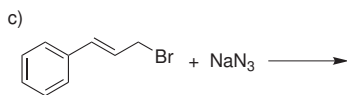


2. Následující grafy zachycují závislost rychlosti nukleofilní substituce na koncentraci substrátu a nukleofilu. Která závislost indikuje monomolekulární a která bimolekulární mechanismus reakce?

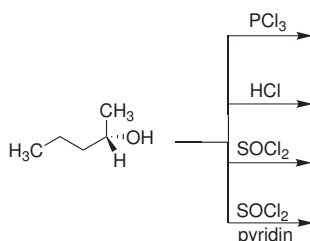


3. Doplňte produkty následujících reakcí!

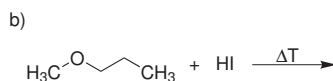
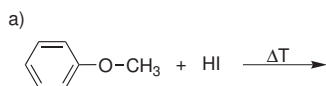




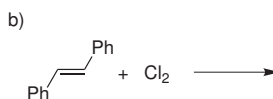
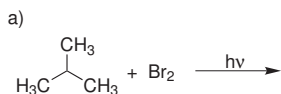
4. Halogenderiváty anorganických kyselin (POX_3 , PX_3 , PX_5 , SO_2Cl_2 , SOCl_2 , COCl_2) se často používají k přeměně alkoholů na halogenderiváty. Napište mechanismus první reakce a doplňte produkty ostatních reakcí včetně jejich stereochemie!

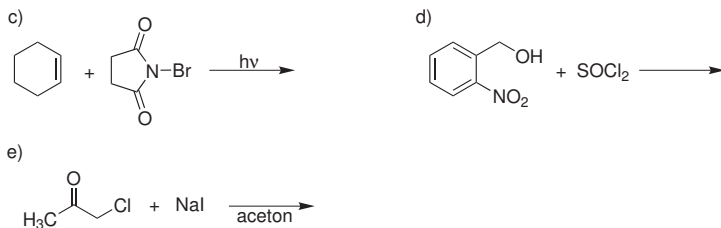


5. Co vznikne reakcí následujících etherů s HI?

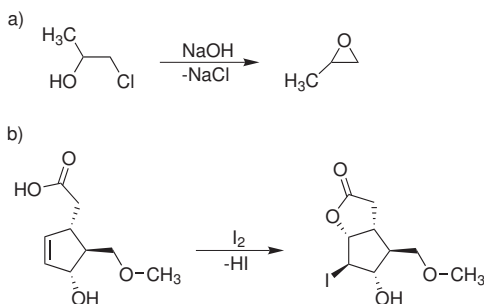


6. Proč jsou polární aprotická rozpouštědla vhodná jako prostředí pro $\text{S}_\text{N}2$? Jak se liší solvatace NaI v ethanolu a v acetonu? Proč polární protická rozpouštědla (alkoholy) urychlují $\text{S}_\text{N}1$?
7. Doplňte produkty reakcí, kterými lze připravit halogenderiváty!

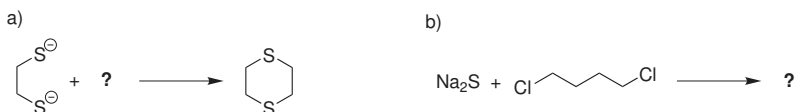




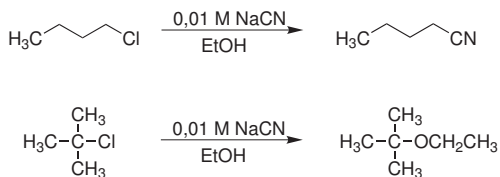
8. Navrhněte mechanismus následujících reakcí!



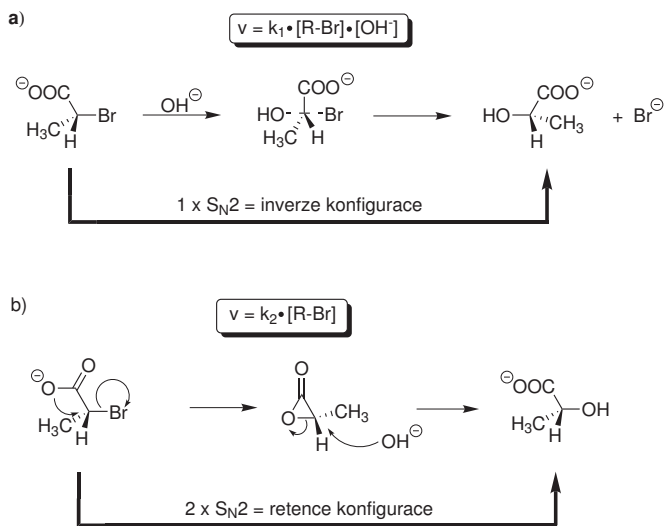
9. Doplňte rovnice!



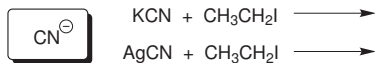
10. Reakce $\text{S}_{\text{N}}1$ vykazují obecně malou selektivitu vůči nukleofilům (pokud je v reakční směsi přítomno více nukleofilů, substrát s nimi reaguje téměř stejně rychle bez ohledu na to, zda jsou silnými nebo slabými nukleofily). Pokud reaguje 1-chlorbutan v 0,01M roztoku NaCN v ethanolu, vzniká výhradně pentannitril, kdežto za stejných podmínek z 2-chlor-2-methylpropanu vzniká ethyl(*tert*-butyl)ether. Vysvětlete!

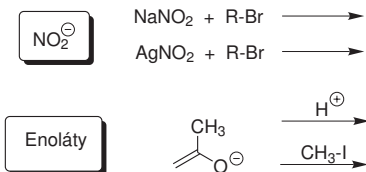


11. Pokud je v molekule substrátu přítomná nukleofilní skupina, může nukleofilní substituce probíhat za spoluúčasti této skupiny. Příkladem je hydrolyza opticky aktivní 2-brompropanové kyseliny v bazickém prostředí za vzniku enantiomerů kyseliny mléčné. V koncentrovaném roztoku hydroxidu reakce probíhá s inverzí konfigurace (převažuje mechanismus a), ve zředěném roztoku hydroxidu převažuje produkt se stejnou konfigurací jako výchozí látka (mechanismus b). Na schématu jsou rovněž uvedeny kinetické rovnice, kterými se řídí oba mechanismy. Druhý mechanismus zahrnuje dvě následné S_N2 reakce, proč ale celková rychlost nezávisí na koncentraci OH^- ? Vysvětlete závislost výsledku reakce na koncentraci OH^- !

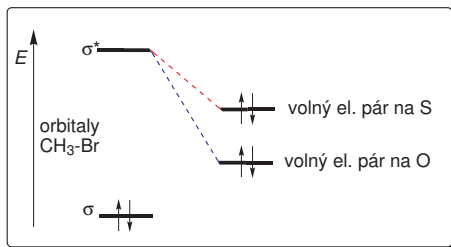
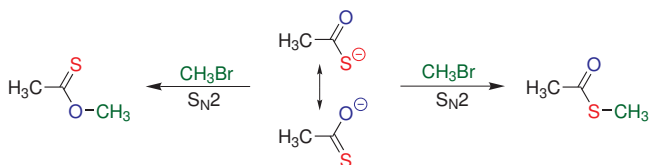


12. Reakce S_N2 mnoha alkyl bromidů a chloridů jsou katalyzovány přidáním jodidu sodného nebo draselného. Například hydrolyza brommethanu se podstatně urychlí v přítomnosti katalytického množství jodidu sodného. Vysvětlete!
13. Nakreslete hlavní produkty reakcí následujících ambidentních nukleofilů!



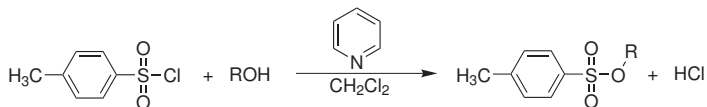


14. Odhadněte hlavní produkt alkylace (methylace) thioacetátu!



15. Dichlormethan je velmi oblíbené organické rozpouštědlo – je nemísitelný s vodou, výborně rozpouští celou řadu organických látek, je snadno odstranitelný ze směsi destilací (*b.v.* = 39,6 °C) a ve srovnání s chloroformem (trichlormethanem) a tetrachlormethanem je nejméně toxický.

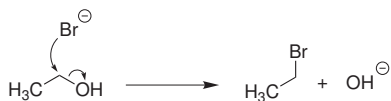
V celé řadě aplikací je dichlormethan užíván ve směsi s pyridinem, který zde slouží jako báze nebo nukleofil. Jako příklad může sloužit příprava esterů kyselin reakcí halogenidu kyseliny s alkoholem v přítomnosti báze.



Dlouho se předpokládalo, že za laboratorní teploty tyto látky spolu nereagují, až v roce 2010 bylo zjištěno, že dichlormethan s pyridinem za těchto podmínek reaguje znatelnou rychlostí, což vede ke vzniku nežádoucích vedlejších produktů. S jednou molekulou CH_2Cl_2 mohou reagovat až dvě molekuly pyridinu. Pokuste se popsat tuto reakci chemickou rovnicí!

Autorské řešení příkladů:

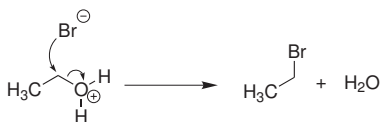
1. Nelze. V nepřítomnosti kyseliny by mechanismus nukleofilní substituce vyžadoval, aby odstupující skupinou byl hydroxidový anion, což je velice špatná odstupující skupina (pK_a konjugované kyseliny je 15,74).



Alkoholy jsou podobně jako voda schopny protonace atomu kyslíku, proto se v přítomnosti kyseliny bromovodíkové ustaví acidobazická rovnováha, která je podobně jako u vody posunuta ve prospěch oxonia a bromidového anionu:



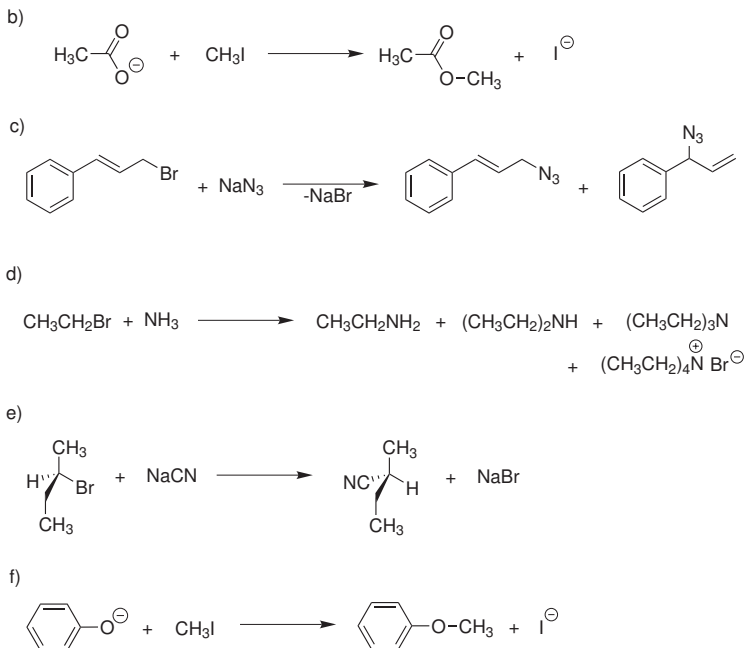
Pokud protonovanou formu alkoholu nukleofilně napadne bromidový anion, odstupující skupinou je voda, mnohem lepší odstupující skupina než OH^- (pK_a konjugované kyseliny je $-1,74$).



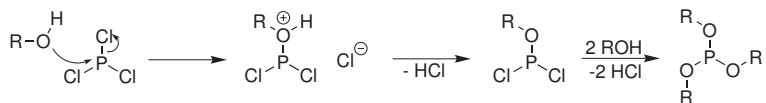
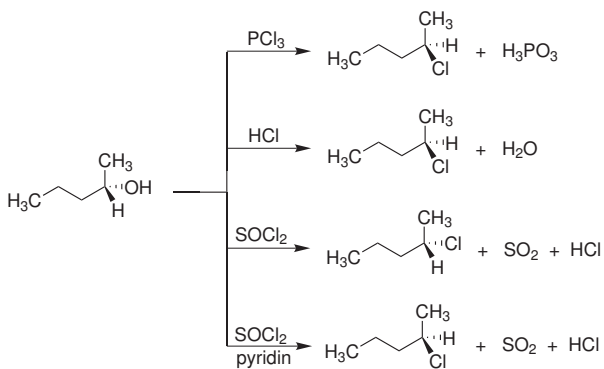
2. a) Příklad S_N1 reakce, rychlost reakce závisí pouze na koncentraci substrátu. b) Příklad S_N2 reakce, rychlost reakce závisí lineárně na koncentraci nukleofilu i substrátu.

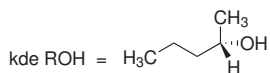
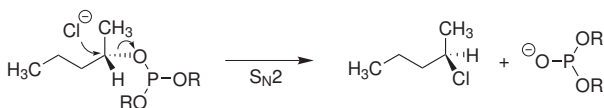
3. Řešení:



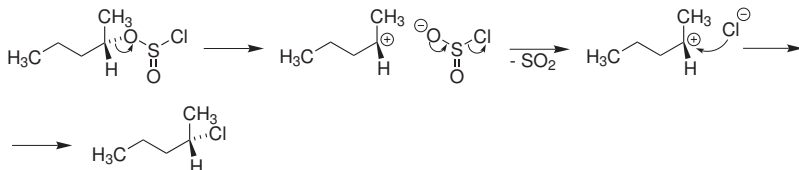


4. Řešení:



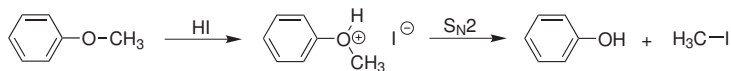


Při reakci SOCl_2 s alkoholem vzniká v prvním kroku ester kyseliny chlorosiřičité, jeho další přeměna závisí na podmínkách. Pokud je v reakční směsi zvýšená koncentrace Cl^- , například v důsledku reakce vznikajícího HCl s pyridinem, produkt vzniká z velké části klasickou $\text{S}_{\text{N}}2$ reakcí s inverzí konfigurace. V případě nízké koncentrace Cl^- , vzniká většina produktu intramolekulární reakcí, při které se zachovává konfigurace. Předpokládaný mechanismus reakce:

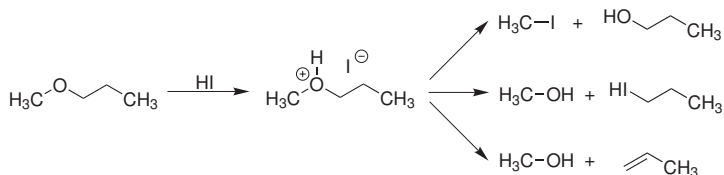


5. Prvním krokem v rozkladu etherů jodovodíkem je protonace atomu kyslíku. V následujícím kroku dochází k vytěsnění alkoholu jako odstupující skupiny jodidovým aniontem.

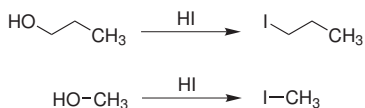
- (a) Protože je u fenyl(methyl)etheru vyloučena za daných podmínek nukleofilní aromatická substituce, může reakcí vzniknout pouze fenol a jodmethan:



- (b) V případě methyl(propyl)etheru je možná $\text{S}_{\text{N}}2$ na obou atomech uhlíku poutaných k atomu kyslíku, proto může vzniknout směs produktů. Za daných reakčních podmínek by rovněž ve směsi mohlo docházet k eliminaci za vzniku propenu a methanolu:

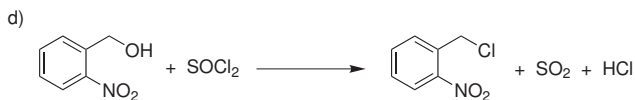
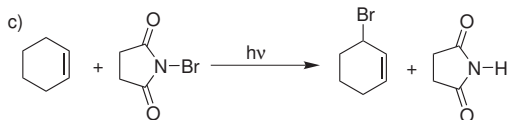
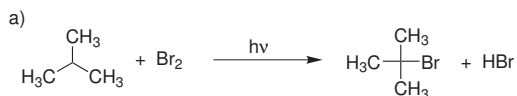


V přítomnosti přebytku HI ve směsi mohou vzniklé alkoholy dále reagovat:



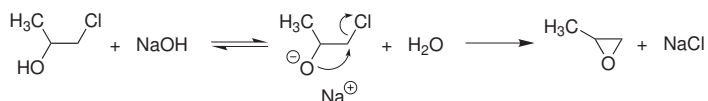
6. Vliv rozpouštědel na $\text{S}_{\text{N}}2$ reakci byl již popsán na straně 7. Pro průběh reakce $\text{S}_{\text{N}}1$ jsou vhodnější polární protická rozpouštědla, např. alkoholy, než polární aprotická rozpouštědla. Při reakci probíhající mechanismem $\text{S}_{\text{N}}1$ vzniká v kroku určujícím celkovou rychlost pár iontů, polární protické rozpouštědlo, které je schopno účinně solvatovat jak kation tak anion, bude proto snižovat aktivační energii reakce více, než polární aprotické rozpouštědlo schopné dobře solvatovat především kation.

7. Řešení:

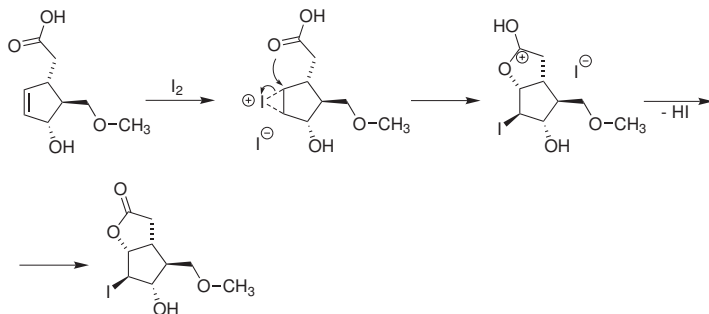


8. Řešení:

- (a) Jedná se o intramolekulární nukleofilní substituci. Deprotonace skupiny $-OH$ výrazně zvýší nukleofilitu atomu kyslíku, po ustavení acidobazické rovnováhy dále reaguje pouze alkoholát:

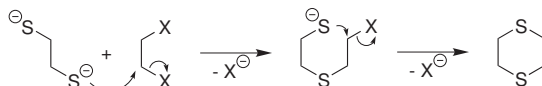


- (b) Jod není schopen adice na dvojnou vazbu, interakcí alkenu s I_2 však může vznikat jodoniový kation, který dále nereaguje s I^- , může však reagovat s jinými nukleofily. Tímto nukleofilem může být jiná sloučenina přítomná v reakční směsi, např. voda (viz adice HIO na alkeny), případně nukleofilní skupina přítomná v molekule, například $-OH$ nebo $-\text{COOH}$. Stereospecifita reakce je stejná jako v případě adice HIO na dvojnou vazbu. Nukleofil v obou případech napadá atom uhlíku původní dvojně vazby ze strany, která není obsazena I^+ . Intramolekulární reakce je obvykle rychlejší než intermolekulární reakce.

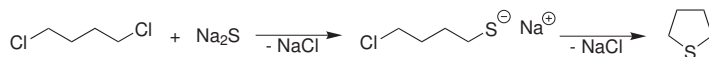


9. Řešení:

- (a) Produkt připravíme nejlépe dvojnásobnou nukleofilní substitucí, kde naznačená výchozí látka obsahující thiolátové skupiny bude jako nukleofil reagovat s fragmentem obsahujícím dva atomy uhlíku, který nese dvě odstupující skupiny, které jsou zde obecně označeny jako X.



(b) S největší pravděpodobností dojde k cyklizační reakci:

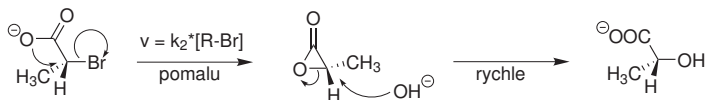


10. Ve směsi jsou přítomny dva nukleofily, které se výrazně liší reaktivitou a koncentrací. Z tabulky na straně 8 zjistíme, že za stejných podmínek reaguje v $\text{S}_{\text{N}}2$ kyanidový aniont o šest řádů rychleji než alifatické alkoholy. V našem případě je také v roztoku přibližně o čtyři řády vyšší koncentrace ethanolu oproti kyanidovému aniontu.

1-Chlorbutan je typickým substrátem pro $\text{S}_{\text{N}}2$, rychlost reakce závisí jak na kvalitě nukleofilu, tak na jeho koncentraci. Oba v reakční směsi přítomné nukleofily mohou reagovat v 1-chlorbutanem, reakce s CN^- bude probíhat výrazně rychleji než reakce s ethanolem, proto naprostou většinu produktu bude tvořit pentannitril.

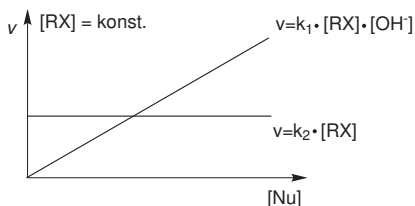
2-Chlor-2-methylpropan je typický substrát pro $\text{S}_{\text{N}}1$, jejíž rychlost nezávisí na koncentraci nukleofilu nebo na jeho reaktivitě. S ohledem na koncentraci nukleofilů zjistíme, že *tert*-butylový kation bude s větší pravděpodobností reagovat s ethanolem, tudíž hlavním produktem substituční reakce bude ethyl(*tert*-butyl)ether.

11. Oba možné mechanismy reakce zahrnují nukleofilní substituce, ve kterých je odstupující skupina vytěšňována nukleofilem, jak je to typické pro bimolekulární nukleofilní substituci, přesto se druhý mechanismus řídí kinetikou prvního řádu. Nejpomalejším krokem v tomto mechanismu je intramolekulární nukleofilní substituce bromidového anionu karboxylátem, protože se jedná o intramolekulární reakci, musí celková rychlost záviset pouze na koncentraci 2-brompropanoátu. Následná reakce zahrnuje reakci s OH^- , ale reakce probíhá výrazně rychleji, proto nemá koncentrace OH^- vliv na celkovou reakční rychlost.

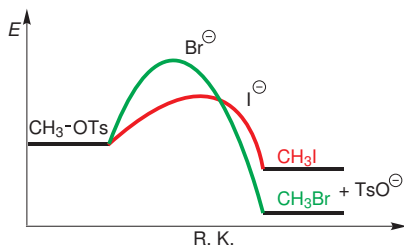


Rychlost bimolekulární reakce je přímo úměrná koncentraci nukleofilu, v čemž se liší od monomolekulární reakce, která probíhá rychlostí nezávislou na koncentraci nukleofilu. Při nízkých koncentracích nukleofilu dochází tedy k potlačení příspěvku bimolekulární reakce k tvorbě produktu a většina produktu vzniká monomolekulárním mechanismem, naopak při vyšších koncentracích nukleofilu se poměr rychlostí může obrátit

a bimolekulární mechanismus tak převládne. Závislost může osvětlit také následující obrázek:



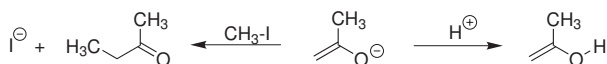
12. Vysvětlení spočívá ve faktu, že jodidový anion je velmi dobrý nukleofil a současně je také velmi dobrou odstupující skupinou. Porozumět této skutečnosti může pomoci následující obrázek, který zachycuje energetický profil nukleofilní substituce methyl-tosylátu (methyl-4-methylbensulfonátu) bromidovým a jodidovým aniontem.



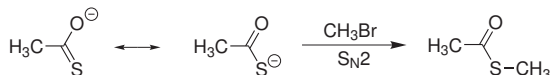
Vidíme, že aktivační energie nukleofilní substituce jodidivým anionem je menší než v případě reakce s bromidovým aniontem, což znamená, že jodidový anion bude reagovat se stejným substrátem rychleji než bromidový anion, je tedy lepším nukleofilem. Pokud uvažíme zpětnou reakci, nukleofilní vytěsnění bromidového nebo jodidového anionu stejným nukleofilem, v tomto případě tosylátovým anionem, reakce bude opět probíhat rychleji pro jodid jako odstupující skupinu. Kombinace obou faktorů dává vzniknout katalytickým účinkům jodidového anionu v S_N2 nukleofilní substituci.

13. Stříbrný kation je schopen komplexace s halogenem přítomným v halogenderivátech, čímž dochází ke zvětšení elektronového zředění na atomu

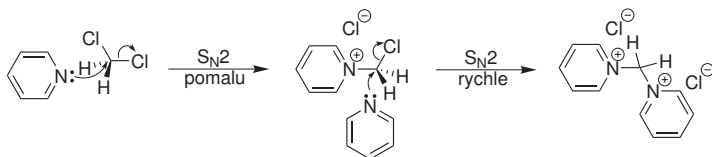
uhlíku v sousedství halogenu. Tím se elektrofil stává tvrdším. Řešení zachycuje hlavní produkty reakcí:



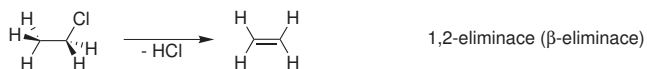
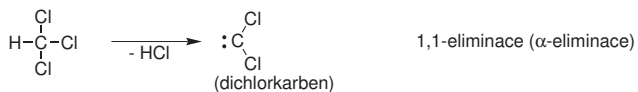
14. Brommethan je typickým substrátem pro $\text{S}_{\text{N}}2$ nukleofilní substituci, přednostně bude reagovat s atomem síry, jehož nevazebné elektronové páry jsou energeticky blíže protivazebnému orbitalu vazby C–Br.



15. Nežádoucí reakcí je v tomto případě dvojnásobná nukleofilní substituce chloridových aniontů v molekule CH_2Cl_2 pyridinem. Rychlost první $\text{S}_{\text{N}}2$ reakce je výrazně nižší než reakce druhé. Vznikající sůl se ve vyšších koncentracích z roztoku vylučuje ve formě krystalů.

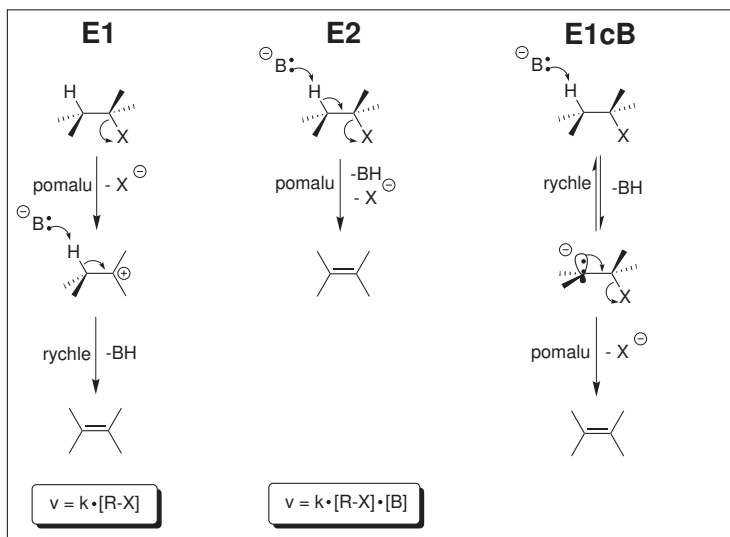


2. Eliminační reakce

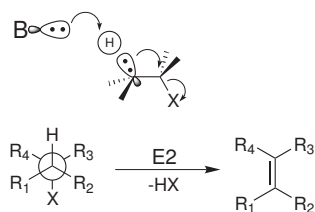


1,2-Eliminace HX

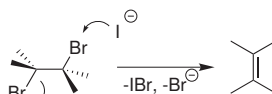
Dva krajní mechanismy (E1 a E1cB), mechanismus E2 jejich „průměrem“.



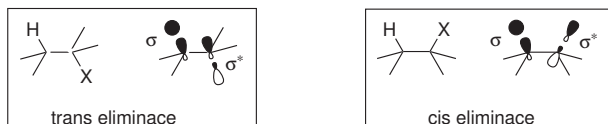
E2: anti (trans) eliminace



Také E2 debromace



Stereospecifita E2 eliminace HX: Energeticky nejvýhodnější je **antiperiplanární** (*trans*, *anti*) uspořádání H a odstupující skupiny X, kdy dochází k maximálnímu překryvu vazebného σ orbitalu vazby C–H, která je deprotonována, s protivazebným σ^* orbitalem vazby C–X. Druhou nejvýhodnější konformací, která se v E2 uplatní jen v případě, že substrát nemůže dosáhnout antiperiplanárního uspořádání, je **synperiplanární** konformace.



Báze je často také nukleofilem, neexistuje ale obecná korelace mezi nukleofilitou (rychlostí reakce v nukleofilní substituci) a bazicitou (pozice acidobazické rovnováhy daná pK_a). **Odstupující skupina** je zpravidla konjugovaná báze silné kyseliny, podobně jako u nukleofilní substituce. OH^- nikdy není odstupující skupinou v E2.

Eliminace vs. nukleofilní substituce

Nukleofil často může vystupovat jako báze, proto mohou být S_N doprovázeny eliminačními reakcemi. Eliminační reakce ale mají zpravidla vyšší aktivační bariéru, lze je proto potlačit snížením reakční teploty.

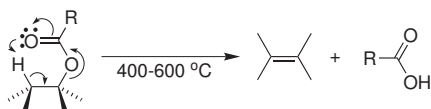
Regiospecifita eliminací (Hofmannovo a Zajcevovo pravidlo)

Zajcev: vzniká alken s největším počtem substituentů na násobné vazbě, vzniká termodynamicky nejstabilnější alken. *Termodynamický produkt.*

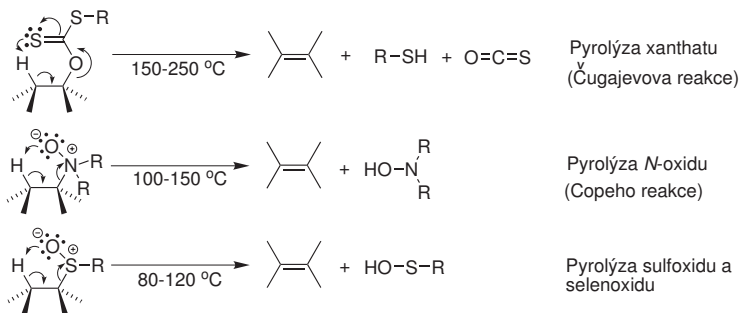
Hofmann: Alken vzniká odštěpením H^+ ze stericky nejméně stíněného atomu uhlíku. Vazba CH je stericky stíněná, což je spojeno s vyšší aktivační energií pro přístup objemných bazí. Typické pro objemné báze a objemné odstupující skupiny. *Kinetický produkt.*

Intramolekulární cis eliminace

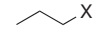
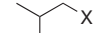
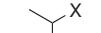

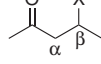
Tepelný rozklad některých typů látek vede ke vzniku alkenů a eliminaci H^+ a odstupující skupiny. Reakce probíhají intramolekulárním mechanismem přes cyklický transitní stav. Eliminace proto probíhá s *cis* (*syn*) stereochemií.



Pyrolyza estera



Nukleofilní substituce a 1,2-eliminace

| Substrát | Špatný nukleofil (ROH, H ₂ O) | Slabě baz. nukleofil (I ⁻ , RS ⁻) | Baz. malý nukleofil (RO ⁻) | Objemný baz. nukleofil (DBU, DBN, <i>t</i> -BuO ⁻) |
|---|--|--|--|--|
| H ₃ C-X Methyl | Bez reakce | S _N 2 | S _N 2 | S _N 2 |
|  X Primární | Bez reakce | S _N 2 | S _N 2 | E2 |
|  X Primární větvený | Bez reakce | S _N 2 | E2 | E2 |
|  X Sekundární | S _N 1, E1 (pomalou) | S _N 2 | E2 | E2 |
|  X Terciární | E1 nebo S _N 1 | E1, S _N 1 | E2 | E2 |
|  β-Akceptorní skupina | E1cB | E1cB | E1cB | E1cB |



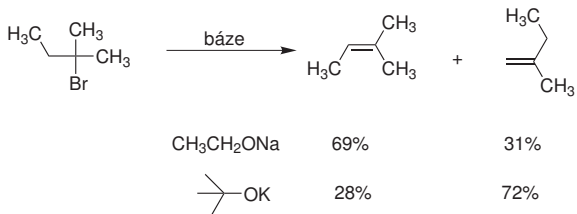
DBN - 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en



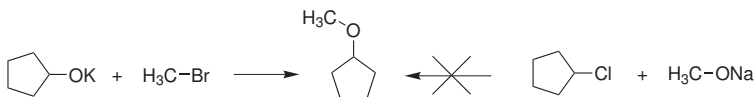
DBU - 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

Příklady:

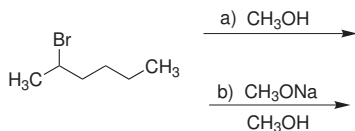
1. Vysvětlete závislost distribuce produktů eliminace na použité bázi!



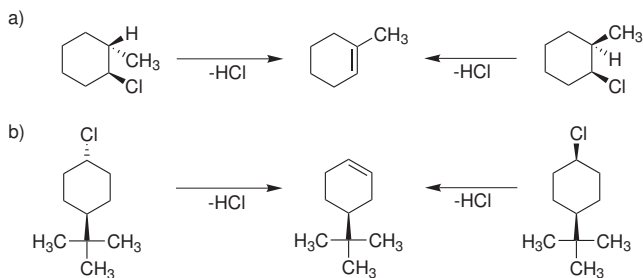
2. Cyklopentyl(methyl)ether lze připravit methylací cyklopentyloxidu draselného. Příprava vycházející z methanolátu sodného a chlorcyklopentanu však poskytuje jen 24 % požadovaného etheru. Vysvětlete!



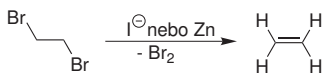
3. Odhadněte, jakým mechanismem ($\text{S}_{\text{N}}1$ nebo $\text{S}_{\text{N}}2$, $\text{E}1$ nebo $\text{E}2$) bude reagovat 2-bromhexan za uvedených podmínek. Doplňte hlavní produkty reakcí!



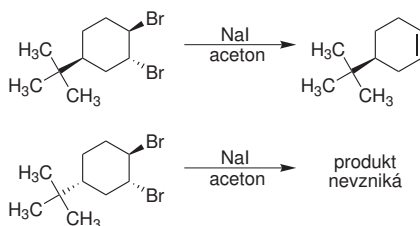
4. Určete, který z dvojice substituovaných cyklohexanů bude snadněji eliminovat HCl ?



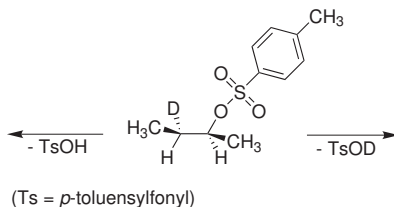
5. Jodid sodný nebo zinek reagují s vicinálními dibromidy (1,2-dibromidy) za vzniku alkenů mechanismem E2 eliminace molekuly bromu.



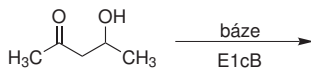
- (a) Nakreslete produkt debromace (2*S*,3*S*)-2,3-dibrombutanu!
 (b) Vysvětlete rozdíl v reaktivitě následujících derivátů:



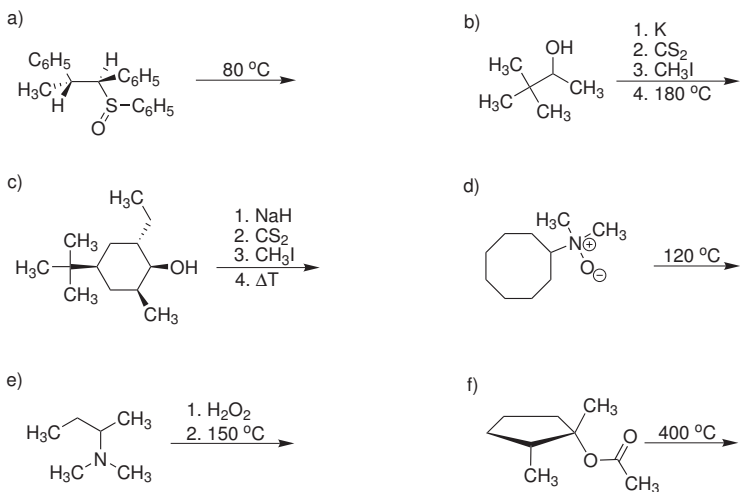
6. Nakreslete produkty E2 eliminace TsOH a TsOD z následujícího esteru *p*-toluensulfonové kyseliny!



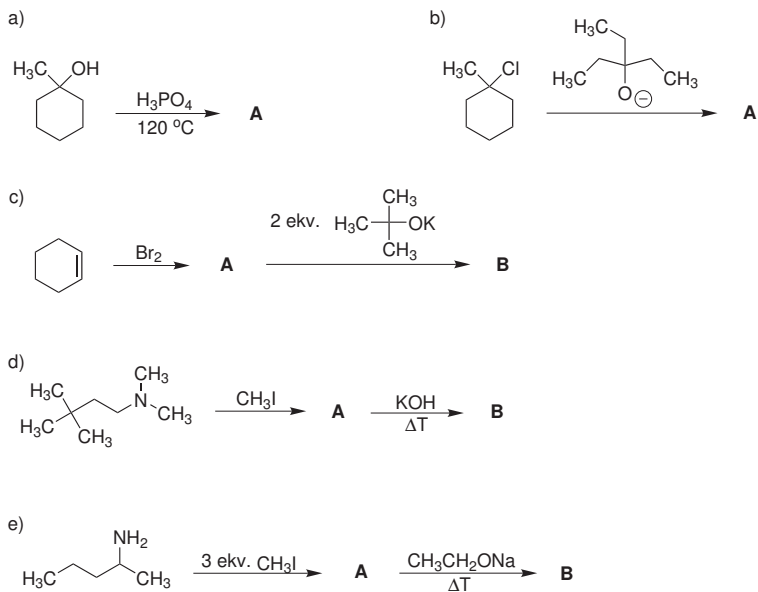
7. Nakreslete produkt eliminace *p*-brombenzonsulfonové kyseliny z (2*S*,3*R*)-3-(4-methoxyfenyl)butan-2-yl-4-brombenzonsulfonátu, která probíhá mechanismem E2!
 8. Mechanismus E1cB je typický pro substráty, které obsahují elektronakceptorní skupinu(y) na deprotonovaném atomu uhlíku. Doplňte produkt následující reakce!

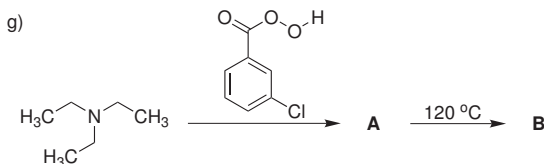
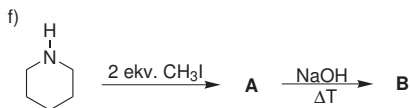


9. Doplňte hlavní produkty následujících reakcí!

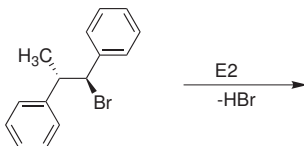


10. Nakreslete hlavní produkty následujících reakcí!

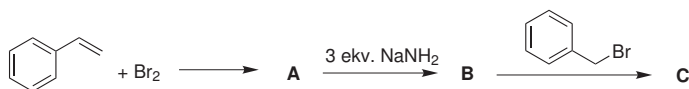




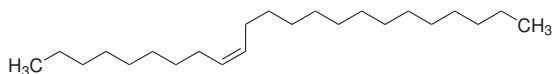
11. Když *tert*-butylchlorid (2-chlor-2-methylpropan) podléhá hydrolyze ve vodném roztoku NaOH, rychlost vzniku alkoholu se výrazně nemění s rostoucí koncentrací OH^- . Zvyšování koncentrace NaOH ale vede ke zvýšení rychlosti mizení výchozího chloridu. Vysvětlete!
12. Nakreslete produkt eliminace HBr z následující molekuly!



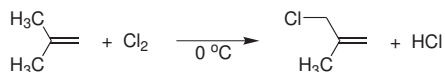
13. Bromethan a 1-brom-2-methylpropan (isobutylbromid) jsou primární halogenidy, s nukleofily oba reagují mechanismm $\text{S}_{\text{N}}2$, ale bromethan reaguje desetkrát rychleji než isobutylbromid. Když obě sloučeniny reagují s ethanolátem sodným, isobutylbromid dává větší podíl eliminace na úkor substituce. U bromethanu je tomu opačně. Vysvětlete!
14. Doplňte látky do reakčního schématu!



15. Navrhněte přípravu následujícího hmyzího feromonu z acetylenů!



16. Reakce 2-methylpropenu s chlorem při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, která navíc probíhá v temnu a za vyloučení přítomnosti peroxidů, nevede k adici chloru na dvojnou vazbu, ale poskytuje jako hlavní produkty 3-chlor-2-methylpropen a chlorovodík. Na průběh reakce nemá žádný vliv přítomnost kyslíku.



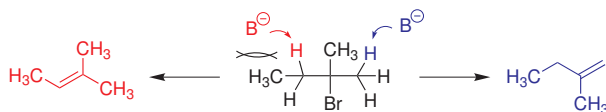
Pro objasnění mechanismu reakce byl připraven 2-methylpropen, v němž byla CH_2 skupina obohacena radioaktivním isotopem ^{14}C , a byl podroben reakci za identických podmínek. Produkt reakce byl následně ozonizován za vzniku chloracetonu a formaldehydu. Měřením bylo následně zjištěno, že z 97 % přešel radioaktivní isotope do chloracetonu.

Na základě znalosti mechanismů radikálové halogenace alkenů, iontové adice halogenů na dvojnou vazbu a eliminačních reakcí se pokuste zodpovědět následující otázky:

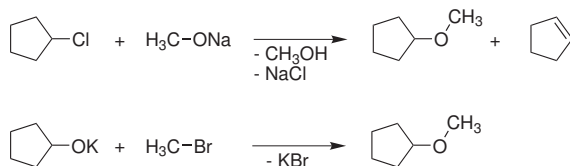
- Probíhá reakce radikálovým nebo iontovým mechanismem?
- Napište strukturu produktu reakce značeného 2-methylpropenu včetně pozice tohoto isotopu!
- Navrhněte mechanismus reakce, který vysvětlí vznik produktu včetně lokalizace radioaktivního isotopu uhlíku!

Autorské řešení příkladů:

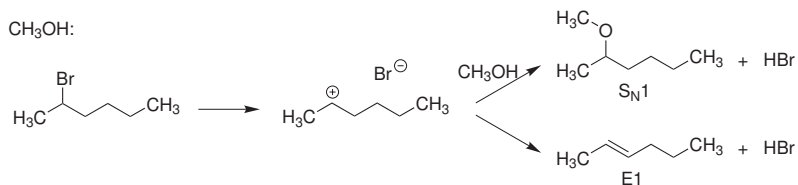
- Ethanolát sodný jako stericky méně náročná báze poskytuje přednostně 2-methylbut-2-en, což je termodynamicky stabilnější produkt, reakce probíhá podle Zajcevova pravidla. Naopak objemné báze, jako například *t*-BuOK, odštěpují přednostně stericky méně bráněné atomy vodíku, což vede ke vzniku alkenu s menším počtem substituentů na atomech dvojně vazby, v tomto případě 2-methylbut-1-enu.



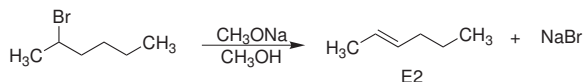
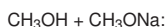
- Nukleofilní substituce je obvyklý způsob, kterým se připravují ethery. Eliminační reakce doprovázejí nukleofilní substituce, v závislosti na podmínkách jedna nebo druhá reakce může převládnout. Obě naznačené cesty poskytnou požadovaný produkt, ale reakci chlorcyklopentanu s methanolátem sodným komplikuje eliminační reakce, což vysvětluje nízký výtěžek požadovaného produktu. Brommethan neobsahuje atomy vodíku v β -pozici, proto nedochází k eliminaci HBr a probíhá jen nukleofilní substituce.



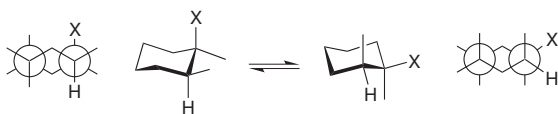
- Pomůckou může být tabulka na straně 25. 2-Bromhexan může reagovat současně monomolekulárním i bimolekulárním mechanismem – odstoupením bromidového anionu vzniká relativně stabilní sekundární karbokation, současně také v molekule není velká sterická zábrana, která by bránila průběhu bimolekulární reakce. V přítomnosti slabě bazické a slabě nukleofilní látky, jakou je samotný methanol, bude produkt substituce i eliminace vznikat monomolekulárním mechanismem, potož rychlost konkurenčního bimolekulárního mechanismu bude snížena nízkou bazicitou a nukleofilitou alkoholu.



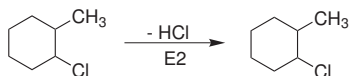
V přítomnosti alkoholátu, který je velice silnou zásadou a dobrým nukleofilem, začne převažovat bimolekulární mechanismus a naprostá většina produktu vznikne tímto mechanismem. Můžeme očekávat, že reakce s methanolátem sodným povede spíše k eliminaci a produkt substituce bude minoritním produktem.



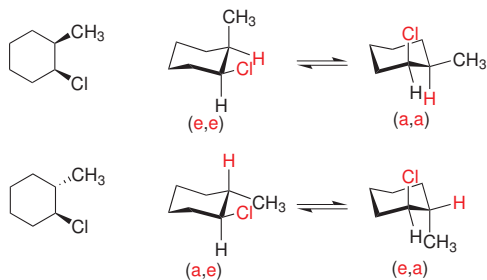
4. K vyřešení obou příkladů je potřeba znát, jaké prostorové uspořádání derivátů cyklohexanu je výhodné pro E2 reakci. Naprostá většina molekul cyklohexanu existuje ve formě dvou židličkových konformeru, které mezi sebou za laboratorní teploty snadno a rychle přecházejí. Při jejich přechodu dochází k záměně axiálních a ekvatoriálních pozic. Eliminací reakce vyžaduje antiperiplanární uspořádání atomu vodíku a odstupující skupiny, což v případě cyklohexanu nastane pouze tehdy, když se budou nacházet současně ve dvou axiálních pozicích. Pokud látka nemůže tuto konformaci zaujmout, bude eliminační reakce mechanismem E2 výrazně zpomalená.



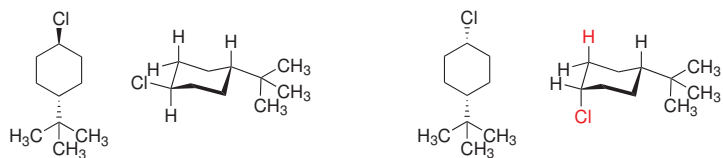
- (a) Výchozí látka může eliminací poskytnout dva produkty, my však budeme diskutovat pouze eliminaci spojenou s odštěpením H⁺ z atomu nesoucího methylovou skupinu, která poskytne produkt podle Zajcevova pravidla.



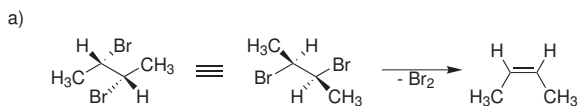
Ze dvou výchozích látek se pouze *cis*-1-chlor-2-methylcyklohexan může vyskytnout ve formě konformeru, ve kterém atomy vodíku a chloru budou současně v axiálních pozicích, proto bude v eliminační reakci reagovat rychleji.

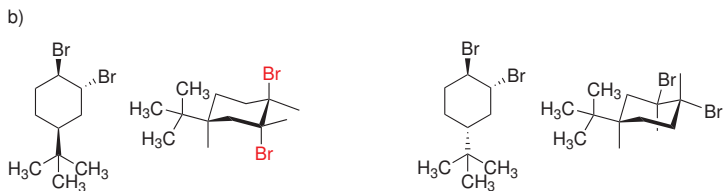


- (b) Výchozí látka obsahuje *tert*-butylovou skupinu, která funguje jako konformační zámek, což znamená, že molekula bude téměř výhradně existovat ve formě židličky, ve které zaujme *tert*-butylová skupina ekvatoriální pozici bez ohledu na orientaci ostatních skupin přítomných na cyklohexanovém kruhu. Proto pouze v *cis*-1-*tert*-butyl-4-chlorcyklohexanu nalezneme atom vodíku a chloru ve dvou axiálních pozicích, druhý stereoisomer výchozí látky nese atom chloru v ekvatoriální pozici, bude proto eliminovat HCl bimolekulárním mechanismem mnohem pomaleji.

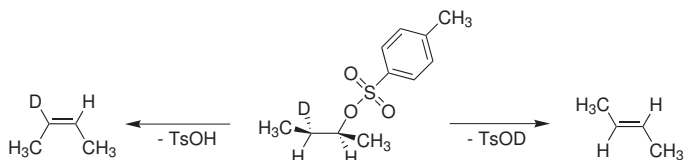


5. Při této eliminaci Br_2 musí také atomy bromu zaujmout antiperiplanární uspořádání. Řešení příkladu b) je analogické příkladu číslo 4, jen s tím rozdílem, že místo HCl dochází k eliminaci Br_2 .

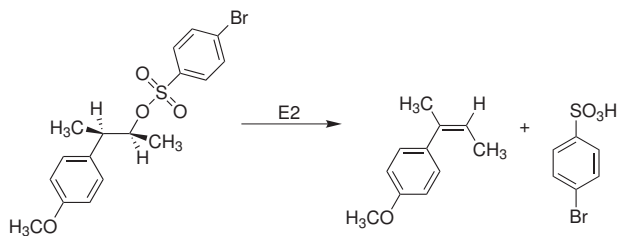




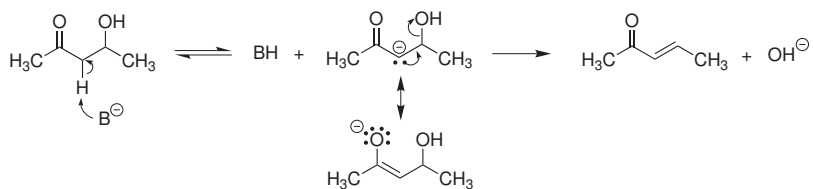
6. Řešení:



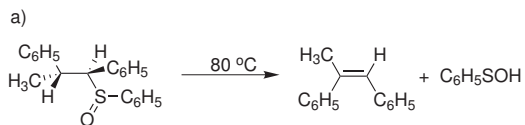
7. Řešení:

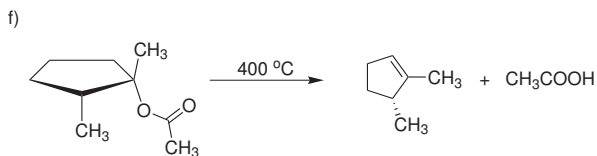
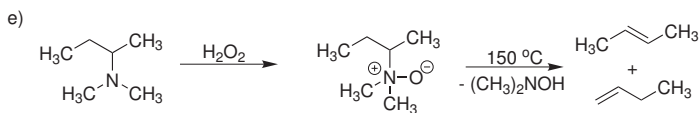
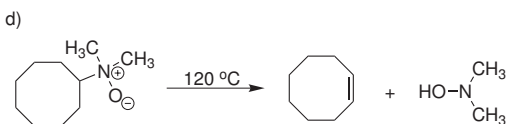
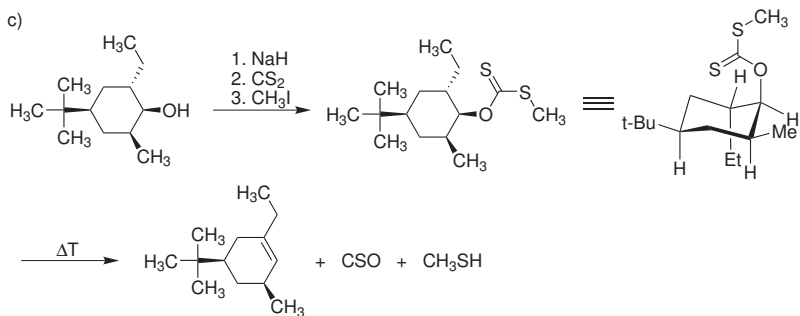
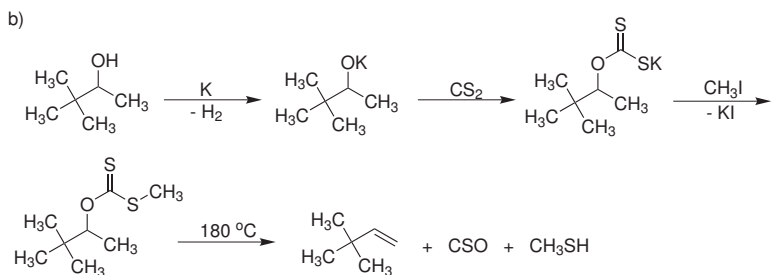


8. Eliminace probíhající mechanismem E1cB je jediným příkladem, kdy jako odstupující skupina může vystupovat hydroxidový anion.

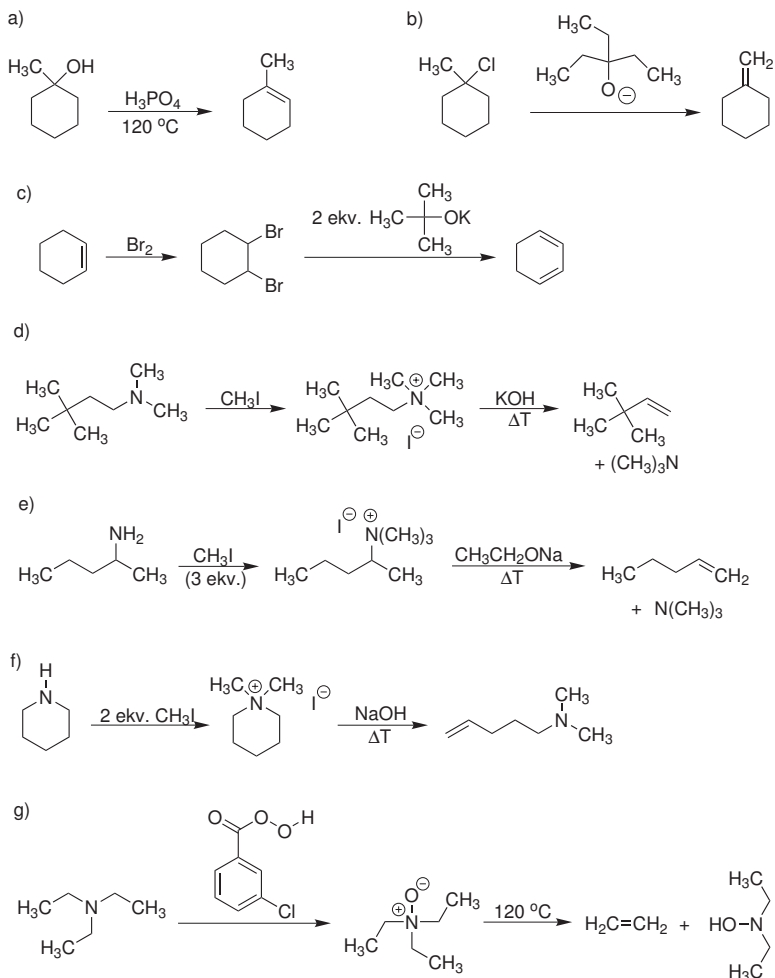


9. Řešení:

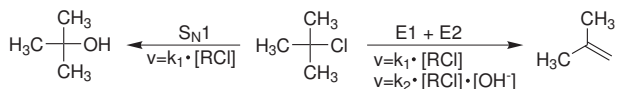




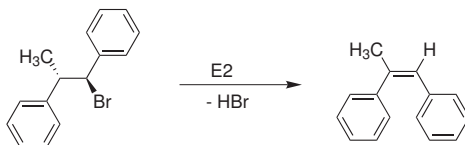
10. Řešení:



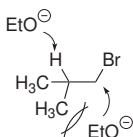
11. Produktem hydrolyzy 2-chlor-2-methylpropanu není pouze v zadání zmiňovaný alkohol, spolu se substitucí může probíhat eliminace HCl. Z tabulky na straně 25 vyplývá, že terciární substrát může reagovat pouze ve smyslu mechanismu S_N1 , kdežto eliminace může probíhat monomolekulárním i bimolekulárním mechanismem, v závislosti na koncentraci a síle báze. Proto množství produktu substituce neroste s rostoucí koncentrací zásady, kdežto výchozí látky začíná rychleji ubývat díky přibývajícimu podílu E2.



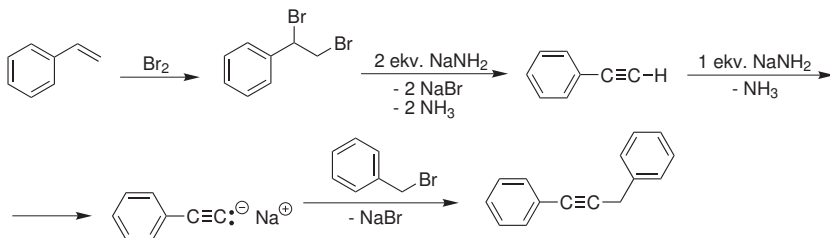
12. Řešení:



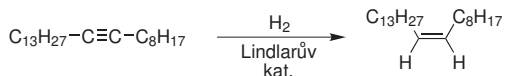
13. Příčinou nižší reaktivity isobutylbomidu v $\text{S}_\text{N}2$ je větší sterická zábrana příchodu nukleofilu k atomu uhlíku vazby $\text{C}-\text{Br}$ v isobutylbromidu. Odštěpování protonu během eliminace není natolik citlivé na sterické faktory jako reakce $\text{S}_\text{N}2$, proto za daných podmínek převládá u isobutylbromidu eliminační reakce. Lze předpokládat, že vhodnou změnou podmínek, například zvýšením teploty, by také u bromethanu došlo ke zvýšení podílu eliminace.



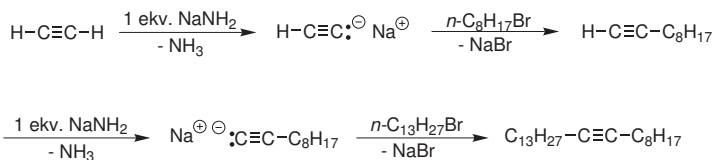
14. Řešení:



15. Pro přípravu *Z*-alkenů je velice vhodná parciální hydrogenace alkynů s využitím Lindlarova katalyzátoru.

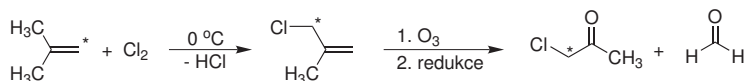


Vhodně substituovaný alkyln lze připravit z acetylenu (ethynu) postupnými deprotonacemi a reakcemi s vhodnými alkyhalogenidy:

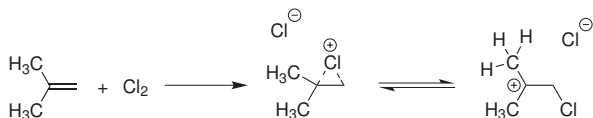


16. Řešení:

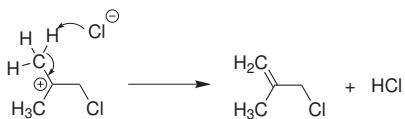
- (a) Reakce probíhá iontovým mechanismem, ukazuje na to nulový vliv kyslíku, který je lapačem radikálů, na průběh a výsledek reakce. Podobně distribuce isotopu ^{14}C v produktu ukazuje na iontový mechanismus (viz níže).
- (b) Pozice isotopu uhlíku ^{14}C je označena hvězdičkou.



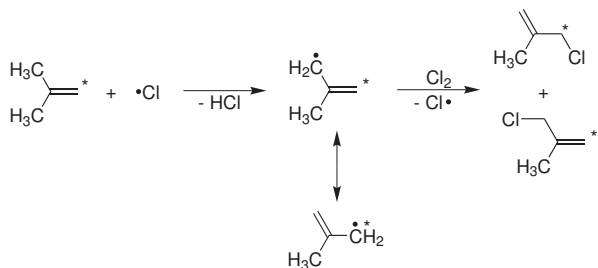
- (c) Prvním krokem adice chloru na dvojnou vazbu je vznik chloroniového kationtu, který však může přemkovat na karbokation v případě, že alespoň jeden z atomů uhlíku dvojně vazby nese větší počet elektrondonorních skupin.



Z atomů uhlíku vázaných bezprostředně poutaných ke kladně nabitému atomu uhlíku může dojít k odtržení H^+ , podobně jako v mechanismu eliminace E1. Bází je v tomto případě chloridový aniont. Tento mechanismus také znamená, že atom uhlíku CH_2 skupiny bude vždy totožný s atomem skupiny CH_2Cl produktu, což je v souladu se zjištěným osudem radioaktivního isotopu uhlíku během reakce.



Pokud by probíhala radikálovým mechanismem, vznikl by konjugovaný radikál, který by reakcí s chlorem poskytl produkt, v němž by byl isotope ^{14}C rozdělen rovnoměrně mezi CH_2Cl skupinu a CH_2 skupinu.



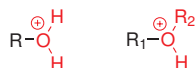
3. Alkoholy, fenoly, ethery

Kyselost alkoholů a fenolů:

| | | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| $\text{H}^{\ominus}\text{O}^{\ominus}\text{H}$ | $\text{R}-\text{O}-\text{H}$ | $\text{Ar}-\text{O}-\text{H}$ | $\text{R}-\text{S}-\text{H}$ | $\text{Ar}-\text{S}-\text{H}$ |
| $\text{p}K_{\text{a}} 15,74$ | $\text{p}K_{\text{a}} 16-18$ | $\text{p}K_{\text{a}} \sim 10$ | $\text{p}K_{\text{a}} \sim 10$ | $\text{p}K_{\text{a}} \sim 6$ |

Reaktivita alkoholů

- **Protonací kyslíku** vzniká dobře odstupující skupina, může proběhnout *eliminace*, *nukleofilní substituce* (platí i pro interakci s Lewisovou kyselinou).



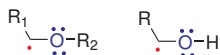
- Převedením alkoholu na **ester silné kyseliny** dochází k přeměně -OH skupiny na dobře odstupující skupinu, může proběhnout *eliminace*, *nukleofilní substituce*.



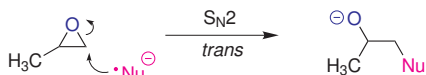
- Deprotonací vzniká alkoholát (alkoxid – *silná báze a nukleofil*), fenolát nebo thiolát (velmi *dobré nukleofily*).



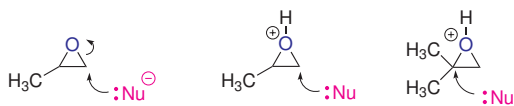
- Relativně *stabilní radikály* (ale také *kationy*) v α -pozici vůči -OH nebo -OR skupině (místo oxidace kyslíkem, halogenace ...).



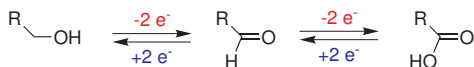
- Napětí kruhu u *epoxidů* vede ke snadnému *otevírání cyklu* i bez potřeby aktivace kyslíku kyselinou ($\text{R}-\text{O}^-$ je odstupující skupinou!). Místo ataku Nu se liší za kyselou aktivace a bez ní.



V případě, že dochází k otevírání epoxidu nukleofilem bez kyselé aktivace atomu kyslíku, napadá nukleofil přednostně *méně substituovaný atom uhlíku* epoxidu. Nukleofil napadá méně substituovaný atom uhlíku i za kyselé katalýzy, když nemůže ani na jednom atomu uhlíku vzniknout stabilní karbokation. Pokud odstoupením protonovaného atomu kyslíku může vzniknout na jednom atomu uhlíku stabilní kation, bude tento atom přednostně napadán nukleofilem, reakce bude ale probíhat jako $\text{S}_{\text{N}}2$.

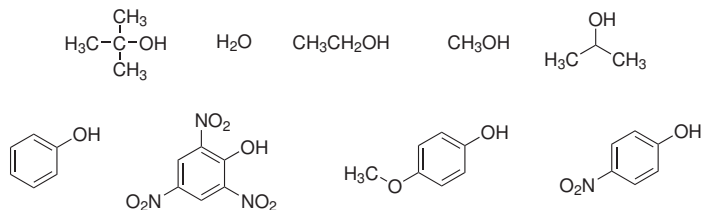


- Primární a sekundární alkoholy lze *oxidovat*:

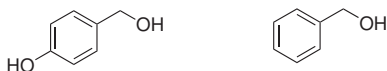


Příklady:

1. Seřadte následující alkoholy podle jejich kyselosti!



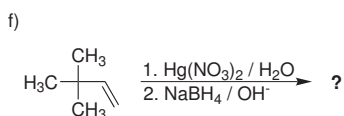
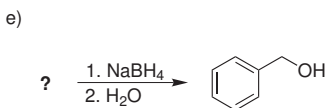
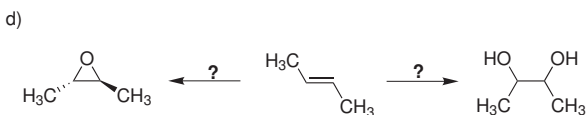
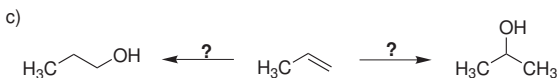
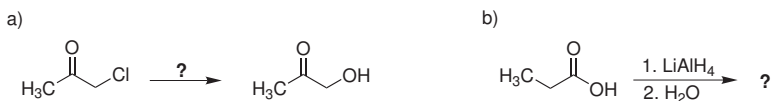
2. Jak byste *jednoduše* oddělili ze směsi následující benzylalkoholy?



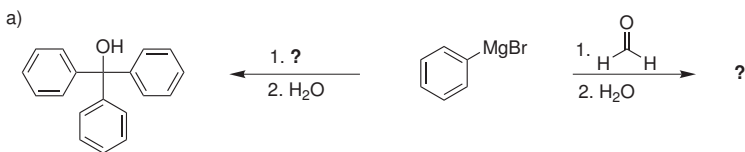
3. Navrhněte jednoduchý chemický test, kterým byste odlišili následující dvojice látek:

- (a) Dialkylether a alkan.
- (b) Dialkylether a alken.
- (c) Dialkylether a primární alkohol.

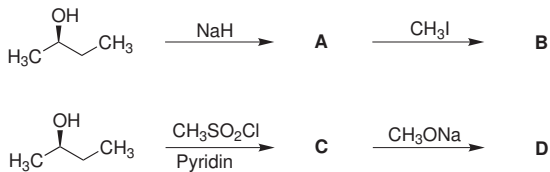
4. Doplňte reakce, kterými lze připravit alkoholy!



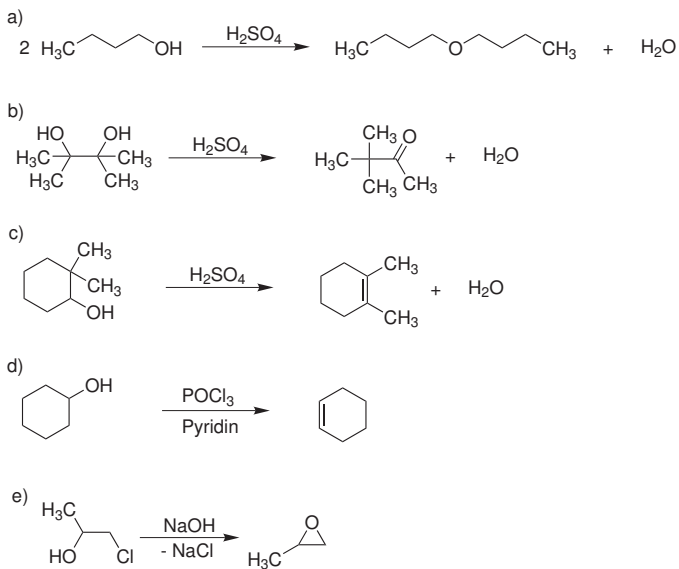
5. Pro přípravu alkoholů se často používají organokovová činidla, doplňte reakce!



6. Doplňte reakční schémata! Látky **B** a **D** jsou isomery, jaký je mezi nimi vztah?



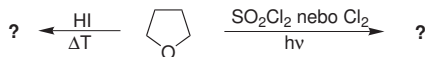
7. Napište *podrobné* mechanismy následujících reakcí!



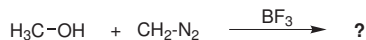
8. Doplňte produkty reakcí!



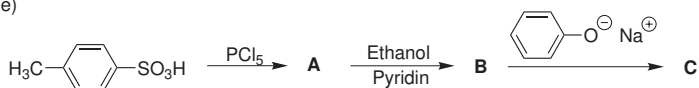
c)



d)

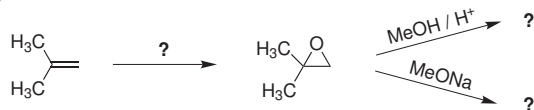


e)

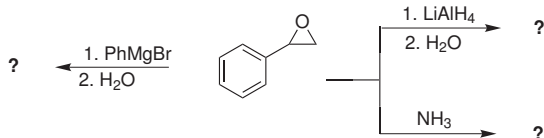


9. Doplňte produkty reakcí epoxidů:

a)

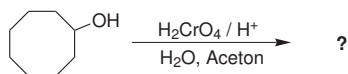


b)

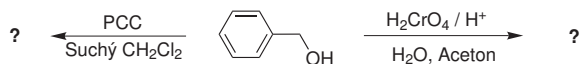


10. Doplňte produkty oxidace alkoholů!

a)

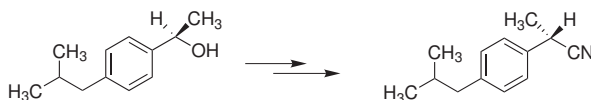


b)

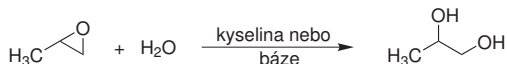


11. Grignardova činidla reagují s oxiranem i s oxetanem (tříčlenným a čtyřčlenným cyklickým etherem), za vzniku primárního alkoholu. Který z cyklických etherů bude reaktivnější?

12. Jak byste provedli následující syntetickou transformaci, která se užívá při syntéze biologicky aktivního (*S*)-ibuprofenu?



13. Zahříváním fenyl(methyl)etheru (anisolu) s LiI v *N,N*-dimethylformamidu (DMF) vzniká jodmethan a fenolát lithný. Navrhněte mechanismus této reakce!
14. Propylenoxid (1,2-epoxypropan) může být hydrolyzován na propylen glykol (propan-1,2-diol) za katalýzy zásadami i kyselinami. Pokud provedeme hydrolyzu jednoho enantiomeru propylen glykolu, získáme opět jeden enantiomer produktu, zajímavé však je, že produkt vzniklý kyselé katalyzovanou reakcí otáčí rovinu polarizovaného světla v opačném směru než produkt zásadické hydrolyzy. Pokuste se toto pozorování vysvětlit!

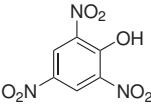
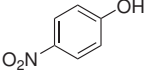

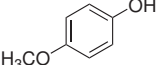


15. Nakreslete hlavní produkty reakce oxiranu s následujícími látkami:

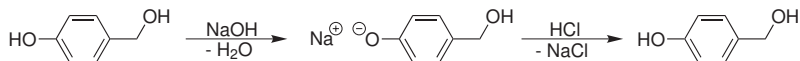
- Ethanol se zředěnou kyselinou sírovou
- 1,2-Ethandiol za katalýzy zředěnou kyselinou sírovou
- Produkt reakce (b) za kyselých katalýz
- Bezvodý bromovodík
- HCN
- Kyselina mravenčí
- Fenylmagnesiumbromid
- Fenol za katalýzy OH^-
- Fenol za katalýzy zředěnou kyselinou sírovou
- Acetylid sodný (reakce je následována okyselením reakční směsi)
- Diethylamin

Autorské řešení příkladů:

1. Řešení:

| | | | | | |
|------------------------|---|---|---|--|--|
| | CH_3OH | H_2O | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ | $\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ |
| $\text{p}K_{\text{a}}$ | 15,5 | 15,74 | 16,0 | 17,1 | 19,2 |
| |  |  |  |  | |
| $\text{p}K_{\text{a}}$ | 0,4 | 7,1 | 9,95 | 10,2 | |

2. Látky se od sebe liší přítomností fenolické -OH skupiny. K rozdělení těchto dvou látek lze využít velký rozdíl v kyselosti fenolické a alifatické -OH skupiny. Fenol je asi o pět řádů silnější kyselina než voda, naopak alifatické alkoholy jsou většinou méně kyselé než voda. Proto ve vodném roztoku bude v rovnováze převažovat fenolát, naopak alkoholát bude zastoupen minimálně. Pokud bychom tedy extrahovali vodným roztokem NaOH roztok obsahující směs obou látek v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou, pouze 4-hydroxybenzylalkohol přejde do vodné fáze, kdežto neionizovaný benzylalkohol zůstane v organickém roztoku. Okyselením vodného roztoku fenolátu silnou kyselinou získáme opět neutrální látku.



3. Řešení:

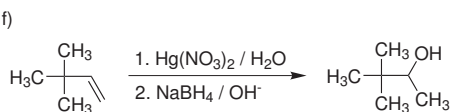
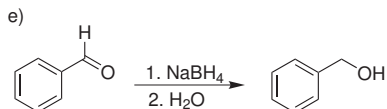
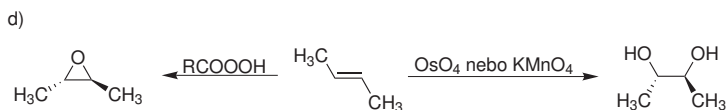
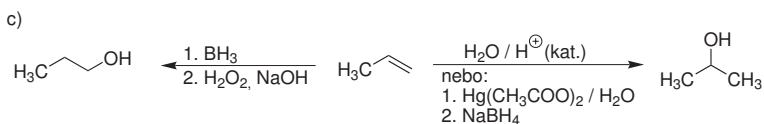
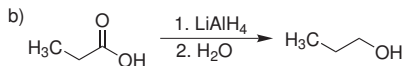
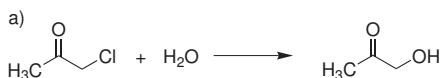
- (a) Dialkylethery jsou ve vodě často špatně rozpustné, obsahují však v molekule atom kyslíku, který může být podobně jako ve vodě protonován silnou kyselinou za vzniku oxonia. Alkan můžeme proto od dialkyletheru odlišit pomocí vodného roztoku silné kyseliny – dialkylether se v roztoku rozpustí, alkan se nerozpustí a vytvoří samostatnou vrstvu.



- (b) Koncentrovanou kyselinu v tomto případě nelze použít, protože může docházet k adici na dvojnou vazbu. Využit lze například roztok bromu za podmínek vylučujících radikálovou bromaci. Adice bromu na dvojnou vazbu vyvolá odbarvení roztoku, kdežto dialkylether nereaguje.
- (c) Alkoholická -OH skupina obsahuje kyselý vodík, kdežto v nesubstituovaném dialkyletheru podobně kyselý vodík nenajdeme. K rozlišení látek můžeme proto použít například reakci s alkalickým kovem. Alkohol reaguje s kovem za vývoje plynného vodíku, dialkylether nebude reagovat.

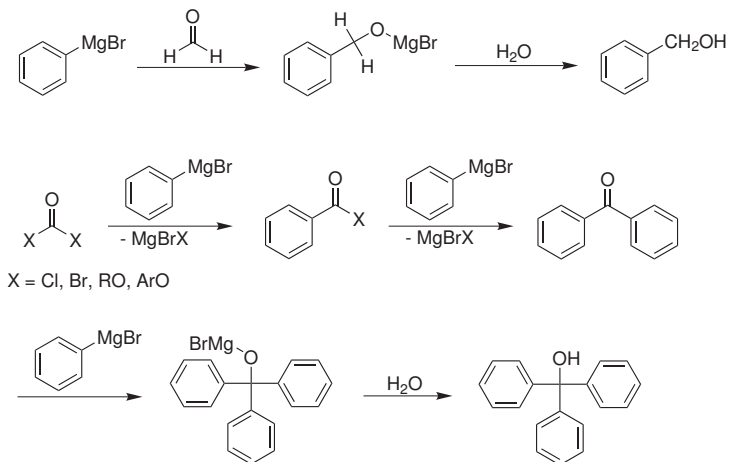


4. Řešení:

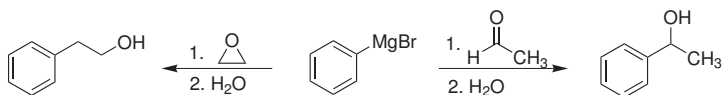


5. Řešení:

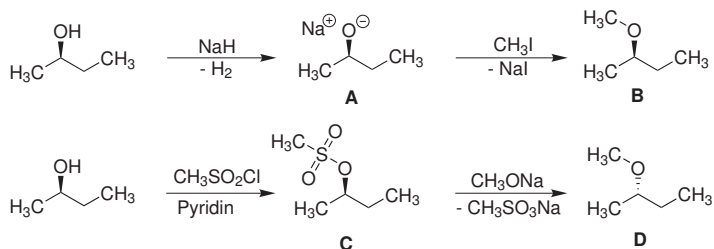
- (a) Trifenylmethanol vznikne adicí fenylmagnesiumbromidu na benzenofenon (difenylketon), který však také může vzniknout reakcí stejného činidla PhMgBr s vhodným derivátem kyseliny benzoové, který rovněž vzniká z vhodného derivátu kyseliny uhličitě za stejných podmínek.



- (b) Komplikací reakce PhMgBr s acetaldehydem může být deprotonace aldehydu za vzniku enolátu.

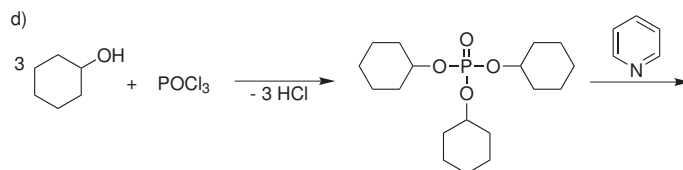
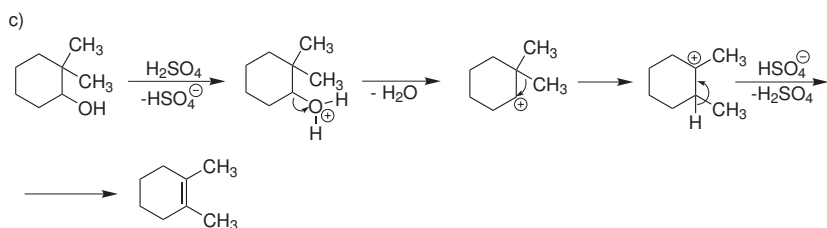
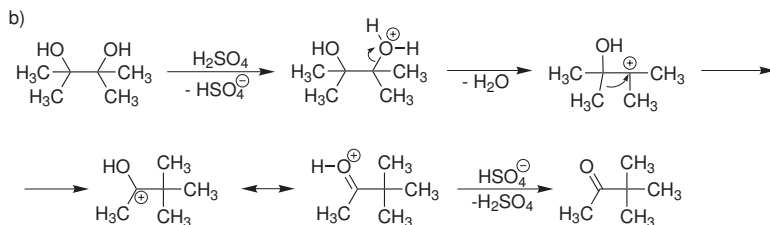
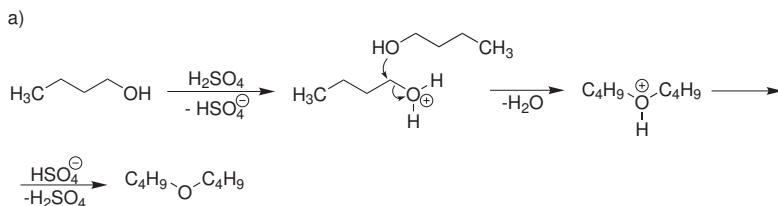


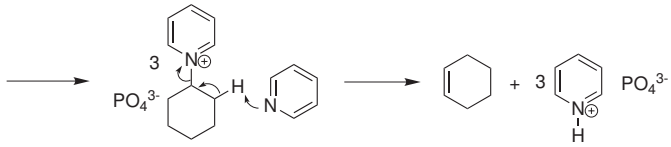
6. Látky **B** a **D** jsou ve vzájemném vztahu enantiomerů.



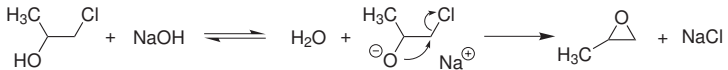
Přeměnu esteru **C** na produkt **D** doprovází také eliminace jako konkurenční reakce.

7. Reakce d) může pobíhat více možnými mechanismy, zde je zachecen pouze jeden. Může například docházet přímo k eliminaci fosforečnanu z tricyklohexyl-fosfátu nebo tento ester může nejdříve poskytnout reakci s chloridovými aniony přítomnými ve směsi chlorcyklohexan, který dále eliminuje HCl za vzniku cyklohexenu.



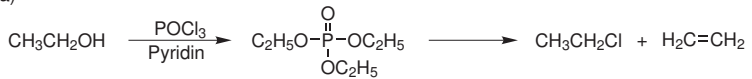


e)

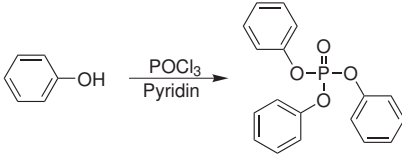


8. Látkou **B** v příkladě e) může být také chlorethan, přičemž produktem **C** zůstane ethyl(fenyl)ether:

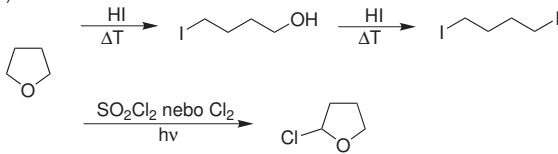
a)



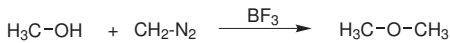
b)



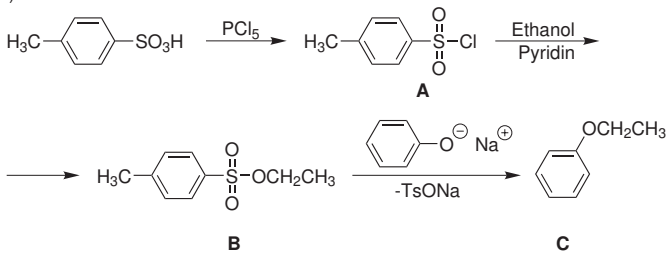
c)



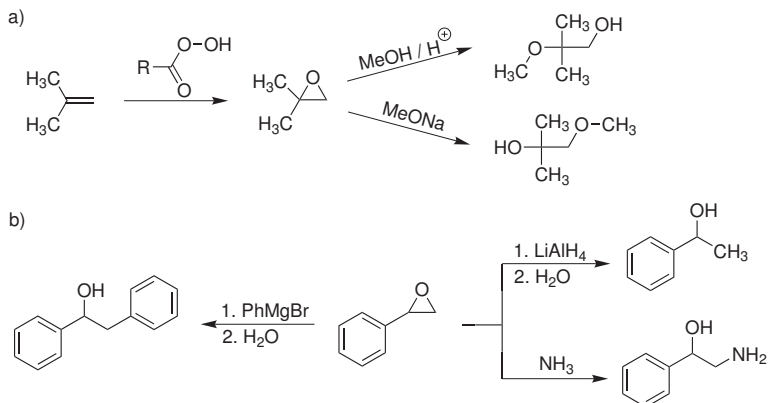
d)



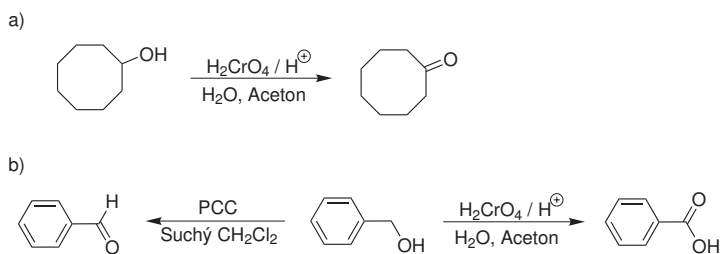
e)



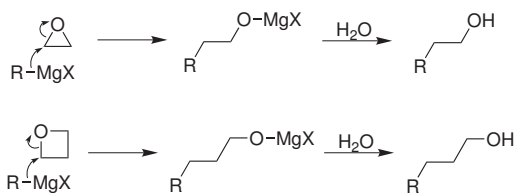
9. Nukleofilní otevírání epoxidů poskytuje v naprosté většině případů oba možné regioisomery, následující schéma zachycuje pouze převažující produkty reakcí.



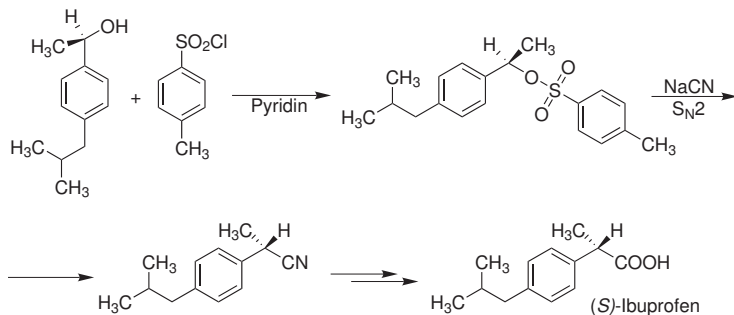
10. Řešení:



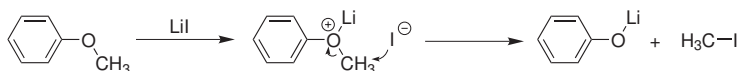
11. Nukleofilnímu otevírání zmiňovaných heterocyklů výrazně napomáhá vnitřní pnutí cyklu, které se s jeho zánikem uvolňuje. Reaktivnější bude oxiran, protože tříčlenný cyklus vykazuje větší pnutí než cyklus čtyřčlenný.



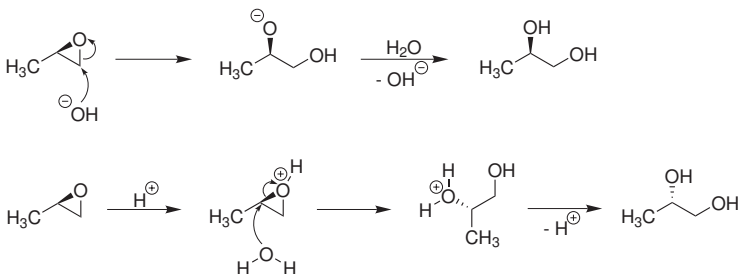
12. Reakce vyžaduje substituci -OH skupiny kyanidovým anionem, při reakci dochází k inverzi konfigurace, proto by reakce měla probíhat mechanismem S_N2 . Nemůžeme provést přímou náhradu -OH skupiny nukleofilem, musíme ji proto nejdříve převést na dobře odstupující skupinu tak, aby došlo k zachování konfigurace na stereogenním atomu uhlíku. Vhodnou reakcí je převedení alkoholu na ester silné kyseliny:



13. Lithný kation je Lewisovou kyselinou, je schopen se koordinovat s kyslíkem etheru a podobně jako proton napomáhá kyslíku odstupovat v S_N2 .

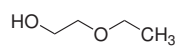


14. Otevírání epoxidů nukleofilem obvykle probíhá mechanismem S_N2 . Během bazicky katalyzované hydrolýzy hydroxidový anion přednostně napadá atom uhlíky číslo 1 a konfigurace na atomu uhlíky číslo 2 se nemění. Protože atom uhlíky číslo 1 není stereogenním centrem molekuly, bude mít produkt hydrolýzy stejné absolutní konfiguraci na stereogenním centru jako výchozí látka. V kyselém prostředí voda jako nukleofil atakuje atom uhlíky číslo 2, což vede k inverzi konfigurace na stereogenním centru.

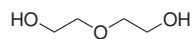


15. Řešení:

a)



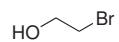
b)



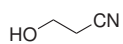
c)



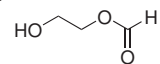
d)



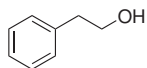
e)



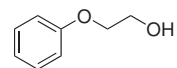
f)



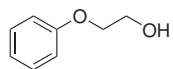
g)



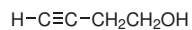
h)



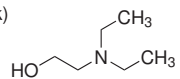
i)



j)



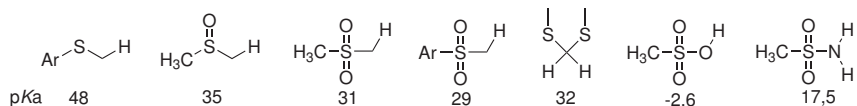
k)



4. Sloučeniny síry a fosforu

Reaktivita thiolů

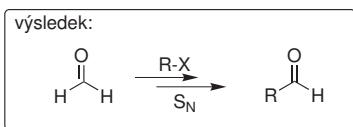
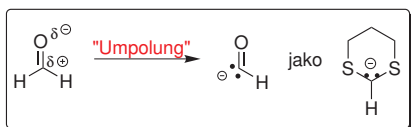
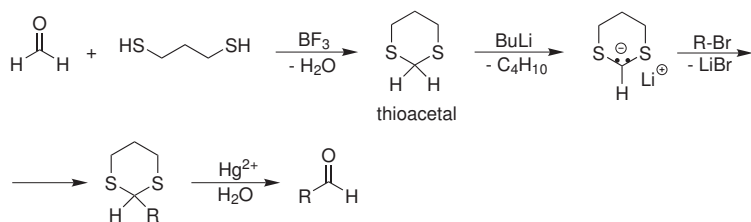
Síra má schopnost stabilizovat záporný náboj na sousedním atomu, což se projeví v kyselosti atomu vodíku na sousedícím atomu uhlíku:



Thioly (merkaptany) jsou *kyselější* než alkoholy, jsou také *lepšími nukleofily* v $\text{S}_{\text{N}}2$ (jsou to měkké Lewisovy báze) a také *redukčními činidly*.

Thioacetal

Thioacetal vznikají podobně jako acetal, díky nízké afinitě měkké síry k tvrdému H^+ se však rozkládají kationty těžkých kovů. Sírou zvýšené kyselosti C-H vazby lze využít k „přepólování“ ($\delta+ \rightarrow -$) atomu uhlíku aldehydů (Corey a Seebach):

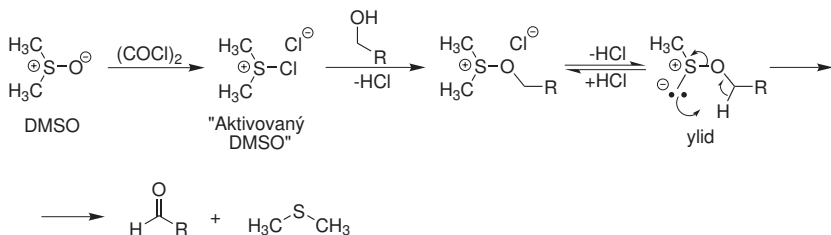


Sulfidy a thioacetal lze desulfurovat účinkem vodíkem nasyceného hydrogenního katalyzátoru:



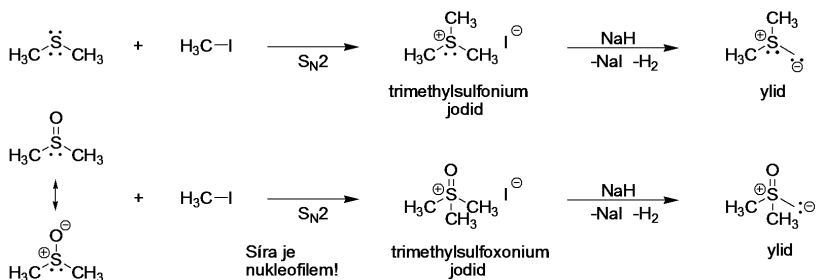
Sulfoxidy

Sulfoxidy mohou být chirální, dimethylsulfoxid (DMSO) je výborné polární aprotické rozpouštědlo. DMSO lze využít k selektivní oxidaci alkoholů na aldehydy (*Swernova* a příbuzné oxidace):

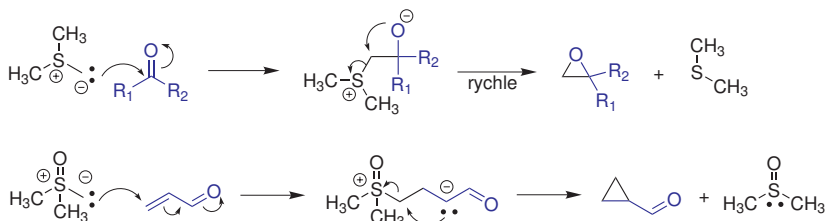


Sulfoniové a sulfoxoniové soli

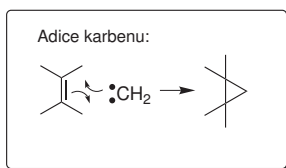
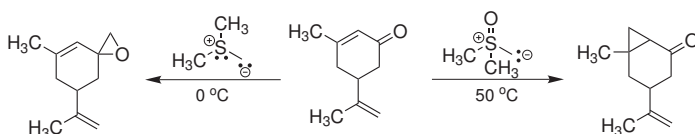
R-S a R-S(=O) se mění na *dobře odstupující skupinu*. Deprotonace silnými báze vede k tvorbě *ylidů* (nenabitá částice, jejíž strukturu lze znázornit jako 1,2-dipól se záporně nabitým atomem v sousedství kladně nabitého atomu):



Ylidy odvozené od dialkylsulfidů jsou méně stabilní a reaktivnější než ylidy odvozené od dialkylsulfoxidů. Ylidy síry se chovají jako **karbenoidy** (reagují podobně jako karbeny), adují se na násobné vazby za vzniku tříčlenných cyklů. Adice ylidu odvozeného z dialkylsulfidu na karbonylovou skupinu je řízena kineticky, ylidy připravené ze sulfoxidů se také adují rychle na vazbu C=O, adice je ale vratná, protože ylid je stabilní. Pomalejší ale nevratná adice na vazbu C=C poskytuje konečný termodynamicky stabilnější derivát cyklopropanu.

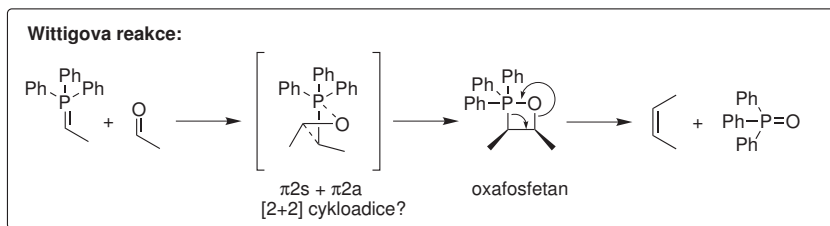


Johnson-Corey-Chaykovsky:



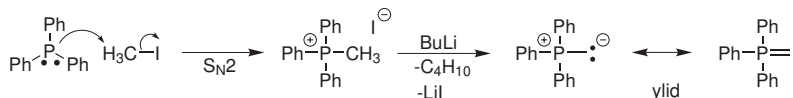
Wittigova reakce¹

Sulfonium ylidy reagují s karbonylovými sloučeninami za vzniku epoxidů, ylidy fosfonia poskytují reakci s karbonylem alkeny. Hnací silou vzniku alkenů je **vysoká afinita fosforu ke kyslíku**: disoціаční energie vazby P=O v Ph_3PO je 529 kJ mol^{-1} , u vazby S=O v Ph_2SO je tato energie 367 kJ mol^{-1} . **Vznik vazby P=O kompenzuje lépe ztrátu energie spojenou se zánikem silné vazby C=O a vznikem slabší vazby C=C.**



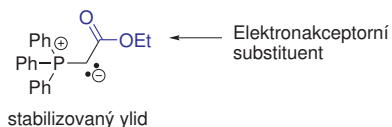
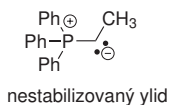
¹Nobelova cena 1979: Georg Wittig (sloučeniny fosforu) a Herbert C. Brown (chemie boranů, hydroborace.)

Výroba ylidu:



Stereospecifita Wittigovy reakce:

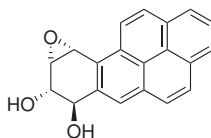
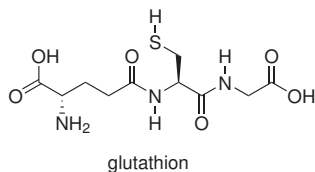
- Nestabilizované ylidy poskytují převážně *Z* (*cis*) alkeny.
- Stabilizované ylidy poskytují převážně *E* (*trans*) alkeny.



Příklady:

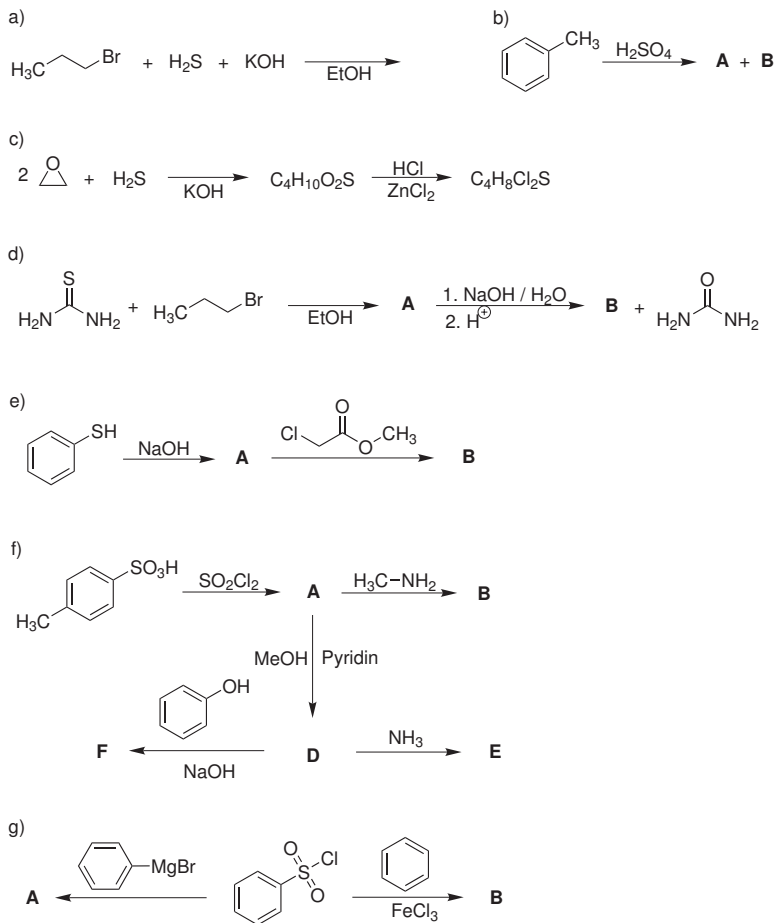
1. Glutathion (GSH) je tripeptid, nacházející se v buňkách živočichů, rostlin i bakterií. Je důležitou sloučeninou, která chrání biomolekuly před oxidací a před účinky toxických látek, např. volných radikálů a alkylačních činidel.

- (a) Nakreslete strukturu oxidovaného glutathionu!
- (b) Epoxidy jako produkty enzymatické oxidace polycyklických aromatických uhlovodíků jsou zodpovědné za mutagenní a rakovinotvorné vlastnosti těchto látek. Jeden z mechanismů detoxikace epoxidů je jejich reakce s glutathionem, buď samovolná nebo katalyzovaná glutathion-*S*-transferasami. Jak bude vypadat produkt reakce glutathionu s 7,8-dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyrenem?

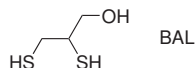
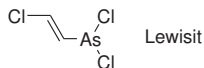


7,8-dihydroxy-9,10-epoxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo[*a*]pyren

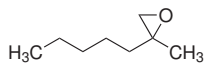
2. Doplňte látky v následujících reakcích!



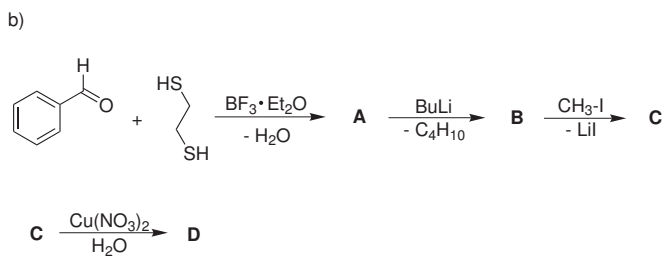
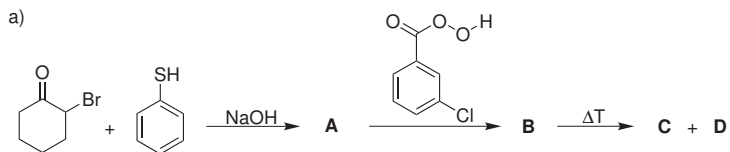
3. Látka BAL (British Anti-Lewisite) byl vyvinut jako antidotum při otravách bojovým plynem Lewisitem. Používá se i v současnosti jako antidotum při otravách sloučeninami arsenu, rtuti, olova a jiných těžkých kovů. Vysvětlete! (Nápovědou může být původ staršího názvu merkaptan). Jak byste BAL připravili z allylalkoholu ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$)?



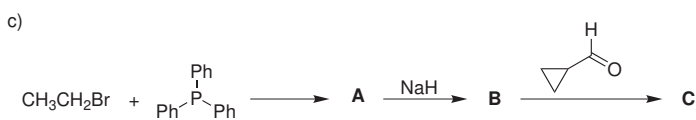
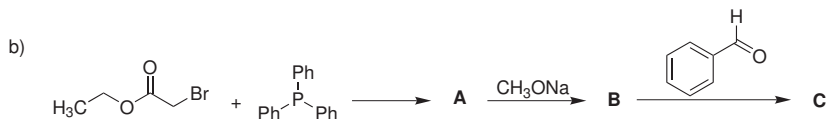
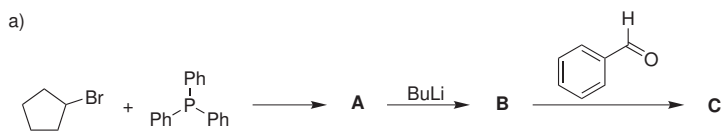
4. Jak byste pomocí ylidů síry připravili následující epoxid?



5. Doplňte reakce!



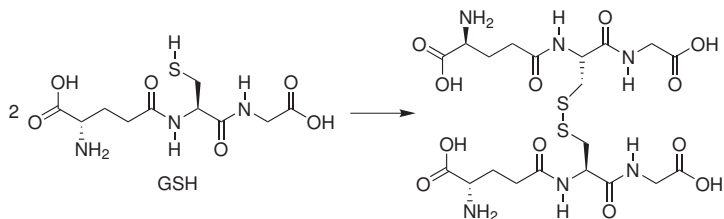
6. Doplňte následující reakce!



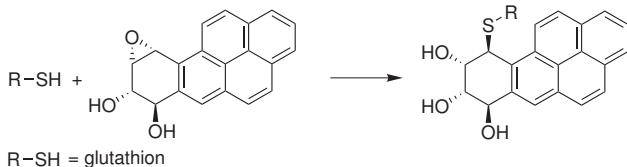
Autorské řešení příkladů:

1. Řešení:

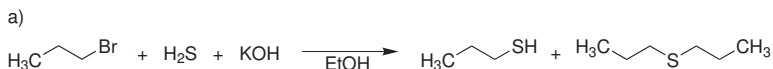
- (a) V biologickém prostředí dochází k vratné jednoelektronové oxidaci -SH skupiny na disulfidický můstek:



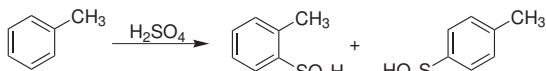
- (b) Podstatou mutageních účinků epoxidů metabolitů polycyklických aromatických uhlovodíků je velká schopnost epoxidu reagovat s nukleofily, například s bázeň DNA. Detoxikace epoxidu glutathionem spočívá v reakci nukleofilní -SH skupiny s epoxidem, která vede k jeho zániku. Schéma ukazuje pouze jeden z možných isomerů produktu:



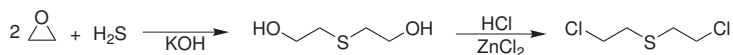
2. Řešení:



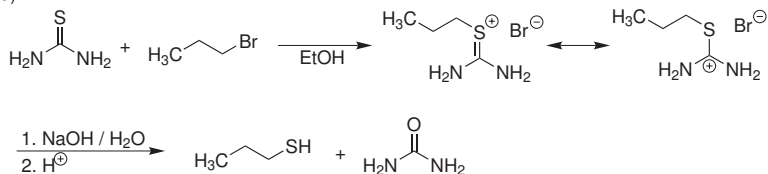
b)



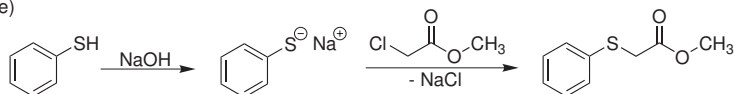
c)



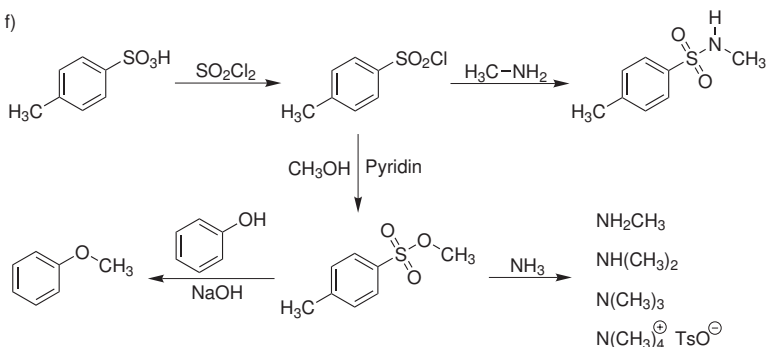
d)



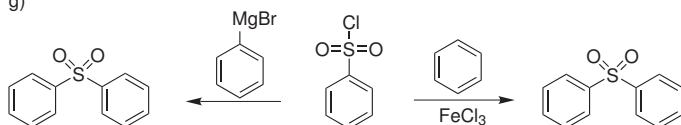
e)



f)



g)

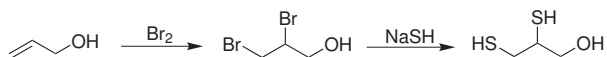


3. Kationy těžkých kovů podobně jako arsen mají velkou afinitu k síře, což znamená, že vazba mezi sírou a těmito prvky je velice pevná. Tuto skutečnost můžeme elegantně vysvětlit pomocí teorie měkkých a tvrdých kyselin a zásad (HSAB) jako výhodnou vazbu mezi měkkou zásadou (atomem síry) a měkkou Lewisovou kyselinou (kationem těžkého kovu). Bílkoviny obsahují ve své struktuře aminokyselinu cystein, jejíž -SH sku-

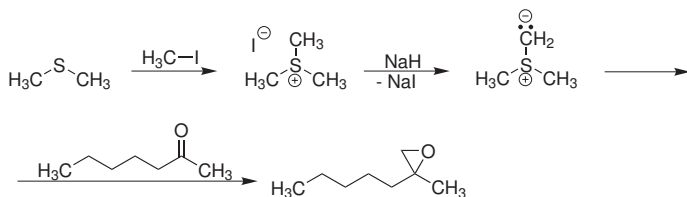
piny tvorbou komplexu s těžkými kovy, Lewisitem nebo jinými podobně fungujícími látkami denaturují.



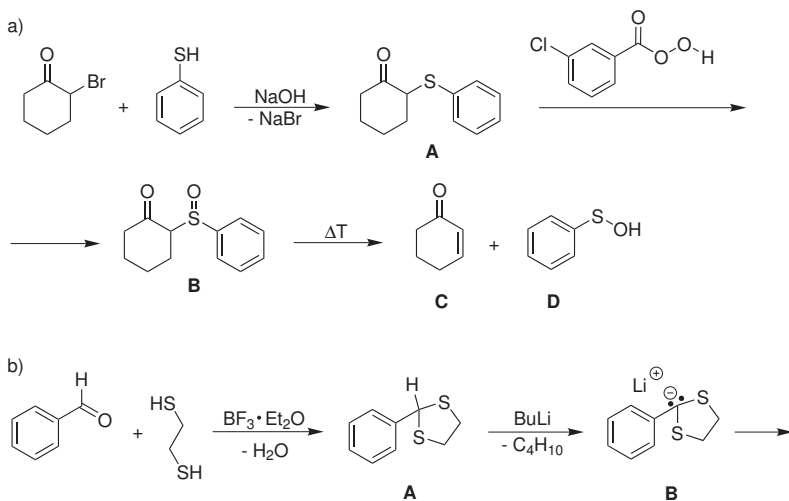
BAL, který obsahuje v molekule dvě -SH skupiny je schopen vázat těžké kovy (nebo arsen z Lewisitu) a chránit tak bílkoviny před denaturací. BAL lze z allylkoholu připravit následujícím postupem:

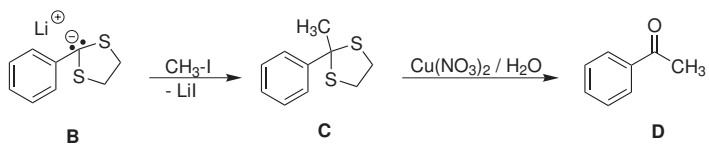


4. Řešení:

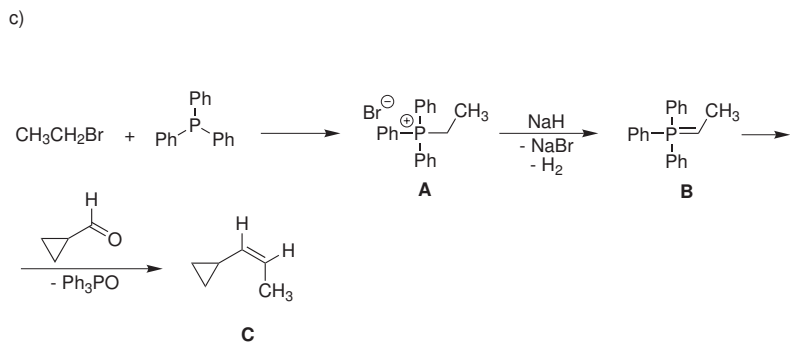
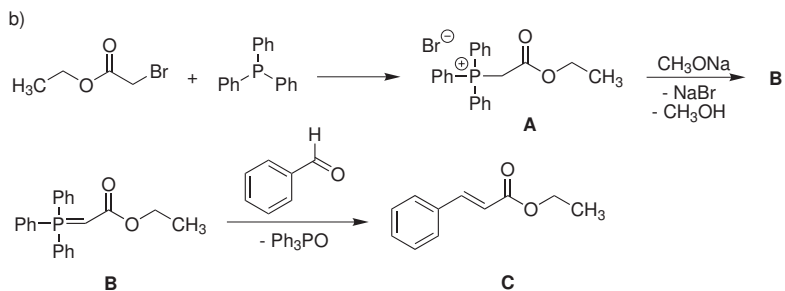
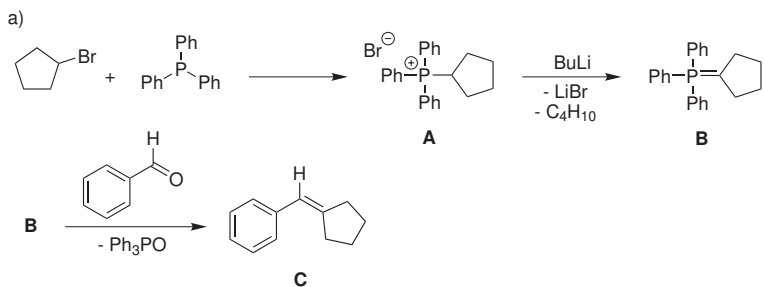


5. Řešení:





6. Řešení:



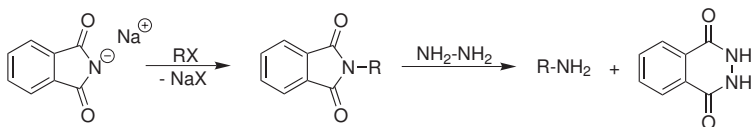
5. Dusíkaté sloučeniny

Příprava aminů

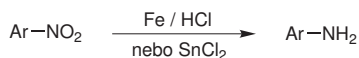
Alkylace amoniaku a nižších aminů – nebezpečí vícenásobné alkylace!



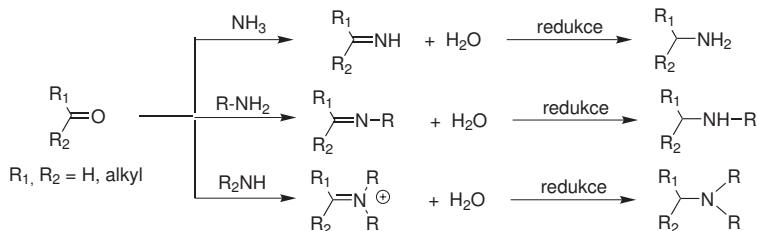
Gabrielova syntéza *primárních* aminů:



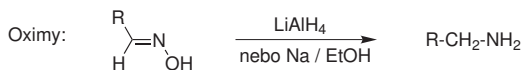
Redukce aromatických nitrosloúčenin:



Reduktivní aminace aldehydů a ketonů:

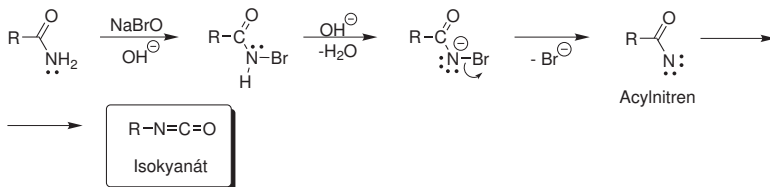


Redukce azidů, oximů, amidů a nitrilů karboxylových kyselin:

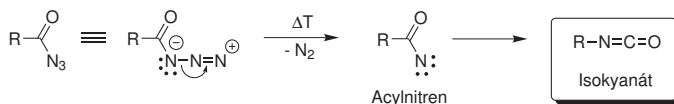


Hofmannovo odbourávání amidů karboxylových kyselin, **Curtiovo odbourávání** acylazidů, **Lossenovo odbourávání** hydroxamových kyselin – reakce se liší jen ve způsobu, jakým vzniká isokyanát (přes předpokládaný intermediát acylnitren):

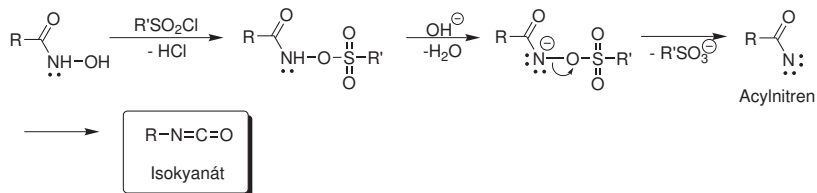
Hofmann:



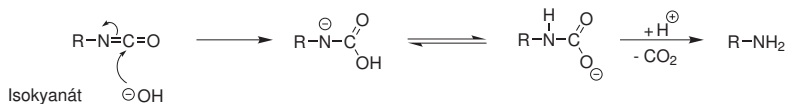
Curtius:



Lossen:



Hydrolyza isokyanátu na kyselinu karbamovou a její dekarboxylace za vzniku aminu:

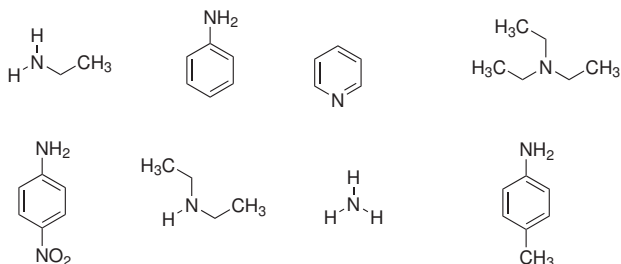


Příklady:

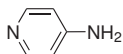
1. Vysvětlete neobvyklé pořadí bazicity aminů ve vodných roztocích!

| | NH ₃ | CH ₃ NH ₂ | (CH ₃) ₂ NH | (CH ₃) ₃ N |
|-----------------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| pK _b | 4,7 | 3,4 | 3,3 | 4,3 |

2. Seřadte podle bazicity tyto sloučeniny!



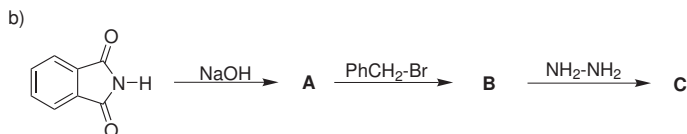
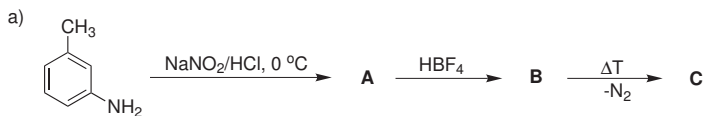
3. Který atom dusíku v molekule 4-aminopyridinu bude přednostně protonován?

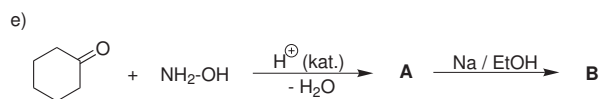
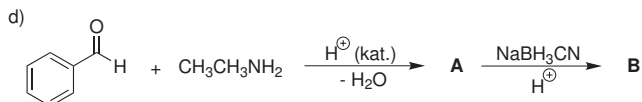
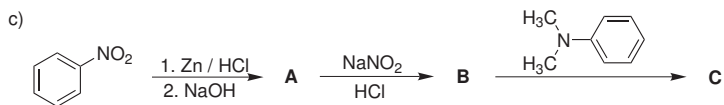


- Jak byste jednoduše rozdělili směs toluenu, anilinu a 4-methylfenolu?
- Aminy jsou dobře rozpustné ve zředěné HCl, amidy karboxylových kyselin nejsou. Vysvětlete!
- Alanin lze připravit reakcí 2-brompropionové kyseliny s amoniakem. Proč je potřeba použít sedmdesátinásobný přebytek amoniaku?

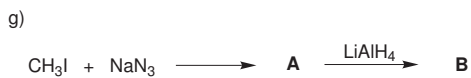
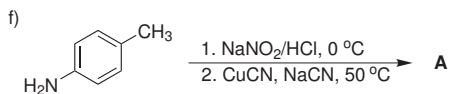
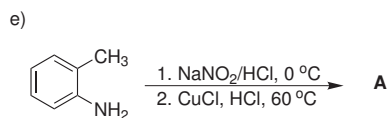
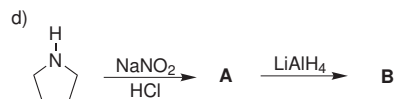
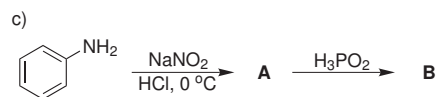
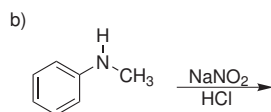
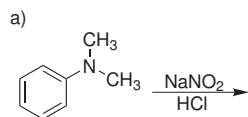


7. Doplňte a pokuste se napsat podrobný mechanismus reakcí!

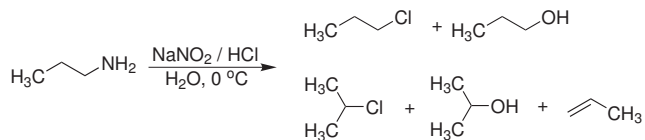




8. Doplňte následující reakce!

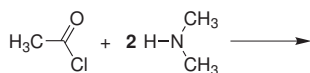


9. Vysvětlete vznik všech produktů!

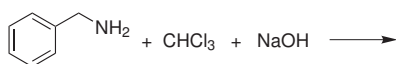


10. Doplňte následující reakce!

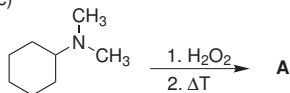
a)



b)



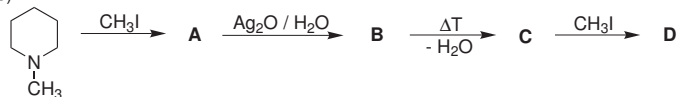
c)



d)

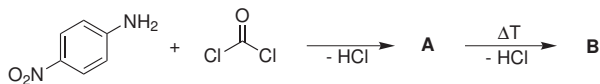


e)

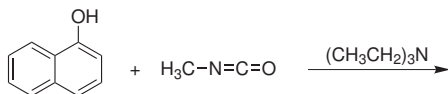


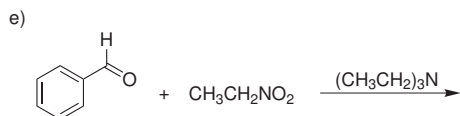
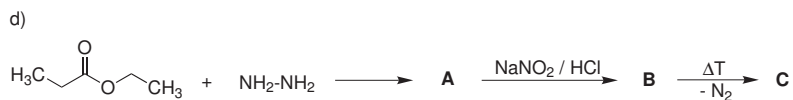
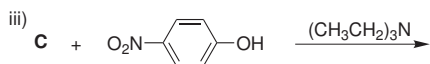
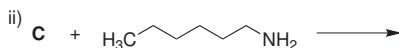
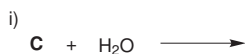
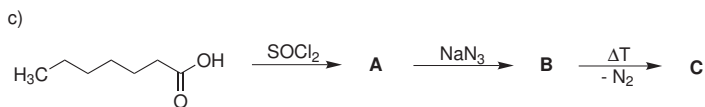
11. Doplňte schémata a pokuste se napsat mechanismus reakcí!

a)

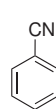
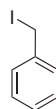
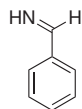
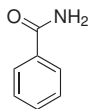
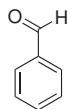


b)

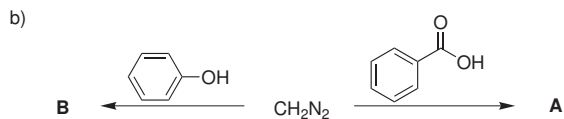
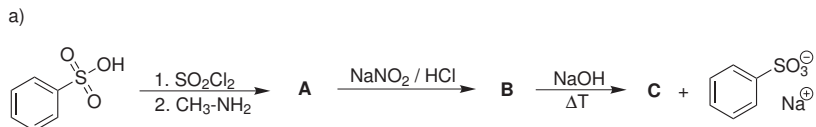




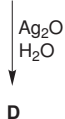
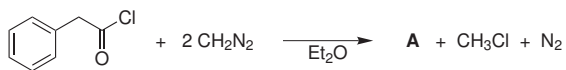
12. Jak byste připravili benzylamin z následujících sloučenin?



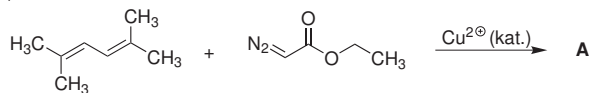
13. Doplňte reakční následující schémata!



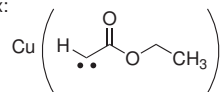
c)



d)



reakce probíhá přes komplex:



Autorské řešení příkladů:

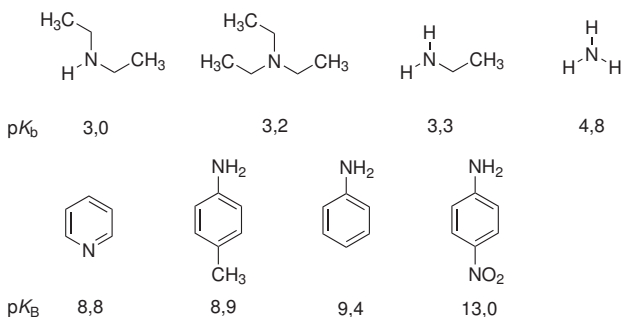
1. Aminy můžeme odvodit od amoniaku náhradou atomů vodíku uhlovodíkovými zbytky. Díky elektronodorním schopnostem alkylových skupin (I+ efekt) roste s jejich počtem také bazicita aminů, u trialkylaminů se však tento trend obrátí, trimethylamin je méně bazický než methylamin. Je nutné si uvědomit, že k pozici acidobazické rovnováhy ve vodném roztoku nepřispívá jen vnitřní stabilita konjugované kyseliny, která je dána intramolekulárními faktory, ale také účinnost solvatace iontů molekulami vody. Díky vyššímu počtu hydrofobních alkylových skupin výrazně klesá účinnost solvatace trialkylamonia a klesá tím i bazicita konjugované báze. V plynné fázi, kde odpadá vliv solvatace, lze nalézt očekávané pořadí stability amoniových kationtů aminu:

terciární > sekundární > primární.

2. U *n*-alkylaminů se obvykle setkáme s pořadím bazicity (pozice terciárního a primárního mohou alternovat):

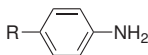
sekundární > terciární ~ primární > amoniak

Pyridin je bazičtější než anilin, bazicita derivátů anilinu roste s přítomností elektronodorních substituentů a klesá s přítomností elektronakceptorních skupin:



3. V molekule 4-aminopyridinu jsou dva bazické atomy dusíku, pokud máme posoudit, který bude přednostně protonován, je potřeba identifikovat, o jaký typ aminu se v jednom i druhém případě jedná a posoudit, jaký vliv na bazicitu tohoto dusíku bude mít zbytek molekuly. Aminovou skupinu vázanou k aromatickému jádru lze nejlépe přirovnat k anilinu

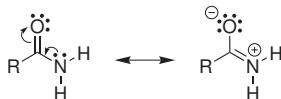
s elektronakceptorním substituentem v *para*-pozici, který bude deformovat rozložení elektronové hustoty aromatického jádra podobně jako heterocyklický atom dusíku ve zbytku pyridinu:



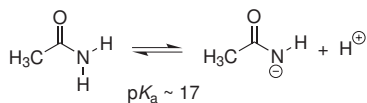
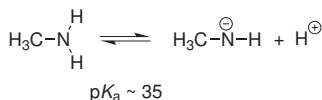
Při pohledu na druhý atom dusíku zjistíme, že se jedná o pyridin nesoucí v *para*-pozici substituent. U $-NH_2$ skupiny převládá $M+$ efekt, který vede ke zvýšení elektronové hustoty na aromatickém jádře a zvýšení bazicity atomu dusíku pyridinu. Pyridin je nepatrně bazičtější než anilin, díky popsaným efektům v molekule 4-aminopyridinu se tento rozdíl ještě zvětší, proto bude v rovnováze preferována protonace atomu dusíku pyridinu.



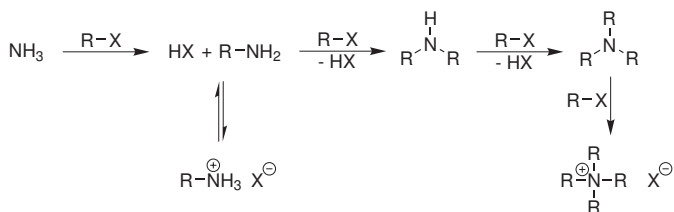
4. K rozdělení by šlo využít jednoduché extrakce látek z vodou nemísitelného organického roztoku vodnými roztoky o vhodném pH. Ze směsi látek pouze anilin může být protonován kyselinou za vzniku soli, která je rozpustná ve vodě, podobně pouze fenol po protřepání s vodným roztokem alkalického hydroxidu poskytne ve vodě rozpustný fenolát. Toluén pak po extrakcích zůstane v organickém roztoku.
5. Podstatou rozpouštění aminů v kyselinách je protonace volného elektronového páru dusíku a tvorba ve vodě rozpustných ammoniových solí. Amidy rovněž obsahují $-NR_2$ skupinu, volný elektronový pár skupiny však je zapojen do konjugace s vazbou $C=O$ karbonylu, což výrazně znesnadňuje protonaci atomu dusíku, proto jsou amidy málo bazické.



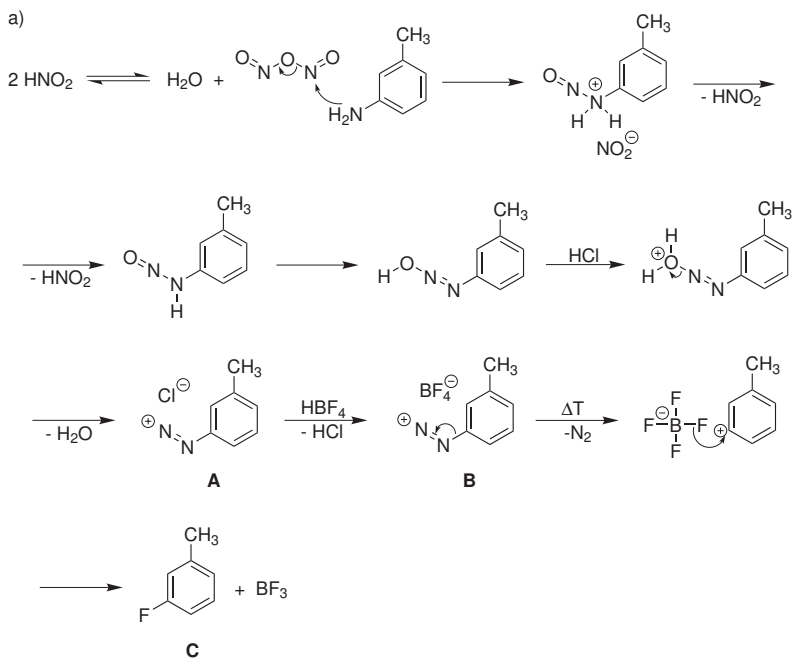
Naopak díky konjugaci s karbonylem roste kyselost $N-H$ vazeb.



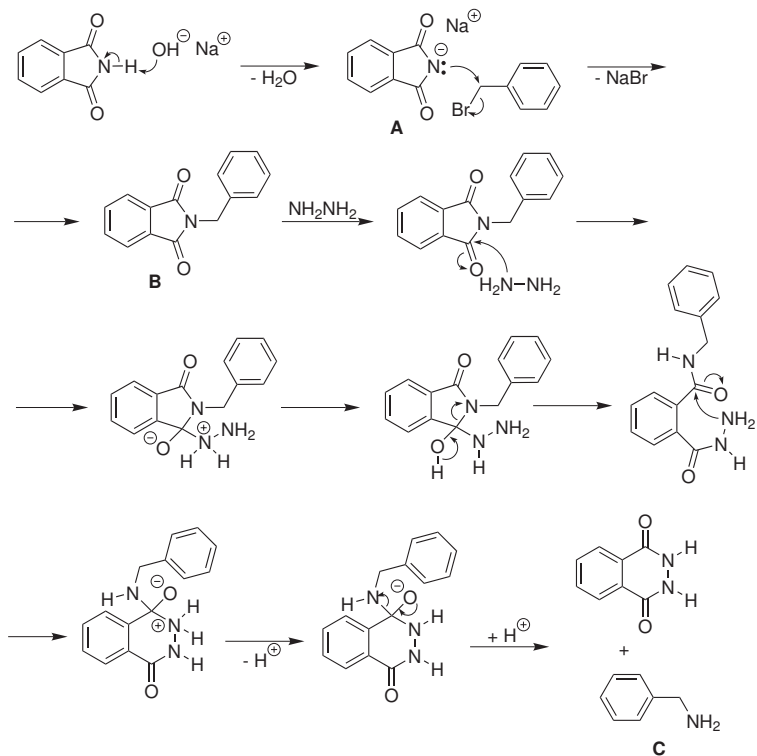
6. Alifatické aminy lze připravit alkylací amoniaku nebo nižších aminů příslušnými alkylhalogenidy nebo estery silných kyselin, reakcí vzniká amin a kyselina HX, které jsou v acidobazické rovnováze s amoniakovou solí. Vzniklý amin je však stále nukleofilem, může dále reagovat s alkylačním činidlem za vzniku vyšších aminů až amoniových solí. Jednou z cest, jak zabránit vícenásobné alkylaci například při syntéze primárního aminu, je použití velkého nadbytku amoniaku, kdy výrazně klesne pravděpodobnost reakce již vzniklého primárního aminu s alkylačním činidlem. Další možností je užití speciálních postupů, jako je např. Gabrielova syntéza nebo redukce iminů.



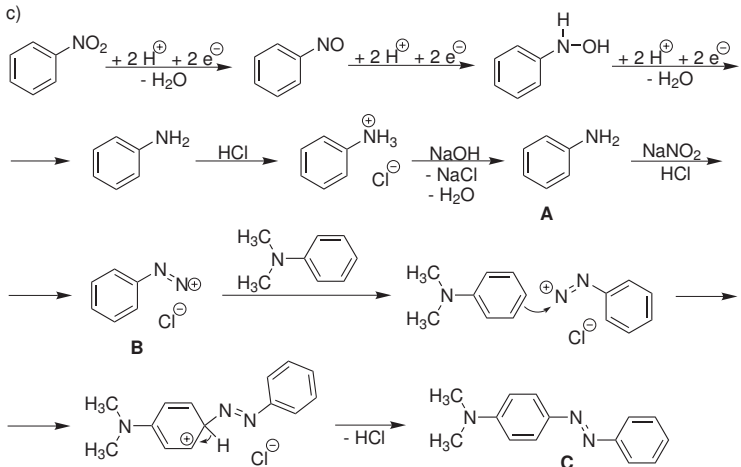
7. Řešení:

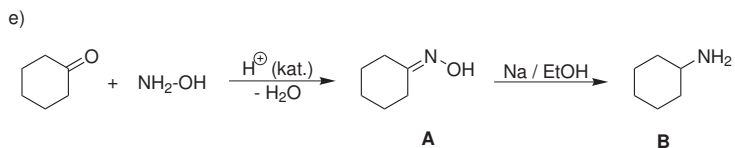
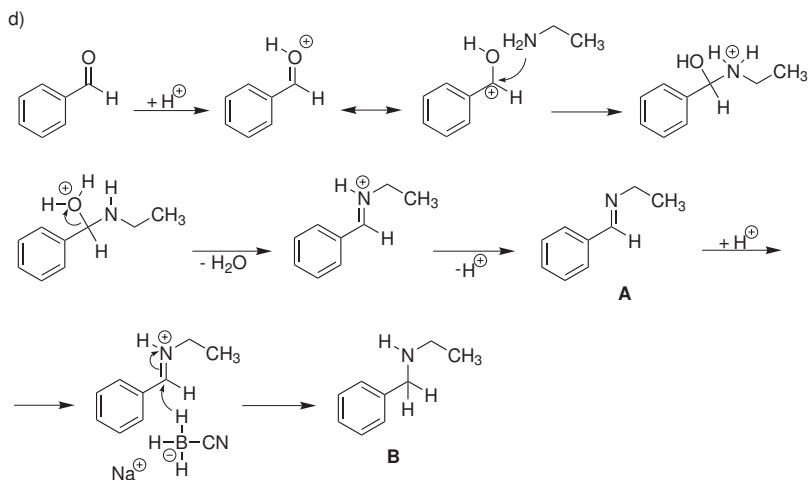


b)

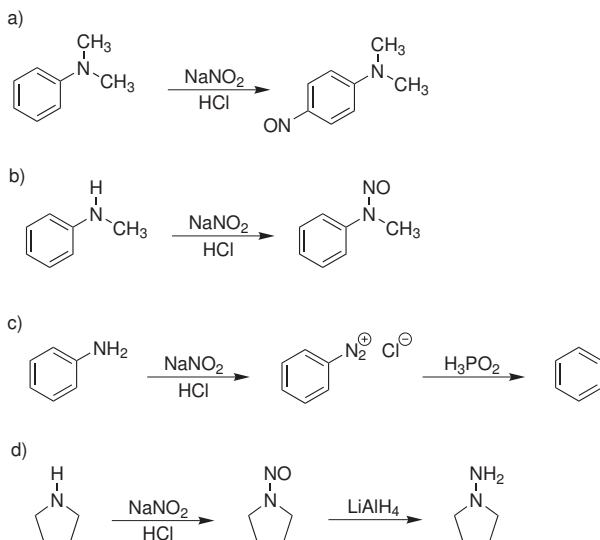


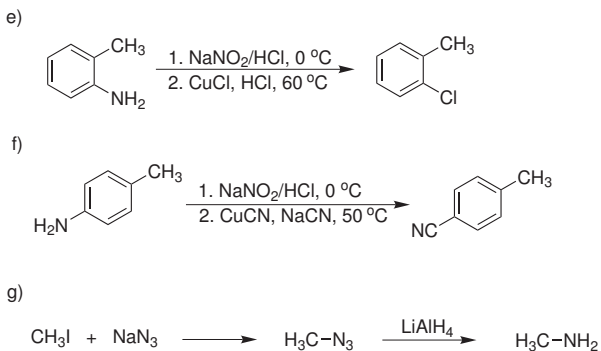
c)



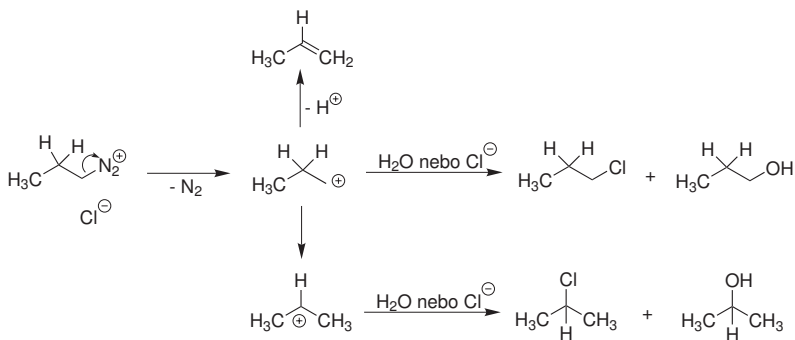


8. Řešení:

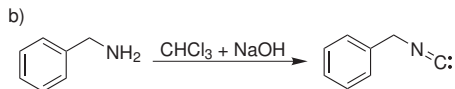
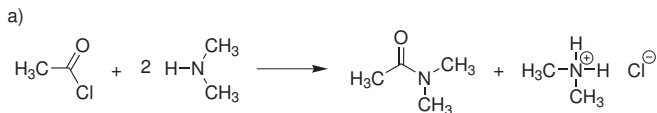


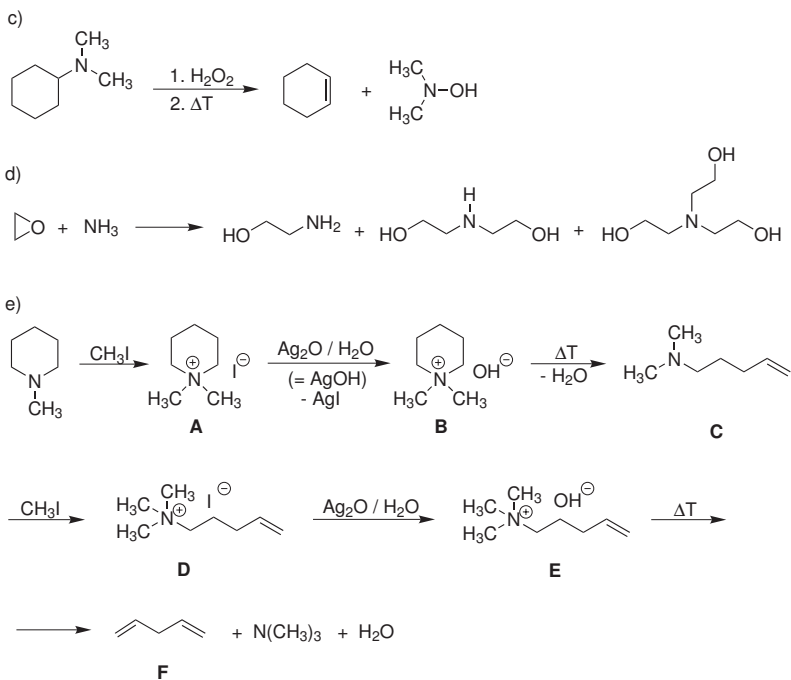


9. Primární aminy poskytují reakci s kyselinou dusitou diazoniové soli. Aromatické diazoniové soli jsou omezeně stálé za nízké teploty, alifatické diazoniové soli jsou však nestálé a ihned eliminují molekulu N_2 za vzniku karbokationu. Vznikající látky jsou pak produkty možných reakcí karbokationtu ve vodném roztoku: nukleofilní atak vody nebo chloridového anionu, přesmyk za vzniku stabilnějšího sekundárního karbokationu a eliminace.

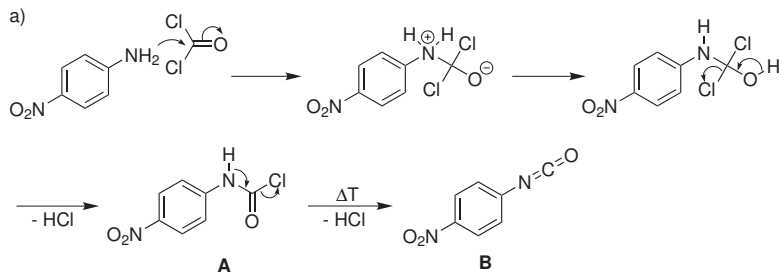


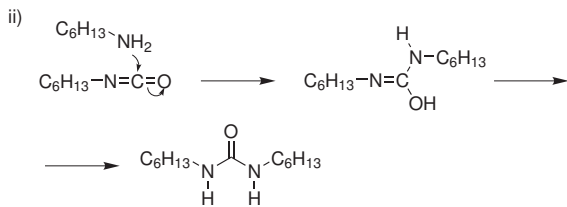
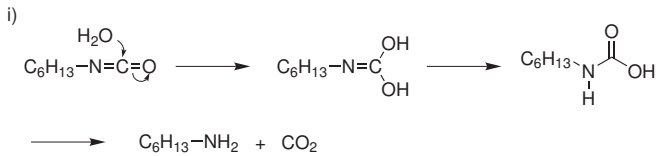
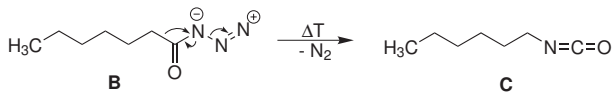
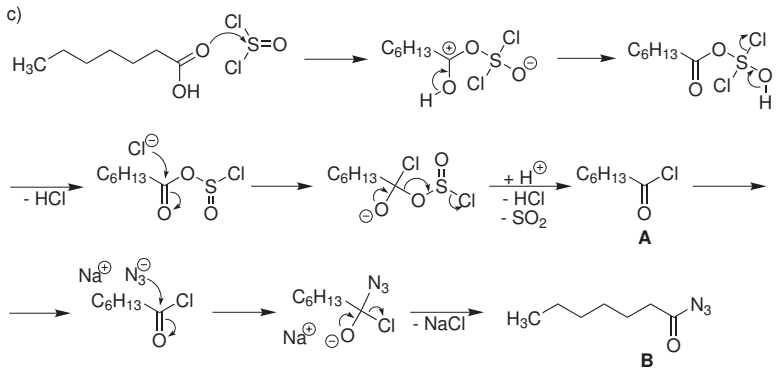
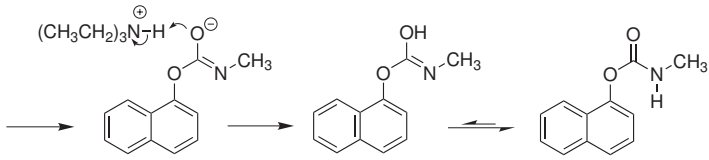
10. Řešení:

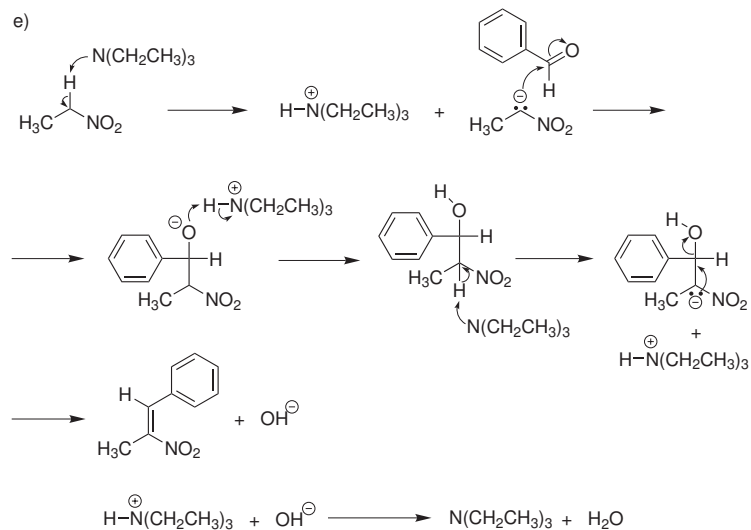
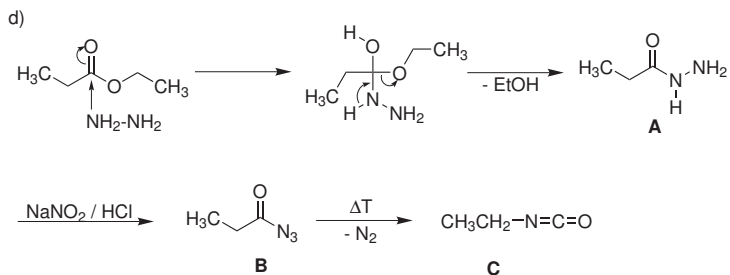
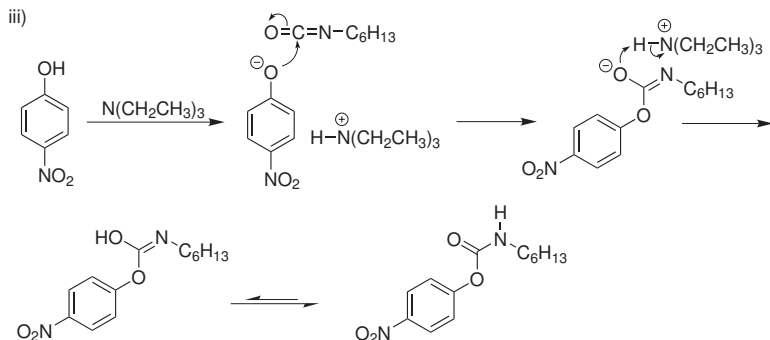




11. Řešení:

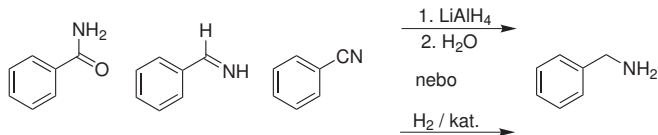




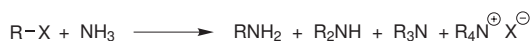


12. Benzylamin lze připravit redukcí benzonitrilu, benzylamidu, nebo iminu

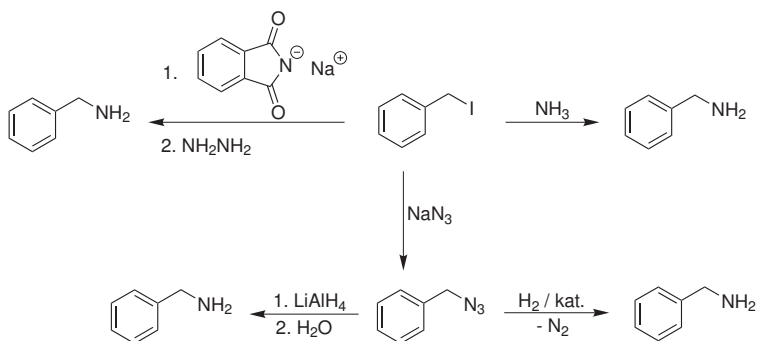
benzaldehydu. Redukci lze uskutečnit řadou metod, například redukcí pomocí LiAlH_4 nebo katalytickou hydrogenací.



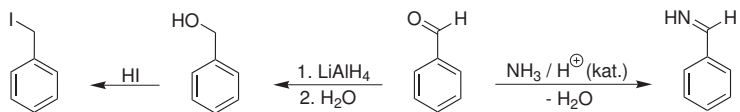
Druhou možností je nukleofilní substituce benzyhalogenidu vhodným dusíkatým nukleofilem. Reakce s amoniakem poskytne požadovaný primární amin, reakci však komplikují nežádoucí vícenásobné alkylace, které však lze potlačit užitím přebytku amoniaku.



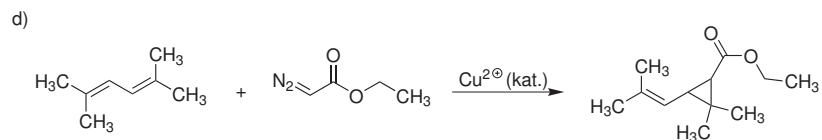
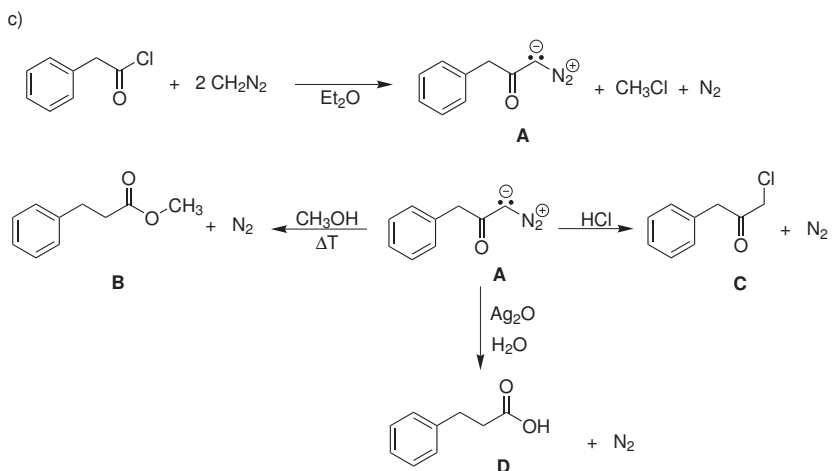
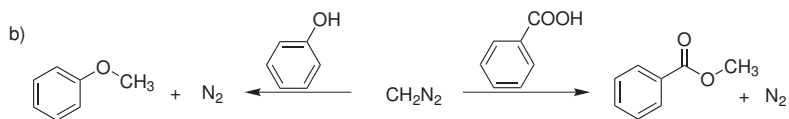
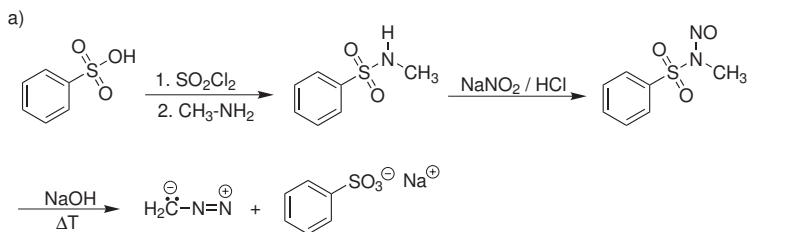
Pro přípravu benzylaminu můžeme použít Gabrielovu syntézu primárních aminů, kdy je sůl ftalimidu alkylována benzyhalogenidem a následně je amin uvolněn reakcí s hydrazinem. Další možností je příprava benzylazidu z benzyhalogenidu nukleofilním nahrazením halogenidu azidovým ionem a následná redukce nebo hydrogenace benzylazidu na amin.



Benzaldehyd může sloužit jako výchozí látka pro přípravu iminu benzaldehydu, případně může být redukován na alkohol a ten převeden na benzyhalogenid. Příprava benzylaminu z těchto produktů byla již popsána v předcházejících odstavcích.



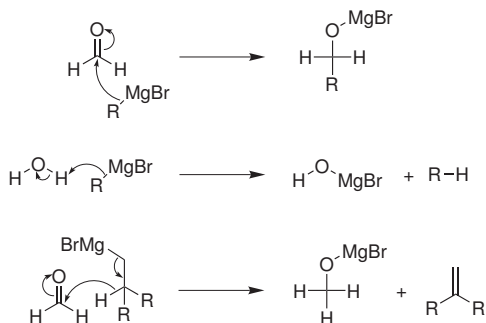
13. Řešení:



6. Organokovové sloučeniny

Sloučeniny nepřechodných kovů

Vazba C–M má částečně iontový charakter, sloučeniny jsou velice reaktivní, mohou vystupovat jako **báze**, **nukleofily** a občas také **redukční činidla**). Reaktivita roste s polaritou vazbou.

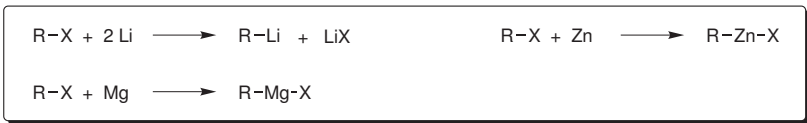
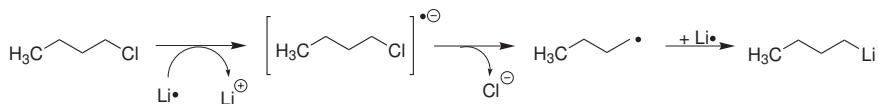


Sloučeniny přechodných kovů

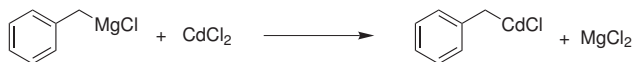
Kovalentní charakter vazby C–M, kov se může vyskytovat ve *více oxidačních stavech*. Některé sloučeniny přechodných kovů fungují jako *katalyzátory* nejrůznějších reakcí (katalytické cykly).

Příprava organokovů

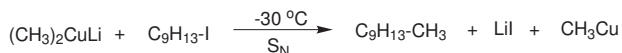
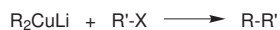
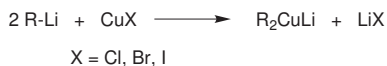
Sloučeniny Mg, Li, Zn – redukce halogenidů na povrchu kovu:



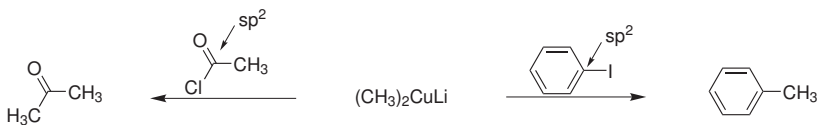
Sloučeniny přechodných kovů – transmetalace snadno připravitelných sloučenin Mg, Li. Hnací silou reakce je vznik stabilního halogenidu elektro pozitivního kovu (LiX, MgX₂):



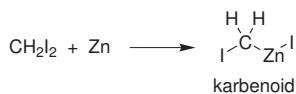
Organokupráty se osvědčily jako *dobré nukleofily* – jsou málo bazické a *měkké nukleofily*.



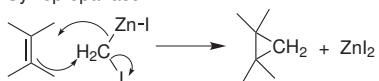
Organokupráty jsou schopny substituovat halogeny i na sp^2 uhlících:



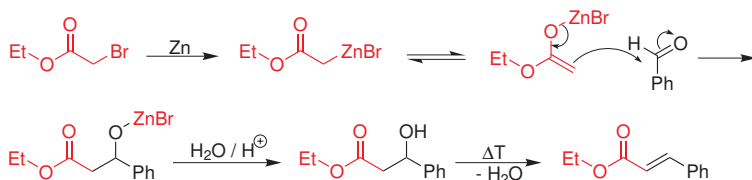
Simmonsova-Smithova reakce: cyklopropanace násobných vazeb:



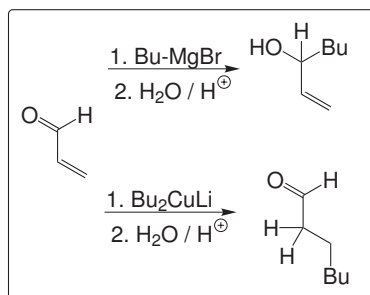
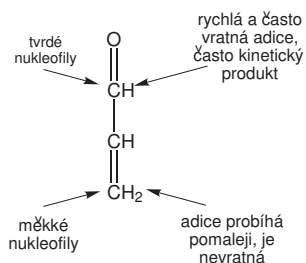
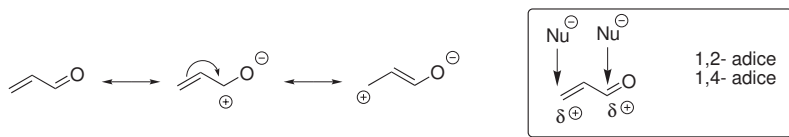
Cyklopropanace:



Reformatskeho reakce: příprava organozinečnatého činidla z α -halogenkarbonylových sloučenin a reakce činidla s karbonylovými sloučeninami:

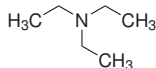
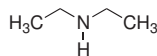
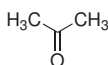
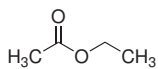
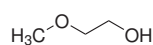
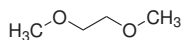
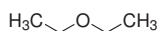


Adice nukleofilů na α,β -nenасыené karbonylové sloučeniny

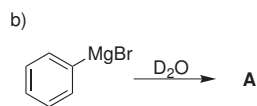
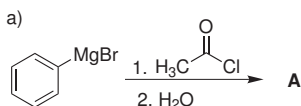


Příklady:

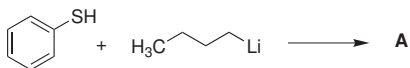
- Následující sloučeniny se v organické chemii používají často jako rozpouštědla. Určete, která z nich jsou vhodná jako rozpouštědlo pro přípravu Grignardových činidel! Volbu zdůvodněte!



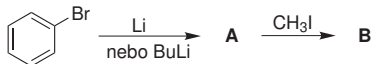
- Doplňte reakce:



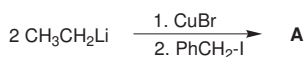
c)



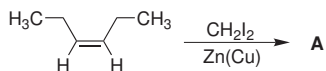
d)



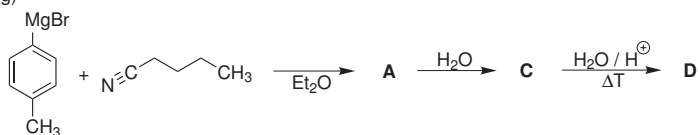
e)



f)

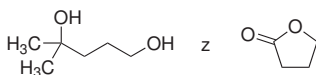


g)

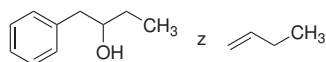


3. Navrhněte přípravu sloučenin z uvedených výchozích látek pomocí organokovových činidel!

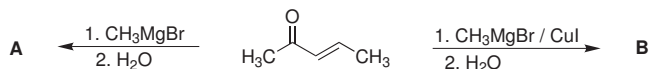
a)



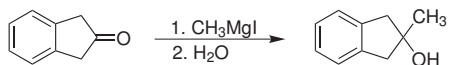
b)



4. Doplňte a vysvětlete rozdíl v reaktivitě!



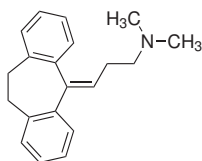
5. Organický chemik měl za úkol připravit 2-methylindan-2-ol, pro jeho přípravu zvolil reakci indan-2-onu s methylmagnesiumjodidem.



Reakce probíhala bouřlivě, ke svému velkému překvapení však po zpracování reakční směsi vodou izoloval opět výchozí látku.

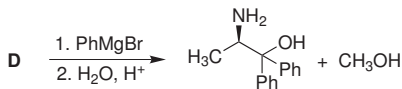
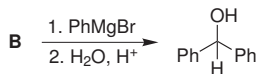
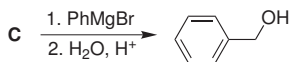
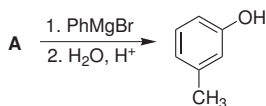
- (a) Vysvětlete, co bylo příčinou neúspěchu zvolené reakce. Napište chemickou rovnici, která popisuje bouřlivou reakci, která ve skutečnosti po přidání methylmagnesiumjodidu k indan-2-onu proběhla!
- (b) Jak byste z indan-2-onu žádaný produkt připravili?

6. Snadný vznik alkenů tepelnou eliminací vody z alkoholů, které vznikly reakcí mezi karbonylovými sloučeninami a organoheřčnatými sloučeninami, popsal ve svých prvních pracích již Victor Grignard. Eliminaci vody usnadňuje přítomnost katalytického množství kyselin. Pokuste se s touto znalostí navrhnout přípravu antidepressiva amitryptylinu s využitím Grignardových činidel.

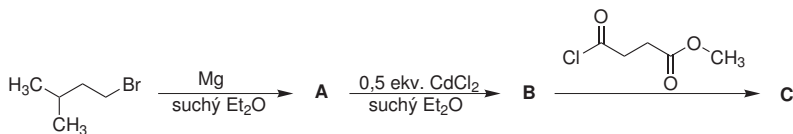


Amitryptylin

7. Fenyilmagnesiumbromid reaguje v nadbytku s neznámými sloučeninami **A**, **B**, **C** a **D**, po zpracování reakčních směsí jsou vedle benzenu izolovány následující organické látky. Napište struktury těchto neznámých látek!

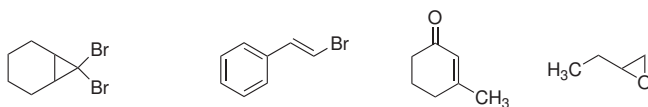


8. Organokovové sloučeniny přechodných kovů jsou méně reaktivní a často reagují selektivně jen s lepším elektrofilem. Pokuste se odhadnout hlavní produkt následující sekvence reakcí:



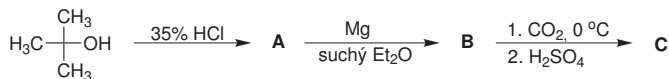
9. Gilmanova činidla (organokupráty R_2CuLi) mají mnoho výhod oproti organickým sloučeninám Li nebo Mg – jsou lepšími nukleofily, je omezena jejich bazicita a navíc poskytují některé substituční reakce nedosažitelné s organolithnými nebo organohorečnatými sloučeninami.

- (a) Chemickou rovnicí popište přípravu $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$!
- (b) Napište hlavní produkty reakce $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ s následujícími sloučeninami. Reakce je pokaždé následována zpracováním reakční směsi vodou!

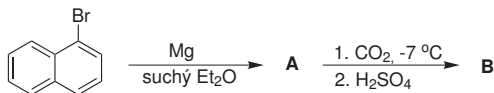


10. Doplňte následující schémata!

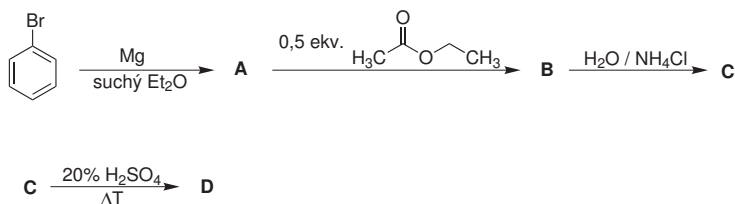
a)



b)

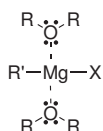


c)

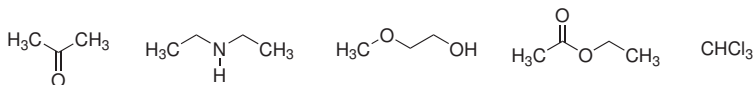


Autorské řešení příkladů:

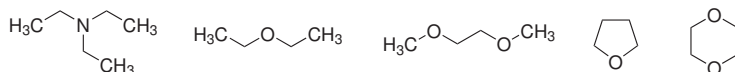
1. Pro přípravu Grignardových činidel se využívají jako rozpouštědla nejčastěji ethery. Atom hořčíku v Grignardových činidlech je Lewisovou kyselinou a tvoří proto vazby s atomy kyslíku etherů, které nesou volné elektronové páry. Tato vazba stabilizuje organohořečnaté sloučeniny. Podobně také mohou fungovat také aminy.



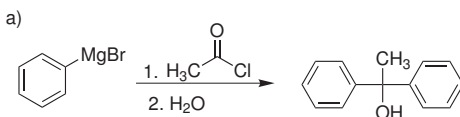
Dále by rozpouštědlo pro přípravu Grignardova činidla nemělo s tímto činidlem reagovat, především by rozpouštědlo nemělo obsahovat kyselé atomy vodíku (typicky O–H nebo N–H vazby) nebo elektrofilní skupiny, jako jsou například karbonylové sloučeniny. Proto můžeme vyřadit tyto sloučeniny:



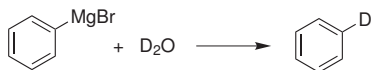
Zůstanou tyto sloučeniny:



2. Řešení:



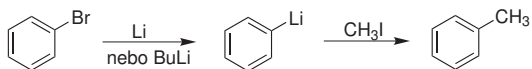
b)



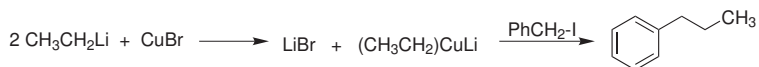
c)



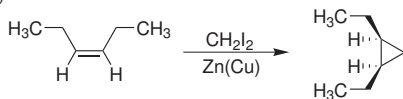
d)



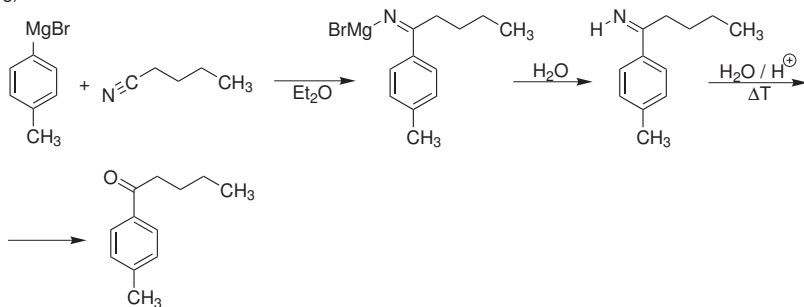
e)



f)

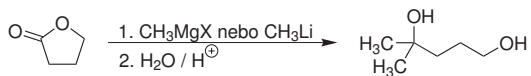


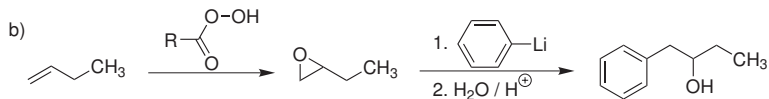
g)



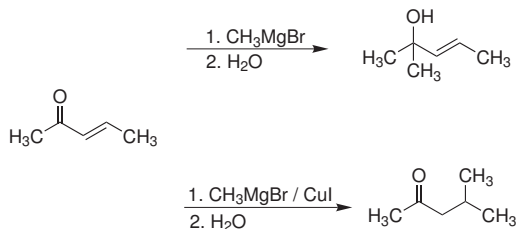
3. Řešení:

a)



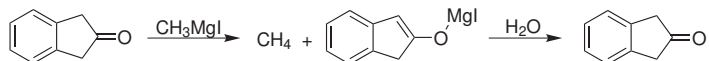


4. Výchozí látka patří do skupiny α,β -nenasycených karbonylových sloučenin, které poskytují buď 1,2- nebo 1,4-adici nukleofilu. Methylmagnesiumbromid je tvrdším nukleofilem, který přednostně reaguje ve smyslu 1,2-adice, proto převažujícím produktem reakce bude 2-methylpent-3-en-2-ol. V přítomnosti CuI dochází před samotnou adicí nejříve k transmetalaci za vzniku organoměďné sloučeniny, která poskytuje jako hlavně 1,4-adt, 4-methylpentan-2-on.

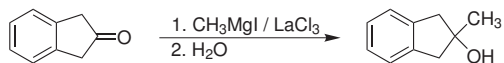


5. Grignardova činidla vystupují v organických reakcích především jako nukleofily, jsou však také velice silnými bázemi a za určitých okolností mohou reagovat jako redukční činidla.

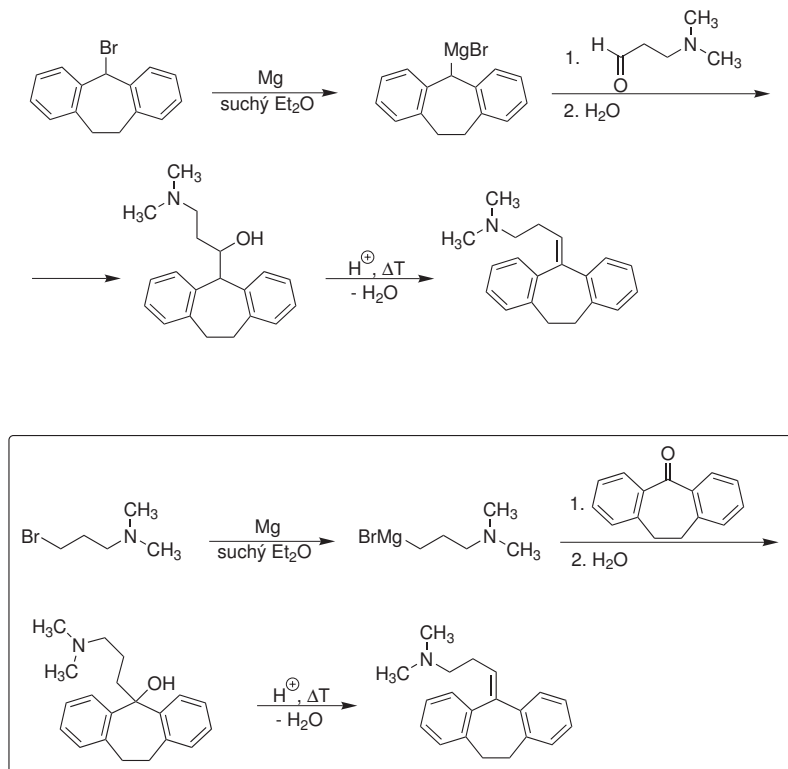
- (a) V tomto případě nukleofilní adici CH_3MgI na karbonyl účinně konkuruje deprotonace atomu uhlíku sousedícího s karbonylem bazickým Grignardovým činidlem. Reakce probíhá bouřlivě následkem vývinu tepla a plynného methanu, produktem je enolát indan-2-onu, který po hydrolyze reakční směsi vodou poskytne výchozí keton.



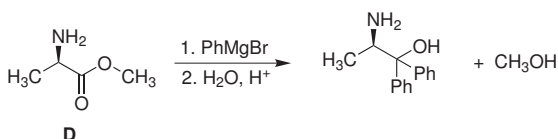
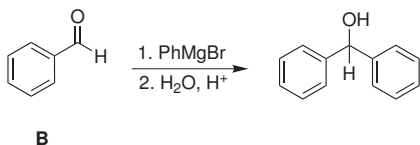
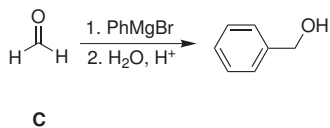
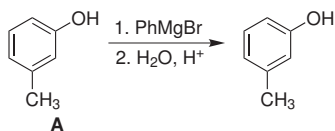
- (b) Nežádoucí deprotonaci karbonylové sloučeniny lze zabránit volbou méně bazického organokovu nebo katalýzou adice pomocí LaCl_3 .



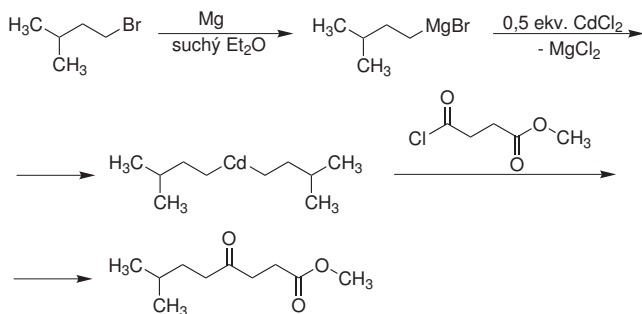
6. Existují dvě možnosti. Pro vysokou bazicitu Grignardových činidel, která vede k nežádoucím vedlejším reakcím, je vhodnější metodou přípravy druhá reakce, protože regující keton neobsahuje kyselé atomy vodíku, navíc bude relativně snadně probíhat eliminace vody mechanismem E1 díky stabilitě karbokationu v benzylové pozici.



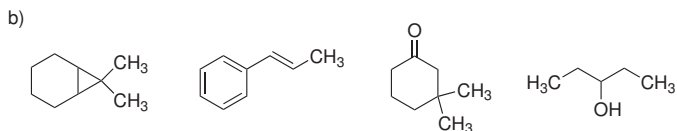
7. Neexistuje způsob, jak v jednom kroku přeměnit fenylmagnesiumbromid na *m*-kresol. Struktura sloučeniny **A** je totožná s výchozí látkou, během reakce s fenylmagnesiumbromidem dochází pouze k deprotonaci -OH skupiny fenolu, po zpracování směsí vodným roztokem kyseliny se opět -OH skupina obnovuje. Struktura sloučeniny **D** vyplývá ze skutečnosti, že druhým organickým produktem reakce je methanol, nemohlo se tudíž jednat o keton.



8. Atom uhlíku C=O skupiny u chloridu karboxylové kyseliny je silnější elektrofilem než stejný atom uhlíku esteru, bude proto reagovat přednostně. Reakce s organokovem se zastaví ve stádiu ketonu.

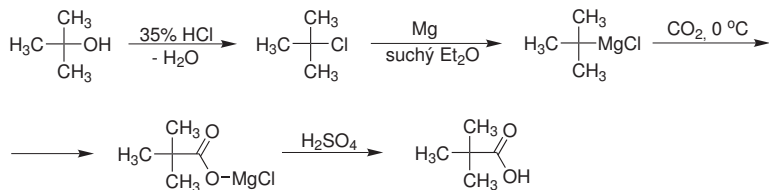


9. Řešení:

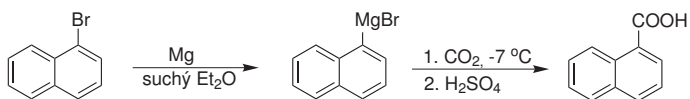


10. Řešení:

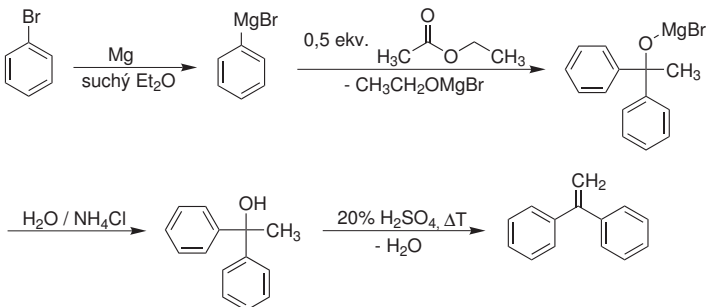
a)



b)

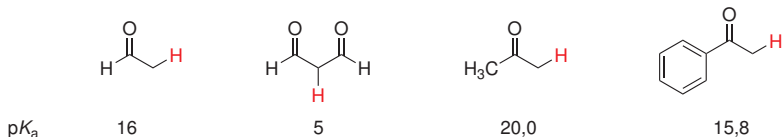


c)



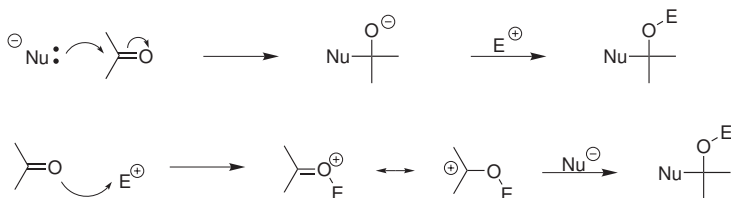
7. Chemie karbonylových sloučenin

Karbonylová skupina zvyšuje kyselost C–H vazby v α -pozici:

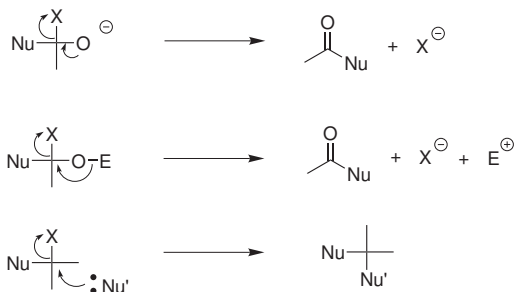


Adiční reakce karbonylových sloučenin

Adici nukleofilu na vazbu C=O někdy předchází aktivace karbonylu elektrofi-
lem, kdy dochází ke zvýšení parciálního kladného náboje na atomu uhlíku (E^+
= H^+ nebo Lewisova kyselina).



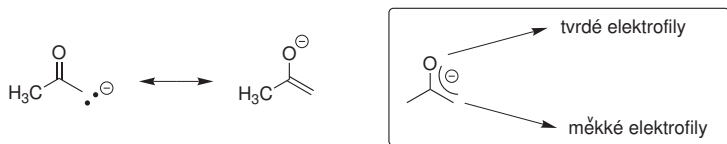
Vznik **tetraedrického intermediátu** je často následován *elimináčními*
nebo také *substitučními* reakcemi. Eliminací dochází k obnovení vazby C=O
nebo vzniku jiné násobné vazby, např. C=N.



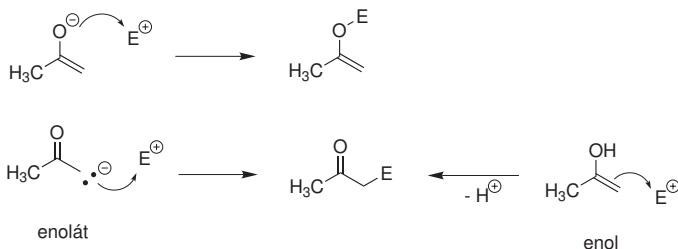
Adice nukleofilu na vazbu C=O, tedy vznik tetraedrického intermediátu,
je často nejpomalejším krokem celého reakčního mechanismu, jedná se tedy
často o **krok určující rychlost celé reakce**.

Tautomerie karbonylových sloučenin

Karbonylové sloučeniny nesoucí atom vodíku na α atomu uhlíku mohou existovat ve dvou *tautomerních formách*: enol-formě a keto-formě. Enoly i enoláty (alkoholát odvozený od enolu) jsou nukleofily. Jsou to ambidentní nukleofily:

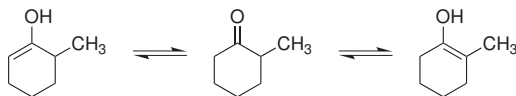


Reakce enolátu / enolu s elektrofilý:



Mnoho karbonylových sloučenin může poskytovat dva isomerní enoly, které se liší termodynamickou stabilitou a rychlostí, s jakou vznikají. Tyto enoly jsou ve vztahu kinetického a termodynamického produktu.

Kinetický a termodynamický enol (enolát)

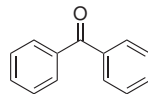
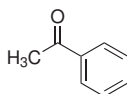
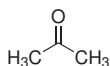


Kinetický enol vzniká rychleji, je ale méně stabilní. Vzniká zpravidla reakcí s objemnými a silnými bázemi, kdy nedojde k ustavení rovnováhy mezi výchozí látkou a enolátem.

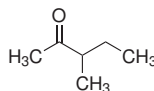
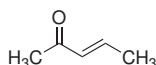
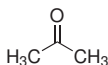
Termodynamický enol je stabilnější enol (dvojná vazba nese více substituentů, viz Zajcevovo pravidlo). Jeho vznik ale vyžaduje deprotonaci stericky více stíněné vazby C-H. *Vzniká často pomaleji.*

Příklady:

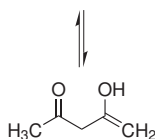
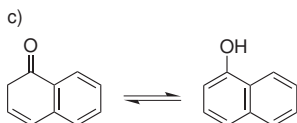
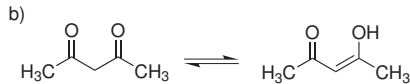
1. Seřadte následující karbonylové sloučeniny podle elektrofily atomu uhlíku jejich C=O skupiny!



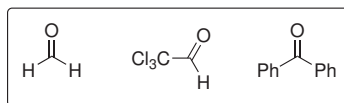
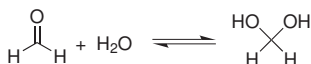
2. Napište struktury možných enolů následujících sloučenin, u posledního ketonu určete, který enol je termodynamický a který kinetický!



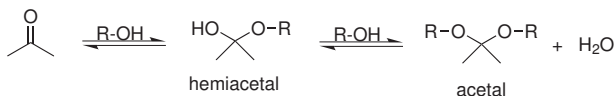
3. Pokuste se odhadnout pozici následujících tautomerních rovnováh!



4. Napište mechanismus vzniku hydrátu formaldehydu, seřadte také karbonylové sloučeniny podle stability jejich hydratované formy!

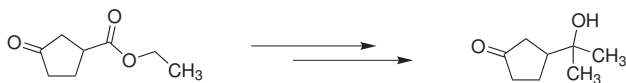


5. Hemiacetaly vznikají reakcí aldehydů a ketonů s alkoholy za bazické i kyselé katalýzy. Acetaly ale vznikají pouze v přítomnosti kyseliny. Vysvětlete a napište mechanismus tvorby acetalu!

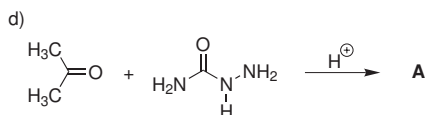
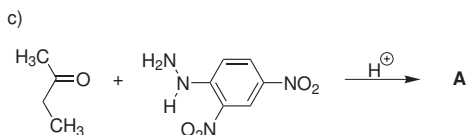
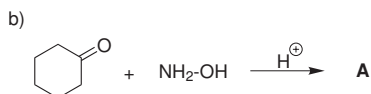
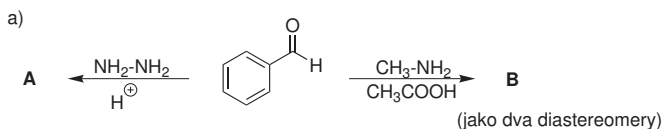


6. Acetaly se užívají k dočasnému ochránění karbonylové skupiny. Jsou stále v neutrálním a bazickém prostředí. Vysvětlete!

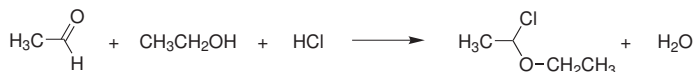
7. Jak byste provedli následující transformaci?



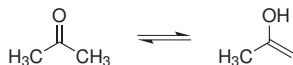
8. Doplňte reakce a v prvním případě napište reakční mechanismus! Tvorba iminu **B** je katalyzována kyselinou, s koncentrací kyseliny také roste rychlost reakce, vzrůst se však při určitém pH zastaví (pH = 4–5) a s rostoucí koncentrací kyseliny dochází naopak ke zpomalení reakce. Pokuste se toto chování vysvětlit!



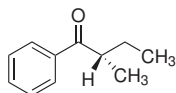
9. Napište mechanismus reakce!



10. Napište mechanismus enolizace acetonu v kyselém a v bazickém prostředí!

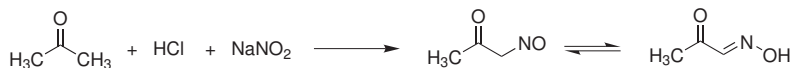


11. Vysvětlete, proč následující keton velice rychle racemizuje v přítomnosti kyselin i bazických sloučenin!

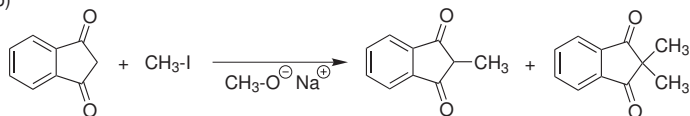


12. Vysvětlete vznik produktů a napište mechanismus reakcí!

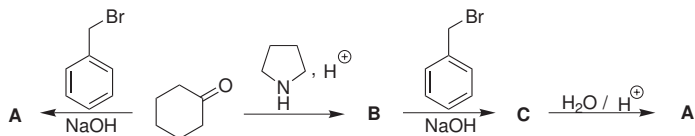
a)



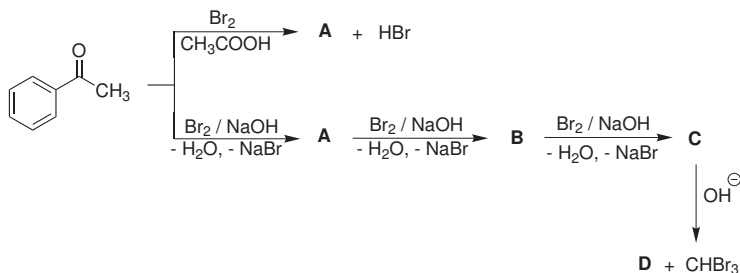
b)



13. Napište mechanismus reakcí a doplňte produkty! Proč je výhodnější připravovat produkt **A** cestou přes enamin než přímou alkyací benzylbromidem v bazickém prostředí?

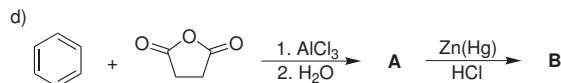
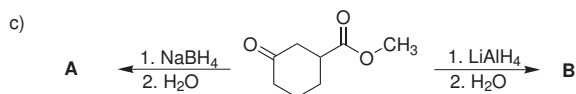
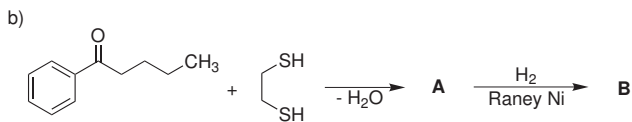
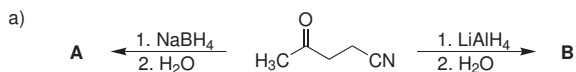


14. Pokuste se doplnit produkty halogenace acetofenonu! V bazickém prostředí nelze zachytit produkty **A**, **B** ani produkt **C**, reakce se zastaví až vznikem produktu **D**. Napište mechanismus reakcí!

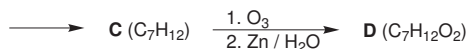
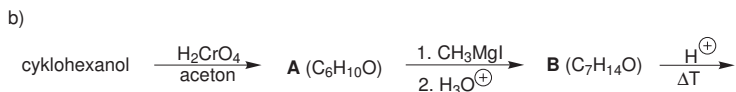
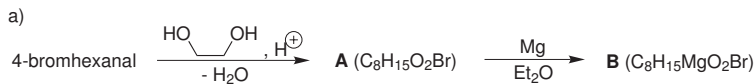


15. Pokud aceton rozpustíme ve vodě obsahující ^{18}O místo ^{16}O , dochází ke vzniku acetonu značeného kyslíkem ^{18}O . Vznik značeného acetonu je katalyzován kyselinami i silnými bázemi. Pokud aceton rozpustíme v těžké vodě, za katalýzy kyselinami nebo bázemi dochází k nahrazování atomů vodíku v CH_3 skupinách za deuterium. Vysvětlete!

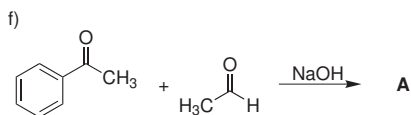
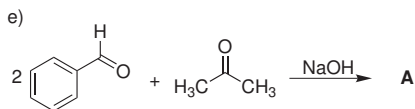
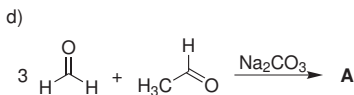
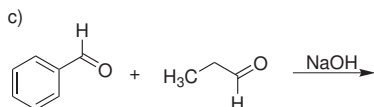
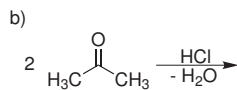
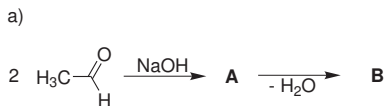
16. Doplněte produkty následujících reakcí!



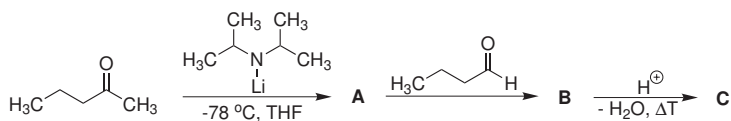
17. Doplňte reakční schémata!



18. Doplňte produkty a napište mechanismus vysvětlující vznik produktů!



19. Doplňte následující reakční schéma!



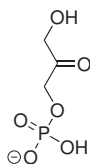
20. V roce 1883 William Perkin poprvé připravil organickou sloučeninu obsahující čtyřčlenný cyklus. Přípravu popisuje následující rovnice. Doplňte struktury látek **A** **B**!



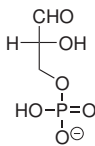
21. Glykolýza vede k odbourávání glukosy za uvolnění energie, v opačném směru většina reakcí glykolýzy slouží k syntéze šestiuhlíkatých cukrů z dvou tříuhlíkatých fragmentů. Klíčovým krokem je enzymem katalyzované spojení glycerinaldehyd-3-fosfátu a dihydroxyacetonfosfátu.

Pro průběh reakce je důležitá přítomnost aminokyseliny lysinu v aktivním místě enzymu, která nese ve svém bočním řetězci $-\text{NH}_2$ skupinu. V prvním kroku dochází k vytvoření iminu z dihydroxyacetonfosfátu a rezidua lysinu, poté imin tautomerizuje na enamin a reaguje s glycerinaldehyd-3-fosfátem za vzniku iminu fruktosa-1,6-bisfosfátu. Následná hydrolýza iminu poskytuje volnou fruktosu-1,6-bisfosfát.

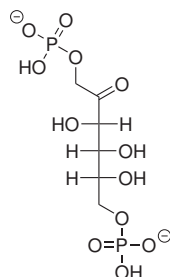
- Pokuste se napsat mechanismus tohoto kroku glykolýzy.
- Pokuste se také naznačit, jak probíhá vzájemná isomerace glycerinaldehyd-3-fosfátu a dihydroxyacetonfosfátu.



dihydroxyacetonfosfát

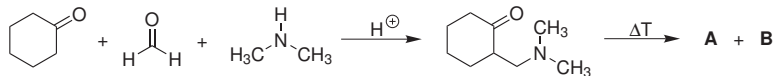


glycerinaldehyd-3-fosfát

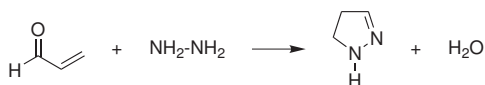


fruktosa-1,6-bisfosfát

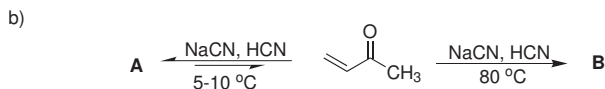
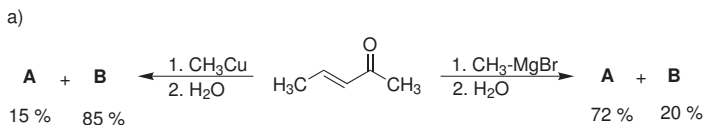
22. Napište mechanismus Mannichovy reakce v kyselém prostředí a doplňte produkty!



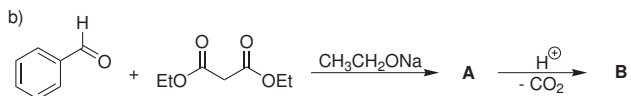
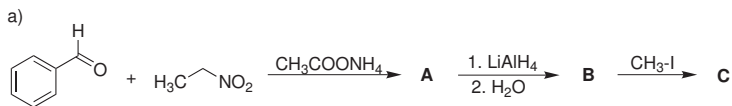
23. Pokuste se napsat mechanismus následující reakce!

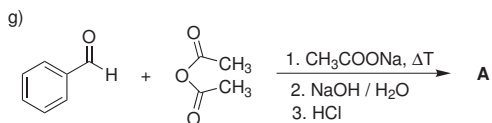
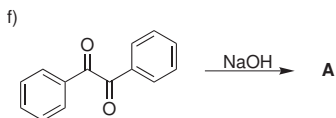
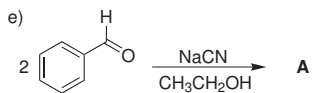
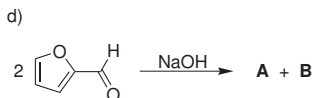
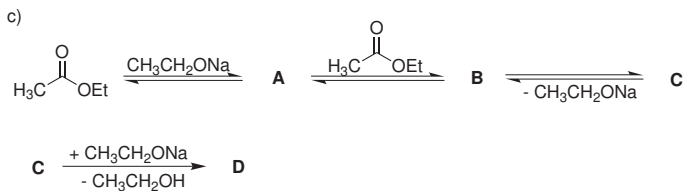


24. Pokuste se odhadnout hlavní produkty reakce α,β -nenасыčené karbonylové sloučeniny s různými nukleofily!

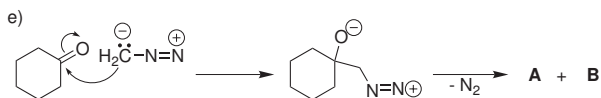
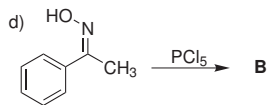
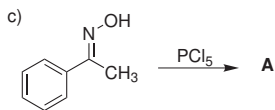
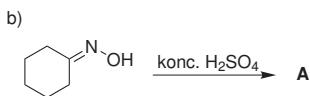
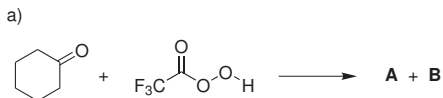


25. Doplňte produkty následujících reakcí!

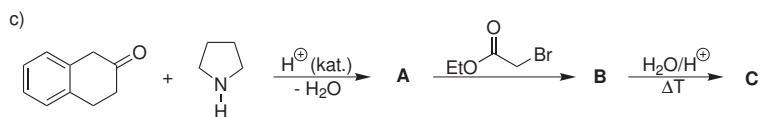
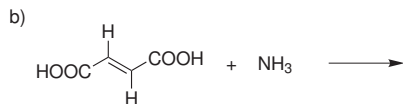
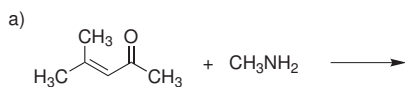




26. Doplňte produkty následujících reakcí!

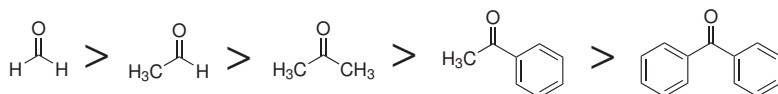


27. Doplňte produkty následujících reakcí a napište jejich mechanismus!

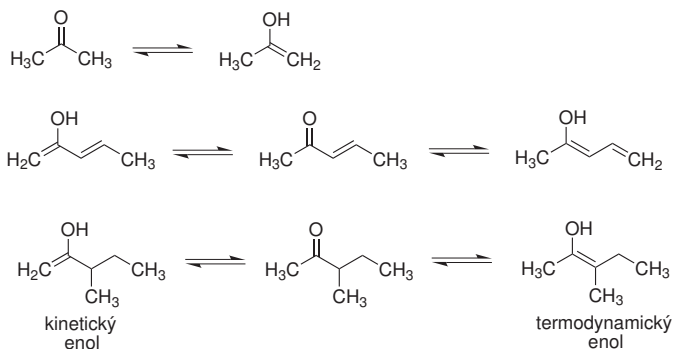


Autorské řešení příkladů:

- Ke snížení elektrofility karbonylového uhlíku dochází vlivem elektrondonorních skupin, které jsou na něj navázány. Nejméně bude elektrofilitu snižovat atom vodíku, proto jsou aldehydy lepšími elektrofilny než ketony. Alkylové skupiny vykazují I+ efekt, aryl M+, který ovlivní rozložení elektronové hustoty výrazněji. Proto bude pořadí vypadat následovně:

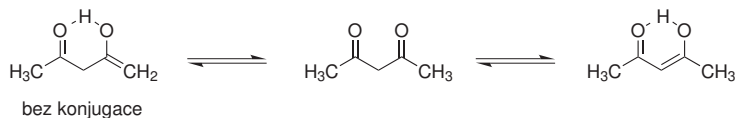


- Řešení:



- Pozice tautomerní rovnováhy závisí jak na rozdílu ve stabilitě enol- a ketoformy, tak na vnějších okolnostech, jako je například rozpouštědlo.
 - Převažuje ketoforma, podobně jako u mnoha dalších aldehydů a ketonů. Podstatným faktorem, který přispívá k větší stabilitě ketoformy je přítomnost pevnější vazby C=O (homolytická disociační energie nazby C=O je 749 kJ mol^{-1} , což je více než 729 kJ mol^{-1} pro vazbu C=C²).
 - Enolforma 1,3-dikarbonylových sloučenin je stabilizována intramolekulární vodíkovou vazbou, ze dvou možných enolů však převažuje ten, ve kterém dochází ke konjugaci vzniklé vazby C=C s dvojnou vazbou karbonylu. Díky této stabilizaci jsou rovnovážné koncentrace enol- a ketoformy na rozdíl od jednoduchých aldehydů a ketonů řádově srovnatelné.

²Převzato z Stephen J. Blanksby, G. Barney Ellison: Bond Dissociation Energies of Organic Molecules, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, 36, str. 255–263.

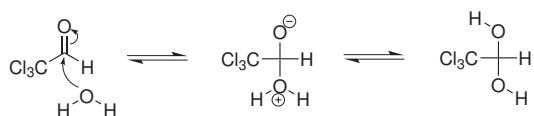


Na zastoupení jednotlivých forem má však vliv i solvatace. V nepolárních rozpouštědlech, jako jsou uhlovodíky, nebo v plynné fázi nedochází k porušení intramolekulární vodíkové vazby a převažuje enolforma, v polárních protických rozpouštědlech (voda, alkoholy) převažuje ketoforma. Zastoupení enolformy v čistém acetylacetonu v plynné i kapalně fázi a v různých rozpouštědlech při 25 °C zachycuje následující tabulka³.

| Rozpouštědlo | Zastoupení enolformy |
|------------------|----------------------|
| cyklohexan | 97 % |
| CCl ₄ | 95 % |
| plynná fáze | 92 % |
| čistá látka | 62 % |
| DMSO | 62 % |
| voda | 16 % |

(c) Převažuje enolforma, dvojná vazba enolu je součástí stabilního aromatického systému, což ji výrazně stabilizuje.

4. Hydráty aldehydů a ketonů (geminální dioly) jsou produktem nukleofilní adice vody na vazbu C=O.

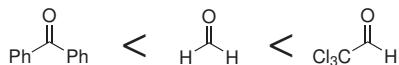


Mezi hydrátem a výchozí karbonylovou sloučeninou existuje rovnováha, která je posunuta ve prospěch karbonylové sloučeniny. Pouze formaldehyd a aldehydy nebo ketony s elektronakceptorními skupinami v sousedství karbonylu preferují tvorbu hydrátu.

Hydrát trichloroacetaldehydu, který lze snadno izolovat jako stabilní pevnou látku, byl používán v minulosti jako hypnotikum a sedativum.

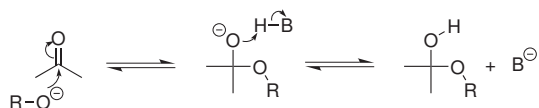
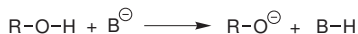
³J. N. Spencer, Eric S. Holmboe, Mindy R. Kirshenbaum, Daniel W. Firth, Patricia B. Pinto: Solvent effects on the tautomeric equilibrium of 2,4-pentanedione, *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, str. 1178-1182

Pořadí stability hydratované formy:

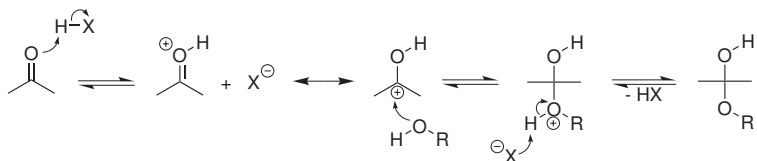


5. Hemiacetaly (poloacetaly) vznikají kyselé nebo bazicky katalyzovanou adicí alkoholu na vazbu C=O.

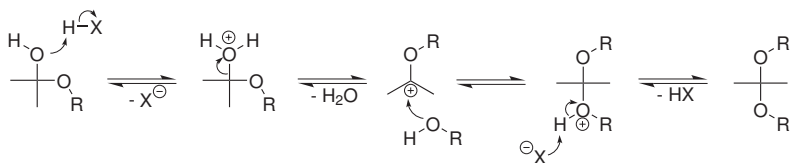
bazická katalýza:



kyselá katalýza:

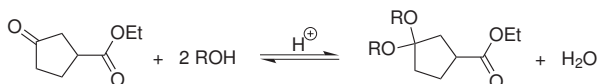


Pro vznik acetalu je však potřeba, aby došlo k (nukleofilní) substituci -OH skupiny alkoholem. Samotná skupina -OH není dobrá odstupující skupina, pro odstoupení je jí potřeba aktivovat protonací. V bazickém prostředí však není dostatečná koncentrace H^+ , proto za těchto podmínek acetalu nemohou vznikat.

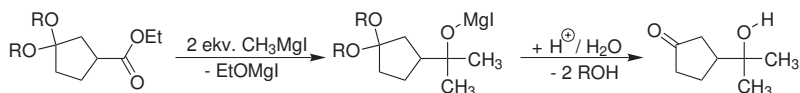


Substituce protonované -OH skupiny probíhá mechanismem $\text{S}_{\text{N}}1$. Tvorba acetalů je zvrtná rovnovážná reakce, z principu mikroskopické reverzibility vyplývá, že mechanismus hydrolyzy acetalu (hemiacetalu) vodou lze jednoduše získat z mechanismu vzniku acetalu jednoduchým obrácením všech šipek v mechanismu.

6. Vznik acetalu je zvrtná kyselá katalyzovaná reakce. Pokud v prostředí není přítomen kyselý katalyzátor, nemůže docházet ani k zániku acetalu.
7. Přeměnu můžeme snadno uskutečnit reakcí esterické skupiny výchozí látky se dvěma ekvivalenty CH_3Li nebo CH_3MgX , výchozí látka však obsahuje ketonickou skupinu, která by mohla také adovat organokov. Abychom zabránili její reakci, můžeme ji dočasně ochránit převedením na acetal, který s organokovem nereaguje.

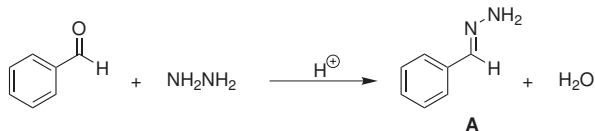


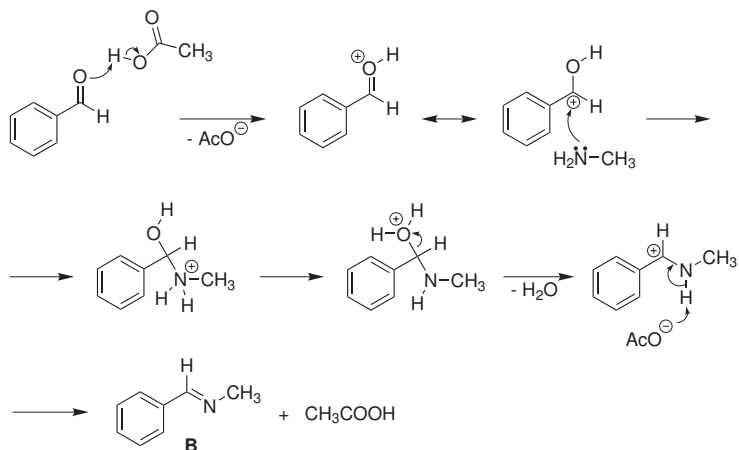
Acetalizace je rovnovážná reakce, u které není výrazně preferována tvorba produktu, proto je potřeba pro zvýšení výtěžku posunout rovnováhu například odebíráním vody jako jednoho z produktů z reakční směsi. Po skončení adice organokovou je potřeba za kyselých katalýz hydrolyzovat acetal, přebytek vody opět zajistí posunutí rovnováhy žádoucím směrem.



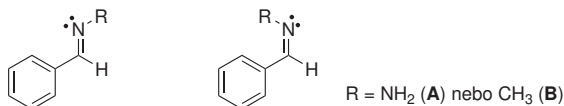
8. Řešení:

- (a) Obě reakce zahrnují v prvním kroku adici dusíkatého nukleofilu na karbonyl za tvorby tetraedrického intermediátu, která je následována eliminací vody za vzniku vazby $\text{C}=\text{N}$. Adice nukleofilu je nejpomalejším krokem celého mechanismu. Protonace kyslíku karbonylové skupiny kyselinou zvyšuje elektrofilitu atomu uhlíku této skupiny a urychluje takto celou reakci. Při vyšší koncentraci kyseliny však dochází k výraznější protonaci atomu dusíku nukleofilu, čímž se snižuje koncentrace nukleofilu a dochází tak ke zpomalení reakce. Souhrou těchto dvou protichůdných procesů vzniká pozorované optimum koncentrace kyselého katalyzátoru. Mechanismy vzniku produktů **A** a **B** jsou analogické, liší se jen druhem derivátu amoniaku, který vystupuje jako nukleofil.

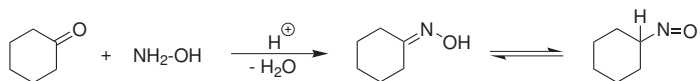




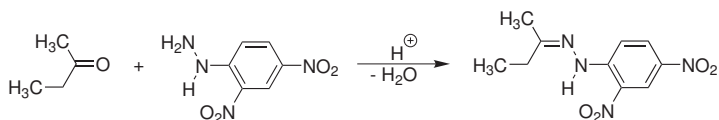
Produkty **A** a **B**, podobně jako produkty dalších reakcí, mohou existovat ve formě dvou diastereomerů lišících se konfigurací skupin na dvojně vazbě $\text{C}=\text{N}$. Tyto diastereomery jsou dostatečně stálé, aby od sebe mohly být odděleny, ale na rozdíl od isomerů na vazbě $\text{C}=\text{C}$ stačí jen zvýšená teplota, aby isomery mezi sebou začaly přecházet.



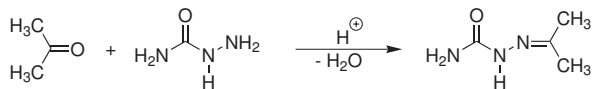
- (b) Reakcí aldehydů a ketonů s hydroxylaminem vznikají oximy, které jsou v tautomerní rovnováze s nitrososlučeninami. Díky symetrii cyklohexanonu netvoří cyklohexanon-oxim dvojici diastereomerů, ale uplatní se rovnováha s nitrosocyklohexanem.



- (c) Reakcí aldehydů a ketonů s hydrazinem a jeho deriváty vznikají hydrazony. V tomto případě bude nukleofilem dusík $-\text{NH}_2$ skupiny, který není v konjugaci s 2,4-dinitrofenylovou skupinou, která je elektronaceptorní povahy.

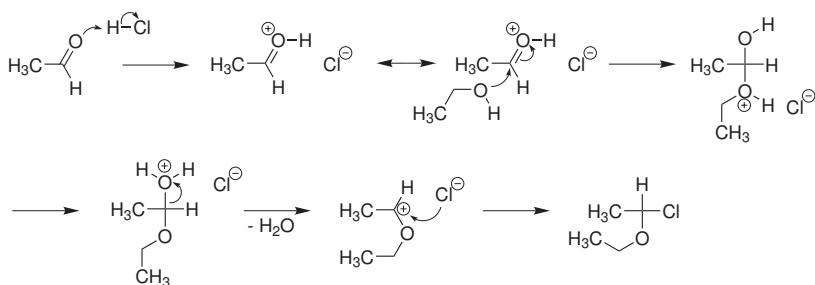


- (d) Reakcí aldehydů a ketonů se semikarbazidem vznikají semikazbazy.

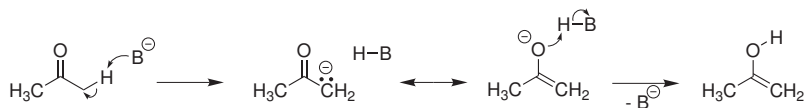


V reakci opět jako nukleofil vystupuje dusík $-\text{NH}_2$ skupiny, která není v konjugaci s elektronakceptorní karbonylovou skupinou.

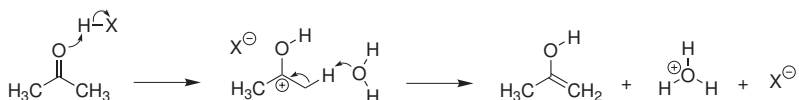
9. Řešení:



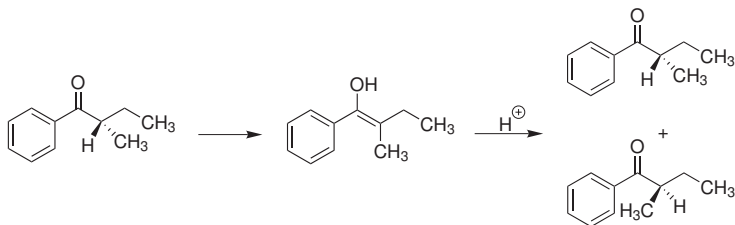
10. Tautomerizace předpokládá přesun atomu vodíku mezi atomem uhlíku a kyslíkem a s tím související posun dvojné vazby. Atomy vodíku vazby $\text{C}-\text{H}$ v α -pozici vůči karbonylu jsou relativně kyselé díky konjugaci deprotonací vzniklého elektronového páru s karbonylem. Hodnoty pK_a jsou přibližně v rozsahu 17–20. Proto za bazické katalýzy je prvním krokem mechanismu deprotonace $\text{C}-\text{H}$ vazby, v druhém kroku dochází k protonaci atomu kyslíku enolátu.



V přítomnosti kyseliny není přítomna báze, která by mohla deprotonovat $\text{C}-\text{H}$ vazbu. Pokud však dojde k protonaci atomu kyslíku, dojde ke zvýšení kyselosti vodíku $\text{C}-\text{H}$ vazby, takže jako zásada může vystupovat i molekula málo bazické vody. Deprotonací vzniká enol.



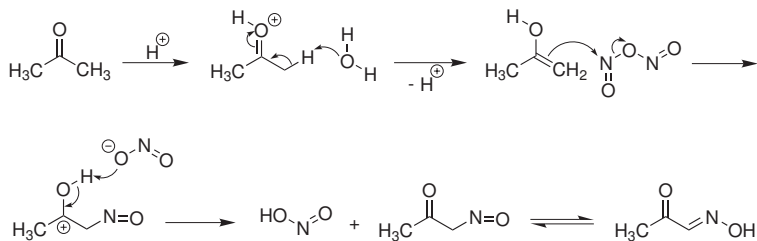
11. Příčinou racemizace je přítomnost rovnováhy mezi keto- a enolformou sloučeniny.



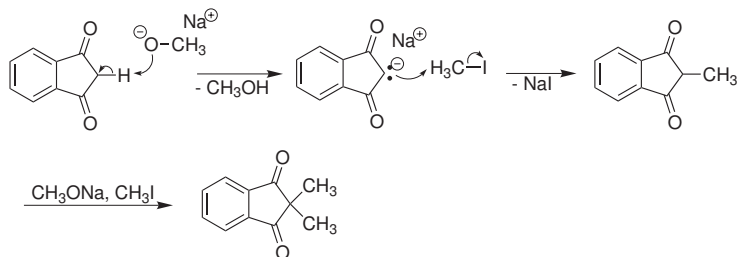
Přestože v rovnováze převládá ketoforma, neustále za kyselých katalýz dochází k přechodům mezi oběma formami. Při deprotonaci vzniká achirální enol, proton při zpětné reakci může se stejnou pravděpodobností přijít z jedné nebo druhé strany dvojné vazby enolu, bude proto vznikat racemická směs ketoformy.

12. Řešení:

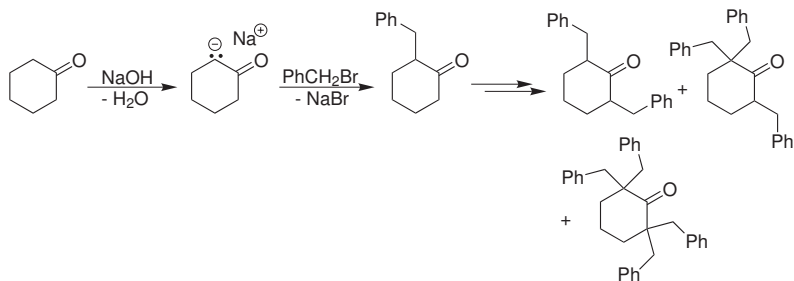
- (a) Pokud došlo k zavedení skupiny do α -pozice vůči karbonylu, jednalo se o reakci příslušného elektrofilu s enolem nebo enolátem karbonylové skupiny. V tomto případě je zdrojem elektrofilního nitrosylového kationu kyselina dusitá (srovnejte s mechanismem vzniku diazoniových solí), v kyselém prostředí je nukleofilem enol. Kyselina chlorovodíková je katalyzátorem reakce. Nitrososlučenina je v tautomerní rovnováze s oximem.



- (b) V této reakci dochází k alkylnaci enolátu indan-1,3-dionu jodmethanem. Nežádoucí reakcí je opakovaná alkylnace produktu, který obsahuje ještě další atomy vodíku v α -pozici. Často alkylnace do vyšších stupňů probíhá snadněji než reakce samotného ketonu.

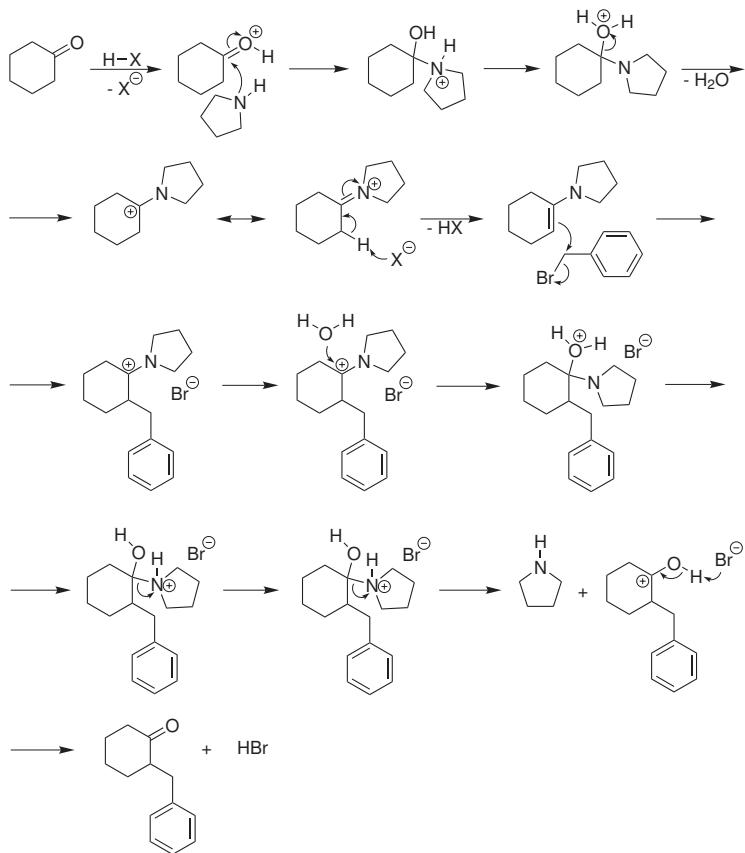


13. Enoly a enoláty aldehydů a ketonů lze alkylovat přímo příslušnými alkyhalogenidy, reakce je však komplikována vícenásobnými alkylnacemi (viz také předchozí příklad).

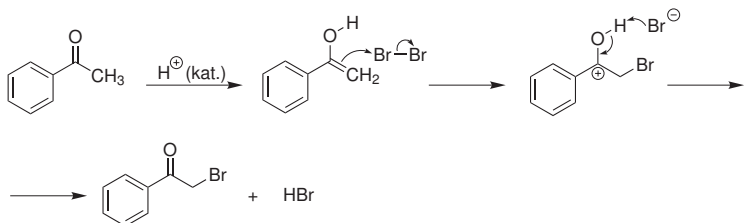


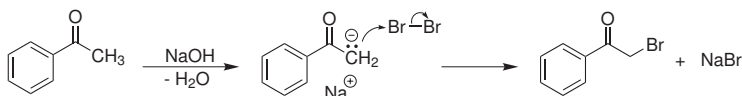
Pro alkylnaci karbonylových sloučenin lze volit také jiné postupy. Působením sekundárního aminu na aldehydy nebo ketony za kyselých katalýz a za odstraňování vody z reakční směsi vznikají enaminy, což jsou dusíkatá analoga enoletherů.

Podobně jako v enoletherech je dvojná vazba $C=C$ bohatá na elektronovou hustotu, dokonce díky nižší elektronegativitě dusíku je enamin ještě lepším nukleofilem. Enamin může tedy reagovat jako nukleofil a může být alkylován, například benzylbromidem. Vzniklá sůl je hydrolyzována za uvolnění benzylovaného aldehydu nebo ketonu. Výhodou tohoto postupu je, že nedochází k vícenásobné alkylnaci.

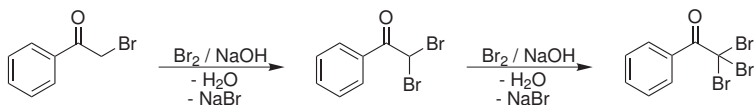


14. Působením halogenu na karbonylové sloučeniny v přítomnosti kyselého nebo bazického katalyzátoru dochází ke vzniku α -halogen aldehydů a ketonů. Prvním krokem mechanismu reakce je kyselá nebo bazická katalyzovaná enolizace, následuje reakce enolu nebo enolátu s halogenem, zdrojem X^+ . V bazickém prostředí dochází k neutralizaci zásady.

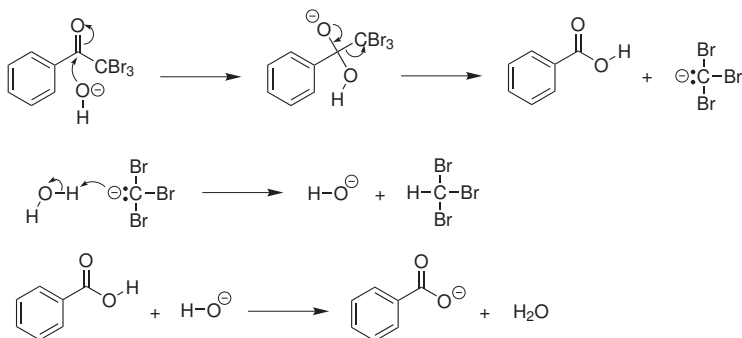




Halogenace v kyselém prostředí lze volbou podmínek reakci zastavit ve stádiu monohalogenderivátu. V produktu halogenace dochází díky přítomnosti halogenu ke zvýšení kyselosti vazby C–H v α -pozici, proto v bazickém prostředí dále dochází k opakovaným deprotonacím a reakcím s dalšími molekulami halogenu, až dojde k úplné náhradě všech kyselých atomů vodíku.



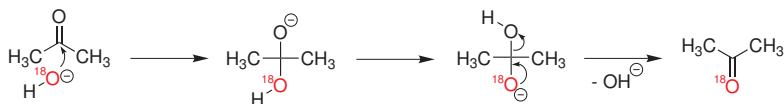
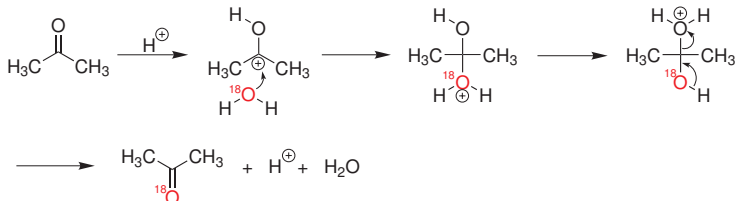
Pokud se v sousedství karbonylu nachází methylová skupina, která byla přeměněna působením halogenu v alkalickém prostředí na trihalogenmethylovou skupinu, podléhá produkt štěpení za vzniku trihalogenmethanu (haloformu) a (soli) karboxylové kyseliny. Celá reakce se označuje jako Liebenova nebo haloformová reakce.



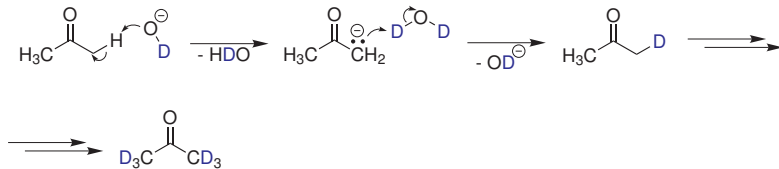
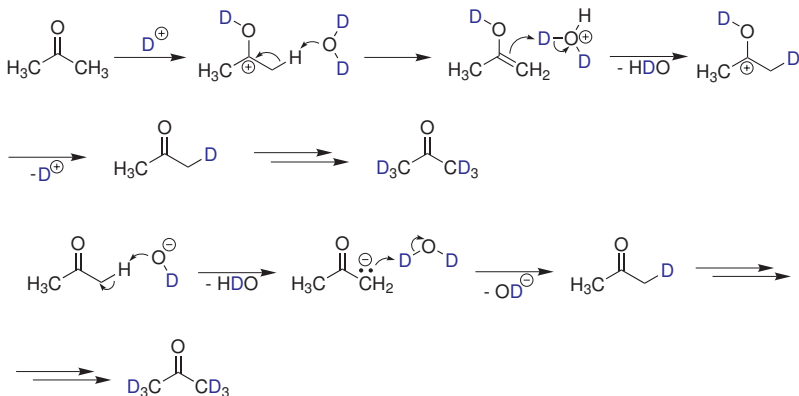
Jodoformová reakce se užívá v analytické chemii k důkazu methylketonů, acetaldehydu nebo sloučenin, které mohou tyto látky poskytnout oxidací jodem za reakčních podmínek. Pozitivní reakce se projeví vznikem žlutých krystalů CHI_3 . Kyselina octová neposkytuje pozitivní reakci.

- Vzájemná výměna atomů kyslíku karbonylové skupiny a vody je umožněna existencí rovnováhy mezi karbonylovou sloučeninou a její hydratanou formou (geminálním diolem). Hydrát s přibližně stejnou pravděpodobností bude eliminovat značenou nebo neznačenou molekulu vody,

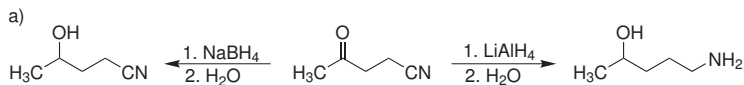
zbývající atom kyslíku zůstane ve vazbě C=O. Pokud je voda jako rozpouštědlo přítomná ve velkém nadbytku oproti acetonu, povede ustavení rovnováhy téměř k úplnému obohacení acetonu o těžší isotop kyslíku.

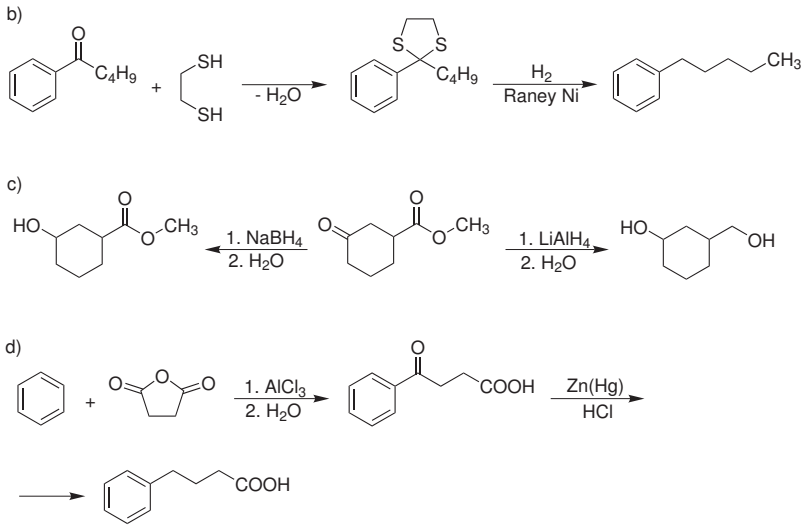


Při tautomerizaci dochází k reakcím, při kterých probíhá výměna atomů vodíku mezi rozpouštědlem a ketonem nebo aldehydem. Pokud je voda jako rozpouštědlo přítomná ve velkém nadbytku oproti acetonu, povede ustavení rovnováhy téměř k úplné náhradě všech atomů vodíku v molekule acetonu za deuterium.

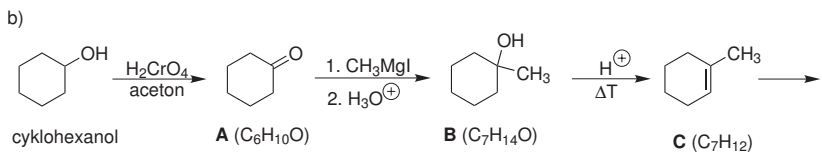
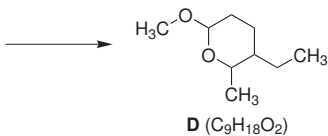
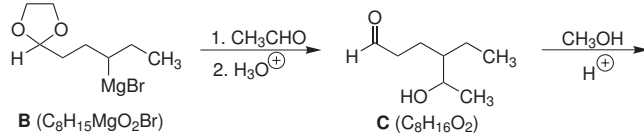
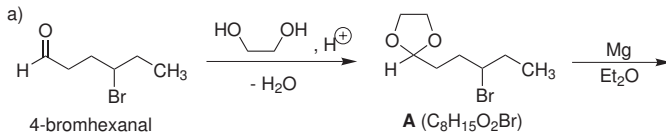


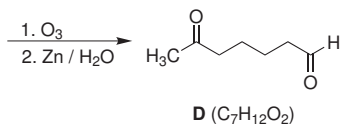
16. Řešení:





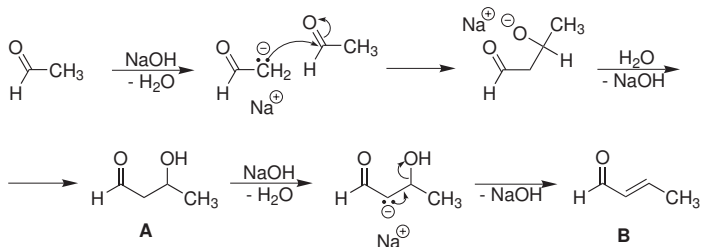
17. Řešení:



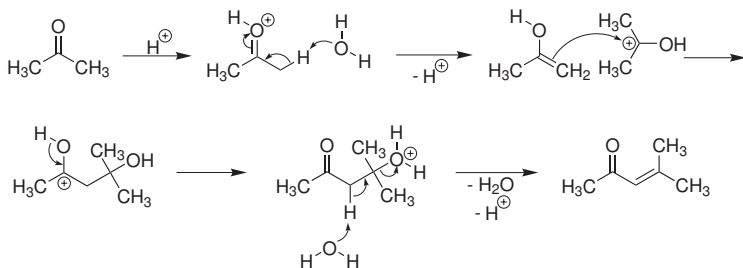


18. Aldolizace je reakce, ve kterých jedna karbonylová sloučenina vystupuje ve formě enolu nebo enolátu jako nukleofil, který se aduje na karbonyl druhé molekuly karbonylové sloučeniny, která vystupuje jako elektrofil. Aldolizace je zvratná reakce. Reakce může být následována eliminací vody, která je většinou nevratná (aldolová kondenzace).

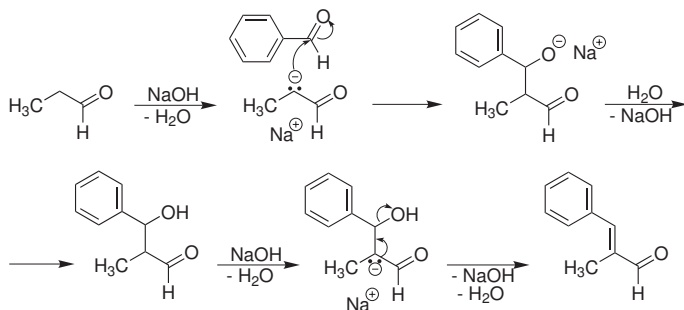
- (a) Dochází k bazicky katalyzované aldolizaci za vzniku aldolu **A**, který za podmínek reakce může eliminovat vodu za vzniku α,β -nenасыčeného aldehydu **B**, v tomto případě krotonaldehydu. Eliminace vody z aldolu probíhá mechanismem E1cB.



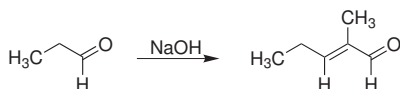
- (b) Produktem kyselce katalyzované aldolové kondenzace dvou molekul acetonu je α,β -nenасыčený keton, mesityloxid. V reakci vystupuje enol, který je slabší nukleofil než enolát, proto je nutné, aby byl karbonyl druhé molekuly acetonu aktivován protonací.



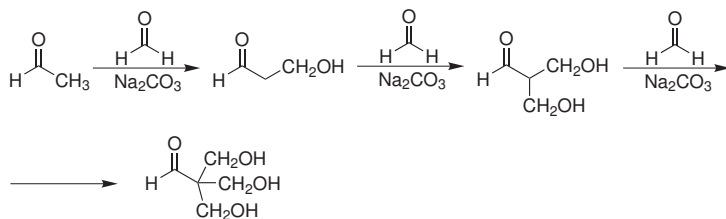
- (c) Reakce představuje zkříženou aldolovou reakci, kdy spolu reagují dvě různé karbonylové sloučeniny. Nukleofilní enolát může poskytnout pouze propanal, protože benzaldehyd nemá vodíky v α -pozici. Enolát následně reaguje s benzaldehydem.



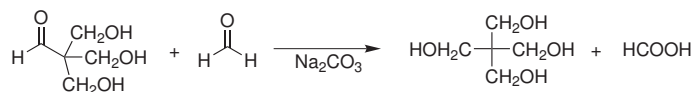
Nežádoucí reakcí, která snižuje výtěžek žádaného produktu zkřížené kondenzace, je kondenzace dvou molekul propanalu.



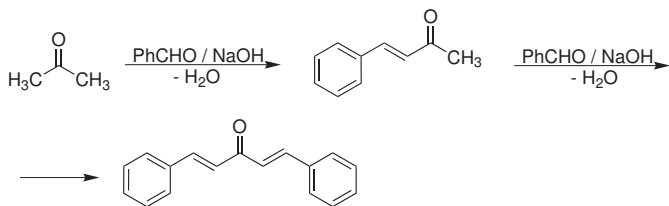
- (d) Zkřížená aldolizace, kdy opět jedna komponenta nemá kyselé vodíky v α -pozici. Dojde k trojnásobné aldolizaci.



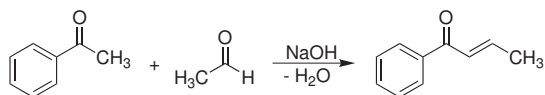
Protože produkt neobsahuje v molekule kyselé vodíky v α -pozici a ve směsi je přítomen formaldehyd, může dojít ke zkřížené Cannizarově reakci.



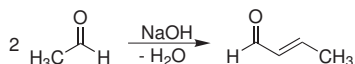
- (e) Látky reagují ve smyslu dvojnásobné zkřížené aldolové kondenzace, v prvním kroku vzniká benzylidenaceton, který dále reaguje s benzaldehydem za vzniku dibenzylidenacetonu.



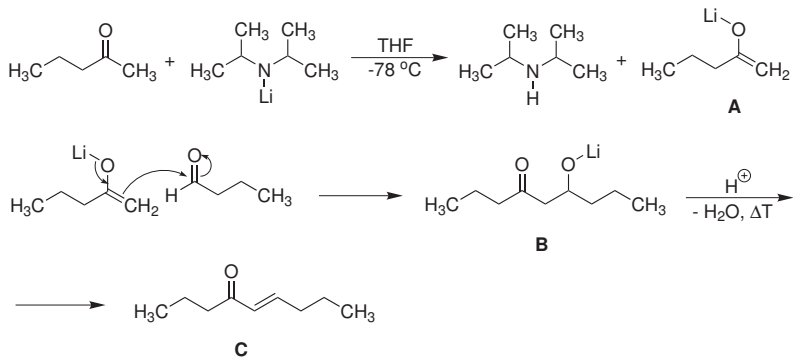
- (f) Zkřížená aldolizace, kdy obě komponenty obsahují kyselé vodíky v α -pozici, aromatický keton však je slabší elektrofil než aldehyd, proto bude docházet ke kondenzaci enolátu ketonu s aldehydem.



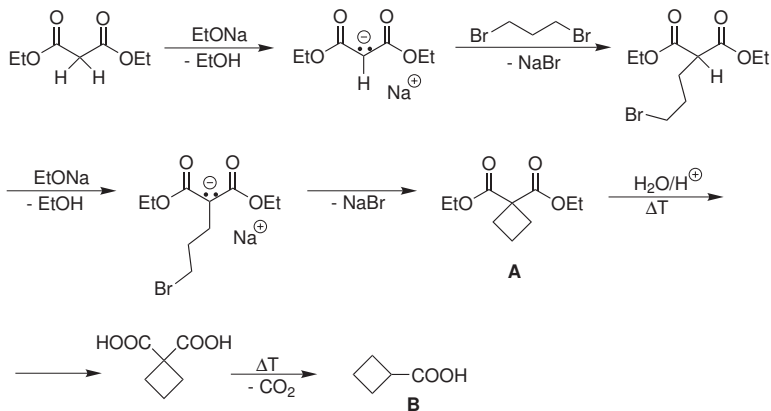
Nežádoucí reakcí bude samozřejmě dále kondenzace dvou molekul aldehydu.



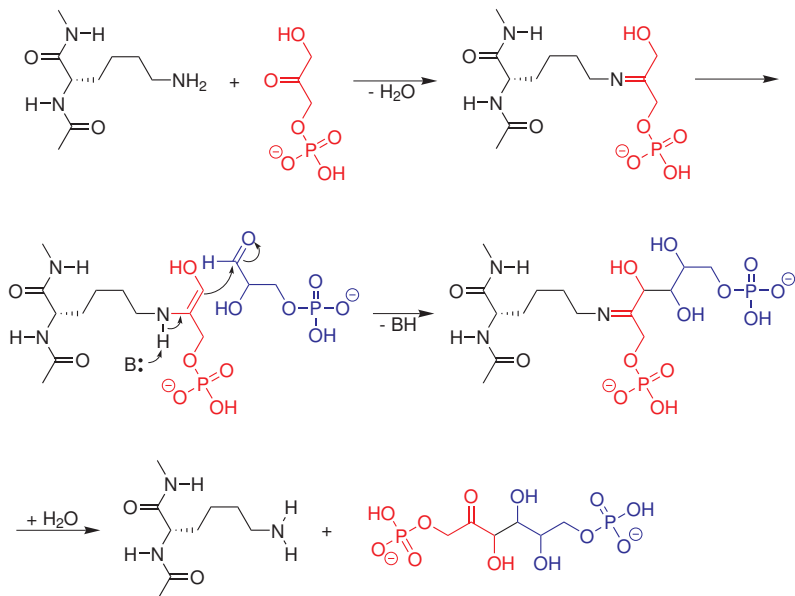
19. Sled reakcí je příkladem řízené aldolové reakce. Použití velice silné stericky objemné zásady (zde LDA – lithium-diisopropylamid), která nevratně deprotonuje karbonylovou sloučeninu, vede ke vzniku kinetického enolátu, který je možno následně nechat reagovat s vhodným elektrofilem. Kdybychom nechali reakci probíhat za katalýzy slabší zásadou, jako je například OH^- , vznikl by produkt z termodynamického enolu.



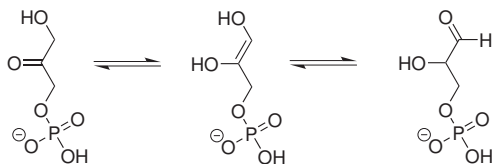
20. Reakce zahrnuje deprotonaci kyselých C–H vazby za vzniku nukleofilního enolátu, reakce s 1,3-dibrompropanem probíhá mechanismem S_N2 .



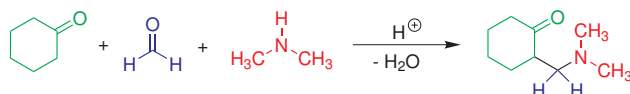
21. Nukleofilem reagujícím s elektrofilem je enamin:



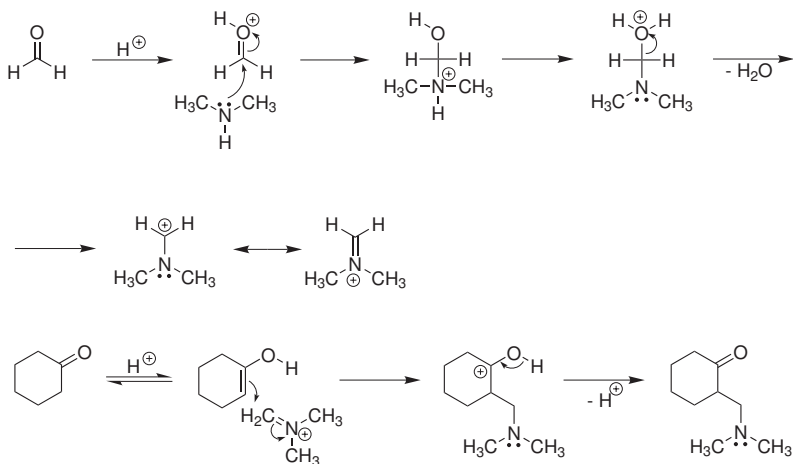
Isomerace glycerinaldehyd-3-fosfátu na dihydroxyacetonfosfát probíhá přes společnou enolformu těchto dvou sloučenin.



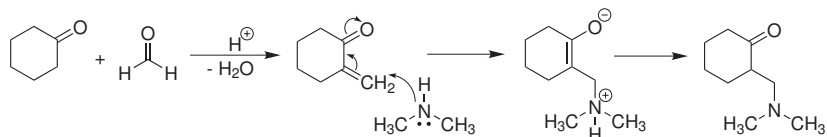
22. Mannichova reakce je příkladem multikomponentních reakcí, kdy směs více reaktantů vzájemnou reakcí poskytne jeden produkt. Podíl výchozích látek na struktuře produktu můžeme znázornit:



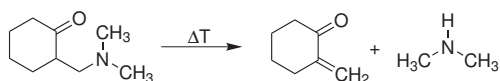
Cyklohexanon musí reagovat v enolformě s elektrofilem, který poskytne dimethylaminomethylovou skupinu. Tímto elektrofilem může být iminiový kation vzniklý kondenzací sekundárního aminu s formaldehydem.



Můžeme navrhnout také alternativní mechanismus, který by zahrnoval zkříženou aldolovou kondenzaci cyklohexanonu a formaldehydu za vzniku 2-methylcyklohexanonu, který by ve smyslu Michaelovy adice reagoval s dimethylaminem.



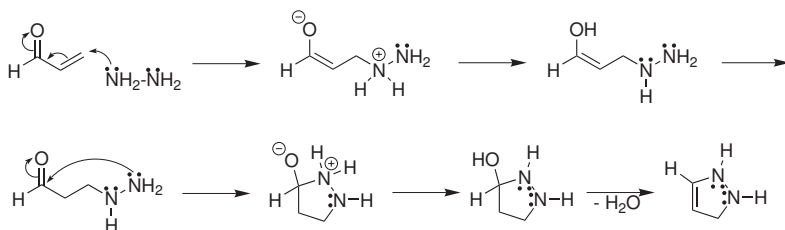
Zahřátím produktu dochází k eliminaci dimethylaminu, reakce může probíhat E1cB mechanismem, kdy zásadou je druhá molekula výchozí látky nebo již přítomný dimethylamin.



23. Vcelku jednoduše můžeme v produktu identifikovat, z které výchozí látky pocházejí jednotlivé atomy.

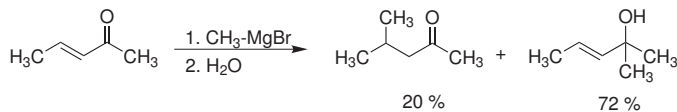


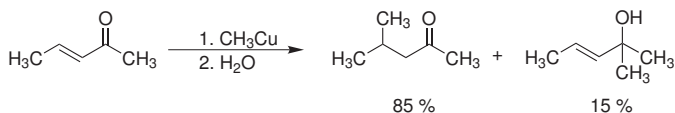
Produkt vzniká Michaelovou adicí (1,4-adičí) hydrazinu na α,β -nenasyčený aldehyd a následnou tvorbou iminu:



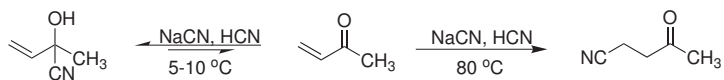
24. V obou případech vznikají produkty 1,2- a 1,4-adiče nukleofilu, v závislosti na podmínkách jeden z možných produktů převažuje.

- (a) Organoměďná sloučenina je měkčí nukleofil než organohořečnatá sloučenina, bude se proto adovat přednostně ve smyslu 1,4-adiče. U Grignardova činidla to bude naopak.



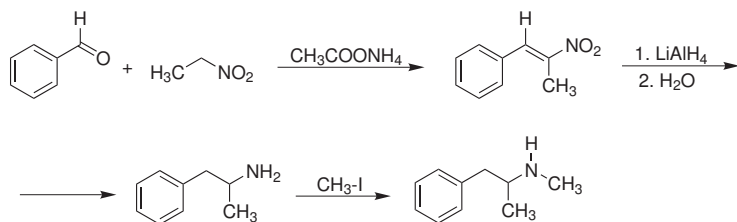


- (b) Adice kyanidu na vazbu C=O je zvratná a probíhá rychle, poskytuje však termodynamicky méně stabilní produkt. Naopak adice na vazbu C=C (1,4-adice, Michaelova adice) probíhá pomalu, ale poskytuje stabilnější produkt.

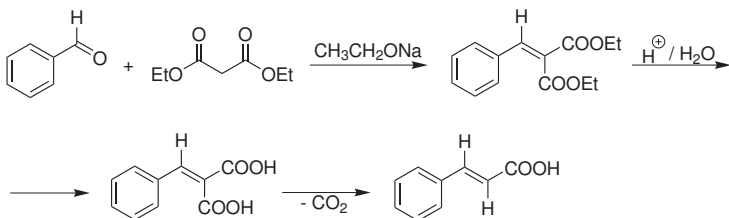


25. Řešení:

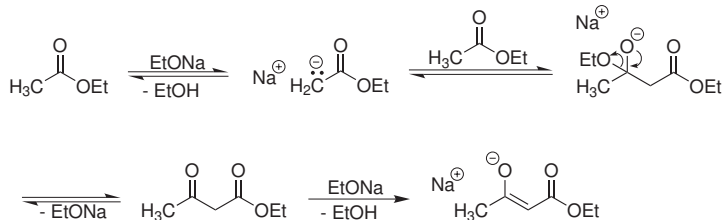
- (a) V prvním kroku dochází ke Knoevenagelové reakci za katalýzy slabou zásadou (octan amonný), v druhém kroku k 1,4-adici hydridového aniontu a redukci -NO₂ skupiny na -NH₂ skupinu, následuje methylace atomu dusíku za vzniku sekundárního aminu.



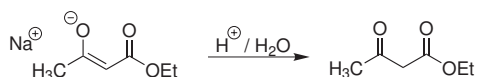
- (b) Hydrolýzou vzniklého esteru vzniká nestálá kyselina, která podobně jako jiné karboxylové kyseliny s elektronakceptorními skupinami v β-pozici (zde se jedná o druhou karboxylovou skupinu) dekarboxylují.



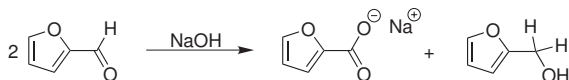
- (c) Claisenova kondenzace, všechny kroky mechanismu jsou zvrtné, až poslední krok, deprotonace ethyl-3-oxobutanoátu, je díky vysoké kyselosti výchozí látky krok nevratný a posunuje tak rovnováhu směrem k produktu.



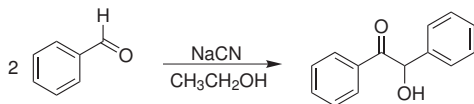
Neutrální produkt získáme zpracováním reakční směsi kyselinou.



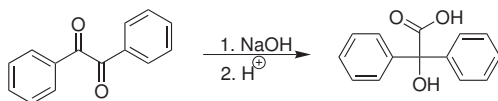
- (d) Cannizzarova reakce, bazicky katalyzovaná disproportionace neenolizovatelných aldehydů (bez C–H vazeb v α -pozici). Reakcí vzniká alkohol a karboxylová kyselina, která je v reakčním prostředí neutralizována za vzniku soli. Jsou známy také zkřížené Cannizzarovy reakce.



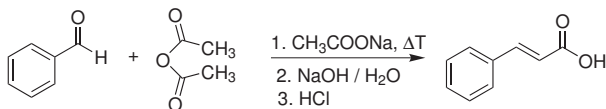
- (e) Benzoinová kondenzace benzaldehydu za katalýzy kyanidovým aniontem.



- (f) Benzilový přesmyk.



- (g) Perkinova syntéza kyseliny skořicové.



26. Řešení:

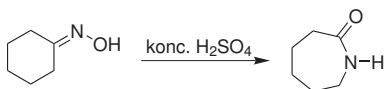
- (a) Baeyerova-Villigerova oxidace aldehydů a ketonů peroxokyselinami.



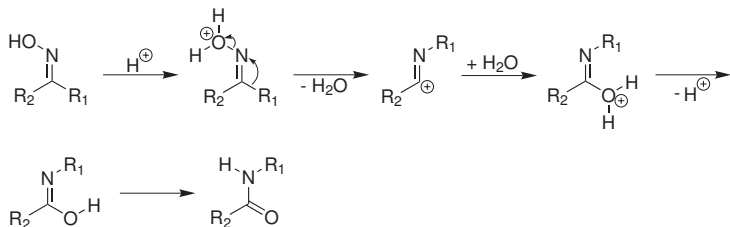
Při reakci dochází k migraci skupiny z atomu uhlíku karbonylu na atom kyslíku, skupiny se liší svou schopností migrovat, obecně v tomto pořadí:

H > terciární alkyl > cyclohexyl > sekundární alkyl a aryl > primární alkyl > methyl

- (b) Becmannův přesmyk oximů, reakce probíhá za katalýzy silnými kyselinami. Cyklohexanon-oxim přesmykuje v koncentrované kyselině sírové za vzniku
- ϵ
- kaprolaktamu.



Během reakce dochází k posunu skupiny, která se nachází v *trans*-pozici vůči -OH skupině.



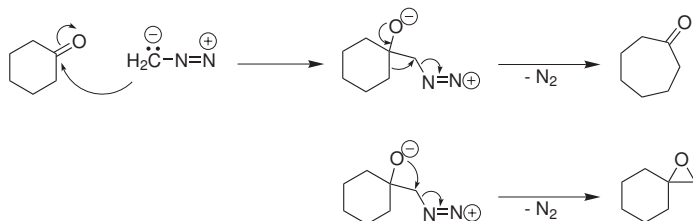
- (c) Becmannův přesmyk může také probíhat při působení
- PCl_5
- na oxim. Přesmykuje skupina v
- trans*
- pozici vůči odstupující skupině.



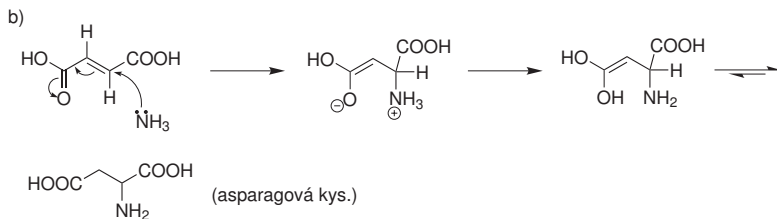
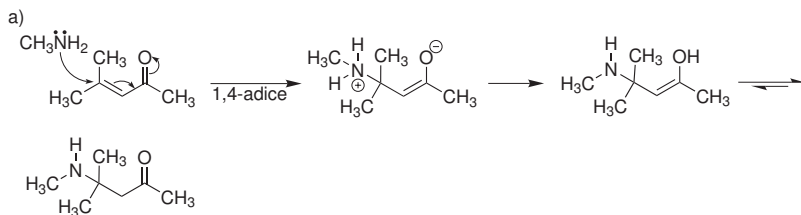
- (d) Beckmannův přesmyk – přesmykuje skupina v *anti*-pozici vůči odstupující skupině.

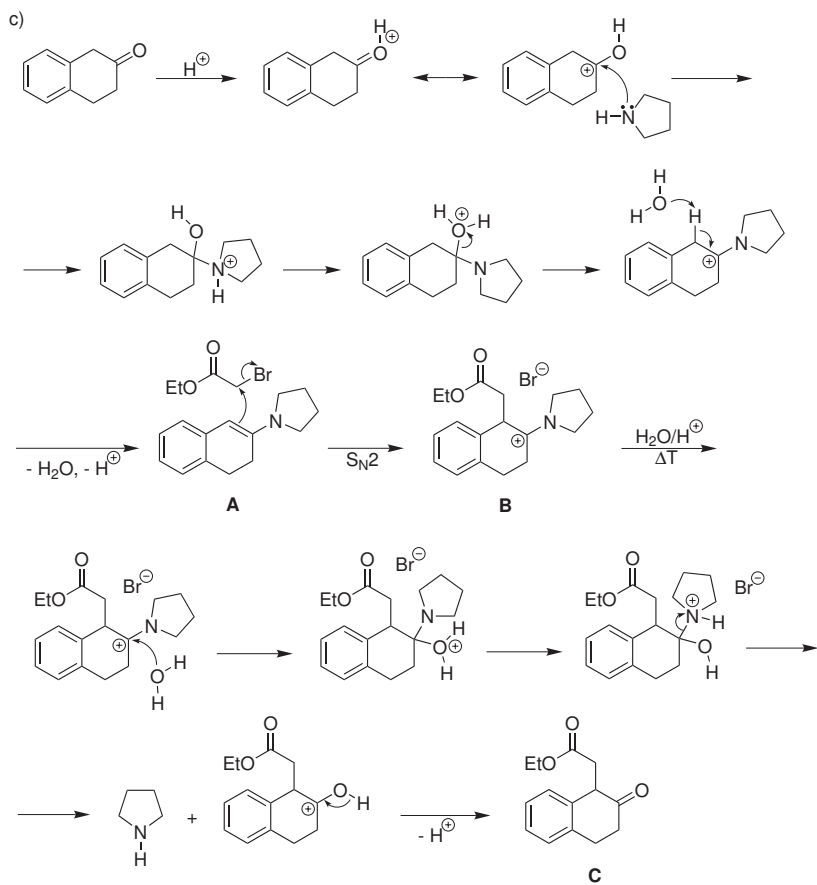


- (e) Působením diazomethanu na cyklické ketony dochází k expanzi cyklu o jeden atom uhlíku. Jako vedlejší produkt vzniká epoxid.



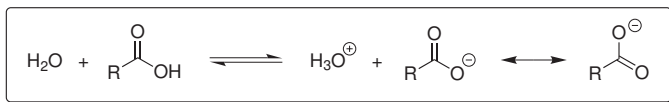
27. Řešení:

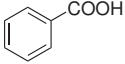




8. Karboxylové kyseliny a jejich funkční deriváty

Charakteristickou vlastností karboxylových kyselin je přítomnost kyselého vodíku v -OH skupině díky stabilizaci konjugované zásady konjugací.

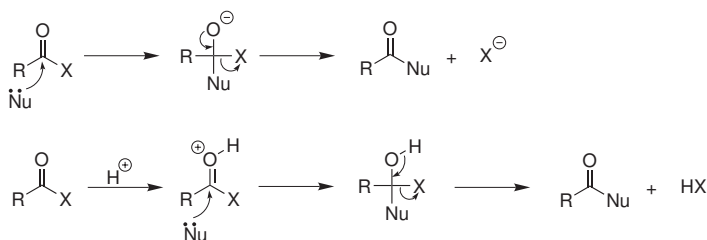


| | | | | |
|----------------------------------|--|-------------------------------------|---|---|
| $\text{H}_3\text{C}-\text{COOH}$ | $\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{COOH}$ | $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$ | $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOH}$ |  |
| pK_a 4,76 | 5,02 | 4,25 | 1,95 | 4,19 |

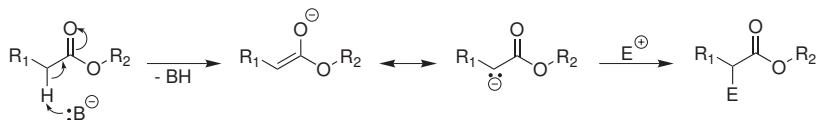
Elektrofilita atomu uhlíku vazby C=O u karboxylových kyselin a jejich mnoha funkčních derivátů je snížena konjugací.



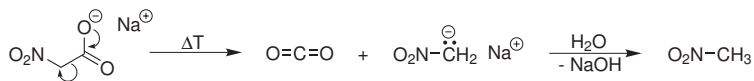
Karboxylové kyseliny a jejich funkční deriváty mohou podléhat nukleofilním substitučním reakcím probíhajícím adičně-eliminačním mechanismem. Meziproduktem substituce je tetraedrický intermediát, produkt adice nukleofilu na karbonyl.



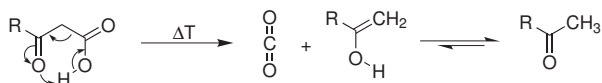
Atomy vodíku v α -pozici esterů mohou být odštěpovány silnou zásadou za vzniku enolátu, který může dále reagovat s elektrofilu.



Soli karboxylových kyselin s elektronakceptorní skupinou v α -pozici mohou po zahřátí dekarboxylovat.



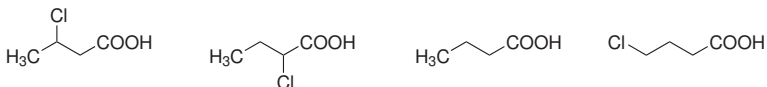
Kyseliny s oxo skupinou v β -pozici podléhají dekarboxylaci probíhající přes cyklický tranzitní stav a enolformu.



Příklady:

1. Seřadte podle kyselosti následující řady karboxylových kyselin!

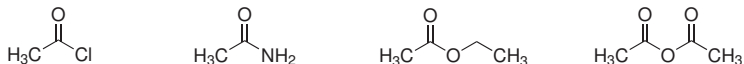
a)



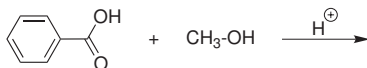
b)



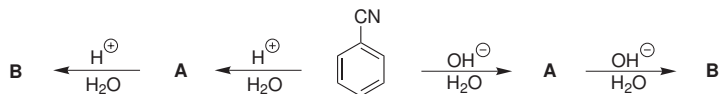
2. Seřadte následující sloučeniny podle elektrofility atomu uhlíku jejich C=O skupin!



3. Pokuste se napsat mechanismus kyselě katalyzované esterifikace kyseliny benzoové methanolem! Pokud použijeme methanol značený isotopem ^{18}O , kde se bude po skončení reakce tento atom kyslíku nacházet?

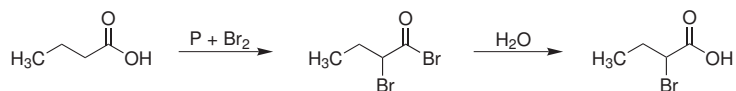


4. Esterifikace je zvrtná reakce. Hydrolýza esterů na alkohol a karboxylovou kyselinu probíhá v kyselém i bazickém prostředí. Proč však ester vzniká z alkoholu a kyseliny pouze za kyselé katalýzy?
5. Pokuste se napsat mechanismus hydrolýzy nitrilu kyseliny benzoové v kyselém a bazickém prostředí!

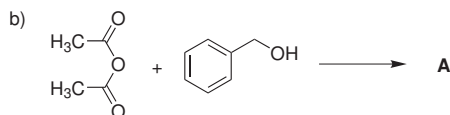
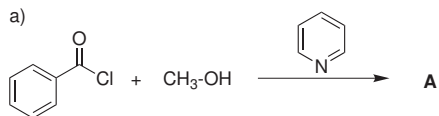


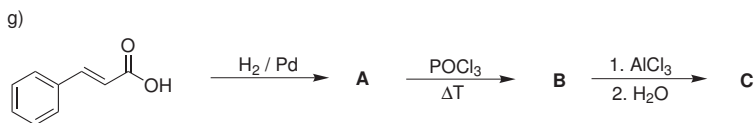
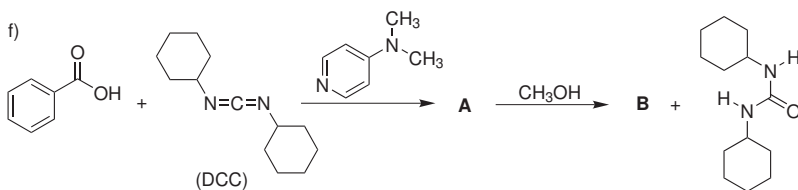
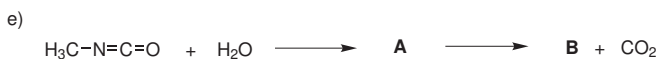
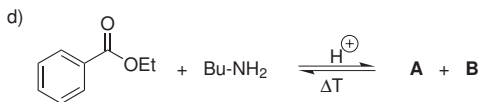
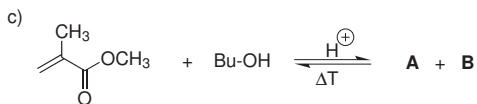
6. Navrhněte přípravu kyseliny pentanové z následujících sloučenin:
- Pentan-1-ol.
 - 1-Brombutan (dva možné způsoby).
 - Dec-5-en.
 - Pent-1-en.

7. Pokuste se napsat mechanismus následující reakce!

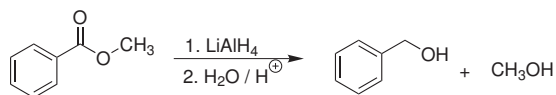


8. Doplňte produkty reakcí a pokuste se napsat mechanismus reakcí!

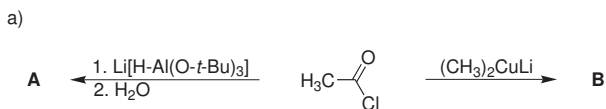




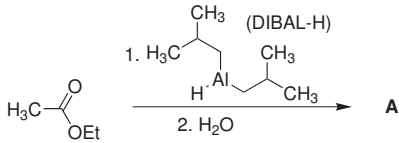
9. Pokuste se napsat podrobný mechanismus redukce methyl-benzoátu pomocí LiAlH_4 za vzniku benzylalkoholu a methanolu! Bude probíhat stejná redukční reakce, pokud použijeme jako redukční činidlo NaBH_4 ?



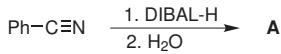
10. Doplňte produkty následujících reakcí!



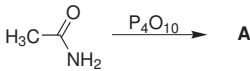
b)



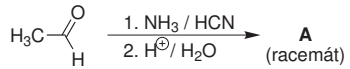
c)



d)

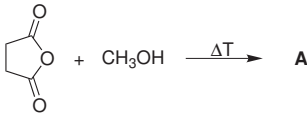


e)

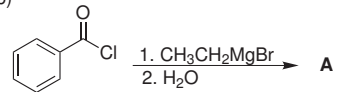


11. Doplňte následující schémata!

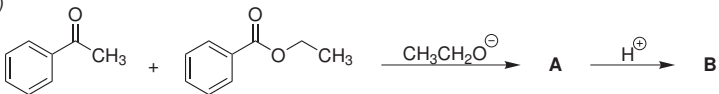
a)



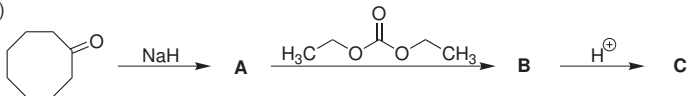
b)



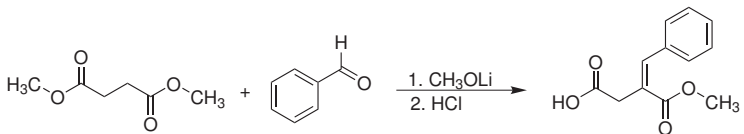
c)



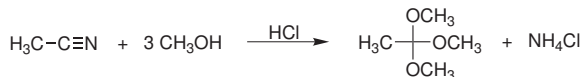
d)



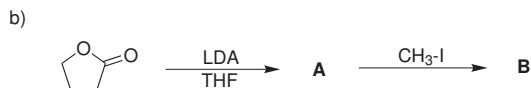
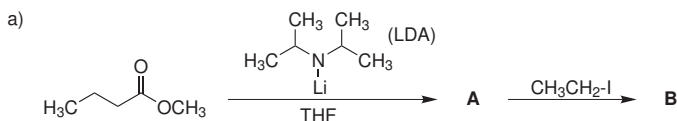
12. Pokuste se napsat podrobný mechanismus následující reakce!



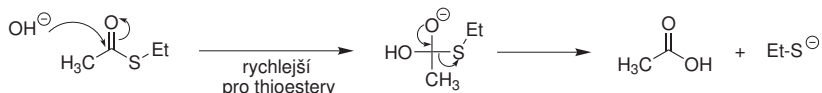
13. Orthoestery karboxylových kyselin lze například připravit reakcí příslušných nitrilů s alkoholy za katalýzy suchým HCl. Pokuste se napsat mechanismus této reakce:



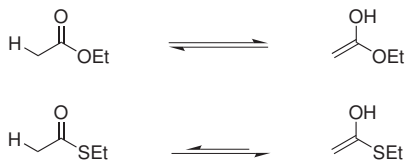
14. Enolizaci podléhají také deriváty karboxylových kyselin. Doplňte produkty následujících reakcí!



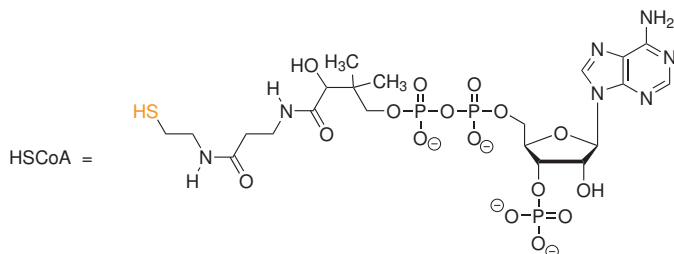
15. Estery thiolů jsou ve srovnání s estery alkoholů citlivější k ataku nukleofilů, což znamená, že thioestery jsou lepšími acylačními činidly než estery.



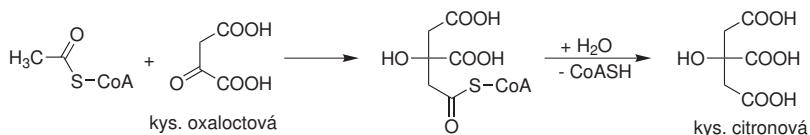
Obecně také platí, že v rovnováze obsahují thioestery větší zastoupení enolformy než estery alkoholů.



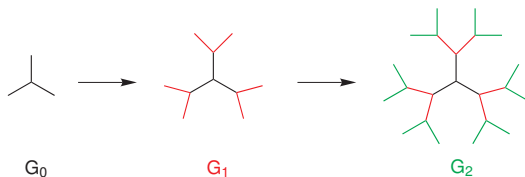
Jednou z biologicky významných molekul obsahujících -SH skupinu je koenzym A (CoASH). Koenzym A acylovaný na -SH skupině funguje jako univerzální přenašeč acylového zbytku na nukleofilní skupiny různých molekul v mnoha biochemických reakcích.



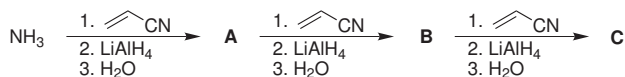
Jako příklad může sloužit reakce acetylkoenzymu A (produktu glykolýzy) s kyselinou oxaloctovou za vzniku kyseliny citronové, tedy reakce, kterou začíná citrátový cyklus.



- (a) Pokuste se vysvětlit vyšší reaktivitu thioesterů s nukleofily a vyšší zastoupení enolformy ve srovnání s estery!
- (b) S využitím znalosti aldolizace se pokuste napsat mechanismus reakce acetylkoenzymu A (produktu glykolýzy) s kyselinou oxaloctovou za vzniku kyseliny citronové! Proč je vhodnější pro tuto reakci thioester ve srovnání s esterem alkoholu?
16. Dendrimery jsou vysokomolekulární látky vyznačující se pravidelnou vnitřní strukturou molekuly. Dendrimery se připravují podobně jako polymery opakovaným spojováním základních stavebních jednotek, liší se však způsobem růstu molekuly. Příprava dendrimera spočívá nejčastěji v kontrolovaném postupném připojování stavebních jednotek počínaje jádrem, což je molekula, která umožňuje připojení více stavebních jednotek. Na rozdíl od polymeru musí každá stavební jednotka dendrimera umožňovat připojení minimálně dvou dalších jednotek k rostoucímu řetězci a tím umožňovat jeho další pravidelné větvení. Z toho také pochází název této skupiny látek (dendron = řecky strom). Růst molekuly se děje ve skocích, kdy v každém kroku („generaci“) přibude jedna vrstva stavebních jednotek, díky větvení je proto růst velikosti molekuly exponenciální a vede ke kulovému tvaru molekuly.
- Následující obrázek ukazuje schématicky přípravu dendrimera, přičemž jednotky jednotlivých generací jsou odlišeny barevně.

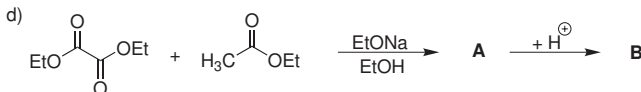
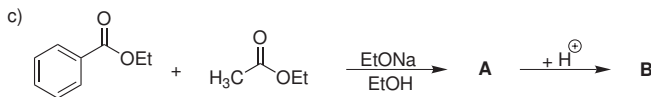
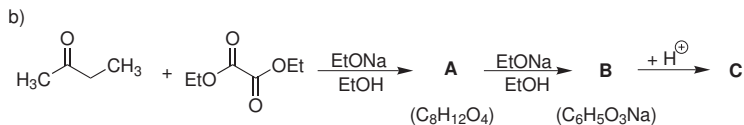
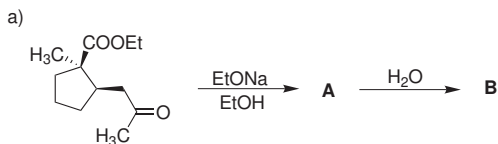


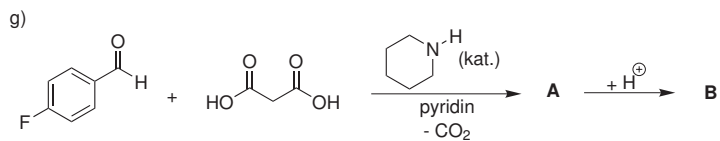
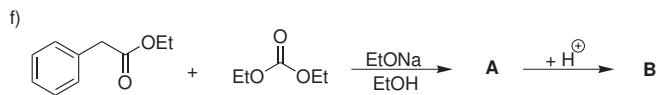
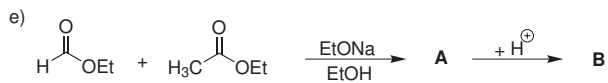
Polypropylenimin (PPI) je dendrimer, který lze připravit z nitrilu kyseliny akrylové podle následujícího schématu:



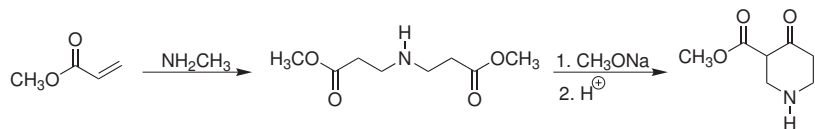
Nakreslete strukturu molekuly dendrimeru PPI první, druhé a třetí generace!

17. Doplňte meziproducty a produkty následujících reakcí včetně jejich prostorového uspořádání.





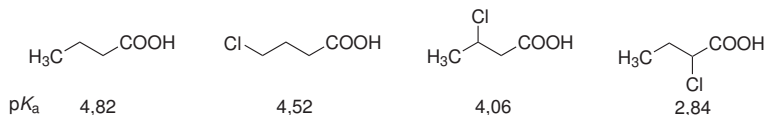
18. Napište mechanismus následující reakce:



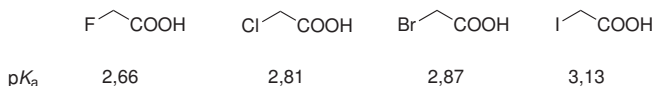
Autorské řešení příkladů:

1. Řešení:

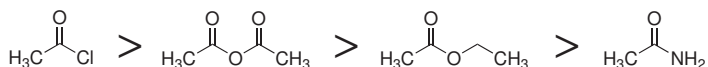
- (a) Se vzdáleností elektronakceptorního chloru od karboxylu klesá kyselost karboxylových kyselin.



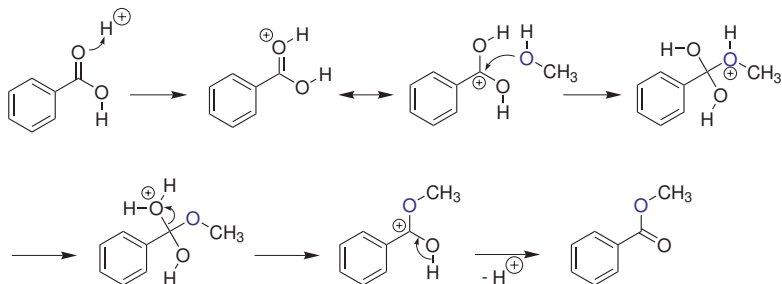
- (b) Kyselost roste s elektronegativitou halogenu, které se nacházejí ve stejné pozici.



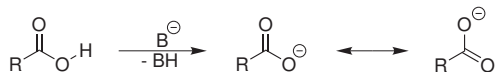
2. Elektrofilita atomu uhlíku skupiny $C=O$ závisí na indukčním a mesomerním efektem skupin na něj navázaných. Proto bude nejlepším elektrofilem chlorid kyseliny (I^- efekt, M^+ efekt se příliš neuplatňuje díky špatnému překryvu p orbitalů v důsledku rozdílu velikosti atomů halogenu a uhlíku). Z kyslíkatých skupin bude slabším donorem elektronové hustoty acetyloxy skupina. Nejslabším elektrofilem bude amid, protože $-NH_2$ skupina je nejlepším donorem elektronové hustoty.



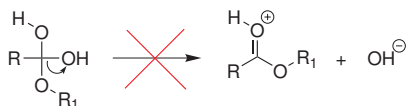
3. Existuje několik mechanismů kyselé katalyzované esterifikace. V případě stericky nebráněných kyselin a primárních alkoholů se uplatňuje následující mechanismus. Značený atom kyslíku bude částí methoxy skupiny.



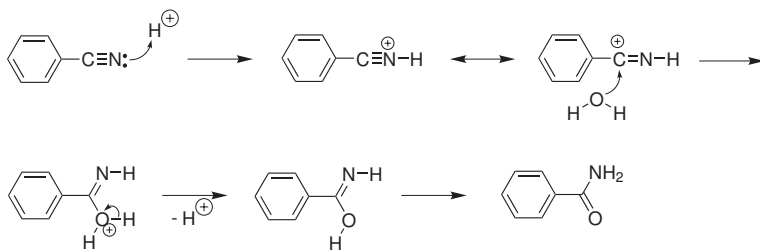
4. V bazickém prostředí dojde k rychlé deprotonaci -OH skupiny karboxylu, čímž výrazně poklesne elektrofilita atomu uhlíku karboxylu (O^- je silnější donor elektronové hustoty než -OH skupina).



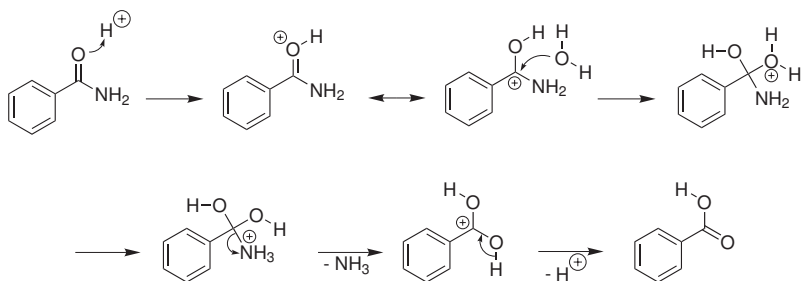
Navíc esterifikace předpokládá nahrazení -OH skupiny -OR skupinou, reakce může proběhnout až po protonaci -OH skupiny. V bazickém prostředí však není dostatečná koncentrace H^+ na protonaci -OH skupiny.



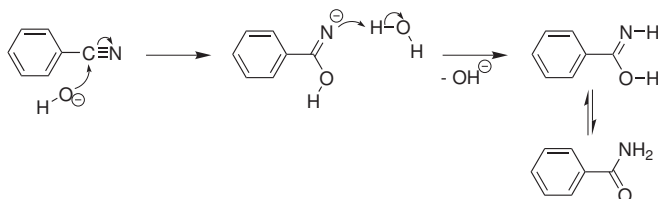
5. V kyselém prostředí dochází nejdříve ke kyselé katalyzované adici vody na nitrilovou skupinu, produkt adice isomeruje na stabilnější tautomer – amid.



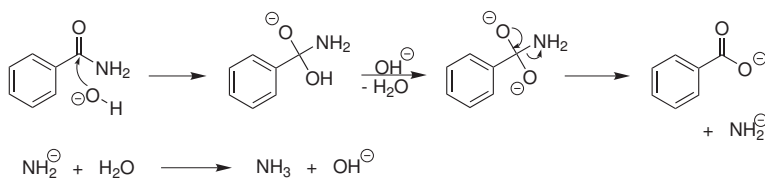
Následně dochází ke kyselé katalyzované hydrolyze amidu.



V bazickém prostředí dochází nejdříve k bazicky katalyzované adici vody na nitrilovou skupinu a vzniku amidu jako stabilnějšího tautomeru.

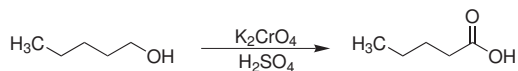


Bazická hydrolyzá zahrnuje eliminaci NH_2^- , špatně odstupující skupiny, z tetraedrického intermediátu. Předpokládá se, že proto musí nastat nejdříve dvojnásobná deprotonace tetraedrického intermediátu.

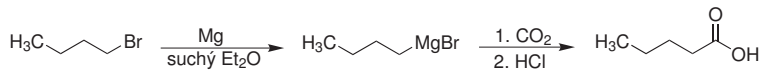


6. Řešení:

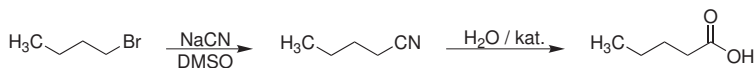
- (a) Nejjednodušším způsobem bude oxidace alkoholu na karboxylovou kyselinu (např. KMnO_4 nebo K_2CrO_4 v kyselém prostředí):



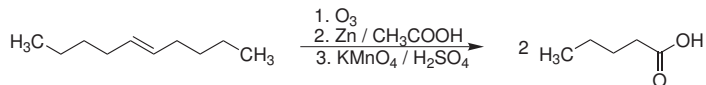
- (b) Během reakce musí dojít k prodloužení substrátu o jeden atom uhlíku. Brombutan může být převeden na organokov, který reakcí s CO_2 a následnou neutralizací poskytne pentanovou kyselinu



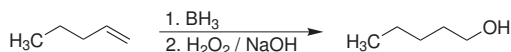
Další možností je příprava pentannitrilu reakcí 1-brombutanu s kyanidovým anionem, a následnou hydrolyzou nitrilu.



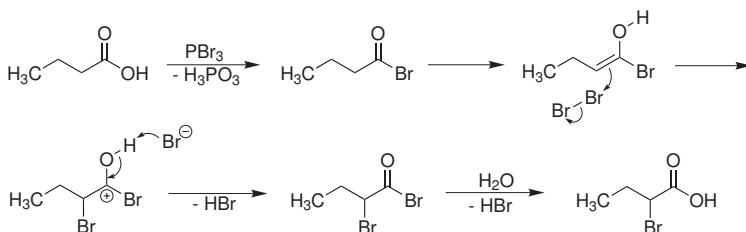
- (c) Pozice dvojn  vazby umožňuje ziskat pentanovou kyselinu p rмым oxidativnım št penım dvojn  vazby. Můžeme nejd rve zvolit ozonizaci a n sledn  oxidaci pentanalu na kyselinu, p rpadn  můžeme p rmo oxidovat alken, nap rklad pomocí KMnO_4 .



- (d) Adici HBr za iniciace světlem nebo radikálovým iniciátorem můžeme p rpravit 1-brombutan, adici boranu a následnou oxidací peroxidem vodıku můžeme ziskat butan-1-ol. Další transformace na kyselinu pentanovou jsou popsány výše.

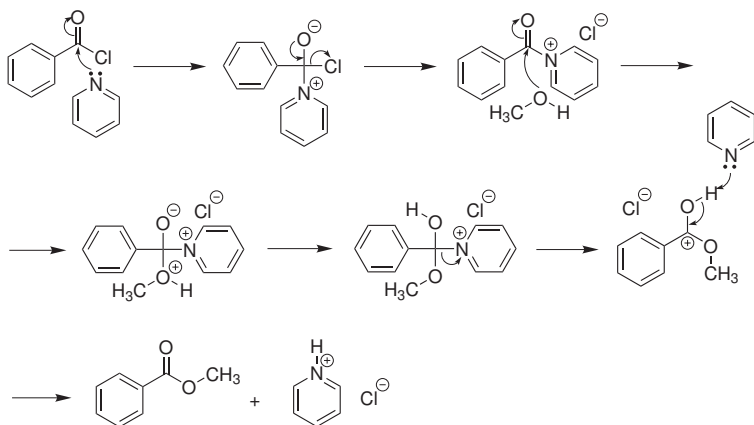


7. Jedná se o Hellou-Volhardovu-Zelinsk ho reakci, v prvnım kroku vzniká halogenid karboxylov  kyseliny, kter  je v enolform  halogenov n, což vede k navázání atomu halogenu do α -pozice.

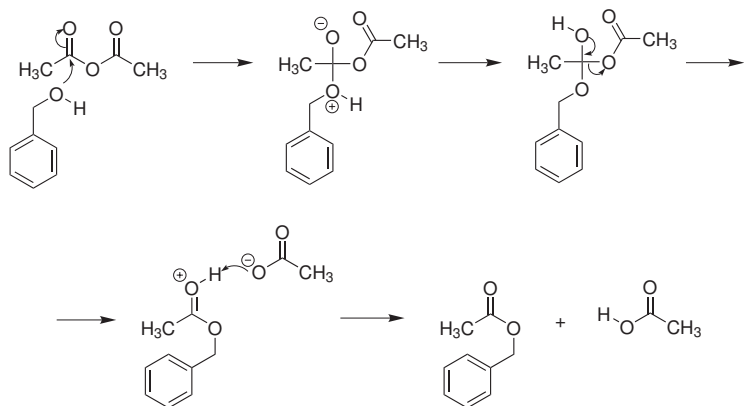


8. Řešení:

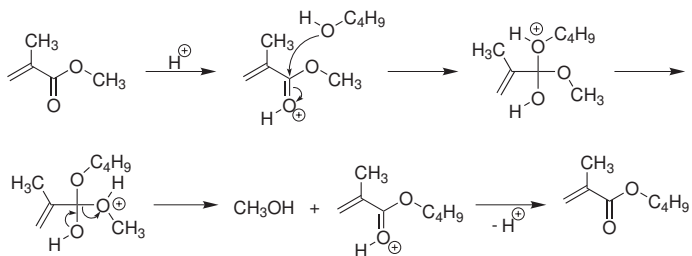
- (a) Estery lze p rpravit reakcí halogenidů kyselin s alkoholy. Pyridin nebo jiný terciární amin vystupuje jako zásada (lapač uvolněného HCl) a jako katalyzátor (reakce s halogenidem kyseliny). Katalytick  u innost vzroste p rd nm elektronodonorn skupin na jádro pyridinu, b jn  se proto v těchto reakcích pou žív  jako katalyzátor DMAP (4-dimethylaminopyridin).



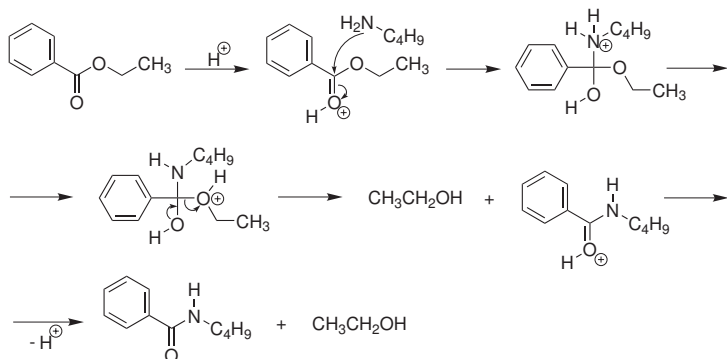
- (b) Estery lze podobně připravit reakcí anhydridů karboxylových kyselin s alkoholy.



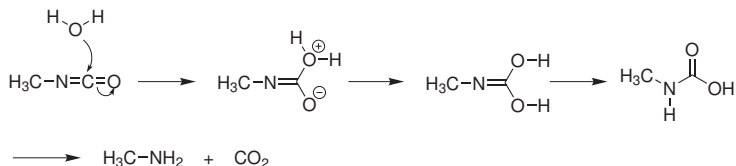
- (c) Dochází ke kyselé katalyzované transesterifikaci. Podobně jako esterifikace jde o rovnovážnou reakci.



(d) Reakcí vzniká amid za uvolnění alkoholu.

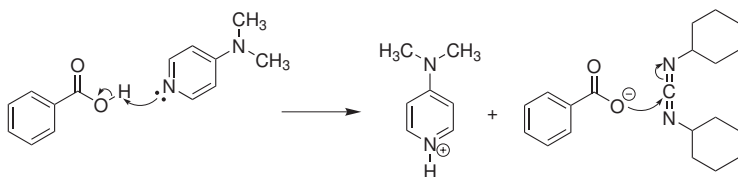


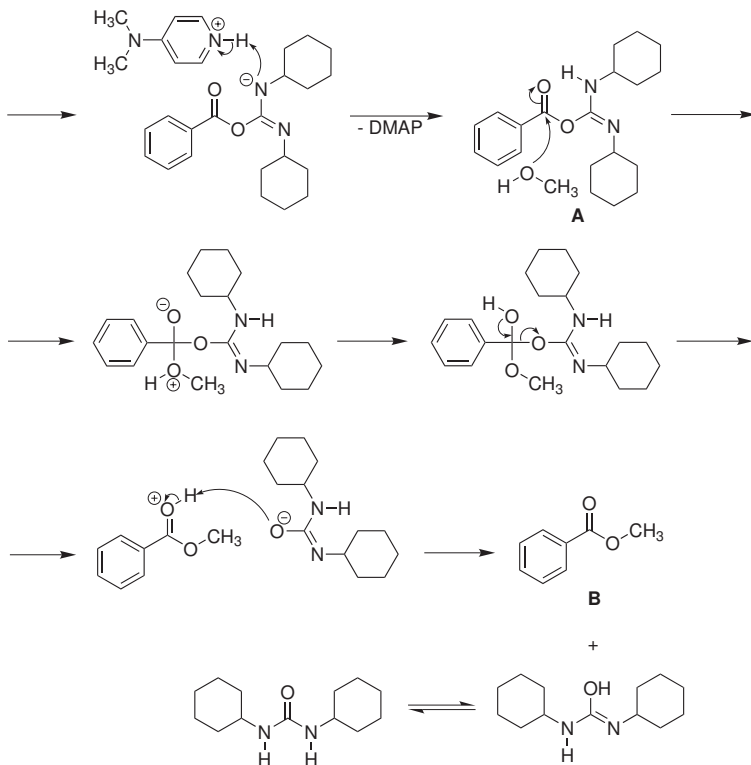
(e) Adicí vody na isokyanát vzniká nestálá kyselina karbamová, která dekarboxyluje za vzniku aminu.



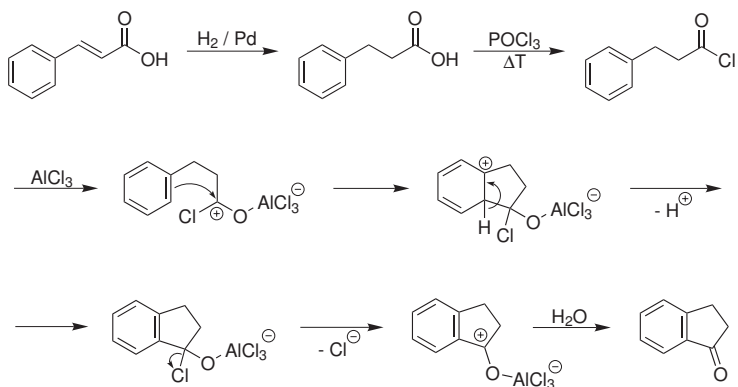
(f) Dicyklohexylkarbodiimid (DCC) je oblíbené činidlo, které slouží například k aktivaci karboxylových kyselin pro reakci s různými nukleofily (alkoholy, aminy). Podstatou aktivace je -OH skupiny karboxylové funkce dvojnou vazbu DCC, čímž se tato skupina stává součástí odstupující skupiny, která může být vytěsněna nukleofilem. V případě použití DMAP je možný přenos acylového zbytku nejdříve na terciární atom dusíku a následná reakce s alkoholem za vzniku esteru, jako v případě (a). Vznik stabilní *N,N'*-dicyklohexylmočoviny posouvá rovnováhu ve prospěch produktů.

DCC se používá při umělé syntéze peptidů, aktivovaná karboxylová skupina v tomto případě reaguje s -NH₂ skupinou aminoskupiny za vzniku amidu (peptidické vazby).



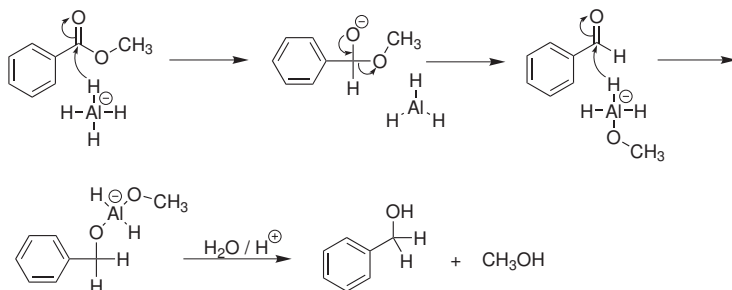


(g) V závěrečné fázi dochází k intramolekulární Friedelově-Craftsově reakci.

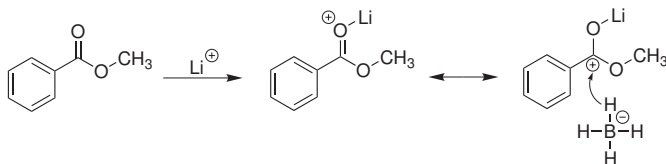


9. Tetrahydridohlinitanový anion je zdrojem hydridového anionu, který nej-

dříve nahrazuje methoxy skupin H^- za vzniku benzaldehydu, který dále aduje další hydridový anion za vzniku alkoholátu, který při zpracování reakční směsi vodou přejde na alkohol.

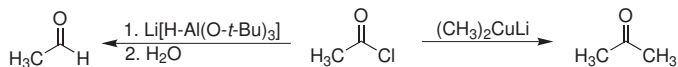


Tetrahydridoboritan sodný je slabším donorem H^- , proto bude ester redukovat velice neochotně. Rychlost reakce lze zvýšit přidáním soli, která obsahuje kation s velkou Lewisovou kyselostí (např. Li^+ nebo Ca^{2+}), který se naváže na atom kyslíku $\text{C}=\text{O}$ skupiny esteru a zvýší tak jeho elektrofilitu.

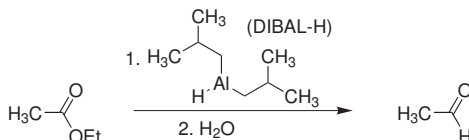


10. Řešení:

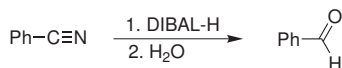
- (a) Komplexní hydridy i reaktivní organokovy hořčíku nebo lithia poskytnou reakci s halogenidem karboxylové kyseliny alkohol, protože dojde v prvním kroku k substituci halogenidu a následně k adici příslušného činidla. Gilmanova činidla jsou však méně reaktivní, proto lze reakci zastavit po proběhnutí substituční reakce, ve stádiu ketonu. Náhradou hydridových aniontů v tetrahydridohlinitanovém aniontu za objemné alkoxy skupiny rovněž dojde ke snížení reaktivity, proto můžeme izolovat produkt aldehyd – produkt substituce Cl^- hydridovým aniontem.



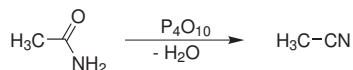
- (b) DIBAL-H je současně Lewisovou kyselinou a zdrojem hydridového anionu, navíc nese dvě stericky objemné skupiny. Reakcí s estery vznikají aldehydy.



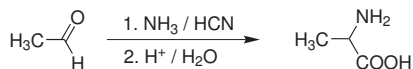
- (c) Reakcí nejdříve vzniká imin, který hydrolyzuje na aldehyd.



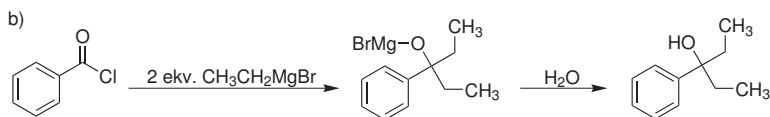
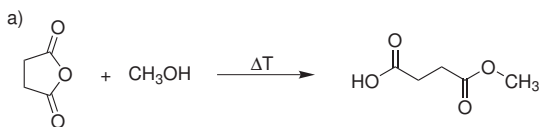
- (d) Dehydratací amidů (například působením P_4O_{10}) vznikají nitrily.

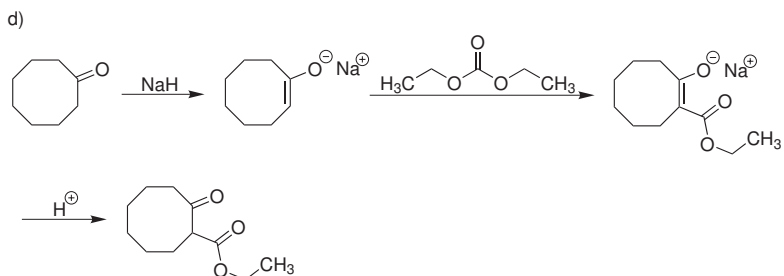
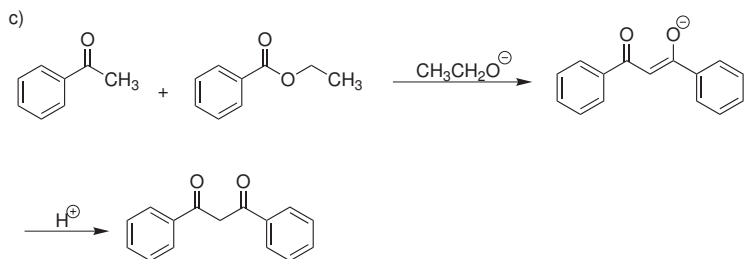


- (e) Jedná se o Streckerovu reakci, reakcí vzniká nejdříve α -aminonitril, který v kyselém prostředí hydrolyzuje za vzniku α -aminokyseliny.

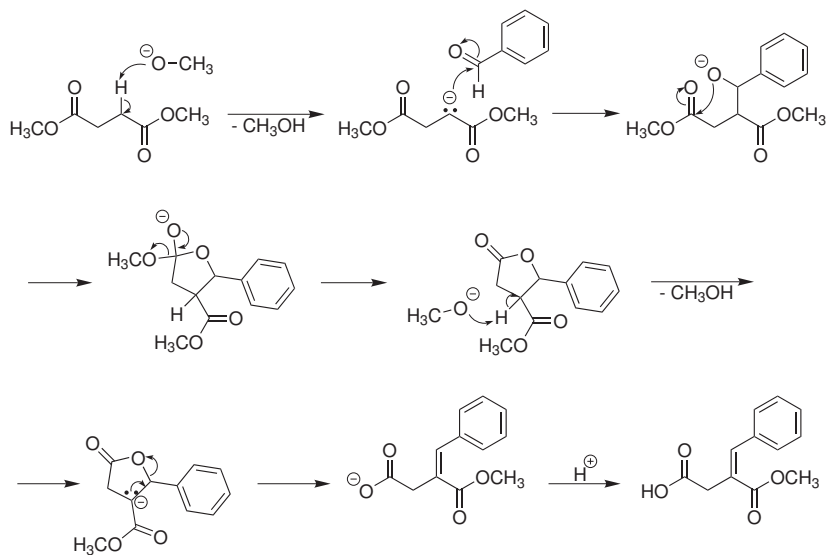


11. Řešení:

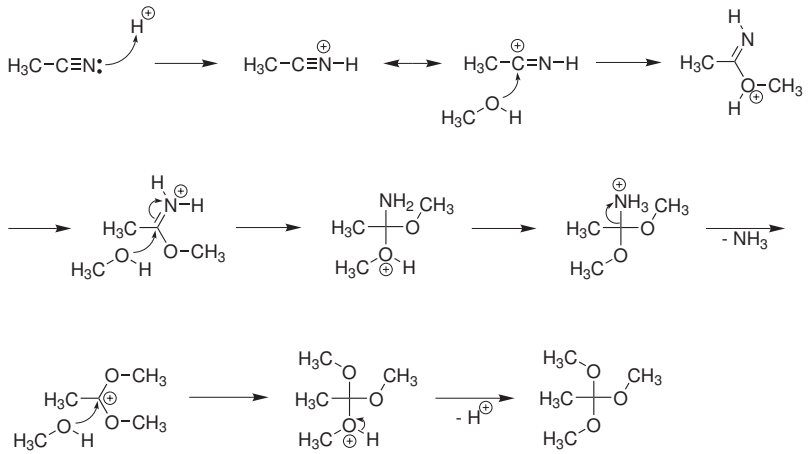




12. Jedná se o Stobbeho kondenzaci, působením methanolátu vzniká z dimethyl-sukcinátu enolát, který kondenzuje s aldehydem za vzniku substituované kyseliny itakonové.

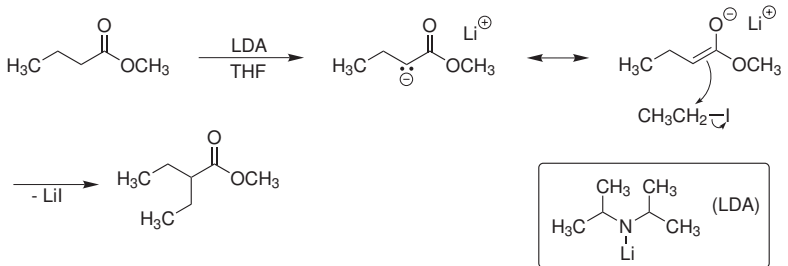


13. Řešení:

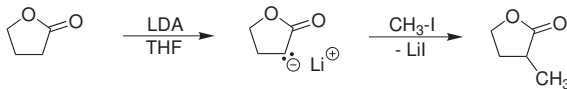


14. Řešení:

a)



b)



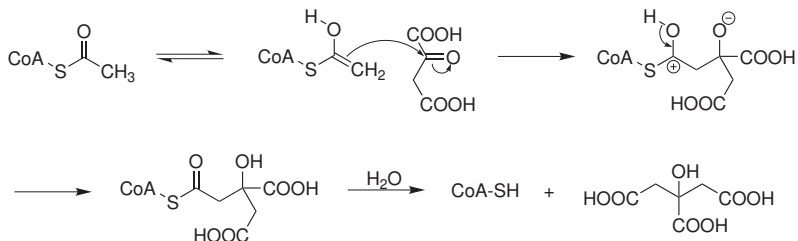
15. Řešení:

- (a) Síra a kyslík leží ve stejné skupině, takže se mohou ve svých sloučeninách do jisté míry zastupovat, vlastnosti těchto sloučenin se

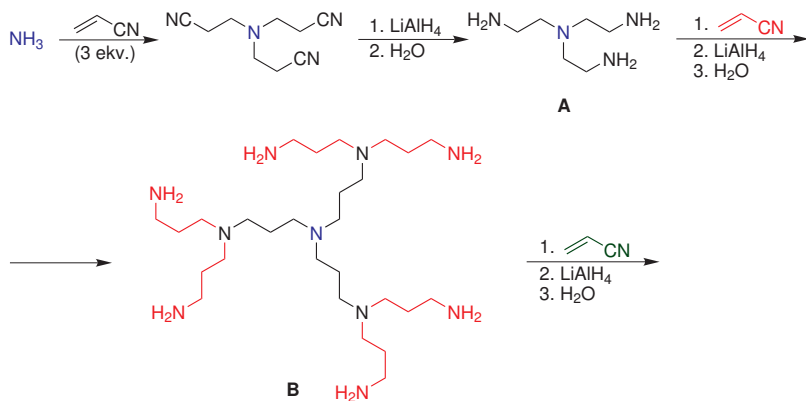
však budou lišit. V esteru dochází ke konjugaci volného elektronového páru -OR skupiny a vazby C=O, přičemž všechny zúčastněné atomy mají srovnatelnou velikost (leží ve stejné periodě). Naproti tomu síra leží ve třetí periodě a její atom je větší a větší jsou také *p*-orbitaly, které se podílejí na konjugaci s karbonylem. Díky tomu není konjugace v thioesterech tak silná, karbonylový atom uhlíku je elektrofilnější a na vazbu C=O se nukleofily adují rychleji. Thiolát je také lepší odstupující skupina ve srovnání s alkoholátem – thioily jsou kyslejší než alkoholy. Menší stabilita thioesteru může také vyvolat vyšší rovnovážné zastoupení enolformy.

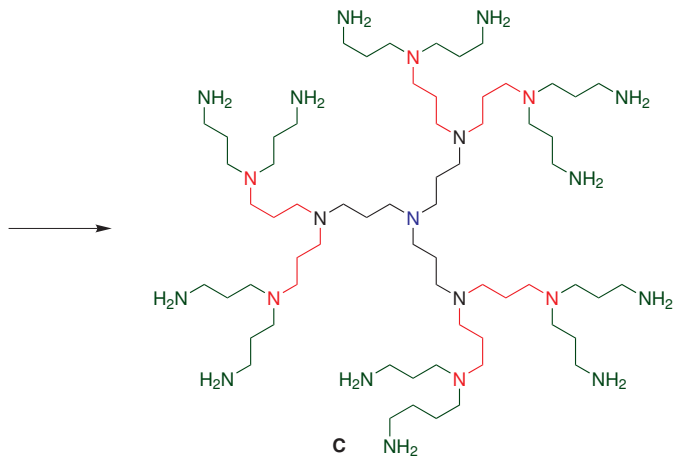


- (b) Reakce probíhá jako nukleofilní adice enolformy acetylkoenzymu A na ketonický karbonyl kyseliny oxaloctové. Acetylkoenzym A je thioester a obsahuje v rovnováze vyšší zastoupení enolformy.

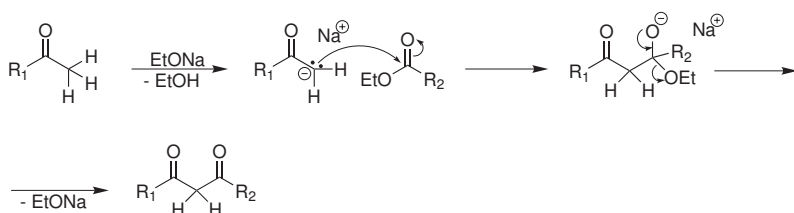


16. Řešení:

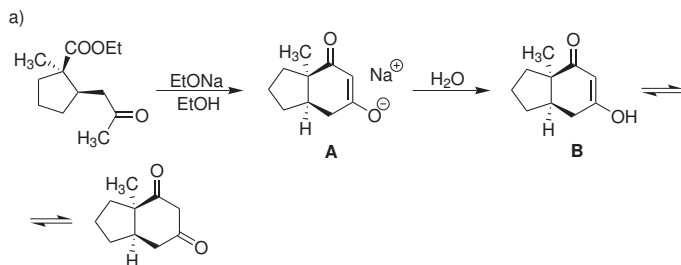


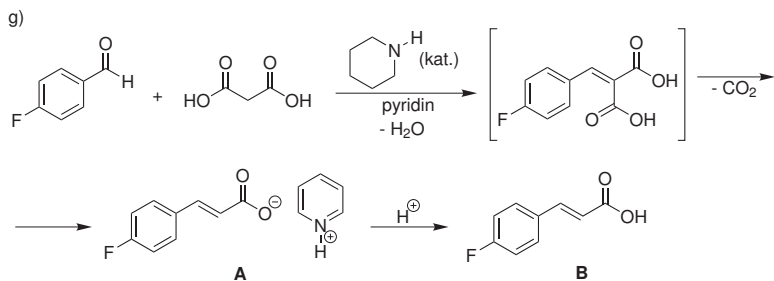
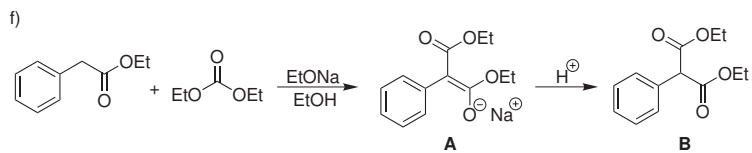
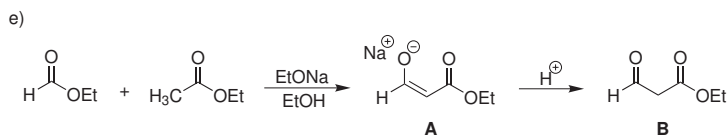
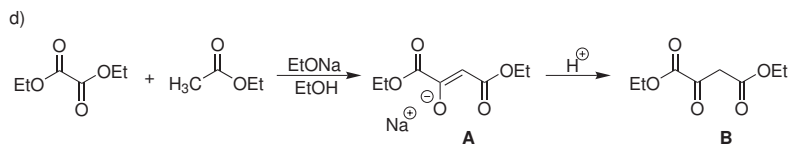
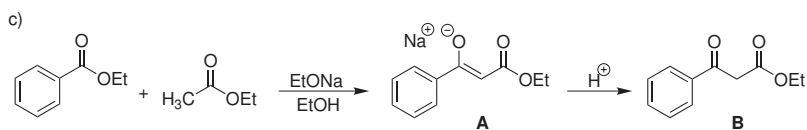
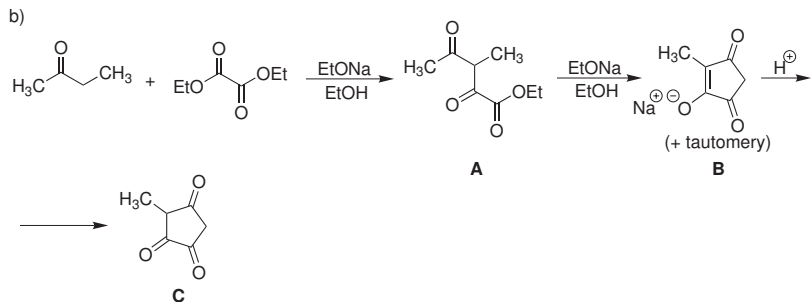


17. Reakce a) až f) zahrnují reakci enolátu s karbonylem esteru, kdy dochází k náhradě -OEt skupiny a vzniku 1,3-dikarbonylové sloučeniny, která je v reakční směsi okamžitě deprotonována (dochází tím k posunutí rovnováhy). 1,3-Dikarbonylová sloučenina je uvolněna okyselením směsi.

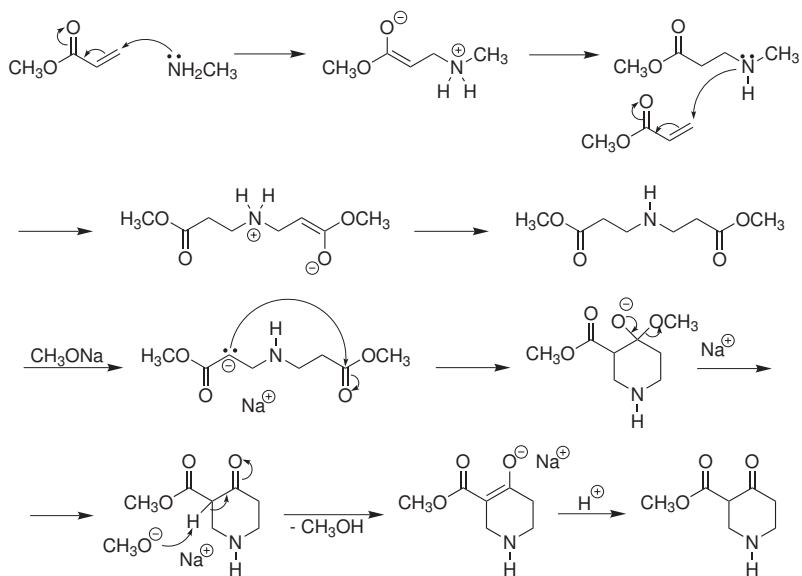


Reakce g) je příkladem Doebnerovy modifikace Knoevenagelovy reakce. Dikarbonylová kyselina za reakčních podmínek dekarboxyluje za vzniku derivátu kyseliny skořicové.





18. Řešení:

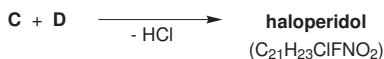
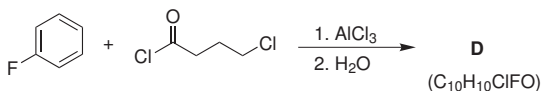
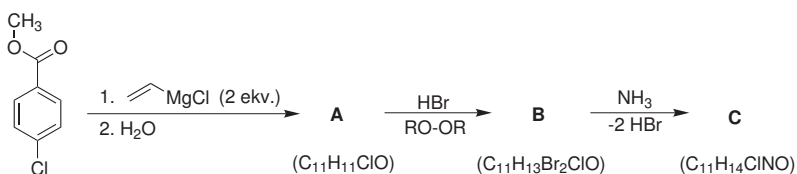


8. Opakování

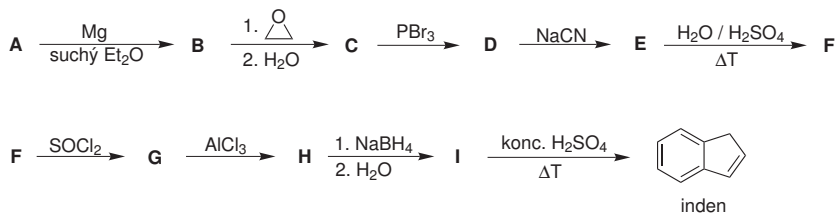
V následujících příkladech se setkáváme s reakcemi, které jsou obsahem úvodního kurzu organické chemie.

Příklady:

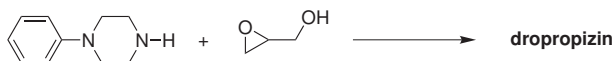
- Následující sekvence reakcí vede ke vzniku léčiva haloperidolu, který se používá jako neuroleptikum. Doplňte meziproducty syntézy a strukturu konečného produktu.



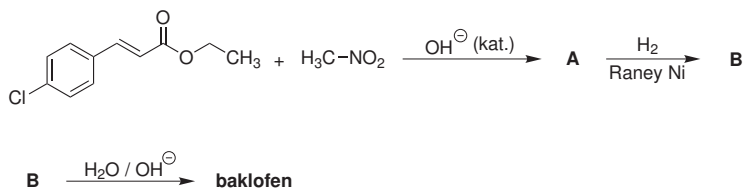
- Doplňte látky **A** až **I** do následujícího schématu.



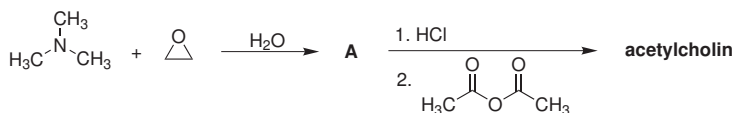
- Následující reakce poskytuje antitusikum dropropizin, který se užívá proti dráždivému kašli. Doplňte strukturu produktu reakce.



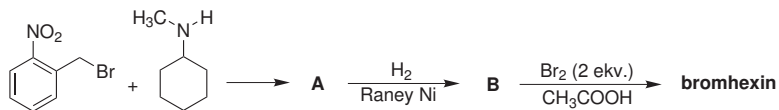
4. Doplňte meziprodukty přípravy léčiva baklofenu, který je užíván jako látka uvolňující napětí kosterního svalstva, a doplňte strukturu léčiva.



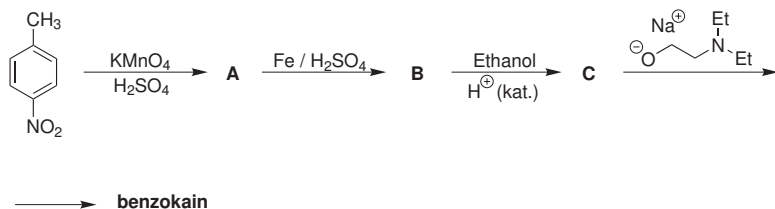
5. Následující sekvencí reakcí můžeme uměle připravit důležitý neurotransmitter acetylcholin. Doplňte meziprodukt syntézy a strukturu acetylcholinu.



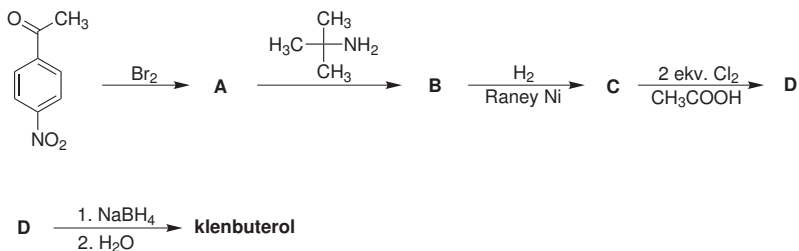
6. Následující sekvencí reakcí můžeme připravit mukolytikum bromhexin, který usnadňuje odkašlávání. Doplňte meziprodukt reakce a strukturu produktu.



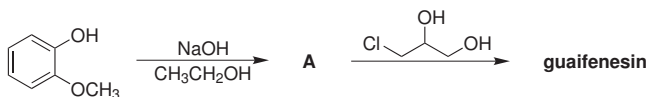
7. Následující sekvence reakcí zachycuje jeden ze způsobů přípravy lokálního anestetika benzokainu. Doplňte meziprodukty syntézy a strukturu konečného produktu.



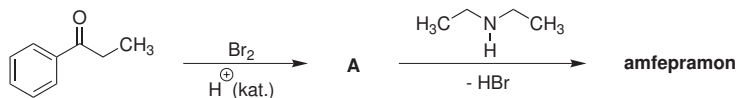
8. Vanillin lze připravit z fenolu ve třech krocích. V prvním kroku reaguje fenol s chloroformem v přítomnosti hydroxidu sodného za vzniku dvou isomerních produktů **A** a **B**, které lze snadno rozdělit destilací s vodní parou. Těkavější produkt **A** odchází s parou, žádaný produkt **B** zůstává v destilační baňce. Izolovaný produkt **B** je následně podroben reakci s jedním ekvivalentem bromu za vzniku sloučeniny **C**. Produkt reakce poté reaguje s methanolátem sodným v methanolu za vzniku vanillinu. Napište strukturní vzorce všech popsaných sloučenin **A** až **C** a vanillinu.
9. Následující sekvencí reakcí můžeme připravit léčivo klenbuterol, který se užívá např. při astmatu. Doplňte meziproducty reakcí a strukturu produktu.



10. Guaifenesin je užíván jako léčivo uvolňující napětí kosterního svalstva. Látku lze připravit následující procedurou. Doplňte meziproduct reakce a strukturu samotného guaifenesinu.

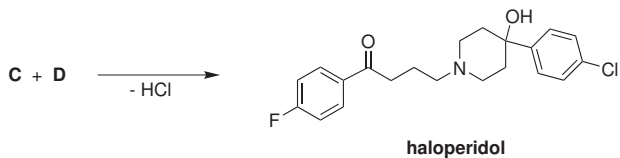
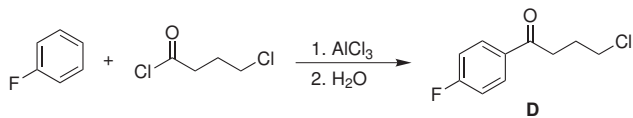
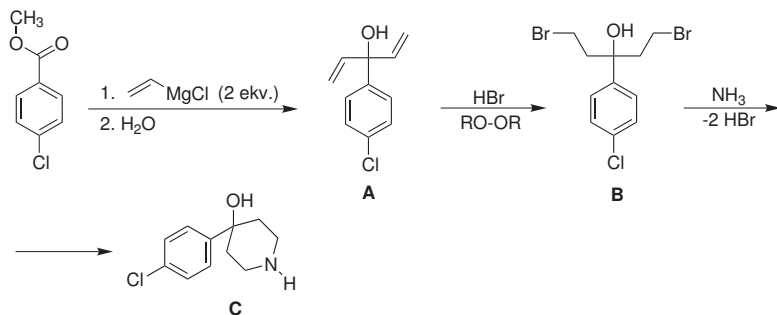


11. Následujícím sledem reakcí lze připravit amfepramon, léčivo užívané k potlačení chuti na jídlo. Doplňte meziproduct syntézy a finální produkt.

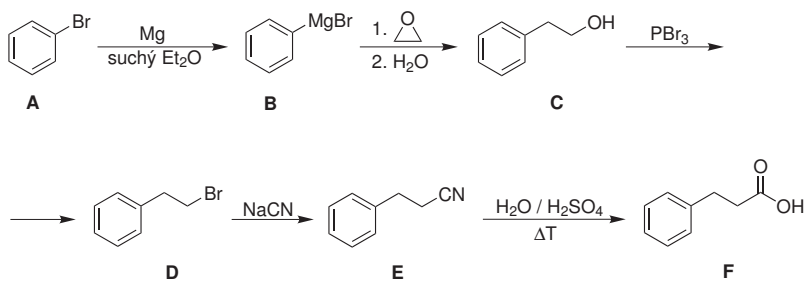


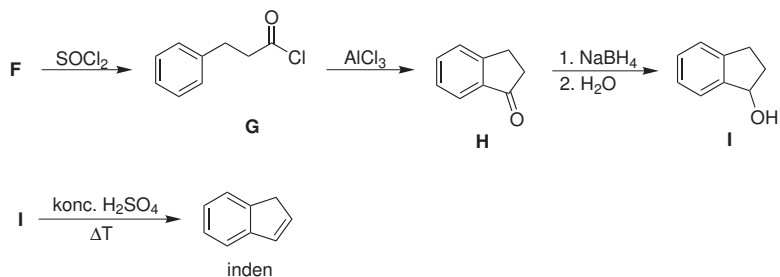
Autorské řešení příkladů:

1. Řešení:

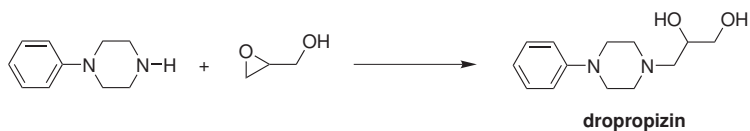


2. Řešení:

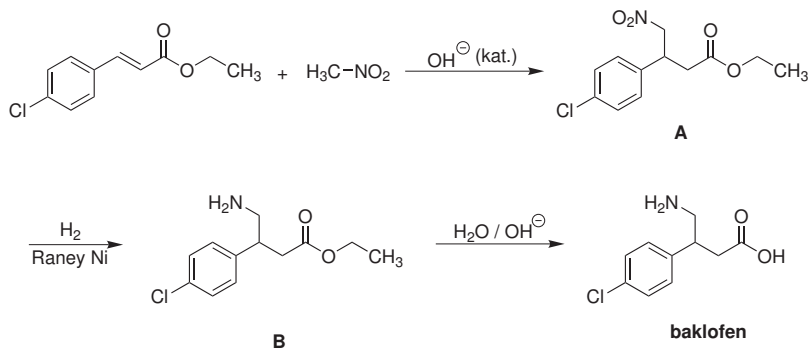




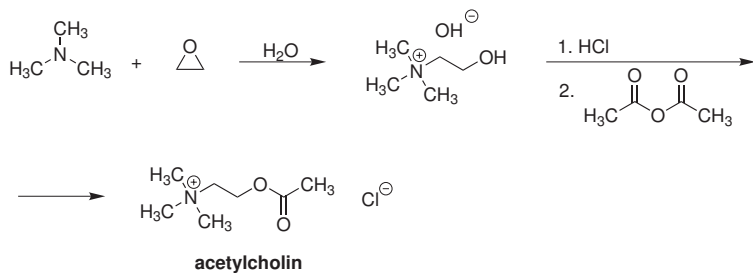
3. Řešení:



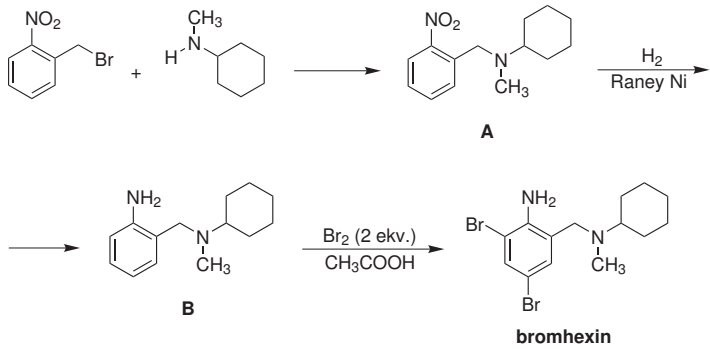
4. Řešení:



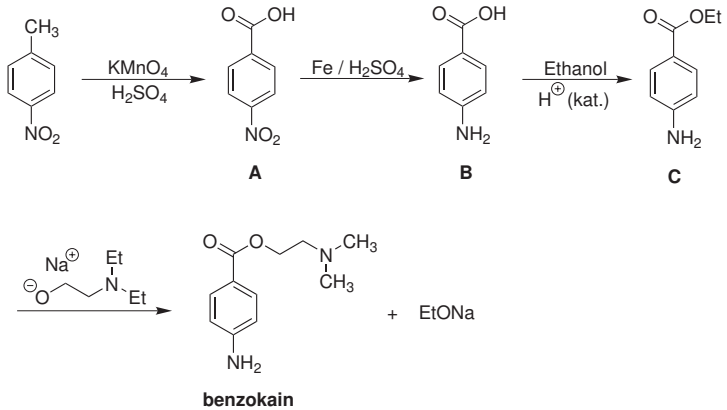
5. Řešení:



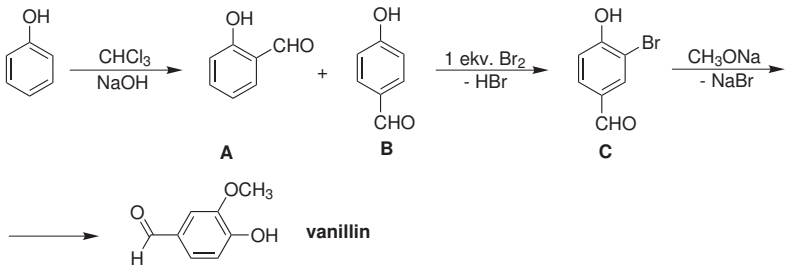
6. Řešení:



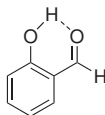
7. Řešení:



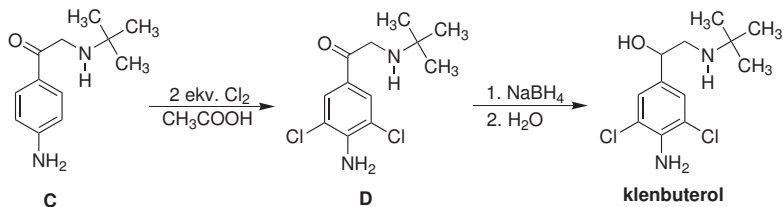
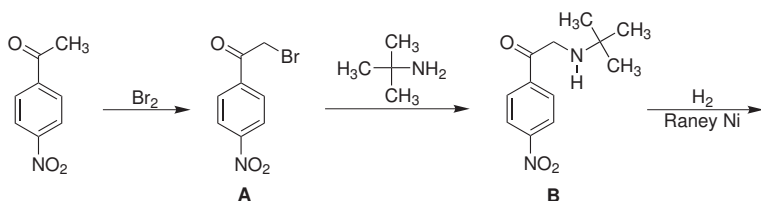
8. Následující schéma zachycuje přípravu vanillinu:



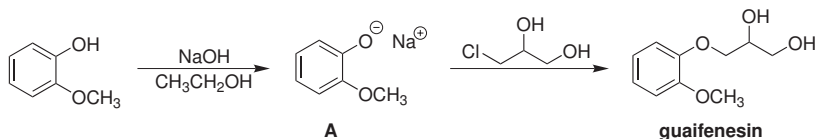
Vyšší těkavost 2-hydroxybenzaldehydu (*o*-anisaldehydu) oproti jeho 4-izomeru je zapříčiněna přítomností intramolekulární vodíkové můstku. 4-Hydroxybenzaldehyd je schopen tvořit pouze intermolekulární vodíkové můstky, což snižuje jeho těkavost.



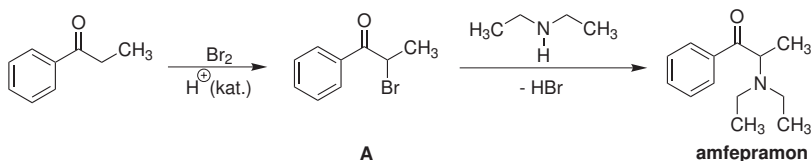
9. Řešení:



10. Řešení:



11. Řešení:












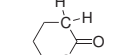
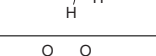
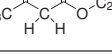
Homolytické disociační energie (BDE) vazeb⁴ $A-B \rightarrow A\cdot + B\cdot$

| Vazba | BDE / kJ mol ⁻¹ | Vazba | BDE / kJ mol ⁻¹ |
|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| H-H | 435 | (CH ₃) ₂ CH-H | 395 |
| D-D | 444 | (CH ₃) ₂ CH-F | 439 |
| F-F | 159 | (CH ₃) ₂ CH-Cl | 339 |
| Cl-Cl | 243 | (CH ₃) ₂ CH-Br | 285 |
| Br-Br | 192 | (CH ₃) ₂ CH-I | 222 |
| I-I | 151 | (CH ₃) ₂ CH-OH | 385 |
| H-F | 569 | (CH ₃) ₂ CH-OCH ₃ | 337 |
| H-Cl | 431 | (CH ₃) ₂ CHCH ₂ -H | 410 |
| H-Br | 366 | (CH ₃) ₃ C-H | 381 |
| H-I | 297 | (CH ₃) ₃ C-Cl | 328 |
| CH ₃ -H | 435 | (CH ₃) ₃ C-Br | 264 |
| CH ₃ -F | 452 | (CH ₃) ₃ C-I | 207 |
| CH ₃ -Cl | 349 | (CH ₃) ₃ C-OH | 379 |
| CH ₃ -Br | 293 | (CH ₃) ₃ C-OCH ₃ | 326 |
| CH ₃ -I | 234 | C ₆ H ₅ CH ₂ -H | 356 |
| CH ₃ -OH | 383 | CH ₂ =CHCH ₂ -H | 356 |
| CH ₃ -OCH ₃ | 335 | CH ₂ =CH-H | 452 |
| CH ₃ CH ₂ -H | 410 | C ₆ H ₅ -H | 460 |
| CH ₃ CH ₂ -F | 444 | HC≡C-H | 523 |
| CH ₃ CH ₂ -Cl | 341 | CH ₃ -CH ₃ | 368 |
| CH ₃ CH ₂ -Br | 289 | CH ₃ CH ₂ -CH ₃ | 356 |
| CH ₃ CH ₂ -I | 224 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ -CH ₃ | 356 |
| CH ₃ CH ₂ -OH | 383 | CH ₃ CH ₂ -CH ₂ CH ₃ | 343 |
| CH ₃ CH ₂ -OCH ₃ | 335 | (CH ₃) ₂ CH-CH ₃ | 351 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -H | 410 | (CH ₃) ₃ C-CH ₃ | 335 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -F | 444 | HO-H | 498 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Cl | 341 | HOO-H | 377 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -Br | 289 | HO-OH | 213 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -I | 224 | CH ₃ CH ₂ O-OCH ₃ | 184 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -OH | 383 | CH ₃ CH ₂ O-H | 431 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -OCH ₃ | 335 | CH ₃ C(=O)-H | 364 |

⁴Zdroj: Solomons, G. T. W.: Organic chemistry, New York: John Wiley & Sons, 1996.





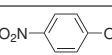
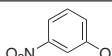
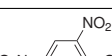

Kyselost vybraných organických sloučenin

C-kyseliny

| Kyselina | pK _a |
|---|-----------------|
| $\text{H}_3\text{C}-\text{H}$ | ~48 |
| $\text{H}_2\text{C}=\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$ | ~40 |
| $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 25 |
|  | ~43 |
|  | ~43 |
|  | 15,5 |
|  | ~40 |
|  | ~16 |
|  | 5 |
|  | 20,0 |
|  | 15,8 |
|  | 16,7 |
|  | 10,7 |
|  | 12,9 |
|  | 24,5 |

| Kyselina | pK _a |
|--|-----------------|
| $\text{H}_2\text{C}(\text{N}\equiv\text{C})_2$ | 11,2 |
| $\text{H}_3\text{C}-\text{N}\equiv\text{C}-\text{H}$ | 25 |
| $\text{H}_2\text{C}(\text{NO}_2)_2$ | 10,2 |
| $\text{H}-\text{C}(\text{NO}_2)_2$ | 3,6 |
| $\text{C}(\text{NO}_2)_4$ | 0 |
| $\text{Cl}_3\text{C}-\text{H}$ | 26 |

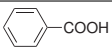
Alkoholy, fenoly a thiohy

| Kyselina | pK _a |
|---|-----------------|
| $\text{H}-\text{O}-\text{H}$ | 15,74 |
| $\text{CH}_3-\text{O}-\text{H}$ | 15,5 |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$ | 16,0 |
|  | 17,1 |
|  | 19,2 |
|  | 13,6 |
|  | 10 |
|  | 7,1 |
|  | 8,4 |
|  | 0,4 |
|  | 6,6 |
| $\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{S}-\text{H}$ | 10,3 |



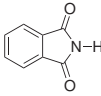
Halogenvodíky a jiné kyseliny

| Kyselina | pK_a |
|--------------------------------|---------|
| $H-O-H$ | 15,74 |
| $H-C(=O)-H$ | -1,74 |
| HCN | 9,2 |
| HF | 3 |
| HCl | -7 |
| HI | -10 |
| HNO ₂ | 3,4 |
| H ₂ CO ₃ | 6,35 |
| HClO ₄ | -10 |
| H ₂ SO ₄ | -3; 2,0 |
| $R-S(=O)_2-OH$ | 0 |
| H ₂ S | 7,0 |




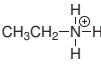


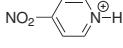
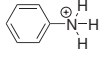
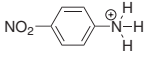

Karboxylové kyseliny

| Kyselina | pK_a |
|---|--------|
| HCOOH | 3,79 |
| CH ₃ -COOH | 4,75 |
| CH ₃ CH ₂ -COOH | 4,87 |
| Cl-CH ₂ -COOH | 2,86 |
| $\begin{array}{c} Cl \\ \\ Cl-C-COOH \\ \\ Cl \end{array}$ | 0,70 |
| HO-CH ₂ -COOH | 3,83 |
| NO ₂ -CH ₂ -COOH | 1,7 |
| CH ₂ =CH ₂ -COOH | 4,2 |
| HOOC-COOH | 1,24 |
| HOOC-CH ₂ -CH ₂ -COOH | 4,13 |
|  | 4,17 |

N-kyseliny

| Kyselina | pK_a |
|---|--------|
| NH ₃ | 35 |
|  | ~21 |
|  | ~17 |
|  | 8,3 |

Amoniové soli

| Kyselina | pK_a | pK_b^a |
|---|--------|----------|
| NH ₄ ⁺ | 9,24 | 4,76 |
|  | 10,65 | 3,35 |
|  | 10,79 | 3,21 |
|  | 9,80 | 4,20 |
|  | 10,7 | 3,30 |
|  | 5,25 | 8,75 |
|  | 11,1 | 2,9 |
|  | 1,6 | 12,4 |
|  | 4,63 | 9,37 |
|  | 1,0 | 13,0 |
|  | 13,6 | 0,4 |

^aPro konjugovanou bázi

Použitá literatura

1. McMurry, J.: Organická chemie, 1. vyd., Nakladatelství VUTIUM a VŠCHT, Praha, 2007.
2. Panico, R.; Powell, W. H.; Richer J.-C.: Průvodce názvoslovím organických sloučenin podle IUPAC, Academia, Praha, 2000.
3. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.: Organic Chemistry. Oxford University Press, 2001.
4. Solomons, G. T. W.: Organic chemistry, New York: John Wiley & Sons, 1996.
5. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.: Modern Physical Organic Chemistry. University Science Books: Sausalito, CA, 2006.
6. Grossman, R. B.: The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms, 2nd ed., Springer New York, 2003.
7. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.: Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.
8. Paleta, O.; Panchartek, J.; Trška, P.; Večeřa, M.: Řešené úlohy z organické chemie, SNTL Praha, 1981.
9. Carey, F.A.: Organic Chemistry, McGraw-Hill, New York, 1996.
10. Atkins, R. C.; Carey, F. A.: Organic Chemistry: A Brief Course, McGraw-Hill, 1990.
11. Morrison, R. T.; Boyd, R. N.: Organic Chemistry, Allyn and Bacon, Boston, 1977.