

FARMACEUTICKÁ FAKULTA

Ústav chemických léčiv

**Návody k laboratorním cvičením
z organické chemie**

Pavel Bobál, Jan Otevřel

BRNO 2014



evropský
sociální
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

Tato výuková opora vznikla v rámci řešení projektu:
„Zvyšování pedagogických, manažerských a odborných dovedností pracovníků VFU “
s registračním číslem CZ.1.07/2.2.00/28.0110.

Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem
a státním rozpočtem České republiky.

Název: Návody k laboratorním cvičením z organické chemie

Autoři: Ing. Pavel Bobál, CSc.
PharmDr. Jan Otevřel

Recenzenti: prof. RNDr. Josef Csöllei, CSc.
prof. Ing. Viktor Milata, DrSc.

Vydavatel: Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Předmluva

Navzdory stále rostoucímu počtu nově zaváděných biofarmaceutik je a ještě velmi dlouho bude dominující část obratu farmaceutického průmyslu v oblasti tzv. nízkomolekulárních léčiv (small molecule drugs). Malé molekuly jsou chemicky definovaná individua s molekulovou hmotností přibližně do 1000 Da. Tyto sloučeniny vznikají cílenou cestou syntetických metod organické chemie a tvoří drtivou většinu v současnosti používaných terapeutik. Jelikož je cílená farmakoterapie pacienta nezbytnou součástí farmaceutické péče, je proto důležité, aby studenti farmaceutických univerzit měli alespoň základní znalosti a dovednosti v oboru organické chemie a aby si také, vzhledem ke svému možnému budoucímu uplatnění, osvojili zásady bezpečné a účelné laboratorní práce.

Organická chemie nikdy nebyla jednoduchým předmětem. Ani při sebelepším výkladu se nestane pro všechny studenty jednoduše zvládnutelná, jelikož zde, ostatně jako ve všech přírodních vědách, „vše souvisí se vším“. Je proto značně obtížné v rámci jednosemestrální výuky na naší fakultě poskytnout pregraduálním studentům srozumitelný, zjednodušený a přitom ucelený náhled do této problematiky a zároveň s nimi všechny problémy důkladně procvičit. Když se v r. 2009 restrukturalizovala výuka organické chemie na naší fakultě, byli jsme postaveni před nelehký úkol rekoncipovat osnovy tohoto předmětu tak, aby se z „telefonního seznamu“ organických reakcí stal logicky konzistentní předmět, ve kterém je víc než na vyčerpávající souhrn organických transformací, kladen důraz na pochopení logických souvislostí a teoretických i praktických základů tohoto oboru.

Jedním z nezbytných požadavků bylo poskytnout výukovou oporu v podobě návodů pro praktická cvičení, které by procvičovaly a kopírovaly kapitoly, jež jsou v doporučené literatuře pro teoretické studium, seznamovaly studenty s moderními syntetickými metodami a přitom dodržovaly časovou dotaci praktických cvičení. Krátký čas praktických cvičení nám znemožnil spoléhat se při psaní tohoto textu pouze na české laboratorní příručky, které mnohdy vyžadovaly vyšší časovou dotaci, a tudíž jsme byli nuceni sáhnout i do zahraničních učebních textů, původní chemické literatury a samozřejmě také improvizovat.

Nakonec se po pětiletém snažení a usilovné práci autorům podařilo shromáždit dostatek odpovídajících syntéz a optimalizovat jejich reakční podmínky tak, aby přípravy vyhovovaly všem nezbytným kritériím, výsledkem čehož jsou tato skripta. Pro zkrácení reakčních časů a zajištění reprodukovatelnosti jsme museli mnoho literárních postupů podrobit důkladnému přezkoušení, vybrat dostatečně reaktivní substráty, zmenšit násady pro práci v mikro- a semimikroměřítku a upravit reakční podmínky tak, aby vyhovovaly našim potřebám. Některé úlohy, které i přes veškerou snahu překračují časovou dotaci našich cvičení, se obvykle dají nechat stát do

následujícího cvičení, ve kterém si reakční směs studenti zpracují.

Předkládaná skripta jsou určena jako studijní materiál k praktické výuce předmětu organická chemie pro posluchače prvního ročníku studijního programu farmacie na FaF VFU Brno. Skripta jsme rozčlenili do tří kapitol, první seznamuje studenty s bezpečností a ochranou zdraví při práci v laboratoři organické chemie, základy první pomoci a protipožární ochrany, druhá, obecná část, je zaměřena na procvičení základních čistících a separačních technik používaných v organické syntéze a následná třetí, speciální část, obsahuje seznam syntetických předpisů rozdělených podle funkčních skupin, což je vhodný a klasický způsob dělení organických sloučenin, používaný ve většině základních učebnic organické chemie.

Do skript se nám podařilo zařadit část úloh z oblasti zelené chemie, fotochemie, elektrochemie, mechanochemie, stereoselektivních syntéz a pro zvýšení atraktivity pro studenty farmacie také přidat přípravy alespoň několika vybraných léčiv. Na konci skript jsme vložili ukázky vícestupňových syntéz, které lze v programu praktických cvičení realizovat.

Snad nám čtenáři prominou, ale laboratorní úlohy uvádíme bez citací původního literárního zdroje, protože pro nás bylo primárním kritériem dodržení krátkého rozsahu skript a jejich didaktická hodnota. Kompletní seznam literatury je dostupný na vyžádání u autorů. Omlouváme se také za to, že v rozporu se závaznou normou uvádíme hodnoty tlaku v mm Hg namísto v kPa, protože při destilacích standardně měříme tlak na rtuťových manometrech.

Na tomto místě bychom chtěli poděkovat všem, kteří se podíleli na ověřování úloh pro tento studijní materiál, jmenovitě Mgr. Jiřímu Pavlicovi, Mgr. Aleši Kroutilovi, Vratislavu Pasulkovi a Michalu Fedorovi. Chtěli bychom vyjádřit poděkování také recenzentům, prof. Ing. Viktoru Milatovi, DrSc. a prof. RNDr. Jozefu Csölleiovi, CSc. za cenné připomínky, jež vedly ke zlepšení textu.

I přes důkladnost, která byla čtení tohoto rukopisu věnovaná, se nám pravděpodobně nepodařilo vyhnout se některým nesrovnalostem a nepřesnostem, které pečlivému čtenáři zřejmě neuniknou. Proto se těšíme na kladné, ale i kritické odezvy vedoucí ke zlepšení, doplnění anebo korektuře tohoto textu a doufáme, že nabízená skripta budou sloužit nejen jako zdroj návodů pro studenty předmětu organická chemie na FaF VFU Brno, ale že si najdou cestu jako zdroj inspirace i k posluchačům jiných vysokých škol a fakult chemického, pedagogického nebo farmaceutického zaměření.

Obsah

Předmluva.....	2
Obsah.....	4
1. Bezpečnost a ochrana zdraví při práci v laboratoři organické chemie.....	9
1.1. Pravidla bezpečné práce v laboratoři organické chemie.....	9
1.2. Prevence poranění a zásady první pomoci.....	9
1.2.1. Poleptání kůže, oka nebo trávící trubice žíravinou.....	10
1.2.2. Prevence poleptání.....	10
1.2.3. Popáleniny a omrzliny.....	11
1.2.4. Prevence popálenin a omrzlin.....	11
1.2.5. Akutní otrava požitím nebo vdechnutím škodliviny.....	11
1.2.6. Prevence otrav.....	11
1.2.7. Mechanická poranění kůže a oka.....	12
1.2.8. Prevence mechanických poranění.....	12
1.2.9. Úrazy elektrickým proudem.....	13
1.2.10. Prevence úrazů elektrickým proudem.....	13
1.2.11. Nebezpečí při používání silných zdrojů UV záření.....	14
1.2.12. Osobní ochrana při používání zdrojů UV záření.....	14
1.3. Protipožární opatření.....	14
1.3.1. Zásady hašení požáru a protipožární ochrany.....	14
1.3.2. Prevence vzniku požárů.....	15
1.4. Piktogramy a značení úloh používané ve skriptech.....	16
2. Úvod do laboratorní techniky.....	20
2.1. Krystalizace.....	20
2.2. Bod tání.....	27
2.3. Destilace.....	30
2.3.1. Destilace za normálního tlaku.....	31
2.3.2. Azeotropická destilace.....	35
2.3.3. Destilace za sníženého tlaku.....	36
2.3.4. Destilace s vodní párou.....	40
2.4. Sublimace.....	43
2.5. Extrakce.....	45
2.6. Adsorpční chromatografie.....	53
2.6.1. Tenkovrstvá chromatografie (TLC).....	58
2.6.2. Sloupcová chromatografie (CC).....	60
3. Preparativní úlohy.....	65
3.1. Příprava a reakce alkanů, alkenů a alkynů.....	65
3.1.1. Ztužování olivového oleje.....	65
3.1.2. Příprava 1,2-difenylethanu (bibenzylu).....	66
3.1.3. Příprava ethanu Kolbeho elektrochemickou syntézou.....	66
3.1.4. Příprava cyklohexanu.....	67
3.1.5. Příprava cyklohexenu.....	68
3.1.6. Příprava β -bromstyrenu.....	69
3.1.7. Příprava fenylacetylenu.....	69
3.1.8. Příprava difenylacetylenu (tolanu).....	70
3.1.9. Příprava methanu, ethenu a ethynu a zkoumání jejich vlastností.....	70
3.1.10. Příprava Reychlerovy kyseliny (10-kafrsulfonové kyseliny).....	72
3.1.11. Příprava <i>threo</i> -9,10-dihydroxystearové kyseliny.....	73
3.1.12. Příprava <i>erythro</i> -2,3-dibrom-3-fenylpropanové kyseliny.....	74

3.1.13.	Příprava <i>erythro</i> -1,2-difenyloethanu.....	74
3.1.14.	Příprava <i>trans</i> -1,2-dibromcyklohexanu.....	75
3.1.15.	Příprava jodcyklohexanu z cyklohexenu.....	75
3.1.16.	Příprava 7,7-dichlorbicyklo[4.1.0]heptanu.....	76
3.1.17.	Příprava <i>trans</i> -2,3-difenyl-1-ftalimidoaziridinu.....	76
3.1.18.	Příprava fumarové kyseliny.....	77
3.1.19.	Příprava acetofenonu z fenylacetyleny.....	78
3.1.20.	Příprava adipové kyseliny.....	78
3.1.21.	Příprava 1,4-difenylobutandiynu.....	79
3.2.	Příprava a reakce halogenalkanů.....	81
3.2.1.	Příprava dichlorbutanů.....	81
3.2.2.	Příprava jodcyklohexanu z cyklohexanu.....	82
3.2.3.	Příprava <i>tert</i> -butylchloridu.....	82
3.2.4.	Příprava jodoformu.....	83
3.3.	Příprava a reakce alkoholů, etherů a jejich sírných analogů.....	84
3.3.1.	Příprava cyklohexanolu.....	84
3.3.2.	Příprava ethyl-(<i>R</i>)-3-hydroxybutanoátu.....	84
3.3.3.	Příprava 1-fenyl-3-(dimethylamino)propanolu.....	85
3.3.4.	Příprava 1-fenylethanolu a 2-fenylethanolu.....	86
3.3.5.	Příprava benzopinakolonu.....	87
3.3.6.	Příprava benzoové kyseliny z benzylalkoholu.....	87
3.3.7.	Příprava kafry.....	88
3.3.8.	Příprava allyl(fenyl)etheru.....	89
3.3.9.	Příprava fenoxycetové kyseliny.....	89
3.3.10.	Příprava methyl(trityl)etheru.....	90
3.3.11.	Příprava 1,4-dijodbutanu.....	90
3.3.12.	Příprava <i>tert</i> -butyl-3-(<i>p</i> -tolyl)oxiran-2-karboxylátu.....	91
3.3.13.	Příprava 1,2-epoxycyklohexanu.....	92
3.3.14.	Příprava <i>trans</i> -2-benzylaminocyklohexan-1-olu.....	92
3.3.15.	Příprava undecylthiolu nebo dodecylthiolu.....	93
3.3.16.	Příprava dibenzylsulfidu.....	94
3.3.17.	Příprava dibenzylsulfonu.....	94
3.3.18.	Příprava cystinu.....	95
3.3.19.	Příprava fenyl-2-fenylcyklopropylmethanonu.....	96
3.3.20.	Příprava acetofenonu z 1-fenylethanolu.....	96
3.4.	Příprava a reakce aromatických sloučenin.....	99
3.4.1.	Příprava acetylferrocenu.....	99
3.4.2.	Příprava 4-methoxybenzofenonu.....	99
3.4.3.	Příprava dimesitylmethanu.....	100
3.4.4.	Příprava 2-nitrofenolu a 4-nitrofenolu.....	101
3.4.5.	Příprava 4-nitroacetanilidu.....	101
3.4.6.	Příprava <i>p</i> -toluensulfonátu sodného.....	102
3.4.7.	Příprava 1-chlornaftalenu.....	103
3.4.8.	Příprava 4,5-dibrom-1,2-dimethoxybenzenu.....	103
3.4.9.	Příprava 5-jodvanilinu.....	104
3.4.10.	Příprava 2,4-dinitrofenylthiokyanátu.....	105
3.4.11.	Příprava 3-fenyl- <i>N,N</i> -dimethyl-3-(4-trifluormethylfenoxy)propanamonium-oxalátu.....	105
3.4.12.	Příprava 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftylu.....	106
3.4.13.	Příprava 9-bromantracenu.....	107
3.4.14.	Příprava 5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-binaft-2-olu (H ₈ -BINOL).....	108
3.4.15.	Příprava 9,10-anthrachinonu.....	109
3.4.16.	Příprava 9,10-fenanthrenchinonu.....	109

3.4.17.	Příprava 2-chlorbenzoové kyseliny	110
3.5.	Příprava a reakce karbonylových sloučenin	111
3.5.1.	Příprava 4-nitrobenzaldehydu	111
3.5.2.	Příprava benzaldehydu	111
3.5.3.	Příprava benzilu	112
3.5.4.	Příprava benzofenonu	114
3.5.5.	Příprava benzoové kyseliny z benzaldehydu	114
3.5.6.	Příprava benzaldehyd-pentaerythritol acetalu	115
3.5.7.	Příprava hemihydrátu chloretonu (1,1,1-trichlor-2-methyl-propan-2-olu)	116
3.5.8.	Příprava cyklohexanon-oximu	116
3.5.9.	Příprava acetofenon-oximu	117
3.5.10.	Příprava 4-[(2-hydroxybenzyliden)amino]fenolu klasickou metodou	117
3.5.11.	Příprava 4-[(2-hydroxybenzyliden)amino]fenolu solvent-free metodou	118
3.5.12.	Příprava benzofenon-hydrazonu	119
3.5.13.	Příprava difenylmethanu	119
3.5.14.	Příprava dibenzalacetonu	120
3.5.15.	Příprava tetrafenylcyklopentadienonu	121
3.5.16.	Příprava <i>trans</i> -chalkonu	121
3.5.17.	Příprava (<i>R</i>)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-onu	122
3.5.18.	Příprava skořicové kyseliny	123
3.5.19.	Příprava benzyliden-rhodaninu	124
3.5.20.	Příprava 6-ethoxykarbonyl-3,5-difenylcyklohex-2-en-1-onu	124
3.5.21.	Příprava benzoinu	125
3.5.22.	Příprava kyseliny 4-nitrobenzoové a 4-nitrobenzylalkoholu	126
3.5.23.	Příprava benzylalkoholu	127
3.5.24.	Příprava benzilové kyseliny	128
3.6.	Příprava a reakce karboxylových kyselin a jejich funkčních derivátů	129
3.6.1.	Příprava benzoylchloridů	129
3.6.2.	Příprava ftalanhydridu	129
3.6.3.	Příprava isopentyl-acetátu	130
3.6.4.	Příprava isobutyl-propanoátu	130
3.6.5.	Příprava ethyl-formiátu	131
3.6.6.	Příprava (<i>S</i>)-3-hydroxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-amonium-chloridu	132
3.6.7.	Příprava ethyl-4-nitrobenzoátu	132
3.6.8.	Příprava 1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -acetyl- β - <i>D</i> -glukopyranosy	133
3.6.9.	Příprava skořicové kyseliny z ethyl- <i>trans</i> -cinnamátu	134
3.6.10.	Příprava benzamidu	134
3.6.11.	Příprava acetaminofenu	135
3.6.12.	Příprava <i>N,N</i> -diethyl-3-methylbenzamidu (DEET)	135
3.6.13.	Příprava ftalimidu	136
3.6.14.	Příprava <i>N</i> -aminoftalimidu	137
3.6.15.	Příprava 4-nitroanilinu	137
3.6.16.	Příprava benzonitrilu	138
3.6.17.	Příprava <i>N-terc</i> -butylbenzamidu	139
3.6.18.	Příprava benzhydroxamové kyseliny	139
3.6.19.	Příprava ethyl-3-fenyl-3-(fenylamino)propanoátu	140
3.7.	Příprava a reakce sloučenin dusíku a fosforu	141
3.7.1.	Příprava trifenylkarbetoxymethylfosfonium-bromidu	141
3.7.2.	Příprava trifenylkarbetoxymethylfosforanu	141
3.7.3.	Příprava ethyl- <i>trans</i> -cinnamátu	142
3.7.4.	Příprava benzyltrifenylfosfonium-chloridu	142
3.7.5.	Příprava <i>trans</i> -stilbenu	143

3.7.6.	Příprava acetanilidu	144
3.7.7.	Příprava 2-[(4-hydroxyfenyl)amino]methyl)fenolu	144
3.7.8.	Příprava 1-fenylethylaminu	145
3.7.9.	Příprava <i>N,N</i> -diethyl-3-methylbenzylaminu	146
3.7.10.	Příprava <i>N,N</i> -diethyl-3-fenyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu	146
3.7.11.	Příprava 3-fenyl- <i>N,N</i> -dimethyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu	147
3.7.12.	Příprava 1-brom-4-nitrobenzenu	148
3.7.13.	Příprava nitrostyrenu	149
3.7.14.	Příprava 4-aminofenolu	149
3.7.15.	Příprava 4-aminobenzoové kyseliny	150
3.7.16.	Příprava benzokainu	151
3.7.17.	Příprava <i>N</i> -fenylhydroxylaminu	151
3.7.18.	Příprava 4-aminofenolu	152
3.7.19.	Příprava benzylazidu	153
3.7.20.	Příprava benzyl(triethyl)amonium-chloridu	153
3.7.21.	Příprava 1-fenylprop-2-en-1-onu (akrylofenonu)	154
3.7.22.	Příprava kyseliny 2-jodbenzoové	155
3.7.23.	Příprava (4-nitrofenyl)azonaft-2-olu (para-červeně)	155
3.7.24.	Příprava difenové kyseliny	156
3.7.25.	Příprava benzhydryl-benzoátu (generování difenyldiazomethanu)	157
3.7.26.	Příprava anthranilové kyseliny	158
3.7.27.	Příprava anilinu	159
3.8.	Příprava a reakce organokovů	160
3.8.1.	Příprava fenylmagnesiumbromidu	160
3.8.2.	Příprava tritylalkoholu z benzofenonu	160
3.8.3.	Příprava tritylalkoholu z methyl-benzoátu	161
3.8.4.	Příprava benzoové kyseliny	162
3.8.5.	Příprava 1-fenylbut-3-en-1-olu	162
3.8.6.	Příprava 2,2'-iminodibenzoové kyseliny	163
3.8.7.	Příprava 2,2'-dinitrobifenyly	164
3.8.8.	Příprava 1-nitro-4-(fenylethynyl)benzenu	165
3.8.9.	Příprava 4-fenylacetofenonu	165
3.9.	Příprava a reakce heterocyklů	167
3.9.1.	Příprava kyseliny 4-(2,5-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-1-yl)benzoové	167
3.9.2.	Příprava 3,5-dimethylpyrazolu	167
3.9.3.	Příprava 3,5-dimethylisoxazolu	168
3.9.4.	Příprava 2-amino-4-fenylthiazolu	168
3.9.5.	Příprava benzimidazolu	169
3.9.6.	Příprava indiga	170
3.9.7.	Příprava ethyl-6-methyl-2-oxo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-karboxylátu	171
3.9.8.	Příprava 2,3-difenylchinoxalinu	171
3.9.9.	Příprava Hantzschova esteru solvent-free syntézou	172
3.9.10.	Příprava Hantzschova esteru mikrovlnnou syntézou	173
3.9.11.	Příprava diethyl-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dikarboxylátu	174
3.9.12.	Příprava nifedipinu	175
3.9.13.	Příprava hymeckromonu	175
3.9.14.	Příprava fenothiazinu	176
3.9.15.	Příprava 2,5-dioxopiperazinu	176
3.10.	Základy fotochemie a příklady termických pericyklických reakcí	178
3.10.1.	Příprava luminolu – test chemiluminiscence	186
3.10.2.	Příprava TCPO – test chemiluminiscence	189
3.10.3.	Fotoinicovaná radikálová bromace 1,2-difenylethanu (bibenzylu)	191

3.10.4.	Fotochemická isomerizace <i>trans</i> -1,2-dibenzoylethylenu	193
3.10.5.	Fotocyklodimerizace 4-nitrofenyl-cinnamátu	195
3.10.6.	Fotocyklodimerizace anthracenu	197
3.10.7.	Fotopinakolizace benzofenonu	198
3.10.8.	Norrishovo štěpení I. typu u cyklohexanonu	199
3.10.9.	Paternova–Büchiho reakce fenanthrenchinonu a norbornenu	200
3.10.10.	Dielsova–Alderova reakce anthracenu a maleinanhydridu	202
3.10.11.	Dielsova–Alderova reakce furanu a maleinové kyseliny	202
3.10.12.	Dielsova–Alderova reakce sulfolenu a maleinanhydridu	203
3.10.13.	Dielsova–Alderova reakce tetrafenylcyklopentadienonu a difenylacetylenu.....	203
3.10.14.	Dielsova–Alderova reakce tetrafenylcyklopentadienonu a benzynu.....	204
3.10.15.	Dielsova–Alderova reakce sorbylalkoholu a maleinanhydridu	205
3.10.16.	1,3-Dipolární cykloadice benzylazidu na akrylofenon	206
3.10.17.	Claisenův přesmyk allyl(fenyl)etheru.....	207
4.	Seznam víceetapných syntéz.....	208
5.	Fotografická příloha	211
6.	Použitá a doporučená literatura.....	220

1. Bezpečnost a ochrana zdraví při práci v laboratoři organické chemie

1.1. Pravidla bezpečné práce v laboratoři organické chemie

Organickochemická laboratoř je pro řadu studentů nejen zdrojem poznání a poučení, ale bohužel také poměrně častých úrazů. Jelikož nejlepšími protiúrazovými opatřeními jsou samozřejmě ta preventivní, jsou na posluchače kladeny vysoké nároky nejen na jejich vědomosti, ale také na jejich zručnost, pečlivost a ukázněnost.

Do laboratorního traktu je zakázán vstup nepovolaných osob. K minimalizaci rizika úrazu a kontaminace je nezbytné, aby posluchači vstupující do chemické laboratoře byli vybaveni vlastním laboratorním pláštěm, dlouhými kalhotami, a to bez ohledu na venkovní počasí, obuví nejlépe s uzavřenou špičkou, popř. návleky na obuv, alespoň 5 páry ochranných rukavic, balením papírových kapesníků nebo jednorázových utěrek, ochrannými brýlemi na oči nebo obličejovým štítem, který nesundají v průběhu celého laboratorního cvičení z obličeje.

V laboratoři je zakázáno provádět neautorizované pokusy, každý student je povinen se dopředu seznámit s programem praktického cvičení a uspořádáním pokusu. Při vstupu do laboratoře se posluchač zavazuje dodržovat platný laboratorní řád (který je v laboratoři vyvěšen na viditelném místě) a respektovat pokyny vedoucího cvičení, což student stvrdí svým podpisem. Před začátkem práce si student zkontroluje úplnost vybavení laboratorního stolu a během cvičení udržuje pracovní místo v pořádku a čistotě, přičemž omezí neúčelné opouštění pracovního místa na minimum. Jakékoli nedostatky ve vybavení pracovního stolu posluchač bezprostředně oznámí vedoucímu cvičení nebo laborantovi.

Je potřeba pochopit, že neukázněný a nespolupracující student je nejen nositelem rizika sám pro sebe, ale také pro všechny studenty okolo. Pravomocí každého vedoucího cvičení je ověřit si studentovy znalosti a neznalé nebo nespolupracující studenty vyloučit z probíhajícího praktického cvičení.

Pokud posluchač užívá medikaci na chronickou chorobu nebo nastal stav, který by mohl ovlivnit bezpečnost při laboratorní práci, je povinen tuto důvěrnou informaci oznámit vedoucímu cvičení, může se jednat např. o těhotenství, alergii, epilepsii, *diabetes*, onemocnění AIDS apod.

1.2. Prevence poranění a zásady první pomoci

Vedoucí cvičení studenty na prvním cvičení seznámí s důležitými telefonními čísly 155 a 112, umístěním lékárničky a s jejich povinností poskytnout při úrazu postiženému první pomoc. O jakékoli nehodě vzniklé v průběhu laboratorního cvičení musíme okamžitě informovat vedoucího

cvičení, který sepíše příslušný protokol. Ani u zdánlivě zanedbatelných nehod nesmí nikdy cestovat postižený k lékaři sám, protože zde vždy existuje riziko, že může upadnout do šoku.

Posluchači by měli vědět, že při nalévání nebo přenášení láhve s chemikálií ji nikdy nedržíme za uzávěr, ale tak, že láhev svíráme pevně v dlani a štítek chemikálie nám směřuje dovnitř dlaně. Pro lepší stabilizaci můžeme láhev zespodu přidržovat druhou rukou. Tímto způsobem nejen minimalizujeme rizika způsobená rozbitím láhve a vylitím chemikálie, ale také uchráníme štítek chemikálie před potřísněním, které by mohlo v budoucnu ztížit či znemožnit identifikaci jejího obsahu a způsobit záměnu. V průběhu cvičení se studenti vyvarují kontaktu laboratorních rukavic a nemytých rukou s obličejem a sliznicemi, dále zamezí kontaminaci osobních předmětů (psacích potřeb, mobilního telefonu apod.) nemytými rukama a po práci i během práce v laboratoři si častěji umývají ruce.

1.2.1. Poleptání kůže, oka nebo trávící trubice žiravinou

Při zasažení žiravinou co nejrychleji odstraníme kontaminovaný oděv a zasaženou oblast omýváme silným proudem studené tekoucí vody. Při zasažení povrchu kůže je možné provádět neutralizaci silně zředěným roztokem kyseliny nebo alkálie a tímto neutralizačním roztokem nasytit také krytí rány. Podle rozsahu poškození vyhledáme lékařskou pomoc.

Při zasažení oka nikdy neutralizaci neprovádíme a oko minimálně 15 min vyplachujeme mírným proudem studené vody při nadzvednutém víčku. Pokud má posluchač v oku kontaktní čočku, je třeba se ji pokusit během vyplachování odstranit, aby se zabránilo riziku působení chemikálie pod ní. Následně vždy vyhledáme lékařskou pomoc.

Při požití žiraviny dáme postiženému ihned vypít minimálně 500 ml vody ke zředění obsahu žaludku, okamžitě zavoláme lékařskou pomoc, zvracení u žiravin nevyvoláváme, protože by mohlo dojít k dalšímu poškození trávící trubice.

1.2.2. Prevence poleptání

Při práci s žiravinami máme na sobě vždy ochranný oděv, na ruku ochranné rukavice a na očích nasazené ochranné brýle nebo obličejový štít. S žiravinami nikdy nepracujeme ve výšce očí a nikdy je nepipetujeme ústy. Při zahřívání nebo vytřepávání míříme ústím nádoby nebo dělicí nálevky vždy odvráceně od sebe do prázdného prostoru. Při ředění žiravin vždy pomalu vléváme kyselinu do vody a ne naopak, obzvláště je třeba opatrnosti při ředění koncentrované kyseliny sírové. Při ředění hydroxidu pomalu vhazujeme pevný hydroxid do vody, ne opačně. Při polití zásobní láhve nebo rozlití obsahu žiravinu nejprve zředíme větším množstvím vody a následně zneutralizujeme. Roztoky kyselin a hydroxidů se smějí vlévat do kanalizace až po náležitém zředění vodou (asi 1 : 30). S bromem pracujeme vždy s obličejovým štítem a v rukavicích.

1.2.3. Popáleniny a omrzliny

Možným zdrojem popálenin jsou horké povrchy topných hnízd, vaříčů a magnetických míchadel, vyhřátý povrch skla nebo médium topných lázní.

Popáleniny musíme okamžitě chladit studenou tekoucí vodou nebo ledem, dokud chlazení přináší úlevu, tedy alespoň 15–20 min. Přiškvařené části oděvu nebo jiných předmětů z kůže sami neodstraňujeme. Popáleniny I. stupně nekryjeme, popáleniny II. a III. stupně kryjeme pouze sterilní gázou či obvazem, na popáleniny nenanášíme žádné masti ani zásypy. Dle rozsahu poranění zajistíme lékařskou pomoc.

Zdrojem omrzlin mohou být ledové povrchy skla při chlazení tekutým dusíkem nebo suchým ledem, popř. neopatrná práce se sněhovým hasícím přístrojem. Omrzliny I. stupně lze ponořit do vlažné vody pro obnovení prokrvení tkáně, všechny omrzliny kryjeme sterilním krytím. Dle rozsahu poranění přivoláme lékařskou pomoc.

1.2.4. Prevence popálenin a omrzlin

Při práci s horkými nebo ledovými předměty používáme rukavice z vhodného termoizolačního materiálu, ochranné brýle a oděv.

1.2.5. Akutní otrava požitím nebo vdechnutím škodliviny

Pokud došlo k otravě požitím jedovaté látky, je-li postižený při vědomí a nejedná-li se o žíravinu nebo rozpouštědlo, je nezbytné abychom u postiženého okamžitě vyvolali zvracení. K vyvolání dávicího reflexu používáme nasycený roztok kuchyňské soli ve vlažné vodě (3–4 lžice soli na 1 sklenici) nebo vsunutí prstů do úst a dráždění zadního patra. Při práci s anorganickými kyanidy máme vždy v dosahu předem připravený koncentrovaný roztok glukózy. Při slabší otravě ethanolem nepodáváme kávu, mléko apod. ale vodu s několika kapkami vodného amoniaku. Při vážnější otravě ethanolem a otravě methanolem urychleně vyhledáme lékařskou pomoc.

Při přivolání lékařské pomoci je vždy třeba uvést druh a množství požitého jedu.

Při otravě nebo podráždění dýchacích cest jedovatými parami a plyny postiženého vleže vyneseme na čerstvý vzduch (při fyzické aktivitě postiženému hrozí nebezpečí edému plic). Postiženého necháme v klidu a pod dozorem ležet, zavoláme lékaře a dbáme na to, aby se postižený nepodchlادil. Pokud postižený nejeví známky dýchání či krevního oběhu, zahájíme resuscitaci. Při přivolání lékařské pomoci uvedeme druh vdechnutého jedu.

1.2.6. Prevence otrav

S těkavými látkami a jedy pracujeme vždy v ochranných brýlích, rukavicích a pracovním oděvu v dobře táhnoucí digestoři. Nikdy nepřenášíme ani neponecháváme otevřené láhve s chemikáliemi.

Chemikálie nikdy nenecháme přijít do styku s nechráněnou pokožkou, neochutnáváme je a ani k nim nečicháme, v laboratoři nejíme ani nepijeme. Toxicitu komerčních chemikálií poznáme podle piktogramů na štítku láhve nebo prachovnice. S neznámou chemikálií pracujeme vždy jako s potenciálně nebezpečnou, protože řada látek může kromě akutní toxicity vykazovat také toxicitu opožděnou či chronickou. Při rozliti chemikálie musíme okamžitě upozornit vedoucího cvičení a chemikálii asanovat, popř. evakuovat a ventilovat místnost. Před odchodem z laboratoře po sobě každý student důkladně uklidí své pracovní místo a umyje si ruce.

1.2.7. Mechanická poranění kůže a oka

Nejběžnějším poraněním v chemické laboratoři jsou drobné řezné rány s kapilárním krvácením. Z mírně krvácející řezné rány odstraníme střepy, necháme ji krváct, aby se vyplavily nečistoty, ránu zdezinfikujeme a obvážeme. Krvácení se ve většině případů zastaví samo, nedoporučuje se vymývání řezné rány vodou.

Při poranění větší tepny z rány vystřikuje jasně červená krev, při poranění větší žíly je krev tmavá a z rány volně vytéká, v obou případech tlakem prstu nebo tlakovým obvazem přes sterilní podložku příslušnou cévu komprimujeme a okamžitě přivoláme lékařskou pomoc. I při malém řezném poranění může dojít k poškození nervu, proto je vždy vhodné zajistit lékařskou prohlídku.

Při poranění oka cizím předmětem (např. skleněnou střepinou) převážeme oko obvazem s měkkou podložkou, která zabrání pohybům očního víčka a co nejrychleji dopravíme postiženého k očnímu lékaři. Vytahování předmětu z oka přenecháme očnímu specialistovi, abychom poranění oka zbytečně dále nezhoršili.

1.2.8. Prevence mechanických poranění

Velmi časté a vážné jsou úrazy při mytí chemického laboratorního skla (jsou častější než úrazy při jiné laboratorní práci). Laboratorní výlevka není skladištěm špinavého skla, sklo umýváme vždy ihned po ušpinění, abychom při vypadnutí jednoho kusu skla z rukou nerozbili kromě něj i celý obsah výlevky a nezpůsobili si úraz. Při včasném umytí se sklo obvykle umývá bezproblémově, protože nedojde k zaschnutí obsahu a případnému naleptání povrchu skla. Sklo při mytí držíme pevně ve dlani, protože po navlhčení a použití detergentu je jeho povrch velmi kluzký. Pokud umýváme dražší skleněné části aparatury, do výlevky umístíme silikonovou nebo korkovou podložku, která při vyklouznutí skla z rukou a pádu z menší výšky zabrání jeho rozbití. Po syntéze zůstane na povrchu skla řada zbytků chemikálií, u kterých musíme znát nejen jejich reaktivitu s vodou, ale také toxicitu pro člověka a životní prostředí, abychom se během mytí neotrávili, nepoleptali, nepopálili, nezpůsobili požár apod. Při mytí skla používáme kromě ochranného oděvu vždy také ochranné brýle a rukavice.

Obvyklé jsou též úrazy při sestavování chemické laboratorní aparatury. Při návrhu a montáži chemické aparatury musíme věnovat náležitou pozornost její stabilitě, a to i po naplnění baněk příslušným objemem reakční směsi. Aparaturu stavíme odspodu nahoru a nezapomínáme do varné baňky vložit magnetické míchadlo, které spouštíme opatrně po stěně baňky a nikoli volným pádem. Před nasazováním hadice na olivku chladiče vnitřní povrch hadice mírně navlhčíme nebo potřeme olejem, aby šla hadice snadněji nasadit a nedošlo k ulomení skla a poranění. Zapečení zábrusů a pozdějším problémům s jejich uvolňováním předejdeme tím, že před sestavením aparatury papírovou utěrkou důkladně setřeme prach či kapalinu, kterou jsou zábrusy potřísňené. Očištěné zábrusy už nikdy nepokládáme na laboratorní stůl, ale ihned je spojíme. Pracujeme-li v alkalickém prostředí nebo ve vakuu, tak očištěné zábrusy před sestavením aparatury ještě nezapomeneme potřít Ramsayovým nebo silikonovým mazadlem. Na práci při sníženém tlaku nepoužíváme baňky s plochým dnem, před prací ve vakuu zkontrolujeme sklo na nepřítomnost prasklin, protože by mohlo dojít k implozi skleněné aparatury. Při práci za sníženého tlaku jsme povinni mít na očích ochranné brýle nebo obličejový štít. Všechny volné části aparatury musíme zajistit svorkami na zábrusy a před prováděním reakcí v suché atmosféře nezapomeneme zkontrolovat průchodnost vysoušecího nástavce.

1.2.9. Úrazy elektrickým proudem

Při zásahu elektrickým proudem je nutné nejprve vypnout zdroj elektrického proudu nejbližším jističem. Při vyprošťování postiženého z elektrického obvodu dbáme současně i na vlastní bezpečnost. Ke své izolaci použijeme tyč z nevodivého materiálu, pryžové rukavice, pryžové boty, dřevěnou podložku pod obuv apod. Okamžitě zavoláme lékařskou pomoc a v případě, že u postiženého nejsou známky krevního oběhu, do doby příjezdu lékaře provádíme masáž srdce a v případě potřeby také umělé dýchání, popř. ošetříme popáleniny.

1.2.10. Prevence úrazů elektrickým proudem

Chemikové velmi často přehlížejí rizika spojená s používáním elektrických přístrojů v laboratořích. Před zapojením každého elektrického spotřebiče do elektrické sítě je třeba se přesvědčit, jestli je zařízení umístěno na suchém a čistém povrchu a zda-li je v dobrém technickém stavu (zejména, není-li poškozena izolace přívodní šňůry). Posluchači se vyvarují jakýchkoli neautorizovaných zásahů do elektrických zařízení. Aparaturu zapojujeme do elektrické sítě vždy až po kompletním sestavení a po kontrole správnosti uspořádání experimentu vedoucím cvičení.

Přívodní šňůra nesmí blokovat průchod mezi laboratorními stoly, nesmí se volně válet po podlaze, kde by o ni mohl někdo zakopnout a také nesmí být ve vlhku, v kontaktu s chemikáliemi nebo v dotyku s horkými částmi aparatury, zejména horkými vařiči.

1.2.11. Nebezpečí při používání silných zdrojů UV záření

Práce s ultrafialovými, obloukovými aj. lampami, které produkují intenzivní světelné záření může při neopatrné manipulaci bez speciálních ochranných brýlí trvale poškodit oční sítnici a způsobit ztrátu zraku. Již malé dávky UV záření mohou u citlivých jedinců vyvolat záněty spojivek. Expozice kůže intenzivnímu UV záření vede k popáleninám jako při slunění, ale nebezpečná je i dlouhodobá expozice pokožky malým dávkám záření, protože několikanásobně zvyšuje riziko karcinomu kůže.

1.2.12. Osobní ochrana při používání zdrojů UV záření

Při práci s fotochemickými aparaturami je třeba aparaturu důkladně zabalit alobalem, abychom znemožnili přímo pozorovat světelný zdroj, fotochemickou reakci vždy provádíme v dobře táhnoucí digestoři, kvůli odvětrávání vznikajícího jedovatého ozónu. Při práci se zdroji UV záření chráníme nejen svoje oči, ale také pokožku vhodným oděvem a rukavicemi, nezapomínáme ani na ochranu před odraženým zářením, kterému jsme vystaveni např. při vizualizaci TLC destiček.

1.3. Protipožární opatření

1.3.1. Zásady hašení požáru a protipožární ochrany

Dojde-li i přes všechna bezpečnostní opatření ke vzniku požáru, je potřeba, aby byli předem všichni posluchači vedoucím cvičení řádně obeznámeni s použitím a umístěním hasících přístrojů, písku, vodní sprchy a s postupem evakuace laboratoře a budovy. Při vypuknutí požáru je potřeba, aby si posluchači zachovali duchapřítomnost a předešlo se vzniku paniky.

Při vznícení šatů na osobě je nutné zabránit postiženému panicky pobíhat po laboratoři, čímž zbytečně rozdmýchává oheň. Plameny uhasíme buď pomocí příkrývek, nebo vodní sprchou, poskytneme popáleninovou první pomoc, popř. resuscitaci a okamžitě zavoláme lékaře.

Malé plameny v laboratoři často zlikvidujeme pouhým sfouknutím, zamezením přístupu vzduchu nehořlavou příkrývkou, vlhkou utěrkou apod. Větší požáry hasíme podle charakteru hořlaviny účelně a přiměřeně tak, abychom nezpůsobili více škody než užitku nebo naopak nepřecenili své síly. Naší povinností je preferovat záchranu ohrožených osob před záchranou majetku.

Kromě alkalických kovů a kovových hydridů, které hasíme zásadně pískem, je na vše ostatní univerzálně vhodný sněhový hasící přístroj (u alkalických kovů a kovových hydridů hrozí při kontaktu s CO₂ nebezpečí výbuchu). Při práci se sněhovým hasícím přístrojem je potřeba pustit kohout přístroje naplno, protože ventil často během použití zamrzne. Pro prevenci omrzlin se vyvarujeme kontaktu pokožky s ledovými částmi přístroje a sněhem oxidu uhličitého, který dosahuje teplot až kolem -76 °C. Pokud je hašení požáru nad naše možnosti, vyhlásíme poplach

hlasitými slovy „HOŘÍ“ a za pomoci vedoucího cvičení zajistíme evakuaci budovy a přivolání hasičského sboru telefonním číslem 150 nebo 112.

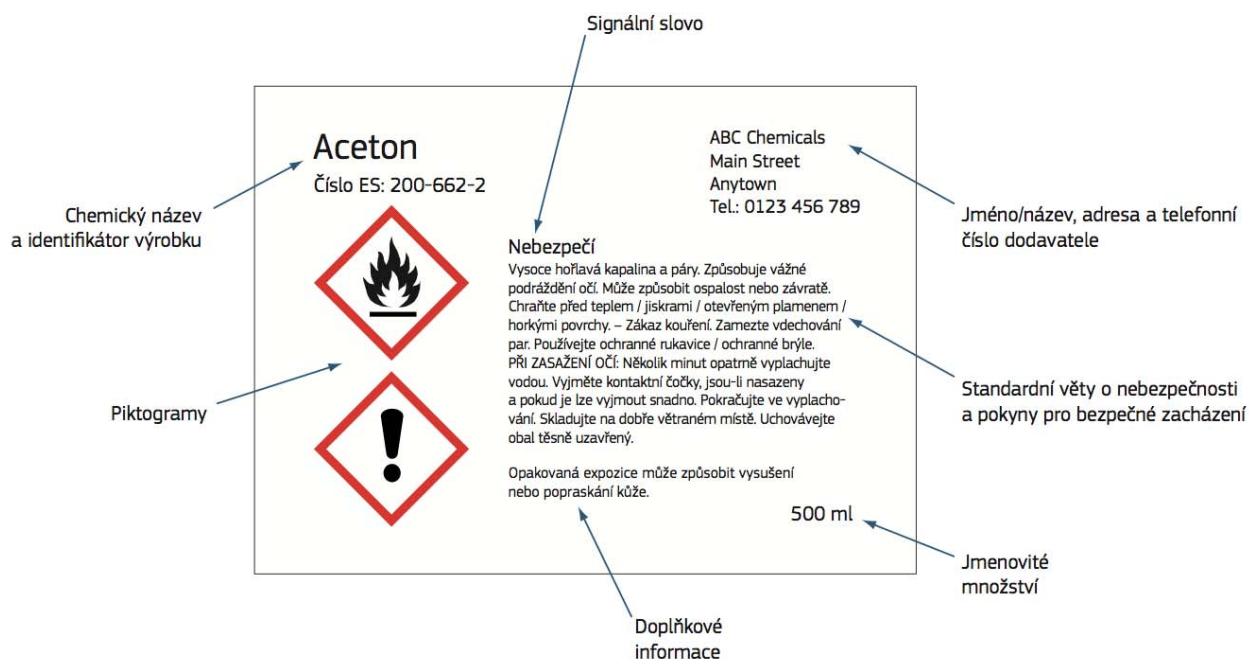
1.3.2. Prevence vzniku požárů

Obecně bývá vždy lepší požáru předcházet než jej pak následně hasit. Ke vzniku požáru je zapotřebí kombinace třech faktorů – přítomnosti hořlaviny, vzduchu nebo jiného okysličovadla a zápalné teploty. Odstraněním alespoň jedné složky můžeme požár uhasit. Navzdory tomu, že jsme v našich cvičeních eliminovali laboratorní práci s otevřeným ohněm, je vždy třeba dbát zvýšené opatrnosti při práci s těkavými, hořlavými a oxidujícími látkami. Hořlaviny I. třídy, mezi které z běžných rozpouštědel řadíme diethylether, ethyl-acetát, aceton, methanol, ethanol, *n*-hexan, cyklohexan, toluen nebo petrolether ad., mají zejména v letních měsících znatelnou tenzi par, které se vzduchem vytvářejí výbušné směsi a při neopatrné manipulaci se mohou kontaktem s horkým povrchem nebo elektrickou jiskrou snadno vznítit. S těmito kapalinami bychom měli vždy pracovat v digestoři mimo dosah horkých předmětů a láhve s těmito chemikáliemi ihned po odběru uzavřít. Při rozlití musíme těkavou kapalinu okamžitě odstranit, aby se neodpařila do ovzduší. Během utírání kapaliny hadrem je třeba dát pozor, protože se třením může vytvořit jiskra statické elektřiny, jež může kapalinu zapálit. Směsi obsahující okysličovadla (např. peroxidy, manganistany, bromičnany, oxid chromový a chromany, dusičnany, persírany, chloritany, chlorečnany, chloristany aj.) musíme chránit před znečištěním hořlavinami a jiným organickým materiálem nebo prachem, jinak může dojít k explozím. Chemickou aparaturu během refluxu, destilace ad. laboratorních operací nikdy nenecháváme bez dozoru. Nikdy nesmíme destilovat do sucha, protože v průběhu destilace se v destilačním zbytku mohou kumulovat peroxidy, které jsou silnými okysličovadly a jsou v suchém stavu výbušné. Aparaturu vždy rozebíráme až po ochladnutí na laboratorní teplotu, abychom předešli úniku těkavých sloučenin do ovzduší laboratoře.

Z bezpečnostních a ekologických důvodů je zakázáno vylévat zbytky organických rozpouštědel do laboratorních výlevků. Kapalný organický odpad vléváme do lahví s odpadními rozpouštědly, zvláště oddělujeme ethanol, aceton, zvláště ostatní nehalogenovaná a halogenovaná organická rozpouštědla. Pevný laboratorní odpad, který vznikne v průběhu laboratorních cvičení, třídíme na silikagel spolu s křemelinou a ostatní. Pyroforické hydrogenační katalyzátory, které jsou po skončení redukce obvykle nasycené vodíkem nikdy nevhazujeme do běžného laboratorního odpadu, ale po zfiltrování obsah frity ihned vyškrabeme do kádinky s vodou, abychom zamezili jeho samovznícení.

1.4. Piktogramy a značení úloh používané ve skriptech

Nebezpečné organické sloučeniny můžeme rozdělit do třech skupin – na sloučeniny ohrožující lidské zdraví, kam patří jedy a žíraviny, na požárně nebezpečné látky, kam řadíme hořlaviny, okysličovadla a výbušniny a na polutanty životního prostředí. O vlastnostech každé chemikálie nás informují piktogramy, které nalezneme na každé etiketě příslušné komerční chemikálie:



Pro rychlou orientaci studentů i vyučujícího personálu v otázkách bezpečnosti manipulace s chemikáliemi uvádíme piktogramy také u jednotlivých laboratorních úloh.



Symbol označuje **okysličovadla**, což jsou látky, které samy nehoří, ale hoření podporují, protože obsahují velké množství kyslíku.



Symbol označuje **hořlaviny**, což jsou látky schopné rychlého slučování s kyslíkem za vývoje tepla a světla – hoření.



Symbol označuje **výbušniny**, což jsou látky schopné mimořádně rychlé exotermické reakce spojené s nadměrným vývinem plynů – výbuchu.



Symbol označuje **plyny pod tlakem** (tlakové láhve), jež jsou významné z hlediska rizika škod způsobených náhlým uvolněním tlaku.



Symbol označuje **žraviny**, což jsou látky působící na tkáni poleptání.



Symbol označuje **jedy**, což jsou látky **akutně ohrožující život** rozkladným působením na tělesné ústrojí už ve velmi malých dávkách.



Symbol označuje látky s méně závažnou toxicitou (**látky zdraví škodlivé**). Patří sem látky dráždící kůži, oči a dýchací cesty, dále pak látky senzibilizující kůži ke vzniku alergických reakcí a látky s narkotizujícím účinkem na nervový systém.



Symbol označuje látky s **vážnými dlouhodobými účinky na zdraví**. Jedná se zejména o karcinogenní látky, mutagenní látky, látky ovlivňující reprodukci, látky se specificky cílenou orgánovou toxicitou a látky senzibilizující kůži a dýchací cesty ke vzniku alergických reakcí či astmatu.



Symbol označuje **polutanty životního prostředí**, které po proniknutí do životního prostředí mohou představovat okamžité nebo opožděné nebezpečí.



Symbol označuje **látky s neznámými vlastnostmi**.



Jelikož jsou naše skripta primárně zaměřena na studenty farmaceutické fakulty, azurovým čtvercem jsme zvýraznili úlohy vedoucí k přípravě léčiv.



Zelený proces je proces vyhovující zásadám zelené chemie, tedy chemie udržitelného rozvoje lidské civilizace. Zelená chemie je oborem, který navrhuje, vyvíjí a aplikuje do praxe chemické procesy a produkty chemického průmyslu, přičemž se snaží o minimalizaci používání a produkce látek s negativním dopadem na životní prostředí a zdraví populace. Hlavní zásady zelené chemie můžeme shrnout do 12 bodů:

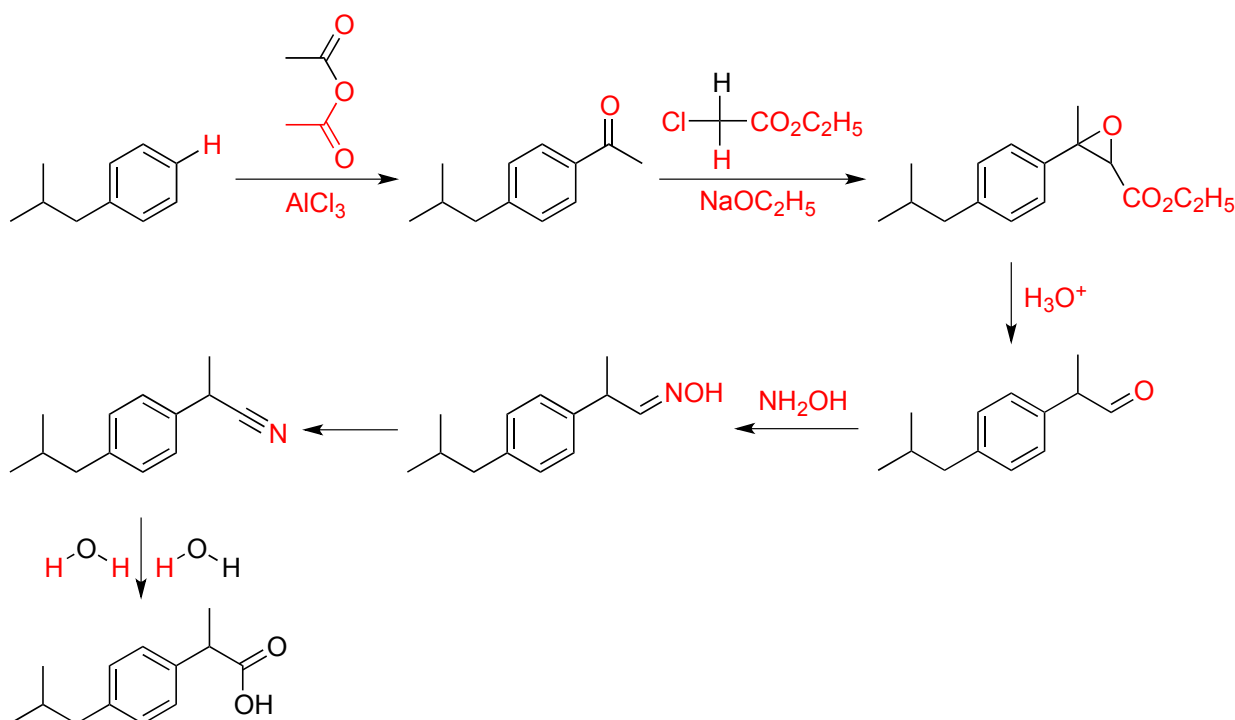
1. Prevence vzniku odpadu
2. Maximalizace atomové ekonomie
3. Zavedení bezpečnějších syntetických metod

4. Návrhy bezpečnějších chemikálií
5. Používání bezpečnějších rozpouštědel a reakčních podmínek
6. Zvýšení efektivity využívání energie
7. Využívání obnovitelných zdrojů energie
8. Omezení nadbytečného derivatizování nebo izolace meziproductů syntézy
9. Použití katalytických namísto stechiometrických reaktantů
10. Návrhy biologicky degradovatelných produktů
11. Zavedení procesní analýzy v reálném čase pro prevenci vzniku znečištění
12. Odstranění příčin vedoucích ke vzniku nehod v chemickém průmyslu.

Zelená chemie klade na chemické reakce používané v chemických výrobcích nejen požadavek na vysoký výtěžek, ale také na vysokou procentuální atomovou ekonomii (% AE). Atomová ekonomie je stem vynásobený podíl molekulové hmotnosti požadovaného produktu ku součtu molekulových hmotností všech reaktantů.

$$\% AE = \frac{Mr(\text{produkt})}{\sum Mr(\text{reaktanty})} \cdot 100$$

Vyjadřuje tedy určitou hospodárnost procesu, tj. míru, s jakou se atomy reaktantů inkorporují do žádoucího produktu chemické výroby. Čím vyšší má tedy reakce atomovou ekonomii, tím při ní vzniká méně balastních látek. Atomovou ekonomii můžeme stanovovat nejen u individuální reakce, ale také u celé lineární nebo konvergentní syntézy. Mnoho reakcí, které mají vysoký výtěžek má



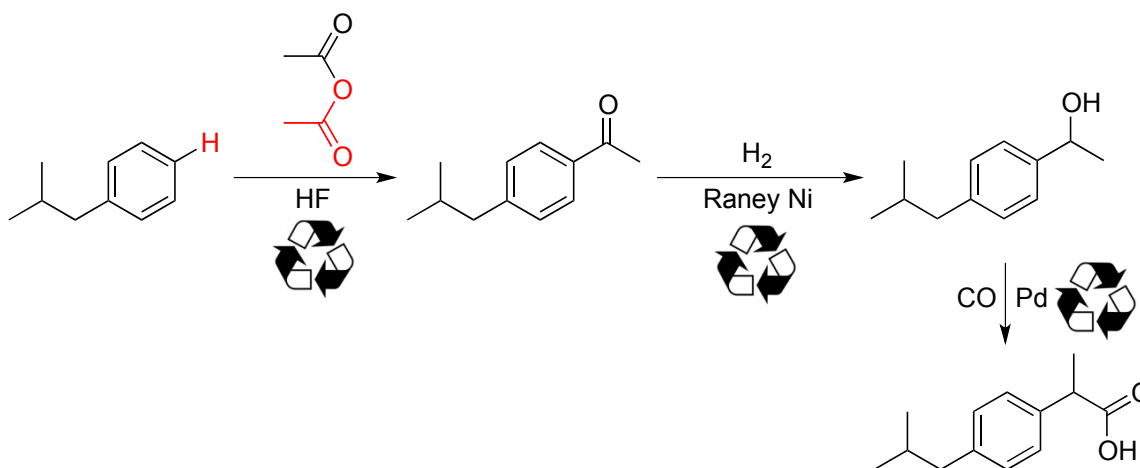
nízkou atomovou ekonomii, např. Cannizzarova reakce, Gabrielova syntéza aminů, Wittigova olefinace apod. U těchto reakcí však lze atomovou ekonomii zvýšit recyklací pomocných chemikálií, např. kyseliny ftalové nebo trifenylofosfanu u předešle uvedených příkladů. Naopak

některé reakce, např. katalytické hydrogenace, izomerace, pericyklické reakce ad. mají atomovou ekonomii velmi vysokou.

Není bez zajímavosti, že průmyslová odvětví, která jsou tradičně považovaná za hlavní zdroje znečištění, jako je např. rafinace ropy, vyprodukují na 1 kg žádoucího produktu méně než 0,1 kg odpadu. Často opomíjený farmaceutický průmysl vyprodukuje na 1 kg aktivní látky průměrně 46 kg odpadu (ale mnohdy i více než 100 kg), z čehož tvoří téměř 60 % organická rozpouštědla. Je proto zcela jasné, že implementace principů zelené chemie do farmaceutické výroby může znamenat nejen velký pozitivní vliv na životní prostředí, ale také značnou úsporu výrobních nákladů.

Jednou z velmi známých inovací provedených v duchu zelené chemie je příprava ibuprofenu, který patří mezi 5 světově nejprodávanějších aktivních látek. Původní patent společnosti Boots z 60. let popisuje přípravu ibuprofenu šestistupňovou syntézou, červeně jsou označena ekologicky závadná činidla (AlCl_3) a u reaktantů jsou červenou barvou vyznačeny atomy, které se nakonec neocitnou v konečné molekule ibuprofenu. Atomová ekonomie tohoto procesu je na pouhých 40 %, což vyjadřuje, že by se k uspokojení roční spotřeby ibuprofenu, která činí zhruba 15 tis. tun, vyprodukovalo tímto procesem více než 20 tis. tun odpadu, a to bez zahrnutí odpadního hydrátu AlCl_3 a organických rozpouštědel.

Patent společnosti BHC z devadesátých let vychází ze stejného prekurzoru, ale popisuje syntézu, která má jen tři kroky. Už to samo o sobě vede k výraznému zvýšení výtěžku konečného produktu. Patentový postup využívá také ekologicky méně závadná činidla a atomová ekonomie této základní verze syntézy je asi na 80 %. Vzhledem k tomu, že se ještě bezvodý fluorovodík, kyselina octová (červeně), Raneyův nikl i palladium během procesu regenerují, tak se atomová ekonomie syntézy

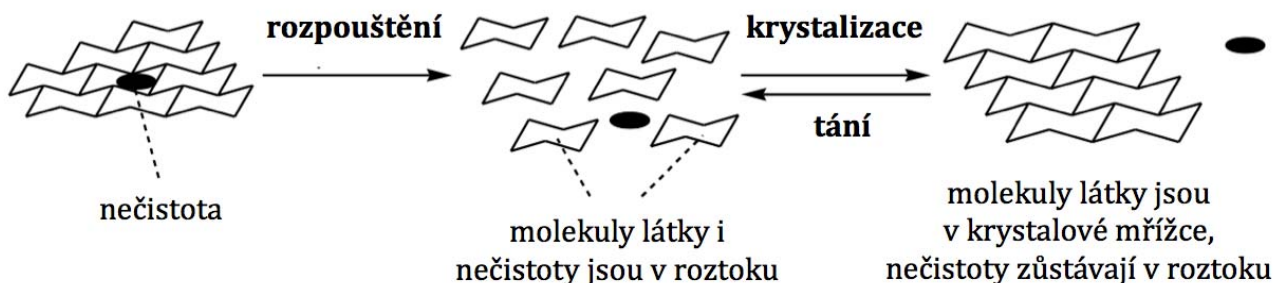


posouvá výše a dosahuje až magické hranice 99 %. Není divu, že společnost BHC obdržela za vývoj této „zelené syntézy“ několik prestižních cen a v současnosti jako člen koncernu BASF zajišťuje přibližně čtvrtinu světové produkce ibuprofenu.

2. Úvod do laboratorní techniky

2.1. Krystalizace

Pod pojmem krystalizace v organické chemii nejčastěji chápeme vylučování pevné fáze z jejího roztoku. Krystalizace je nejdůležitější metodou čištění tuhých látek. Zakládá se na rozdílné rozpustnosti zkoumané látky a jejích příměsí v určitých rozpouštědlech a za určitých teplot nebo hodnot pH. Aby začala látka ze svého roztoku krystalizovat, je potřeba, aby byl roztok **přesycený** a aby v něm vznikla tzv. **krystalizační centra**, která pak narůstají v krystaly. Přesycení roztoku lze při daném množství látky docílit změnou teploty nebo snížením objemu rozpouštědla, přidáním další složky či změnou pH. V organické laboratoři používáme nejčastěji **krystalizaci ochlazením**. Při tomto typu krystalizace nasatíme vhodné rozpouštědlo za varu surovým produktem, většinou roztok ještě za horka rychle gravitačně přefiltrujeme (zbavíme se nerozpuštěných nečistot) a poté necháme roztok ochladit. Roztok můžeme nechat ochladit pomalu tzv. **volnou krystalizací**, čímž získáme vyvinutější krystaly vhodné např. pro krystalografické účely. Tyto velké krystaly však mohou v dutinách uzavírat nečistoty. Pokud horký roztok za intenzivního míchání rychle zchladíme tzv. **rušenou krystalizací**, získáme drobné krystaly. Malé krystaly jsou uvnitř zpravidla čistší, ale kvůli velkému povrchu jsou povrchově znečištěné matečným louhem a musejí se při filtraci důkladněji promývat. Vyloučené krystaly zfiltrujeme od matečného louhu na filtračním zařízení při



Obr. 1. Princip krystalizace.

normálním nebo sníženém tlaku, promyjeme vychlazeným čistým rozpouštědlem a necháme vysušit.

Druhým typem krystalizace je **krystalizace odpařením rozpouštědla**, kterou používáme např. když chceme získat z matečného louhu druhou várku krystalů. Odpaření můžeme provádět jak při laboratorní, tak při zvýšené teplotě a jak při atmosférickém, tak při sníženém tlaku. U netoxických a nehořlavých rozpouštědel můžeme odpařovat volně na krystalizační misce, u klasických organických rozpouštědel pak častěji použitím rotační vakuové odparky.

Třetím používaným typem krystalizace, je **krystalizace vysrážením**. Vysrážet danou látku z roztoku můžeme přidáním jiného rozpouštědla, které je s předchozím rozpouštědlem mísitelné, ale

nerozpouští zkoumanou látku. Ta se na základě poklesu rozpustnosti začne vylučovat jako pevná krystalická fáze. Srážení lze provádět za varu rozpouštědel, ale i za laboratorní teploty. U látek povahy slabých organických bází nebo kyselin často pro čištění využíváme srážení změnou pH.

Některé organické látky lze z vodných roztoků vysrážet také tzv. **vysolením**, tedy postupem, který je založený na snížení rozpustnosti organické sloučeniny v důsledku rozpouštění zejména anorganické soli (NaCl, Na₂SO₄ apod.). Vysolení organické látky z roztoku se dá vysvětlit konkurenční reakcí mezi anorganickou solí a organickou látkou o molekuly polárního rozpouštědla v solvatačním obalu (nejčastěji o molekuly vody).

Poslední často používanou technikou se vztahem ke krystalizaci je tzv. **triturace**, což je postup, při kterém za laboratorní nebo zvýšené teploty mechanicky nebo za pomoci ultrazvuku roztíráme znečištěnou zkoumanou látku s rozpouštědlem nebo směsí rozpouštědel. Čištěná látka se během trituratione prakticky nerozpouští, ale rozpouštějí se obsažené nečistoty, jež jí mohou bránit v krystalizaci a tímto postupem se částečně nebo úplně odstraní.

Metoda dělení směsi dvou a více látek pomocí krystalizace se nazývá **frakční krystalizace**, můžeme při ní využít jak krystalizace ochlazením, tak odpařením rozpouštědla nebo vysrážením. Dělení látek je možné za předpokladu, že existují rozdíly v rozpustnosti v použitém rozpouštědle nebo směsí rozpouštědel. Jelikož se jedná se o poměrně pracnou a zdlouhavou metodu, užívá se jí až v krajních případech, kdy jiné způsoby dělení látek selhávají, v současné době byla do značné míry nahrazena adsorpční chromatografií. Časté využití nachází např. u separace diastereomerních solí (viz dále).

➤ **Cíl úlohy: Najít vhodné rozpouštědlo pro překrystalování zkoušené látky a provést krystalizaci ochlazením.**



PRACOVNÍ POSTUP:

1. Krok: vybereme vhodné rozpouštědlo pro krystalizaci ochlazením:

Přibližně 0,1 g zkoušené látky ve zkumavce smícháme s 0,5–1 ml rozpouštědla při laboratorní teplotě (přidáváme po kapkách) a směs zahříváme postupně k varu na vodní (olejové) lázni.

Rozpouštědlo není vhodné na krystalizaci:

- pokud rozpouštědlo se zkoumanou látkou chemicky reaguje
- pokud se látka rozpustí v 1 ml rozpouštědla za laboratorní teploty nebo při mírném zahřátí
- pokud se látka nerozpustí za varu ani po dvojnásobném přidání dalšího 1 ml rozpouštědla

- pokud se látka rozpustila při teplotě varu rozpouštědla, ale po ochlazení se nevytvoří krystaly, resp. se nevytvoří ani po silném podchlazení (led–sůl) a protřepávání směsi nebo škrabání tyčinkou po stěnách zkumavky pod hladinou roztoku.

Rozpouštědlo je vhodné na krystalizaci:

- pokud je látka ve vybraném rozpouštědle za varu dobře rozpustná a ochlazením roztoku se krystaly vyloučí.
- pokud je látka dobře rozpustná při laboratorní teplotě v jednom rozpouštědle a v jiném jen minimálně, může se na krystalizaci tohoto vzorku použít směs těchto rozpouštědel. Rozpouštědla musí být vzájemně mísitelná.

2. Krok: ve vhodném rozpouštědle rekrystalizujeme zbytek vzorku:

Postup A: Po nalezení rozpouštědla vhodného pro krystalizaci zbytek zkoumané látky zvážíme (příliš velké krystaly se rozetřou), přeneseme do baňky o objemu 50 ml a přidáme asi 10 ml vybraného rozpouštědla (v případě krystalizace z vody použijeme kádinku postavenou na vařiči s regulací). Přidáme varné kamínky a obsah baňky zahříváme pod zpětným chladičem na vodní (olejové) lázni za občasného promíchání do varu. Hladina vody (oleje) v lázni musí být o něco nižší, než je hladina roztoku v baňce, aby se na jejích stěnách nevylučovala krystalizovaná látka z důvodu odpaření rozpouštědla. Pokud se látka v tomto množství rozpouštědla při teplotě varu nerozpouští, přidá se postupně přes chladič další odměřené množství rozpouštědla tak, aby vznikl za varu nasycený roztok. Z praktických důvodů (pro lepší manipulaci během filtrace) se doporučuje tento roztok ještě trochu naředit (přidat 1–2 ml rozpouštědla). Na odbarvení a vyčištění roztoku (po jeho nepatrném ochlazení) se k němu přidá aktivní uhlí (asi $\frac{1}{50}$ až $\frac{1}{20}$ hmotnosti vzorku krystalizované látky). Jelikož aktivní uhlí působí jako varné kamínky, tak jej z důvodu možného rizika vzkypění směsi přidáváme až do mírně ochlazeného roztoku. Po sundání chladiče přidáme aktivní uhlí přímo do hrdla baňky a poté chladič znovu nasadíme. Obsah baňky s aktivním uhlím povaříme asi 2–3 min. Potom jej přefiltrujeme za horka přes skládaný filtr do kádinky, ve které ho necháme pozvolna vychladnout. Nakonec filtrát ještě ochladíme v ledové lázni, abychom dosáhli vyloučení co nejvíce krystalované látky. V případě, že se nevylučuje z filtrátu tuhá látka, nádoba s filtrátem se ochladí v ledové lázni a stěny nádoby se pod povrchem roztoku třou skleněnou tyčinkou. V případě, že se ani pak krystaly nevyločí, přidáme do filtrátu rozpouštědlo, ve kterém se zkoumaná látka nerozpouští. Vyloučené krystaly odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a zbytek v baňce vymyjeme prvním podílem filtrátu. Krystaly na filtru promyjeme vychlazeným rozpouštědlem a látku vysušíme na vzduchu v Petriho misce. Látku zvážíme a vypočítáme výtěžek krystalizace.

Postup B: V případě, kdy je třeba látku krystalizovat ze směsi rozpouštědel, postupujeme následovně. Vytvoříme roztok látky v co nejmenším možném množství rozpouštědla, ve kterém se látka dobře rozpouští. Po mírném ochlazení k roztoku přidáme aktivní uhlí a roztok povaříme 2–3 min. Potom jej přefiltrujeme za horka přes skládaný filtr do kádinky, kam postupně, až do tvorby trvalého zákalu, přidáváme horké rozpouštědlo, ve kterém se látka nerozpouští nebo se rozpouští jen málo. Zákal se odstraní zahříváním a přidáním několika kapek prvního rozpouštědla. Následně roztok necháme ochladit a postupujeme stejně jako ve výše uvedeném případě.



➤ **Cíl úlohy: Frakčně rozkrystalizovat směs benzoové a skořicové kyseliny.**

Benzoová a skořicová kyselina se navzájem liší rozpustností v teplé vodě (40 °C). Skořicová kyselina je při této teplotě ve vodě prakticky nerozpustná, zatímco benzoová se rozpouští, proto lze směs těchto dvou kyselin navzájem oddělit frakční krystalizací.

PRACOVNÍ POSTUP:

Směs 2 g benzoové a 2 g skořicové kyseliny vsypeme do 50ml kádinky a přilijeme 50 ml teplé vody (40 °C). Kádinku umístíme na vodní lázeň ohřátou na 45 °C a suspenzi na lázni mícháme 5 min. Následně necháme suspenzi v kádince usadit a supernatant dekantujeme za horka přes filtrační papír a ohřátou nálevku do druhé kádinky (snažíme se, aby sediment během filtrace zůstal v kádince a nepřešel na filtrační papír).

Sediment pevné látky, který nám v kádince po filtraci zůstal, spojíme s případným zbytkem, co přešel na filtrační papír. Do kádinky se sedimentem přilijeme 10 ml teplé vody (40 °C) a na ohřáté vodní lázni suspenzi opět promícháme, necháme usadit a následně znovu dekantujeme. Proces opakujeme ještě 5×, což znamená, že nasbíráme celkem 110 ml filtrátu, který uschováme.

Pevný zbytek v kádince po skončení poslední dekantace nakonec rekrystalizujeme z vroucí vody, čímž získáme čistou skořicovou kyselinu, u které stanovíme výtěžek a teplotu tání.

Dekantované filtráty spojíme dohromady (110 ml) a vlijeme do baňky s kulatým dnem. Na rotační vakuové odparce je zahustíme na objem 30 ml. Po ochlazení nám vypadne benzoová kyselina, kterou překrystalizujeme z vroucí vody a stanovíme její výtěžek a teplotu tání.

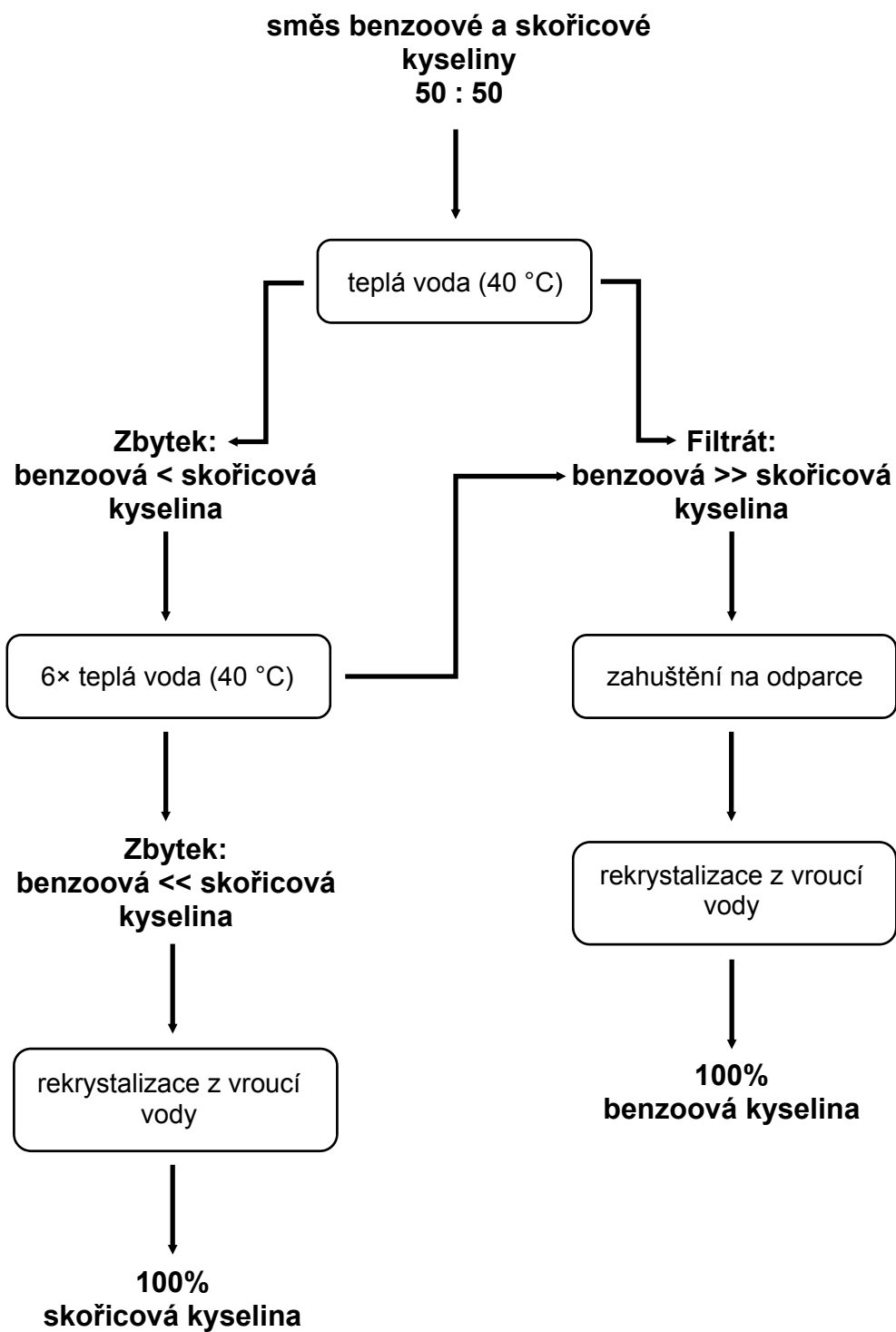


Schéma 1. Postup u frakční krystalizace skořicové a benzoové kyseliny.

➤ Cíl úlohy: Resoluce enantiomerů racemického 1-fenylethylaminu



Tato úloha navazuje na praktickou úlohu 3.7.8 uvedenou v preparativní části skript.

Diastereoisomerní soli *S*-(-)-1-fenylethylaminu a *R*-(+)-1-fenylethylaminu s (2*R*,3*R*)-(+)-vinnou kyselinou se výrazně liší svou rozpustností v methanolu. Zatímco *R*-1-fenylethylamonium-(2*R*,3*R*)-tartrát je v methanolu rozpustný, tak *S*-1-fenylethylamonium-(2*R*,3*R*)-tartrát se v methanolu nerozpouští a vypadne z roztoku ve formě prizmatických krystalů. Po izolaci *S*-1-fenylethylamonium-(2*R*,3*R*)-tartrátu se acidobazickou reakcí s hydroxidem sodným ze soli uvolní *S*-(-)-1-fenylethylamin a vyextrahuje se do dichlormethanu.

PRACOVNÍ POSTUP:

Do 250ml zábrusové Erlenmeyerovy baňky navážíme 51,97 mmol (2*R*,3*R*)-(+)-vinné kyseliny a přilijeme 125 ml methanolu. Směs zahřejeme téměř k varu a **velmi pomalu** k horkému roztoku přidáváme 51,58 mmol racemického 1-fenylethylaminu.

Baňku zazátkujeme, obalíme hliníkovou fólií a necháme stát do následujícího cvičení. Během této doby by se měly vytvořit hranolovité (prizmatické) krystaly

Pokud se utvoří jehlice, produkt není dostatečně opticky čistý a je nezbytné krystaly mírným zahřátím znovu rozpustit a roztok nechat opět pozvolna zchladnout, popř. směs naočkovat hranolovitým krystalem *S*-1-fenylethylamonium-(2*R*,3*R*)-tartrátu. Pokud se vytvoří směs hranolků a jehlic, je potřeba roztok opatrně zahřát tak, aby se rozpustily všechny jehlicovité krystaly a ve směsi nadále zůstalo alespoň několik prizmat, která poslouží k naočkování matečného louhu.

Prizmatické krystaly vakuově zfiltrujeme a několikrát promyjeme malým množstvím ledového methanolu. Sůl produktu částečně rozpustíme ve 25 ml vody, přilijeme 4 ml 50% vodného roztoku NaOH, necháme 10 min míchat a vzniklý roztok extrahujeme 3 × 10 ml dichlormethanu. Organické podíly spojíme, vysušíme bezvodým Na₂SO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Stanovíme výtěžek produktu.

Stanovení optické čistoty: Opticky aktivní látky mají schopnost stáčet rovinu polarizovaného světla. Optickou otáčivost změříme na automatickém polarimetru v 1ml polarimetrické trubici o délce 1 dm. Polarimetr musí být zapnutý alespoň 30 min před začátkem měření, aby se jeho lampa zahřála na pracovní teplotu. Polarimetrickou trubici nejprve naplníme čistým ethanolem, vložíme ji do přístroje a zaaretujeme nulovou hodnotu otáčivosti. Následně si ve zvážené 5ml volumetrické baňce vytvoříme roztok *S*-(-)-1-fenylethylaminu v 96% ethanolu o koncentraci 0,01 g/ml, roztok musí být čirý. Pomocí Pasteurovy pipety asi 1 ml roztoku naplníme polarimetrickou trubici a dbáme na to, aby v ní nezůstaly žádné vzduchové bublinky. Trubicí umístíme do přístroje a po ustálení si opíšeme hodnotu otáčivosti z displeje. Polarimetrickou trubici vypláchneme čistým ethanolem a

předáme nazpět laborantovi. Specifickou optickou otáčivost vypočítáme z naměřené hodnoty pomocí vztahu:

$$\alpha_D^t = \frac{\alpha}{c \cdot l}$$

kde α je naměřená hodnota otáčivosti, c je koncentrace roztoku v g/ml a l je délka polarimetrické trubice v dm. D je vlnová délka sodíkové čáry 589,3 nm a t je teplota, za které probíhá měření. Hodnota specifické otáčivosti závisí na použitém rozpouštědle, teplotě, vlnové délce procházejícího světla a koncentraci roztoku vzorku, proto všechny tyto údaje musíme u naměřené hodnoty uvádět. Optickou čistotu (enantiomerní přebytek) našeho produktu zjistíme ze vztahu:

$$\%ee = \frac{\alpha_{obs}}{\alpha_{lit}}$$

ve kterém je α_{obs} je vypočtená hodnota specifické otáčivosti a α_{lit} je literární hodnota specifické čistého *S*-(-)-1-fenylethylaminu, která činí -30° .

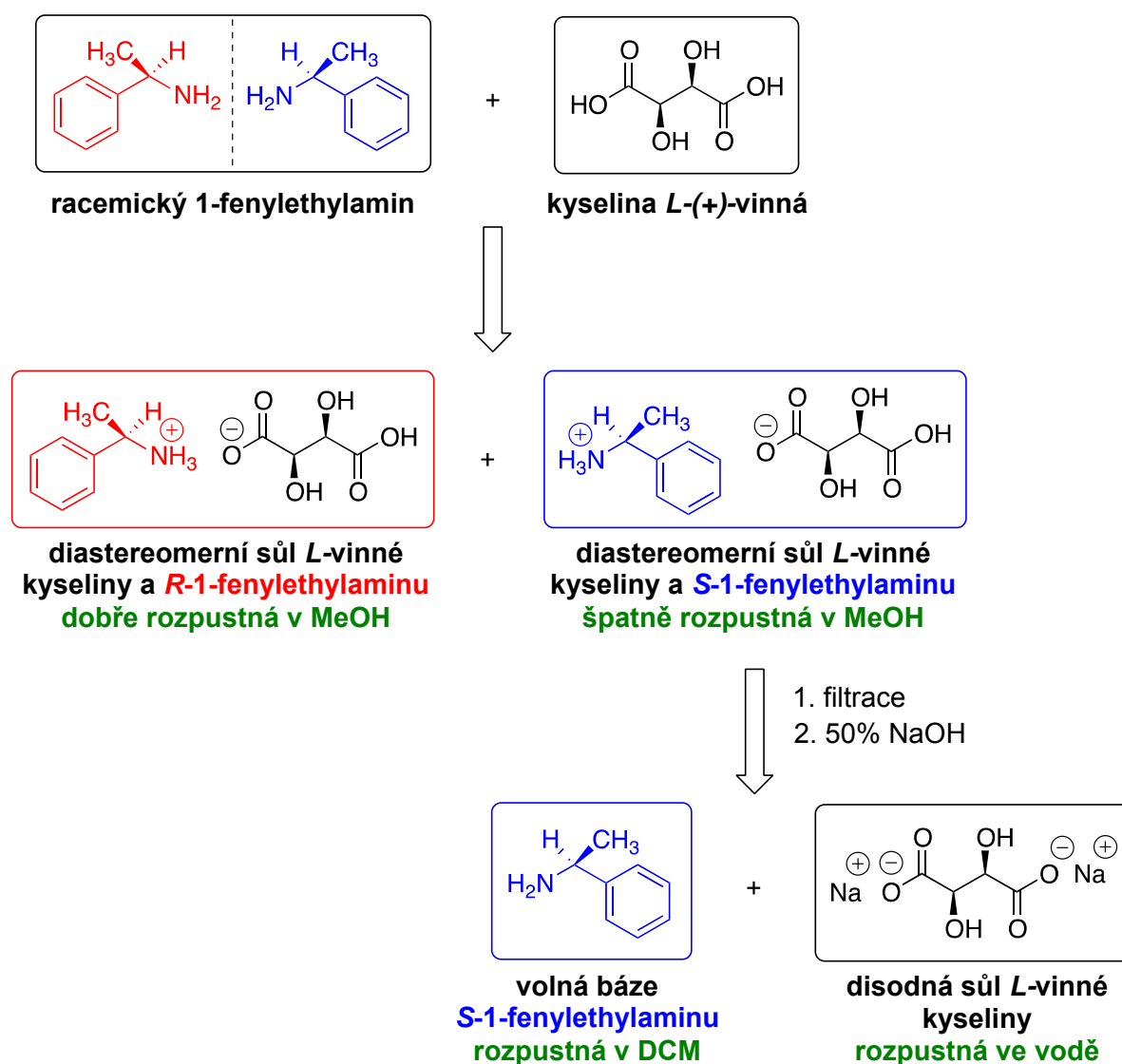
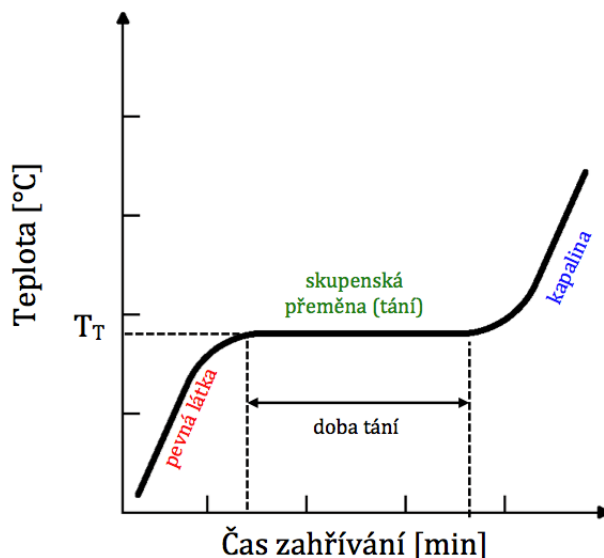


Schéma 2. Postup u resoluce enantiomerů 1-fenylethylaminu.

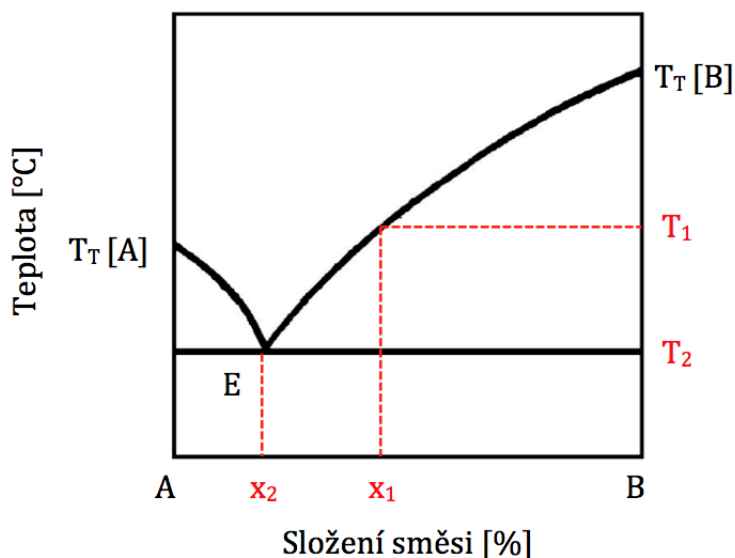
2.2. Bod tání

Bod tání je významnou fyzikální konstantou používanou k určování čistoty, případně i orientační identity pevných látek pomocí tzv. směsného bodu tání. Teplota tání určité sloučeniny závisí zejména na druhu mezimolekulových přitažlivých interakcí a na typu krystalické mřížky. Je definována jako teplota, při které je kapalná a pevná fáze v rovnováze. Hodnota teploty tání je pro



Obr. 2. Závislost teploty látky na době zahřívání.

danou látku značně specifická a na rozdíl od bodu varu nebo sublimace prakticky **nezávislá na tlaku** (viz obr. 11). Pokud je chemická látka dostatečně čistá, taje většinou ostře při velmi úzkém rozmezí a její teplota tání se alespoň při dvou po sobě následujících krystalizacích nemění.



Obr. 3. Fázový diagram podvojně tuhé směsi.

Závislost teploty krystalické látky na době jejího zahřívání ilustruje obr. 2. Při nízkých teplotách jsou částice látek vázány v krystalové mřížce a jen nepatrně vibrují kolem svých rovnovážných poloh. Dodáváme-li systému energii ve formě tepla, dochází k růstu intenzity pohybu částic ve

struktura a teplota látky stoupá. Až intenzita termického pohybu přesáhne intenzitu vazebných sil v krystalové mřížce, dojde k postupnému rozpadu krystalů – látka mění skupenství a taje. Při dosažení teploty tání, se dodávané teplo spotřebovává na skupenskou přeměnu (skupenské teplo tání) a po dobu tání zůstává teplota systému konstantní, než opět začne stoupat. Při běžném laboratorním stanovení teploty tání platí fázi na křivce nemůžeme pozorovat, protože pracujeme jen s velmi malým množstvím vzorku. Teplotu tání pak zapisujeme rozmezím začínající teplotou, při které látka v kapiláře mírně zvlhne a končící teplotou, při které vzorek v kapiláře zcela roztaje. Přítomnost příměsí v dané sloučenině poznáme zpravidla podle neostrého bodu tání a dle poklesu (deprese) teploty tání oproti čistému individu (viz fázový diagram na obr. 3). Představme si, že zahříváme směs látek A a B o složení daném molárním zlomkem x_1 . Poté, co směs dosáhne teploty T_2 , tak začnou tát krystaly látky A, zatímco látka B je stále v pevném stavu. Teprve při dalším zvýšení teploty až na T_1 se začne tavit i látka B. To vysvětluje neostrý bod tání jejich směsi. Pokud má ale směs dvou látek složení x_2 odpovídající eutektickému bodu (E), taje ostře jako individuální látka, jelikož je při teplotě T_2 stejné složení pevné i kapalně fáze. Při praktickém měření bodu tání se nám často, vzhledem k malému množství vzorku, nemusí podařit neostrý bod tání směsi zachytit. Tyto důvody jsou kromě jiného příčinou, proč z jednoho měření teploty tání nemůžeme o čistotě látky jednoznačně usuzovat a musíme provádět rekrystalizaci vzorku až do doby, kdy už se jeho teplota tání nemění.

Řada organických látek se během stanovení teploty tání rozkládá, pak nemluvíme o teplotě tání, nýbrž o teplotě rozkladu. Jelikož rozklad je chemický a nikoli fyzikální proces, bod rozkladu není pro danou látku charakteristický a závisí na mnoha faktorech.

➤ **Cíl úlohy: Vytvořit fázový diagram podvojně směsi naftalenu a bifenyly.**



PRACOVNÍ POSTUP:

Od laboranta obdržíme čistý bifenylyl a naftalen, v kapiláře bodotávku při rychlosti ohřevu $4\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ stanovíme jejich teploty tání. Dále si vytvoříme směsi naftalenu a bifenylylu v hmotnostních poměrech 90 : 10, 70 : 30, 50 : 50, 30 : 70 a 10 : 90, které ve třence důkladně zhomogenizujeme a opět stanovíme jejich teploty tání. Výsledky stanovení zprůměrujeme mezi všemi studenty, co tuto úlohu provádějí, a vyneseme je do grafu jako závislost teploty tání (osa y) na molárním zlomku naftalenu (osa x). Z grafu vyčteme přibližnou teplotu tání a složení směsi v eutektickém bodě.

➤ **Cíl úlohy: Stanovit identitu neznámé sloučeniny pomocí směšného bodu tání.**

PRACOVNÍ POSTUP:

Od laboranta obdržíme jeden neznámý vzorek, vzorky lze vybrat z následujících skupin:

1. Skupina:

4-methylfenol	35 °C
benzofenon	48–50 °C
maleinanhydrid	54–56 °C

2. Skupina:

4-bromfenol	64–66 °C
4-aminobenzaldehyd	71 °C
naftalen	79–80 °C

3. Skupina:

3,4-diaminotoluen	89–90 °C
acenaften	94–96 °C
isobutyranilid	106–107 °C

4. Skupina:

acetanilid	113–115 °C
benzoová kyselina	122–123 °C
močovina	132–134 °C

5. Skupina:

<i>d,l</i> -glyceraldehyd	145 °C
adipová kyselina	152–154 °C
sulfanilamid	163–166 °C

6. Skupina:

2-aminofenol	174 °C
4-methylbenzoová kyselina	180–182 °C
jantarová kyselina	187–189 °C

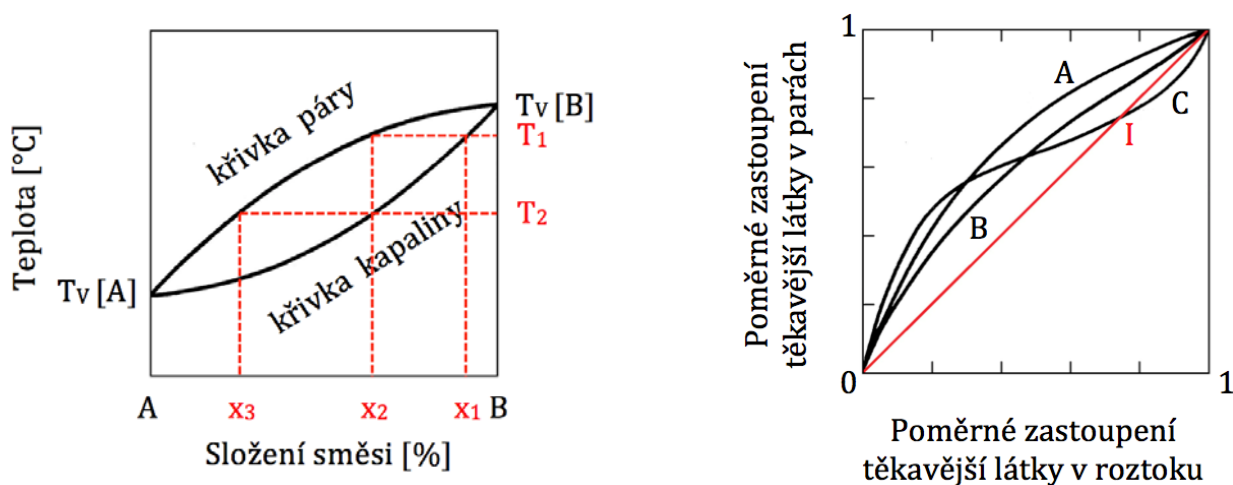
U neznámého vzorku provedeme v kapiláře bodotávku při rychlosti ohřevu asi 4 °C/min orientační stanovení teploty tání. Na základě naměřené teploty odhadneme, do které ze šesti skupin látek by mohl vzorek patřit. Od laboranta si vezmeme vzorky třech sloučenin z příslušné skupiny. Poté si ve třence zhomogenizujeme neznámý vzorek vždy s jednou ze tří látek z dané skupiny ve váhovém poměru 50 : 50, pak s druhou a nakonec se třetí.

Ve všech případech stanovíme směšné teploty tání v kapiláře a hodnoty si zapíšeme. Pokud v jednom ze tří stanovení bodu tání nedojde u směsi neznámého vzorku a standardu k depresi bodu tání oproti čistému standardu, je identita neznámého vzorku totožná s tímto standardem.

2.3. Destilace

Destilace je nejdůležitější metodou čištění kapalin, kterou používáme na čištění kapalných látek od netěkavých příměsí nebo na dělení směsi kapalných látek s rozdílnými teplotami varu. Je to separační a čistící metoda založená na odlišném složení kapaliny a její páry.

Zatímco u čisté látky je složení kapalných a parní fáze stejné a nedochází k žádnému dělení, u směsi dvou neomezeně mísitelných kapalin, která se chová ideálně a netvoří azeotrop, např. A a B na izobarickém fázovém diagramu (obr. 4a), je parní fáze při dané teplotě T_1 oproti kapalně bohatší o těkavější složku A (x_1 versus x_2).



Obr. 4. Izobarický fázový diagram závislosti teploty varu na složení směsi dvou neomezeně mísitelných kapalin s ideálním chováním ukazující princip rektifikace (a). Izobarický diagram složení kapalných a parní fáze podvojných směsí (b).

Pokud parní fázi ochladíme, získáme kapalinu o stejném složení daném molárním zlomkem x_2 . Opakováním tohoto procesu při dostatečném rozdílu teplot varu můžeme dvě složky směsi dokonale oddělit, protože pára při druhé destilaci při T_2 je ještě bohatší o těkavější složku – princip rektifikace. Při úvahách o separaci dvou látek destilací je významná tzv. **relativní těkavost** (separační faktor). Relativní těkavost α udává poměr tenzí par dvou látek při teplotě destilace, je to vlastně konstanta úměrnosti vyjadřující obohacení parní fáze těkavější složkou.

$$\alpha = \frac{p_1}{p_2}$$

V tomto podílu je p_1 tlak nasycených par těkavější složky a p_2 tlak nasycených par méně těkavé složky při teplotě destilace. Relativní těkavost tedy musí být vždy větší nebo rovna 1. Spojením Raoultova a Daltonova zákona pro ideální plyny můžeme získat vztah vyjadřující závislost relativního zastoupení těkavější složky v parní fázi y na jejím obsahu v kapalných fázi x , který má tvar:

$$\frac{y}{1-y} = \alpha \frac{x}{1-x}$$

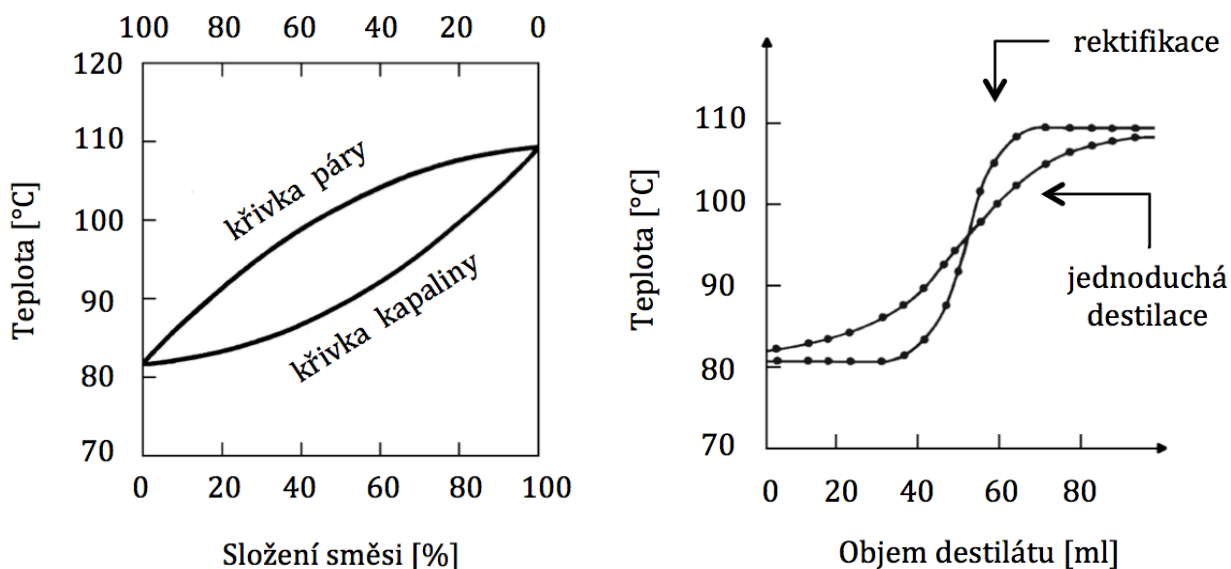
Relativní těkavost α , která udává poměr tenzí par dvou látek při teplotě destilace, je pak v tomto vztahu vlastně konstanta úměrnosti vyjadřující obohacení parní fáze těkavější složkou. Pokud ze vztahu jednoduchou úpravou vyjádříme $y = f(x)$, pro $x \in < 0; 1 >$, získáme rovnici části kladné větve hyperboly – obr. 4b:

$$y = \frac{\alpha x}{(\alpha - 1)x + 1}$$

Z rozboru této závislosti vyplývá, že čím vyšší je u binární směsi relativní těkavost α , tím více je parní fáze obohacena těkavější složkou a křivka závislosti zastoupení těkavé látky v páře na jejím zastoupení v roztoku má vypuklejší tvar (A). U směsi s odchylkami od ideálního chování je křivka méně konkávní (B) až v krajním případě, kdy se $\alpha = 1$, obdržíme vztah $y = x$, což je rovnice přímky shodná s diagonálou (červeně), a pak směs nelze destilací rozdělit. Odchylky od ideálního chování vykazují také látky schopné vytvářet tzv. azeotropní směsi. Na diagramu závislosti zastoupení těkavé látky v páře na jejím zastoupení v roztoku pozorujeme křivku, která protíná diagonálu v inflexním bodě udávajícím poměrné zastoupení látek v azeotropické směsi (C). V inflexním bodě (I) je shodné složení plynné a kapalně fáze $y = x$. Směs tedy vře při konstantní teplotě, a proto se směsi o tomto složení klasickou destilací ani frakcionací většinou nedají oddělit.

2.3.1. Destilace za normálního tlaku

Při **jednoduché (prosté) destilaci** kapalinu zahříváme k varu v destilační baňce a vznikající páry



Obr. 5. Izobarický diagram závislosti teploty varu na složení směsi toluenu a cyklohexanu (a). Závislosti teploty varu směsi toluenu a cyklohexanu na objemu destilátu za konstantního tlaku tzv. destilační křivka (b).

kondenzují v chladiči na destilát, který sbíráme celý do jednoho jímadla. Jednoduchou destilací ji nazýváme proto, že se při ní pohybuje pouze jedna fáze (páry). Používáme ji např. k oddestilování těkavého organického rozpouštědla od netěkavého pevného zbytku.

Destilujeme-li kapalinu, která je směsí dvou složek s různým bodem varu, tak se nejdříve destiluje látka s nižším bodem varu (s vyšší tenzí par), která se hromadí v prvních podílech kondenzátu (obr. 5b). Pokud jsou teploty varu jednotlivých složek dostatečně vzdálené, složení destilátu se v průběhu destilace nemění a směs vře při konstantní teplotě až do vydestilování téměř celého podílu těkavější složky. Pak dojde ke skokovému zvýšení teploty destilace a začne se destilovat druhá složka s vyšší teplotou varu (s nižší těkavostí). Výměnou předlohy ve vhodném čase lze jednotlivé složky směsi destilací oddělit. Destilaci, při které jímáme podíly vroucí v určitých teplotních rozmezích, nazýváme **frakční destilací (frakcionací)**. Minimální počet destilačních frakcí jsou tři – nejnižše vroucí předkap (úkap), hlavní podíl (prokap) a nejvýše vroucí dokap. Netěkavý podíl, který zůstane v baňce, se nazývá destilační zbytek.

Pokud k frakční destilaci použijeme stejnou aparaturu jako pro jednoduchou destilaci složenou pouze z destilační baňky, chladiče a jímadla, můžeme ostře a dokonale oddělit jen kapaliny se značně odlišnými body varu (asi 150–200 °C). U látek s bližšími body varu budou jednotlivé látky neostře rozděleny a tedy vzájemně znečištěny. Museli bychom provést tzv. **opakovanou frakční destilaci** tak, že bychom destilát rozdělili podle teplot varu na předkap, hlavní podíl a dokap a každou z těchto frakcí bychom několikrát opakovaně frakčně destilovali, až bychom v předkapu poslední destilace získali prakticky čistou níže vroucí složku původní směsi a v dokapu poslední destilace prakticky čistou výše vroucí složku. Je jasné, že tento postup je mimořádně pracný, mnohdy málo účinný a vede ke značným ztrátám materiálu. Mnohem účinnější je, pokud prodloužíme dráhu, kterou musí urazit páry destilátu od výparné do kondenzační části destilačního přístroje. Za tímto účelem se používají tzv. **deflegmátory** nebo **rektifikační kolony**, v nichž se část zkondenzovaných par kontinuálně vrací zpět do destilační baňky proti vystupujícím parám tzv. zpětným tokem (reflux, flegma). V takovém případě mluvíme o frakční destilaci na koloně neboli **rektifikaci**. Vzájemným kontaktem kapalně a parní fáze dochází k neustálému opakování vypařování a kondenzace a refluxát se tím obohacuje o výše vroucí složku, naopak páry destilátu o těkavější podíl (obr. 4a). Po n -tém opakování vypaření a kondenzace získáme parní fázi o složení y_n :

$$\frac{y_n}{1 - y_n} = \alpha^n \frac{x_1}{1 - x_1}$$

kde y_n je molární zlomek níže vroucí látky v parní fázi po n -té destilaci a x_1 je molární zlomek níže vroucí složky v kapalně fázi na začátku destilace. Dělicí účinek destilace (α) je tedy opakovaním

procesu vypařování a kondenzace umocněný (α^n). Rektifikací se proto dají efektivně oddělit i látky s menšími rozdíly v teplotách varu (asi 30–40 °C), za předpokladu, že mezi nimi nevznikají tzv. azeotropické směsi.

➤ **Cíl úlohy: Provést destilaci směsi cyklohexanu a toluenu za atmosférického tlaku.**

Určit složení jednotlivých frakcí pomocí refraktometrického stanovení.

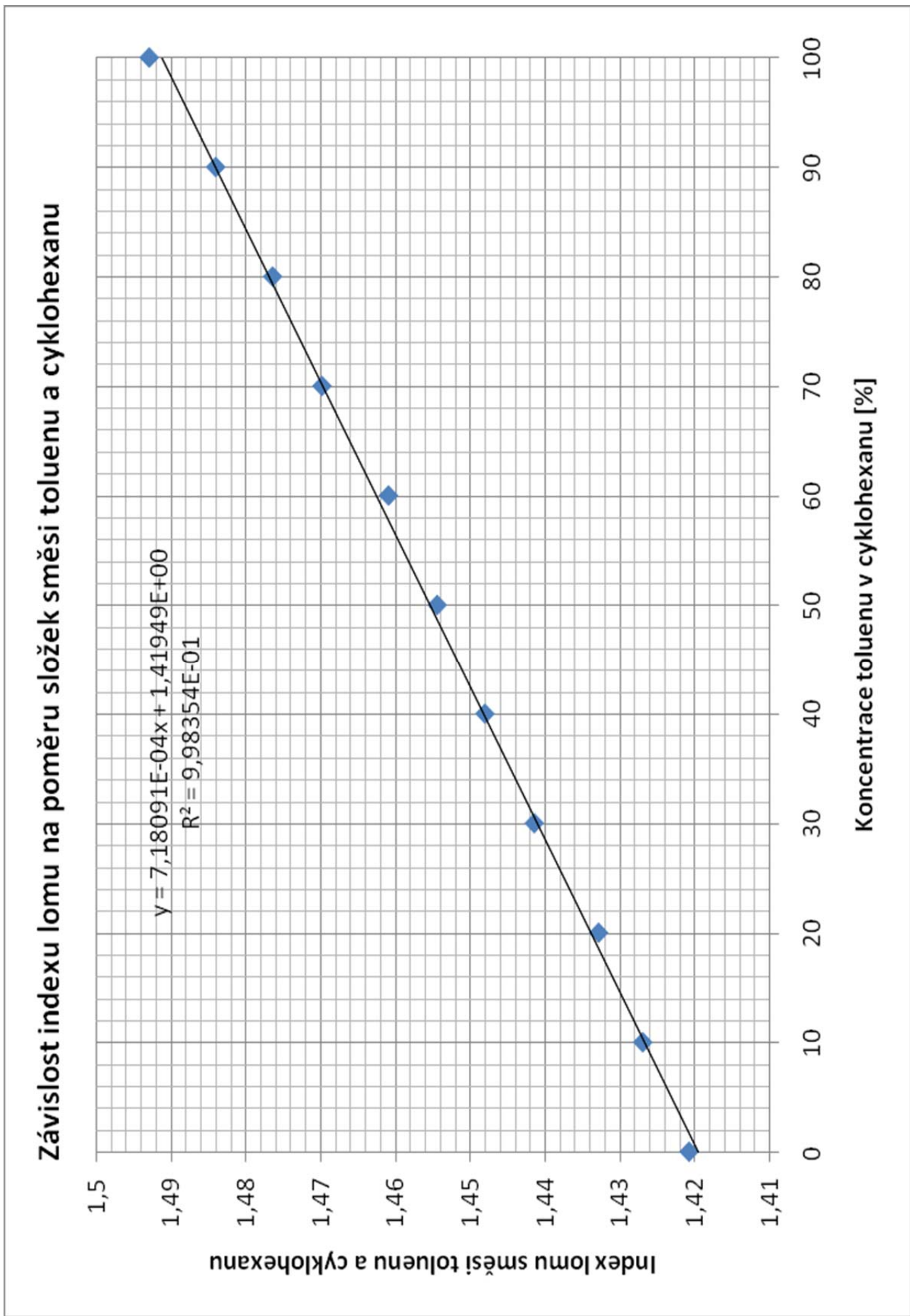


Směs toluenu a cyklohexanu netvoří azeotropickou směs. Teplota varu cyklohexanu je 80,7 °C a toluenu 110,6 °C, relativní těkavost směsi má při teplotě 80 °C hodnotu 2,55. To znamená, že pomocí účinné rektifikační kolony je vzhledem k rozdílu teplot varu a těkavosti látek možné směs rozdestilovat na jednotlivé složky (obr. 5). Jednoduchou destilací bude rozdělení složek směsi nedokonalé a neostré, ale umožní nám pozorovat postupné obohacování destilátu o toluen jako výše vroucí a méně těkavou složku.

PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky nebo baňky s plochým dnem o objemu 250 ml odměříme 50 ml cyklohexanu a 50 ml toluenu a přidáme **varné kamínky**. Baňku připojíme na předem složenou aparaturu určenou k destilaci za atmosférického tlaku. Směs v baňce pozvolna zahříváme na olejové lázni do varu. Destilát jímáme do odměrného válce. Odebíráme frakce o objemu 10 ml. Zaznamenáváme teplotu varu při každé výměně odměrného válce. Jednotlivé frakce přelijeme do připravených zkumavek a uzavřeme je hliníkovou fólií, abychom zabránili dalšímu odpařování. Dbáme na to, aby směs destilovala souvisle a bez přerušování. To docílíme pozvolným zvyšováním teploty olejové lázně (zvyšováním nastavení teploty vařiče). Odebereme 9 frakcí, posledních 10 ml směsi nedeštilujeme, vypneme ohřev a vyndáme aparaturu z rozehráté olejové lázně. **Nikdy nedeštilujeme do sucha!!!**

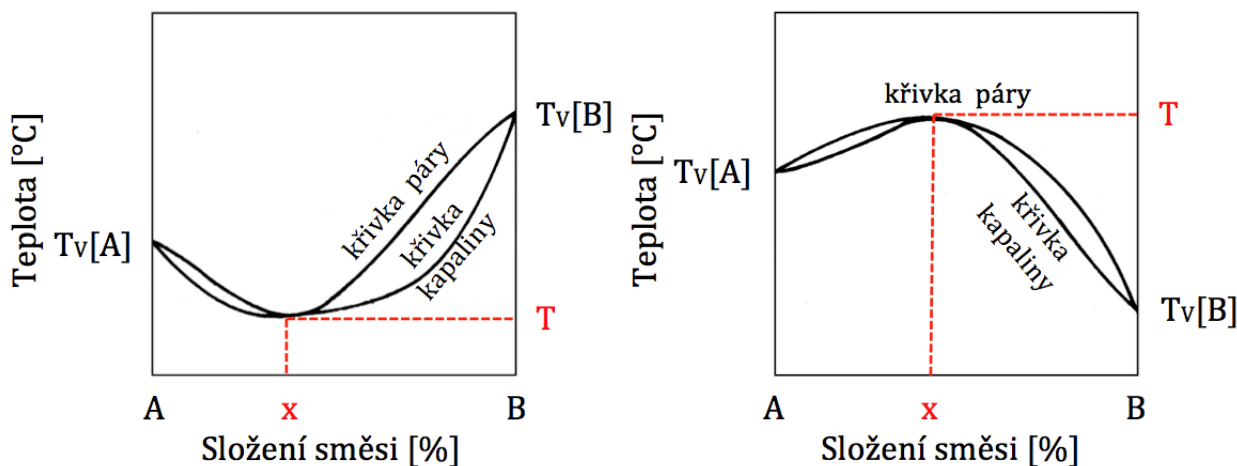
Stanovení indexu lomu: U odebraných frakcí změříme index lomu. Index lomu stanovujeme na univerzálním **refraktometru Abbého typu**. Index lomu je veličina, která závisí na teplotě a vlnové délce procházejícího světla a je ovlivněna i nepatrným množstvím příměsí, čehož se využívá při určování identity, čistoty nebo koncentrace dané látky. Refraktometrii můžeme používat ke stanovení koncentrace roztoků nebo kontrole průběhu dělení, např. u destilace. Index lomu binárních směsí závisí lineárně na koncentraci jednotlivých složek. Z přiložené kalibrační křivky (funkce) zjistíme složení jednotlivých frakcí. Hodnoty teplot varu a složení frakcí zapíšeme do tabulky. Zhotovíme graf závislosti teploty varu (osa y) na složení frakcí destilátu (osa x).



Obr. 6. Kalibrační křivka (funkce) závislosti indexu lomu na koncentraci složek cyklohexanu a toluenu.

2.3.2. Azeotropická destilace

Azeotropické směsi jsou směsi s určitým vzájemným poměrem složek mající stejné složení kapaliny i nasycených par. Složení azeotropní směsi závisí na tlaku. Tyto směsi se chovají jako čistá individua a vřou při konstantní teplotě, která je v naprosté většině případů nižší (obr. 7a), ale někdy může být i vyšší (obr. 7b) než je teplota varu jednotlivých složek. Azeotropní směsi jsou v podstatě analogií eutektických směsí pevných látek a jejich tvorba je v mnoha případech nežádoucí, jelikož ztěžuje nebo znemožňuje separaci látek destilací. Ke vzniku azeotropické směsi dochází vlivem



Obr. 7. Izobarické diagramy závislosti teploty na složení binárních směsí neomezeně mísitelných kapalin s neideálním chováním. Směs (a) tvoří azeotrop s minimálním bodem varu, směs (b) azeotrop s maximem bodu varu.

interakcí mezi molekulami v kapalině, zejména pak asociací a solvatací. Technika, která naopak využívá schopnosti kapalin tvořit azeotrop se nazývá **azeotropní destilací**, používáme ji nejčastěji na tzv. azeotropní odstraňování vody při absolutizaci celé řady organických rozpouštědel nebo vody vznikající při chemických reakcích – např. esterifikacích a kondenzacích. Tvorbu azeotropu ale můžeme použít i na zvětšení rozdílů v teplotách varu – např. u indolu a bifenyly, které mají teploty varu vzdálené jen o 0,6 °C, přidáním diethylenglykolu, jenž s oběma látkami tvoří azeotrop, se rozdíl teplot varu zvětší na 12,2 °C a tuto směs již lze rozdestilovat na jednotlivé složky. Klasické azeotropické destilace zpravidla provádíme pomocí tzv. azeotropických destilačních nástavců (viz fotografická příloha). S azeotropními destilacemi se setkáme v preparativní části skript, např. u Pechmanovy kondenzace v úloze 3.9.13.

2.3.3. Destilace za sníženého tlaku

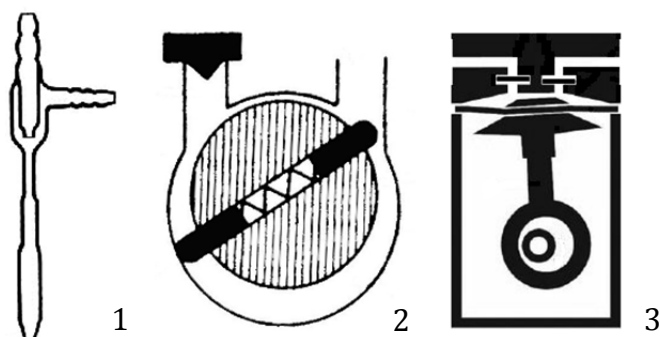
Mnohé organické látky nemůžeme destilovat při atmosférickém tlaku, protože se při teplotě varu, případně i před dosažením této teploty, rozkládají. Destilace za sníženého tlaku (vakuová destilace) má ty výhody, že se látka destiluje při nižší teplotě, kdy nedochází k jejímu rozkladu. Používáme ji také pro dělení látek o velmi vysoké teplotě varu, aby je vůbec bylo možné predestilovat. Vhodná je i pro separaci látek s malým rozdílem teplot varu, protože s klesajícím tlakem se tento rozdíl zvyšuje a separace je účinnější. Tento jev je daný rozdílným stupněm asociace molekul v kapalině při různém tlaku. Závislost mezi teplotou varu a tlakem je logaritmická a popisuje ji tzv. **Clausiova–Clapeyronova rovnice** (uvedena v integrované podobě):

$$\ln \frac{p_2}{p_1} = \frac{\Delta H_{vap}}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)$$

Použití tohoto vztahu si ukážeme na jednoduchém příkladu. Potřebujeme zjistit teplotu varu benzenu při 260 mm Hg. Víme, že benzen při normálním tlaku 760 mm Hg vře při 80 °C. Jediná hodnota, která nám tedy chybí pro uskutečnění výpočtu, je výparné teplo (ΔH_{vap}) benzenu. Jeho velikost zjednodušeně považujeme za nezávislou na teplotě a najdeme ji ve fyzikálně-chemických tabulkách. Do rovnice tedy dosadíme za ΔH_{vap} 30,8 kJ/mol, za $p_1 = 760$ mm Hg, za $T_1 = 353,25$ K (80 °C), R je molární plynová konstanta $8,314 \text{ K}^{-1}\text{mol}^{-1}$ a získáme hodnotu teploty $T_2 = 339,9$ K (66,8 °C), při které bude benzen vřít při sníženém tlaku.

Pro orientační zjištění bodu varu destilované látky při určitém tlaku se často požívají také teplotně-tlakové nomogramy, které vyjadřují lineární závislost logaritmu tlaku páry na reciproké hodnotě absolutní teploty (viz Clausiova–Clapeyronova rovnice), směrnici přímky je pak velikost výparného tepla. Příklad nomogramu je na obr. 9.

Za sníženého tlaku můžeme provádět jak prostou destilaci, tak rektifikaci a dokonce i destilaci



Obr. 8. Schémata nejčastějších zdrojů vakua používaných v organickochemické laboratoři: vodní vývěva (1), olejová vývěva (2), membránová vývěva (3).

s vodní parou. Zařízení však vyžadují oproti atmosférické destilaci změny v aparatuře. V průběhu vakuové destilace dochází velmi často k přehřívání spodních vrstev kapaliny, což způsobuje utajený

var doprovázený boucháním. Proto k promíchávání destilované směsi zavádíme pod její hladinu tenkou kapiláru, která zabraňuje utajenému varu stálým proudem vzduchu nebo inertního plynu. Alternativně, i když méně efektivně, můžeme vakuovou destilaci provádět za intenzivního magnetického míchání destilované směsi. **Na destilaci za sníženého tlaku se používají zásadně baňky s kulatým dnem resp. slzovitého, hruškovitého nebo srdcovitého tvaru.** Při destilaci docílíme sníženého tlaku tím, že destilační aparaturu připojíme na vhodný zdroj vakua. Zdrojem vakua jsou převážně vodní, membránové nebo rotační olejové vývěvy (obr. 8).

Vodní vývěva (1) bývá obvyklým zdrojem vakua ve studentských laboratořích, je většinou vyrobená ze skla a podtlak se dosahuje rychlým průtokem vody v zúžené trubici (dýze), který strhává molekuly čerpaného plynu. Poskytované vakuum asi 10–20 mm Hg je kromě rychlosti průtoku vody závislé také na její teplotě. Tento podtlak obvykle stačí ke snížení teplot varu organických sloučenin asi o 100 °C. Při práci s vodní vývěvou musí být přívod vody úplně otevřený a po skončení práce se musí nejdříve aparatura zavzdušnit a až potom se uzavírá přívod vody do vývěvy. Aparatura se vždy připojí k vývěvě přes pojistnou nádobu (např. promývačku) zabraňující zpětnému nasátí vody.

Rotační olejové vývěvy (2) se používají tam, kde je potřeba dosáhnout velmi nízkých tlaků (až 10^{-4} mm Hg). Jejich nevýhodou je konstrukce z materiálů, které obvykle hůře odolávají korozi, proto je nezbytné předřazovat před rotační olejovou vývěvu vymrazovací láhev, která zabraňuje vniknutí nežádoucích par destilátu do oleje vývěvy. Vakuum vývěva dosahuje rychlým pohybem excentricky uloženého rotoru s lopatkami, který plave v oleji. Lopatky rotoru rozdělují vnitřní prostor vývěvy na dva plynotěsné prostory. Otáčením rotoru se objem jednoho prostoru zvětšuje a nasává vzduch, zatímco se paralelně objem druhého prostoru zmenšuje a vzduch vytlačuje. Nasávání a vypouštění plynů je dosaženo v součinnosti s ventily vývěvy. Olej má ve vývěvě jak mazací tak i těsnící funkci a musí se pravidelně vyměňovat.

Membránové vývěvy (3) svou univerzálností a odolností v moderních chemických laboratořích prakticky vytlačily vodní vývěvy. Vzhledem k možnostem jejich konstrukce z teflonu mají na rozdíl od rotačních olejových vývěv vysokou chemickou odolnost a oproti vodním vývěvám mnohem levnější a ekologičtější provoz. Vakuum je dosaženo periodickým pohybem pístu v plynotěsném prostoru. Při pohybu pístu dolů vzniká v pracovním prostoru vývěvy podtlak a dochází k nasávání plynu do vývěvy sacím ventilem, při pohybu pístu nahoru vzniká uvnitř pracovního prostoru vývěvy přetlak, který se vyfukuje druhým ventilem z vývěvy ven. Podle typu konstrukce umožňují membránové vývěvy dosáhnout až 1 mm Hg.

➤ **Cíl úlohy: Provést destilaci vybrané látky za sníženého tlaku. Určení teploty varu za daného tlaku.**

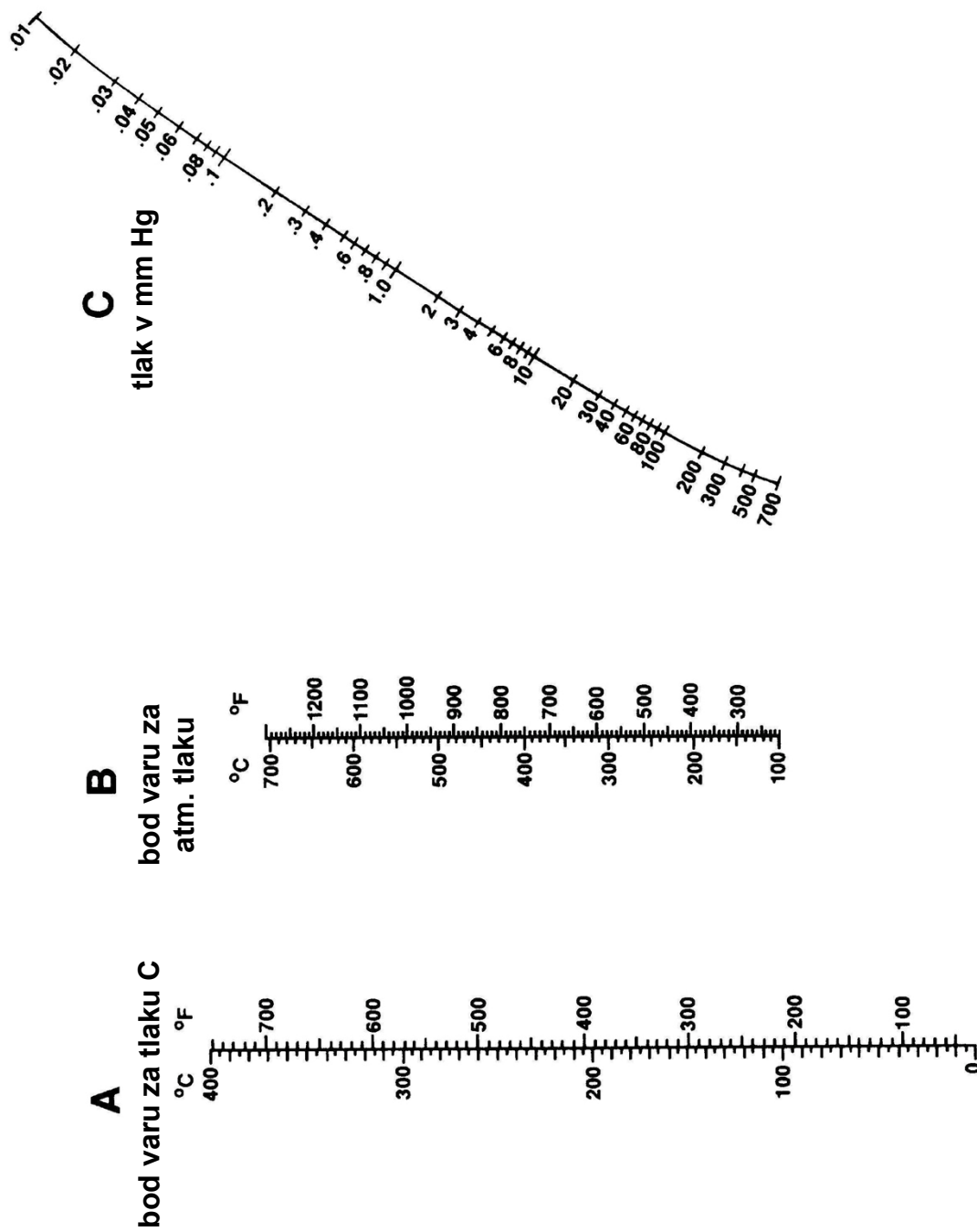


PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté nebo hruškovité baňky o objemu 100 ml (NZ 14) opatřené magnetickým míchadlem odměříme 40 ml vybrané kapalné látky. Baňku připojíme na předem složenou aparaturu určenou k destilaci za sníženého tlaku. Použijeme destilační aparaturu zvanou límcovku s destilační předlohou na jímání 3 frakcí („prasátko“). Baňky, do kterých budeme jímat frakce, předem zvážíme. Všechny zábrusy aparatury na destilaci za sníženého tlaku namažeme silikonovou vazelínou nebo Ramsayovým tukem. Na magnetické míchače nastavíme intenzivnější míchání a aparaturu připojíme přes pojistnou nádobu na vodní vývěvu. Vyučující změří pomocí digitálního manometru tlak v aparatuře. Z tlakově-teplotního nomogramu a Clausiový–Clapeyronovy rovnice zjistíme teplotu varu destilované látky při změřeném tlaku a obě hodnoty porovnáme. Obsah destilační baňky pozvolna zahříváme na olejové lázni do varu. Destilát jímáme nejdříve do první baňky (předkap). Když se růst teploty v destilační aparatuře zastaví, přetočíme „prasátko“ a destilát jímáme do druhé baňky (hlavní podíl). Zapisujeme teplotu na začátku destilace a při změně jímání frakce. V případě, že teplota začne opět růst, přetočíme „prasátko“ a destilát jímáme do třetí baňky (dokap). Dbáme na to, aby směs destilovala souvisle a bez přerušování. To docílíme pozvolným zvyšováním teploty olejové lázně (zvyšováním nastavení teploty vařiče). Destilaci zastavíme (vypneme zahřívání a sundáme olejovou lázeň) dříve, než vydestiluje všechna kapalina z destilační baňky. **Nikdy nedestilujeme do sucha!!!** Potom aparaturu zavzdušníme, odpojíme od zdroje vakua a můžeme vypnout přívod vody k vývěvě. Zábrusy baněk naplněných frakcemi očistíme od mazadla pomocí papírové utěrky namočené v hexanu nebo heptanu a následně baňky zvážíme. Hmotnosti frakcí zapíšeme do tabulky společně s teplotami, při kterých destilovaly.

Pozor, je třeba pečlivě dbát na to, aby se při vakuových destilacích používaly jenom kulaté baňky, neboť u baněk s rovným dnem hrozí nebezpečí imploze!!!

Nomogram závislosti bodu varu na tlaku

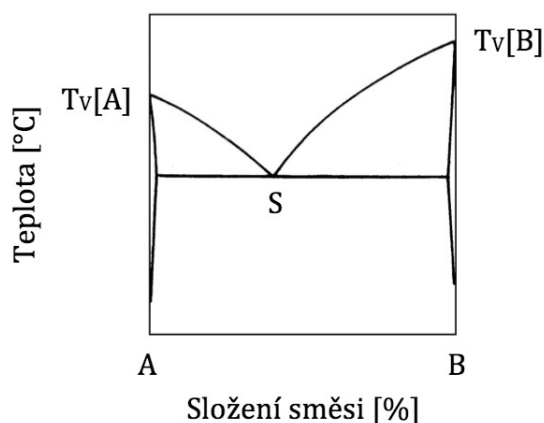


Obr. 9. Tlakově-teplotní nomogram.

2.3.4. Destilace s vodní párou

Destilace s vodní parou je selektivní čistící a separační operací, která se dá použít u látek omezeně mísitelných nebo nemísitelných s vodou, jež jsou při teplotě varu vody dostatečně těkavé. S výhodou se dají destilovat i látky s výrazně vyšším bodem varu než má voda, čímž lze snížit teplotu nutnou k jejich předestilování a zabránit jejich rozkladu.

Podívejme se důkladně na izobarický fázový diagram dvou vzájemně nemísitelných kapalin (obr. 10). Představme si, že destilujeme směs vody a nitrobenzenu. Teplota varu vody (A) je při



Obr. 10. Diagram závislosti teploty na složení směsi u dvou prakticky nemísitelných kapalin.

760 mm Hg (atmosférickém tlaku) 100 °C, teplota varu čistého nitrobenzenu (B) je 210 °C. Směs nitrobenzenu a vody, dvou vzájemně prakticky nemísitelných kapalin, vše za atmosférického tlaku při 99 °C. Teplota varu směsi těchto kapalin i složení destilátu zůstává konstantní (bod S) až do doby, než se některá ze složek zcela vydestiluje, poté začne teplota stoupat a destilát se začne obohacovat o složku, která je přítomná v přebytku.

Díky tomu, že jsou tyto dvě kapaliny prakticky nemísitelné, můžeme na ně nahlížet jako na dvě čisté složky, jejichž molekuly se prakticky neovlivňují a k jejich popisu použít zákony pro ideální plyny. Podle Daltonova zákona je celkový tlak par nad směsí dvou vzájemně nemísitelných kapalin roven součtu rovnovážných tlaků par nad izolovanými fázemi za dané teploty.

$$P = p(H_2O) + p(PhNO_2)$$

Důsledkem toho je, že teplota varu směsi dvou vzájemně nemísitelných kapalin je vždy nižší, než je teplota varu níže vroucí složky. Destilace s vodní párou tedy umožňuje za atmosférického tlaku oddělit výše vroucí složku při teplotě nižší než 100 °C. V našem příkladu má voda (A) při teplotě 99 °C tlak svých nasycených par roven zhruba 740 mm Hg, páry nitrobenzenu (B) tedy musí mít 20 mm Hg. Poměr parciálních tlaků par jednotlivých složek při teplotě varu jejich směsi je v přímé souvislosti s poměrem molárních zlomků parní fáze a tedy také destilátu (Daltonův zákon).

$$\frac{p(H_2O)}{p(PhNO_2)} = \frac{y(H_2O)}{y(PhNO_2)}$$

Poměr parciálních tlaků vody a nitrobenzenu, 740 : 20, je tedy roven poměru látkových množství vody a nitrobenzenu, tzn. že na každých 37 molů vody, projde do destilátu 1 mol nitrobenzenu.

$$\frac{m(H_2O)}{m(PhNO_2)} = \frac{y(H_2O) M(H_2O)}{y(PhNO_2) M(PhNO_2)}$$

Po vynásobení látkového poměru molární hmotností vody (18) a nitrobenzenu (123), odpovídá složení destilátu hmotnostnímu poměru vody ku nitrobenzenu asi 5 : 1. Z uvedeného příkladu je zřejmé, proč je u vody výhodná její malá molekulární hmotnost. V principu je možné provádět kodesťilace i s parami jiných kapalin – např. s vysokovroucími petrolejovými frakcemi, kterými se dá předestilovat 4-nitrofenol nebo indigo.

Při samotném provedení destilace s vodní parou je potřeba generovat vodní páru v tzv. vyvíječi páry, jenž je opatřen pojistnou trubicí sahající až ke dnu, kterou se může uvolnit přetlak, kdykoli by se omezil průchod páry potrubím. Z vyvíječe proudí vodní páry co nejkratší cestou ke dnu destilační baňky, kde ohřívají a současně promíchávají (proublávají) její obsah a unášejí destilovanou látku do chladiče, na jehož konci je jímadlo destilátu. Destilační baňku je vhodné tepelně izolovat nebo ohřívát, abychom zabránili nadměrné tvorbě vodního kondenzátu a zředování destilovaného obsahu. Destilujeme tak dlouho, dokud je destilát v jímadle heterogenní.

Při destilaci menších množství se někdy používá jednodušší metody hydrodestilace. Při hydrodestilaci je v jedné baňce destilovaná látka v přímém kontaktu s vroucí vodou. Vodní pára vznikající varem směsi pak unáší látku krátkou cestou do sestupného chladiče, kde dochází ke kondenzaci destilátu.

➤ **Cíl úlohy: Rozdestilovat směs nitrofenolů pomocí destilace s vodní párou.**

Tato úloha navazuje na praktickou úlohu 3.4.4. uvedenou v preparativní části skript.

PRACOVNÍ POSTUP:

Směs nitrofenolů podrobíme destilaci s vodní párou. Aparaturu na destilaci s vodní parou sestavíme podle nákresu ve fotografické příloze. Do vyvíječe vodní páry (Erlenmeyerova baňka s nástavcem a pojistnou trubičkou) naléváme horkou vodu. Vyvíječ páry umístíme na vařič s regulací ohřevu a připravenou směs nitrofenolů v reakční baňce necháme probublávat vodní párou. 2-Nitrofenol destiluje s vodní parou a kondenzuje v chladiči. V případě, že 2-nitrofenol ztuhne v chladiči, uzavřeme přívod chladicí vody do chladiče na dobu potřebnou k jeho roztání a pak přívod opět otevřeme. Destilaci ukončíme, když už žádný 2-nitrofenol nedeťiluje (destiluje pouze čistá voda).

Destilát, který jsme jímali do kádinky, zchladíme v ledové lázni. Vypadlý produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme 50 ml vody. Surový 2-nitrofenol přečistíme krystalizací z 50% ethanolu.

Ke zbytku v destilační baňce přidáme aktivní uhlí, zahřejeme do varu a zfiltrujeme přes skládaný filtr. Po ochlazení vykrytalizuje z filtrátu 4-nitrofenol, který odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme malým množstvím vody. 4-Nitrofenol rekrystalizujeme z 2% kyseliny chlorovodíkové s přidavkem aktivního uhlí. Stanovíme teploty tání a výtěžek obou nitrofenolů.

➤ **Cíl úlohy: Oddělit nezreagovaný 2-chlortoluen od 2-chlorbenzoové kyseliny pomocí destilace s vodní parou.**

Tato úloha navazuje na praktickou úlohu 3.4.17. uvedenou v preparativní části skript.

PRACOVNÍ POSTUP:

Reakční směs po oxidaci 2-chlortoluenu KMnO_4 podrobíme destilaci s vodní parou na odstranění nezreagovaného 2-chlortoluenu. Destilujeme tak dlouho, až destilát není zakalený a z aparatury neteče pouze čistá voda. Horký destilační zbytek v baňce vakuově zfiltrujeme od MnO_2 nejlépe na fritě přes 2cm vrstvu křemeliny a promyjeme jej 2×10 ml horké vody. Filtrát na rotační odparce zkoncentrujeme na 80 ml a za konstantního míchání a chlazení opatrně přidáme 7,5 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Precipitát vakuově zfiltrujeme, promyjeme ledovou vodou, vysušíme a charakterizujeme teplotou tání.

➤ **Cíl úlohy: Izolovat jodcyklohexan.**

Tato úloha navazuje na praktickou úlohu 3.1.15. uvedenou v preparativní části skript.

PRACOVNÍ POSTUP:

Po skončení reakční doby směs po adici HI na cyklohexen podrobíme destilaci s vodní parou a nasbíráme asi 200 ml destilátu. Je-li destilát zbarven jodem, přidáme k němu malé množství vodného roztoku thiosíranu nebo hydrogensířičitanu sodného. Destilát vyextrahujeme diethyletherem, etherický extrakt promyjeme 15 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušíme bezvodým MgSO_4 a necháme stát 5 min. Poté sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

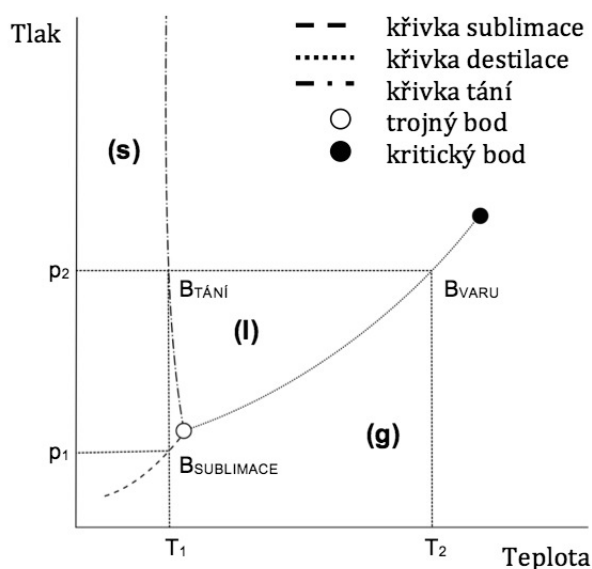
➤ **Cíl úlohy: Připravit a izolovat produkt Hoffmanovy eliminace amoniové soli hydrodestilací.**

Postupujeme podle návodu k praktické úloze 3.7.21. uvedeném v preparativní části skript.

2.4. Sublimace

Sublimace je čistící metoda vhodná jen pro tuhé látky, které jsou za atmosférického tlaku a při relativně nízké teplotě dostatečně těkavé a mají být odděleny od netěkavých příměsí. Oproti destilaci a krystalizaci je sublimace u látek stejné molekulové hmotnosti obvykle časově náročnější a nelze ji využít k dělení směsi látek, které se málo liší svou těkavostí. Pokud dělíme směs látek pomocí sublimace, mluvíme o frakční sublimaci.

Výhody sublimace spočívají v tom, že často lze již v jednom purifikačním kroku získat vysoce čistou látku bez nutnosti opakovaných krystalizací. Na rozdíl od krystalizace se tvoří při sublimaci krystaly bez účasti použitého rozpouštědla a odpadá nutnost sušení. Oproti destilaci lze látky sublimovat obvykle při nižších teplotách a nedochází tedy k tvorbě rozkladných produktů. Při



Obr. 11. Diagram závislosti tlaku páry nad kapalnou a tuhou fází.

sublimaci obvykle nedochází prakticky k žádným ztrátám, a proto je tato operace vhodná i pro použití v mikroměřítku. Produkt po sublimaci nebývá znečištěn stopami skelného materiálu a filtračního papíru, proto se sublimace hodí také jako čistící operace předcházející instrumentální analýzu.

Čištění látky sublimací zahrnuje přeměnu látky z pevného skupenství do plynného a následnou přeměnu par nazpět do pevného skupenství (desublimaci). Míru schopnosti látek sublimovat vyjadřuje tzv. sublimační bod, což je teplota, při níž tenze par tuhé látky dosáhne okolního tlaku, který podobně jako bod varu u kapalin závisí na teplotě a tlaku. Pokud budeme snižovat tlak v systému, bude hodnota bodu sublimace klesat k nižší teplotě. Sublimace ale prakticky vždy provádíme při teplotách pod teplotou sublimačního bodu, protože by jinak došlo podobně jako u varu kapalin k vypařování z celého objemu pevné látky (a nikoliv jen z povrchu), což je doprovázeno vířivým pohybem pevné látky uvnitř přístroje a kontaminací sublimátu. Rychlost

sublimace je stejně jako rychlost vypařování kapalin úměrná velikosti povrchu, proto je nezbytné vzorek před sublimací důkladně rozmělnit. Sublimaci můžeme urychlit také použitím vakua, kdy dojde k omezení počtu srážek molekul sublimované látky s okolním plynem nebo slabým proudem inertního plynu, čímž zlepšujeme difúzi mezi varnou a kondenzační částí přístroje. Sublimaci za sníženého tlaku využíváme samozřejmě u všech termolabilních látek a pro sublimaci látek s nízkým bodem tání, který se s poklesem tlaku prakticky nemění (srovnej $B_{\text{SUBLIMACE}}$ versus $B_{\text{TÁNÍ}}$ na obr. 11).

➤ **Cíl úlohy: Přečistit směs aktivního uhlí s některou z následujících 22 sloučenin sublimací.**

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| 1. Acetanilid | 12. Hydroxychinol |
| 2. 2-Aminofenol | 13. Kafr |
| 3. Anthracen | 14. Karbazol |
| 4. Anthranilová kyselina | 15. Kofein |
| 5. Anthrachinon | 16. 2-Methylnaftalen |
| 6. Benzochinon | 17. Naftalen |
| 7. Benzoová kyselina | 18. 2-Naftol |
| 8. 1,4-Dichlorbenzen | 19. Pyrogallol |
| 9. Ferrocen | 20. Salicylová kyselina |
| 10. Ftalanhydrid | 21. Tereftalová kyselina |
| 11. Ftalimid | 22. Thymol |

PRACOVNÍ POSTUP:

Sublimace za normálního tlaku:

Sublimaci při atmosférickém tlaku provádíme nejčastěji v improvizované aparatuře, kterou budou v našem případě tvořit dvě do sebe zapadající zkumavky, z nichž ta vnější bude zahřívána plamenem lihového kahanu a vnitřní bude chlazena ledovou vodou.

Do vnější zkumavky umístíme 100 mg jemně rozetřeného vzorku společně s malým množstvím aktivního uhlí, nad vzorek ve zkumavce vložíme smotek vaty, zkumavku uchytneme do držáku a dovnitř umístíme druhou zkumavku, která bude opět fixovaná v držáku a pomocí Pasteurovy pipety se sávkou ji naplníme ledovou vodou, kterou si nachystáme v kádince. Pod vnější zkumavku umístíme lihový kahan a zahříváme, dokud vzorek nevysublimuje. Stanovíme teplotu tání nesublimované sloučeniny, teplotu tání přečištěného vzorku a určíme výtěžek a dobu sublimace.

Sublimace za sníženého tlaku:

Pro sublimace ve vakuu obvykle používáme tzv. vakuový sublimátor (viz fotografická příloha), což je zařízení, skládající se ze dvou částí – prstového chladiče a komory. Obě části se spojují zábrusem nebo šroubovým spojem a ke složenému zařízení se připojí zdroj vakua (vodní, membránová nebo olejová vývěva) a začne se zahřívát.

Spodní komoru vakuového sublimátoru naplníme 100 mg vzorku, přístroj složíme, přichytíme ke stativu, prstový chladič naplníme ledovou vodou a zařízení připojíme ke zdroji vakua. Nakonec pod sublimátor umístíme lihový kahan a začneme zahřívát.

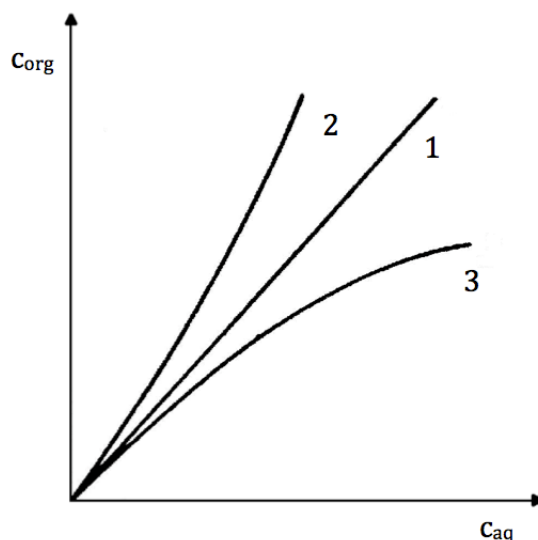
2.5. Extrakce

Extrakce je jednou z nejdůležitějších metod pro separaci látek v chemii. Je to proces, během kterého selektivně izolujeme (rozpuštíme) jednu nebo více složek směsi ve vhodném rozpouštědle. Extrahovat můžeme látky tuhé nebo kapalné. Extrakce tuhých látek kapalinou je závislá na délce extrakčního času, na rozpustnosti dané látky v použitém extrakčním rozpouštědle a také na rychlosti přechodu látky do roztoku, kterou můžeme ovlivnit zvětšením povrchu, tedy rozmělněním pevného materiálu. Tento druh extrakce se ve farmacii používá na přípravu extraktů, macerátů apod., čímž se bude zabývat zejména chemie přírodních látek.

Extrakce látek z roztoků (ve většině případů vodných) je velmi důležitou každodenní operací v organické laboratoři, kterou nazýváme **vytřepávání**. Poměr rovnovážných koncentrací, v jakém se látka L distribuuje mezi organickou a vodnou fází vyjadřuje tzv. **rozdělovací konstanta** odvozená z Nernstova zákona:

$$K_D = \frac{[L]_{org}}{[L]_{aq}} \approx \frac{c_{org}}{c_{aq}}$$

Pokud z tohoto vztahu vyjádříme závislost koncentrace c_{org} na c_{aq} , získáme rovnici přímky, tzv. extrakční izotermu (1). Tento vztah je ale lineární jen ve velmi nízkých koncentracích, protože



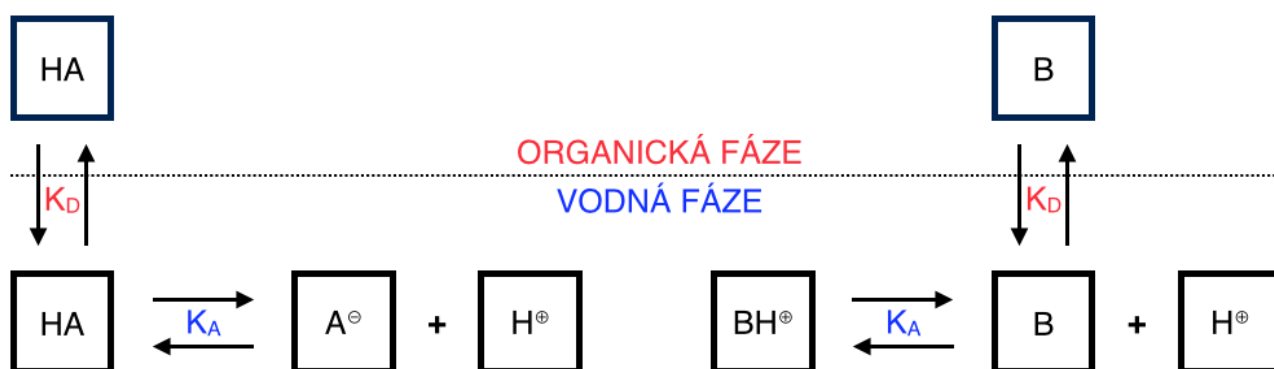
Obr. 12. Tvary extrakční izotermy pro ideální (1) a reálné (2,3) roztoky.

nezohledňuje, že může látka v reálných roztocích podléhat asociačním, disociačním, solvatačním aj. chemickým pochodům a distribuční konstanta pak již není nezávislá na koncentraci (2 a 3).

Rozdělovací konstantu proto u reálných roztoků nahrazujeme tzv. **rozdělovacím poměrem**, který vyjadřuje poměr mezi analytickými koncentracemi látky v dané fázi ve všech jejích chemických formách:

$$D = \frac{\sum c_{org}}{\sum c_{aq}}$$

Většina nepolárních organických látek má vysoké hodnoty D a snadno přechází do organické fáze. Problém ale nastává např. u látek schopných elektrolytické disociace. Organická látka kyselé povahy bude ve vodné fázi podléhat částečné nebo úplné elektrolytické disociaci (deprotonaci) v závislosti na pH prostředí. Solvatovaná disociovaná forma kyseliny je obklopena molekulami vody a nemůže vodnou fází opustit, proto se může distribuční rovnováha mezi organickou a vodnou fází ustavit jen u její nedisociované formy (viz obr. 13).



Obr. 13. Zjednodušené schéma vlivu acidobazických rovnováh u slabé kyseliny a slabé báze na distribuci elektrolytu mezi organickou a vodnou fází.

Stejná situace nastává i u organické báze, která v protonizované a tedy solvatované formě zůstává uvězněna ve vodě, kde podléhá elektrolytické disociaci (deprotonaci) na volnou bázi opět v závislosti na okolním pH. Teprve volná báze se může volně distribuovat mezi organickou a vodnou fází.

Pro oba případy můžeme vyjádřit přibližné vztahy pro výpočet rozdělovacího poměru. Pro látky povahy slabé kyseliny je rozdělovací poměr roven (uvádíme bez odvození):

$$D = \frac{K_D}{1 + \frac{K_A}{c(H_3O^+)}}$$

Ve vztahu si všimněme, že slabé kyseliny (s nízkou hodnotou K_a a tedy vysokou pK_a) mají vyšší rozdělovací poměr, tzn. že extrahujeme-li slabou kyselinu z organické fáze do vody, musí mít voda nízkou koncentraci H_3O^+ , tedy vysoké pH. Naopak silnější kyseliny budou pro extrakci do organického rozpouštědla potřebovat značné okyselení vodné fáze.

U slabých bází platí podobný vztah:

$$D = \frac{K_D}{1 + \frac{c(H_3O^+)}{K_A}}$$

Zde si opět uvědomme, že čím je báze slabší, tím silnější je její konjugovaná kyselina (má vysokou K_a a nízkou pK_a) a tím bude rozdělovací poměr vyšší. Proto při extrakci slabých bází do vody musíme vodnou fázi značně okyselit, u silnějších bází bude pro jejich přechod do organického rozpouštědla nezbytná silná alkalizace vodné fáze.

Z Nernstova rozdělovacího zákona plyne, že se při extrakci určité látky z vodné fáze do nemísitelného organického rozpouštědla nesmí látka extrahovat celým objemem rozpouštědla najednou, nýbrž raději opakovaně menším množstvím. Zbytek látkového množství n_n , které z celkového látkového množství n_0 zůstane ve vodné fázi po n -té extrakci spočítáme ze vztahu:

$$n_n = n_0 \left(\frac{1}{1 + K_D \frac{V_{org}}{V_{aq}}} \right)^n$$

Známe-li u dané látky její distribuční konstantu K_D (pro praktické účely ji lze nahradit rozdělovacím poměrem D), jednoduše si ověříme, kolikrát je účelné a hospodárné danou směs extrahovat.

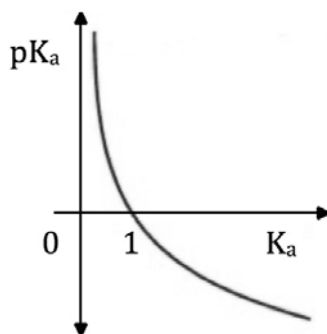
➤ **Cíl úlohy: Separace neutrálních a kyselých látek s rozdílnou hodnotou pK_a pomocí extrakce. Směs pro separaci obsahuje 3 složky.**



Pro posuzování termodynamické rovnováhy acidobazické reakce je důležité, abychom dokázali porovnat relativní kyselost nebo zásaditost jednotlivých reaktantů a produktů. K tomuto účelu používáme hodnoty pK_a , které jsou měřítkem síly kyselin.

$$pK_a = -\log K_a$$

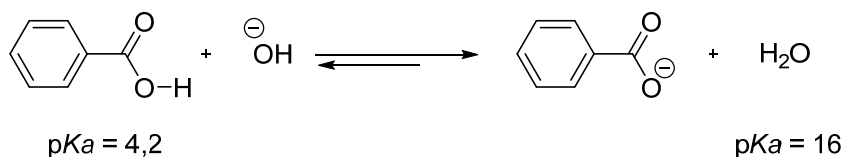
Silnější kyseliny mají vyšší hodnoty K_a a tedy nižší pK_a a jejich konjugované zásady jsou podstatně slabší jsou než konjugované zásady slabých kyselin. **Silnější kyselina (menší hodnota pK_a) reaguje s konjugovanou bází slabší kyseliny (větší pK_a).**



Obr. 14. Závislost pK_a na K_a .

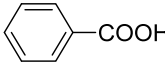
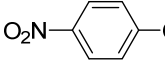
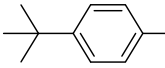
Například reakcí kyseliny benzoové s hydroxidem sodným vzniká sodná sůl kyseliny benzoové a voda. Hodnota pK_a kyseliny benzoové je 4,2 a pK_a vzniklé vody je 16. To jinými slovy znamená,

že kyselina benzoová je téměř bilionkrát (10^{12}) silnější kyselinou než voda, není proto divu, že je rovnováha reakce prakticky kvantitativně posunuta směrem vpravo.



Hodnoty pK_a jsou naměřené a tabelované bohužel nejčastěji pro vodné roztoky kyselin. Jelikož se organické reakce ve vodných roztocích provádějí zřídka, musíme hodnoty pK_a odvozené pro vodné roztoky brát s určitou rezervou. Přesto jsou ale pro nás významným orientačním vodítkem.

Tab. 1. Hodnoty pK_a látek použitých v praktické úloze.

Kyselina	Vzorec	pK_a
kyselina benzoová		4,2
kyselina uhličitá	H_2CO_3	6,4
voda	H_2O	16
4-nitrofenol		7,1
4- <i>tert</i> -butylfenol		10,2

PRACOVNÍ POSTUP:

Směs látek **A**, **B** a **C** v *tert*-butylmethyletheru (25 ml) přelijeme do 100ml dělicí nálevky.

1. Krok: Přidáme 10 ml 5% roztoku NaHCO_3 , dělicí nálevku zazátkujeme, přetočíme výpustním kohoutem šikmo nahoru a jemně protřepeme (po dobu 2–3 s). Kohoutem vypustíme vznikající oxid uhličitý a opět protřepeme. Tento proces opakujeme až do okamžiku, kdy se už žádný oxid uhličitý nevyvíjí. Poté směs můžeme protřepávat intenzivněji. Dělicí nálevku uložíme do kruhu na stojanu a necháme fáze separovat. Oddělíme vodnou vrstvu od organické a umístíme ji do 100ml kádinky. Do organické fáze přidáme opět 10 ml 5% roztoku NaHCO_3 a protřepeme stejným způsobem. Fáze opět rozdělíme a vodnou přidáme do předchozí vodné a organickou protřepeme ještě jednou 10 ml 5% roztoku NaHCO_3 . Provedeme celkem 3 třepání s roztokem NaHCO_3 . Organickou fází pak protřepeme s 5 ml destilované vody a necháme oddělit. Pečlivě separujeme fáze a vodnou fází připojíme k předchozím třem. Smíšené vodné fáze opatrně okyselíme 3M roztokem kyseliny

chlorovodíkové na $\text{pH} \leq 3$. Vypadlé krystaly odfiltrujeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a vysušíme na Petriho misce.

2. Krok: Organickou fází z 1. kroku nalijeme zpět do 100ml dělicí nálevky a přidáme 10 ml 2% roztoku NaOH. Dělicí nálevku zazátkujeme, přetočíme s výpustním kohoutem šikmo nahoru a protřepeme (asi 15 s). Kohoutem vypustíme vznikající přetlak a opět protřepeme. Dělicí nálevku uložíme do kruhu na stojanu a necháme fáze separovat. Oddělíme vodnou vrstvu od organické a umístíme ji do 100ml kádinky. Do organické fáze přidáme opět 10 ml 2% roztoku NaOH a protřepeme stejným způsobem. Fáze opět rozdělíme a vodnou přidáme do předchozí vodné a organickou protřepeme ještě jednou 10 ml 2% roztoku NaOH. Provedeme celkem 3 třepání s roztokem NaOH. Organickou fází pak protřepeme s 5 ml destilované vody a necháme oddělit. Pečlivě oddělíme fáze a vodnou fází připojíme k předchozím třem. Kádinku se smíšenými vodnými fázemi z 2. kroku položíme na vařič s regulací a ohřejeme na teplotu asi 60 °C. Tato operace je potřebná na odstranění stop *tert*-butylmetyletheru, které by znemožnily následnou krystalizaci po okyselení. Vyhřáté vodné fáze ochladíme v ledové lázni a okyselíme 3M roztokem kyseliny chlorovodíkové na $\text{pH} \leq 3$. Vypadlé krystaly odfiltrujeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a vysušíme na Petriho misce.

3. Krok: Zbylou organickou fází vysušíme přidávkem bezvodého síranu sodného a necháme stát asi 5 min. Po vysušení se filtrací přes skládaný papírový filtr zbavíme sušidla a surový produkt získáme zahuštěním (oddestilováním rozpouštědla) na rotační vakuové odparce. Čistý produkt získáme rekrystalizací z ethanolu.

Směs 3 látek (A, B a C)
v *tert*-butylmethyletheru

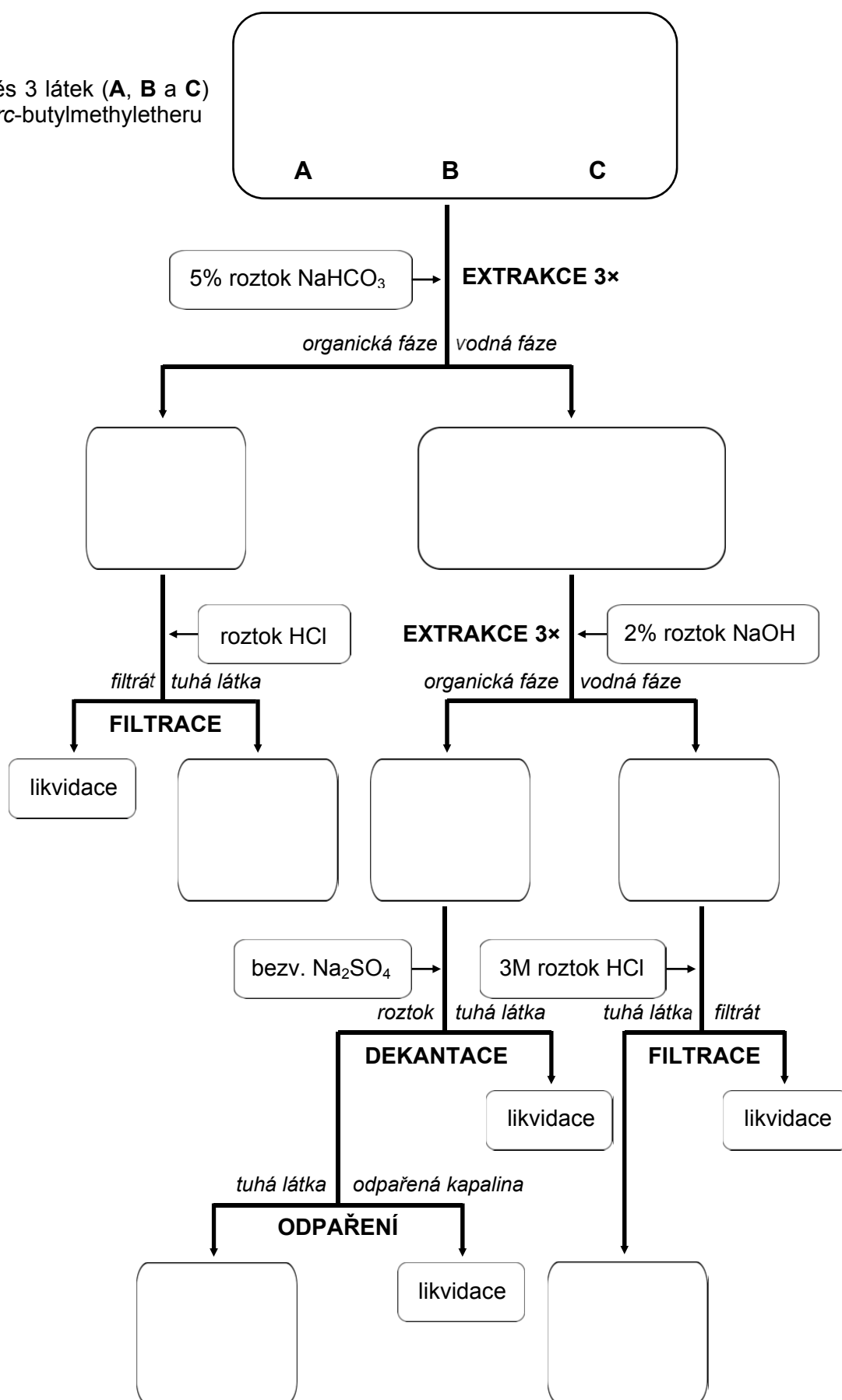


Schéma 3. Diagram znázorňující separaci neutrálních a kyselých látek s rozdílnou hodnotou pK_a .

➤ **Cíl úlohy: Separace složek kompozitního analgetického přípravku Acifein® extrakcí.**

Přípravek obsahuje tři složky: acetylsalicylovou kyselinu, kofein a paracetamol.

Tablety léčivých přípravků obsahují kromě účinných látek také celou řadu látek pomocných jako jsou vlhčiva, pojiva, rozvolňovadla, barviva, korigenty chuti apod. Rozdílné rozpustnosti jednotlivých složek v organických rozpouštědlech a ve vodě se dá využít při jejich izolaci.

PRACOVNÍ POSTUP:

Několik tablet přípravku rozdrtíme pomocí třenky s těrkou a 1,8 g drti vsypeme do zkumavky, kam přidáme 12 ml dichlormethanu. Suspenzi ve zkumavce za stálého míchání zahřejeme na vodní lázni o teplotě 40 °C. Suspenzi za horka přefiltrujeme přes skládaný filtr do druhé zkumavky a zbytek na filtru promyjeme 2 ml horkého dichlormethanu a přidáme k filtrátu. Filtrát odložíme na později a zbytek na filtru přeneseme do další zkumavky, přidáme k němu 6 ml ethanolu a na vroucí vodní lázni směs zahřejeme k varu. Suspenzi opět za horka zfiltrujeme do nové předem zvážené zkumavky, filtrační koláč promyjeme 2 ml horkého ethanolu a přidáme k předchozímu filtrátu. Zbytek na filtru je tvořený pomocnými látkami pro přípravu tablet a lze jej zlikvidovat. Ethanolový filtrát odpaříme na vroucí vodní lázni nebo ve vakuu na odparce a zbytek ve zkumavce zvážíme a dle potřeby rekrystalizujeme z horké vody. Stanovíme jeho teplotu tání.

Dichlormethanový filtrát intenzivně protřepeme 2 × 10 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodné fáze oddělíme, spojíme a uschováme na později. K dichlormethanové fázi přidáme bezvodý Na₂SO₄ a necháme stát přibližně 5 min. Poté sušidlo odfiltrujeme, promyjeme 2 ml dichlormethanu a dichlormethanový filtrát odpaříme na vodní lázni nebo na odparce za vakua a pevný destilační zbytek můžeme přečistit sublimací. Stanovíme jeho teplotu tání.

Spojené vodné fáze zahřejeme na vodní lázni pro odstranění stop dichlormethanu, poté je ochladíme v ledové lázni a opatrně okyselíme pomocí 3M roztoku HCl na pH 1–2. Vypadnutý precipitát zfiltrujeme, necháme vysušit a zvážíme. Vodný filtrát můžeme zlikvidovat. Precipitát dle potřeby rekrystalizujeme z horké vody a stanovíme jeho teplotu tání.

Tabulkové teploty tání separovaných sloučenin:

Acetylsalicylová kyselina	136 °C
Paracetamol	169–172 °C
Kofein	238 °C.

Po skončení separace složek analgetické směsi, ale ještě před provedením sublimace, můžeme ověřit identitu složek pomocí TLC. K tomu budeme potřebovat zhruba 3–4 mg původní rozdrcené tablety, 3–4 mg standardů acetylsalicylové kyseliny, paracetamolu a kofeinu. Vzorky rozpustíme v 5 kapkách acetonu a jako mobilní fázi použijeme ethyl-acetát a octovou kyselinu v poměru 25 : 1, stacionární fázi je SiO₂ s fluorescenčním indikátorem.

Rozdrcená směs 3 účinných látek (A, B a C) a pomocných látek pro výrobu tablet.

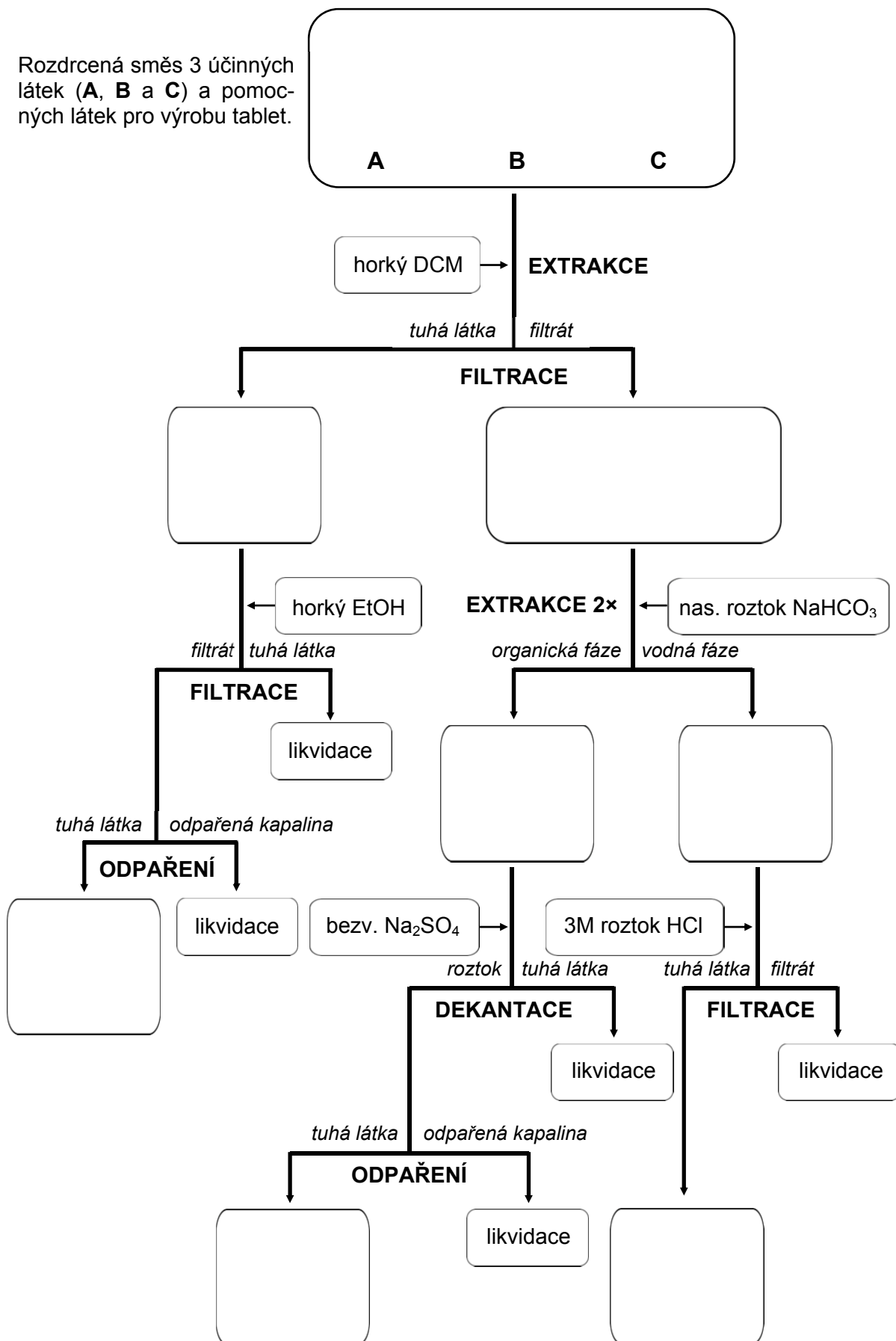


Schéma 4. Diagram znázorňující separaci složek kompozitního přípravku.

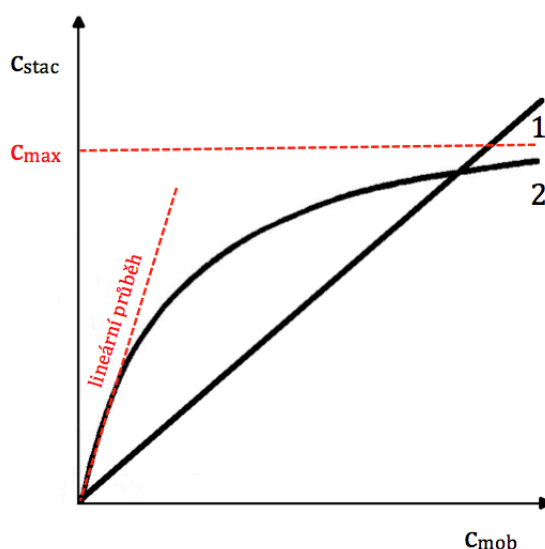
2.6. Adsorpční chromatografie

Při vzájemném styku dvou a více fází nejsou fáze v celém svém objemu dokonale homogenní, ale na rozhraní fází se utváří oblast zvaná mezifáze. Mezifáze má odlišné složení podmíněné přítomností aktivních míst vytvářejících mezimolekulové interakce. Tyto síly nejčastěji nabývají intenzity slabých interakcí a proces označujeme za fyzikální sorpci, v případě, že síly dosahují intenzity blízko vzniku chemické vazby, mluvíme o chemisorpci. Chemisorpce je při dělení látek většinou nežádoucím jevem. Síly sorpce se nejvýrazněji projevují při kontaktu plynu nebo kapaliny s pevnou látkou, kde je nazýváme adsorpcí, opačným rovnovážným pochodem k adsorpci je desorpce.

Jednou z nejdůležitějších separačních metod využívajících adsorpce je adsorpční chromatografie, umožňující účinné dělení látek pro analytické ale i preparativní účely. Používá se jak pro plynné, kapalně tak i pro pevné látky často pro dočištění surového produktu. Její nespornou výhodou je to, že se dá provádět i s velmi malým množstvím vzorku a že dělicí proces, na rozdíl např. od destilace, probíhá za velmi mírných podmínek, a proto se hodí i pro labilní sloučeniny. K rozdělení látek dochází na základě jejich různé pohyblivosti v systému dvou fází – **stacionární** (zakotvené) a **mobilní** (pohyblivé). Poměr rovnovážných koncentrací látky mezi stacionární a mobilní fází udává opět tzv. rozdělovací (distribuční) konstanta, která ale nemusí být totožná s rovnovážnou konstantou zjištěnou při extrakčním dělení, protože v chromatografické koloně je situace zřetelně složitější:

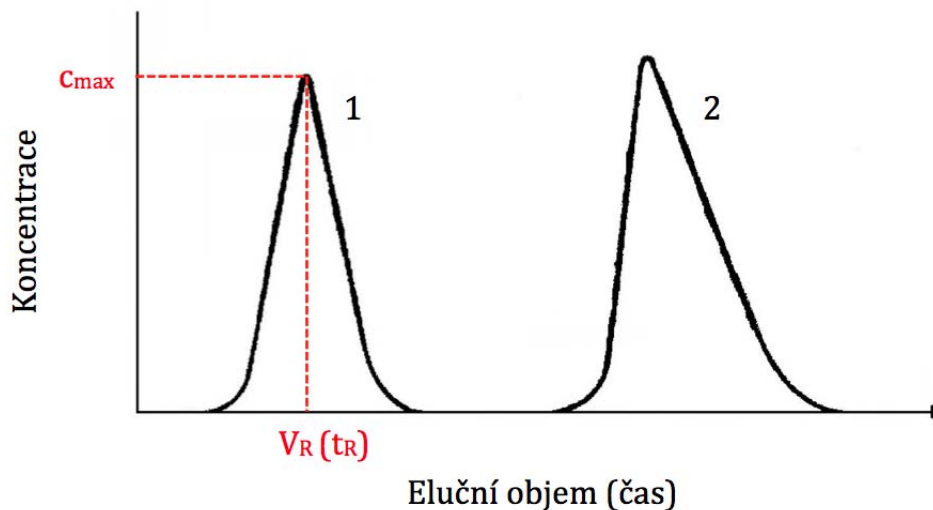
$$K_D = \frac{[L]_{stac}}{[L]_{mob}} \approx \frac{c_{stac}}{c_{mob}}$$

Pokud bychom opět chtěli vyjádřit závislost rovnovážné koncentrace látky ve stacionární fázi na její rovnovážné koncentraci v mobilní fázi, získáme rovnici přímky zvanou adsorpční izoterma:



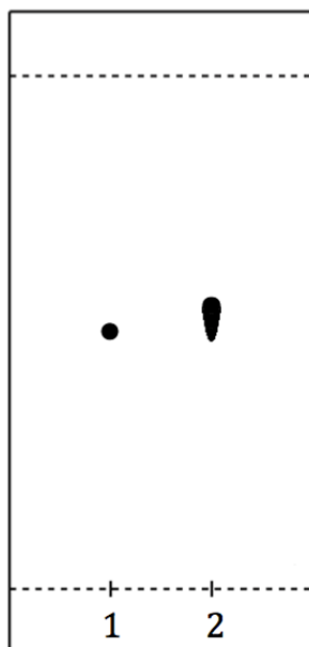
Obr. 15. Lineární (1) a Langmuirova (2) adsorpční izoterma.

Tato lineární izoterma (1) se ale reálně vyskytuje pouze výjimečně, a to u silně zředěných roztoků. Lineární izotermě odpovídá při sloupcové chromatografii symetrický zvonovitý pík (1), u plošné chromatografie pak jasně ohraničená skvrna kruhového tvaru (1). V praxi je velmi častá např. izoterma Langmuirova typu (2), jejíž tvar je dán omezeným počtem adsorpčních míst na povrchu



Obr. 16. Tvar chromatografických píků u sloupcové chromatografie odpovídajících lineární (1) a Langmuirově (2) adsorpční izotermě.

sorbentu a z toho vyplývající závislosti distribuční konstanty na koncentraci. Při sloupcové nebo plošné chromatografii se projevuje tzv. chvostujícím píkem (2), protože vyšší koncentrace jsou



Obr. 17. Tvar chromatografických skvrn u plošné chromatografie odpovídajících lineární (1) a Langmuirově (2) adsorpční izotermě.

adsorbentem hůře zachycované a posouvají se rychleji kupředu. Naopak nižší koncentrace se na sorbentu zachycují efektivněji vlivem dostatku vazebných míst, a proto se opožďují.

Langmuirova izoterma pro adsorpci z roztoku se obvykle vyjadřuje vztahem:

$$c_{stac} = c_{max} \frac{k_1 c_{mob}}{1 + k_1 c_{mob}}$$

kde k_1 je adsorpční koeficient. Langmuirova izoterma má nelineární (hyperbolickou) závislost mezi c_{stac} a c_{mob} jen při středně velkých hodnotách koncentrací. Pro velmi nízké koncentrace, při kterých je $c_{mob} \ll 1$, můžeme ve jmenovateli zlomku člen $k_1 c_{mob}$ vůči 1 zanedbat a vztah se nám zjednoduší na lineární závislost koncentrace látky ve stacionární fázi (c_{stac}) na koncentraci v mobilní fázi (c_{mob}) – tzv. lineární izoterma (viz výše):

$$c_{stac} = c_{max} k_1 c_{mob} = k_2 c_{mob}$$

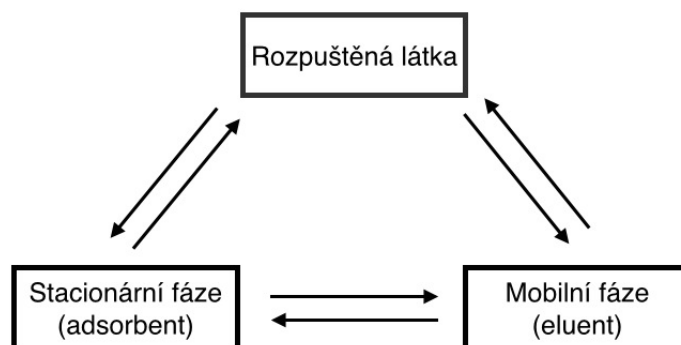
Naopak pro velmi vysoké koncentrace $c_{mob} \gg 1$, můžeme ve jmenovateli zlomku zanedbat člen 1 a vztah se nám zjednoduší na konstantní funkci (viz obr. 15):

$$c_{stac} = c_{max} \frac{k c_{mob}}{k c_{mob}} = c_{max}$$

což znamená, že koncentrace látky ve stacionární fázi již není závislá na její koncentraci v mobilní fázi, protože je dosaženo maximální adsorpční kapacity sorbentu (c_{max}) a všechna vazebná místa na sorbentu jsou obsazena.

Různé chemické látky se navzájem liší ve svých adsorpčních vlastnostech, v hodnotách rozdělovacích koeficientů, ve svých rozměrech, velikosti, druhu náboje apod., což způsobuje, že mají odlišnou adsorpční afinitu. Odlišné adsorpční afinity sloučenin lze využít při jejich chromatografickém dělení.

Tok mobilní fáze (její eluční síla) a rovnováha procesů adsorpce a desorpce daná kompeticí molekul rozpouštědla a rozpuštěných látek o adsorpční místa na povrchu stacionární fáze je odpovědná za



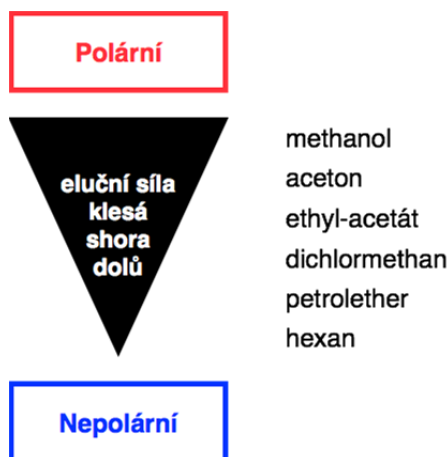
Obr. 18. Diagram rovnovážných procesů u adsorpční chromatografie

dělení látek při adsorpční chromatografii. Látky s vyšší adsorpční afinitou jsou k pevné fázi vázány silněji a déle a jejich průchod dynamickým systémem, kterým protéká mobilní fáze se tím zpomalí.

Funkci stacionární fáze může mít nejen pevná látka (např. SiO_2 , Al_2O_3), ale i kapalná fáze

zakotvená na pevném nosiči. Mobilní fázi bývá kapalina (kapalinová chromatografie) nebo plyn (plynová chromatografie).

Pokud je u adsorpční chromatografie polarita stacionární fáze větší než mobilní, označujeme ji jako normální fázi, v opačném případě jako reverzní. Normální fáze vzhledem ke své polaritě zadržuje nejlépe polární sloučeniny. Změnou polarity rozpouštědel pak můžeme ovlivňovat rovnováhu mezi



Obr. 19. Polarita rozpouštědel nejčastěji používaných u tenkovrstvé a klasické sloupcové chromatografie.

zadržováním nebo vymýváním látek z chromatografického systému a ovlivňovat jejich retenční parametry. Pro normální stacionární fázi platí, že čím polárnější rozpouštědla mobilní fáze budou, tím efektivněji se sama budou adsorbovat na povrchu stacionární fáze, kde budou konkurovat molekulám analytu a vytěsňovat (eluovat) je z povrchu adsorbentu. Stacionární fáze pak bude analyt méně pevně poutat a jeho retence tím bude nižší. Rozpouštědla na základě klesající polarity a tedy poklesu eluční síly u polárních sorbentů seřazujeme do tzv. eluotropní řady (obr. 19). Pro reverzní fázi platí tyto zákonitosti přibližně opačně.

Z hlediska uspořádání chromatografického zařízení dělíme adsorpční chromatografii na plošnou a sloupcovou (kolonovou), z hlediska účelu pak na analytickou, semipreparativní a preparativní.

Pro charakterizaci chování látky v průběhu chromatografického procesu stanovujeme tzv. retenční charakteristiky. U kolonových chromatografií je nejdůležitější veličinou tzv. **retenční objem** a z něj získaný **retenční čas**. Retenční objem je objem mobilní fáze, která vyteče z kolony, než opustí kolonu koncentrační maximum analytu (c_{max}). V okamžiku dosažení c_{max} (viz obr. 16) je $\frac{1}{2}$ látkového množství analytu venku z kolony a $\frac{1}{2}$ je v koloně distribuovaná mezi mobilní a stacionární fází, platí tedy:

$$V_R c_{mob} = V_{mob} c_{mob} + V_{stac} c_{stac}$$

Pokud do vztahu dosadíme distribuční konstantu, dostaneme rovnici vyjadřující závislost retenčního objemu na distribuční konstantě:

$$V_R = V_{mob} + K_D V_{stac}$$

Z rovnice jasně vidíme, že retenční objem závisí na objemu stacionární i mobilní fáze a že sloučeniny, které mají na daném sorbentu vysokou distribuční konstantu budou v koloně déle zadržované a jejich retenční objem (i čas) bude vyšší. Retenční čas z retenčního objemu získáme přes objemový průtok F_{mob} mobilní fáze kolonou:

$$t_R = \frac{V_R}{F_{mob}}$$

U plošných chromatografií jako retenční charakteristiku stanovujeme tzv. **retenční (retardační) faktor (R_f)** tj. poměr vzdálenosti středu skvrny sledované látky od startu (a) ku vzdálenosti čela mobilní fáze od startu (b), viz obr. 20.

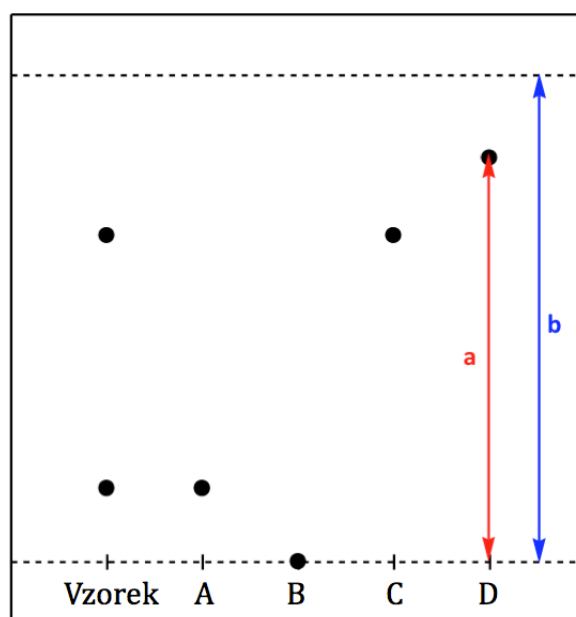
$$R_f = \frac{a}{b}$$

Hodnoty R_f se mohou pohybovat od 0 pro látky vyvíjecím činidlem za daných podmínek neunášené (zůstávají na startu) až po 1, pro látky zcela nezadržované stacionární fází a unášené s čelem.

Jelikož veličina R_f vyjadřuje určitou rovnováhu dělicího procesu, má také vztah k distribuční konstantě. Rovnice má značnou formální podobnost s účinností při extrakčních pochodech (uvádíme bez odvození):

$$R_f = \frac{1}{1 + K_D \frac{V_{stac}}{V_{mob}}}$$

Rovnice nám ukazuje, že retenční faktor závisí na objemech stacionární a mobilní fáze. Dále je ze



Obr. 20. Příklad analýzy vzorku u plošné chromatografie porovnáním hodnot R_f se standardy. Z vyvinuté destičky je zřejmé, že vzorek obsahoval látku A a C.

vztahu vidět, že při použití polárního sorbentu budou mít polární sloučeniny s vysokou distribuční konstantou malý retenční faktor, naopak nepolární látky budou mít retenční faktor vysoký, jelikož nejsou sorbentem zadržované. Pokud bude sorbent nepolární, budou intenzivněji zadržované nepolární látky, jejichž distribuční konstanta bude vysoká a naopak polární sloučeniny budou mít R_f vysoký, protože nebudou zadržované. Hodnoty R_f jsou při plošné chromatografii ovlivněné řadou faktorů, proto jsou obtížně reprodukovatelné a s tabelací R_f se obvykle nesetkáváme, avšak uvádíme je při charakterizaci látek.

2.6.1. Tenkovrstvá chromatografie (TLC)

Tenkovrstvá chromatografie (TLC, thin layer chromatography) využívá běžných principů plošného uspořádání adsorpční kapalinové chromatografie, lze jí stanovovat širokou škálu organických sloučenin při vysoké citlivosti a nízké ekonomické náročnosti. Metoda je časově nenáročná, takže je velmi rozšířená v praxi. Vzhledem ke své univerzálnosti je vhodná pro první orientaci ve složení neznámého vzorku či sledování průběhu reakce. Pokud je vrstva sorbentu dostatečně silná, lze TLC použít i na semipreparativní účely.

Stacionární fáze je u TLC uspořádaná do tenké vrstvy, mobilní fáze je nasávána kapilárními silami tenké vrstvy. Vlastní analytický chromatografický experiment se provádí na tenké vrstvě sorbentu u normální fáze se jedná o silikagel, oxid hlinitý, celulózu apod. o síle 0,1 až 0,5 mm, které jsou nanesené na vhodné podložce (kovová nebo plastová fólie či skleněná deska). Sorbent může obsahovat 5 až 10 % pojiva, např. sádry, škrobu apod. Desky se často prodávají s příměsí fluorescenčního indikátoru. Vzorek se mikropipetou nebo kapilárou nanáší společně se standardy ve velmi malém množství (několik μl 0,1 až 5% roztoku) na začátek vrstvy (asi 1,5 až 2 cm od spodního okraje). Místo označujeme jako **start vyvíjení**. Po vysušení skvrn nanesených vzorků se vrstva vloží do vyvíjecí komory s vhodnou směsí rozpouštědel (mobilní fázi) tak, aby byl start vyvíjení nad hladinou. Připravená vrstva se vyvíjí v uzavřené komoře, jejíž atmosféra je nasycena parami mobilní fáze. Kapilárními silami vztlínající rozpouštědlo eluuje jednotlivé složky vzorku různou rychlostí. Vyvíjení chromatogramu probíhá tak dlouho, dokud se čelo vztlínající směsi rozpouštědel nepřiblíží k okraji desky. Potom se vrstva vyjme, usuší a vhodným způsobem detekce se rozdělené složky lokalizují. K detekci se většinou používají vrstvy upravené fluorescenční látkou fluoreskující při ozáření UV zářením (254 nm). Stanovované látky velmi často tuto fluorescenci zhášejí, takže se pod UV lampou objevují na chromatogramu v podobě tmavých skvrn. Další, tzv. destruktivní způsoby detekce, jsou založeny na postřiku chromatogramu vhodným činidlem, které se stanovovanou látkou vytváří barevnou sloučeninu (jod, AgNO_3 , H_2SO_4 , kyselina fosfomolybdenová apod.). Při vyhodnocování se měří vzdálenosti středu skvrny od startu a vzdálenost, kterou urazila mobilní fáze od startu.

➤ **Cíl úlohy: Najít vhodnou vyvíjecí směs (rozpuštědlo) pro rozdělení standardů a určení složení neznámého zkoušeného vzorku.**



Na kvalitativní analýzu modelové směsi použijeme komerčně dostupné destičky pro tenkovrstvou chromatografii s chromatografickou vrstvou tvořenou silikagelem (SiO_2) s fluorescenčním indikátorem. Složení vzorku určíme na základě porovnání se 4 standardy.

PRACOVNÍ POSTUP:

Připravíme si roztok zkoumaného vzorku (směs dvou látek) tak, že jej rozpustíme (naředíme) v 1 ml acetonu. Stejným způsobem připravíme roztoky standardů. Na TLC destičce pomocí pravítka a tužky jemně naznačíme start ve vzdálenosti asi 1,5 cm od spodního okraje. Vzdálenost mezi jednotlivými nanesenými vzorky a od okrajů destičky by měla být asi 0,5 až 1 cm. Pomocí skleněné kapiláry naneseeme zkoumaný vzorek a jednotlivé standardy (celkem 4) na TLC destičku tak, aby skvrny neměly větší průměr než 2–3 mm. Každý standard nanášíme novou čistou kapilárou. Připravíme si chromatografickou komoru. V našich podmínkách nám poslouží kádinka přikrytá hodinovým sklíčkem nebo Petriho miskou, do které je po obvodu vložený pruh filtračního papíru sahající až po její vrch. Do chromatografické komory vlijeme vybranou vyvíjecí směs tak, aby výška hladiny byla asi 0,5 cm ode dna nádoby. Tenkou vrstvou s nanesenými skvrnami (vzorky) umístíme do chromatografické komory tak, aby start byl nad hladinou rozpuštědla. Když vztlínající rozpuštědlo dosáhne vzdálenost asi 1 cm od horního okraje, TLC destičku vyndáme z komory, označíme čelo rozpuštědla obyčejnou tužkou (rozhraní mezi mokrou a suchou částí destičky) a TLC destičku necháme na vzduchu vysušit. TLC destičku vložíme pod UV lampu (254 nm) a detegujeme viditelné skvrny. Skvrny označíme tužkou a vypočítáme hodnoty retenčního faktoru R_f . Je důležité, aby všechny 4 standardy byly rozseparovány. V případě, že nejsou, nebo jsou příliš blízko startu nebo cíle, postup zopakujeme s použitím jiné vyvíjecí směsi (jiného rozpuštědla nebo jiného poměru rozpuštědel). Z chromatogramu vizuálně zjistíme složení vzorku a na základě porovnání R_f hodnot se standardy potvrdíme identitu obou složek zkoumaného vzorku.

Retenčního faktoru R_f vypočítáme podle vzorce:

$$R_f = \frac{a}{b}$$

kde a je vzdálenost středu skvrny od startu v cm, nebo mm

b je vzdálenost čela rozpuštědla od startu ve stejných jednotkách.

2.6.2. Sloupcová chromatografie (CC)

Sloupcová (kolonová) chromatografie se od TLC liší uspořádáním stacionární fáze do sloupce (kolony), který může podle své velikosti separovat různá množství materiálů a sloužit k analytickým, semipreparativním až preparativním účelům. Klasická promývací chromatografie využívá toku mobilní fáze kolonou vlivem gravitace, což je pomalý proces, při kterém musíme používat hrubší zrnitost sorbentu a dělení je méně efektivní. U modernějších verzí sloupcové chromatografie se průtok rozpouštědla kolonou urychluje přetlakem mobilní fáze buď pomocí čerpadel nebo stlačeným inertním plynem. Díky tomu se dá použít jemnější zrnitost sorbentu a výrazně se tím zrychluje a zefektivňuje proces dělení. Kratší dělicí proces také potlačuje difúzní pochody a jednotlivé separační zóny jsou díky tomu koncentrovanější a lépe oddělené.

Klasickou promývací sloupcovou adsorpční chromatografii provádíme ve vertikálně upevněné skleněné nebo teflonové trubici potřebných rozměrů, která je dole zúžena a zakončena teflonovým kohoutem. Při přípravě chromatografické kolony postupujeme tak, že kolonu zhruba do poloviny naplníme mobilní fází, na dno kolony pomocí dlouhé špachtle upěchujeme smotek skleněné nebo buničité vaty a zasypeme jej malou, asi 1 cm silnou vrstvou mořského písku, jehož povrch urovnáme jemným poklepáním z vnější strany skleněné kolony. Některé kolony mají vespod destičku ze slinutého skla (fritu), která plní stejnou funkci, tedy zabraňuje vymývání adsorbentu do eluátu, pak není použití vaty a písku nezbytné. Před tím, než začneme kolonu plnit sorbentem, na chvíli otevřeme teflonový kohout kolony a necháme jím protéct menší množství mobilní fáze, abychom vatu nebo fritu zbavili vzduchových bublinek. Složení mobilní fáze u většiny úloh uvádíme, obecně ale pro sloupcovou chromatografii používáme takovou mobilní fází, ve které je při provedení TLC rozdíl retenčních faktorů jednotlivých složek směsi alespoň 0,3.

Poté kolonu plníme adsorbentem. U většiny úloh množství adsorbentu uvádíme, ale obecně je to asi 50–150násobek hmotnosti dělené látky. Adsorbent je možné buď volně nasypat, nebo nalít jako řídkou suspenzi v mobilní fázi. Aplikace sorbentu v suspenzi je obvykle jednodušší a poskytuje sloupec s vyšší homogenitou sorbentu. Suspenzi si připravíme tak, že sorbent v kádince v digestoři skleněnou tyčinkou rozmícháme v mobilní fázi o dvojnásobku jeho objemu – hustota silikagelu je asi 0,5 g/ml (pozor, uvolňuje se solvatační teplo!!!). Kádinku se sorbentem můžeme ještě chvíli vložit do ultrazvukové lázně pro odstranění posledních bublinek vzduchu. Následně suspenzi sorbentu opatrně a kontinuálně přes širokou nálevku vlijeme do kolony. Jakmile se sorbent částečně usadí, uvidíme v koloně rozhraní utvořené mezi sorbentem a mobilní fází. Od tohoto okamžiku až do skončení celého dělicího procesu nikdy nesmí hladina mobilní fáze sestoupit pod horní vrstvu sorbentu a sorbent vyschnout.

Kádinku s ulpělými zbytky sorbentu umístíme pod kohout kolony a vypustíme do ní z kolony část mobilní fáze. Suspenzi v kádince promícháme vířivým pohybem a přidáme do kolony. Postup můžeme vícekrát opakovat, až z kádinky vypláchneme veškerý sorbent. Zbytky sorbentu ulpělé na vnitřní stěně kolony opatrně omyjeme mobilní fází např. za pomoci Pasteurovy pipety.

Pokud pozorujeme, že je při vypouštění z kolony eluát kontaminovaný sorbentem, který prochází přes skleněnou vatu a vrstvu písku nebo přes fritu, musíme kolonu vysypat a naplnit ji znovu a lépe.

Abychom urychlili usazování sorbentu, opatrně otevřeme kohout kolony a vypustíme přebytek mobilní fáze do kádinky, vrstva sorbentu se sníží přibližně na $\frac{1}{2}$ původní výšky (pozor, horní okraj sorbentu nesmí vyschnout, necháme nad ním alespoň 3 cm silnou vrstvu rozpouštědla!!!). Pro urychlení sedimentace sorbentu je také možné použít přetlak vzduchu z gumového balónku. Vrchol sloupce sorbentu následně opatrně zasypeme malou, asi 1 cm silnou vrstvou mořského písku (zabraňuje porušení povrchu sorbentu mobilní fází). Zbytky písku z vnitřní stěny kolony opatrně omyjeme mobilní fází za pomoci Pasteurovy pipety a hladinu mobilní fáze necháme po otevření kohoutu klesnout 1 mm nad horní úroveň vrstvy písku.

V této fázi již můžeme aplikovat náš vzorek nejčastěji ve formě roztoku v minimálním množství rozpouštědla, které je co nejméně polární (obvykle je to roztok analytu v minimu mobilní fáze). Roztok analytu do kolony dávkujeme Pasteurovou pipetou se savkou opatrně a po stěnách kolony. Následně kohout kolony znovu opatrně otevřeme, aby se vzorek vsáknul do sloupce. Po vsáknutí vzorku ještě opláchneme vialku se zbytky vzorku velmi malým množstvím mobilní fáze a roztok Pasteurovou pipetou opět opatrně přidáme do kolony a otevřením teflonového kohoutu jej necháme vsáknout do sorbentu.

Nyní již můžeme začít plnit kolonu mobilní fází. Aby ale na začátku separace nedošlo k přílišnému naředění vzorku a rozmytí separační zón, je vhodné nejprve Pasteurovou pipetou kolonu naplnit 2× po sobě asi 1 cm mobilní fáze, kterou vždy po otevření kohoutu necháme vsáknout do sloupce a teprve poté do kolony začít opatrně přidávat zbytek mobilní fáze. Mobilní fází přidáváme vždy asi do 1–2 cm Pasteurovou pipetou a poté již opatrným naléváním z Erlenmeyerovy baňky za pomoci skleněné nálevky po stěně chromatografické kolony. Vždy musíme dbát na to, abychom rychlým a neopatrným přiléváním mobilní fáze nepoškodili vrstvu sorbentu. Vyšší sloupec mobilní fáze zrychluje dělicí proces svým hydrostatickým tlakem.

Na závěr přípravných operací si nachystáme očíslované zkumavky nebo baňky vhodného objemu určené pro sběr eluátu a můžeme otevřít kohout kolony a začít sbírat frakce. Většinou objem sbíraných frakcí u praktických úloh uvádíme, obecně ale platí, že sbíráme frakce zhruba o $\frac{1}{4}$ objemu vůči použitému objemu sorbentu. V průběhu celého separačního procesu hlídáme a doplňujeme hladinu mobilní fáze v koloně.

Během nebo po skončení separace stanovujeme čistotu jednotlivých frakcí pomocí TLC. První a poslední frakce, které obvykle obsahují jen čistou mobilní fázi, vyléváme do odpadu organických rozpouštědel. To, zda-li frakce obsahuje některou látku dělené směsi nebo jen čistou mobilní fázi, zjistíme tak, že z příslušné frakce pomocí skleněné kapiláry odebereme vzorek, který kápneme na TLC destičku a necháme ho zaschnout. Pod UV lampou poté zkontrolujeme, zda-li skvrna vzorku zháší fluorescenci. Pokud ne, frakce pravděpodobně obsahuje jen čistou mobilní fázi a lze ji vylít. V případě, že jde o první frakci, tak ze všech následujících frakcí odebereme vzorky stejným způsobem až narazíme na frakci, která obsahuje dělenou látku. V případě, že jde o poslední frakci, tak ze všech předcházejících frakcí odebereme vzorky stejným způsobem až narazíme na frakci, která obsahuje dělenou látku. Tímto postupem jsme vybrali ze všech nasbíraných frakcí jen ty, které obsahují některou za složek dělené směsi. Tyto frakce poté aplikujeme ve vzestupném pořadí na start nejlépe jedné TLC destičky a chromatogram necháme vyvinout v chromatografické komoře ve vhodné mobilní fázi. Provedeme analýzu jednotlivých frakcí podle jejich R_f hodnot a frakce se stejným složením spojíme dohromady do baněk s kulatým dnem a následně je na vakuové odparce odpaříme do sucha.

Po skončení separace odlijeme přebytečnou mobilní fázi z kolony do odpadních rozpouštědel a kolonu obrátíme o 180° , umístíme pod ni kádinku a kolonu s otevřeným kohoutem ponecháme v digestoři samovolně vysypat.

➤ **Cíl úlohy: Separovat sloupcovou chromatografií na Al_2O_3 směs organických barviv.**



Připravíme si skleněnou kolonu s teflonovým kohoutem, kterou naplníme suspenzí 28 g oxidu hlinitého (60–80 mesh, aktivita II nebo III podle Brockmanna) v 96% ethanolu. Na vrchol kolony nanese roztok 5 mg fluoresceinu a 5 mg methylenové modře ve 3–4 ml ethanolu. Po vsáknutí vzorku kolonu eluujeme 96% ethanolem, dokud není eluát po vymytí pruhu methylenové modře opět bezbarvý, poté vyměníme jímací baňku a kolonu eluujeme vodou dokud nezískáme frakci fluoresceinu. Pozor, abychom sloupec sorbentu v koloně při změně mobilní fáze nenechali vyschnout!!!

➤ **Cíl úlohy: Separovat směs nitrofenolů sloupcovou chromatografií na SiO_2 a určit identitu jednotlivých frakcí.**



Tato úloha může volně navazovat na úlohu 3.4.4. z preparativní části skript.

PRACOVNÍ POSTUP:

Surovou směs produktů nejdříve rozpustíme v 50 ml dichlormethanu, přelijeme do dělicí nálevky a vytřepeme 2 × 20 ml destilované vody. Organickou fází separujeme do zábrusové Erlenmeyerovy baňky, do baňky přidáme bezvodý síran sodný, po 5 min sušidlo odfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Z destilačního zbytku odebereme asi 250 mg, které použijeme pro chromatografické dělení. Kolonu naplníme suspenzí 7,5 g silikagelu ve směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 60 : 40. Na kolonu aplikujeme roztok 250 mg směsi 2-nitrofenolu a 4-nitrofenolu (asi 1 : 1) v 1 ml dichlormethanu a necháme vsáknout. Kolonu nejprve eluujeme asi 25 ml směsi dichlormethanu a hexanu v poměru 60 : 40. Frakci o objemu zhruba 20 ml sesbíráme do zvážené Erlenmeyerovy baňky zanalyzujeme na TLC a poté odpaříme do sucha a zvážíme. Druhou frakci získáme elucí kolony 30 ml směsi dichlormethanu a ethyl-acetátu v poměru 50:50. Pozor, abychom sloupec sorbentu v koloně při změně mobilní fáze nenechali vyschnout!!! Frakci o objemu 20 ml opět sesbíráme do zvážené baňky, zanalyzujeme na TLC a odpaříme do sucha. U obou produktů určíme na základě srovnání teplot tání s literárními údaji jejich identitu.

TLC provedeme s malým odebraným množstvím surového vzorku rozpuštěného v dichlormethanu a se dvěma frakcemi.

Stacionární fáze je SiO₂ s fluorescenčním indikátorem, eluent je dichlormethan.

Tabulkové teploty tání analyzovaných sloučenin:

2-nitrofenol	43–47 °C
4-nitrofenol	113–114 °C

➤ **Cíl úlohy: Separovat směs ferrocenu a acetylferrocenu sloupcovou chromatografií na SiO₂ a určit identitu jednotlivých frakcí.**



Tato úloha může volně navazovat na úlohu 3.4.1. z preparativní části skript.

PRACOVNÍ POSTUP:

Kolonu naplníme suspenzí 20 g SiO₂ v hexanu nebo petroletheru, na vrchol sloupce aplikujeme přímo v surovém suchém stavu 100 mg směsi ferrocenu a acetylferrocenu (asi 1 : 1) a vzorek zasypeme pískem. Kolonu eluujeme 50–100 ml hexanu nebo petroletheru. Sbíráme žlutou frakci. Poté kolonu eluujeme čistým ethyl-acetátem – zvláště jímáme intermediární frakci a odděleně pak frakci odpovídající oranžovému pruhu. Žlutou, intermediární a oranžovou frakci zanalyzujeme na TLC. Pokud by byla intermediární frakce shodná s oranžovou frakcí, tak je spojíme, pokud ne, tak odpaříme do sucha jen žlutou a oranžovou frakci. U obou produktů získaných z odpařené žluté a

oranžové frakce určíme na základě srovnání teplot tání s literárními údaji jejich identity.

TLC provedeme s malým odebraným množstvím surového vzorku rozpuštěného ve směsi toluenu a ethanolu v poměru 30 : 1 a se dvěma frakcemi. Stacionární fází je SiO₂ s fluorescenčním indikátorem, eluentem je směs toluenu a ethanolu v poměru 30 : 1.

Tabulkové teploty tání analyzovaných sloučenin:

Ferrocen	172,5 °C
Acetylferrocen	81–83 °C

Další příklady na sloupcovou chromatografii uvádíme u jednotlivých úloh v preparativní části skript.

Pro označování organických rozpouštědel jako složek mobilních fází sloupcové nebo tenkovrstvé chromatografie u praktických úloh v preparativní části skript zavedeme následující zkratky:

DCM	dichlormethan
EtOAc	ethyl-acetát
EtOH	96% ethanol
Hx	hexan
MeOH	methanol
PetE	petrolether

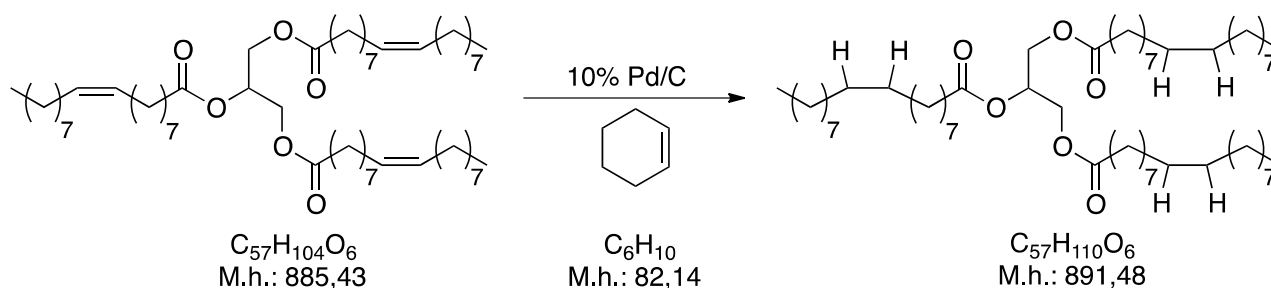
3. Preparativní úlohy

3.1. Příprava a reakce alkanů, alkenů a alkynů



3.1.1. Ztužování olivového oleje

Katalytická hydrogenace je klasická metoda přípravy alkanů z alkenů a alkynů. Hydrogenace probíhá s *cis*-stereochemií na povrchu palladia dispergovaného na nosiči (aktivním uhlí). Při experimentu, ve kterém si ukážeme proces ztužování tuků se využívá tzv. transfer vodíku, což je proces, ve kterém se vodík generuje *in situ* ze snadno oxidovatelné sloučeniny. Hlavní složkou olivového oleje je kapalný triglycerid olejové kyseliny, tzv. glycerol-trioleát neboli triolein, ten se v průběhu redukce hydrogenuje na pevný triglycerid stearové kyseliny, glycerol-tristearát neboli tristearin či stearin používaný ve stearinových mastích.



PRACOVNÍ POSTUP:

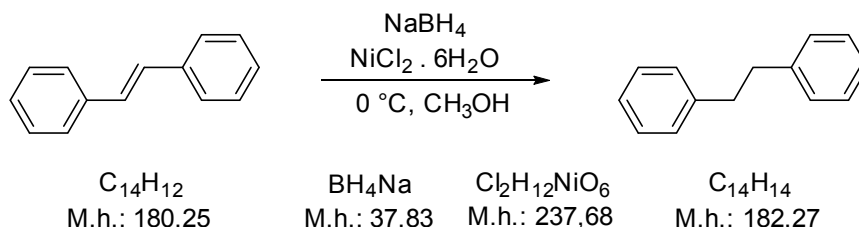
Do 5ml baňky odměříme 400 mg olivového oleje, 9,27 mmol cyklohexenu, 50 mg 10% Pd/C a přidáme varný kamínek. Směs pod zpětným chladičem refluxujeme 15 min a dbáme na to, abychom neoddestilovali veškerý cyklohexen. V mezičase si připravíme filtrační zařízení složené z Pasteurovy pipety, na jejímž konci je smotek vaty, na který nasypeme zhruba 2,5cm vrstvu křemeliny. Pipetu uchytíme do stojanu a jako jímadlo použijeme malou zváženou baňku s kulatým dnem. Druhou Pasteurovou pipetou se savkou nabere reakční směs a přefiltrujeme ji skrze filtrační zařízení (můžeme použít i přetlak vytvořený savkou). Obsah reakční baňky promyjeme 0,5 ml hexanu a znovu zfiltrujeme a filtrační sloupec promyjeme ještě jednou malým množstvím hexanu a necháme zlikvidovat jako hořlavý odpad. Jímací baňku opatříme nástavcem na vodní vývěvu a obsah intenzivně zahříváme na olejové lázni, dokud neoddestilujeme všechnu těkavou část. Následně baňku vychladíme v ledové lázni a produkt zvážíme.

Test nenasycených sloučenin: Produkt reakce rozpustíme v 0,5 ml hexanu ve zkumavce a do druhé zkumavky dáme malý vzorek olivového oleje. Do obou zkumavek přidáme kapku roztoku tvořeného 1 % (m/m) KMnO_4 rozpuštěným v 10% roztoku H_2SO_4 a protřepeme. Výsledné zbarvení roztoků porovnáme a vyhodnotíme.

3.1.2. Příprava 1,2-difenylethanu (bibenzylu)



Redukční schopnost NaBH_4 lze zvýšit za pomoci vhodných aditiv. V tomto experimentu se využívá reakce NiCl_2 s NaBH_4 , která vede ke tvorbě jemně dispergovaného černého amorfního hydrogenačního katalyzátoru – Ni_2B nasyceného vodíkem. Jeho použití je podobné jako u Raneyova niklu, výhodou Ni_2B oproti Raneyově niklu je, že není pyroforický a paramagnetický.



PRACOVNÍ POSTUP:

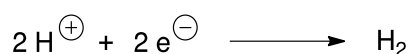
V 50ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 2 mmol stilbenu společně se 3 mmol hexahdrátu chloridu nikelnatého ve 20 ml methanolu. Baňku ponoříme do ledové lázně a její obsah ochladíme na 0 °C. Za stálého míchání při této teplotě přidáváme po malých částech 20 mmol NaBH_4 . Po skončení přidávání směs necháme míchat ještě 15 min a následně ji zfiltrujeme přes vrstvu křemeliny. Zbytky hydrogenačního katalyzátoru na filtru promyjeme čistým methanolem, který přidáme k filtrátu. Ni_2B poté vyškrabeme do kádinky s vodou a předáme laborantovi na likvidaci. Filtrát okyselíme 5% vodným roztokem HCl a vyextrahujeme diethyletherem. Etherický extrakt promyjeme nasyceným roztokem NaHCO_3 a nasyceným roztokem NaCl . Organickou fázi vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme na vakuové odparce. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.3. Příprava ethanu Kolbeho elektrochemickou syntézou



Kolbeho reakce je elektrochemická dekarboxylativní dimerizace karboxylátových iontů probíhající za vzniku alkanů. Reakční mechanismus zahrnuje dvoustupňový proces. V prvním stupni primárně vzniklý karboxylový radikál dekarboxyluje za vzniku alkylového radikálu. Ve druhém stupni se dva alkylové radikály rekombinují za vzniku alkanu.

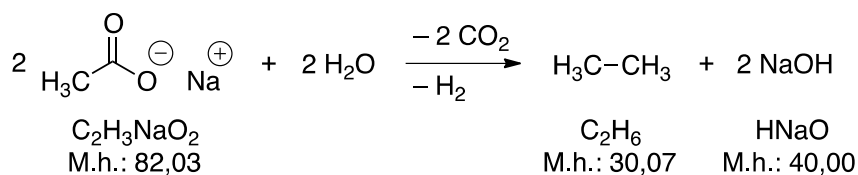
Katodový děj při elektrolýze můžeme vyjádřit jako:



Anodový děj pak jako:



Sumárně elektrolytická reakce probíhá podle rovnice:



PRACOVNÍ POSTUP:

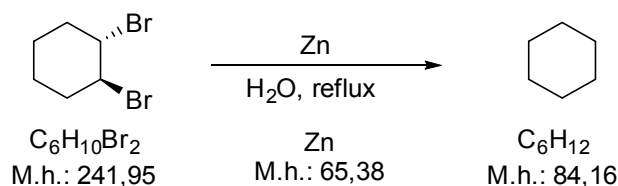
Pozor na úraz elektrickým proudem!!! Sestavíme elektrolyzátor tvaru písmene U (viz fotografická příloha) opatřený dvěma měděnými elektrodami a trubicemi pro odvod katodových a anodových plynů, které zasahují do hydrostatické vany naplněné vodou. Do elektrolyzátoru nalijeme nasycený roztok octanu sodného, pár kapek roztoku fenolftaleinu a elektrody připojíme ke zdroji 6–12 V stejnosměrného proudu. Do obvodu zapojíme sériově ampérmetr a měříme proud procházející během elektrolyzy obvodem. Sledujeme červenofialové zbarvení fenolftaleinu u katody způsobené přítomností hydroxidových iontů, které zůstávají v roztoku. Modrý povlak na anodě je způsoben tvorbou octanu měďnatého.

Po určité době, až se nahradí vzduch v trubicích atmosférou anodových a katodových plynů, začneme jednotlivé plyny v hydrostatické vaně zvlášť jímat do obrácených zkumavek, které po naplnění ještě ve vodě zazátkujeme. Plyny za pomoci laboranta nebo vedoucího cvičení opatrně spálíme v digestoři. Podle elektrodových dějů za pomoci Faradayových zákonů spočítáme teoretické objemy vodíku, ethanu a oxidu uhličitého vytvořené během 20 min elektrolytické reakce.

3.1.4. Příprava cyklohexanu



Alkylhalogenidy se dají redukovat (dehalogenovat) na alkany pomocí kovů, které při redukcí slouží jako zdroje elektronů.



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 250ml baňky s varnými kamínky předložíme 100 mmol *trans*-1,2-dibromcyklohexanu, ke kterému přidáme 500 mmol práškového zinku a 120 ml vody. Směs důkladně promícháme, nasadíme zpětný chladič a 40 min refluxujeme. Poté nasadíme límcovou kolonku s jímadlem chlazeným ledem a sbíráme nízkovroucí frakci s bodem varu do 100 °C. Destilát přemístíme do dělicí nálevky, kam přidáme 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného a oddělíme organickou

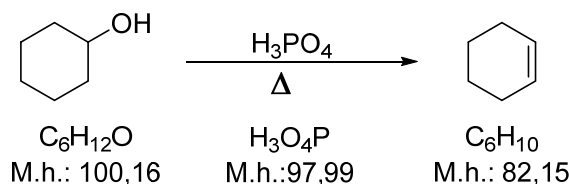
fázi, kterou vysušíme bezvodým MgSO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát zvážíme a charakterizujeme.

Test nenasyčených sloučenin: Z filtrátu odebereme 0,5 ml cyklohexenu do dvou zkumavek (zkumavka 1A a 1B) a do druhých dvou zkumavek dáme $2 \times 0,5$ ml cyklohexanu (zkumavka 2A a 2B). Ke zkumavkám 1A a 2A přidáme 3–4 kapky 3% roztoku bromu v dichlormethanu (pozor, brom leptá kůži – pracujeme v rukavicích!!!), zaznamenáme barevnou změnu a průběh reakce do protokolu vysvětlíme. Do zkumavek 2A a 2B přidáme 2–3 kapky 1% roztoku KMnO_4 v 10% roztoku H_2SO_4 , opět zaznamenáme barevný průběh a reakci vysvětlíme.



3.1.5. Příprava cyklohexenu

Alkoholy v prostředí silných kyselin podléhají eliminaci vody (dehydrataci) za vzniku alkenů.



PRACOVNÍ POSTUP:

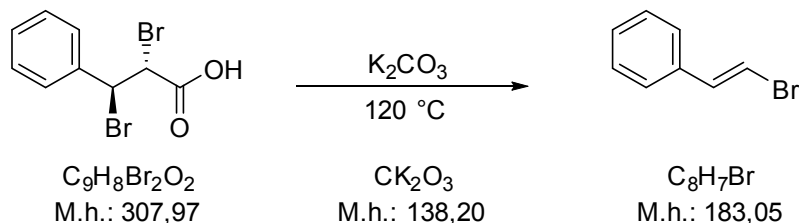
Do 100ml baňky předložíme 19,97 mmol cyklohexanolu, 73,29 mmol koncentrované H_3PO_4 a magnetické míchadlo. Sestavíme si límcovou aparaturu pro destilaci za atmosférického tlaku a jímadlo destilátu obsahující 25 ml vody chladíme ledem. Aparaturu umístíme do olejové lázně a vařič nastavíme na $250\text{ }^\circ\text{C}$, míchání na stupeň 3. Lázeň i varnou baňku obalíme hliníkovou fólií a jímáme níže vroucí destilát zhruba do $85\text{ }^\circ\text{C}$. Nejprve destiluje azeotropická směs cyklohexenu a vody, poté čistý cyklohexen. Destilát oddělíme od vody v jímadle, promyjeme 25 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a 25 ml nasyceného vodného roztoku NaCl . Zbytky vody a cyklohexanolu odstraníme použitím bezvodého CaCl_2 jako sušidla. Sušidlo zfiltrujeme a filtrát zvážíme, pro přečištění jej můžeme znovu predestilovat.

Test nenasyčených sloučenin: Z filtrátu odebereme 0,5 ml cyklohexenu do dvou zkumavek (zkumavka 1A a 1B) a do druhých dvou zkumavek dáme $2 \times 0,5$ ml cyklohexanolu (zkumavka 2A a 2B). Ke zkumavkám 1A a 2A přidáme 3–4 kapky 3% roztoku bromu v dichlormethanu (pozor, brom leptá kůži – pracujeme v rukavicích!!!), zaznamenáme barevnou změnu a průběh reakce do protokolu vysvětlíme. Do zkumavek 2A a 2B přidáme 2–3 kapky 1% roztoku KMnO_4 v 10% roztoku H_2SO_4 , opět zaznamenáme barevný průběh a reakci vysvětlíme.

3.1.6. Příprava β -bromstyrenu



Kyselina *erythro*-2,3-dibrom-3-fenylpropanová podléhá v alkalickém prostředí eliminaci HBr a CO₂ za vzniku směsi diastereoizomerů β -bromstyrenu. *Trans*- β -bromstyren se pro své hyacintové aroma používá jako přísada do mýdel.



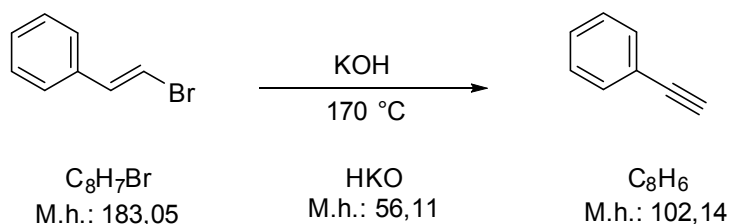
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml Erlenmeyerově baňce rozpustíme 5 mmol *erythro*-2,3-dibrom-3-fenylpropanové kyseliny a 10,5 mmol vyžíhaného K₂CO₃ ve 25 ml vody. V lázni vytemperované na 120 °C směs zahřejeme, dokud nedojde ke kompletnímu rozpuštění obsahu (asi 5–10 min) a poté ponecháme při této teplotě ještě 10 min. Pozorujeme tvorbu žlutého olejovitého produktu, který po ochlazení směsi na laboratorní teplotu extrahujeme 4 × 15 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme Na₂SO₄, sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Získaný β -bromstyren zvážíme a charakterizujeme.

3.1.7. Příprava fenylacetylenu



β -Bromstyren v silně alkalickém prostředí eliminuje HBr za vzniku fenylacetylenu.



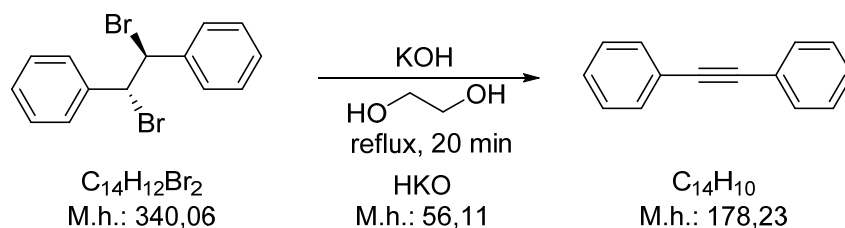
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml baňky předložíme 55,25 mmol KOH a 1,5 ml vody a na baňku nasadíme Hickmannovu–Hinklovu límcovou kolonku. Při preparaci z většího výchozího množství β -bromstyrenu sestavíme aparaturu pro sestupnou destilaci a Claisenův nástavec opatříme přikapávací nálevkou namísto teploměru. Destilační baňku vložíme do olejové lázně, kterou ohříváme na 170 °C. Přes horní část límcové kolonky pomalu na vodný hydroxid přikapáváme β -bromstyren. Po chvíli začneme pozorovat tvorbu destilátu, což je signál ke zintenzivnění ohřevu olejové lázně (asi na 190 °C). Sbíraný destilát vysušíme peletami KOH a popř. znovu předestilujeme, jímáme frakci vroucí při 140–145 °C. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.8. Příprava difenylacetyleny (tolanu)



Erythro-1,2-dibromo-1,2-difenylethan podléhá v silně alkalickém prostředí dvojnásobné dehydrobromaci za vzniku difenylacetyleny.



PRACOVNÍ POSTUP:

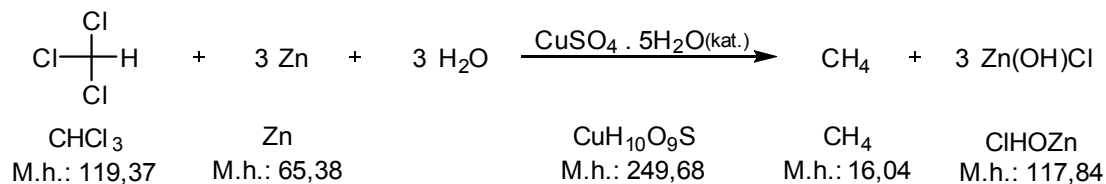
Do 100ml baňky dáme 26,73 mmol KOH s 20 ml ethylenglykolu a mírným zahřátím a mícháním vytvoříme homogenní roztok, do kterého přidáme 10 mmol *erythro*-1,2-dibromo-1,2-difenylethanu a varné kamínky. Pomocí topného hnízda směs zahřejeme k varu a refluxujeme ji 20 min (teplota varu glykolu je 196–198 °C). Horký roztok slijeme do 250ml Erlenmeyerovy baňky a pomalu za míchání přidáme 120 ml ledové vody a suspenzi necháme stát při laboratorní teplotě 15 min. Pozorujeme tvorbu žlutých krystalů difenylacetyleny, které vakuově zfiltrujeme, promyjeme ledovou vodou a rekrystalizujeme tak, že produkt rozpustíme v 10–15 ml ethanolu zahřátého asi na 40 °C, do kterého za krouživého míchání postupně přidáme necelý 1 ml vody. Po ochlazení na laboratorní teplotu krystaly odsajeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.1.9. Příprava methanu, ethenu a ethynu a zkoumání jejich vlastností

Část 1. Příprava methanu



Methan je nejjednodušším alkanem, v laboratoři může být snadno připraven redukcí halogenovaného uhlovodíku zinkem.



PRACOVNÍ POSTUP:

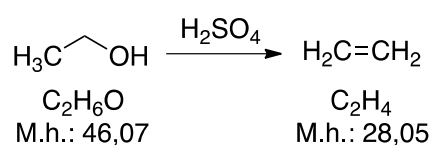
Pracujeme v digestoři!!! Do 50ml baňky předložíme 10 g práškového zinku, 10 ml ethanolu a 10 ml vody. Na baňku nasadíme uzávěr se septem a odváděcí trubičkou, kterou umístíme tak, aby ústila do hydrostatické vany naplněné vodou. Přes septum do zkumavky přilijeme 5 ml chloroformu

a 1 ml 10% vodného roztoku CuSO₄ (katalyzátor). Chvilí trvá, než reakce naběhne, pokud by byla příliš bouřlivá, můžeme baňku ochladit v lázni se studenou vodou. Až se nahradí vzduch v baňce atmosférou methanu, začneme methan uvolňovaný v hydrostatické vaně sbírat postupně do 3 zkumavek, které po naplnění uzavřeme gumovými zátkami nebo septy.



Část 2. Příprava ethenu

Ethen (ethylen) je nejjednodušším alkenem, který lze v laboratoři jednoduše připravit dehydratací ethanolu v nadbytku silné minerální kyseliny. Při reakci nejprve vzniká ethyl-sulfát, který se při 160–170 °C rozkládá na kyselinu sírovou a ethen.



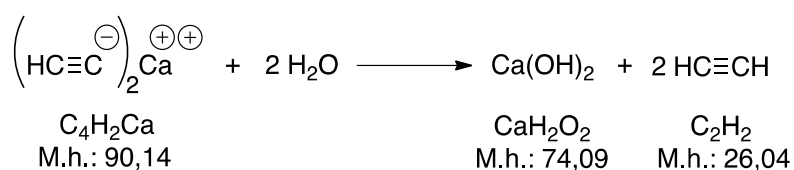
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do 50ml baňky předložíme 4 ml ethanolu a 10 ml koncentrované H₂SO₄. Na baňku nasadíme uzávěr se septem a odváděcí trubičkou, kterou umístíme tak, aby ústila do hydrostatické vany naplněné vodou a směs v baňce opatrně a pomalu zahříváme kahanem. Až se nahradí vzduch v baňce atmosférou ethylenu, začneme ethylen uvolňovaný v hydrostatické vaně sbírat postupně do 3 zkumavek, které po naplnění uzavřeme gumovými zátkami nebo septy.



Část 3. Příprava ethynu

Ethyn (acetylen) je nejjednodušším alkynem, laboratorně se nejčastěji připravuje pomocí acidobazické reakce – rozkladu acetylidu (karbidu) vápenatého.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do suché 50ml baňky vložíme několik malých kousků acetylidu vápenatého a na baňku nasadíme uzávěr se septem a odváděcí trubičkou, kterou umístíme tak, aby ústila do hydrostatické vany naplněné vodou. Přes septum začneme opatrně a pomalu podle bouřlivosti reakce přikapávat nasycený vodný roztok NaCl. Až se nahradí vzduch v baňce atmosférou ethynu, začneme ethyn uvolňovaný v hydrostatické vaně sbírat postupně do 3 zkumavek, které po naplnění uzavřeme gumovými zátkami nebo septy.

Část 4. Charakterizace jednotlivých plynů.

PRACOVNÍ POSTUP:

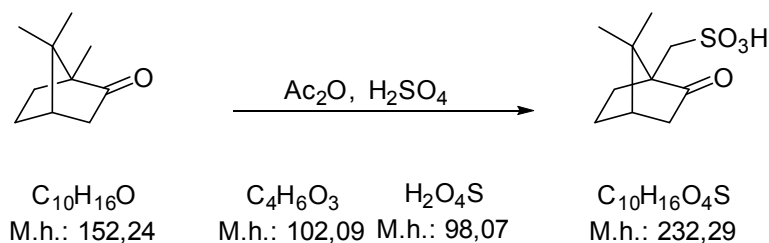


Pracujeme v rukavicích digestoři!!! Zkumavky s nasbíranými plyny rozdělíme do 3 skupin po třech různých plynech. K první a druhé sadě tří zkumavek přes septum nebo přes zátku injekční stříkačkou s jehlou přidáme 1 ml 4% roztoku bromu v dichlormethanu. Jednu sadu zkumavek umístíme do zásuvky stolu do tmy, druhou sadu tří zkumavek naopak umístíme na přímé sluneční světlo na okenní parapet a po 5 min zapíšeme výsledek pozorování. Ke třetí sadě tří zkumavek přidáme alkalický roztok KMnO_4 , připravený rozpuštěním 0,1 g bezvodého Na_2CO_3 v 1 ml 1% vodného roztoku KMnO_4 (tzv. Bayerovo činidlo), výsledky si zapíšeme. **Výsledky všech pozorování seřadíme přehledně do tabulky a vysvětlíme chemickými rovnicemi.**

3.1.10. Příprava Reyhlerovy kyseliny (10-kafrsulfonové kyseliny)



Kafr v kyselině sírové podléhá protonizaci následované kaskádou reakcí označovaných jako Meerweinovy–Wagnerovy přesmyky vedoucí ke vzniku exocyklického alkenu. Kyselina sírová s acetanhydridem slouží ke generování oxidu sírového, který je v této reakci vlastním sulfonačním činidlem a aduje se jako elektrofil na exocyklický alken. Vzniklý karbokation pak další kaskádou Meerweinových–Wagnerových přesmyků ukončenou deprotonací poskytuje 10-kafrsulfonovou kyselinu.



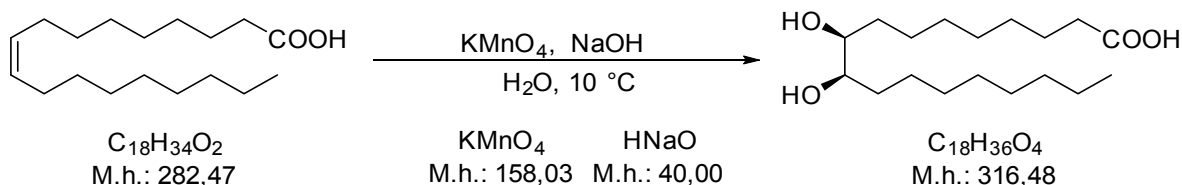
PRACOVNÍ POSTUP:

V 10ml baňce s míchadlem ochladíme 12,87 mmol koncentrované H_2SO_4 v ledové lázni a pomalu a opatrně injekční stříkačkou přikapáváme 23,27 mmol acetanhydridu, přičemž dbáme na to, abychom teplotu reakce udrželi do 18 °C. Po skončení přilévání přisypeme 11,82 mmol jemně rozetřeného kafru, baňku zazátkujeme a reakční směs necháme míchat, dokud se nevytvoří homogenní roztok. Poté baňku necháme stát do následujícího cvičení, kdy její obsah vakuově zfiltrujeme, krystalky promyjeme etherem, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.1.11. Příprava *threo*-9,10-dihydroxystearové kyseliny



Dihydroxylace alkenů probíhá s *cis*-stereochemií a provádí se za pomoci OsO₄ nebo KMnO₄ (tzv. Wagnerova reakce). Množství reaktantů i čas experimentu je nutné striktně dodržet, protože dlouhodobým působením manganistanu se štěpí dvojná vazba v molekule.



PRACOVNÍ POSTUP:

V 500ml kádince s magnetickým míchadlem vytvoříme roztok 7,85 mmol NaOH ve 32 ml vody a do roztoku přidáme 1 mmol olejové kyseliny (techn. 90%). Suspenzi zahřejeme k varu, abychom získali čirý roztok a po ochlazení na laboratorní teplotu přilijeme 250 ml ledové vody. V průběhu 1 min při 10 °C přidáme 25 ml 1% vodného roztoku KMnO₄ a při této teplotě necháme směs 5 min míchat. Poté začneme ke směsi po částech přidávat dostatečné množství pevného hydrogensířičitanu sodného, abychom zredukovali přebytek manganistanu. K roztoku pomalu přilijeme 9,5 ml koncentrované HCl, pozorujeme odbarvení roztoku a vznik precipitátu. Sraženinu vakuově odsajeme a necháme ji mírně vysušit procházejícím vzduchem a následně ji propláchneme 5 ml petroletheru a vysušíme ve vakuu. Vysušený surový produkt rozdrtíme v malé třence a vsypeme do kádinky, kde jej za varu trituruje s 10–15 ml petroletheru na odstranění nasycených mastných kyselin, které jsou v olejové kyselině přítomné jako nečistoty. Náš produkt, dihydroxystearovu kyselinu, která je v petroletheru nerozpustná, odsajeme vakuovou filtrací a rekrystalizujeme z minima horkého ethanolu.

Čistotu produktu ověříme na TLC (SiO₂, eluent EtOAc).

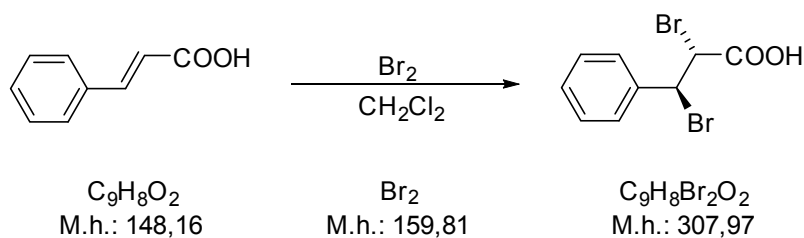
Vizualizaci provedeme ponořením vyvinutého chromatogramu do roztoku Bayerova činidla a usušením destičky horkovzdušným fénem. Látky vytvoří žluté skvrny.

Roztok Bayerova činidla připravíme z 2,7 g KMnO₄ a 18 g K₂CO₃, jež se přidají do roztoku 216 mg NaOH v 18 ml vody a vzniklý roztok po několika částech naředíme 256 ml vody.

3.1.12. Příprava *erythro*-2,3-dibrom-3-fenylpropanové kyseliny



Brom se reaguje ve smyslu elektrofilní adice s dvojnou vazbou skořicové kyseliny. Adice probíhá s *trans*-stereochemií.



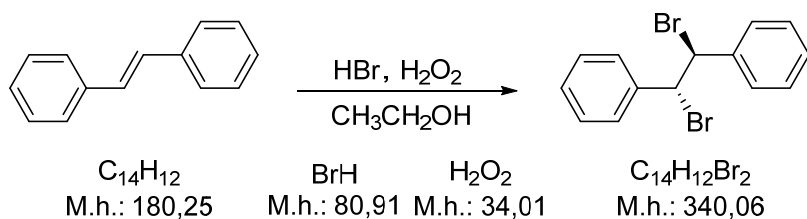
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce rozpustíme 50 mmol skořicové kyseliny ve 30 ml horkého dichlormethanu. Poté roztok ihned umístíme do ledové lázně, čímž začne skořicová kyselina precipitovat ve formě jemných krystalů. K vychlazené suspenzi skořicové kyseliny pipetou rychle, ve třech částech přilijeme roztok 50 mmol bromu v 5 ml dichlormethanu a poté suspenzi necháme v lázni stát dalších 30 min. Následně obsah baňky vakuově zfiltrujeme přes skleněnou fritu a filtrační koláč necháme prosávaným vzduchem vysušit. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.13. Příprava *erythro*-1,2-difenylethanu



Brom generovaný *in situ* z kyseliny bromovodíkové a peroxidu vodíku reaguje ve smyslu elektrofilní adice s *anti*-stereochemií s dvojnou vazbou stilbenu.



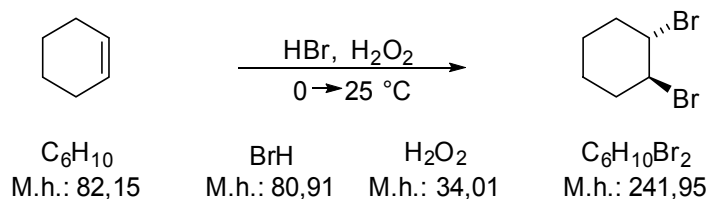
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 250ml baňce s míchadlem a zpětným chladičem smícháme 11,10 mmol *trans*-stilbenu se 40 ml ethanolu. Baňku ponoříme do olejové lázně a necháme její obsah rozpustit. Přes chladič pomalu přikapáváme 41,55 mmol koncentrované bromovodíkové kyseliny a ihned poté 31,32 mmol 30% roztoku H_2O_2 . Pozorujeme změnu barvy směsi na zlatavě žlutou (vznik bromu) a pokračujeme v míchání a zahřívání reakční směsi, dokud tato barva nevymizí (asi 30 min). Po odstavení lázně a vychladnutí směs pomalu a oparně zneutralizujeme na pH 5–7 velmi malým množstvím nasyceného vodného roztoku $NaHCO_3$ (pozor, pěnění!!!), roztok podchládíme v ledové lázni, krystaly zfiltrujeme a vysušený produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.14. Příprava *trans*-1,2-dibromcyklohexanu



Brom generovaný *in situ* z kyseliny bromovodíkové a peroxidu vodíku reaguje ve smyslu elektrofilní adice s *anti*-stereochemií s dvojnou vazbou cyklohexenu.



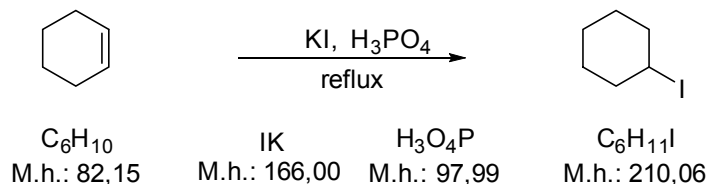
PRACOVNÍ POSTUP:

Do vhodné baňky s magnetickým míchadlem vlijeme 200 mmol koncentrované bromovodíkové kyseliny, baňku vychladíme v ledové lázni po dobu alespoň 5 min a nasadíme na ni přikapávací nálevku s vyrovnávací trubicí, ze které pomalu přidáváme 100 mmol 30% roztoku H_2O_2 . V průběhu přikapávání pozorujeme změnu zbarvení směsi do hněda, což je způsobené vznikem molekulárního bromu. Do přikapávací nálevky vlijeme 100 mmol cyklohexenu a pomalu jej přidáváme ke chlazenému a míchanému roztoku bromu a poté reakční směs necháme ještě 30 min míchat při laboratorní teplotě. Tmavá barva směsi by se měla vytratit a směs by měla být maximálně mírně nažloutlá. Obsah baňky přeneseme do dělicí nálevky a extrahujeme jej 3 × 20 ml dichlormethanu, organické extrakty spojíme, promyjeme 20 ml roztoku $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 20 ml nasyceného vodného roztoku NaCl . Organický podíl vysušíme bezvodým MgSO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme, filtrát odpaříme a produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.15. Příprava jodcyklohexanu z cyklohexenu



Kyselina jodovodíková, která vzniká *in situ* z KI a H_3PO_4 je vlastním hydrojodačním činidlem adujícím se na dvojnou vazbu cyklohexenu.



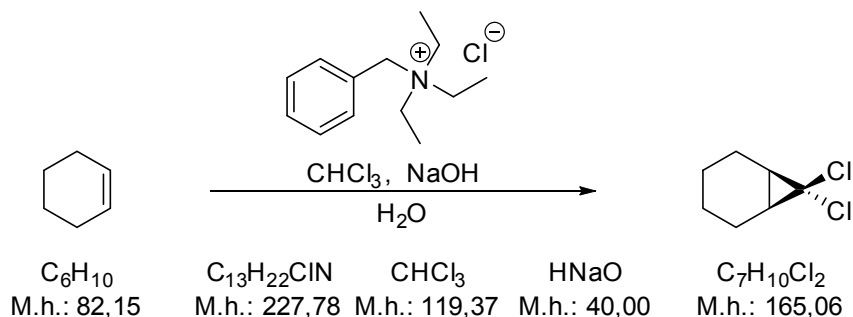
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme za laboratorní teploty 0,1 mol jodidu draselného, ke kterému opatrně a po částech přidáme 0,13 mol koncentrované kyseliny fosforečné. K tomuto roztoku přilijeme 0,033 mol cyklohexenu, na baňku nasadíme zpětný chladič a směs zahříváme na vodní lázni 3 h (teplota směsi 80 °C). Po skončení reakční doby směs podrobíme destilaci s vodní parou, postupujeme podle návodu v obecné části skript.

3.1.16. Příprava 7,7-dichlorbicyklo[4.1.0]heptanu



Chloroform ve vodném alkalickém prostředí za podmínek fázové katalýzy podléhá 1,1-eliminaci za vzniku elektrofilního dichlorkarbenu. Dichlorkarben se aduje na dvojnou vazbu cyklohexenu s *cis*-stereochemií. Úspěch reakce velmi výrazně závisí na vzniku dokonalé emulze.



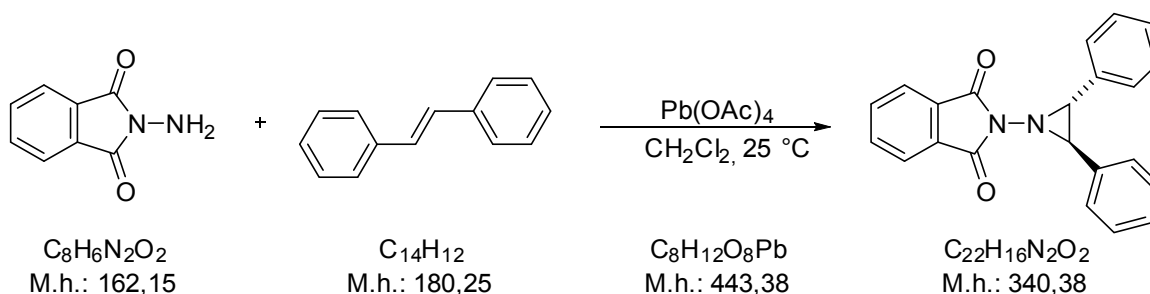
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 5ml baňky s magnetickým míchadlem předložíme 3,94 mmol cyklohexenu, 1 ml 50% roztoku NaOH, 1 ml chloroformu a 0,18 mmol benzyl(triethyl)amonium-chloridu, baňku opatříme vzdušným chladičem, vnoříme do vodní lázně vyhřáté na 40 °C a směs necháme intenzivně míchat 60 min. Do směsi přidáme 1,5 ml vody a 1 ml dichlormethanu a protřepeme ji po dobu 30 s. Necháme vrstvy oddělit, Pasteurovou pipetou odebereme horní vodnou fázi a znovu k ní přidáme 1 ml dichlormethanu, protřepeme a oddělíme. Organické extrakty spojíme, promyjeme 1,5 ml nasyceného vodného roztoku NaCl, oddělíme a vysušíme bezvodým Na_2SO_4 . Po 5 min sušidlo zfiltrujeme, dichlormethan odpaříme a produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.1.17. Příprava *trans*-2,3-difenyl-1-ftalimidoaziridinu



N-aminoftalimid je aziridinačním činidlem tzv. Atkinsonova typu. Za reakčních podmínek octan olovičitý oxiduje *N*-aminoftalimid na nitren (dusíkatý analog karbenu), který je vlastním elektrofilním činidlem adujícím se na dvojnou vazbu s *cis*-stereochemií.



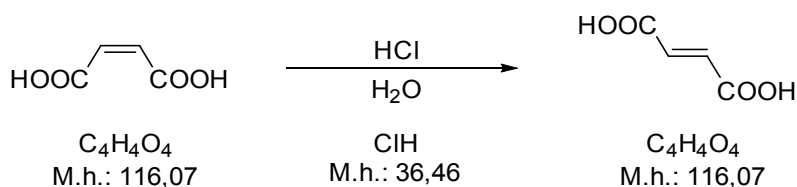
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v rukavicích a v digestoři !!! Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem a ochranou proti vzdušné vlhkosti smísíme 12,33 mmol *N*-aminoftalimidu s 59,92 mmol *trans*-stilbenu a 30 ml dichlormethanu (suchý, destilovaný z P₂O₅ nebo CaH₂). K roztoku za laboratorní teploty a intenzivního míchání v průběhu 10 min přidáváme 13,53 mmol Pb(OAc)₄ stabilizovaného octovou kyselinou. V míchání pokračujeme ještě 30 min, poté reakční směs zfiltrujeme přes 2,5cm vrstvu křemelinu, promyjeme 2 × 5 ml dichlormethanu a filtráty spojíme ve 400ml kádince, do které za mírného promíchávání a chlazení ledovou lázní přidáme 150 ml pentanu. Za 15 min pozorujeme tvorbu žluté sraženiny, kterou zfiltrujeme, znovu rozpustíme ve 20 ml dichlormethanu s 2 g SiO₂ a promícháváme 5 min. Směs zfiltrujeme přes křemelinu, promyjeme 2 × 10 ml dichlormethanu, ochladíme ledovou lázní a přidáme 150 ml pentanu, precipitát, který se utvoří do 30 min zfiltrujeme a vysušíme ve vakuu (10 mm Hg) při laboratorní teplotě. Produkt zvážíme, charakterizujeme bodem tání a určíme jeho TLC čistotu (SiO₂, vzorky rozpustit v acetonu, eluent DCM).



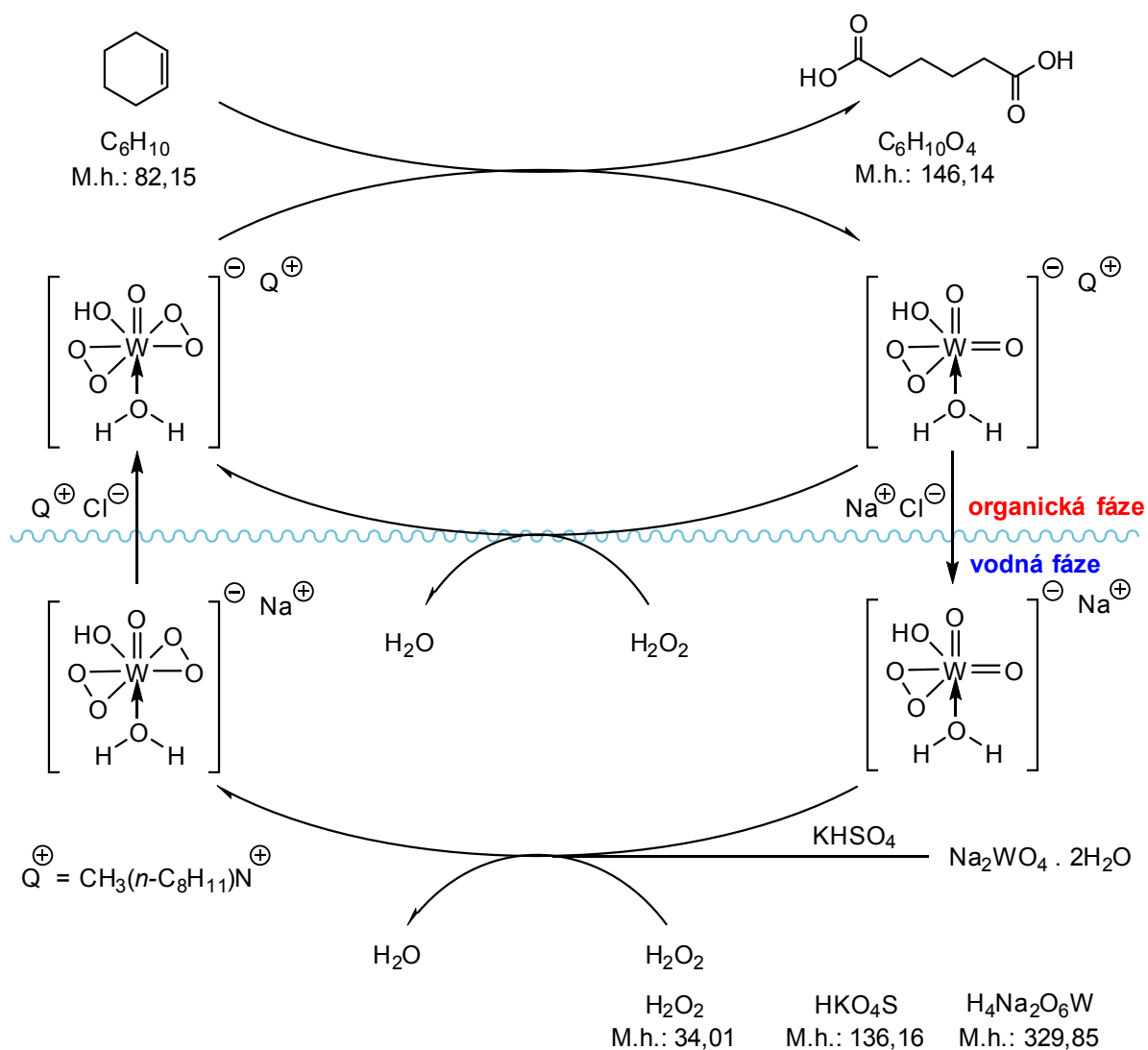
3.1.18. Příprava fumarové kyseliny

Zahříváním kyseliny maleinové v prostředí HCl probíhá izomerizace na termodynamicky stabilnější *trans*-derivát. Reakce probíhá přes adici HCl na dvojnou vazbu, čímž se umožní volná rotace kolem vazby a následně dochází k eliminaci.



PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s varnými kamínky rozpustíme 43,08 mmol maleinové kyseliny v 117,50 mmol koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Na baňku nasadíme zpětný chladič, obsah zahřejeme k varu a 30 min refluxujeme. Po ochlazení vykrytalizovanou fumarovou kyselinu zfiltrujeme a rekrytalizujeme ze zředěného asi 10% roztoku HCl. Po vysušení produkt zvážíme a charakterizujeme.



PRACOVNÍ POSTUP:

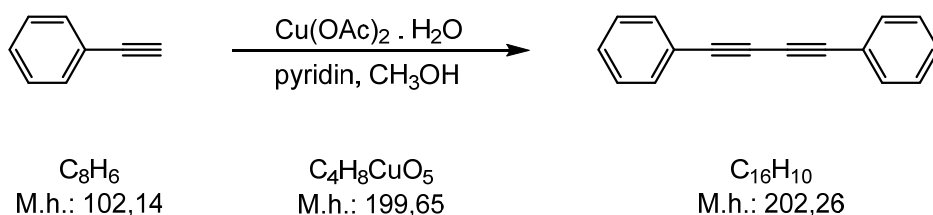
Do 50ml baňky s varnými kamínky a zpětným chladičem přidáme 1,52 mmol dihydrátu wolframanu sodného, 1,24 mmol Aliquat[®] 336 (silně viskózní, Starkův katalyzátor, methyl(dioktyl)amonium-chlorid), 117,46 mmol 30% roztoku H_2O_2 a 2,72 mmol hydrogensíranu draselného. Směs důkladně protřepeme, přidáme 24,35 mmol cyklohexenu, nasadíme zpětný chladič a refluxujeme 2 h na vyhřáté pískové lázni. Průběh reakce sledujeme podle separace vrstev, protože cyklohexen nerozpustný ve vodě se oxiduje na ve vodě rozpustnou adipovou kyselinu. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu vykrytalizovanou adipovou kyselinu zfiltrujeme, rekrystalizujeme z vody, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.1.21. Příprava 1,4-difenylbutandiynu



Terminální alkyne obsahují ve svých molekulách kyselý vodík, které podléhají deprotonaci účinkem báze. Vzniklý acetylidový anion redukuje sloučeniny Cu(II) na Cu(I) a sám se oxiduje na

alkynylový radikál. Alkynylové radikály pak vzájemně dimerizují za vzniku bisacetylenového produktu. Uvedenou reakci označujeme jako Glaserův–Eglintonův–Hayův kaplink.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Ve 25ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 6 mmol monohydrátu octanu měďnatého v 10 ml methanolu a přidáme 10 ml pyridinu.

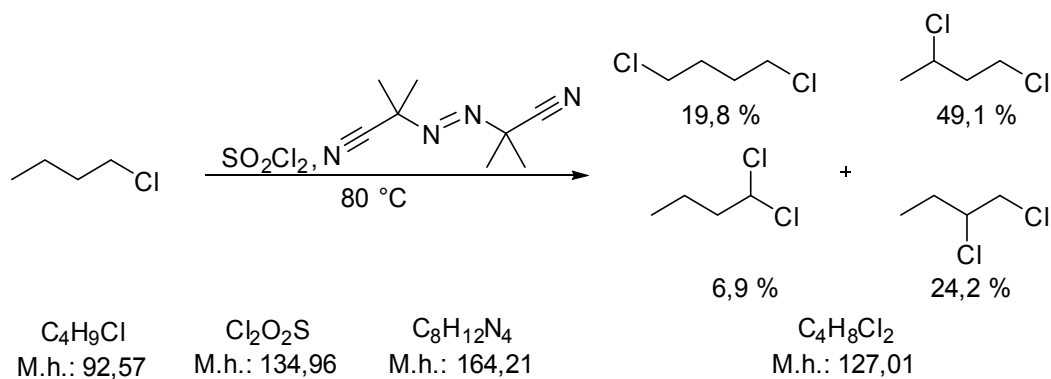
Ve dvouhrdlé 50ml baňce s magnetickým míchadlem, příkápávací nálevkou a zpětným chladičem rozpustíme 4 mmol fenylacetyleny v 10 ml methanolu. Příkápávací nálevku naplníme roztokem měďnaté soli a pomalu, po kapkách jej přidáváme k roztoku fenylacetyleny. Poté, co příkápávání skončíme, necháme reakční směs zahřát k varu a pod zpětným chladičem ji refluxujeme 15 min. V průběhu reakce pozorujeme změnu zbarvení z modrého na zelené. Následně reakční směs ochladíme v ledové lázni a pomalu k ní přidáme 50 ml 2M roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs extrahujeme 3 × 30 ml diethyletheru. Etherické extrakty spojíme, promyjeme 30 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a nasyceným vodným roztokem NaCl. Organickou fází vysušíme bezvodým MgSO₄, po 5 min stání sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Pevný destilační zbytek rekrystalizujeme ze směsi diethyletheru a hexanu, po vysušení jej zvážíme a charakterizujeme.

3.2. Příprava a reakce halogenalkanů



3.2.1. Příprava dichlorbutanů

Radikálová chlorace probíhá jako řetězová reakce. Pro iniciaci reakce se používá sloučenina s labilní vazbou schopnou snadného homolytického štěpení (halogeny, peroxidy, azosloučeniny). V následujícím experimentu je to azobis(isobutyronitril) (AIBN). AIBN se za termických podmínek snadno rozkládá na dusík a dva 2-kyanisopropylvé radikály. Sulfurylchlorid se používá jako bezpečnější náhrada elementárního chloru. SO_2Cl_2 reaguje s kyanisopropylvé radikálem a poskytuje nestabilní chlorosulfonylový radikál rozpadající se na oxid siřičitý a chlorový radikál, který zahajuje radikálovou chloraci 1-chlorobutanu. Radikálové chlorace bývají exotermické a relativně málo selektivní, a proto obvykle poskytují směs substitučních produktů. Navzdory tomu, že jsou v molekule 1-chlorobutanu vodíky ve statistickém poměru 2 : 2 : 2 : 3, nevznikají produkty v tomto zastoupení, nýbrž 6,9 : 24,2 : 49,1 : 19,8. Rozdílný poměr zastoupení jednotlivých produktů chlorace je způsobený odlišnou stabilitou alkylových radikálů. Radikály jsou jako elektronově deficitní částice stabilizované donorními efekty přilehlých substituentů, 1,2-dichlorbutan vzniká v nejnižším zastoupení, protože je tento radikál vlivem negativního indukčního efektu chloru nejhůře stabilizovaný.



PRACOVNÍ POSTUP:

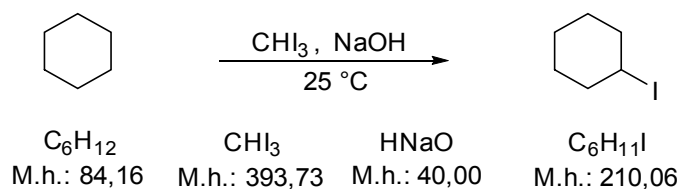
Do zábrusové zkumavky s varným kamínkem přidáme 4,5 mmol *n*-butylchloridu a 0,0225 mmol AIBN. Zkumavku uzavřeme septem a v digestoři do ní přidáme 2 mmol sulfurylchloridu. Septum zkumavky perforujeme teflonovou trubičkou, jejíž druhý konec vložíme do smotku vaty navlhčené vodou, který je vložený ve druhé zkumavce obrácené dnem vzhůru. Zkumavku s *n*-butylchloridem umístíme do vodní lázně zahřáté na 80 °C a necháme zahřívát přibližně 45 min, přičemž pozorujeme únik malých bublinek dusíku a oxidu siřičitého. Reakční směs ochladíme na laboratorní teplotu, po kapkách opatrně přidáme 0,5 ml vody, obsah protřepeme, vodnou vrstvu odstraníme a přidáme 0,5 ml 5% roztoku NaHCO_3 , opět oddělíme a nakonec organickou fází protřepeme s 0,5 ml

nasyčeného vodného roztoku NaCl. Organickou fází oddělíme a vysušíme bezvodým CaCl₂, po 5 min sušidlo zfiltrujeme do předem zvážené zkumavky. Směs produktů analyzujeme pomocí plynové chromatografie.

3.2.2. Příprava jodcyklohexanu z cyklohexanu



Jodoform nebo jodid uhličitý v alkalickém prostředí za laboratorní teploty poskytuje jodové radikály, které se následně účastní propagačních kroků radikálové reakce. Vzhledem k tomu, že jsou v cyklohexanu všechny vodíky chemicky ekvivalentní, probíhá substituce za vzniku jediného produktu. Reakce se provádí ve tmě, protože vazby C–I v organických sloučeninách se vzhledem k nízké disociační energii snadno štěpí viditelným světlem.



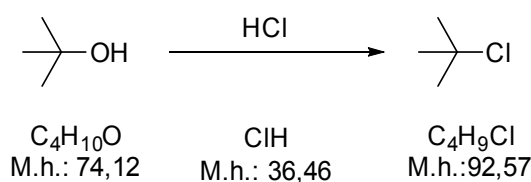
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 250ml baňky se silným magnetickým míchadlem předložíme 1,66 mol cyklohexanu, 706 mmol důkladně rozetřeného NaOH a 50 mmol jodoformu. Baňku uzavřeme skleněnou zátkou a pečlivě obalíme hliníkovou fólií, abychom zabránili přístupu světla. Směs na magnetické míchače mícháme při laboratorní teplotě 48 h na nejvyšší rychlost. Následující cvičení obsah baňky zfiltrujeme, pevný zbytek promyjeme 5 × 30 ml cyklohexanu a filtrát odpaříme ve vakuu. Viskózní zbytek destilujeme za sníženého tlaku při 72 °C a 15 mm Hg. Žlutý vazký olej zvážíme a charakterizujeme.

3.2.3. Příprava *terc*-butylchloridu



Chloridy terciárních acyklických alkoholů se připravují působením koncentrované kyseliny chlorovodíkové na alkohol za laboratorní teploty.



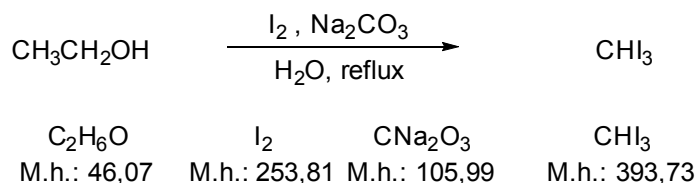
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dělicí nálevky o objemu 100 ml vneseme 0,2 mol *tert*-butylalkoholu a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pokud je *tert*-butylalkohol částečně zkrystalizovaný, rozpustíme ho předem mírným zahříváním na vodní lázni. Reakční směs protřepáváme v průběhu 20–30 min. Po každém protřepání uvolníme kohout dělicí nálevky (asi v minutových intervalech)! Reakční směs necháme stát několik minut. Vzniklé vrstvy oddělíme. Organickou vrstvu promýváme 10% roztokem hydrogenuhličitanu sodného do neutrální reakce. Surový produkt vysušíme pevným bezvodým chloridem vápenatým nebo bezvodým síranem sodným. Po 5 min se filtrací přes skládaný papírový filtr zbavíme sušidla a surový produkt predestilujeme za použití destilační aparatury (límcovky). Před destilací přidáme varné kamínky! Zachytáváme frakci vroucí při teplotě 48–52 °C. Změříme index lomu a stanovíme výtěžek.



3.2.4. Příprava jodoformu

Jodoform se připravuje Liebenovou (haloformovou) reakcí. Jedná se o trojnásobnou elektrofilní halogenaci enolátu v α -poloze následovanou oxidativním štěpením C–C vazby. Jelikož je v reakční směsi přítomen jodnan vznikající z jodu v alkalickém vodném prostředí, také alkoholy mohou sloužit jako substráty reakce, protože jsou za reakčních podmínek oxidovány na příslušné karbonylové sloučeniny.



PRACOVNÍ POSTUP:

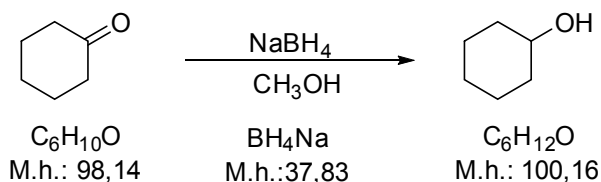
Ve 100–250ml baňce s míchadlem rozpustíme 56,61 mmol Na_2CO_3 v 60 ml vody. K roztoku přidáme 257,22 mmol ethanolu a 35,46 mmol jodu. Směs mícháme a zahříváme pod zpětným chladičem 60 min, během kterých pozorujeme postupné rozpuštění jodu a vylučování krystalické sraženiny jodoformu. Po ochlazení jodoform vakuově zfiltrujeme, důkladně promyjeme vodou a rekrystalizujeme z horkého methanolu. Pokud není roztok za horka čirý, tak jej gravitačně zfiltrujeme na nálevce s krátkou stopkou. Po sesbírání a vysušení krystaly produktu zvážíme a charakterizujeme.

3.3. Příprava a reakce alkoholů, etherů a jejich sírných analogů



3.3.1. Příprava cyklohexanolu

Karboxylové sloučeniny reagují s borohydridem sodným za vzniku alkoholů.



PRACOVNÍ POSTUP:

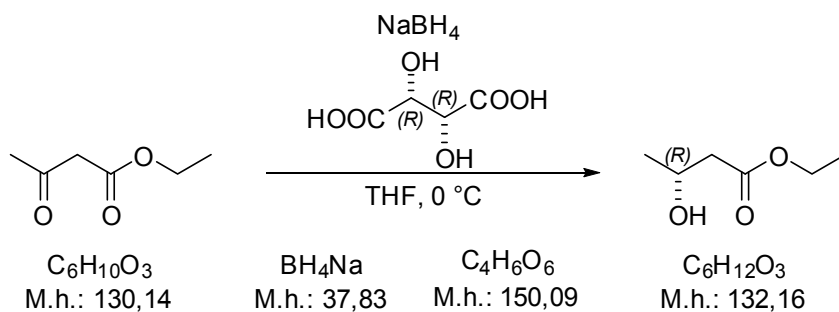
Do 250ml Erlenmeyerovy baňky předložíme 145,19 mmol cyklohexanonu a 50 ml methanolu a roztok ochladíme v ledové lázni. Po částech přidáváme 53,87 mmol NaBH₄, lázeň odstavíme a reakční směs necháme zhruba 30 min stát při laboratorní teplotě za občasného promíchání. Nakonec baňku vnoříme do lázně z teplé vody z vodovodu a po 10 min do baňky přidáme 50 ml 3M roztoku NaOH a 40 ml nasyceného vodného roztoku NaCl. Vrstvu cyklohexanolu oddělíme, vodnou fázi vytřepeme 15 ml dichlormethanu, který přidáme k cyklohexanolovému podílu, vysušíme bezvodým MgSO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu.

Test alkoholů: Ve zkumavce si nachystáme 3 ml 10% roztoku dichromanu draselného, přidáme 2 kapky koncentrované H₂SO₄, protřepeme, přikápneme 3 kapky cyklohexanolu a roztok zahřejeme na 40–50 °C. Barevnou změnu si zaznamenáme a reakci vysvětlíme.



3.3.2. Příprava ethyl-(R)-3-hydroxybutanoátu

Molekula acetoctanu je prochirální, redukce borohydridem sodným může proběhnout z *Re* i *Si* strany karbonylu a v achirálním prostředí jsou oba přechodové stavy energeticky rovnocenné. V přítomnosti hydridového činidla modifikovaného chirální *L*-(+)-vinnou kyselinou se ale stanou přechodové stavy energeticky rozdílné a je preferovaný atak ze *Si* strany za vzniku ethyl-(*R*)-3-hydroxybutanoátu.



PRACOVNÍ POSTUP:

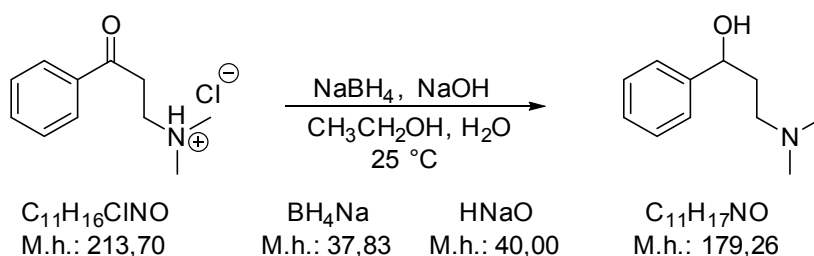
Do 50ml baňky s míchadlem předložíme 13 mmol NaBH₄, 13 mmol *L*-(+)-vinné kyseliny a 15 ml THF a směs necháme 15 min mísit. Obsah baňky ochladíme v ledové lázni a pomalu přidáváme 3,4 mmol ethyl-acetoacetátu. Po 5 min baňku vynoříme z lázně a reakční směs mícháme 60 min při laboratorní teplotě. Obsah baňky odpaříme ve vakuu, přidáme 30 ml ethyl-acetátu, ochladíme v ledové lázni a za míchání a chlazení pomalu přilijeme 15 ml 1M roztoku HCl, abychom rozpustili veškerý pevný podíl. Oddělíme vrstvy, organickou fázi promyjeme vodou, nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu (teplota lázně 30 °C).

Stanovení optické čistoty: Specifickou otáčivost a optickou čistotu ethyl-(*R*)-3-hydroxybutanoátu analyzujeme polarimetrickým měřením na automatickém polarimetru v 1dm polarimetrické kyvetě o objemu 1 ml. Polarimetrickou trubici naplníme čistým chloroformem, vložíme ji do přístroje a zaaretujeme nulovou hodnotu otáčivosti. Mezitím si v 5ml volumetrické baňce připravíme roztok produktu v chloroformu o koncentraci 0,01 g/ml (roztok musí být čirý). Přibližně 1 ml tohoto roztoku odpipetujeme Pasteurovou pipetou do polarimetrické trubice a dbáme na to, aby v ní nezůstaly žádné vzduchové bubliny. Kyvetu vložíme do polarimetru a po ustálení si opišeme hodnotu otáčivosti. Dále postupujeme podle úlohy na resoluci enantiomerů 1-fenylethylaminu v obecné části skript. Referenční literární hodnota specifické otáčivosti ethyl-(*R*)-3-hydroxybutanoátu je -46° (98% ee).



3.3.3. Příprava 1-fenyl-3-(dimethylamino)propanolu

Karboonylové sloučeniny reagují s borohydridem sodným za vzniku alkoholů, 1-fenyl-3-(dimethylamino)propanol je meziproduktem při přípravě antidepressiva fluoxetinu.



PRACOVNÍ POSTUP:

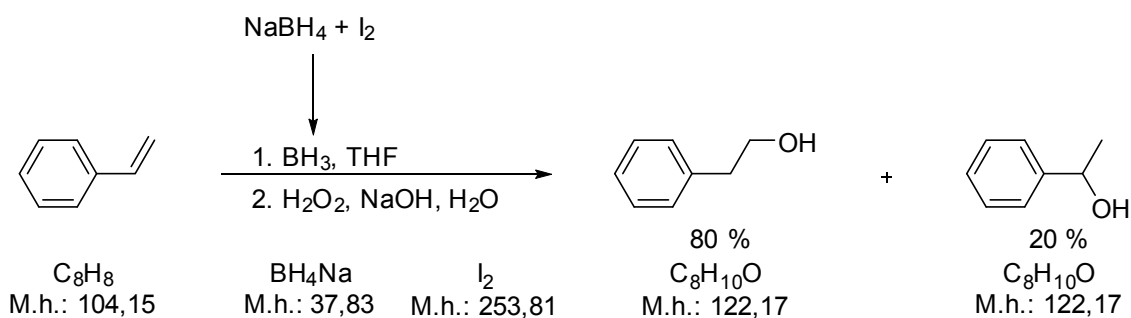
Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 9,4 mmol 3-fenyl-*N,N*-dimethyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu v 10 ml vody a za míchání přidáme 6 ml 10% roztoku NaOH. K mléčné emulzi přilijeme 10 ml ethanolu, aby došlo k jejímu projasnění. Vedle v 25ml Erlenmeyerově baňce připravíme roztok složený z 10 ml vody, 3 kapek 10% roztoku NaOH a 10,5 mmol NaBH₄, který pomalu, po kapkách přidáme k prvnímu roztoku a poté směs necháme

ještě 20 min míchat. Zbytky borohydridu odstraníme pomalým přilitím 6M roztoku HCl (asi 5 ml). Baňku ochladíme ledem na 10–15 °C a obsah zalkalizujeme pomalým přidáním asi 22 ml 10% roztoku NaOH a extrahujeme jej 2 × 15 ml etheru, organické podíly spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým Na₂SO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Produkt, který získáme jako čirý olej, zvážíme a charakterizujeme.

3.3.4. Příprava 1-fenylethanolu a 2-fenylethanolu



Borohydrid sodný v kombinaci s jodem se používá jako laboratorní zdroj diboranu *in situ*. Alkeny podléhají elektrofilní *syn*-adici boranu, tzv. hydroboraci. Vazba C–B organoboranu pak podléhá oxidativnímu štěpení účinkem peroxidového aniontu s retencí stereochemie za vzniku alkoholu. Produkt obsahuje směs tvořenou přibližně z 80 % 2-fenylethanolem a z 20 % 1-fenylethanolem. Převažují tedy alkoholy vzniklé formální adicí vody na dvojnou vazbu proti Markovnikovovu pravidlu.



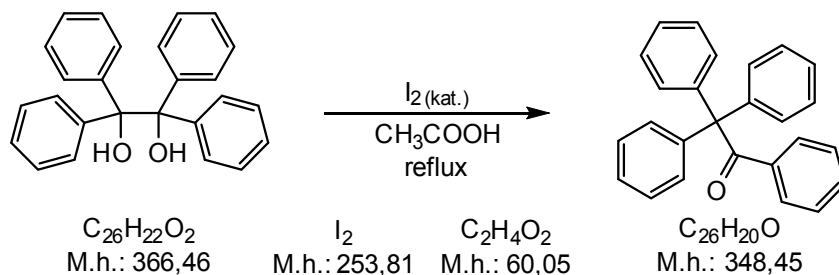
PRACOVNÍ POSTUP:

V dokonale suché vícedrdlé 50ml baňce opatřené teploměrem, septem, magnetickým míchadlem a balónkem s inertním plynem vytvoříme suspenzi 7 mmol NaBH₄ ve 25 ml suchého THF a směs ochladíme pod 0 °C. Ve druhé dokonale suché malé baňce s balónkem a septem si nachystáme roztok 2,8 mmol jodu v 15 ml suchého THF a tento roztok po perforování septa nabere do injekční stříkačky s jehlou a pomalu jej přes septum přikapáváme k ochlazené suspenzi borohydridu po dobu 30 min tak, abychom teplotu reakční směsi v průběhu přilévání udrželi do 0 °C (jinak dochází ke štěpení etherické vazby v THF). K chladnému roztoku obsahujícímu vygenerovaný boran přidáme 15 mmol styrenu a vzniklou směs necháme při laboratorní teplotě míchat 2 h. Reakční médium ochladíme na 5 °C a po několika dávkách přidáváme roztok tvořený 293,65 mmol 30% peroxidu vodíku a 30 ml 3M roztoku NaOH. Vzniklou směs extrahujeme 3 × 10 ml diethyletheru a spojené organické extrakty promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po zfiltrování sušidla a odpaření etheru můžeme směs pro rozdělení regioizomerů chromatografovat na koloně se stacionární fází tvořenou SiO₂ a eluentem Hx–EtOAc, 90 : 10.

3.3.5. Příprava benzopinakolonu



Pinakolinový přesmyk je reakce 1,2-diolů v kyselém prostředí vedoucí ke vzniku karbonylové sloučeniny. Přesmyk začíná eliminací jedné protonizované hydroxylové skupiny diolu. Jelikož je kyslík HO skupiny jen slabě bazický, tak se reakce standardně provádí v prostředí minerální kyseliny. V našem experimentu používáme místo minerální kyseliny jod s octovou kyselinou. Jod zde plní funkci Lewisovy kyseliny, která usnadňuje eliminaci hydroxylové skupiny.



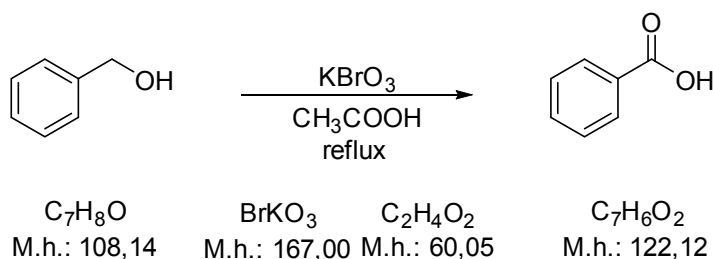
PRACOVNÍ POSTUP:

V malé baňce s magnetickým míchadlem opatřené zpětným chladičem rozpustíme 5,46 mmol benzopinakolu v 10 ml octové kyseliny a přidáme katalytické množství jodu (1 krystal). Směs v baňce povaříme 10 min, necháme ochladit na laboratorní teplotu a následně sundáme chladič, vytáhneme míchadlo a zazátkovanou baňku vložíme do lednice. Následující cvičení krystaly benzopinakolonu zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.3.6. Příprava benzoové kyseliny z benzylalkoholu



V prostředí kyseliny octové se bromičnan draselný protonizuje na kyselinu bromičnou, která je vlastním oxidovadlem. Kyselina bromičná je stabilní pouze v roztoku a v průběhu reakce se rozkládá za vzniku elementárního bromu.



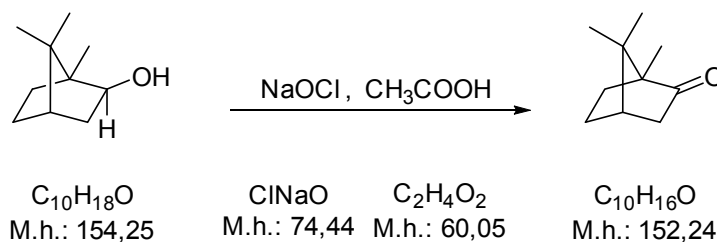
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! V 50ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 28 mmol benzylalkoholu a 36 mmol bromičnanu draselného ve 25 ml octové kyseliny. Směs za stálého míchání zahříváme k varu a refluxujeme asi 30 min do vymizení hnědého zbarvení. Následně směs vlijeme do ledového nasyceného vodného roztoku NaCl a extrahujeme ji 3 × 15 ml dichlormethanu. Dichlormethanový extrakt promyjeme 2 × 15 ml 5% vodného roztoku NaOH (pozor, produkt přešel do vodné fáze jako benzoan sodný!!!). Alkalické vodné extrakty spojíme a umístíme je na chvíli na odparku pro odstranění zbytků dichlormethanu, které by mohly bránit krystalizaci produktu. Poté je okyselíme koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou a precipitát benzoové kyseliny sesbíráme vakuovou filtrací. Surovou benzoovou kyselinu rekrystalizujeme z horké vody.

3.3.7. Příprava kafru



V prostředí kyseliny octové se chlornan sodný protonizuje na kyselinu chlornou, která je silným oxidačním činidlem, je stabilní pouze v roztoku a rozkládá se za vzniku chloru.



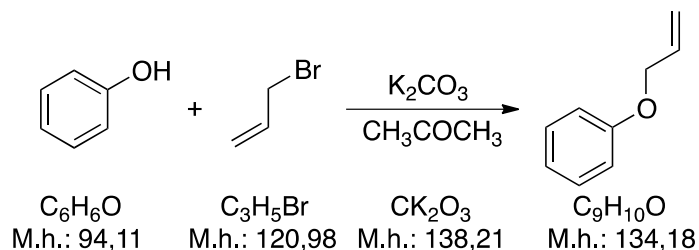
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml Erlenmeyerově baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 16,21 mmol isoborneolu v 8 ml octové kyseliny, v průběhu 5 min z přikapávací nálevky přidáváme 25 ml asi 5,25% vodného roztoku NaOCl. Baňku chladíme tak, abychom udrželi vnitřní teplotu mezi 15–25 °C. Poté necháme směs ještě 60 min míchat při laboratorní teplotě než k ní opatrně po kapkách přidáme nasycený roztok NaHSO₃ (nebo Na₂S₂O₃) až se vytratí žluté zbarvení reakční směsi (je vhodné provést test jodoškrobovým papírkem). Obsah baňky vlijeme do 50 ml směsi soli a ledu, sraženinu vakuově zfiltrujeme a promýváme nasyceným roztokem NaHCO₃ dokud uhlíčitan nepřestane pění. Zbytek na filtru důkladně vymačkáme od přebytečné vody, rozpustíme v 10 ml dichlormethanu (popř. oddělíme vzniklou vodnou fází) a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát vlijeme v digestoři na větší hodinové sklíčko, ze kterého po odpaření dichlormethanu vypadnou krystaly kafru (odpaření lze urychlit opatrným zahřátím). Vysušený produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.3.8. Příprava allyl(fenyl)etheru



Allyl(fenyl)ether je výchozí látkou pro Claisenův přesmyk. Přípravuje se alkyací fenolu.



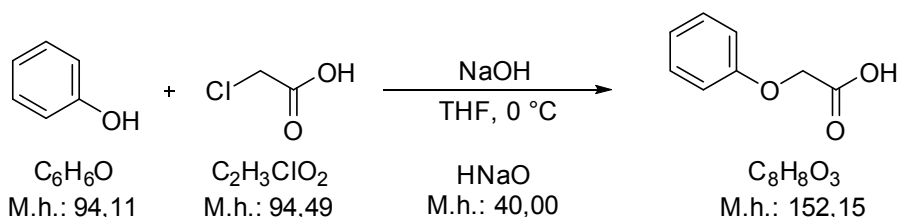
PRACOVNÍ POSTUP:

V dokonale vysušené vícehrdlé 100ml baňce s přikapávací nálevkou s vyrovnávací trubicí, magnetickým míchadlem, teploměrem a zpětným chladičem zakončeným vysoušecím nástavcem rozpustíme 0,1 mol fenolu a 0,12 mol vyžíhaného K_2CO_3 ve 30 ml suchého acetonu a vše mícháme 10 min při 50 °C. Poté začneme přikapávat 0,09 mol allylbromidu a následně směs refluxujeme 2 h. Po skončení reakčního času směs vlijeme do vody (1 : 1) a extrahujeme diethyletherem. Etherický extrakt vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Nažloutlý olejovitý produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.3.9. Příprava fenoxyoctové kyseliny



Fenoxyoctová kyselina se připravuje nukleofilní substitucí chloroctové kyseliny fenoxidovým aniontem.



PRACOVNÍ POSTUP:

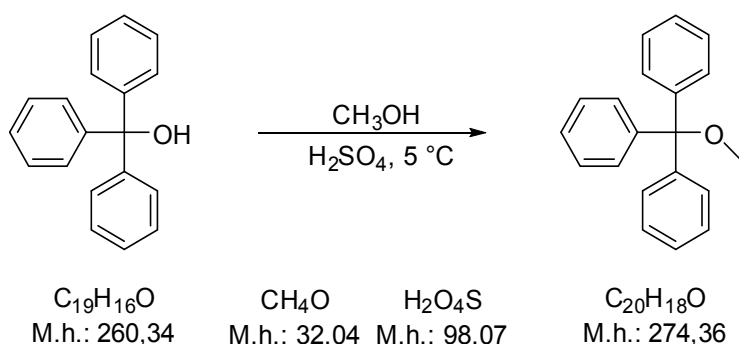
Do 100ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem navážíme 32 mmol fenolu a 37 mmol kyseliny chloroctové. Ke směsi přidáme 10 ml vody a po rozpuštění chloroctové kyseliny postupně přiléváme roztok 90 mmol hydroxidu sodného v 10 ml vody. Směs se neutralizačním teplem samovolně zahřeje až k varu, na vroucí vodní lázni ji dále zahříváme ještě 1 h. Po skončení reakční doby necháme směs ochladit na laboratorní teplotu (může ztuhnout) a následně ji ochladíme a opatrně okyselíme koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou. Suspenzi extrahujeme 3 × 15 ml diethyletheru, etherické extrakty spojíme a důkladně vytřepeme 40 ml 10% roztoku Na_2CO_3 (pozor, produkt je ve vodné fázi jako fenoxyoctan sodný!!!). Vodnou fázi oddělíme a na chvíli ji umístíme

na rotační odparku pro odstranění zbytků etheru, které by mohly bránit v krystalizaci produktu. Po ochlazení v ledové lázni vodnou fází opatrně okyselíme koncentrovanou chlorovodíkovou kyselinou, precipitát vakuově odsajeme, promyjeme vodou a rekrystalizujeme z horké vody s přídavkem aktivního uhlí. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.3.10. Příprava methyl(trityl)etheru



Trifenylmethanol podléhá v kyselém prostředí dehydrataci za vzniku resonancí stabilizovaného trifenylmethyliového karbokationtu. Karbokationt podléhá S_N1 reakci s methanolem za vzniku methyl(trityl)etheru.



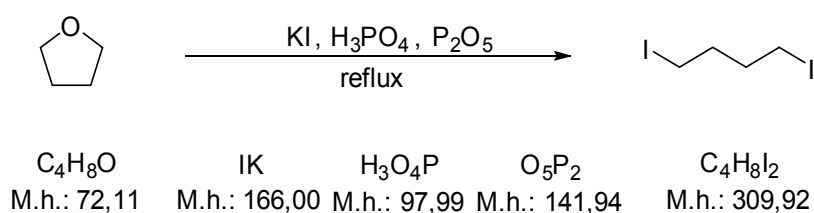
PRACOVNÍ POSTUP:

V 10ml Erlenmeyerově baňce rozmělníme skleněnou tyčinkou 1,92 mmol tritylalkoholu a přidáme 91,92 mmol koncentrované H_2SO_4 . Směs mícháme, dokud se alkohol nerozpustí a poté ji opatrně a pomalu za stálého míchání a chlazení Pasteurovou pipetou se savkou kvantitativně převedeme do 50ml Erlenmeyerovy baňky se 30 ml ledově vychlazeného methanolu. Je-li to nutné, indukujeme krystalizaci třením tyčinky o stěnu baňky a podchlazením roztoku. Precipitát zfiltrujeme za vakua přes skleněnou fritu, promyjeme jej důkladně vodou, vysušíme a rekrystalizujeme z horkého methanolu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.3.11. Příprava 1,4-dijodbutanu



KI a polyfosforečná kyselina generují kyselinu jodovodíkovou *in situ* v reakční směsi. Etherický kruh tetrahydrofuranu se štěpí v nadbytku kyseliny jodovodíkové za vzniku 1,4-dijodbutanu.



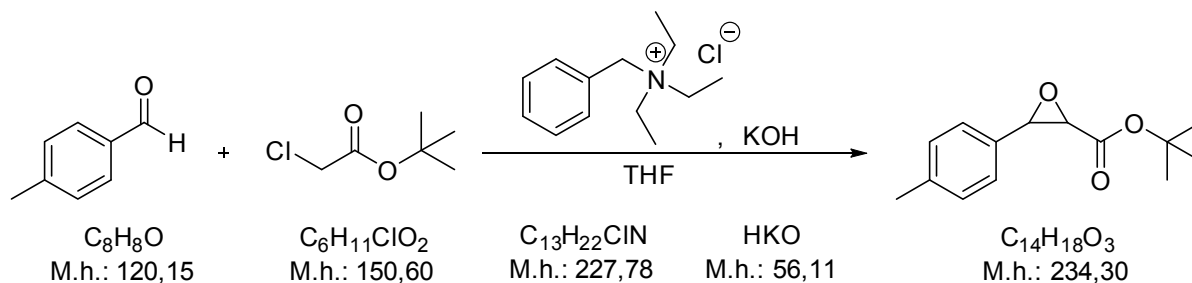
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve tříhrdlé 250ml baňce s mechanickým (KPG) míchadlem a zpětným chladičem smísíme 0,115 mol koncentrované kyseliny fosforečné s 0,115 mol oxidu fosforečného. Do této směsi přidáme 0,5 mol jodidu draselného a po jeho rozpuštění nakonec přilijeme 0,125 mol tetrahydrofuranu. Za stálého míchání směs zahříváme pod refluxem po dobu 3 h. V průběhu reakce pozorujeme oddělování viskózní olejovité vrstvy. Po skončení reakční doby směs necháme za stálého míchání ochladit na laboratorní teplotu a přilijeme k ní 40 ml vody a 60 ml diethyletheru. Etherický extrakt oddělíme, promyjeme 5% vodným roztokem thiosíranu sodného, nasyceným vodným roztokem NaCl a nakonec vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Sušidlo po 5 min stání zfiltrujeme, filtrát odpaříme ve vakuu a destilační zbytek přečistíme vakuovou destilací při 108–110 °C a 10 mm Hg.

3.3.12. Příprava *tert*-butyl-3-(*p*-tolyl)oxiran-2-karboxylátu



Přípravu oxiranů z karbonylových sloučenin a α -haloesterů karboxylových kyselin označujeme jako Darzensovou reakci. Reakce probíhá ve dvou stupních, první stupeň zahrnuje aldolovou kondenzaci mezi enolátem α -haloesteru a karbonylovou sloučeninou, druhý stupeň pak intramolekulární nukleofilní substituci. Pro usnadnění styku fází se v reakci používá fázový katalyzátor.



PRACOVNÍ POSTUP:

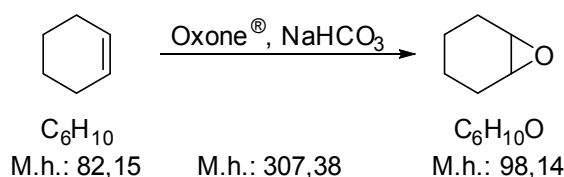
V dokonale vysušené 10ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme 1,02 mmol *p*-tolualdehydu, 1,19 mmol *tert*-butyl-chloracetátu, 0,11 mmol benzyl(triethyl)amonium-chloridu a 1,96 mmol hydroxidu draselného. Do baňky přidáme 5 ml bezvodého tetrahydrofuranu, zazátkujeme ji a směs necháme na laboratorní míchačce 15 min intenzivně míchat, poté míchání vypneme a baňku i s obsahem necháme v digestoři stát do následujícího cvičení (v baňce by měly být dvě fáze – čirý roztok a menší množství nerozpuštěného materiálu na dně). Následující cvičení obsah baňky přeneseme do dělicí nálevky a baňku vypláchneme 20 ml diethyletheru, který přidáme k předchozímu podílu. Dělicí nálevkou protřepeme, aby se pevný podíl rozpustil a následně do dělicí nálevky přilijeme 20 ml vody a etherickou vrstvu s ní vytřepeme. Etherický extrakt promyjeme

15 ml nasyceného vodného roztoku NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.3.13. Příprava 1,2-epoxycyklohexanu

Oxone[®] je verzatilní oxidační činidlo se sumárním vzorcem 2KHSO₅.KHSO₄.K₂SO₄. Aktivní složkou činidla je hydrogenperoxosíran draselný. Reakcí Oxone[®] s acetonem v alkalickém prostředí vzniká *in situ* tzv. Murrayovo činidlo – dimethyldioxiran, který je vlastním oxidačním činidlem v následujícím experimentu. Reakce mezi Murrayovým činidlem a alkenem pravděpodobně probíhá přes cyklický tranzitní stav a vede ke vzniku epoxidu.



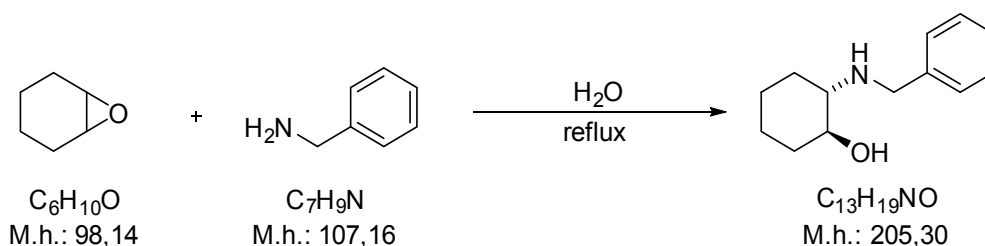
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 250ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 5 mmol cyklohexenu v 15 ml acetonu, přidáme 22,5 mmol NaHCO₃ a směs ochladíme v ledové lázni. V Erlenmeyerově baňce si mezitím rozpustíme 4 g Oxone[®] ve 150 ml vody a krouživým pohybem obsah baňky promícháváme, až se Oxone[®] rozpustí. Takto připravený roztok vlijeme do přikapávací nálevky a po kapkách jej přidáváme k chlazenému roztoku cyklohexenu po dobu alespoň 10 min (zpomalíme, pokud by byla reakce příliš bouřlivá). Směs vytáhneme z ledové lázně a necháme ji ještě 30 min míchat při laboratorní teplotě. Následně reakční směs zfiltrujeme ve velmi mírném vakuu, filtrát přeneseme do dělicí nálevky a extrahujeme jej 2 × 25 ml dichlormethanu. Organickou vrstvu promyjeme 20 ml vody, nasyceným vodným roztokem Na₂S₂O₃, nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Sušidlo po 5 min zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.3.14. Příprava *trans*-2-benzylaminocyklohexan-1-olu

Epoxidy na rozdíl od etherů podléhají snadno reakcím s nukleofily i v neutrálním a slabě bazickém prostředí. Reakce probíhá s *trans*-stereochemií.



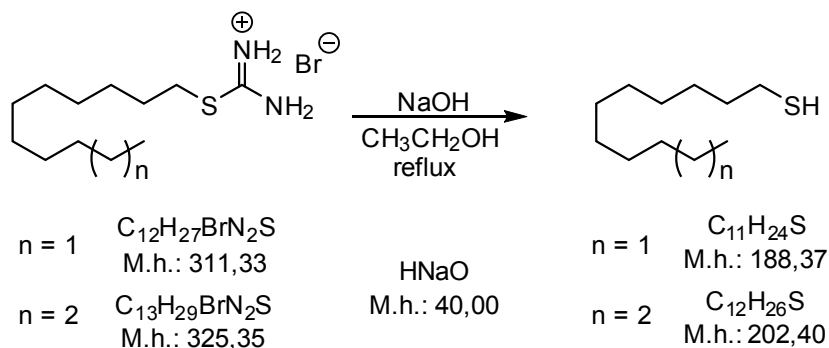
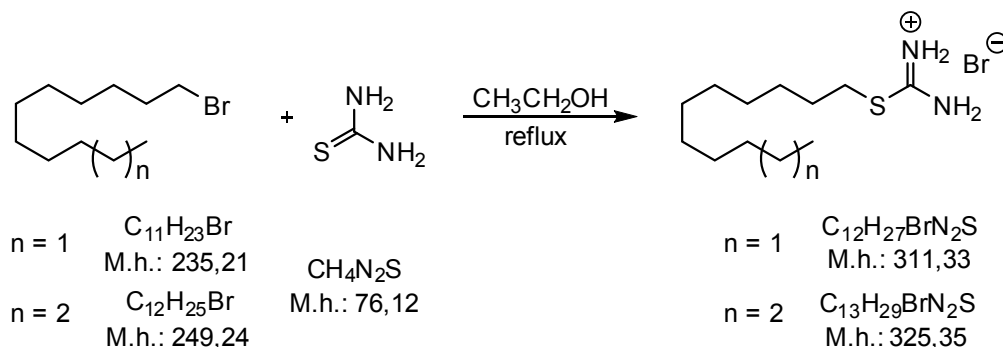
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 20 mmol 1,2-epoxycyklohexanu a 20 mmol benzylaminu společně s 0,5 ml vody. Směs necháme refluxovat po dobu 3 h. Poté obsah baňky ochladíme na laboratorní teplotu a vlijeme do 10 ml 4M vodného roztoku NaOH a extrahujeme 3 × 15 ml *tert*-butylmethyletheru. Etherické extrakty spojíme a vysušíme bezvodým MgSO_4 . Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.



3.3.15. Příprava undecylthiolu nebo dodecylthiolu

Reakcí alkyl halogenidů s thiomocovinou ve smyslu $\text{S}_{\text{N}}2$ reakce vznikají alkylisothiuroniové soli, které se účinkem zředěné báze hydrolyzují na sulfidy.



PRACOVNÍ POSTUP:

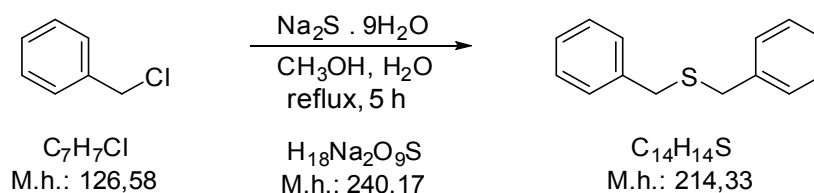
Do 100ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 50 mmol *n*-dodecyl- nebo *n*-undecylbromidu, 50 mmol thiomocoviny a 25 ml 96% ethanolu. Směs přivedeme k varu a

necháme refluxovat 3 h (po 3 h lze preparaci přerušit a ochlazením ethanického roztoku vyizolovat precipitát alkylisothiuronium bromidu filtrací). Ke směsi přilijeme roztok 75 mmol hydroxidu sodného ve 30 ml vody a pokračujeme v refluxu 2–3 h. Během této doby pozorujeme, jak se alkylthiol odděluje jako fialová až červená olejovitá vrstva. Po skončení reakčního času a ochlazení směsi na laboratorní teplotu oddělíme vodnou vrstvu od vrstvy thiolu, vodnou vrstvu okyselíme roztokem 0,7 ml koncentrované H₂SO₄ v 5 ml vody a extrahujeme ji 2 × 10 ml toluenu. Toluénové extrakty spojíme s vrstvou alkylthiolu a přidáme k nim bezvodý Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt přečistíme destilací za sníženého tlaku, zvážíme a charakterizujeme.

3.3.16. Příprava dibenzylsulfidu



Sulfid sodný reaguje s alkyl halogenidy ve smyslu S_N2 reakce za vzniku příslušných dialkylsulfidů.



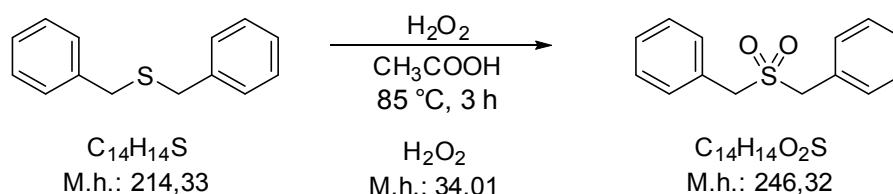
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené zpětným chladičem a magnetickým míchadlem umístíme 0,037 mol nonahydrátu sulfidu sodného rozpuštěného v 7 ml vody, dále 3 ml methanolu a k této směsi opatrně přidáme po kapkách za míchání 0,05 mol benzylchloridu. Reakční směs mícháme (magneticky), zahřejeme k varu a poté refluxujeme pod zpětným chladičem na olejové lázni 3–5 h. Vypneme zahřívání a obsah baňky nalijeme do 50 g směsi led–voda. Směs mícháme skleněnou tyčinkou pro navození krystalizace a homogenizaci vypadlého produktu. Vysrážený produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě, důkladně promyjeme ledovou vodou a vysušíme v exsikátoru. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.3.17. Příprava dibenzylsulfonu



Sulfidy se na rozdíl od alkoholů neoxidují na α-uhlíku, ale na síře. Oxidace kyselinou peroxyoctovou probíhá přes stádium sulfoxidu až na sulfon.



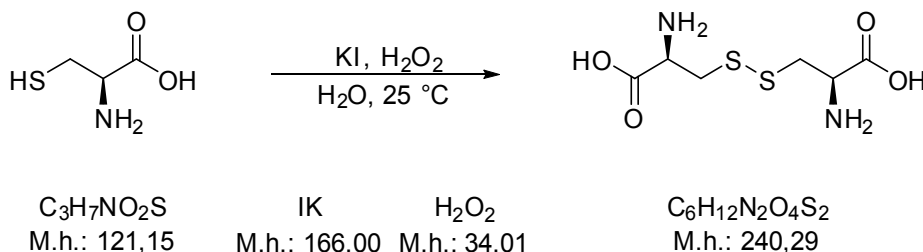
PRACOVNÍ POSTUP:

V tříhrdlé baňce o objemu 50 ml opatřené přikapávací nálevkou, teploměrem, zpětným chladičem a magnetickým míchadlem rozpustíme 0,017 mol dibenzylsulfidu v 15 ml ledové kyseliny octové a za míchání přidáme po kapkách 0,05 mol 30% roztoku peroxidu vodíku takovou rychlostí, aby teplota roztoku nepřesáhla 75 °C. Po přidání reakční směs mícháme (magneticky) a zahříváme pod zpětným chladičem na olejové lázni asi 3 h při 85 °C. Vypneme zahřívání, obsah baňky zchladíme v ledové lázni a necháme stát v lednici přes noc. Vyloučené krystaly odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě, důkladně promyjeme vodou a vysušíme. V případě, že se krystaly přes noc nevytvoří, přidáme k reakční směsi 40 ml vody a proces izolace zopakujeme. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.3.18. Příprava cystinu



Thioly se i velmi slabými oxidačními činidly oxidují na disulfidy. Vlastním oxidačním činidlem v následující reakci je jod vznikající *in situ* z KI a peroxidu vodíku.



PRACOVNÍ POSTUP:

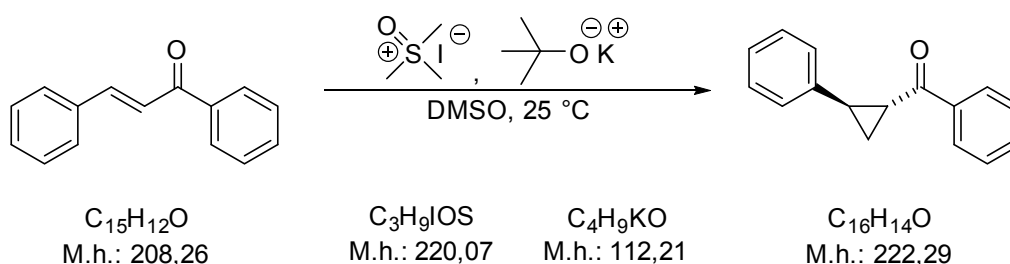
Ve 25ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme za laboratorní teploty 5 mmol cysteinu a 10 ml vody. K této směsi přidáme 0,5 mmol jodidu draselného a 5 mmol 30% peroxidu vodíku a vše necháme při laboratorní teplotě 30–45 min míchat. Během této doby začne z roztoku precipitovat cystin, který po skončení reakční doby z ochlazeného roztoku izolujeme vakuovou filtrací, zvážíme a charakterizujeme.



3.3.19. Příprava fenyl-2-fenylcyklopropylmethanonu

Trimethylsulfonium a trimethylsulfoxonium jodid v alkalickém prostředí odštěpují α -vodík za vzniku konjugované báze – sirného ylidu (sulfuranu). Ylidy jsou stabilizované karbanionty, které se chovají podobně jako Wittigova činidla. Oba sirné methylydy reagují s karbonylovými sloučeninami, liší se však v preferenci 1,2- nebo 1,4-adice. Zatímco trimethylsulfonium jodid preferuje 1,2-adici za vzniku epoxidu, trimethylsulfoxonium jodid reaguje přednostně ve smyslu 1,4-adice za vzniku cyklopropanového kruhu. Reakce nese jméno po svých objevitelích – Johnsonovi, Corey a Chaykovském.

Připraví laborant: V dokonale suché porcelánové třence rychle smísíme 26,8 mmol trimethylsulfoxonium jodidu s 26,7 mmol *tert*-butoxidu draselného a sypkou směs přeneseme do malé prachovnice z alkalického skla s těsným uzávěrem, kterou můžeme při laboratorní teplotě uchovávat v exsikátoru déle než rok bez ztráty aktivity. Prášek instantního methylydu obsahuje 3 mmol methylydu na gram.



PRACOVNÍ POSTUP:

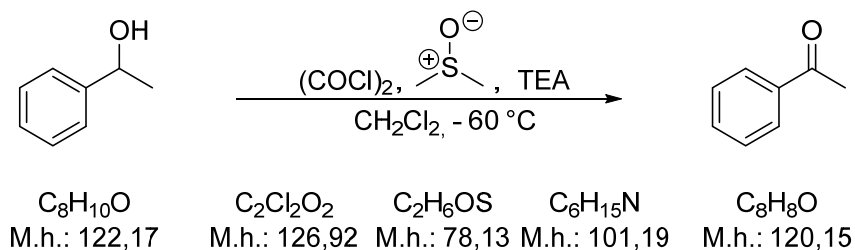
Do dobře vysušené 25ml baňky s magnetickým míchadlem a CaCl_2 trubicí odměříme 2 ml suchého DMSO a 0,5 mmol *trans*-chalkonu. Nasadíme CaCl_2 uzávěr a pevný podíl necháme rozpustit, popř. přidáme další DMSO. K homogennímu roztoku naráz přidáme 0,6 mmol instantního methylydu, baňku opět uzavřeme CaCl_2 nástavcem a směs při laboratorní teplotě mícháme 60 min. Obsah baňky vylijeme do dělicí nálevky a baňku vypláchneme asi 25 ml nasyceného vodného roztoku NaCl, který též vlijeme do dělicí nálevky a přidáme ještě 15 ml etheru. Organickou vrstvu oddělíme a uschováme, vodnou znovu extrahujeme 15 ml etheru. Etherické extrakty spojíme, promyjeme 2 × 25 ml vody a 25 ml nasyceného vodného roztoku NaCl a vysušíme bezvodým MgSO_4 . Sušidlo po 5 min zfiltrujeme, filtrát odpaříme ve vakuu a vysušený zbytek zvážíme a analyzujeme na TLC (SiO_2 , vzorek rozpustit v DCM, eluent DCM).



3.3.20. Příprava acetofenonu z 1-fenylethanolu

Příprava aldehydů a ketonů z primárních a sekundárních alkoholů pomocí DMSO, oxalyl chloridu a báze se nazývá Swernova oxidace. Je to značně významná metoda přípravy karbonylových

sloučenin, protože probíhá účinně i za mírných reakčních podmínek, vyžaduje ale velmi nízké reakční teploty, jinak dochází ke tvorbě řady vedlejších produktů. Reakce začíná aktivací DMSO oxalyl chloridem za vzniku dimethylchlorosulfoniové soli (silný elektrofil). Tato sůl s alkoholem vytváří dimethylsulfoxoniový intermediát, který prostřednictvím přítomné báze eliminuje α -vodík a poskytuje sirný ylid. Sirný ylid deprotonuje α -polohu alkoholu přes pětičlenný tranzitní stav a odstupuje dimethylsulfid.



PRACOVNÍ POSTUP:

V sušárně skla nechá laborant 1 h před začátkem cvičení při 140 °C vysušit tříhrdlou 50ml baňku, magnetické míchadlo, nástavec na balónek, skleněnou zátku a přikapávací nálevku s vyrovnávací trubicí.

Pozor na popáleniny a omrzliny – pracujeme v termoizolačních rukavicích!!! Za horka uchytíme do stojanu vysušenou tříhrdlou 50ml baňku, do které jsme umístili magnetické míchadlo. Menší hrdlo baňky opatříme skleněnou zátkou, kterou zajistíme sponou na zábrusy, druhé menší hrdlo opatříme přikapávací nálevkou, kterou uzavřeme gumovým septem a na velké hrdlo nasadíme nástavec s balónkem naplněným dusíkem.

Poté, co aparatura dosáhne laboratorní teplotu, vytáhneme skleněnou zátku a do baňky rychle a naráz pod proudem dusíku převedeme 2,5 mmol oxalylchloridu a 25 ml suchého dichlormethanu. Místo zátky na hrdlo baňky nasadíme kryogenní teploměr, který zajistíme sponou a baňku spustíme do lázně s ethanolem, do které opatrně a pomalu naléváme tekutý dusík. Obsah baňky necháme míchat a až dosáhne -60 °C, tak přikapávací nálevku skrze septum pomocí injekční stříkačky s jehlou naplníme roztokem 7 mmol suchého DMSO v 5 ml suchého dichlormethanu a během 5 min roztok necháme přikapat do reakční směsi. Přikapávací nálevku znovu skrze septum pomocí injekční stříkačky s jehlou naplníme tentokrát roztokem 2,5 mmol 1-fenylethanolu v 10 ml suchého dichlormethanu a necháme jej během 15 min přikapat ke směsi. Nakonec přikapávací nálevku naplníme 2,5 ml suchého triethylaminu a po kapkách jej přidáme ke zbytku reakční směsi. Baňku vytáhneme z lázně a její obsah necháme míchat a vzestoupit na laboratorní teplotu. Poté obsah baňky vlijeme do 100 ml vody a směs převedeme do dělicí nálevky. Dichlormethanovou vrstvu oddělíme a vodnou vytřepeme ještě 2×15 ml čerstvého dichlormethanu. Spojené organické fáze vysušíme bezvodým MgSO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme

a filtrát odpaříme ve vakuu. Olejovitý produkt můžeme vhodným způsobem charakterizovat, nebo jej lze izolovat ve formě 2,4-dinitrofenylhydrazonu (viz dále).

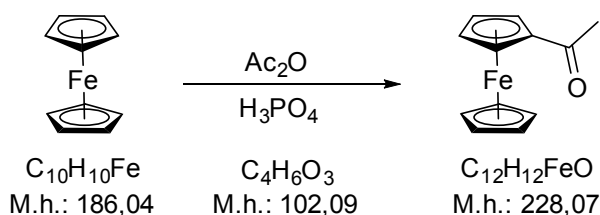
Test karbonylových sloučenin: K izolaci a identifikaci acetofenonu přidáme do baňky k destilačnímu zbytku magnetické míchadlo a přilijeme 1,5násobný přebytek 1M roztoku 2,4-dinitrofenylhydrazinu v dichlormethanu. Po 30 min míchání při laboratorní teplotě precipitát vakuově zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.

3.4. Příprava a reakce aromatických sloučenin

3.4.1. Příprava acetylferrocenu



Ferrocen jako aromatická molekula podléhá elektrofilní aromatické substituci – Friedelově–Craftsově acylační reakci. Elektrofilní acyliový ion vzniká interakcí acetanhydridu a fosforečné kyseliny.



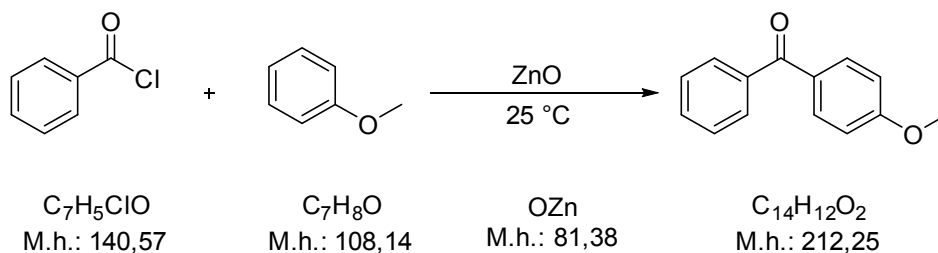
PRACOVNÍ POSTUP:

K 0,5 mmol sublimovaného ferrocenu ve zkumavce asi 10×100 mm přidáme 3,70 mmol acetanhydridu a 1,47 mmol koncentrované H_3PO_4 . Zkumavku uzavřeme septem propíchnutým jehlou a směs zahříváme na olejové lázni asi na 100°C , přičemž zkumavku protřepáváme, aby se ferrocen rozpustil. Poté obsah zkumavky ještě na 15 min intenzivně zahřejeme a následně směs ochladíme v ledu. Po kapkách za důkladného protřepávání přidáváme ke směsi 0,5 ml ledové vody následované 3M vodným roztokem NaOH, dokud není směs neutrální (pH testujeme univerzálním indikátorovým papírkem, vyvarujeme se nadbytku hydroxidu). Produkt zfiltrujeme, vymačkáme od zbytků kapalně fáze a vysušíme na vzduchu. Na tuto úlohu navazuje úloha na separaci ferrocenu od acetylferrocenu pomocí adsorpční chromatografie uvedená v obecné části skript.

3.4.2. Příprava 4-methoxybenzofenonu



Oxid zinečnatý se při Friedelově–Craftsově acylaci uplatňuje jako ekologická alternativa klasických Lewisových kyselin. V průběhu reakce se pravděpodobně *in situ* vytváří ZnCl_2 , který je vlastním katalyzátorem reakce.



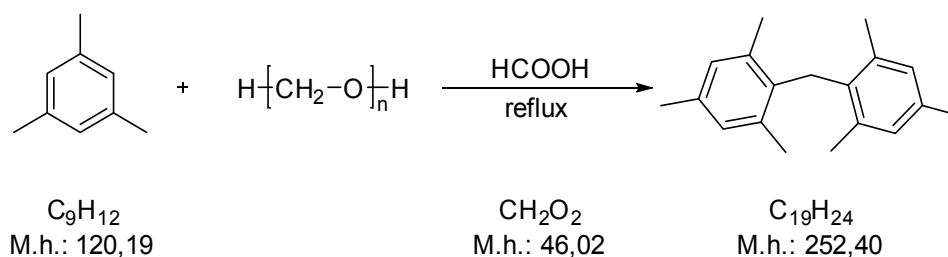
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s magnetickým míchadlem uzavřené septem a CaCl_2 uzávěrem nebo balónkem s inertním plynem předložíme 5 mmol ZnO , přidáme 10 mmol benzoylchloridu a pomalu injekční stříkačkou s jehlou přikapeme 10 mmol suchého anisolu. Směs necháme při laboratorní teplotě míchat 30 min. Poté ke směsi přidáme 50 ml dichlormethanu, suspenzi zfiltrujeme a filtrát promyjeme 3×25 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 (pozor, uvolňovat přetlak!!!) a 25 ml nasyceného vodného roztoku NaCl . Organickou vrstvu vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát zkoncentrujeme ve vakuu. Produkt od zbytků anisolu můžeme přečistit sloupcovou chromatografií (SiO_2 , eluent Hx–EtOAc), poté jej zvažíme a určíme jeho bod tání a čistotu pomocí TLC (SiO_2 , eluent Hx–EtOAc) nebo HPLC.



3.4.3. Příprava dimesitylmethanu

Reakce je příkladem Friedelovy–Craftsovy alkylace. Mravenčí kyselina protonizuje formaldehyd za vzniku hydroxyalkyliového kationtu, který je vlastním elektrofilním alkylačním činidlem v prvním stupni reakce a poskytuje benzylalkohol. Ve druhém stupni mravenčí kyselina dehydratuje benzylalkohol na resonancí stabilizovaný benzyliový kation, který je elektrofilním činidlem ve druhém stupni reakce. Reakce probíhá za vzniku jediného produktu, protože jsou všechny polohy mesitylenu ekvivalentní.



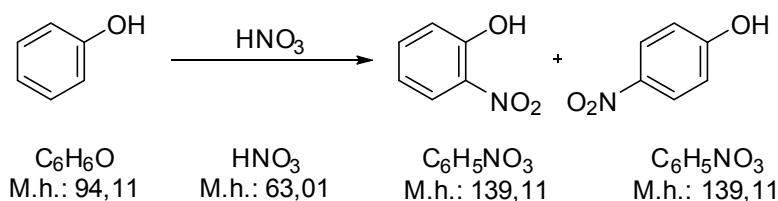
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml baňky s varným kamínkem vložíme 0,75 g paraformaldehydu s 116,91 mmol 98% mravenčí kyseliny a směs zahříváme pod zpětným chladičem, dokud se paraformaldehyd nerozpustí. Poté přidáme 71,55 mmol mesitylenu, baňku opatříme zpětným chladičem a její obsah zahříváme 2 h za mírného refluxu. Po skončení reakční doby směs ochladíme pomocí ledu, čímž bychom měli iniciovat tvorbu krystalů, které zfiltrujeme, promyjeme vodou, 10% roztokem Na_2CO_3 , opět vodou a necháme vysušit na vzduchu. Produkt rekrystalizujeme buď z minimálního množství horkého hexanu nebo ze směsi přibližně 7,5 ml toluenu a 1 ml methanolu na 5 g produktu. Produkt vysušíme, zvažíme a charakterizujeme.

3.4.4. Příprava 2-nitrofenolu a 4-nitrofenolu



Fenol můžeme jako aktivovaný aromát nitrovat už zředěnou kyselou dusičnou, přičemž vzniká směs izomerního 2-nitrofenolu a 4-nitrofenolu. Tuto směs je možné rozdělit pomocí destilace s vodní párou. Těkavější 2-nitrofenol neboli *ortho*-isomer, který tvoří **intramolekulární** vodíkové můstky mezi OH a NO₂ skupinou snadno destiluje s vodní párou z reakční směsi téměř v čistém stavu, zatímco méně těkavý 4-nitrofenol neboli *para*-isomer tvoří **intermolekulárními** vodíkovými můstky větší asociáty a zůstává v destilační baňce.



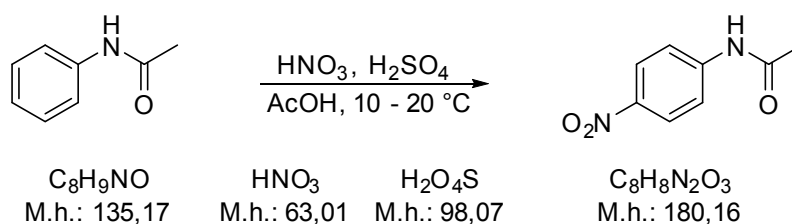
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kádinky o objemu 25 nebo 50 ml navážíme 0,05 mol fenolu a zkapalníme jej zahřátím v teplé vodní lázni a poté do kádinky přilijeme 1 ml destilované vody pro zabránění zpětné krystalizace fenolu. Do kulaté baňky o objemu 100 ml opatřené magnetickým míchadlem a teploměrem odměříme 20 ml vody, ke které přidáme 7,5 ml koncentrované kyseliny dusičné. Do takto připravené zředěné kyseliny dusičné za míchání z kádinky pomalu přidáme malé množství fenolu (asi 1 ml). Reakční směs se zahřeje a ztmavne. Zbylý fenol přidáváme pozvolna takovou rychlostí, aby se teplota reakční směsi pohybovala v rozmezí 45–55 °C. Po přidání celého množství fenolu reakční směs mícháme ještě 5 min a následně obsah baňky ochladíme v ledové lázni. Vzniklou vychlazenou pryskyřičnatou hmotu zalijeme 50 ml ledové destilované vody. Vodu pak slijeme a promytí ještě jednou zopakujeme. Izomerní nitrofenoly separujeme podle úlohy na destilaci s vodní parou nebo na adsorpční chromatografii uvedené v obecné části skript.

3.4.5. Příprava 4-nitroacetanilidu



Nitrace acetanilidu probíhá v nitrační směsi dusičné a sírové kyseliny mechanismem S_EAr, kvůli sterickému stínění *ortho*-poloh acetamido skupinou reakce probíhá s vyšším zastoupením produktu substituovaného v *para*-poloze.



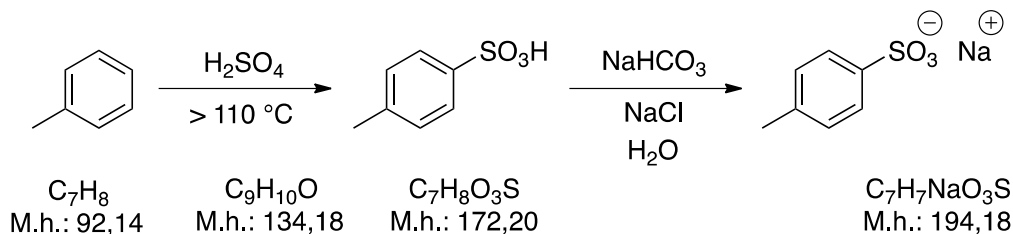
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 25ml Erlenmeyerovy baňky navážíme 22,19 mmol acetanilidu, přidáme 5 ml octové kyseliny a pomalu, za konstantního míchání, do směsi vlijeme 5 ml koncentrované H₂SO₄. Poté, co se acetanilid rozpustí, ochladíme baňku v ledové lázni na 5 °C a připravíme si nitrační směs. Nitrační směs získáme tak, že pomalu, za stálého míchání skleněnou tyčinkou, pomocí pipety přidáme 1,3 ml vychlazené koncentrované H₂SO₄ ke 27,85 mmol vychlazené koncentrované HNO₃. Tuto směs pak pomalu, za chlazení a míchání, přikapáváme ke kyselému roztoku acetanilidu a dbáme, aby vnitřní teplota nepřestoupila 20 °C. Následně necháme reakční médium stát při laboratorní teplotě 30 min a poté jej opatrně vlijeme do 25 ml ledové vody s 15 g ledu. Vytvořený precipitát po rozpuštění ledu vakuově zfiltrujeme, promyjeme 3 × 30 ml studené vody, rekrystalizujeme z 96% ethanolu, vysušíme a charakterizujeme.



3.4.6. Příprava *p*-toluensulfonátu sodného

Sulfonace je elektrofilní aromatickou substitucí. Reakce probíhá *s para*-selektivitou, která je způsobená sterickým bráněním *ortho*-polohy methylem. Čistá 4-methylbenzensulfonová kyselina se díky své vysoké kyselosti (*pKa* -2,8), rozpustnosti v organických rozpouštědlech a schopnosti přijímat vodu a vytvářet monohydrát používá jako kyselý katalyzátor v řadě organických reakcí.



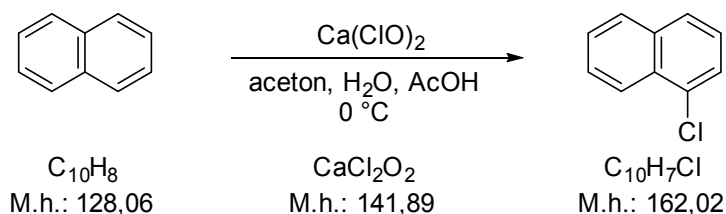
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 100ml baňky s kulatým dnem předložíme 10 ml toluenu, 5 ml koncentrované H₂SO₄ a magnetické míchadlo. Na baňku nasadíme zpětný chladič a na 60 min směs necháme v olejové lázni při 110–120 °C refluxovat. Po skončení reakční doby obsah baňky ochladíme na laboratorní teplotu a poté jej opatrně vlijeme do 200 ml kádinky s 30 ml ledové vody. Do kádinky pomalu a po částech přisypeme 4,5 g pevného NaHCO₃ a 14 g NaCl. Suspenzi v kádince zahřejeme k varu a za horka ji přefiltrujeme do čisté 200ml kádinky. Kádinku umístíme do ledové lázně a vykrytalizovaný 4-methylbenzensulfonát sodný odsajeme na Büchnerově filtrační nálevce. Produkt necháme vysušit a poté jej zvážíme a charakterizujeme.

3.4.7. Příprava 1-chlornaftalenu



Následující reakce je příkladem elektrofilní aromatické chlorace. V kyselém prostředí vzniká z chlornanu vápenatého slabá kyselina chlorná. Kyselina chlorná po protonizaci a eliminaci vody poskytuje elektrofilní chloroniový kation. Reakce probíhá regioselektivně do α -polohy naftalenu, kde je nejvyšší elektronová hustota.



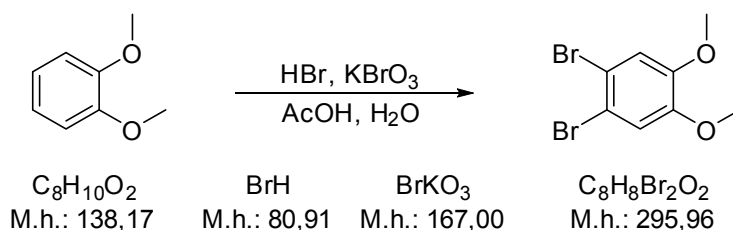
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 500ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem předložíme 39 mmol 65% chlornanu vápenatého, 100 ml vody a 10 ml octové kyseliny. Obsah baňky ochladíme v ledové lázni se solí na 0 °C a necháme jej při této teplotě míchat do doby, než se chlornan vápenatý rozpustí a utvoří se světle žlutý roztok. K tomuto roztoku pomalu v průběhu 3 min při 0 °C přikapáváme roztok 39 mmol naftalenu ve 100 ml acetonu. Po skončení přidávání necháme směs při 0 °C míchat 1 h a následně ji naředíme 100 ml ledové vody. Nerozpustný 1-chlornaftalen se vyloučí na dně baňky ve formě oleje. Směs vyextrahujeme 2 × 150 ml diethyletheru a spojené etherické extrakty promyjeme 2 × 100 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO₃. Organický podíl oddělíme, vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Světle žlutý olejovitý zbytek přečistíme vakuovou destilací na límcové koloně, sbíráme podíl vroucí při 106 °C a 13 mm Hg. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.4.8. Příprava 4,5-dibrom-1,2-dimethoxybenzenu



Následující reakce je příkladem elektrofilní substituce aktivovaného aromatického jádra bromem generovaným *in situ* z bromičnanu draselného a bromovodíkové kyseliny.



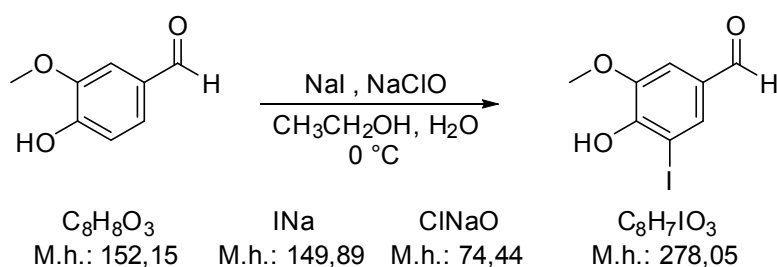
PRACOVNÍ POSTUP:

Do tříhrdlé 250ml baňky s magnetickým míchadlem a teploměrem předložíme 30 mmol veratrolu společně s 40 ml octové kyseliny a 20 mmol KBrO_3 . Z příkapávací nálevky pomalu za laboratorní teploty přidáváme 105 mmol koncentrované bromovodíkové kyseliny. Postupně dojde k rozpuštění bromičnanu a teplota reakční směsi vzestoupí na $45\text{ }^\circ\text{C}$. Obsah baňky mícháme ještě 30 min, poté přidáme 100 ml ledové vody a směs ještě 15 min mícháme. Precipitát odsajeme, promyjeme roztokem $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 20 ml vody. Produkt rekrystalizujeme asi z 10 ml ethanolu, vysušíme ve vakuu, zvážíme a charakterizujeme.

3.4.9. Příprava 5-jodvanilinu



Reakce je příkladem elektrofilní substituce aktivovaného aromatického jádra jodem generovaným *in situ* z jodidu sodného a chlornanu sodného.



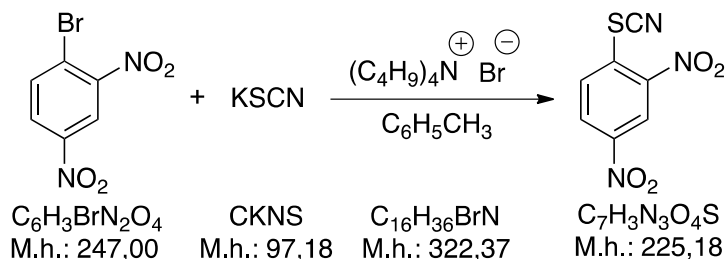
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s kulatým dnem opatřené magnetickým míchadlem rozpustíme 6,6 mmol vanilinu ve 20 ml ethanolu a následně přidáme 7,80 mmol jodidu sodného. Obsah baňky ochladíme v ledové lázni na $0\text{ }^\circ\text{C}$. Po dosažení této teploty začneme ke směsi z příkapávací nálevky **pomalou** během 10 min přidávat 11 ml vodného roztoku NaOCl (koncentrace asi 5,25 %) tak, abychom teplotu udrželi při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Poté, co příkapávání skončilo, odstavíme ledovou lázeň a při laboratorní teplotě necháme směs ještě 10 min míchat. Následně do baňky vlijeme 10 ml 10% vodného roztoku thiosíranu sodného a poté směs pomalu okyselíme 10% roztokem HCl (používáme pH papírek, obecně je třeba přidat alespoň 6 ml). Během okyselení pozorujeme vysrážení aryljodidu. Baňku i s obsahem umístíme na rotační odparku a při $30\text{--}35\text{ }^\circ\text{C}$ oddestilujeme během 10 min veškerý ethanol. Poté baňku z odparky sundáme, obsah ochladíme v ledové lázni a precipitát 5-jodvanilinu vakuově zfiltrujeme a na filtru promyjeme malým množstvím ledového ethanolu. Produkt rekrystalizujeme z propan-2-olu, do kterého za varu přidáme menší množství vody. Po ochlazení produkt zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.



3.4.10. Příprava 2,4-dinitrofenylthiokyanátu

Aromatické substráty obsahující elektron-akceptorní skupiny v *ortho*- nebo *para*-polohách vzhledem k odstupující skupině podléhají s nukleofily nukleofilním aromatickým substitucím adičně-eliminačním mechanismem (S_NAE). Následující S_NAE reakce probíhá ve dvoufázovém systému s katalýzou fázovým přenosem (PTC).



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v rukavicích, bromderivát na nechráněné kůži vytváří puchýře!!! Do 10ml baňky s kulatým dnem umístíme magnetické míchadlo a předložíme 1,60 mmol 1-brom-2,4-dinitrobenzenu společně s 3 ml toluenu. Za magnetického míchání necháme pevnou fázi rozpustit. K roztoku přidáme 0,12 mmol tetra-*n*-butylamonium-bromidu a 1,2 ml 50% vodného roztoku thiokyanátu draselného. Na baňku nasadíme zpětný chladič a směs umístíme do olejové lázně vyhřáté na 110 °C a necháme intenzivně míchat po dobu 1,5 h. Po uplynutí reakční doby a ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu odděláme zpětný chladič, reakční médium naředíme 10 ml toluenu a 10 ml vody a v 50ml dělicí nálevce jej extrahujeme 2 × 5 ml toluenu. Toluénové extrakty spojíme a vysušíme bezvodým Na_2SO_4 . Po 5 min stání zfiltrujeme toluénový roztok od sušidla do zvážené baňky s kulatým dnem, sušidlo promyjeme 5 ml toluenu, který přidáme k předchozímu podílu a v baňce na rotační odparce rozpouštědlo odpaříme.

Žlutý produkt rozpustíme v digestoři za varu v 12–20 ml chloroformu, horký roztok zfiltrujeme do zvážené baňky s kulatým dnem a filtrát znovu odpaříme buď v digestoři na vroucí vodní lázni nebo na vakuové rotační odparce. Produkt zvážíme a charakterizujeme teplotou tání.

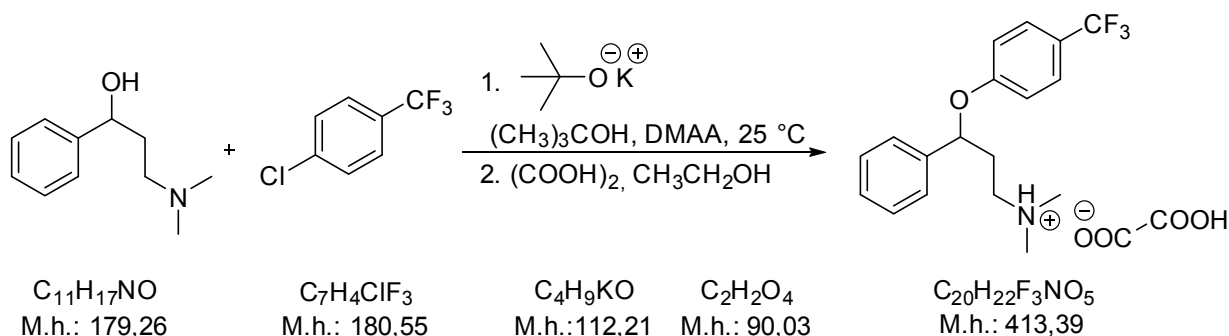
3.4.11. Příprava 3-fenyl-*N,N*-dimethyl-3-(4-trifluormethyl-fenoxy)propanamonium-oxalátu



Následující reakce je příkladem nukleofilní aromatické substituce 1-chlor-4-trifluormethylbenzenu 1-fenyl-3-(dimethylamino)propanolátem draselným a probíhá adičně-eliminačním mechanismem.

3-Fenyl-*N,N*-dimethyl-3-(4-trifluormethylfenoxy)propanamin (NMP) se izoluje jako sůl s kyselinou šťavelovou. NMP je bezprostřední prekurzor antidepresiva fluoxetinu. Posledním krokem přípravy fluoxetinu je demethylace dusíku NMP, což se obvykle realizuje pomocí von Braunovy reakce s

bromkyanem nebo méně nebezpečnou reakcí s ethyl- nebo 1-chlorethyl-chlorformiátem. Následnou hydrolyzou pak vzniká v obou případech nestabilní derivát karbamové kyseliny, který dekarboxyluje. Vzhledem k toxicitě předešle zmiňovaných sloučenin tyto syntetické kroky v našich cvičeních provádět nebudeme.



PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem a krátkým vzdušným chladičem (musí být umožněn únik *tert*-butanolu) rozpustíme 5,6 mmol 1-fenyl-3-(dimethylamino)propan-1-olu v 15 ml dimethylacetamidu. Do čirého roztoku přidáme 15 mmol 1M roztoku *tert*-butoxidu draselného v *tert*-butanolu a směs necháme 1 min míchat. Následně přidáme 15 mmol 1-chlor-4-trifluormethylbenzenu a směs zahříváme na 150 °C po dobu 30 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu převedeme směs do dělicí nálevky s 20 ml vody (exotermická reakce) a po znovuochlazení ji extrahujeme 2 × 10 ml etheru (dimethylacetamid se v etheru nerozpouští, a proto se nevyextrahuje), organické podíly spojíme, promyjeme 2 × 10 ml vody (až jsou vodné extrakty čiré), nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát použijeme v následujícím kroku.

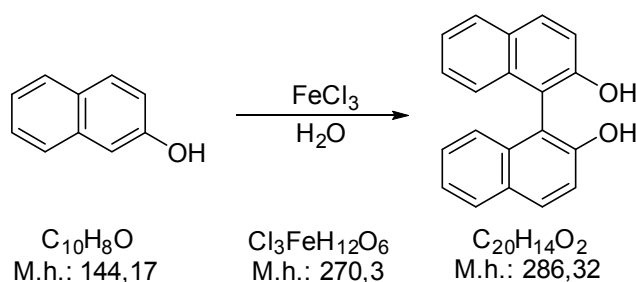
V 50ml kádince s magnetickým míchadlem rozpustíme 4,8 mmol bezvodé šťavelové kyseliny v 7,5 ml absolutního ethanolu. Z dělicí nálevky pomalu přikapáváme roztok 3-fenyl-*N,N*-dimethyl-3-(4-trifluormethylfenoxy)propanaminu, dokud se nevytvoří permanentní zákal, což je signál k tomu, abychom zastavili přikapávání a nechali směs několik minut míchat. Pozorujeme shlukování zákalu ve větší celky a jakmile se směs opět vyjasní, pokračujeme v přidávání dalšího množství 3-fenyl-*N,N*-dimethyl-3-(4-trifluormethylfenoxy)propanaminu. Směs necháme 5 min míchat a poté ji podchladíme na 5 min v ledové lázni (pozor, abychom do kádinky nenabrali vodu!!!), krystaly zfiltrujeme a promyjeme je 2 ml etheru. Produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.4.12. Příprava 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftylu



Radikálovou oxidativní dimerizací naftolu katalyzovanou nejčastěji železitými nebo měďnatými solemi vzniká 2,2'-dihydroxy-1,1'-binaftyl (BINOL), což je sloučenina vykazující axiální chiralitu

– tzv. atropoizomerii. Opticky čistý BINOL nachází uplatnění v organické syntéze zejména jako chirální ligand.



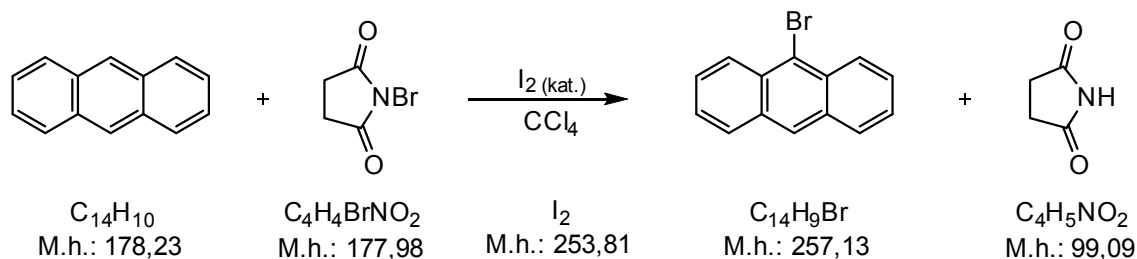
PRACOVNÍ POSTUP:

Do tříhrdlé kulaté baňky o objemu 250 ml opatřené přikapávací nálevkou, zpětným chladičem a magnetickým míchadlem umístíme 0,02 mol 2-naftolu a přidáme 120 ml destilované vody. Směs za energického míchání pod zpětným chladičem zahříváme do varu na olejové lázni a k vroucí emulzi z přikapávací nálevky pomalu přidáváme roztok 0,02 mol hexahydrátu chloridu železitého ve 12 ml vody. V reakční směsi dochází k úbytku roztaveného 2-naftolu a pozvolna sa začíná vylučovat produkt ve formě vločkovité sraženiny. Vzniklou suspenzi zahříváme dalších 10 min a následně ji ještě horkou odsajeme na Büchnerově nálevce, promyjeme 50 ml horké vody, důkladně zbavíme vody a vysušíme na filtračním papíru. Čistý produkt získáme rekrystalizací z toluenu (asi 30 ml) a vysušíme. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.4.13. Příprava 9-bromanthracenu



N-bromsukcinimid je selektivní bromační činidlo, které generuje nízké koncentrace molekulárního bromu vhodné pro radikálové substituční reakce (tzv. Wohlovy–Zieglerovy reakce).



PRACOVNÍ POSTUP:

Laborant před začátkem cvičení připraví roztok 0,2 g jodu v 10 ml tetrachlormethanu a v automatické byretě jej v digestoři nechá k dispozici studentům.

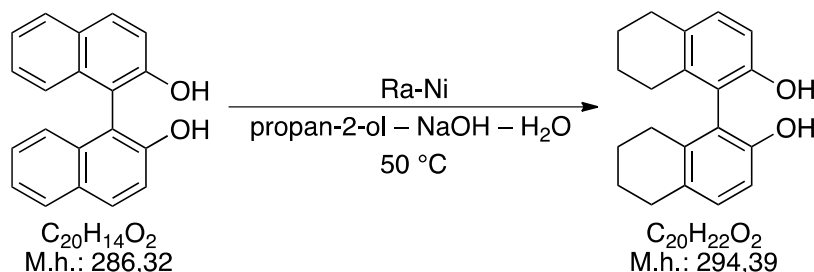
Pracujeme v rukavicích a v digestoři!!! Do 10ml baňky s kulatým dnem vložíme magnetické míchadlo, 1,4 mmol anthracenu a 1,4 mmol *N*-bromsukcinimidu. Přidáme 2 ml tetrachlormethanu a 2 kapky roztoku jodu v tetrachlormethanu. Baňku opatříme zpětným chladičem s vysoušecím

nástavcem, umístíme ji do vyhřáté olejové lázně a za magnetického míchání necháme její obsah při teplotě 85–95 °C refluxovat po dobu 1,5 h. Během reakční doby pozorujeme zhnědnutí reakční směsi a vylučování krystalického sukcinimidu, který je těžší než tetrachlormethan a je v něm prakticky nerozpustný. Po ochlazení obsahu na laboratorní teplotu demontujeme refluxní chladič a směs zfiltrujeme od sukcinimidu na malé skleněné fritě v digestoři. Filtrát jímáme do zvážené baňky s kulatým dnem. Filtrační koláč promyjeme 2 × 5 ml cyklohexanu, který přidáme k tetrachlormethanovému filtrátu a odpaříme buď v digestoři pomocí vodní vývěvy a vodní lázně vyhřáté na 40 °C, nebo na rotační vakuové odparce. Surový 9-bromanthracen rekrystalizujeme z 96% ethanolu. Stanovíme jeho výtěžek a teplotu tání.

3.4.14. Příprava 5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1-binaft-2-olu (H₈-BINOL)



Zředěné (0,5–1%) alkalické vodné roztoky Raneyova niklu mají velmi vysokou redukční aktivitu a dokáží parciálně zhydrogenovat aromatický skelet BINOL na příslušný oktahydro-derivát. Reakce je laboratorně velmi užitečná, protože redukce aromatického skeletu obvykle vyžadují použití drahých katalyzátorů a značně vysokých tlaků vodíku. Při použití opticky čistých výchozích látek reakce probíhá s retencí konfigurace.



PRACOVNÍ POSTUP:

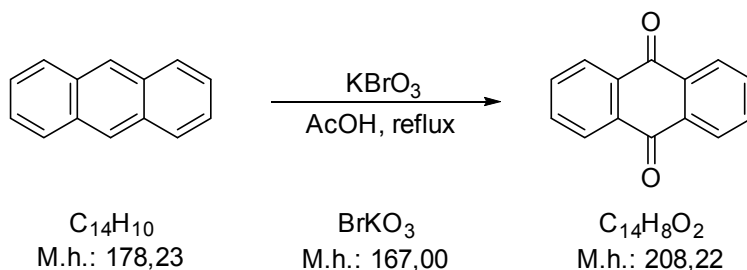
Pracujeme v digestoři!!! Do tříhrdlé 500ml baňky s kulatým dnem umístíme magnetické míchadlo a předložíme 2,5 g 50% slitiny Ni–Al společně s 200 ml destilované vody a roztokem 1,25 mmol BINOL ve 30 ml propan-2-olu. Baňku opatříme teploměrem, zpětným chladičem a přikapávací nálevkou, do které vlijeme 200 ml 1% vodného roztoku NaOH. Směs v baňce ohřejeme na magnetické míchačce na 50 °C a při této teplotě pomalu, během 1 h, přikapáváme vodný roztok hydroxidu. Po skončení přikapávání reakční médium necháme při 50 °C míchat přes noc. Průběh reakce monitorujeme pomocí TLC (SiO₂, eluent PetE–EtOAc, 5 : 1). Po kompletní konverzi reakční směs zfiltrujeme přes 1cm vrstvu křemeliny a filtrát zneutralizujeme pomocí 2M roztoku HCl. Na vakuové odparce oddestilujeme propan-2-olový podíl a vodnou fázi vyextrahujeme 3 × 20 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty vysušíme bezvodým MgSO₄. Po zfiltrování sušidla ethylacetát oddestilujeme na vakuové odparce a pevný destilační zbytek můžeme rekrystalizovat ze směsi

ethyl-acetátu a petroletheru. Produkt po vysušení zvážíme a charakterizujeme.

3.4.15. Příprava 9,10-anthrachinonu



Anthrachinon vzniká přímou oxidací aromatického jádra kyselinu bromičnou, která se generuje z bromičnanu draselného v kyselém prostředí.



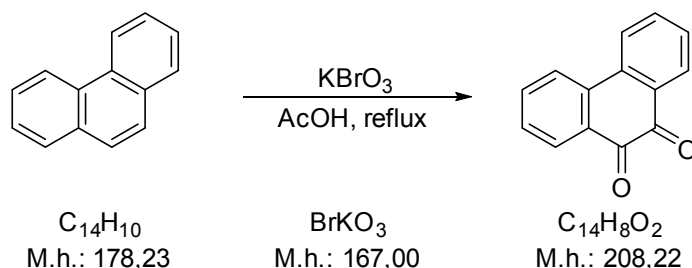
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem smísíme 9,54 mmol anthracenu a 20 ml octové kyseliny a přidáme 9,88 mmol bromičnanu draselného. Směs za stálého míchání přivedeme k varu a refluxujeme 10 min. Po této době přidáme další množství 9,88 mmol bromičnanu a pokračujeme v refluxu ještě 10 min. V průběhu reakce pozorujeme, že ze směsi precipitují žluté krystalky anthrachinonu. Po skončení reakční doby obsah baňky necháme ochladit na laboratorní teplotu a následně jej vlijeme do 50 ml ledové vody. Krystalky anthrachinonu vakuově zfiltrujeme na fritě, promyjeme vodou a 2×5 ml ledového ethanolu a necháme vysušit. Anthrachinon rekrystalizujeme z toluenu, filtrační koláč promyjeme hexanem, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.4.16. Příprava 9,10-fenanthrenchinonu



Anthrachinon vzniká přímou oxidací aromatického jádra kyselinu bromičnou, která se generuje z bromičnanu draselného v kyselém prostředí.



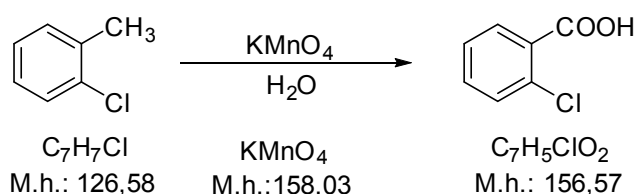
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem smísíme 9,54 mmol fenanthrenu, 20 ml octové kyseliny a 9,88 mmol bromičnanu draselného. Směs za stálého míchání přivedeme k varu a refluxujeme 10 min. Po této době přidáme další množství 9,88 mmol bromičnanu a pokračujeme v refluxu ještě 90 min. Po skončení reakční doby obsah baňky necháme ochladit na laboratorní teplotu a následně jej vlijeme do 50 ml ledové vody. Krystalky fenanthrenchinonu vakuově zfiltrujeme na fritě, promyjeme vodou a 2 × 5 ml ledového ethanolu a necháme vysušit. Anthrachinon rekrystalizujeme z toluenu, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.



3.4.17. Příprava 2-chlorbenzoové kyseliny

Vodné roztoky manganistanu draselného oxidativně štěpí postranní uhlíkatý řetězec aromatických sloučenin na aromatické karboxylové kyseliny.



PRACOVNÍ POSTUP:

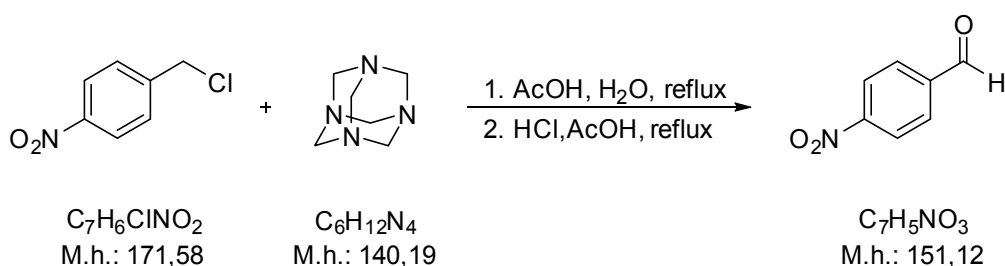
Ve 250ml baňce s kulatým dnem a silným magnetickým míchadlem rozpustíme ve 125 ml vody 47,46 mmol KMnO_4 a přidáme 40 mmol 2-chlortoluenu. Na baňku nasadíme zpětný chladič a emulzi jemně refluxujeme do doby, než se vytratí fialové zbarvení. Nezareagovaný 2-chlortoluen oddělíme od 2-chlorbenzoové kyseliny pomocí destilace s vodní parou, pracovní postup nalezneme v obecné části skript.

3.5. Příprava a reakce karbonylových sloučenin



3.5.1. Příprava 4-nitrobenzaldehydu

Proces přípravy aldehydů z arylmethylhalogenidů a hexaminu se nazývá Sommeletova reakce. Reakce probíhá nejprve za vzniku arylmethylhexaminiové soli, která podléhá hydrolyze na benzylamin, čpavek a formaldehyd. Disproporcionační reakce mezi benzylaminem a methaniminiovým iontem vzniklým kondenzací čpavku s formaldehydem v kyselém prostředí vede ke vzniku methylaminu a fenylmethaniminiové sloučeniny, která se nakonec hydrolyzuje na benzaldehyd.



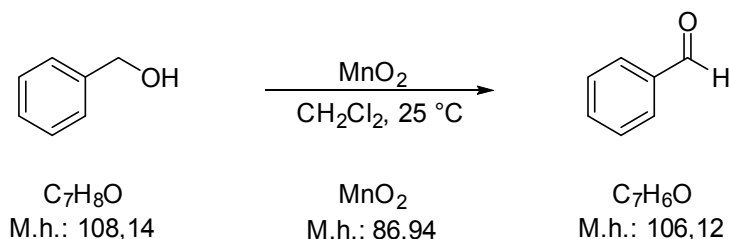
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 20 mmol 4-nitrobenzylchloridu, 40 mmol hexamethylentetraminu (hexaminu) a 17,5 ml 50% kyseliny octové. Reakční směs za míchání zahřejeme k varu a refluxujeme 1 h. Poté do baňky přilijeme 10 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a v refluxu pokračujeme ještě 15 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu reakční směs extrahujeme 20 ml diethyletheru. Etherický extrakt promyjeme 3×10 ml vody a 1×10 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Organickou fází vysušíme bezvodým Na_2SO_4 a po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.5.2. Příprava benzaldehydu

Oxid mangančitý je mírné oxidační činidlo selektivně oxidující benzylové a allylové polohy alkoholů na aldehydy. Oxidace probíhá radikálovým mechanismem.



PRACOVNÍ POSTUP:

V 100ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 10 mmol benzylalkoholu v 50 ml dichlormethanu a přidáme 100 mmol aktivovaného oxidu manganičitého. Směs necháme pod inertní atmosférou dusíku míchat při laboratorní teplotě do následujícího cvičení. Poté směs vakuově zfiltrujeme přes vrstvu křemeliny a filtrát odpaříme ve vakuu. Destilační zbytek analyzujeme pomocí TLC.

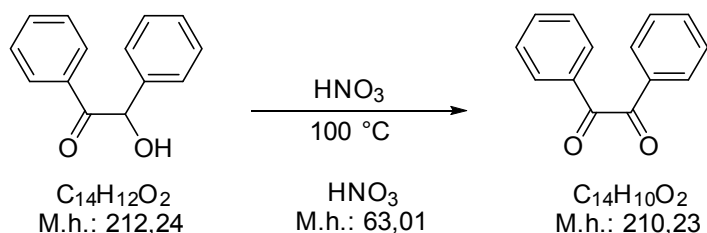
Test karbonylových sloučenin: Pro izolaci a identifikaci benzaldehydu můžeme také použít roztok 2,4-dinitrofenylhydrazinového činidla a precipitát 2,4-dinitrofenylhydrazonu zfiltrovat a rekrystalizovat z ethanolu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.5.3. Příprava benzilu

Benzil se připravuje oxidací benzoinu pomocí vhodného oxidačního činidla.

Metoda A

Benzil je možné připravit reakcí benzoinu koncentrovanou kyselinou dusičnou.



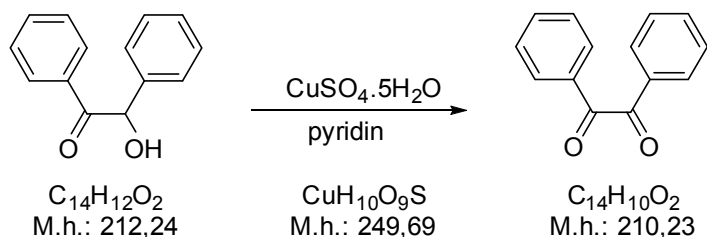
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 100 ml umístíme 0,023 mol benzoinu a 25 ml koncentrované kyseliny dusičné. Reakční směs zahříváme na vroucí vodní lázni za občasných míchání až do okamžiku, kdy se již žádné hnědé oxidy dusíku nevyvíjejí (přibližně 1 h). Vypneme zahřívání a obsah baňky nalijeme do 100 ml studené vody. Směs mícháme skleněnou tyčinkou, dokud vyloučený olejovitý benzil úplně neztuhne. Produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a důkladně promyjeme vodou. Čistý benzil získáme rekrystalizací z ethanolu resp. methanolu. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

Metoda B



Benzil je možné připravit také oxidací benzoinu síranem mědnatým v pyridinu.



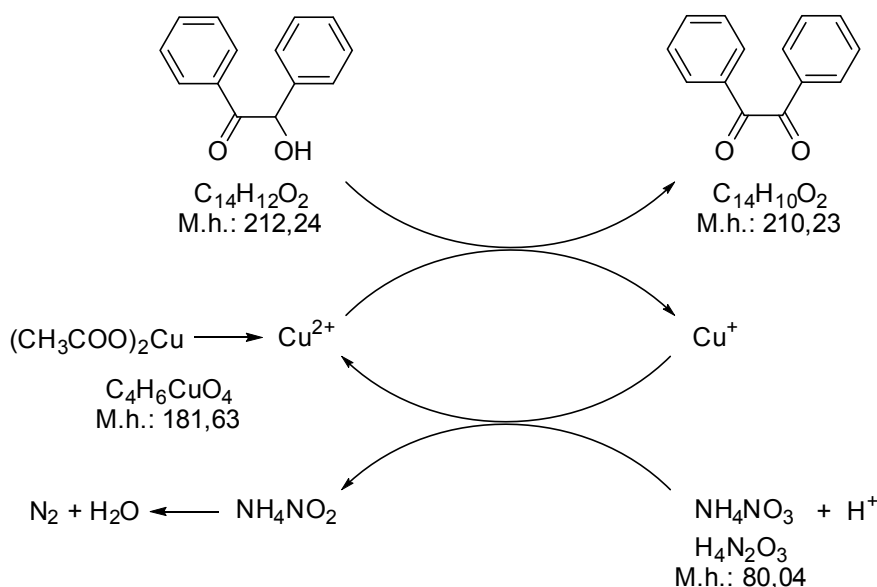
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 100 ml umístíme 0,05 mol jemně rozetřeného pentahydrátu síranu měďnatého, 7,6 ml vody a 15 ml pyridinu a směs zahříváme pod zpětným chladičem v olejové lázni do rozpuštění. Potom přidáme 0,023 mol benzoinu a reakční směs dále zahříváme do varu v olejové lázni 1–2 h. Modrá barva roztoku se změní na zelenou a vylučuje se olejovitá vrstva produktu. Po ochlazení vylijeme obsah baňky do 200 ml studené vody a mícháme skleněnou tyčinkou, dokud vyloučený olejovitý benzil úplně neztuhne. Produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě, promyjeme 5% kyselinou chlorovodíkovou a poté důkladně vodou. Čistý benzil získáme rekrystalizací z ethanolu resp. methanolu. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

Metoda C



Tato metoda je jedním z nejekologičtějších oxidačních procesů vůbec (tzv. zelená technologie). Oxidace benzoinu na benzil je založena na principu regenerace oxidačního činidla, tedy měďnatých kationtů dusičnanem amonným v kyselém prostředí. Při této metodě se proto používá pouze katalytické množství octanu měďnatého.



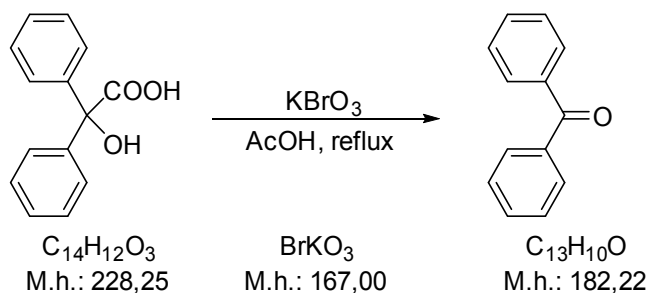
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené magnetickým míchadlem umístíme 0,01 mol benzoinu, 0,015 mol dusičnanu amonného, 6 ml kyseliny octové a 1 ml roztoku octanu měďnatého. Reakční směs mícháme (magneticky) a zahříváme pod zpětným chladičem na olejové lázni asi 1 h. Vypneme zahřívání a obsah baňky nalijeme do 50 g směsi led–voda. Směs mícháme skleněnou tyčinkou pro navození krystalizace a homogenizaci vypadlého benzilu. Produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a důkladně promyjeme vodou. Čistý benzil získáme rekrystalizací z ethanolu resp. methanolu. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.5.4. Příprava benzofenonu



Kyselina benzilová podléhá účinkem oxidačního činidla (kyseliny bromičné) oxidační dekarboxylaci, která je usnadněna vznikem resonancí stabilizovaného systému karbonylové skupiny a dvou aromatických jader benzofenonu.



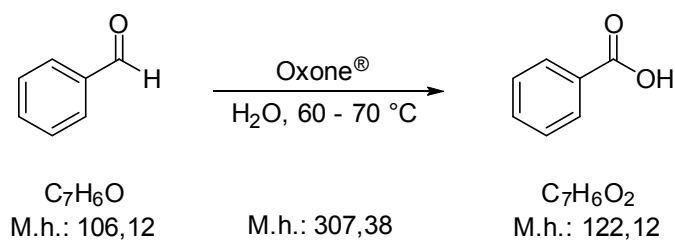
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml baňky s magnetickým míchadlem předložíme 4,4 mmol benzilové kyseliny ve 12 ml octové kyseliny a 4,4 mmol bromičnanu draselného. Směs vaříme pod refluxem asi 20 min do vymizení oranžově-hnědého zbarvení. Po ochlazení směs vylijeme do 100 ml ledového 5% vodného roztoku Na_2CO_3 . Směs extrahujeme 3×15 ml dichlormethanu, dichlormethanové podíly spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO_4 . Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt je žlutá kapalina, která stáním krystalizuje, po vysušení jej zvážíme a stanovíme jeho TLC čistotu.

3.5.5. Příprava benzoové kyseliny z benzaldehydu



Aldehydy lze oxidovat na karboxylové kyseliny celou řadou velmi mírných oxidačních činidel. Oxone[®] je verzatilní oxidační činidlo se sumárním vzorcem $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$. Aktivní složkou činidla je hydrogenperoxosíran draselný.



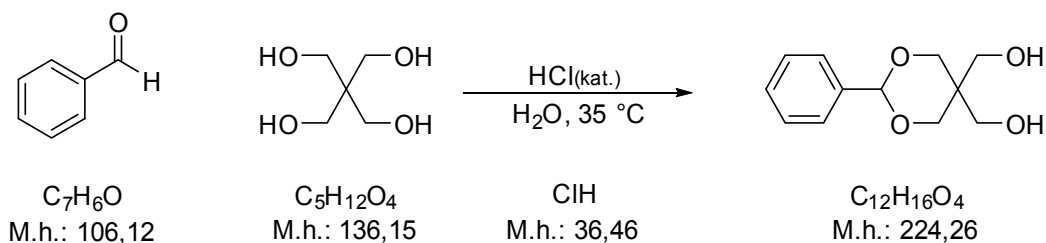
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 9,8 mmol benzaldehydu, 7,25 g Oxone[®] a 25 ml vody. Baňku spustíme do olejové lázně předehřáté na 60–70 °C (monitorujeme teploměrem). Obsah baňky necháme míchat a zahřívát 90 min, následně jej na 20 min ochladíme v ledové lázni a vzniklý precipitát sesbíráme vakuovou filtrací. Filtrační koláč promyjeme 10 ml studené destilované vody a produkt rekrystalizujeme z horké vody, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.



3.5.6. Příprava benzaldehyd-pentaerythritol acetalu

Aldehydy a ketony adují molekuly dvojsytných alkoholů za vzniku geminálních dietherů – acetalů a ketalů. Reakce je katalyzovaná Lewisovou nebo Brønstedovou kyselinou. Jelikož jsou reaktanty v molárním poměru 1 : 1, disubstituční produkt vzniká jen ve velmi nízké koncentraci a je odstranitelný krystalizací. Rovnováha této vratné reakce se posouvá doprava díky tomu, že je benzaldehyd-pentaerythritol acetal nerozpustný v reakčním médiu a precipituje z roztoku.



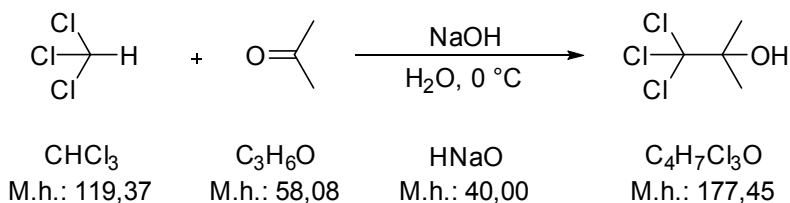
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml baňce smísíme 7,34 mmol pentaerythritolu a 10 ml vody. Směs zahřejeme na 35 °C a mícháme skleněnou tyčinkou, dokud se pevný podíl nerozpustí. Přidáme 2 kapky koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 7,34 mmol benzaldehydu. Reakční médium zahříváme 60 min při 35 °C a periodicky směs promícháváme Pasteurovou pipetou násátím obsahu a e젝cí nazpět do baňky. Následně směs vychladíme v ledové lázni a vakuově zfiltrujeme, filtrační koláč promyjeme malým množstvím vody a po vysušení prosávaným vzduchem produkt rekrystalizujeme z toluenu. Po filtraci a vysušení produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.5.7. Příprava hemihydrátu chloretonu (1,1,1-trichlor-2-methylpropan-2-olu)



Chloroform se v alkalickém prostředí deprotonuje na trichlormethylidový anion, který se aduje jako nukleofil na karbonylovou skupinu acetonu. Vzniká sloučenina s triviálním názvem chloreton, což je látka podobná chloral-hydrátu s hypnotickými, lokálně anesterickými a konzervačními účinky.



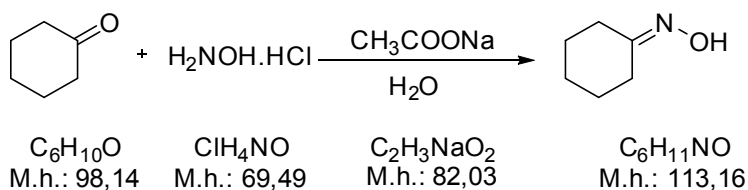
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme 0,5 mol acetonu s 0,1 mol chloroformu a směs ochladíme na 0 °C. Do ochlazeného roztoku přidáme 2,8 mmol 50% vodného roztoku NaOH. Reakční médium mícháme ještě 10 min, poté zfiltrujeme vykrystalizovaný NaCl a filtrát odpaříme ve vakuu. Olej vlijeme do ledové vody, čímž chloreton vykrystalizuje. Přebytečnou vodu zfiltrujeme, produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.5.8. Příprava cyklohexanon-oximu



Cyklohexanon-oxim se připravuje kondenzací cyklohexanonu s hydroxylamonium-chloridem v přítomnosti octanu sodného.



PRACOVNÍ POSTUP:

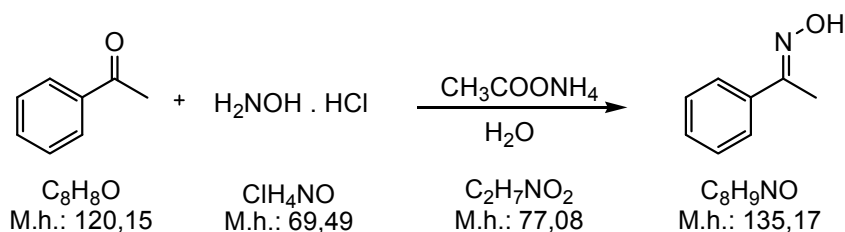
Do Erlenmeyerovy baňky o objemu 100 ml navážíme 0,05 mol hydroxylamonium-chloridu a 0,05 mol octanu sodného. Látky rozpustíme přidáním 15 ml vody. K tomuto roztoku přidáváme postupně, za neustálého míchání, 0,035 mol cyklohexanonu (naráz max. 0,5 ml) a to tak, aby teplota reakční směsi nepřevýšila 45–50 °C. V případě dosažení této teploty přerušíme přidávání cyklohexanonu a směs ochladíme ve vodní lázni. Po přidání celého množství cyklohexanonu necháme směs za míchání doreagovat ještě 15 min. Vykrystalizovaný surový produkt izolujeme filtrací přes skleněnou fritu a promyjeme malým množstvím vychlazené vody. Po krátkém prosátí na fritě přeneseme surový produkt do varné baňky, přidáme 8–10 ml ethanolu a zahříváme pod

zpětným chladičem k varu. K horkému roztoku přidáme přes chladič postupně 20–25 ml vody. Jestliže vznikne zákal, který se nerozpustí ani při varu, přidáme 1 ml ethanolu. Vzniklý roztok za horka přelijeme do kádinky (v případě mechanických nečistot za horka zfiltrujeme) a zchladíme v ledové lázni. Vyloučené krystaly odsajeme na skleněné fritě a promyjeme malým množstvím (asi 5 ml) vychlazeného 25% ethanolu. Filtrační koláč necháme prosávat vzduchem a dosušíme na Petriho misce. Produkt je bílá krystalická látka. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.5.9. Příprava acetofenon-oximu



Acetofenon-oxim se připravuje kondenzací cyklohexanonu s hydroxylamonium-chloridem v přítomnosti octanu amonného.



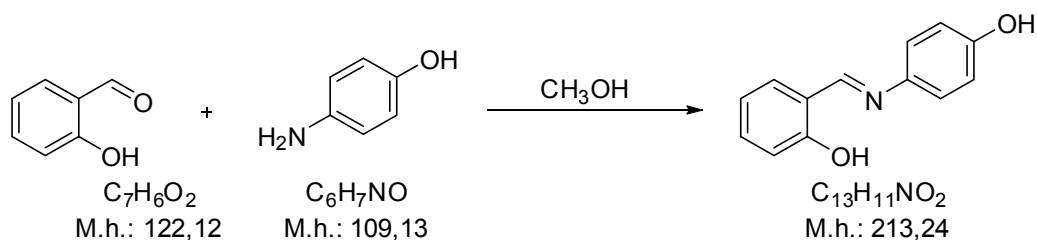
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené zpětným chladičem navážíme 0,032 mol hydroxylamonium-chloridu a 0,03 mol bezvodého octanu amonného. Látky rozpustíme přidáním 15 ml vody. K tomuto roztoku přidáváme pomalu po částech a za stálého míchání roztok 0,03 mol acetofenonu ve 3,5 ml 96% ethanolu. Na baňku nasadíme zpětný chladič, směs zahříváme do varu na olejové lázni a refluxujeme po dobu 30–60 min. Následně baňku vyjmeme z lázně a po ochlazení na laboratorní teplotu vlijeme její obsah do kádinky se 150 g směsí ledu a vody a důkladně vše promícháme. Vyloučené krystaly odsajeme na skleněné fritě a promyjeme malým množstvím (asi 5 ml) vychlazeného 25% ethanolu. Filtrační koláč necháme prosávat vzduchem a dosušíme na Petriho misce nebo ve vakuu. Produkt je bílá krystalická látka. Změříme teplotu tání a stanovíme TLC čistotu (SiO₂, eluent DCM–MeOH, 10 : 1) a výtěžek.

3.5.10. Příprava 4-[(2-hydroxybenzyliden)amino]-fenolu klasickou metodou



Aromatické aminy kondenzují s aromatickými aldehydy za vzniku žlutých azomethinů, zvaných také Schiffovy báze. Podobné barevné reakce probíhají např. mezi aminoskupinami bílkovin kůže a dihydroxyacetonem jako účinnou složkou samoopalovacích krémů.



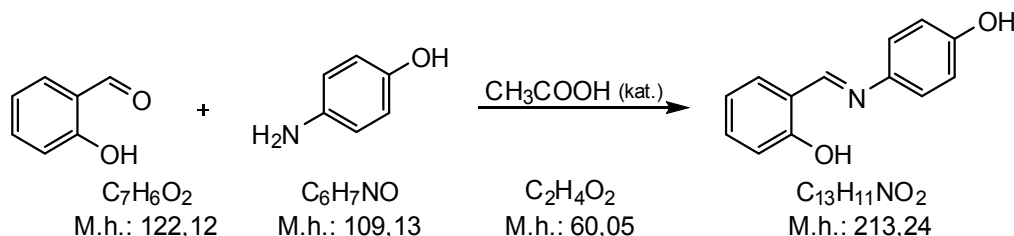
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem přidáme ke 40 ml methanolu 9 mmol 4-aminofenolu a 9 mmol salicylaldehydu. Reakční směs necháme míchat za laboratorní teploty 30–60 min, kdy průběh reakce kontrolujeme vizuálně (žloutnutí) a pomocí tenkovrstvé chromatografie. Po úplné konverzi ověřené dle TLC (SiO_2 , eluent EtOAc–PetE, 1 : 1) reakční směs přeneseme do 150ml kádinky a produkt vysrážíme postupným přidáním vody, precipitát odsajeme a necháme vysušit. Suchý produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.5.11. Příprava 4-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-fenolu solvent-free metodou



Reakce je ukázkou bezrozpouštědlové syntézy tzv. mechanochemickou cestou. Opět se jedná o kondenzaci za vzniku Schiffovy báze, adice anilinu na karbonyl a eliminace vody je usnadněna katalýzou kyselinou octovou.



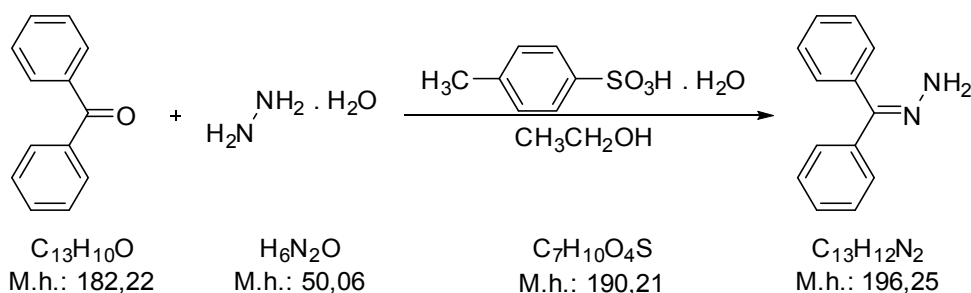
PRACOVNÍ POSTUP:

V laboratorní třence smísíme 9 mmol 4-aminofenolu a 9 mmol salicylaldehydu. Přidáme 3 kapky kyseliny octové a vzniklou reakční směs třeme 5–10 min a pečlivě stíráme zbytky ze stěn třecí misky. Obsah třenky poté přeneseme do 150ml kádinky a rozpustíme asi v 15–30 ml ethanolu. Přidání vody vede ke krystalizaci azomethinu. Produkt odsajeme, jeho čistotu ověříme pomocí TLC (SiO_2 , eluent EtOAc–PetE, 1 : 1) a dle potřeby rekrystalizujeme z vodného ethanolu. Po vysušení produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.5.12. Příprava benzofenon-hydrazonu



Karboonylové sloučeniny kondenzují s hydrazinem za vzniku hydrazonů. Adice hydrazinu na karbonyl a eliminace vody je usnadněna katalýzou kyselinou *p*-toluensulfonovou.



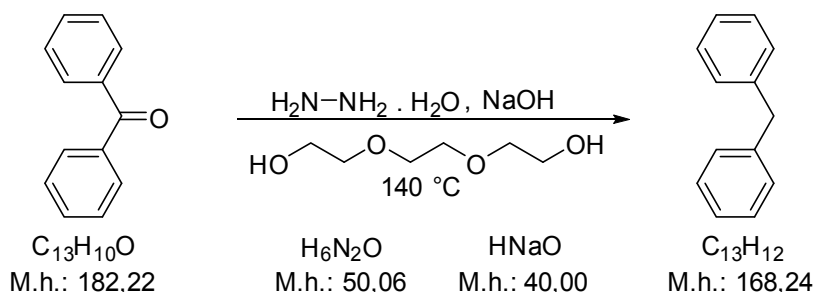
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 25–50ml baňky předložíme 10 mmol benzofenonu, 60 mmol hydrazin-hydrátu a 0,4 mmol *p*-toluensulfonové kyseliny v 5 ml 96% ethanolu. Směs zahříváme pod refluxem na olejové lázni při teplotě 120 °C. Konverzi reakce sledujeme pomocí TLC (SiO₂, eluent Hx–EtOAc, 7 : 1) a po 90 min začneme přikapávat ledovou vodu (asi 3 ml) až získáme masu pastovité konzistence, kterou podchladíme v ledové lázni, precipitát zfiltrujeme, promyjeme 3 × 10 ml ledové vody a vysušíme na vzduchu. Produkt zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.

3.5.13. Příprava difenylmethanu



Benzofenon podléhá v alkalickém prostředí v přítomnosti hydrazinu tzv. Wolfově–Kižněrově redukci. Reakce v následujícím experimentu je Huangovou–Minlonovou modifikací reakčních podmínek, která je založena na oddestilování vody a přebytku hydrazinu po dokončení tvorby hydrazonu karboonylové sloučeniny. Tato modifikace podmínek poskytuje vyšší výtěžky za kratší reakční čas než původní metoda.



PRACOVNÍ POSTUP:

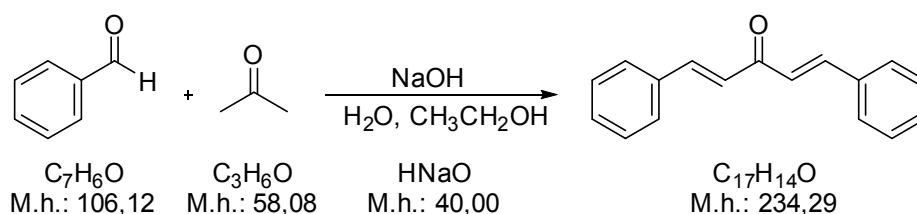
Pracujeme v digestoři, KOH je silně hygroskopický a je potřeba s ním pracovat velmi rychle a opatrně!!! Do 25ml baňky opatřené magnetickým míchadlem předložíme 20 mmol důkladně rozetřeného hydroxidu draselného a 7,5 ml triethylen glykolu a nasadíme chladič s vysoušecím

nástavcem (nezapomeneme namazat zábrusy!!!). Rozpouštění hydroxidu v glykolu je silně exotermické. Následně odděláme chladič a k roztoku přidáme 5 mmol benzofenonu a 15 mmol 98% hydrazin-monohydrátu. Chladič opět nasadíme a směs zahříváme v olejové lázni na 140 °C. Po 1 h zahřívání se vytvoří čirý žlutý roztok a vývin plynů téměř ustane. Během dalších 2 h teplotu lázně postupně zvyšujeme až na 200 °C. Po skončení reakční doby směs necháme ochladit na laboratorní teplotu a opatrně ji přilijeme ke 30 ml 1M roztoku HCl. Směs extrahujeme 35 ml hexanu, organickou fází oddělíme a vodnou vytřepeme ještě 3 × 10 ml hexanu. Spojené organické fáze promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.5.14. Příprava dibenzalacetonu

Dibenzalaceton se připravuje bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací benzaldehydu s acetonem, tzv. Claisenovou–Schmidtovou reakcí. Dibenzalaceton se používá např. jako aktivní složka opalovacích krémů blokující UV záření.



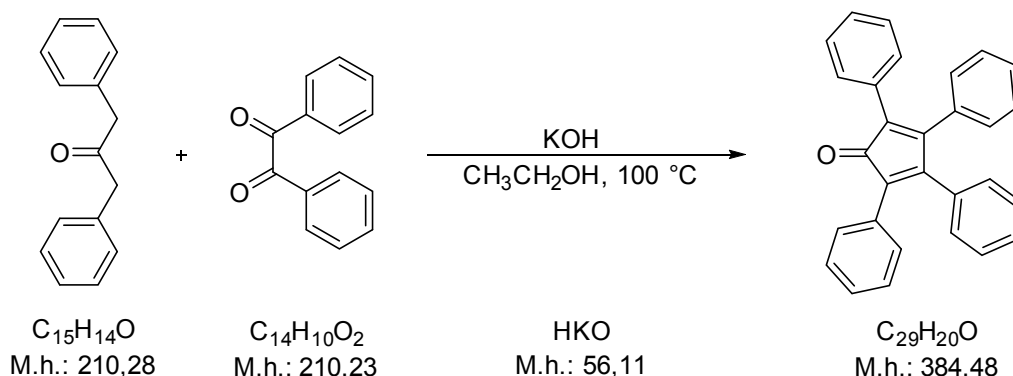
PRACOVNÍ POSTUP:

V kádince o objemu 150 ml rozpustíme 0,025 mol NaOH ve 20 ml destilované vody a směs ochladíme na laboratorní teplotu. Za míchání přidáme 0,0567 mol benzaldehydu rozpuštěného ve 40 ml ethanolu. Pak za míchání pipetou pomalu přidáme 0,027 mol acetonu. Nejprve vzniká žlutý roztok a několik minut po přidání celého množství acetonu vypadne hustá žlutá sraženina. Reakční směs mícháme ještě 20 min a poté přidáme 40 ml vody. Suspenzi promícháme a produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě, promyjeme 50 ml vody, aby se odstranil přebytečný NaOH. Surový produkt přečistíme krystalizací z vroucího ethanolu. Látku rozpustíme ve vroucím ethanolu (asi 25 ml), za varu do roztoku přidáme 4 ml destilované vody a směs zchladíme nejprve studenou vodou a pak v ledové lázni. Vyloučené krystaly odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme 80% ethanolem předem vychlazeným v ledové lázni. Filtrační koláč necháme prosávat vzduchem a dosušíme na Petriho misce. Produkt je jasně žlutá krystalická látka. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.5.15. Příprava tetrafenylcyklopentadienonu



Tetrafenylpentadienon se připravuje bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací benzilu s dibenzylketonem, tzv. Claisenovou–Schmidtovou reakcí.



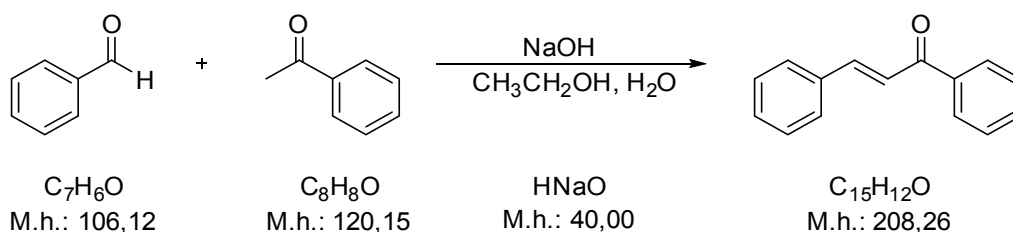
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s míchadlem a zpětným chladičem rozpustíme 10 mmol benzilu a 10 mmol dibenzylketonu v 15 ml horkého ethanolu. Roztok zahřejeme téměř k varu, odstavíme lázeň a za míchání pomalu po dvou částech přes chladič přímo do reakční směsi přidáme roztok 0,3 g KOH ve 3 ml ethanolu (použijeme např. Pasteurovu pipetu). Pro úplnou konverzi je nezbytné, aby všechny kapky z pipety šly přímo do reakční směsi a nestékaly po stěnách baňky nebo chladiče. Jakmile ustane bouřlivá reakce, tak směs ještě 15 min refluxujeme. Poté baňku ochladíme v ledové lázni na 0 °C a tmavé krystalky produktu vakuově zfiltrujeme a promyjeme 3 × 2 ml ledového ethanolu. Tetrafenylpentadienon vysušíme a charakterizujeme.

3.5.16. Příprava *trans*-chalkonu



Chalkon se připravuje bazicky katalyzovanou aldolovou kondenzací benzaldehydu s acetofenonem, tzv. Claisenovou–Schmidtovou reakcí.



PRACOVNÍ POSTUP:

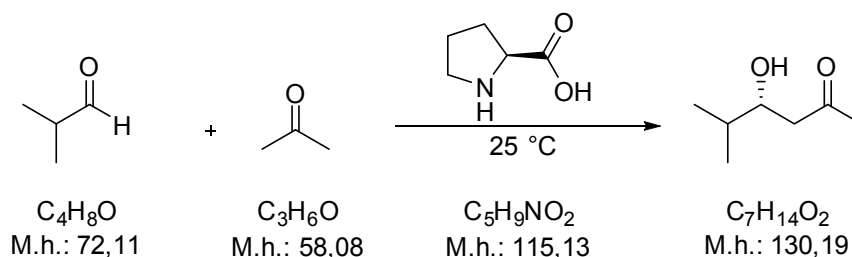
V 50ml Erlenmeyerově baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 5,00 mmol benzaldehydu a 5,14 mmol acetofenonu ve 4 ml ethanolu. Přidáme 0,5 ml ochlazeného roztoku připraveného ze 150,00 mmol NaOH a 10 ml vody a reakční směs necháme míchat při laboratorní teplotě.

Pozorujeme postupné zakalení, které je vystřídáno tvorbou sraženiny (asi do 10 min). Ze směsi vyjmeme míchadélko a baňku podchladíme v ledové lázni. Pomocí škrabání tyčinky o stěnu baňky indukujeme tvorbu krystalů chalkonu. Ke směsi přidáme 10 ml ledové vody, precipitát důkladně rozetřeme, zfiltrujeme jej za vakua na Büchnerově nálevce a filtrační koláč důkladně promyjeme 5 ml ledové vody. Po vysušení chalkon rekrystalizujeme z vodného ethanolu a produkt charakterizujeme.



3.5.17. Příprava (*R*)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-onu

Reakce je příkladem aldolizace mezi isobutyraldehydem a acetonem. Isobutyraldehyd je prochirální molekula, která aldolizační reakcí s acetonem v achirálním prostředí poskytuje racemickou směs isomerních produktů vznikajících nukleofilním atakem karbonylové skupiny isobutyraldehydu enolátem acetonu z *Re* a *Si* strany v poměru 50 : 50. Při použití chirálního organokatalyzátoru *L*-prolinu je však při aldolizaci preferovaný atak ze *Si* strany karbonylu vedoucí ke vzniku (*R*)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-onu, protože jeho tranzitní stav má nižší energii. Asymetrická aldolová reakce katalyzovaná *L*-prolinem je velmi známá, protože se jedná o vůbec první organokatalyzovanou asymetrickou reakci, po svých objevitelích nese jméno Hajosova–Parrishova–Ederova–Sauerova–Wiechertova reakce.



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 25ml baňky s magnetickým míchadlem odměříme 10,96 mmol isobutyraldehydu a přidáme 190,43 mmol acetonu a 2,00 mmol *L*-prolinu. Baňku uzavřeme zátkou a její obsah necháme při laboratorní teplotě míchat do následujícího cvičení. Obsah baňky vlijeme do kádinky a baňku vypláchneme 20 ml etheru, který přidáme k předchozímu roztoku. Pokud jsou přítomny pevné částice, tak je odstraníme gravitační filtrací. Do kádinky přidáme 50 ml nasyceného vodného roztoku NaCl a směs přemístíme do dělicí nálevky, kde vše důkladně protřepeme a oddělíme vrstvy. Organickou fází vysušíme bezvodým MgSO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

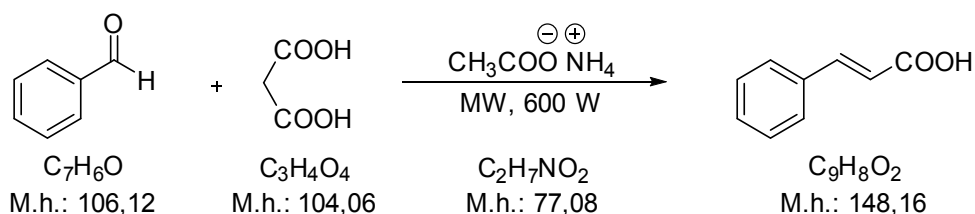
Stanovení optické čistoty: Specifickou otáčivost a optickou čistotu (*R*)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-onu analyzujeme polarimetrickým měřením na automatickém polarimetru v 1dm polarimetrické

kyvetě o objemu 1 ml. Polarimetrickou trubicí naplníme čistým chloroformem, vložíme ji do přístroje a zaaretujeme nulovou hodnotu otáčivosti. Mezitím si v 5ml volumetrické baňce připravíme roztok produktu v chloroformu o koncentraci 0,006 g/ml (roztok musí být čirý). Přibližně 1 ml tohoto roztoku odpipetujeme Pasteurovou pipetou do polarimetrické trubice a dbáme na to, aby v ní nezůstaly žádné vzduchové bubliny. Kyvetu vložíme do polarimetru a po ustálení si opišeme hodnotu otáčivosti. Dále postupujeme podle úlohy na resoluci enantiomerů 1-fenylethylaminu v obecné části skript. Referenční literární hodnota specifické otáčivosti (*R*)-4-hydroxy-5-methylhexan-2-onu je +61,7° (96% ee).

3.5.18. Příprava skořicové kyseliny



Reakci aldehydu s malonovou kyselinou nebo jejími estery v přítomnosti primárních či sekundárních aminů označujeme jako Verleyovu–Döebnerovu modifikaci Knoevenagelovy kondenzace. Reakce probíhá v několika stupních. V prvním stupni se vytvoří z *C*-kyseliny enolát, zatímco neenolizovatelná karbonylová sloučenina kondenzuje s primárním či sekundárním aminem na intermediární imin. Ve druhém stupni dochází k nukleofilní 1,2-adici enolátu na imino sloučeninu a v posledním stupni dochází k současné dekarboxylaci a eliminaci aminu za vzniku α,β -nenasycené karbonylové sloučeniny. V následujícím experimentu je tato kondenzace akcelerovaná mikrovlnným zářením.



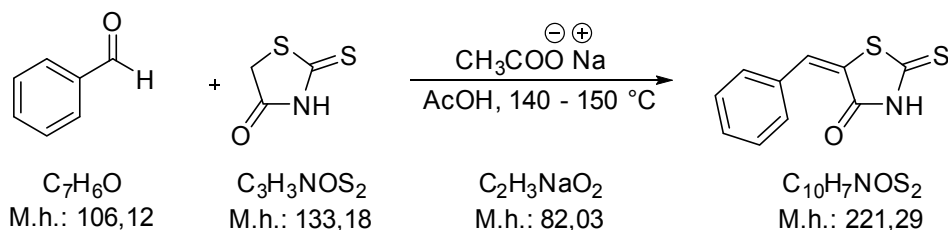
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml Erlenmeyerově baňce smícháme 10 mmol benzaldehydu, 10 mmol malonové kyseliny a 10 mmol octanu amonného a baňku umístíme do středu talíře v mikrovlnné troubě. Na hrdlo baňky připojíme obrácenou nálevku fungující jako zpětný chladič. Směs ozařujeme 3 min na 600 W pomocí 30s pulzů s 15s periodami chlazení a do vzniklé sklovité hmoty vlijeme 50 ml ledové vody a hmotu rozsuspendujeme. Surovou reakční směs zfiltrujeme, filtrační koláč rozpustíme v horké vodě a roztok za horka zfiltrujeme. Po ochlazení filtrátu sesbíráme vypadnuté krystaly skořicové kyseliny vakuovou filtrací a produkt po vysušení zvážíme a spočítáme jeho výtěžek.

3.5.19. Příprava benzyliden-rhodaninu



Klasická Perkinova syntéza je aldolovou kondenzací mezi aromatickým aldehydem a anhydridem karboxylové kyseliny. Rhodanin je sloučeninou s párem kyselých vodíkových atomů, která plní podobnou roli jako anhydrid. Deriváty rhodaninu vykazují široké spektrum biologické aktivity a v organické chemii slouží např. pro transformaci aromatických aldehydů na nitrily s řetězcem bohatším o jeden uhlíkový atom (homologační reakce).



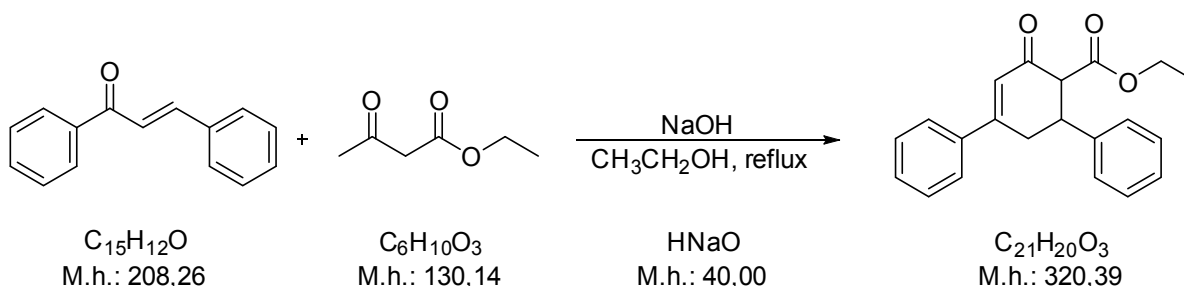
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s magnetickým míchadlem a vzdušným chladičem navážíme 2,3 mmol rhodaninu, 6,3 mmol bezvodého octanu sodného (vysušeného v peci nejméně 60 min před začátkem cvičení) a přilijeme 5 ml octové kyseliny. K této směsi přidáme 4,1 mmol benzaldehydu a reakční směs zahříváme v předehřáté olejové lázni při 140–150 °C po dobu 30 min. Pozorujeme zprůhlednění směsi a změnu zbarvení na žluté. Žlutý roztok necháme ochladit na laboratorní teplotu a následně jej podchladíme v ledové lázni a přidáme asi 5–10 ml ledové vody. Krystaly produktu zfiltrujeme, promyjeme vodou a velmi malým množstvím ledového ethanolu a etheru. Produkt sušíme při 100 °C přes noc. Po vysušení produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.5.20. Příprava 6-ethoxykarbonyl-3,5-difenylcyclohex-2-en-1-onu



Reakce je příkladem Robinsonovy anelace, což je kombinace Michaelovy adice a Claisenovy–Schmidty kondenzace.



PRACOVNÍ POSTUP:

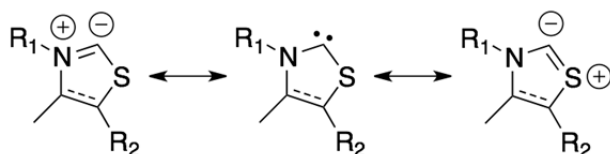
Do 50ml baňky předložíme 5,76 mmol jemně rozetřeného *trans*-chalkonu, 5,76 mmol acetoctanu ethylnatého a 25 ml ethanolu. Obsah baňky krouživým pohybem rozpustíme a přidáme varný

kamínek. Rychle navážíme 2,5 mmol NaOH a přidáme jej ke směsi v baňce, na baňku nasadíme zpětný chladič, reakční směs zahřejeme k varu a refluxujeme alespoň 90 min. V průběhu zahřívání se směs zakalí a může začít vypadávat pevný precipitát. Reakční médium ochladíme na laboratorní teplotu, přidáme 10 ml ledové vody a obsah intenzivně promícháváme, popř. třeme tyčinkou o stěny baňky, abychom indukovali krystalizaci. Následně baňku na 30 min chladíme v ledové lázni a sraženinu surového produktu sesbíráme vakuovou filtrací. Krystalky promyjeme několika menšími dávkami ledové vody a poté 3 ml ledového ethanolu. Vysušené krystalky rozpustíme v minimu vroucího ethanolu (asi 9 ml) a roztok necháme pozvolna ochladit. Po podchlazení roztoku v ledové lázni precipitát produktu zfiltrujeme, vysušíme a charakterizujeme.

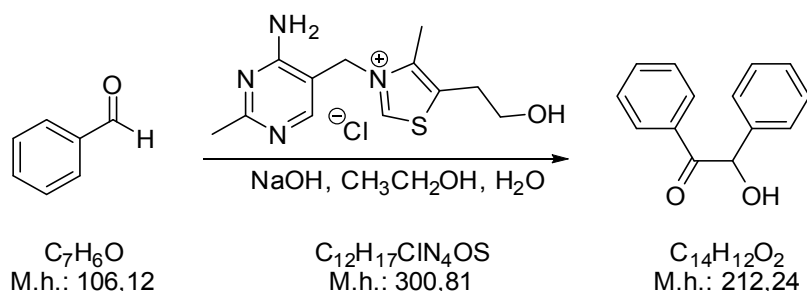
3.5.21. Příprava benzoinu



Aromatické aldehydy podléhají za přítomnosti alkalického kyanidu adici za vzniku α -hydroxyketonů (benzoinů). Benzoinová kondenzace (správněji adice) je příkladem umpolungu (přepólování) karbonylové funkční skupiny, který je katalyzovaný kyanidovým iontem nebo řadou netoxických perzistentních heterocyklických karbenů.



V následujícím experimentu budeme využívat perzistentní karben vzniklý deprotonací thiaminu v alkalickém prostředí (viz rezonanční struktury).



PRACOVNÍ POSTUP:

Do baňky o objemu 50 ml navážíme 0,5 g thiaminu hydrochloridu a k němu přidáme 1 ml vody. Po rozpuštění přilijeme 5 ml ethanolu a roztok promícháme. Směs ochladíme v ledové lázni a k tomuto roztoku přidáme 1 ml 3M roztoku hydroxidu sodného tak, aby teplota reakční směsi nepřevýšila 20 °C. Barva roztoku se během přikapávání mění na intenzivně žlutou, po přidání celého množství se po promíchání ustálí na světle žluté. Do reakční směsi přidáme 0,019 mol benzaldehydu a směs zahříváme na olejové lázni k mírnému varu pod zpětným chladičem 1,5–2 h. Směs ochladíme v ledové lázni, čímž by mělo dojít ke krystalizaci. Jestliže látka nekrystalizuje, iniciujeme krystalizaci

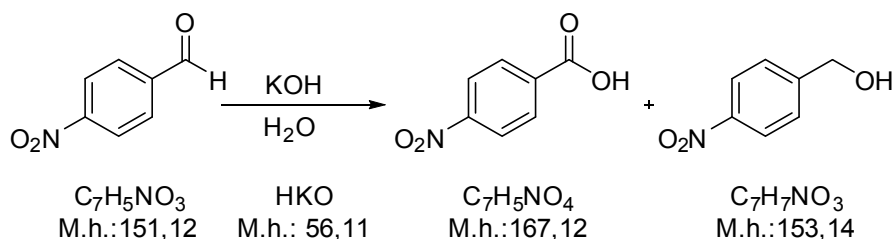
třením skleněnou tyčinkou o dno baňky. Krystalizaci je též možno urychlit přidáním 1 ml vody. Vypadlé krystaly odsajeme na skleněné fritě a necháme vysušit. Změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.



3.5.22. Příprava kyseliny 4-nitrobenzoové a 4-nitrobenzylalkoholu

Aldehydy a ketony obsahující vodíky v α -poloze vzhledem ke karbonylové skupině vlivem vodných alkalických bází podléhají aldolové kondenzaci. V případě, že aldehydy tyto vodíky neobsahují, reagují vlivem vodných alkalických bází disproportionačně. Tzn., že se polovina aldehydu redukuje na příslušný alkohol a druhá polovina se oxiduje na karboxylovou kyselinu. Tuto transformaci nazýváme Cannizzarova reakce, mechanismus reakce zahrnuje intermolekulární hydridový přesmyk.

Cannizzarova reakce 4-nitrobenzaldehydu probíhá díky vyššímu elektronovému deficitu uhlíku karbonylové skupiny v porovnání s nesubstituovaným benzaldehydem za mírnějších podmínek (laboratorní teplota). Vzniká směs 4-nitrobenzylalkoholu a alkalické soli 4-nitrobenzoové kyseliny. Směs těchto produktů lze rozdělit extrakcí, kdy se do organického rozpouštědla extrahuje pouze 4-nitrobenzylalkohol a sůl kyseliny 4-nitrobenzoové zůstává ve vodné fázi. Kyselinu pak z vodné fáze vysrážíme působením kyseliny chlorovodíkové.



PRACOVNÍ POSTUP:

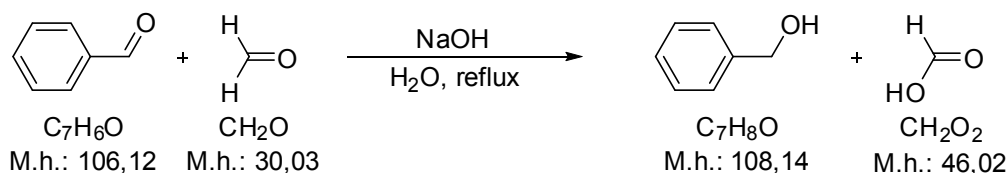
Do kulaté baňky o objemu 100 ml opatřené magnetickým míchadlem umístíme 0,02 mol 4-nitrobenzaldehydu a 30 ml 30% roztoku hydroxidu draselného. Roztokem hydroxidu draselného se snažíme smýt veškerý 4-nitrobenzaldehyd ze stěn reakční baňky. Reakční směs mícháme asi 30 min, a pak přidáme 40 ml destilované vody a 10 ml dichlormethanu. Směs přelijeme do dělicí nálevky a oddělíme organickou a vodnou vrstvu. Vodnou vrstvu protřepeme 10 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze protřepeme 20 ml destilované vody a vysušíme bezvodým síranem sodným. Po vysušení (stání několik minut) se filtrací přes skládaný papírový filtr zbavíme sušidla a surový produkt získáme zahuštěním (oddestilováním rozpouštědla) na rotační vakuové odparce na objem přibližně 10 ml. Do zahuštěného roztoku produktu přidáme 20 ml petroletheru a mícháme skleněnou tyčinkou pro navození krystalizace. Směs pak ochladíme v ledové lázni po dobu asi

5 min a vykrystalizovaný 4-nitrobenzylalkohol odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme malým množstvím petroletheru. K vodné vrstvě přidáme 30 ml 6M roztoku kyseliny chlorovodíkové a ochladíme ji v ledové lázni po dobu asi 5 min. Vysráženou kyselinu 4-nitrobenzoovou odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme malým množstvím ledové vody. Čistou kyselinu 4-nitrobenzoovou získáme rekrystalizací z methanolu (asi 30 ml). Změříme teplotu tání obou látek a stanovíme výtěžek.



3.5.23. Příprava benzylalkoholu

Zajímavou variantou Cannizzarovy reakce je tzv. zkřížená Cannizzarova reakce, ve které se využívá jako redukční činidlo formaldehyd, který je reaktivnější (větší elektronový deficit na C=O) a v průběhu reakce se selektivně oxiduje na mravenčan sodný, zatímco se benzaldehyd selektivně redukuje na benzylalkohol.



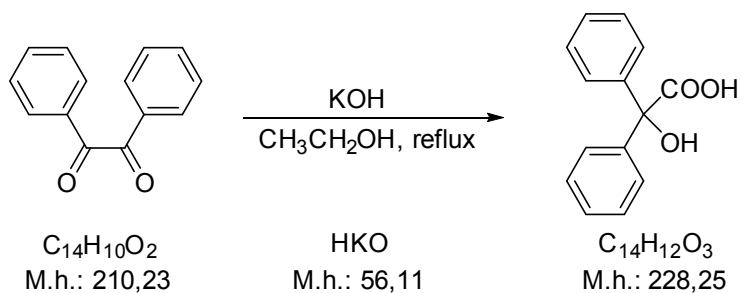
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve tříhrdlé 250ml baňce opatřené magnetickým míchadlem, zpětným chladičem, přikapávací nálevkou a teploměrem vytvoříme roztok 200 mmol benzaldehydu a 20 ml 30% vodného formaldehydu v 60 ml methanolu. Směs za stálého míchání zahřejeme na 65 °C. V mezičase si připravíme roztok 430 mmol hydroxidu draselného ve 25 ml vody (pozor, silně exotermické rozpouštění!!!), který ochladíme v ledové lázni a následně přelijeme do přikapávací nálevky. Zahřívání směsi přerušíme a začneme přikapávat roztok KOH takovou rychlostí, abychom udrželi reakční teplotu mezi 65–70 °C. Po skončení přidávání udržujeme zahříváním teplotu směsi na 70 °C po dobu 40 min a následně ji zvýšíme a necháme směs ještě 20 min refluxovat. Po ochlazení na laboratorní teplotu přilijeme do baňky 100 ml studené vody a její obsah převedeme do dělicí nálevky, kde jej extrahujeme 3 × 30 ml diethyletheru. Etherický extrakt promyjeme vodou a nasyceným vodným roztokem NaCl, vrstvy oddělíme a organický podíl vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Surový benzylalkohol destilujeme za vakua vodní vývěvy při 100 °C. Produkt zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.



3.5.24. Příprava benzilové kyseliny

1,2-Diketony poskytují v alkalickém prostředí produkty benzilového přesmyku. Reakce je disproporcionací (jedna karbonylová skupina se oxiduje, druhá se redukuje) a je analogická Cannizzarově reakci. Benzilový přesmyk začíná nukleofilní adicí hydroxidového aniontu na jednu karbonylovou skupinu a vzniklý benzenidový anion podléhá 1,2-karbaniontovému posunu, jako nukleofil se aduje na druhou karbonylovou skupinu a vzniklý intermediát po zpracování reakční směsi poskytuje benzilovou kyselinu.



PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 80 mmol KOH v 18 ml H₂O a následně přilijeme 23 ml ethanolu a přidáme 21 mmol benzilu. Reakční směs zahříváme pod zpětným chladičem na vroucí vodní lázni 20 min. Potom obsah baňky vlijeme do 150ml kádinky, baňku vypláchneme 25 ml vroucí vody, kterou také přidáme do kádiky a přisypeme malé množství aktivního uhlí. Obsah kádinky promícháme a za horka zfiltrujeme přes papírový filtr.

Ve 250ml kádince smícháme 30 g drceného ledu a 8 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a zpočátku přilijeme jen asi 8 ml filtrátu obsahujícího draselnou sůl benzilové kyseliny. Obsahem mícháme tak dlouho dokud se nezačne vylučovat krystalický produkt a teprve poté přidáme zbylý reakční roztok.

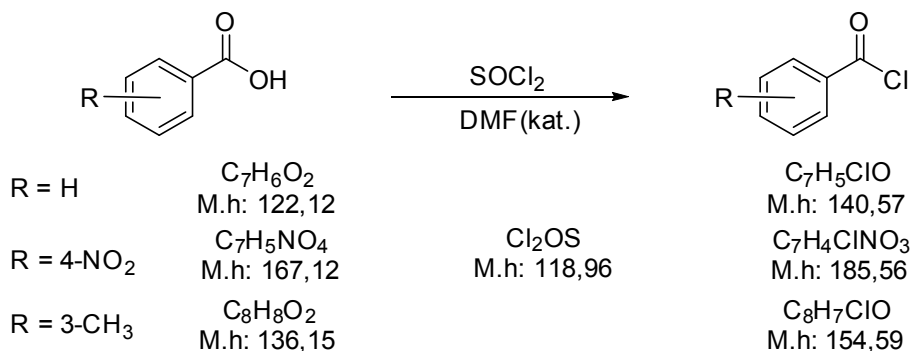
Během celého okyselování směs intenzivně chladíme. Kyselinu benzilovou odsajeme, překrystalujeme z většího množství vody (100–200 ml), vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.6. Příprava a reakce karboxylových kyselin a jejich funkčních derivátů

3.6.1. Příprava benzoylchloridů



Reflux karboxylové kyseliny v nadbytku thionyl chloridu je jednou ze základních a univerzálních metod přípravy acylchloridů. *N,N*-dimethylformamid vytváří za reakčních podmínek formimidium chlorid, který slouží jako chlorační katalyzátor.



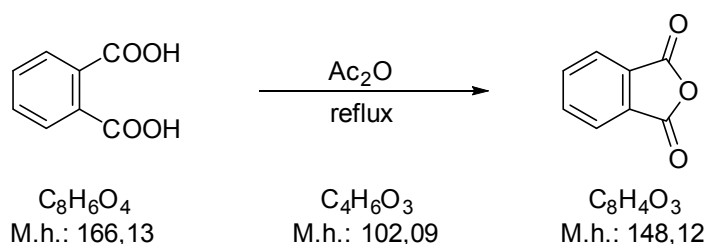
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dokonale vysušené a zvážené 10ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem opatřeným nástavcem na odchyt kyselých par předložíme 10 mmol příslušné benzoové kyseliny a přidáme 3 kapky *N,N*-dimethylformamidu. Ke směsi naráz přilijeme 30 mmol thionylchloridu. Baňku rychle uzavřeme chladičem a směs ohřejeme k varu a necháme 1 h refluxovat (do zprůhlednění reakční směsi). Po ochlazení na laboratorní teplotu přebytek thionyl chloridu oddestilujeme na vakuové odparce nebo na vodní vývěvě přímo v digestoři a ke zbytku v baňce přilijeme dvakrát po sobě asi 3 ml petroletheru a vždy necháme roztok znovu odpařit pro odstranění posledních zbytků thionyl chloridu. Chlorid kyseliny uchováváme jen nezbytně nutnou dobu v baňce s CaCl₂ uzávěrem nebo v exsikátoru nad KOH a co nejdříve jej spotřebujeme.

3.6.2. Příprava ftalanhydridu



Acetanhydrid je běžným dehydratačním činidlem transformujícím karboxylové kyseliny na odpovídající anhydridy.



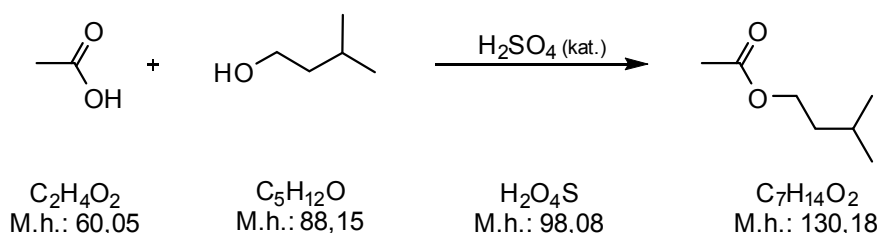
PRACOVNÍ POSTUP:

Olejevou lázeň předehřejeme na 150–160 °C. Ve zkumavce se zábrusem a magnetickým míchadlem smísíme 3,01 mmol kyseliny ftalové s 10,58 mmol acetanhydridu, na zkumavku nasadíme vzdušný chladič opatřený vysoušecím nástavcem a aparaturu vložíme do olejové lázně zhruba na 30 min. Po vytáhnutí necháme směs zchladnout, přičemž by měl produkt samovolně vykristalizovat. Po ochlazení na laboratorní teplotu zkumavku umístíme na 10 min do ledové lázně a precipitát zfiltrujeme na malé fritě, kde ho pomocí Pasteurovy pipety se savkou pečlivě promyjeme 0,5 ml ledového hexanu a necháme vysušit prosávaným vzduchem. Produkt zvážíme a přečistíme sublimací nebo rekrystalizací z ethanolu.



3.6.3. Příprava isopentyl-acetátu

Nejzákladnější metodou přípravy esterů je Fischerova esterifikace katalyzovaná přidávkou minerální kyseliny. Isopentyl-acetát, tj. isopentylester kyseliny octové, je možné připravit z kyseliny octové a isopentylalkoholu vlivem kyseliny sírové za zvýšené teploty.



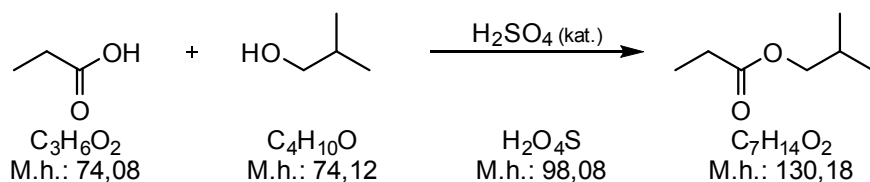
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 100 ml odměříme 0,45 mol kyseliny octové a 0,15 mol isopentylalkoholu. K této směsi pak po kapkách přidáme 0,04 mol koncentrované kyseliny sírové a varné kamínky. Reakční směs zahříváme 1 h pod zpětným chladičem na olejové lázni do varu. Reakční směs potom ochladíme v ledové lázni a přeneseme do dělicí nálevky. Směs protřepeme 2× ledovou vodou a 2× nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organickou vrstvu vysušíme pevným bezvodým chloridem vápenatým nebo bezvodým síranem sodným. Po vysušení (stání několik minut) se filtrací přes buničitou vatu zbavíme sušidla a surový produkt předestilujeme za použití destilační aparatury (límcovky). Před destilací přidáme varné kamínky! Zachytáváme frakci vroucí při teplotě 134–143 °C. Změříme index lomu a stanovíme výtěžek.



3.6.4. Příprava isobutyl-propanoátu

Isobutyl-propanoát, tj. isobutylester kyseliny propanové, je možné připravit z kyseliny propanové a isobutylalkoholu vlivem kyseliny sírové za zvýšené teploty – reakci označujeme jako Fischerovu esterifikaci.



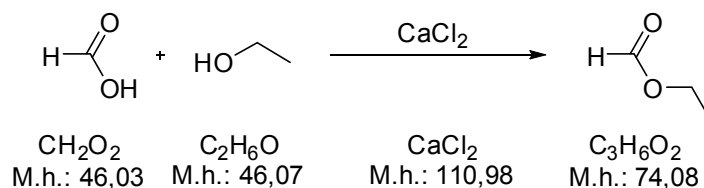
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 100 ml odměříme 0,175 mol kyseliny propanové a 0,135 mol isobutylalkoholu. K roztoku po kapkách přidáme 0,04 mol koncentrované kyseliny sírové a poté vložíme varné kamínky. Reakční směs zahříváme 1 h pod zpětným chladičem na olejové lázni do varu, následně směs ochladíme v ledové lázni a přeneseme do dělicí nálevky. Organickou vrstvu protřepeme 2× ledovou vodou a 2× nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nakonec vysušíme pevným bezvodým chloridem vápenatým nebo bezvodým síranem sodným. Po vysušení (stání několik minut) se filtrací přes buničitou vatu zbavíme sušidla a surový produkt předestilujeme za použití destilační aparatury (límcovky). Před destilací přidáme varné kamínky! Teplota varu isobutyl-propanoátu je 137 °C. Z destilátu změříme index lomu a stanovíme výtěžek.



3.6.5. Příprava ethyl-formiátu

Při esterifikaci kyseliny mravenčí nelze použít minerální kyselinu jako katalyzátor (rozklad HCOOH). V tomto případě není nutný přídavek katalyzátoru, protože kyselina mravenčí je relativně silná kyselina a esterifikaci katalyzuje sama. Rovnováha reakce se posouvá doprava přidávkou bezvodého chloridu vápenatého, který slouží k vyvážení vody vznikající v průběhu reakce.



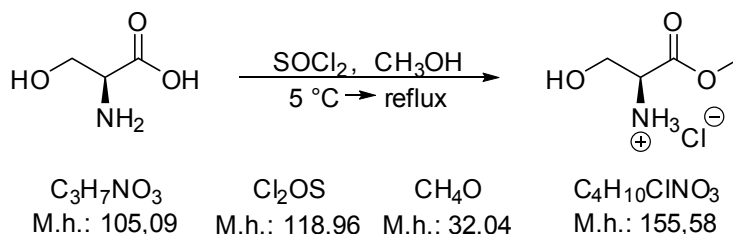
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 100 ml se zábrusem NZ 14 opatřené magnetickým míchadlem navážíme 5,0 g bezvodého chloridu vápenatého a přidáme 0,55 mol kyseliny mravenčí a 0,4 mol ethanolu. Baňku připojíme na předem poskládanou aparaturu na destilaci za sníženého tlaku. Použijeme destilační aparaturu (límcovku) s destilačním „prasátkem“ na 3 frakce (3 baňky). Směs zahříváme na olejové lázni za míchání na magnetické míchačce. Teplota oleje by se měla pohybovat v rozmezí 75–80 °C. Reakční směs zahříváme 1,5–2 h a jímáme destilující produkt. Po skončení destilace destilát přelijeme do dělicí nálevky a protřepáváme s 10 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 2 × 10 ml vody. Organickou vrstvu vysušíme malým množstvím bezvodého síranu sodného nebo hořečnatého. Změříme index lomu a stanovíme výtěžek.

3.6.6. Příprava (S)-3-hydroxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-amonium-chloridu



Jednoduchou metodou přípravy methylesterů karboxylových kyselin za mírných podmínek je použití thionylchloridu v methanolu. Reakce je citlivá na přítomnost vody.



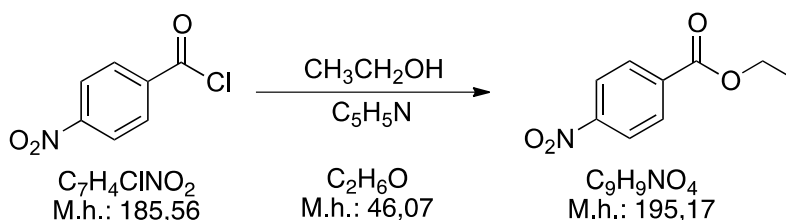
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do suché zábrusové zkumavky vlijeme 2 ml bezvodého methanolu a zkumavku uzavřeme hliníkovou fólií, která bude plnit funkci mírné ochrany proti vzdušné vlhkosti. Zkumavku ochladíme na 2–3 min v ledové lázni a po kapkách do ní v průběhu 5 min opatrně injekční stříkačkou přidáme 7,17 mmol thionylchloridu. Obsah zkumavky ponecháme v ledové lázni zhruba 2 min stát a poté přisypeme 2 mmol *L*-serinu a opět směs necháme 5 min stát. Následně do baňky přidáme varný kámen, nasadíme na ni vzdušný chladič a směs zahřejeme k varu a refluxujeme ji po dobu 15 min. Veškerý obsah zkumavky by měl být v této chvíli rozpuštěn. Zkumavku ochladíme na 2 min v ledové lázni a obsah zředíme 10 ml *tert*-butylmethyletheru, třením skleněné tyčinky o stěny zkumavky a chlazením dojde do 5–15 min k indukci krystalizace, krystaly zfiltrujeme a promyjeme 2 × 1 ml *tert*-butylmethyletheru. Po vysušení produkt zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.



3.6.7. Příprava ethyl-4-nitrobenzoátu

Acyl chloridy podléhají v přítomnosti alkoholů nukleofilní acylové substituci za vzniku esterů. Pyridin při reakci slouží jako pro odchyt vznikajícího chlorovodíku, který by mohl způsobit hydrolyzu produktu.



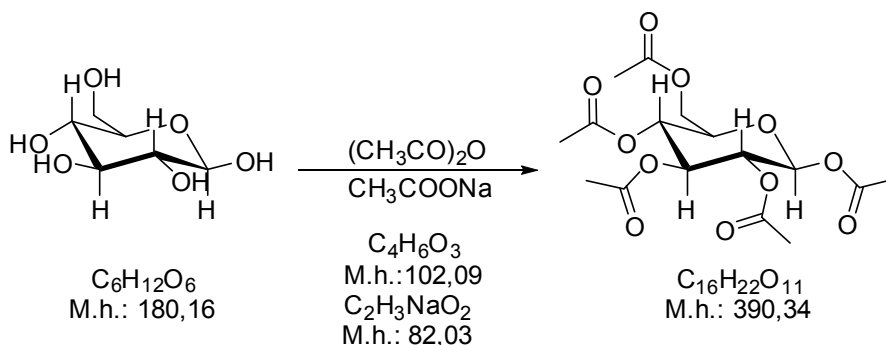
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dokonale vysušené 10ml baňky s magnetickým míchadlem a vysoušecím nástavcem předložíme 3 ml suchého pyridinu (vysušený nad KOH) a 15 mmol nejlépe absolutního ethanolu. Směs uzavřeme vysoušecím nástavcem a ochladíme v ledové lázni. Poté ke směsi po několika částech postupně přidáme 10 mmol 4-nitrobenzoylchloridu (vždy na chvíli odděláme vysoušecí trubici a poté ji opět vrátíme na hrdlo baňky. Směs necháme pod vysoušecím nástavcem míchat do následujícího cvičení, poté ji zředíme 50 ml vody a extrahujeme 3 × 20 ml diethyletheru. Etherické extrakty spojíme, promyjeme 2 × 20 ml 1M roztoku HCl a poté 20 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO₃. Organickou fází vysušíme bezvodým MgSO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Ester rekrystalizujeme z hexanu. Po vysušení produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.6.8. Příprava 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetyl-β-*D*-glukopyranosy

Cukry jsou karbonylové sloučeniny obsahující několik hydroxylových skupin, proto je možné je zařadit také mezi alkoholy. Typickou reakcí alkoholů je esterifikace s karboxylovými kyselinami nebo jejich deriváty. V případě glukosy je možné v přebytku acetanhydridu acetylovat všech pět hydroxylových skupin.



PRACOVNÍ POSTUP:

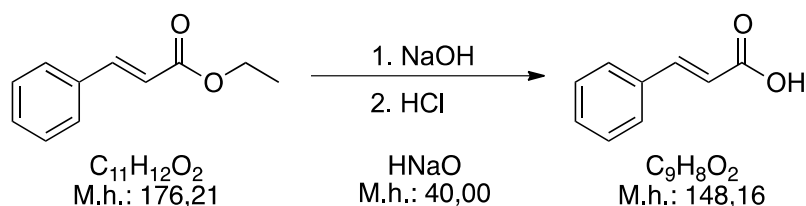
Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 100 ml opatřené magnetickým míchadlem umístíme 0,04 mol taveného octanu sodného a 25 ml acetanhydridu. Připravenou reakční směs za míchání pod zpětným chladičem zahřejeme na teplotu 70 °C. Potom přidáme 0,03 mol glukosy a zahříváme pod zpětným chladičem za stálého míchání po dobu 1 h. Teplotu olejové lázně udržujeme na 100–110 °C. Z počátku je reakce silně exotermická, a proto je třeba pečlivě monitorovat teplotu a včas zabránit přehřátí reakční směsi. Po skončení reakčního času vypneme zahřívání a obsah baňky nalijeme do 150 g směsi ledu a vody. Směs mícháme skleněnou tyčinkou pro navození krystalizace a homogenizaci vypadlého produktu. Po rozpuštění ledu surový produkt

odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě, promyjeme 25 ml vody a důkladně zbavíme vody. Čistý produkt získáme rekrystalizací z 60% ethanolu (asi 100 ml) za použití aktivního uhlí. U vysušeného produktu změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.



3.6.9. Příprava skořicové kyseliny z ethyl-*trans*-cinnamátu

Reakce je ukázkou alkalické hydrolyzy esteru.



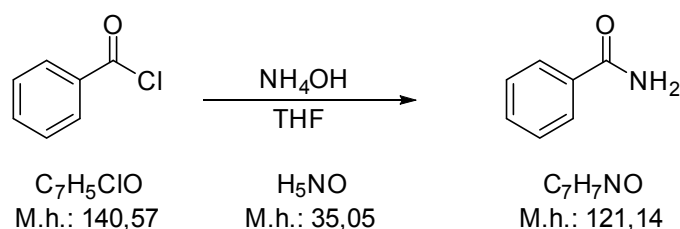
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem rozpustíme 20 mmol ethyl-*trans*-cinnamátu a 40 mmol NaOH v 50 ml destilované vody a roztok zahřejeme k varu a refluxujeme 2 h. Po skončení reakční doby směs ochladíme na laboratorní teplotu, vlijeme ji do kádinky se 100 ml vody a v dělicí nálevce ji extrahujeme 2 × 30 ml diethyletheru (pozor, produkt je ve vodné fázi jako cinnamát sodný!!!). Vodnou fázi opatrně, pomalu a za stálého míchání přilijeme ke 30 ml ochlazené koncentrované HCl. Vzniklou suspenzi extrahujeme 3 × 50 ml diethyletheru, etherické extrakty vysušíme bezvodým MgSO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme, kyselinu skořicovou lze rekrystalizovat z horké vody.



3.6.10. Příprava benzamidu

Jednou ze základních metod přípravy primárních amidů je reakce příslušného acyl chloridu s amoniakem ve smyslu nukleofilní acylové substituce.



PRACOVNÍ POSTUP:

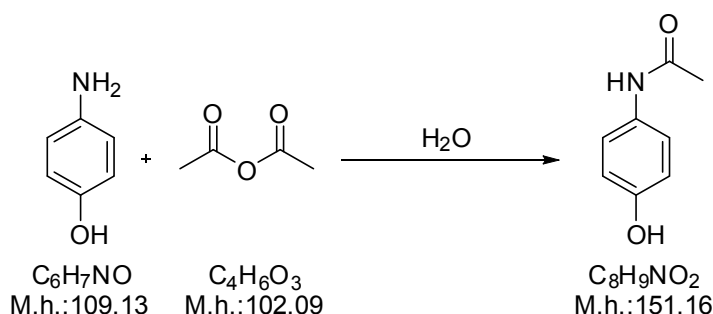
Do 50ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou s vyrovnávací trubicí a vysoušecím nástavcem nalijeme 15 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Přikapávací nálevku naplníme roztokem 10 mmol benzoylchloridu v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu a pomalu, v

průběhu 10 min roztok přikapáváme k hydroxidu amonnému a poté směs necháme ještě 30 min míchat. Na vakuové odparce odpaříme směs do sucha, přidáme 25 ml ethyl-acetátu a směs extrahujeme 2 × 25 ml 5% vodného roztoku NaOH. Organické extrakty spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Benzamid rekrystalizujeme z vodného ethanolu, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.6.11. Příprava acetaminofenu



Acetaminofen neboli paracetamol je dobře znám jako léčivo s analgetickým a antipyretickým účinkem. Acetaminofen se připravuje reakcí 4-aminofenolu s anhydridem kyseliny octové.



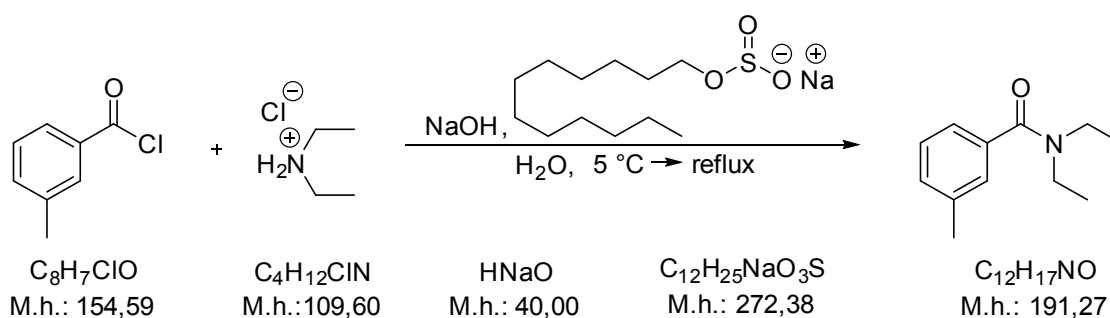
PRACOVNÍ POSTUP:

V Erlenmeyerově baňce o objemu 25 ml suspendujeme 0,04 mol 4-aminofenolu v 10 ml destilované vody a za intenzivního míchání pomalu přidáváme 0,044 mol anhydridu kyseliny octové. Po rozpuštění 4-aminofenolu reakční směs ochladíme v ledové lázni a necháme ji stát při laboratorní teplotě několik minut. Vypadlé krystaly produktu odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a důkladně promyjeme vodou. Čistý paracetamol získáme rekrystalizací z vody za použití malého množství aktivního uhlí. U vysušeného produktu změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.6.12. Příprava *N,N*-diethyl-3-methylbenzamidů (DEET)



DEET je složkou mnoha repelentních přípravků proti klíšťatům a hmyzu. Připravuje se dvoustupňovou reakcí z 3-methylkarboxylové kyseliny. První krok zahrnuje přípravu chloridu kyseliny pomocí SOCl₂, druhý pak přípravu amidu ve dvoufázovém prostředí za katalýzy fázovým přenosem, což označujeme jako Schottenovy–Baumannovy podmínky.



PRACOVNÍ POSTUP:

Připravíme 30 mmol chloridu 3-methylbenzoové kyseliny podle obecné úlohy na přípravu benzoylchloridů.

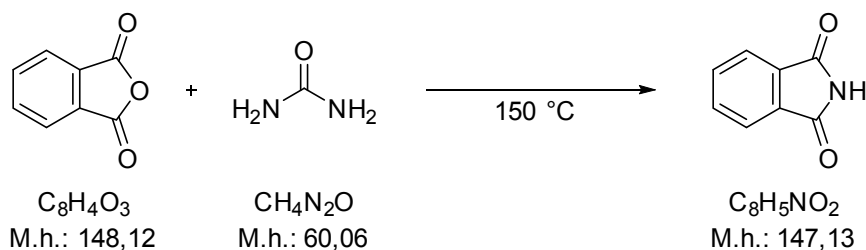
Do 100ml baňky s magnetickým míchadlem vlijeme 35 ml 3M vodného roztoku NaOH a roztok ochladíme v ledové lázni. Do baňky pomalu, po malých dávkách přisypeme celkem 25 mmol diethylamonium-chloridu a poté 0,1 g laurylsíranu sodného.

Zazátkovanou baňku s 3-methylbenzoylchloridem otevřeme a acylchlorid nabere injekční sříkačkou s jehlou a za intenzivního míchání jej po kapkách přikapeme do vodného roztoku diethylaminu. Po skončení přikapávání baňku opatříme zpětným chladičem, směs ohřejeme k varu a následně necháme refluxovat po dobu 20 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu reakční směs extrahujeme 3 × 15 ml diethyletheru, etherický extrakt promyjeme 20 ml 1M roztoku HCl, 20 ml 5% roztoku NaOH a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl. Etherický extrakt vysušíme bezvodým MgSO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.6.13. Příprava ftalimidu



Ftalimid se připravuje reakcí ftalanhydridu s močovinou, reakci zahajuje nukleofilní atak karbonylové skupiny ftalanhydridu dusíkem močoviny. Během reakce vzniká nestabilní karbamová kyselina rozkládající se na oxid uhličitý a čpavek.



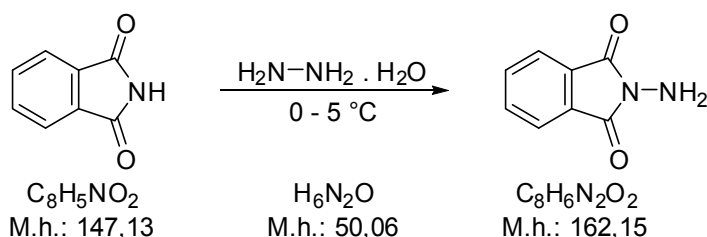
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! V porcelánové třence těrkou důkladně zhomogenizujeme 68 mmol ftalanhydridu s 33 mmol močoviny. Sypkou směs převedeme do 100ml baňky, kterou umístíme do olejové lázně přehřáté na 150 °C. Reakční směs roztaje a začne se uvolňovat oxid uhličitý a čpavek. Asi za 30 min tavenina v baňce ztuhne. Následně baňku z lázně vytáhneme a její obsah necháme ochladit na laboratorní teplotu. Po ochlazení do baňky přilijeme vodu, pevný podíl rozmícháme na suspenzi a tu vakuově odsajeme. Filtrační koláč promyjeme vodou a necháme vysušit. Surový produkt rekrystalizujeme z ethanolu a po vysušení jej zvážíme a charakterizujeme.



3.6.14. Příprava *N*-aminoftalimidu

N-aminoftalimid se připravuje reakcí ftalimidu s hydrazinem při nízkých teplotách zabráňujících přesmyku na ftalylhydrazid. *N*-aminoftalimid je aziridinačním činidlem Atkinsonova typu.



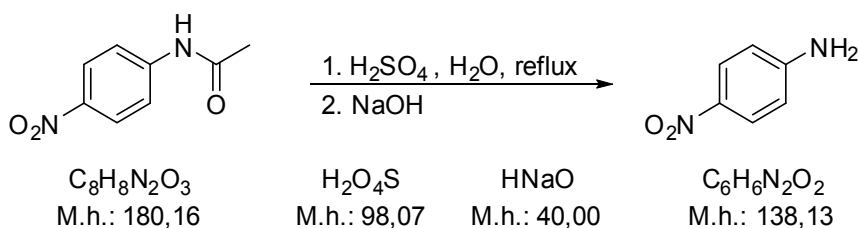
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce k ledově vychlazenému roztoku 40,78 mmol ftalimidu ve 40 ml 96% ethanolu přidáváme po kapkách, za stálého míchání, při teplotě nepřevyšující 5 °C 30,25 mmol 98% hydrazin-monohydrátu. Pozorujeme lehce exotermickou reakci, jejíž teplotu udržujeme 2 h při 5 °C. Následně obsah baňky vlijeme do směsi 80 ml ledu a vody, promícháme, zfiltrujeme, produkt promyjeme vodou, vysušíme na vzduchu, zvážíme a charakterizujeme.



3.6.15. Příprava 4-nitroanilinu

Reakce je ukázkou kyselé hydrolyzy amidu.



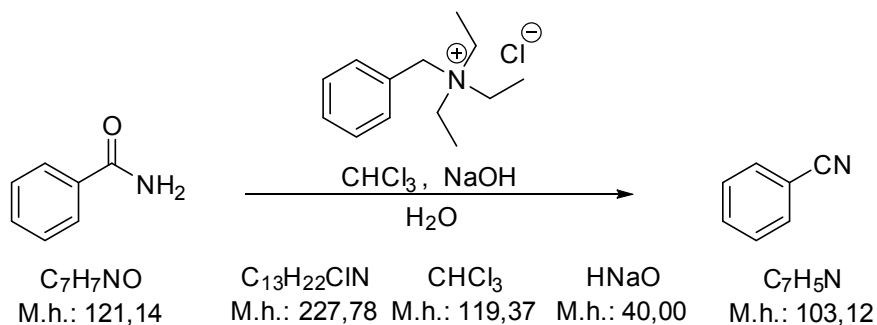
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml baňce s kulatým dnem a magnetickým míchadlem (popř. varnými kamínky) smísíme 12,21 mmol 4-nitroacetanilidu a 5 ml vody. Pomalu za krouživého míchání přidáme 91,92 mmol koncentrované H₂SO₄. Vniklou směs refluxujeme 30 min, následně necháme ochladit na laboratorní teplotu a opatrně vlijeme do 20 ml ledové vody s 15 g ledu. Směs mícháme a pomalu k ní přiléváme 9M vodný roztok NaOH, dokud pH směsi nedosáhne 4–5. Ledovou lázní suspenzi ochladíme a zformovaný precipitát 4-nitroanilinu oddělíme vakuovou filtrací, promyjeme 4 × 20 ml ledové vody a po vysušení zvážíme a charakterizujeme.



3.6.16. Příprava benzonitrilu

Dehydratace amidů na nitril se obvykle provádí za relativně drastických reakčních podmínek. Uvedené problémy obchází použití fázové katalýzy, které umožňuje reakci uskutečnit i za laboratorní teploty. Princip reakce spočívá ve vytvoření dichlorkarbenu z chloroformu na rozhraní s alkalickým vodným prostředím. Dichlorkarben je elektrofilním činidlem odpovědným za dehydrataci amidu. Pro vysokou konverzi je nezbytné intenzivní míchání reakční směsi.



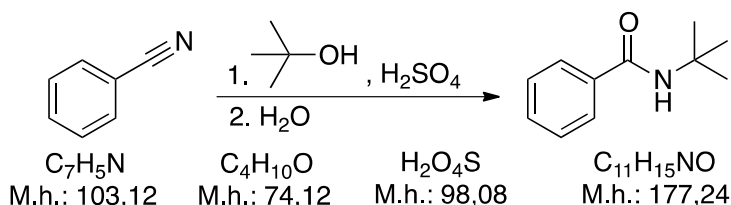
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 250ml baňce s plochým dnem a magnetickým míchadlem smísíme 50,00 mmol benzamidu s 1,50 mmol benzyl(triethyl)amonium-chloridu (TEBAC) ve 100 ml chloroformu a 25 ml 50% vodného roztoku NaOH a směs pod zpětným chladičem za laboratorní teploty velmi intenzivně mícháme zhruba 2 h (důkladně namazat zábrus – pozor na zatuhnutí!!!). Reakce je lehce exotermická. Po skončení reakční doby směs obsahující bílou sraženinu solí vytřepeme 2 × 30 ml chloroformu, odstraníme vodnou fázi, organickou vrstvu vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a filtrát odpaříme za vakua zhruba na objem 50 ml. Získaný zbytek destilujeme pomocí límcové Hickmannovy–Hinklovy kolonky pro mikropreparace při sníženém tlaku, jímáme frakci vroucí při 76 °C a 15 mm Hg.



3.6.17. Příprava *N-terc*-butylbenzamidů

Ritterova reakce slouží pro přípravu *N*-alkylamidů z nitrilů za pomoci elektrofilních alkylačních činidel. *Terc*-butanol se účinkem silné minerální kyseliny dehydratuje na terciární karbokation, který je pak vlastním alkylačním činidlem. Po alkylationi dusíku nitrilu dochází k hydrolyze nitrilového kationtu. Ritterova reakce nachází uplatnění v řadě syntéz léčiv.



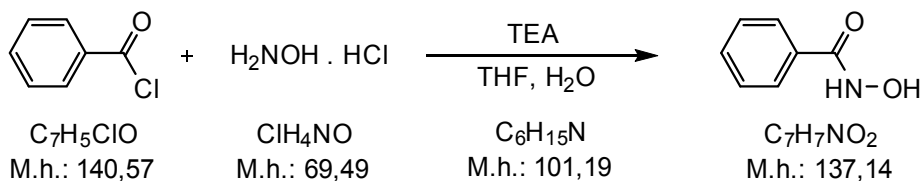
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem přidáme 15,78 mmol *terc*-butylalkoholu a 14,55 mmol benzonitrilu. Směs ochladíme na 0 °C a po dobu 5 min přidáváme 110,31 mmol koncentrované H_2SO_4 . Poté necháme obsah baňky míchat při laboratorní teplotě. Konverzi reakce monitorujeme na TLC. Postupujeme tak, že z reakční směsi odebereme malé množství směsi, které přeneseme do Ependorfovy vialky do 0,5 ml nasyceného roztoku NaHCO_3 a 0,5 ml diethyletheru. Obsah vialky protřepeme a na TLC destičku (SiO_2 , eluent PetE–EtOAc, 7 : 3) aplikujeme vzorek z horní (organické) vrstvy. Po dokončení reakce (asi po 3 h) obsah baňky vlijeme do 100 ml ledové vody, poté směs v dělicí nálevce vytřepeme 3 × 30 ml diethyletheru, etherickou vrstvu pak promyjeme 20 ml nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 , 20 ml vody a 20 ml nasyceného vodného roztoku NaCl . Etherický podíl vysušíme bezvodným Na_2SO_4 , sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt rozpustíme v minimu horkého ethanolu (< 5 ml), roztok ochladíme a přikapeme vodu (< 1 ml), krystalky produktu zfiltrujeme, propláchneme 1–2 ml směsí ethanolu a vody 1 : 1 a vysušíme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.



3.6.18. Příprava benzhydroxamové kyseliny

Hydroxamové kyseliny lze připravit nukleofilní acylovou substitucí příslušného acylchloridu volnouází hydroxylaminu.



PRACOVNÍ POSTUP:

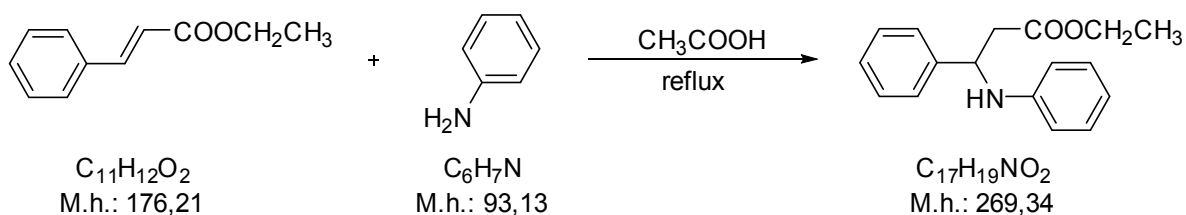
Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem pomalu za laboratorní teploty rozpustíme 20 mmol hydroxylamonium-chloridu v 10 ml vody a k roztoku přilijeme 35 ml tetrahydrofuranu. Roztok

ochladíme a po kapkách pomalu přidáme 24 mmol triethylaminu pro uvolnění volné báze hydroxylaminu. K roztoku volné báze pomalu za laboratorní teploty přikapeme roztok 5 mmol benzoylchloridu v 5 ml suchého tetrahydrofuranu a poté reakční směs ponecháme míchat za laboratorní teploty 1 h. Po uplynutí reakční doby reakční médium opatrně okyselíme 10% roztokem HCl, obsah baňky zahustíme ve vakuu zhruba na $\frac{1}{3}$ a extrahujeme jej 3 × 50 ml dichlormethanu. Organické fáze spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Kyselinu rekrystalizujeme z vodného ethanolu (ethanol–voda, 4 : 1).

3.6.19. Příprava ethyl-3-fenyl-3-(fenylamino)propanoátu



Anilin reaguje s ethyl-*trans*-cinnamátém ve smyslu konjugované nukleofilní 1,4-adice (Michaelovy adice). Kyselina octová, která tvoří reakčního prostředí, umožňuje preferenci 1,4-adice oproti 1,2-adici tím, že snižuje bazicitu a nukleofilitu anilinu a hraje roli kyselého katalyzátoru reakce aktivujícího karbonylovou skupinu. Konjugovaná adice na rozdíl od tvorby amidu probíhá i za kyselé katalýzy.



PRACOVNÍ POSTUP:

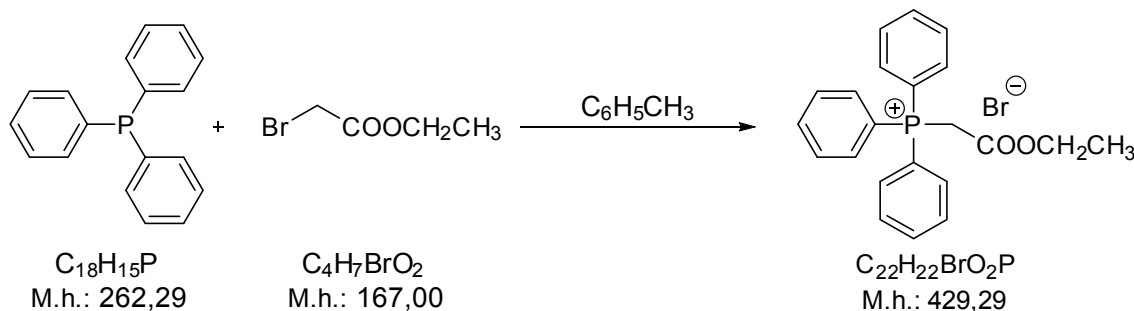
V malé baňce s míchadlem smísíme 5 mmol anilinu, 4,5 mmol ethyl-*trans*-cinnamátu a 5 ml octové kyseliny a tuto směs refluxujeme 30 min pod zpětným chladičem. Po ochlazení na laboratorní teplotu vypadnuté krystaly zfiltrujeme, promyjeme ethanolem, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.7. Příprava a reakce sloučenin dusíku a fosforu

3.7.1. Příprava trifenylkarbetoxyethylfosfonium-bromidu



Terciární fosfany jsou silnými nukleofily a s alkylhalogenidy reagují ve smyslu S_N2 reakce za vzniku kvarterní fosfoniové soli – tzv. Wittigovy soli.



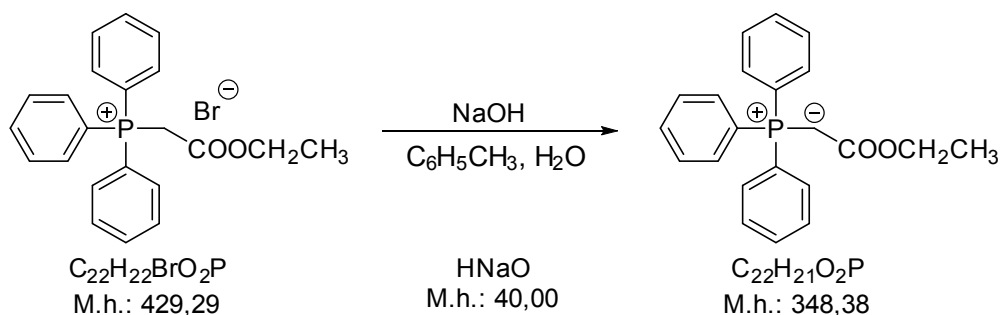
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 12 mmol trifenylfosfanu v 6 ml toluenu a nasadíme Liebigův chladič. Připravíme si roztok 12 mmol ethyl-bromacetátu v 6 ml toluenu a po kapkách jej přidáme přes vrchní část Liebigova chladiče do reakční směsi, reakční médium se samovolně ohřeje a postupně se vytvoří precipitát. Po 45 min míchání precipitát zfiltrujeme a promyjeme hexanem, matečný louh je vhodné uchovat do následujícího cvičení, protože z něj obvykle vypadnou ještě další krystaly. Produkt necháme vysušit, poté jej zvažíme a charakterizujeme.

3.7.2. Příprava trifenylkarbetoxyethylfosforanu



Kvarterní fosfoniové soli obsahují kyselé α -vodíky, které se dají deprotonovat vhodnou bází za vzniku ylidu – fosforanu (Wittigova činidla).



PRACOVNÍ POSTUP:

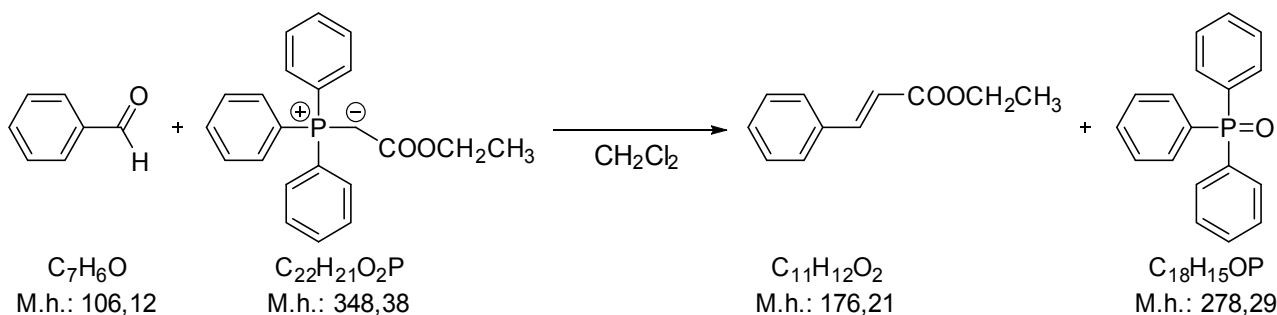
V adekvátní baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme všechnen trifenylkarbetoxyethylfosfonium bromid získaný z předchozí úlohy v minimálním množství vody (10 ml na gram) a

toluenu (10 ml na gram), pro monitorování reakce je vhodné přidat také 1–2 kapky roztoku fenolftaleinu. Za velmi intenzivního míchání přidáváme 2,5M vodný roztok NaOH, dokud nedojde ke kompletnímu zreagování výchozích látek, což se projeví odbarvením fenolftaleinu. Následně oddělíme vrstvy, horní toluenovou fází promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a filtrát odpaříme na vakuové odparce. K destilačnímu zbytku opatrně přidáme petrolether, čímž fosforan vykrytalizuje. Krystaly zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.7.3. Příprava ethyl-*trans*-cinnamátu



Fosforany, které mají na α -uhlíku elektron-akceptorní skupinu se nazývají stabilizované ylidy a při Wittigově reakci reagují stereoselektivně za vzniku *E*-izomerů alkenů.



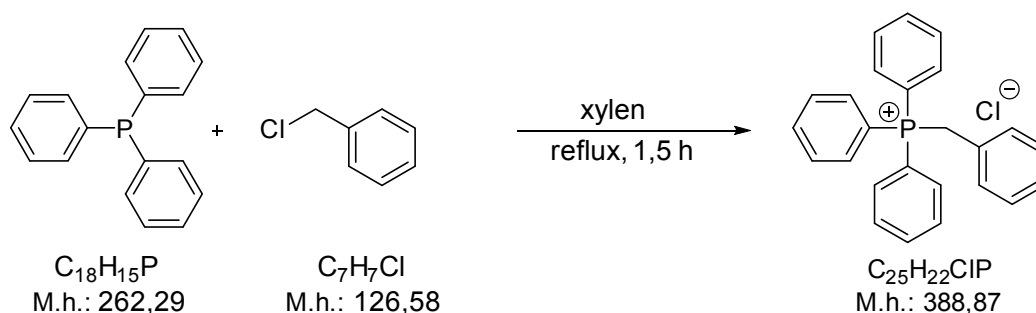
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 14,13 mmol benzaldehydu ve 20 ml dichlormethanu a směs necháme míchat v ledové lázni 10 min. Do roztoku pomalu přisypáváme 4,66 mmol fosforanu a poté směs ještě 10 min mícháme, než ji necháme ohřát na laboratorní teplotu. Po vytáhnutí míchadla z baňky na odparce oddestilujeme dichlormethan, k destilačnímu zbytku přidáme 20 ml hexanu, suspenzi důkladně rozmícháme (můžeme použít i ultrazvukovou lázeň), precipitát trifenylofosfín-oxidu vakuově zfiltrujeme a baňku i filtrační koláč ještě promyjeme dalšími 20 ml hexanu, které přidáme k předchozímu filtrátu. Hexanové filtráty odpaříme ve vakuu a produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.7.4. Příprava benzyltrifenylofosfonium-chloridu



Terciární fosfany jsou silnými nukleofily a s alkyhalogenidy reagují ve smyslu S_N2 reakce za vzniku kvarterní fosfoniové soli – tzv. Wittigovy soli.



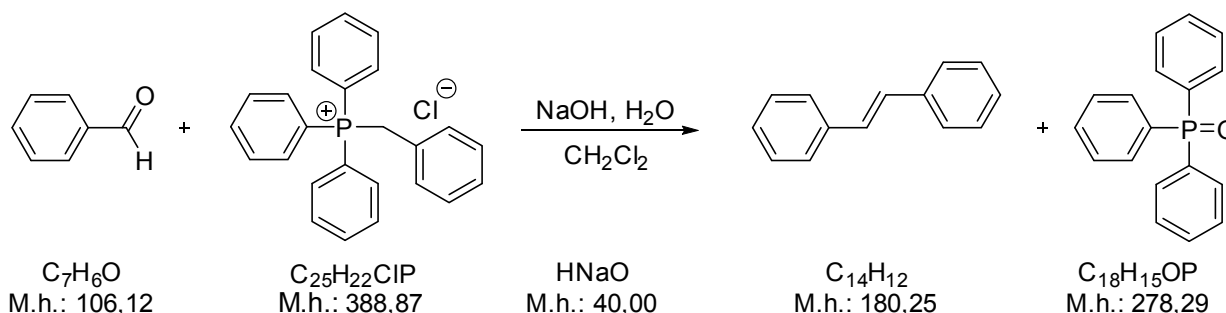
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 250ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme 83,88 mmol trifenylofosfanu, 125,14 mmol benzylchloridu a 80 ml xylenu. Směs zahřejeme k varu a refluxujeme 90 min. Po skončení reakční doby reakční směs necháme ochladit na laboratorní teplotu a poté ji ještě na 5 min vložíme do ledové lázně. Wittigovu sůl sesbíráme vakuovou filtrací a promyjeme ledovým hexanem nebo petroletherem. Po vysušení produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.7.5. Příprava *trans*-stilbenu



Benzyl(trifenylo)fosfonium-chlorid podléhá deprotonaci na fosforanové Wittigovo činidlo. Reakcí Wittigova činidla s benzaldehydem vzniká směs diastereoizomerů stilbenu s převahou *E*-izomeru.



PRACOVNÍ POSTUP

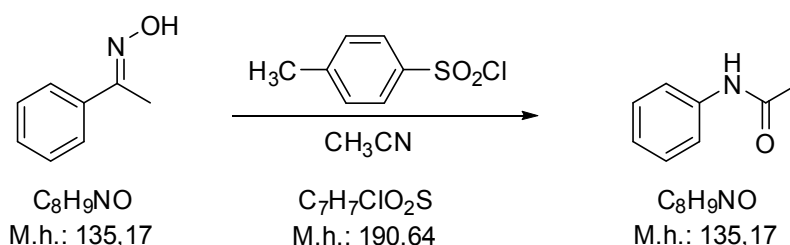
Do 250ml baňky se silnějším magnetickým míchadlem dáme 50 mmol benzaldehydu, 50 mmol benzyltrifenylofosfonium-chloridu a 50 ml dichlormethanu. Nasadíme zpětný chladič, spustíme intenzivní míchání a pomalu přes chladič přiléváme 33 ml 10M vodného roztoku NaOH. Pozorujeme samovolné zahřátí směsi a změnu zbarvení na žluté. Zapneme zahřívání a směs 30 min intenzivně mícháme pod mírným refluxem. Lázeň odstavíme a obsah baňky vychladíme v ledu a poté přelijeme do dělicí nálevky, kam přidáme ještě 30 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Vrstvy oddělíme, organickou fází promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu (teplota lázně 35 °C). *Trans*-stilben je v této fázi znečištěn *cis*-izomerem a trifenylofosfin-oxidem, kterých se musíme zbavit rekrystalizacemi. Surový produkt proto rekrystalizujeme asi z 35–40 ml vroucího ethanolu, ochladíme ledem a

zfiltrujeme. Jednou rekrystalizované krystaly stilbenu znovu rozpustíme asi ve 30 ml vroucího ethanolu, do kterého přidáme přibližně 20–30 kapek vody, roztok necháme pomalu zchladnout na laboratorní teplotu, poté jej podchladíme v ledové lázni a produkt zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.7.6. Příprava acetanilidu



Oximy podléhají v prostředí minerální kyseliny Beckmannovu přesmyku za vzniku amidů. Kyselina při reakci zprostředkovává dehydrataci hydroxylové skupiny oximu. Při následujícím experimentu se místo minerální kyseliny používá jako dehydratační činidlo tosylchlorid, čímž se reakce stává méně bouřlivá a bezpečnější. Průběh reakce je citlivý na atmosférickou vlhkost.



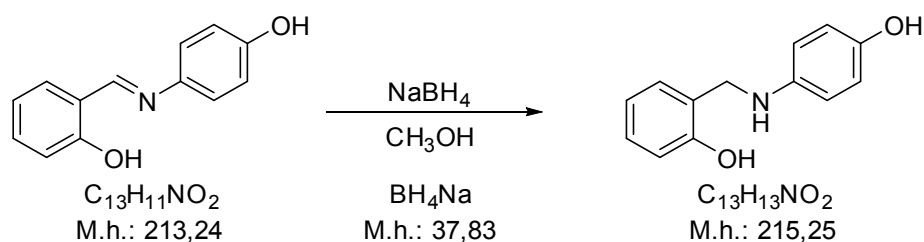
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dokonale vysušené 25ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, zpětným chladičem a vysoušecím nástavcem předložíme 5 mmol acetofenon-oximu, 0,5 mmol *p*-toluensulfonylchloridu a 10 ml bezvodého acetonitrilu. Reakční směs ihned uzavřeme a refluxujeme 90 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu vytáhneme míchadlo a obsah baňky odpaříme do sucha na rotační odparce. Přidáme 10 ml nasyceného roztoku uhličitanu sodného a směs extrahujeme 3 × 20 ml ethyl-acetátu. Ethyl-acetátový extrakt promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme bezvodým Na₂SO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Surový produkt rekrystalizujeme z horké vody a necháme vysušit. Produkt zvážíme a charakterizujeme pomocí teploty tání a určíme TLC čistotu (SiO₂, eluent DCM–MeOH, 10 : 1).

3.7.7. Příprava 2-([(4-hydroxyfenyl)amino]methyl)fenolu



Iminy se svou reaktivitou podobají karbonylovým sloučeninám a podléhají redukci borohydridem sodným na příslušný amin.



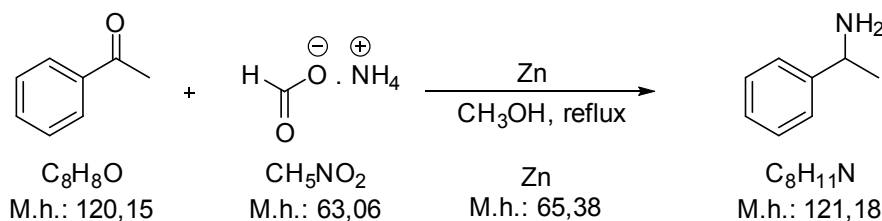
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 5 mmol 4-[(2-hydroxybenzyliden)amino]-fenolu ve 20 ml methanolu a pomalu, po částech přidáme 5 mmol NaBH_4 . Směs necháme míchat za laboratorní teploty (asi 30 min) a průběh reakce monitorujeme pomocí TLC. Poté přidáme 25 ml vody a reakci ukončíme okyselením 2M roztokem HCl (přidáváme po kapkách). Univerzálním pH papírkem ověříme kyselé pH a směs necháme ještě 15 min míchat na odstranění zbytků NaBH_4 . Pomalým přidáváním práškového uhličitanu sodného roztok zneutralizujeme (na univerzální pH papírek). Přidání vody a ochlazení vede ke krystalizaci výsledného produktu. Surový produkt odsajeme a jeho čistotu ověříme pomocí TLC (SiO_2 , eluent EtOAc-PetE , 1 : 1), produkt dle potřeby rekrystalizujeme ze směsi ethanol/voda a necháme vysušit. Stanovíme teplotu tání a výtěžek.



3.7.8. Příprava 1-fenylethylaminu

Klasickou metodou přípravy aminů z karbonylových sloučenin je redukční aminace. Jednou z redukčních aminací je i tzv. Leuckardova reakce, při které se využívá mravenčan amonný. Amoniak vznikající z mravenčanu amonného je vlastním aminačním činidlem a kyselina mravenčí je dehydratačním a, vzhledem ke své snadné oxidovatelnosti na CO_2 , také vlastním redukčním činidlem. Následující experiment probíhá za mírně modifikovaných reakčních podmínek, při kterých se jako koredukovadlo používá práškový zinek.



PRACOVNÍ POSTUP:

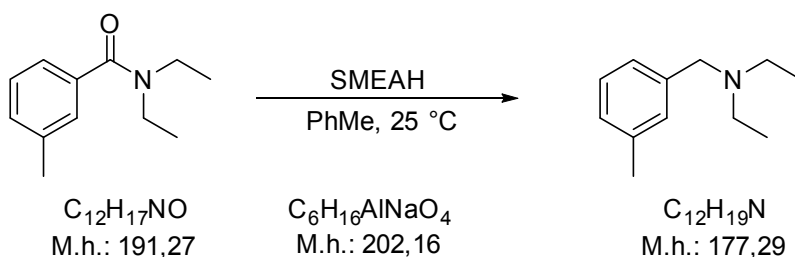
V 500ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 100 mmol acetofenonu, 600 mmol mravenčanu amonného a 300 mmol práškového zinku ve 300 ml methanolu a směs refluxujeme 5 h (nebo mícháme při laboratorní teplotě do následujícího cvičení). Reakční médium zfiltrujeme přes 2,5cm vrstvu křemeliny a filtrát odpaříme ve vakuu. Zbytek rozpustíme ve 40 ml koncentrované

chlorovodíkové kyseliny a 300 ml vody a extrahujeme 2 × 50 ml diethyletheru (pozor, produkt je ve vodné fázi jako 1-fenylethylamonium chlorid!!!). Vodnou fázi na chvíli umístíme na odparku pro odstranění zbytků diethyletheru a poté ji po kapkách alkalizujeme na pH 10 koncentrovaným hydroxidem amonným a extrahujeme 4 × 50 ml dichlormethanu (pozor, produkt je v organické fázi!!!). Organické podíly spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Sušidlo po 5 min zfiltrujeme a filtrát odpaříme. Olejovitý produkt zvažíme, charakterizujeme a použijeme pro resoluci enantiomerů s *L*-(+)-vinnou kyselinou podle úlohy uvedené v obecné části skript.

3.7.9. Příprava *N,N*-diethyl-3-methylbenzylaminu



SMEAH (Red-Al[®]) neboli bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydrid sodný je hydridové redukční činidlo, které se použitím podobá LiAlH₄, vyniká však lepší rozpustností v nepolárních organických rozpouštědlech, menší hořlavostí na vzduchu, vyšší teplotní stabilitou a snadnější manipulací. SMEAH redukuje amidy karboxylových kyselin na aminy. Reakce se SMEAH jsou citlivé na vlhkost a měly by se provádět pod inertní atmosférou.



PRACOVNÍ POSTUP:

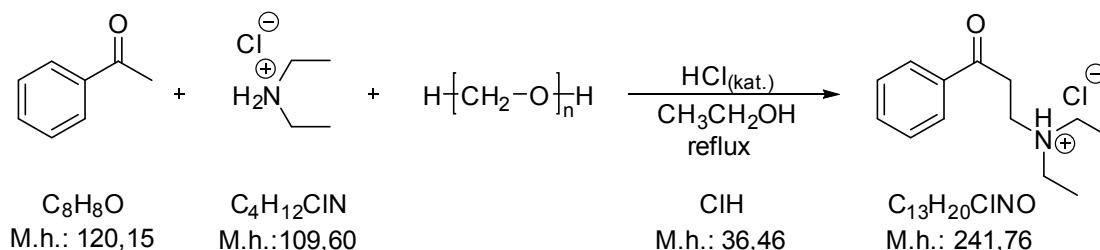
V dokonale vysušené 25ml baňce s magnetickým míchadlem, septem a balónkem s dusíkem rozpustíme 1,5 mmol *N,N*-diethyl-3-methylbenzamidu v 10 ml bezvodého toluenu a pomalu přes septum přikapeme 2 ml 60% roztoku SMEAH v toluenu. Směs necháme při laboratorní teplotě míchat 2 dny. Poté do reakční směsi za laboratorní teploty pomalu přikapeme celkem 20 ml vody a obsah baňky přelijeme do dělicí nálevky. Organickou vrstvu oddělíme a vodnou vytřepeme 3 × 10 ml toluenu. Toluénové extrakty spojíme a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.7.10. Příprava *N,N*-diethyl-3-fenyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu



Reakce je ukázkou tzv. Mannichovy reakce, což je multikomponentní reakce primárního nebo sekundárního aminu s formaldehydem a C-kyselinou. Reakce se obvykle provádí za kyselé katalýzy

a probíhá ve dvou stupních. Nejprve kondenzační reakcí mezi aminem a formaldehydem vzniká *N*-alkyl- nebo *N,N*-dialkylformiminiový kation, který pak jako elektrofil reaguje s enolformou *C*-kyseliny (v našem případě ketonu) ve smyslu aldolizace za vzniku *N*-alkyl- nebo *N,N*-dialkylaminomethyl derivátu (Mannichovy báze, resp. její soli). V syntéze léčiv i přírodních látek má tato transformace enormní význam.



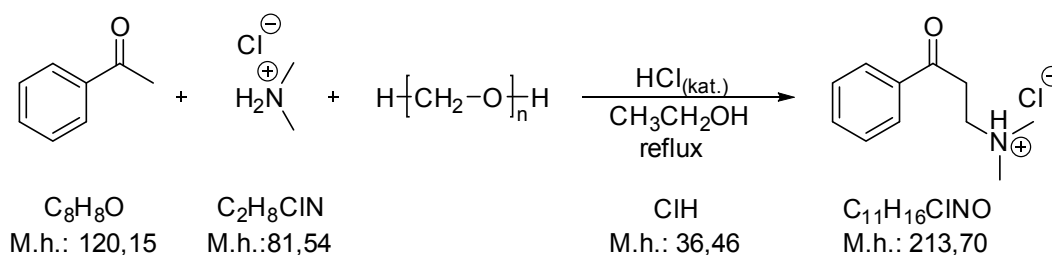
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 83,2 mmol acetofenonu, 107 mmol diethylamonium-chloridu a 3,3 g paraformaldehydu ve 12 ml 96% ethanolu. Do směsi přidáme 0,2 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny, směs ohřejeme k varu a refluxujeme 2 h. Po skončení reakční doby necháme obsah baňky ochladit na laboratorní teplotu a vzniklý precipitát na fritě vakuově odsajeme. Filtrační koláč necháme vysušit, produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.7.11. Příprava 3-fenyl-*N,N*-dimethyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu



Reakce je ukázkou tzv. Mannichovy reakce, což je multikomponentní reakce primárního nebo sekundárního aminu s formaldehydem a *C*-kyselinou. Reakce se obvykle provádí za kyselé katalýzy a probíhá ve dvou stupních. Nejprve kondenzační reakcí mezi aminem a formaldehydem vzniká *N*-alkyl- nebo *N,N*-dialkylformiminiový kation, který pak jako elektrofil reaguje s enolformou *C*-kyseliny (v našem případě ketonu) ve smyslu aldolizace za vzniku *N*-alkyl- nebo *N,N*-dialkylaminomethyl derivátu (Mannichovy báze, resp. její soli). V syntéze léčiv i přírodních látek má tato transformace enormní význam.



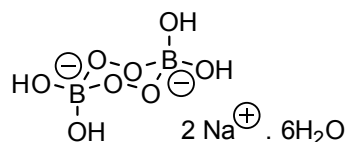
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s kulatým dnem a zpětným chladičem smísíme 16,6 mmol acetofenonu se 3 ml ethanolu a 2 kapkami koncentrované chlorovodíkové kyseliny. K této směsi přidáme 21,6 mmol dimethylamonium-chloridu a 0,22 g paraformaldehydu a reakční směs refluxujeme 2 h. Není-li obsah baňky čirý, tak jej za horka zfiltrujeme a do horkého roztoku přidáme 11 ml acetonu a necháme jej zchladnout na laboratorní teplotu a následně podchladíme v ledové lázni. Krystaly produktu zfiltrujeme a promyjeme 2 ml etheru a necháme vysušit do následujícího cvičení. Poté je zvážíme a charakterizujeme.

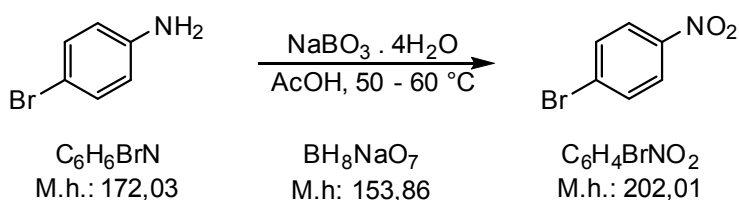


3.7.12. Příprava 1-brom-4-nitrobenzenu

Oxidace aminosloučenin na nitrosloučeniny je průmyslově velice užitečnou metodou dovolující připravit i takové nitro látky, které by byly přímými syntetickými metodami jen obtížně dosažitelné. Oxidace však často vyžaduje silná oxidovadla, což limituje její použití u labilních substrátů.



Peroxoboritan sodný je ekologicky nezávadné činidlo používané např. jako účinná složka bělicích přípravků na zuby nebo pracích prostředků. Jeho výhodou je, že navzdory tomu, že se jedná o peroxidickou sloučeninu, je vysoce stabilní („peroxidová konzerva“). Anion je tvořený dvojjadernou jednotkou složenou ze dvou tetraedrů $\text{B}(\text{O})_2(\text{OH})_2$.



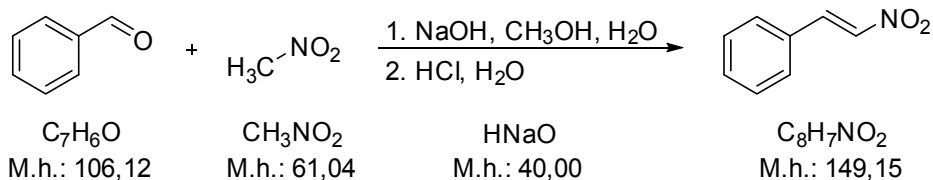
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem opatřené přikapávací nálevkou s vyrovnávací trubicí přikapáváme pod vysoušecím nástavcem k suspenzi 50 mmol $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ v 10 ml octové kyseliny pomalu a za stálého míchání, v průběhu 60 min, při teplotě 50–60 °C roztok 10 mmol 4-bromanilinu ve 20 ml octové kyseliny. Obsah baňky udržujeme při 50–60 °C ještě 1,5–2 h, během kterých se ze směsi postupně vysráží boritan sodný. Po ochlazení obsah baňky zfiltrujeme a filtrát vlijeme do 250 ml ledové vody. Vypadnuté krystaly 1-brom-4-nitrobenzenu vakuově zfiltrujeme, promyjeme vodou a rekrystalizujeme z ethanolu. Po vysušení je zvážíme a charakterizujeme.

3.7.13. Příprava nitrostyrenu



Nitromethan podléhá v alkalickém prostředí deprotonaci na konjugovanou bázi, která se aduje na karbonylovou sloučeninu a poskytuje vicinální nitroalkohol (tzv. Henryho reakce). Nitroalkohol podléhá účinkem HCl dehydrataci a poskytuje nitroolefin.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři a v rukavicích!!! Ve 250ml Erlenmeyerově baňce s magnetickým míchadlem smísíme 0,1 mol nitromethanu, 0,1 mol bezaldehydu a 20 ml methanolu. Směs ochladíme v ledové lázni pod 5 °C.

Mezitím si v 50ml kádince připravíme roztok 0,105 mol hydroxidu sodného v 5 ml vody (pozor, intenzivně se zahřívá!!!), ke kterému po rozpuštění přisypeme 10 g drceného ledu a za intenzivního míchání a chlazení jej přiléváme k předchozí směsi tak, abychom udržovali teplotu do 10–15 °C. Po přidání roztoku hydroxidu směs vytáhneme z ledové lázně a necháme ji při laboratorní teplotě míchat 30 min.

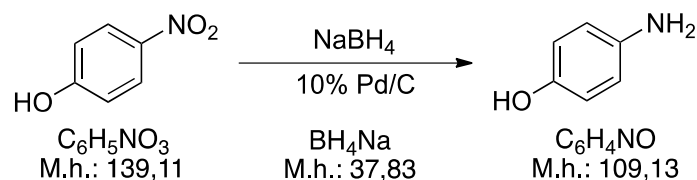
Mezitím si do 250ml kádinky odměříme 30 ml ledové vody, do které přilijeme 20 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny.

Po skončení reakční doby do reakční směsi přidáme 70 ml směsi vody a ledu a pomalu ji přiléváme ke zředěnému roztoku HCl tak, abychom udrželi teplotu do 5 °C. Žlutý precipitát vakuově zfiltrujeme, promyjeme vodou a necháme jej důkladně vysušit procházejícím vzduchem. Surový produkt přesypeme do 100ml Erlenmeyerovy baňky a necháme jej na vroucí vodní lázni roztavit. Poté baňky odstavíme ze zdroje tepla a necháme produkt pozvolna ztuhnout. Horní vodnou vrstvu odlijeme a produkt rekrystalizujeme z ethanolu. Po vysušení jej zvažíme a charakterizujeme.

3.7.14. Příprava 4-aminofenolu



Uvedená syntéza je založena na redukcí nitro skupiny použitím redukčního systému složeného z palladia a NaBH₄. Kombinací hydridových činidel s přechodovými kovy se modifikují jejich vlastnosti a zvyšuje a rozšiřuje se jejich redukční aktivita. Jedná se o hydrogenaci transferem vodíku. Povrch přechodového kovu katalyzuje v alkalickém prostředí hydrolýzu borohydridu, čímž vzniká vodík *in situ*, který pak slouží pro hydrogenaci substrátu.



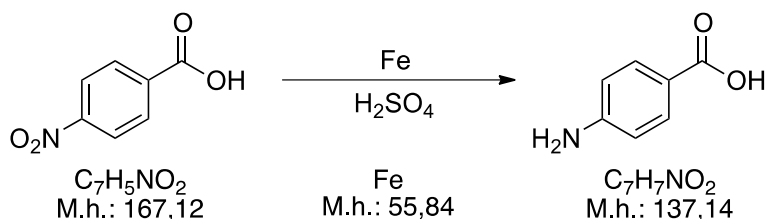
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dvouhrdlé 100ml baňky opatřené magnetickým míchadlem, nástavcem na balónek s dusíkem a přikapávací nálevkou s vyrovnávací trubicí předložíme 0,1 g 10% Pd/C v 10 ml vody a ke vzniklé suspenzi opatrně přidáme roztok 20,62 mmol NaBH₄ ve 25 ml vody. Reakční směs uzavřeme pod balónek s dusíkem a z přikapávací nálevky začneme pomalu, během 5 min přidávat roztok 10,06 mmol 4-nitrofenolu v 50 ml 2M vodného roztoku NaOH. Po skončení přidávání necháme reakční směs míchat asi 10–15 min do vymizení žlutého zbarvení a poté ji vakuově zfiltrujeme přes 1,5cm vrstvu křemeliny. Filtrát opatrně okyselíme 2M roztokem HCl a necháme rozložit zbytky NaBH₄, následně jej upravíme na pH 7–8 opatrným přidáváním malých množství pevného NaHCO₃ a testováním pH univerzálním pH papírkem. Neutrální vodnou fázi extrahujeme 4 × 10 ml diethyletheru, etherické extrakty spojíme a vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme. Surový fenol můžeme dále přecistit rekrystalizací z horké vody.

3.7.15. Příprava 4-aminobenzoové kyseliny



Jednou ze základních a velmi levných metod redukce nitroslooučenin je použití kovu – např. cínu, zinku nebo železa v kyselém prostředí. Kov při redukci plní funkci zdroje elektronů a kyselina zdroje protonů.



PRACOVNÍ POSTUP:

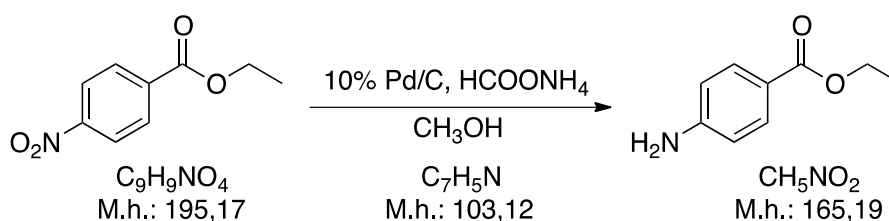
Do dvouhrdlé 100ml baňky s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 268 mmol železných pilin, 40 ml vody a 0,6 ml koncentrované kyseliny sírové. Směs v baňce zahřejeme k varu a refluxujeme 10–15 min. Následně, po malých částech v průběhu 15 min, přidáváme 100 mmol kyseliny 4-nitrobenzoové. Až přidáme veškerou 4-nitrobenzoovou kyselinu, tak směs za intenzivního míchání ještě 1–3 h refluxujeme. Po skončení reakční doby a ochlazení na laboratorní teplotu do baňky přilijeme 40 ml ledové vody a pomocí pevného Na₂CO₃ směs opatrně zalkalizujeme na pH 8 (na brilantní žlut). Železné piliny zfiltrujeme, dvakrát je promyjeme vodou,

kteřou přidáme k filtrátu společně se 7 g octanu sodného. Roztok soli 4-aminobenzoové kyseliny opatřně okyselíme do slabě kyselé reakce na pH 3–5 (na kongočerveň). Po ochlazení v ledové lázni precipitát 4-aminobenzoové kyseliny odsajeme, vysušíme, zvažíme a charakterizujeme.

3.7.16. Příprava benzokainu



Benzokain je příkladem léčiva s lokálně anestetickou aktivitou. Uvedená syntéza je založena na redukci nitro skupiny transferem vodíku z mravenčanu amonného. Transfer vodíku je proces, při kterém se generuje vodík pro hydrogenační reakci *in situ* ze snadno oxidovatelné sloučeniny.



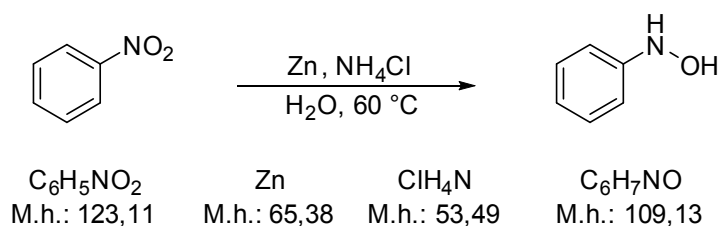
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml baňce s magnetickým míchadlem a balónkem s argonem rozpustíme 5 mmol ethyl-(4-nitrobenzoátu) v 10 ml suchého methanolu, přidáme 0,2–0,3 g 10% Pd/C, 23 mmol bezvodého mravenčanu amonného (silně hygroskopický!!!) a baňku rychle uzavřeme pod atmosféru argonu. Pozorujeme šumivou a exotermickou reakci, která vede během 60 min k redukci nitro skupiny. Reakční směs následně zfiltrujeme přes 2,5cm vrstvu křemeliny, promyjeme methanolem a fritu s pyroforickým hydrogenačním katalyzátorem vhodíme do kádinky s vodou, abychom zabránili samovolnému vznícení katalyzátoru. Methanolickeý filtrát zahustíme ve vakuu na odparce, zbytek promyjeme vodou a extrahujeme etherem. Organickou vrstvu promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a organický podíl vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.7.17. Příprava N-fenylhydroxylaminu



Redukce nitrobenzenu zinkem prováděná v neutrálním prostředí roztoku chloridu amonného končí ve stadiu N-fenylhydroxylaminu. Zinek plní při redukci roli donoru elektronů, roztok chloridu amonného je zdrojem protonů.



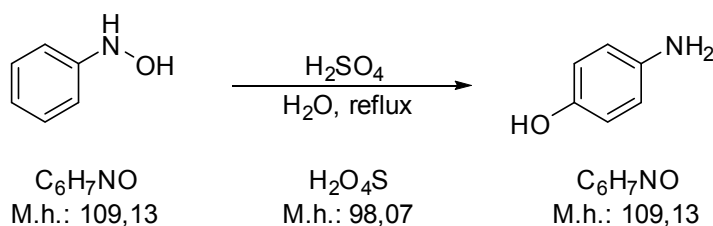
PRACOVNÍ POSTUP:

V zábrusové 250ml Erlenmeyerově baňce vytvoříme roztok 134,5 mmol chloridu amonného ve 115 ml vody. K roztoku přilijeme 116 mmol nitrobenzenu a postupně, za intenzivního protřepávání do směsi přisypáváme celkem 305,90 mmol práškového zinku takovou rychlostí, aby se teplota směsi samovolně udržovala asi při 60 °C (přidávání zabere asi 10 min). Po přidání veškerého zinku necháme směs 15 min doreagovat a ještě horkou ji přefiltrujeme. Sraženinu zinku na filtru promyjeme malým množstvím vroucí vody a přidáme ji k filtrátu. Filtrát nasytíme asi 43 g pevného chloridu sodného a ochladíme na 0 °C v ledu. Jehlice *N*-fenyhydroxylaminu vakuově odsajeme, rozpustíme ve 40 ml diethyletheru a etherický extrakt vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme asi na 15 ml. K tomuto zbytku přidáme stejné množství petroletheru a baňku podchladíme v ledové lázni. Bílé jehlicovité krystaly vakuově zfiltrujeme, promyjeme 5 ml petroletheru a necháme mírně vysušit. Produkt okamžitě zvážíme, vhodným způsobem charakterizujeme a umístíme jej do vzduchotěsné prachovnice do mrazničky, protože se při laboratorní teplotě rychle rozkládá.



3.7.18. Příprava 4-aminofenolu

N-fenyhydroxylamin podléhá v silně kyselém prostředí dehydrataci za vzniku intermediárního nitreniového kationtu, který je atakován rozpouštědlem jako nukleofilem a poskytuje 4-aminofenol. Reakce se označuje jako Bambergerův přesmyk.



PRACOVNÍ POSTUP:

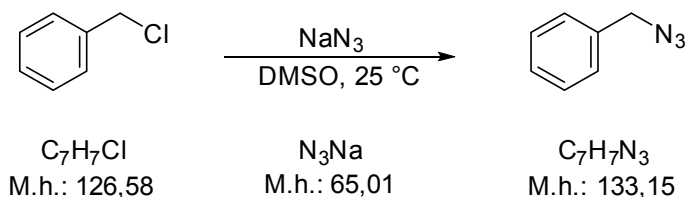
Do 250ml kádinky v ledové lázni naměříme 84,57 mmol koncentrované H₂SO₄ a 14 g drceného ledu a přidáme 9,16 mmol *N*-fenyhydroxylaminu. Vzniklou směs naředíme 85 ml vody, zahřejeme k varu a vaříme 20 min. Reakční směs ochladíme a opatrně a pomalu za míchání ji zneutralizujeme pevným NaHCO₃ (pozor, pěnění!!!), pH testujeme univerzálním pH papírkem. Neutrální roztok nasytíme pevným NaCl, přidáme 25 ml etheru a protřepeme. Organickou vrstvu oddělíme a vodnou fázi extrahujeme 2 × 15 ml etheru. Etherické extrakty spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po zfiltrování sušidla ether odpaříme a surový 4-aminofenol rozpustíme v minimu horké vody a roztok za horka zfiltrujeme. Po ochlazení

vytřepeme vodnou fází 3 × 15 ml etheru, spojené organické fáze znovu vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a po zfiltrování sušidla ether odpaříme ve vakuu a produkt zvažíme a charakterizujeme.



3.7.19. Příprava benzylazidu

Alkyl halogenidy reagují s azidovými ionty v DMSO ve smyslu S_N2 reakce a poskytují příslušné alkyl azidy. Azidy jsou potenciálně výbušné sloučeniny, a proto je skladujeme mimo dosah zdrojů světla a tepla.



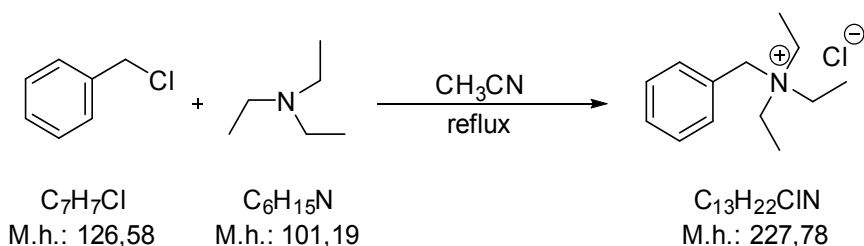
PRACOVNÍ POSTUP:

Pozor, reakci provádíme v digestoři za bezpečnostním sklem chránícím před explozí!!! Ve 250ml baňce s kulatým dnem opatřené magnetickým míchadlem, přikapávací nálevkou a vysoušecím nástavcem rozpustíme 55 mmol azidu sodného ve 100 ml bezvodého dimethylsulfoxidu. K roztoku pomalu přidáme 50 mmol benzylchloridu a pod vysoušecím nástavcem necháme směs při laboratorní teplotě míchat přes noc. Následující den reakční médium opatrně naředíme 100 ml vody (pozor, vyvíjí se rozpouštěcí teplo!!!). Směs přelijeme do dělicí nálevky a extrahujeme ji 3 × 100 ml diethyletheru. Organické podíly spojíme, promyjeme vodou, nasyceným vodným roztokem NaCl a nakonec je vysušíme bezvodým MgSO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát opatrně (při 30 °C) odpaříme ve vakuu. Produkt, který získáme ve formě žlutého oleje, zvažíme a charakterizujeme.



3.7.20. Příprava benzyl(triethyl)amonium-chloridu

Terciární aminy jsou silnými nukleofily a s alkylhalogenidy reagují ve smyslu S_N2 reakce za vzniku kvarterních amoniových solí (Mensutkinova reakce). Benzyl(triethyl)amonium-chlorid neboli TEBAC se používá jako katalyzátor fázového přenosu.



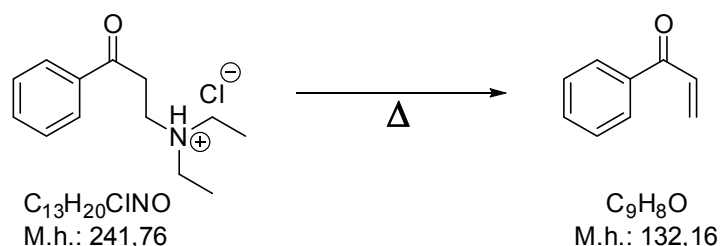
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem uzavřeným vysoušecím nástavcem smísíme 43,5 mmol benzylchloridu, 44,5 mmol bezvodého triethylaminu a 2 ml bezvodého acetonitrilu. Směs za stálého míchání zahříváme na vroucí vodní lázni 2 h. Taveninu vlijeme do suché 100ml kádinky a ihned ji zalijeme 10 ml bezvodého etheru. Směs ochladíme v ledové lázni a mícháme skleněnou tyčinkou, dokud neindukujeme tvorbu krystalů. Krystaly amoniové soli rychle zfiltrujeme a odsajeme za vakua na fritě. Krystaly na fritě rychle promyjeme 10 ml bezvodého etheru a co nejrychleji je převedeme do předem zvážené vzduchotěsné prachovnice. Pozor, produkt je silně hygroskopický!!!



3.7.21. Příprava 1-fenylprop-2-en-1-onu (akrylofenonu)

Hoffmanova eliminace se někdy laboratorně využívá k přípravě alkenů s definovanou stereochemií za relativně mírných podmínek. V následujícím experimentu probíhá eliminace terciární amoniové soli na akrylofenon přímo za podmínek destilace s vodní parou, protože je vznik olefinu usnadněn vznikem konjugovaného systému dvojných vazeb.



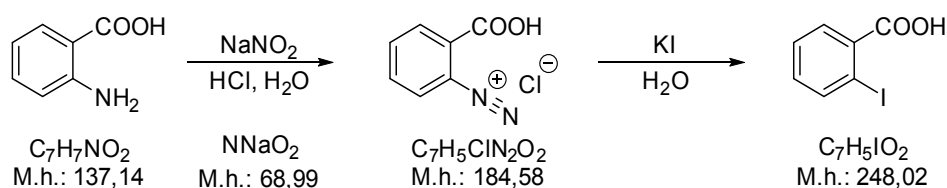
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce s kulatým dnem a magnetickým míchadlem rozpustíme 70 mmol *N,N*-diethyl-3-fenyl-3-oxopropan-1-amonium-chloridu v 50 ml vody. Na baňku nasadíme destilační most a reakční směs necháme míchat a zahřívát k varu. Za podmínek hydrodestilace dochází k rozkladu amoniové soli a uvolňování akrylofenonu těkajícího s vodní párou. Destilát zachytáváme ve vychlazeném jímadle jako emulzi ve vodě. Po skončení destilace do destilátu přisypeme několik gramů uhličitanu draselného, abychom snížili rozpustnost akrylofenonu ve vodě a vyextrahujeme jej 2 × 25 ml diethyletheru. Etherické extrakty spojíme, vysušíme bezvodým Na_2SO_4 a po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu při 30 °C. Produkt zvážíme a přelijeme do vzduchotěsné lahvičky, je nezbytné jej uchovávat v mrazničce. Pro stabilizaci můžeme přidat 35 mg hydrochinonu a 35 μ l kyseliny octové. Při teplotě nad 4 °C podléhá akrylofenon rychlé degradaci.

3.7.22. Příprava kyseliny 2-jodbenzoové



Kyselina 2-jodbenzoová se připravuje diazotací kyseliny 2-aminobenzoové a následnou Sandmeyerovou reakcí s alkalickým jodidem.



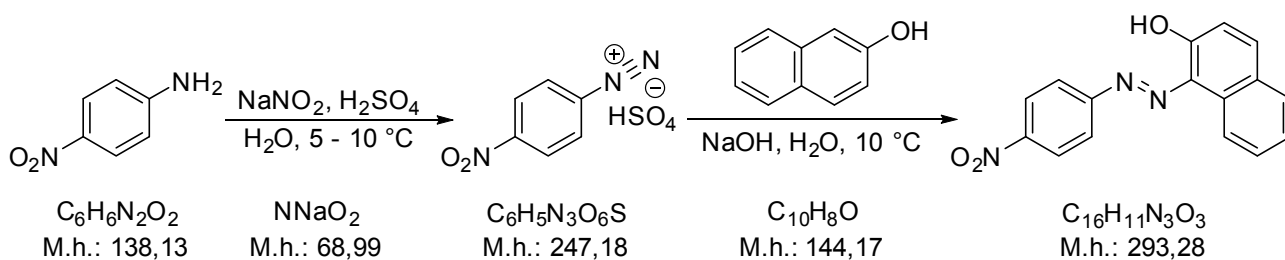
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kádinky o objemu 150 ml navážíme 0,015 mol kyseliny 2-aminobenzoové, přidáme 22,0 ml vody a 8,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs zahříváme, dokud nevznikne čirý roztok. Po rozpuštění roztok ochladíme v lázni z ledu a soli na teplotu 0–2 °C. Při ochlazení můžou vypadávat krystalky. K této směsi přidáváme po malých částech roztok 0,015 mol dusitanu sodného rozpuštěného v 10 ml vody. Teplota reakční směsi nesmí přesáhnout 5 °C. Vzniklý roztok necháme za chlazení stát 5 min a poté k němu pomalu přidáme roztok 0,015 mol jodidu draselného v 10 ml vody. Vznikne hnědá suspenze. Směs necháme bez chlazení stát 10 min a poté ji ve vodní lázni pomalu zahřejeme na 40 °C. Směs udržujeme při teplotě 40–45 °C po dobu 10 min. Pak směs zahřejeme na 85–90 °C a opět udržujeme při této teplotě 10 min. Vzniklou suspenzi ochladíme v ledové lázni, přidáme několik krystalků thiosíranu sodného, promícháme a vyloučené krystaly 2-jodbenzoové kyseliny odsajeme na skleněné fritě a promyjeme 10–20 ml vody. Po krátkém prosátí vzduchem přeneseme látku do baňky o objemu 50 ml, přidáme 20 ml ethanolu a zahřejeme k varu. Přidáme malé množství aktivního uhlí a po 5 min horký roztok zfiltrujeme přes skládaný filtr. K filtrátu po částech a za míchání přidáme 25 ml vody a vychladíme jej v ledové lázni. Produkt odsajeme na skleněné fritě a promyjeme vodou, vysušíme, změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.7.23. Příprava (4-nitrofenyl)azonaft-2-olu (para-červeně)



Diazoniový ion vstupuje jako elektrofil do reakce s aktivovanými aromatickými sloučeninami a poskytuje produkty elektrofilní aromatické substituce. Reakce označujeme jako azo-kopulace. Kopulace s fenoly probíhají nejlépe v mírně alkalickém prostředí.



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml Erlenmeyerovy baňky s 10 ml vody přidáme 1 ml koncentrované H_2SO_4 , ve které rozpustíme 7,24 mmol 4-nitroanilinu. Obsah baňky ochladíme v ledové lázni na 5°C a za stálého míchání přidáváme roztok 7,25 mmol NaNO_2 ve 2 ml vody, tak, aby se vnitřní teplota směsi udržela pod 10°C .

Připravíme si roztok 6,94 mmol naft-2-olu v 10 ml 2,5M vodného roztoku NaOH , ochladíme ho v ledové lázni na 10°C a za konstantního míchání a chlazení jej pomalu přidáváme k roztoku diazoniové soli. Následně směs necháme ještě 10 min intenzivně míchat a poté ji okyselíme 1M roztokem H_2SO_4 . Červenou sraženinu para-červeně vakuově zfiltrujeme, promyjeme studenou vodou, vysušíme a charakterizujeme.

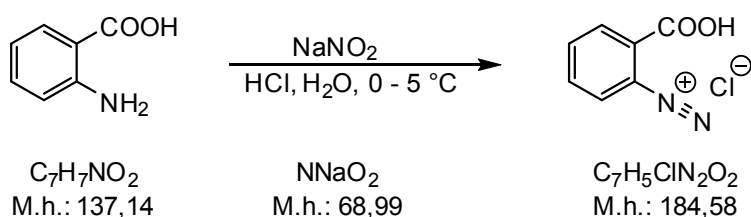
Červená dýmovnice 1: Na otevřeném prostranství ve třecí misce tloučkem rozmícháme 51 % (m/m) para červeně s 9 % sacharózy a 23 % NaHCO_3 , poté do směsi lžičkou opatrně přimícháme (nedrtíme) 17 % KClO_3 bez hrudek a rychle se vzdálíme.

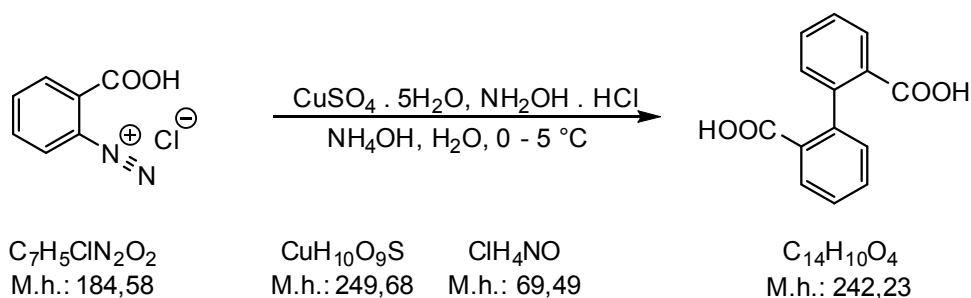
Červená dýmovnice 2: Na otevřeném prostranství ve třecí misce tloučkem rozmícháme 60–65 % (m/m) para červeně s 20 % laktózy, poté do směsi lžičkou opatrně přimícháme (nedrtíme) 15–20 % KClO_3 bez hrudek a rychle se vzdálíme.



3.7.24. Příprava difenové kyseliny

Diazotovaná anthranilová kyselina v roztoku $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2\text{OH}$ poskytuje difenovou kyselinu v tzv. Gattermannově syntéze biarylů. Reakce probíhá jako jednoelektronová redukce diazoniové sloučeniny na arylový radikál s následnou dimerizací dvou arylových radikálů na bifenylový produkt.





PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 150ml kádince rozpustíme 36,46 mmol anthranilové kyseliny v 50 ml 1% vodného roztoku uhličitanu sodného. K roztoku pomalu přidáme 43,48 mmol dusitanu sodného a kádinku důkladně ochladíme v lázni z ledu a soli. Do druhé 150ml kádinky nalijeme 10 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny a 30 g drceného ledu a za intenzivního míchání skleněnou tyčinkou pomalu přiléváme předchozí roztok tak, aby se reakční teplota udržela do 5 °C a mícháme jej při této teplotě, dokud směs není prakticky čirá. Kádinku s diazoniovou solí ponecháme v ledové lázni a připravíme si roztok redukčního činidla.

Ve 250ml kádince rozpustíme 48,05 mmol CuSO₄·5H₂O v 50 ml vody a pak přidáme 20 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Roztok ochladíme na 10 °C. Ve druhé 100ml kádince rozpustíme 54,68 mmol hydroxylamonium-chloridu ve 13 ml vody a roztok ochladíme na 10 °C. Do kádinky s roztokem hydrochloridu hydroxylaminu pomalu přidáme vychlazený roztok 55 mmol NaOH v 7 ml vody a chladný roztok volné báze hydroxylaminu ihned smísíme s amoniakálním roztokem modré skalice. Pozorujeme vývin plynu a změnu zbarvení redukčního roztoku na světle modré.

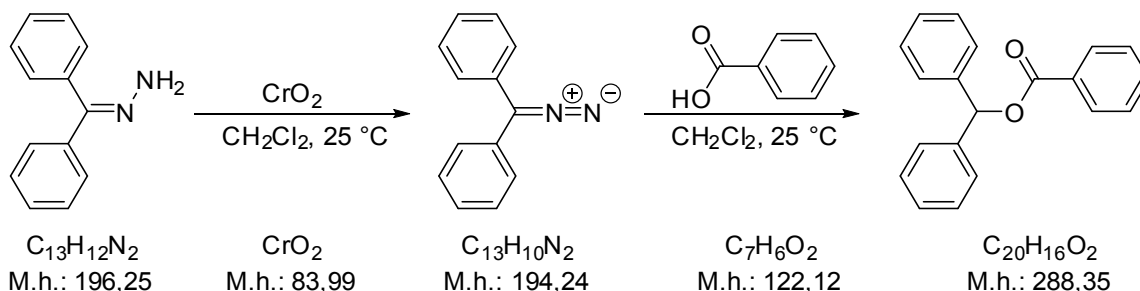
Do 250ml kádinky s redukčním činidlem vložíme magnetické míchadlo a za míchání a chlazení v ledové lázni přidáváme po 1min intervalech vždy 1 ml roztoku diazoniové soli tak, aby teplota směsi nepřekročila 5 °C. Po ukončení vývoje dusíku (asi 5 min po skončení přikapávání) reakční směs rychle zahřejeme na 2–5 min k varu, ochladíme a následně pomalu a opatrně okyselíme 35 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Směs je nejlepší ponechat krystalizovat přes noc. Po ochlazení vyloučené světle hnědé krystaly odfiltrujeme a promyjeme 5 ml ledové vody a rekrystalizujeme z horké vody s přidavkem kyseliny octové a aktivního uhlí. Po filtraci horkého roztoku přes skládaný filtr a ochlazení filtrátu v ledové lázni precipitát kyseliny odfiltrujeme, promyjeme 5 ml ledové vody, necháme vysušit a poté zvažíme a charakterizujeme.

3.7.25. Příprava benzhydrol-benzoátu (generování difenyldiazomethanu)



Hydrazony jsou oxidovány (dehydrogenovány) širokou škálou oxidačních činidel na odpovídající diazoalkany. Výhodou CrO₂ oxidovadla je jeho nízká toxicita a možnost použít *in situ* v reakční

směsi. Tvorba difenyldiazomethanu je doprovázená fialovým zbarvením reakční směsi. Difenyldiazomethan je zdrojem difenylkarbenu a používá se pro přípravu benzhydrl esterů karboxylových kyselin.



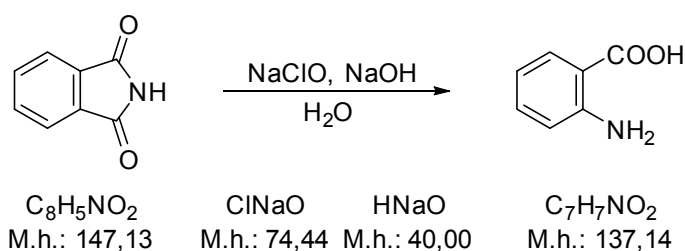
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml nebo 50ml baňce rozpustíme 1,05 mmol benzofenon-hydrazonu v 15 ml dichlormethanu, přidáme 17,98 mmol CrO₂ (Magtrieve™) a směs 15 min mícháme při laboratorní teplotě. Do fialového reakčního média přikapeme roztok 1 mmol benzoové kyseliny ve 2 ml dichlormethanu a směs následně necháme při laboratorní teplotě míchat 90 min. Směs můžeme analyzovat pomocí TLC (SiO₂, eluent EtOAc–Hx, 1 : 5). Reakční směs zfiltrujeme přes 1cm vrstvu křemeliny a dichlormethanový filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt můžeme rekrystalizovat z ethanolu, poté jej vysušíme, zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme. Magtrieve™ sesbíráme magnetem a můžeme jej regenerovat v muflové peci za 2 h při 325 °C.

3.7.26. Příprava anthranilové kyseliny



Účinkem alkalických vodných roztoků chlornanu nebo bromnanu sodného na karboxamidy dochází k Hoffmanovu odbourávání za vzniku primárních aminů kratších o jeden uhlík.



PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml Erlenmeyerově baňce rozpustíme 97,5 mmol pevného hydroxidu sodného ve 13 ml destilované vody. Baňku ochladíme v ledové lázni a přidáme do ní 25 ml 5,25% vodného roztoku chlornanu sodného (bělidla). Baňku necháme stát v ledové lázni a mezitím si ve třence těrkou zhomogenizujeme 16,3 mmol ftalimidu a přesypeme jej do lodičky.

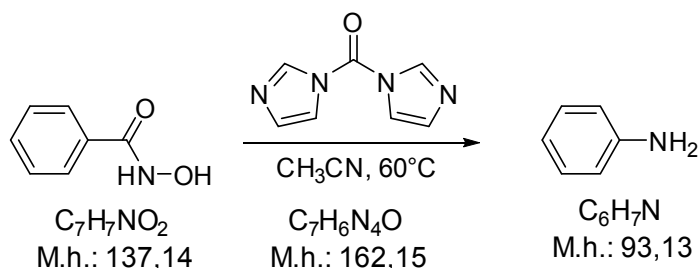
Nachystáme si vodní lázeň, kterou necháme vyhřát na 80 °C a počkáme, až se její teplota ustálí na této hodnotě.

Nyní postupujeme velmi rychle. Baňku s chlornanem sodným vytáhneme z ledové lázně a ihned do ní z lodičky naráz vsypeme 16,3 mmol zhomogenizovaného ftalimidu. Obsah baňky vířivými pohyby intenzivně promícháme a do baňky vložíme lihový teploměr. V průběhu vzestupu teploty směsi se pevný podíl pomalu rozpouští. Jakmile směs dosáhne laboratorní teploty, mělo by dojít k rychlému samovolnému vzestupu teploty. Pokud následně pozorujeme pokles, baňku okamžitě umístíme do přehřáté vodní lázně, kde ji ponecháme zhruba 3–5 min pro dokončení reakce. Obsah baňky následně vychladíme v ledové lázni na 10 °C a po kapkách opatrně přidáme zhruba 5–6 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny až dosáhneme pH 8. Po dosažení pH 8 do baňky, která je stále v ledové lázni, pomalu a po kapkách přidáme 2,5 ml kyseliny octové (pozor, pěnění!). Vytvořený precipitát anthranilové kyseliny vakuově zfiltrujeme a rekrystalizujeme z horké vody. Produkt po vysušení zvážíme a charakterizujeme.

3.7.27. Příprava anilinu



Hydroxamové kyseliny podléhají účinkem dehydratačních činidel reakci analogické Hoffmanově eliminaci, kterou označujeme jako Lossenovo odbourávání. V následujícím experimentu se jako dehydratační činidlo využívá karbonyldiimidazol (CDI).



PRACOVNÍ POSTUP:

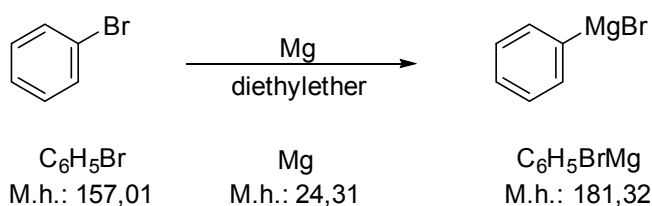
V malé zábrusové baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 2 mmol benzhydroxamové kyseliny ve 3 ml acetonitrilu (pro HPLC) a do roztoku za laboratorní teploty přidáme 2,4 mmol CDI. Vzniklou směs mícháme pod vzdušným chladičem ukončeným CaCl_2 uzávěrem 30 min a poté zahřejeme na 60 °C po dobu 20 min. Po skončení této doby do teplé reakční směsi přilijeme 6 mmol morfolinu (nebo např. diethylaminu) a reakční směs necháme pomalu ochladit na laboratorní teplotu a následně ji necháme míchat 60 min. Po doreagování obsah baňky naředíme 20 ml ethylacetátu, vytřepeme 2 × 10 ml nasyceného vodného roztoku NH_4Cl , vodou a nasyceným vodným roztokem NaCl . Organickou vrstvu vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.8. Příprava a reakce organokovů



3.8.1. Příprava fenylmagnesiumbromidu

Grignardovy reakce jsou širokou skupinou adičních reakcí organomagnesiových činidel na karbonylové sloučeniny. Příprava Grignardova činidla probíhá jako redukce alkyl, vinyl nebo arylhalogenidu na povrchu kovového hořčíku. Grignardovy reakce se provádějí v etherických rozpouštědlech, která vzniklou organomagnesiovou sloučeninu stabilizují v roztoku. Reakční podmínky jsou citlivé na přítomnost vzdušné vlhkosti, proto se musí pracovat pod vysoušecím nástavcem v dokonale suché aparatuře.



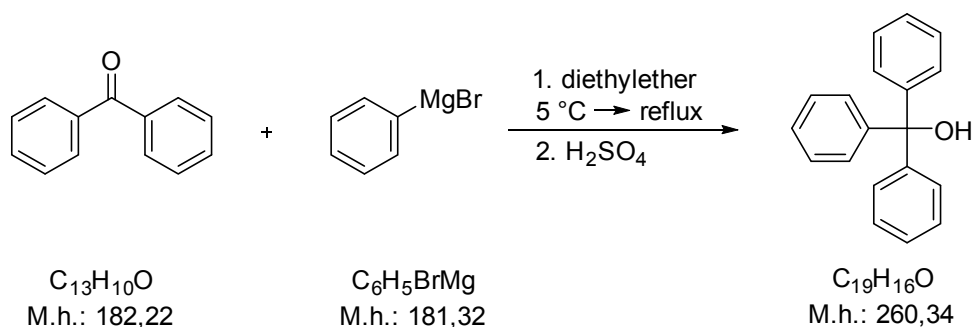
PRACOVNÍ POSTUP:

Do dokonale vysušené dvouhrdlé 250ml baňky s magnetickým míchadlem, příkapávací nálevkou s vyrovnávací trubicí a zpětným chladičem zakončeným vysoušecím nástavcem předložíme 50 mmol odmaštěných hořčkových hoblin, přidáme 10–15 ml bezvodého diethyletheru a zrnko jodu. Do příkapávací nálevky nalejeme 50 mmol brombenzenu a asi $\frac{1}{20}$ přidáme po kapkách do reakční směsi. Nad Mg hoblinami se vytvoří lehký bílý zákal – pokud reakce nechce naběhnout, můžeme baňku mírně přehřát fénem. Do příkapávací nálevky k brombenzenu přilijeme 20 ml bezvodého etheru a vzniklý roztok příkapáváme k reakční směsi tak, aby mírně vřela (příliš bouřlivá reakce vede ke vzniku nežádoucímu Wurtzovu produktu – bifenyly). Po skončení přidávání reakční směs za stálého míchání zahříváme asi 10 min pod refluxem. Reakční směs se postupně zakaluje a hnědne, reakce je skončena po rozpuštění veškerého hořčíku.

3.8.2. Příprava tritylalkoholu z benzofenonu



Adice jednoho ekvivalentu fenylmagnesiumbromidu na benzofenon vede ke vzniku tritylalkoholu.



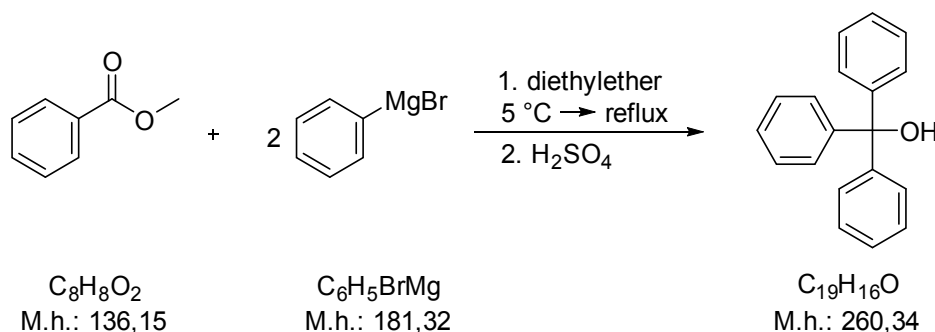
PRACOVNÍ POSTUP:

Baňku s čerstvě připraveným Grignardovým činidlem ochladíme a z přikapávací nálevky pomalu během 5 min přidáváme 45 mmol benzofenonu v 15 ml bezvodého etheru (roztok benzofenonu předem vysušíme bezvodým CaCl_2) a dbáme na to, aby reakce neprobíhala příliš bouřlivě (což korigujeme použitím horké nebo studené vody). Poté směs ještě 10 min refluxujeme. Následně baňku ochladíme v ledové lázni a její obsah opatrně vlijeme do 500ml kádinky obsahující 75 g ledu a 30 ml 10% roztoku H_2SO_4 a mícháme jej, dokud se nevytvoří roztok. Směs přeneseme do dělicí nálevky, kde ji vytřepeme 20 ml vody, 20 ml 5% roztoku NaHCO_3 (pozor, pěnění!!!) a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl . Ether vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme, filtrát odpaříme v mírném vakuu a tritylalkohol rekrystalizujeme z methanolu nebo ethanolu. Produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.8.3. Příprava tritylalkoholu z methyl-benzoátu



Adice dvou ekvivalentů fenylmagnesiumbromidu na methylester benzoové kyseliny vede ke vzniku tritylalkoholu.



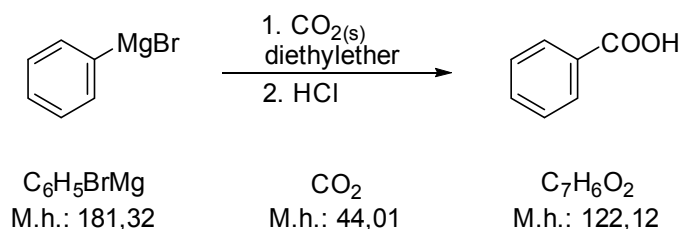
PRACOVNÍ POSTUP:

Baňku s čerstvě připraveným Grignardovým činidlem ochladíme a z přikapávací nálevky pomalu během 5 min přidáváme 21,5 mmol methyl-benzoátu v 15 ml bezvodého etheru (roztok methyl-benzoátu předem vysušíme bezvodým CaCl_2) a dbáme na to, aby reakce neprobíhala příliš bouřlivě (což korigujeme použitím horké nebo studené vody). Poté směs ještě 10 min refluxujeme. Následně baňku ochladíme v ledové lázni a její obsah opatrně vlijeme do 500ml kádinky obsahující 75 g ledu a 30 ml 10% roztoku H_2SO_4 a mícháme jej, dokud se nevytvoří roztok. Směs přeneseme do dělicí nálevky, kde ji vytřepeme 20 ml vody, 20 ml 5% NaHCO_3 (pozor, pěnění!!!) a nakonec nasyceným vodným roztokem NaCl . Ether vysušíme bezvodým Na_2SO_4 , po 5 min sušidlo zfiltrujeme, filtrát odpaříme v mírném vakuu a tritylalkohol rekrystalizujeme z methanolu nebo ethanolu. Produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.8.4. Příprava benzoové kyseliny



Adice jednoho ekvivalentu fenylmagnesiumbromidu na oxid uhličitý vede ke vzniku benzoové kyseliny.



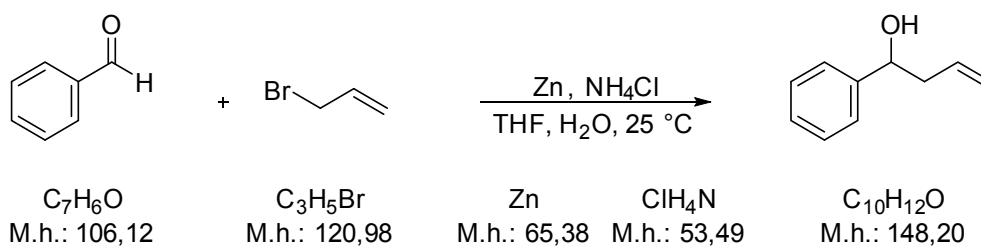
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 800ml kádinky s 1 mol tuhého oxidu uhličitého přilijeme za míchání čerstvě připravený roztok fenylmagnesiumbromidu. Přebytný oxid uhličitý necháme odpařit a následně přidáme 100 g ledu a 30 ml 18% kyseliny chlorovodíkové. Směs mícháme skleněnou tyčinkou a po rozpuštění ledu ji extrahujeme 2 × 20 ml diethyletheru, etherické extrakty spojíme a promyjeme 2 × 20 ml vody a 2 × 50 ml 5 % roztoku NaOH (pozor, produkt přešel do vodné fáze jako benzoan sodný!!!), alkalické extrakty spojíme a pro odstranění zbytků etheru a nečistot je povaříme s aktivním uhlím. Po zfiltrování a ochlazení na laboratorní teplotu vysrážíme kyselinu benzoovou pomocí koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Produkt vysušíme, zvažíme a charakterizujeme.

3.8.5. Příprava 1-fenylbut-3-en-1-olu



Reakce benzaldehydu s allylbromidem v přítomnosti aktivovaného zinku ve vodném prostředí se označuje jako Barbierova reakce. Barbierovy reakce jsou adice alkylhalogenidů na karbonylové sloučeniny v přítomnosti různých kovů a jejich solí. Jsou analogické Grignardovým reakcím, liší se však zejména v tom, že probíhají jako one-pot syntézy (elektrofil je během vzniku organokovové sloučeniny přítomen přímo v reakčním médiu), zatímco u Grignardových reakcí se nejprve připravuje příslušná organomagnesiová sloučenina a teprve poté se přidává karbonylová sloučenina. Barbierovou reakcí lze u reaktivních alkylhalogenidů předejít vzniku nežádoucího Wurtzova produktu. Při Barbierových reakcích se také velmi často využívají činidla, která nejsou citlivá na vlhkost a reakce se proto mohou provádět i ve vodném prostředí. To je důvodem, proč mají Barbierovy reakce důležité místo v zelené chemii.



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml Erlenmeyerovy baňky navážíme 20 mmol práškového zinku a přidáme 1 ml 5% roztoku HCl a suspenzi necháme stát při laboratorní teplotě 1–2 min. Poté zinek zfiltrujeme, propláchneme 10 ml vody, 10 ml ethanolu a 10 ml etheru a necháme jej na vzduchu vysušit.

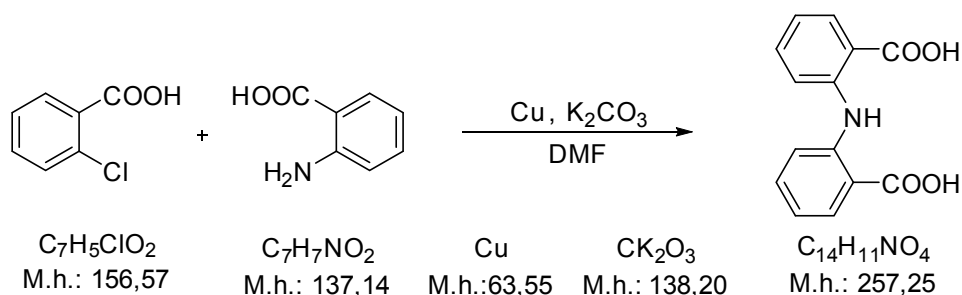
Ve 100ml baňce s kulatým dnem a magnetickým míchadlem vytvoříme suspenzi 12 mmol aktivovaného zinku v 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. K suspenzi přidáme roztok 10 mmol benzaldehydu v 5 ml THF. Na baňku nasadíme zpětný chladič a spustíme magnetické míchání směsi. Pomocí skleněné pipety pomalu přes chladič přidáme 12 mmol allylbromidu. Pro úplnou konverzi je nezbytné, aby všechny kapky z pipety šly přímo do reakční směsi a nestékaly po stěnách baňky nebo chladiče. Měly bychom pozorovat exotermickou reakci doprovázenou rozpouštěním zinku. Poté, co skončíme přidávání allylbromidu, směs necháme 30 min míchat (zinek by měl být po této době zcela rozpuštěn). Následně přes chladič přidáme 10 ml diethyletheru a reakční médium zfiltrujeme přes smotek vaty. K filtrátu přidáme bezvodý MgSO_4 , necháme 5 min stát, sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

Test karbonylových sloučenin: Se vzorkem benzaldehydu a produktu provedeme zkoušku s 2,4-dinitrofenylhydrazinovým činidlem pro důkaz (absence) karbonylové funkční skupiny.

3.8.6. Příprava 2,2'-iminodibenzoové kyseliny



N-arylace aminů, amidů a dusíkatých heterocyklů (aryl-aminace) katalyzovaná měděnými sloučeninami, se označuje jako reakce Ullmanna a Goldbergové (někdy také Ullmannova kondenzace – pozor, neplést s Ullmannovou reakcí). Klasicky se provádí ve vysokovroucích polárních rozpouštědlech za relativně drastických reakčních podmínek, ale v současné době existují i modifikace za mírnějších teplot. Ve srovnání s Buchwaldovými–Hartwigovými aminacemi je reakce levná a její provedení je méně citlivé na atmosférickou vlhkost i jednodušší na izolaci produktu z reakční směsi, proto je reakce široce průmyslově využívána.



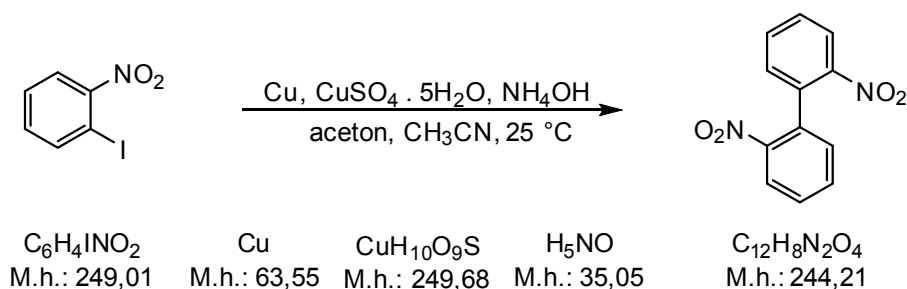
PRACOVNÍ POSTUP:

V dokonale vysušené 50ml baňce se zpětným chladičem opatřeným nástavcem s dusíkovým balónek rozpustíme ve 25 ml *N,N*-dimethylformamidu (předem naloženém na molekulovém síti) 0,04 mol 2-chlorbenzoové kyseliny, 0,08 mol anthranilové kyseliny, 0,02 mol důkladně vysušeného K_2CO_3 a nakonec přisypeme 3,15 mmol jemně práškované mědi a reakční směs zahřejeme k varu a refluxujeme 2 h. Po skončení reakčního času necháme směs ochladit na laboratorní teplotu a za protřepávání ji velmi pomalu přikapáváme ke 100 ml 18% roztoku HCl a necháme stát přes noc. Vykrytalizovaný produkt zfiltrujeme, promyjeme studenou a poté vroucí vodou a překrytalizujeme z vodného ethanolu, vysušíme, zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.

3.8.7. Příprava 2,2'-dinitrofenylu



Reakce v následujícím experimentu je Conforthovou modifikací klasické Ullmannovy reakce, která v přítomnosti měďnaté soli a amoniaku umožňuje provádět C–C spojovací reakci za laboratorní teploty při velmi mírných podmínkách.



PRACOVNÍ POSTUP:

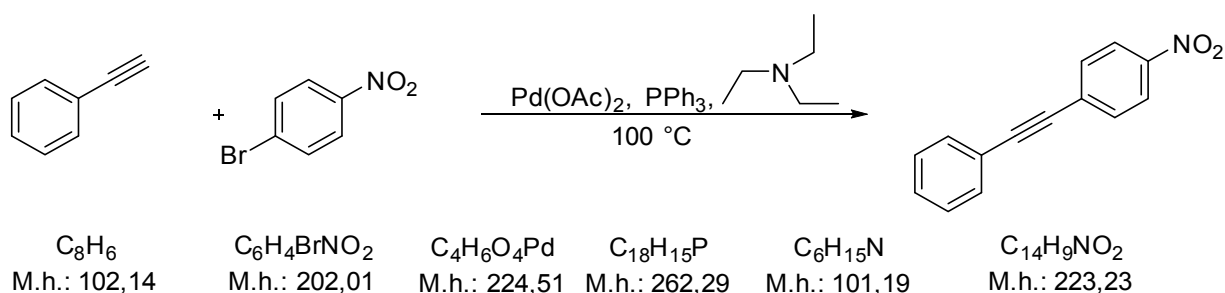
V 50ml baňce s magnetickým míchadlem vytvoříme suspenzi 4 mmol pentahydrátu síranu měďnatého a 4 mmol práškové mědi ve směsi 20 ml acetonu a 2 ml acetonitrilu. Do suspenze přisypeme 2 mmol 2-jodnitrobenzenu a necháme jej rozpustit. Nakonec přilijeme 2 ml koncentrovaného vodného čpavku a tmavě zelenou směs uzavřeme pod balónek s dusíkem a necháme při laboratorní teplotě míchat do následujícího dne. Poté obsah baňky vlijeme do 50 ml nasyceného vodného roztoku NaCl a extrahujeme jej 3 × 20 ml dichlormethanu. Organický extrakt vysušíme bezvodým MgSO_4 a necháme se sušidlem stát 5 min. Následně dichlormethanový podíl

přefiltrujeme za vakua na fritě přes 5cm vrstvu oxidu hlinitého, fritu s adsorbentem promyjeme čistým dichlormethanem, dichlormethanové filtráty spojíme dohromady a odpaříme ve vakuu. Surový produkt rekrystalizujeme z ethanolu. Žluté jehlice produktu vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.8.8. Příprava 1-nitro-4-(fenylethynyl)benzenu



Sonogashirův kaplink je C–C spojovací reakce mezi alkynem a aryl nebo vinyl halogenidem. Reakce je katalyzovaná palladiem a probíhá přes katalytický cyklus zahrnující konverzi Pd(II) na Pd(0). Následující experiment je modifikací klasických reakčních podmínek Sonogashirovy reakce, která nepoužívá měď jako kokatalyzátor. Absence mědi snižuje riziko nežádoucí reakce vedoucí ke tvorbě dimerů alkynu (viz Glaserův–Eglintonův–Hayův kaplink v úloze 3.1.21).



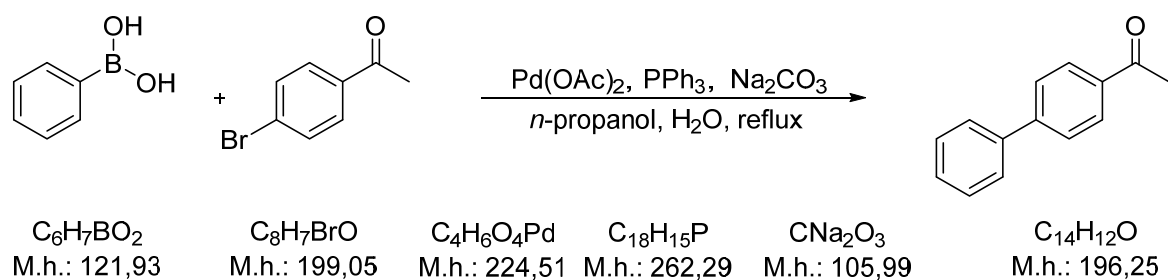
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 50ml dvouhrdlé baňky s magnetickým míchadlem, septem a zpětným chladičem s nástavcem na balónek s dusíkem předložíme 5 mmol 1-brom-4-nitrobenzenu, 7,5 mmol fenylacetyleny, 6,25 μmol octanu palladnatého, 12,50 μmol trifenyfosfanu a 144,28 mmol triethylaminu. Obsah baňky napustíme dusíkem z balónku a necháme jej zahřívát na 100 °C po dobu 75 min. Pozorujeme exotermickou reakci, která postupně ustává, podle čehož poznáme, že se proces pomalu blíží ke konci. Směs ochladíme na laboratorní teplotu, pomalu za chlazení a míchání přidáme 21 ml 2M roztoku HCl a vzniklý precipitát vakuově zfiltrujeme na malé fritě a necháme vysušit do následujícího cvičení. Produkt přesublimujeme při 115 °C a 2–3 mm Hg. Sublimát rozpustíme v minimu 70% vodného ethanolu a necháme jej v lednici vykristalizovat do následujícího cvičení. Krystaly produktu zfiltrujeme, vysušíme a charakterizujeme.

3.8.9. Příprava 4-fenylacetofenonu



Suzukiho kaplink je C–C spojovací reakce mezi organoboronovou sloučeninou a alkyl, aryl, vinyl nebo alkynyl halogenidem. Reakce je katalyzovaná palladiem a probíhá přes katalytický cyklus zahrnující konverzi Pd(II) na Pd(0).



PRACOVNÍ POSTUP:

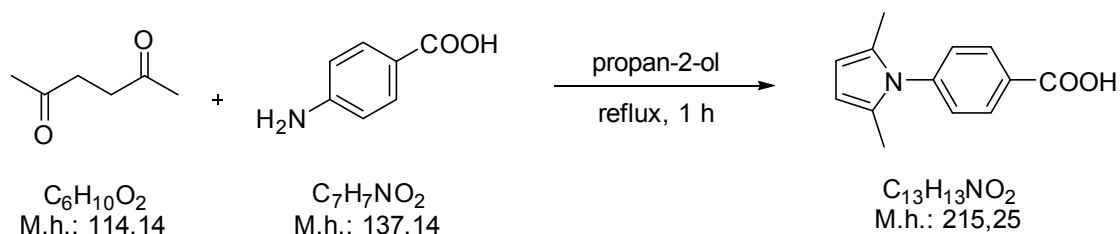
Do 100ml dvouhrdlé baňky s magnetickým míchadlem, septem a zpětným chladičem s nástavcem na balónek s dusíkem umístíme 2,01 mmol 4-bromacetofenonu, 2,34 mmol fenylboronové kyseliny a 5 ml *n*-propanolu. Reakční směs necháme pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě 15 min magneticky míchat na mírný stupeň. Poté do roztoku přidáme 8 μmol octanu palladnatého, 24,4 μmol trifenylfosfanu, 2 ml 2M vodného roztoku Na₂CO₃ a 1 ml vody. Reakční směs pod N₂ atmosférou 1 h refluxujeme a průběh reakce monitorujeme pomocí TLC (SiO₂, eluent PetE–EtOAc, 4 : 1). Po skončení reakčního času směs ochladíme, zavzdušníme, přidáme 7 ml vody a necháme ji 5 min míchat, než přilijeme 10 ml ethyl-acetátu. Poté reakční médium přelijeme do dělicí nálevky, kde oddělíme organickou fází, vodnou vrstvu protřepeme 2 × 10 ml ethyl-acetátu, spojené organické podíly promyjeme 2 × 10 ml 5% roztoku Na₂CO₃ a 2 × 10 ml nasyceného vodného roztoku NaCl. Následně ethyl-acetát vlijeme do 100ml baňky, přisypeme 0,25 g aktivního uhlí a 0,5 g bezvodého Na₂SO₄ a suspenzi mícháme 10 min. Po této době suspenzi zfiltrujeme, zbytek na filtru promyjeme čistým ethyl-acetátem a získaný filtrát odpaříme ve vakuu. Surový produkt rekrystalizujeme z minimálního objemu vroucího petroletheru (< 5ml), pokud se nerozpouští přidáme minimum methanolu (< 1ml), roztok ochladíme, precipitát produktu zfiltrujeme, promyjeme petroletherem, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.

3.9. Příprava a reakce heterocyklů

3.9.1. Příprava kyseliny 4-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)benzoové



Jednou ze základních metod přípravy derivátů pyrrolu je Paalova–Knorrova syntéza. Reakce vyžaduje enolizovatelnou 1,4-dikarbonylovou sloučeninu, která reaguje s aminem v mírně kyselém prostředí na pyrrol. Pyrrol je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



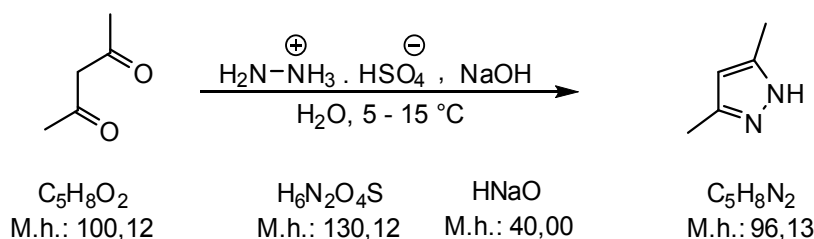
PRACOVNÍ POSTUP:

Do kulaté baňky o objemu 50 ml opatřené zpětným chladičem a magnetickým míchadlem umístíme 0,01 mol kyseliny 4-aminobenzoové a 0,01 mol hexan-2,5-dionu a přidáme 10 ml propan-2-olu. Směs v olejové lázni za míchání pod zpětným chladičem zahříváme do varu a refluxujeme po dobu 1 h. Po skončení reakčního času vypneme zahřívání a obsah baňky nalijeme do 50 g směsi led–voda. Směs mícháme skleněnou tyčinkou pro navození krystalizace a homogenizaci vypadlého produktu. Po rozpuštění ledu surový produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme 10 ml vody. Čistý produkt získáme rekrystalizací ze směsi propan-2-olu a vody za použití aktivního uhlí. U vysušeného produktu stanovíme čistotu pomocí HPLC, změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.9.2. Příprava 3,5-dimethylpyrazolu



Jednou ze základních metod přípravy pyrazolů je Knorrova syntéza pyrazolu, která je založena na reakci 1,3-dikarbonylové sloučeniny s hydrazinem. Pyrazol je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



PRACOVNÍ POSTUP:

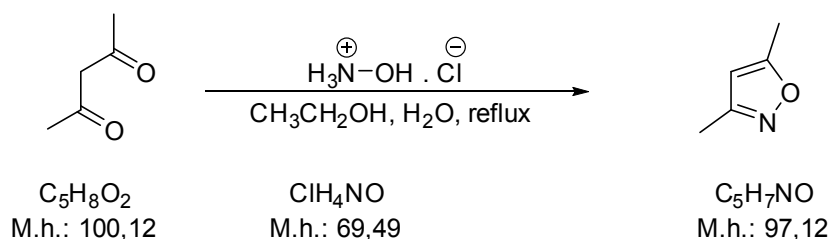
Ve 100ml baňce s magnetickým míchadlem a přikapávací nálevkou rozpustíme 50 mmol hydrazinium-hydrogensulfátu ve 40 ml 2,5M vodného roztoku NaOH. Baňku spustíme do ledové

lázně a po ochlazení obsahu k němu pomalu, během 10 min, přidáváme 50 mmol pentan-2,4-dionu. Následně směs ještě 30 min mícháme při 15 °C, během čehož z reakční směsi vykrytalizuje dimethylpyrazol. Abychom rozpustili anorganické soli, přilijeme 20 ml vody, směs převedeme do dělicí nálevky a vodnou fázi extrahujeme 15 ml dichlormethanu a poté ještě 2 × 10 ml dichlormethanu. Organické podíly spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme bezvodým K₂CO₃ a po 5 min sušidlo zfiltrujeme. Filtrát opatrně odpaříme ve vakuu (teplota lázně 35 °C). Zbytek rekrystalizujeme asi z 25 ml hexanu a vysušíme ve vakuovém exsikátoru. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.9.3. Příprava 3,5-dimethylisoxazolu



Metoda přípravy isoxazolu z hydroxylaminu a 1,3-dikarboxylové sloučeniny se označuje jako Claisenova syntéza. Isoxazol je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



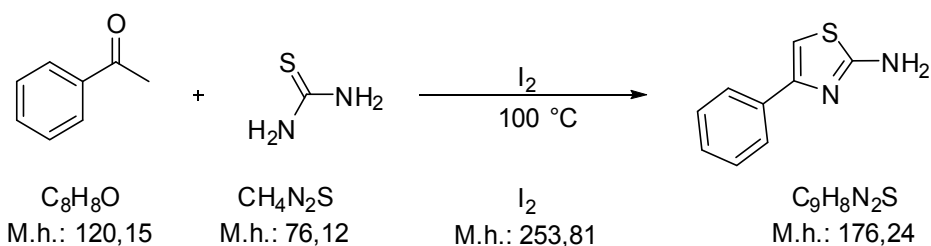
PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem rozpustíme 10 mmol hydroxylamonium-chloridu v 15 ml vody. Ke směsi přilijeme roztok 10 mmol pentan-2,4-dionu v 10 ml ethanolu a reakční směs zahřejeme k varu a refluxujeme 1 h. Po skončení reakčního času obsah baňky vlijeme do 60 ml ledové vody a suspenzi převedeme do dělicí nálevky. Reakční baňku vypláchneme 30 ml diethyletheru, který přidáme do dělicí nálevky. Obsah dělicí nálevky důkladně protřepeme a oddělíme organickou vrstvu. Vodnou fázi znovu vytřepeme 30 ml etheru, etherickou vrstvu oddělíme, etherické extrakty spojíme a vysušíme bezvodým Na₂SO₄. Po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Nahnědlý olejovitý produkt přečistíme destilací za atmosférického tlaku, přičemž odebíráme podíl vroucí při 140–142 °C. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.9.4. Příprava 2-amino-4-fenylthiazolu



Metodu přípravy thiazolu z α-halogenkarboxylové sloučeniny a thioamidu označujeme jako Hantzschovu syntézu thiazolu, α-jodacetofenon se generuje z acetofenonu a jodu *in situ* v reakční směsi. Thiazol je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



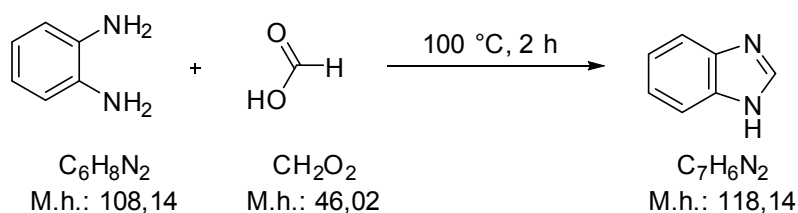
PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s kulatým dnem, magnetickým míchadlem a zpětným chladičem předložíme 10 mmol acetofenonu, 10 mmol jodu a 20 mmol thioamočoviny. Směs zahříváme na vroucí vodní lázni 4 h. Po skončení reakční doby ještě horkou směs přeneseme do kádinky, kde ji po ochlazení na laboratorní teplotu převrstvíme a rozmícháme v 10 ml diethyletheru. Pevnou fázi vakuově odsajeme, promyjeme 2 × 5 ml diethyletheru a necháme vysušit na vzduchu. Produkt ve formě hydrojodidu rekrystalizujeme z vody. Pro uvolnění báze hydrojodid rozpustíme ve 13 ml vroucí vody a k roztoku za stálého míchání pomalu přidáme 1,8 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Po ochlazení krystaly volné báze thiazolu zfiltrujeme, filtrační koláč promyjeme 5 ml vody a vysušíme. Produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.9.5. Příprava benzimidazolu



Standardní syntetickou cestou vedoucí k benzimidazolu je kysele katalyzovaná cyklokondenzace *o*-fenylendiaminu a karboxylové kyseliny. Reakce probíhá přes monoacylaci a dehydratační uzavření kruhu. Benzimidazol je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



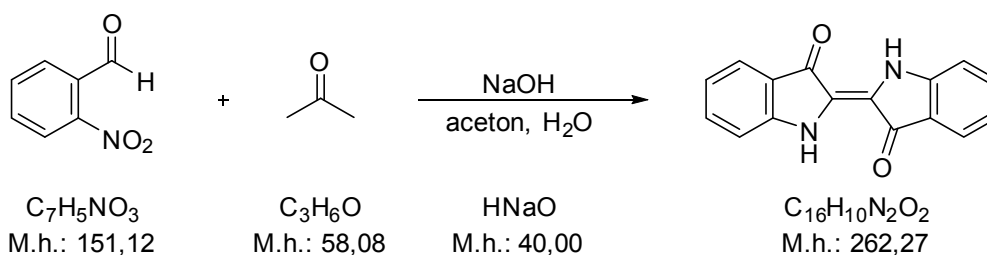
PRACOVNÍ POSTUP:

Před začátkem experimentu zkontrolujeme, zda je sklo čisté a suché!!! Do vysušené 25ml baňky s kulatým dnem, magnetickým míchadlem a zpětným chladičem zakončeným vysoušecím nástavcem předložíme 25 mmol 1,2-diaminobenzenu a 34 mmol 98% mravenčí kyseliny. Tuto směs zahříváme v olejové lázni 2 h na 100 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu reakční směs za stálého míchání zalkalizujeme 10% roztokem NaOH. Surový benzimidazol zfiltrujeme, důkladně promyjeme několikrát 25ml podíly ledové vody a rekrystalizujeme z horké vody. Produkt po vysušení zvážíme a charakterizujeme.

3.9.6. Příprava indiga



Následující reakce je ukázkou klasické Bayerovy–Brewsonovy syntézy indiga z r. 1882. První krok reakce zahrnuje aldolovou kondenzaci mezi nitrobenzaldehydem a acetonem, vzniklý aldol podléhá následnému sledu kondenzací, tautomerizací, retro-Claisenových kondenzací a eliminací vedoucích až ke konečnému produktu reakce – indigu. Indigo je modrá ve vodě nerozpustná látka, redukčním činidlem přechází na světle žluté leukindigo rozpustné ve vodě. Po namočení látky v roztoku leukindiga se při sušení látky na vzduchu leukindigo oxiduje zpět na modré indigo, což je podstata barvicího procesu.



PRACOVNÍ POSTUP:

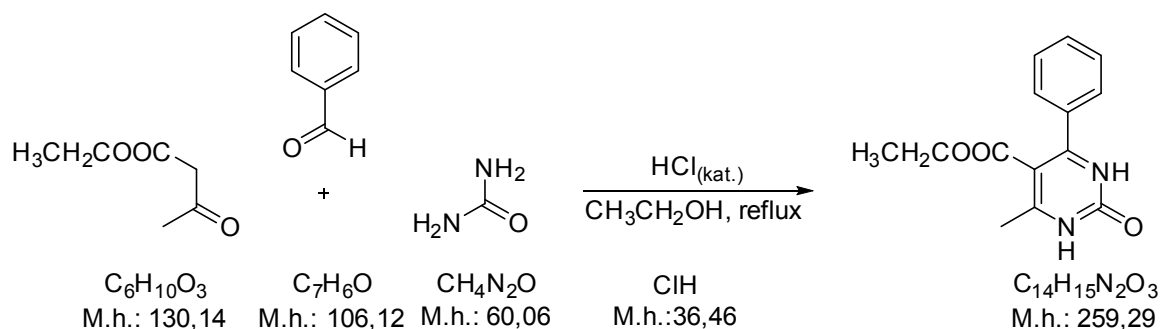
V 10ml baňce s magnetickým míchadlem smísíme 1,65 mmol 2-nitrobenzaldehydu v 68,01 mmol acetonu a pomalu přikapeme 1 ml 2M vodného roztoku NaOH. Pozorujeme spontánní zahřátí směsi, kterou mícháme ještě několik minut a následně přidáme 3 ml vody. Modro-fialovou sraženinu zfiltrujeme vakuovou filtrací (je potřeba vodou předvlhčit filtrační papír a roztok indiga lít na střed papíru). Filtrační koláč promýváme vodou dokud není filtrát bezbarvý, poté ještě 5 ml ledového ethanolu a necháme jej vysušit prosávaným vzduchem. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

Ukázka barvicího procesu: Pracujeme v rukavicích!!! Do 25ml baňky předložíme 0,76 mmol indiga 1 ml ethanolu a přidáme 1 ml vody a 3 ml 2M vodného roztoku NaOH. Ve 25ml kádince si připravíme roztok malého množství dithioničitanu sodného (asi na špičku kopistky) ve 20 ml vody a tento roztok Pasteurovou pipetou se savkou přidáme do baňky s roztokem indiga. Baňku zazátkujeme a zahříváme ji na 80 °C na vodní nebo olejové lázni. Barva roztoku by se měla postupně vytrátit a až získáme čirý žlutý roztok, tak v něm na 2 min vymáčíme 2 malé kousky bavlny a kousek polyesteru. Kousky látky přemístíme na papírovou utěrku nebo ručník k rychlému vysušení a absorpci přebytečného roztoku. U útržků tkanin pozorujeme postupný vývoj zbarvení a po vysušení je promyjeme vodou dokud není promývací roztok bezbarvý a poté je necháme opětovně vysušit na vzduchu. Výsledky pozorování zapíšeme do protokolu.

3.9.7. Příprava ethyl-6-methyl-2-oxo-4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-karboxylátu



Příprava 3,4-dihydropyrimidin-2-onů převážně z aromatických aldehydů, β-ketoesterů a močoviny za katalýzy Lewisovou nebo Brønstedovou kyselinou se nazývá Biginelliho reakce. Jedná se o multikomponentní reakci.



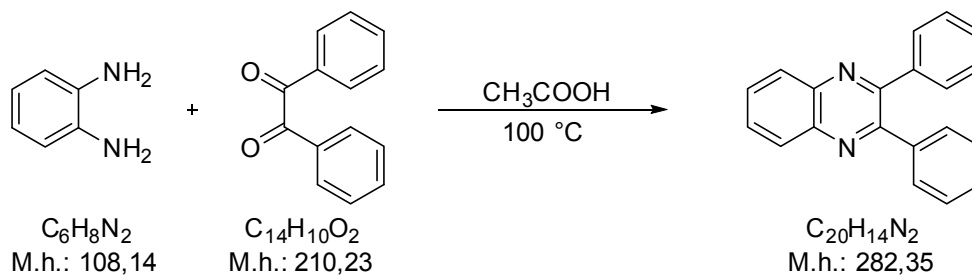
PRACOVNÍ POSTUP:

V 50ml baňce s magnetickým míchadlem smícháme 12,5 mmol benzaldehydu, 19,0 mmol acetoctanu ethylnatého a 12,5 mmol močoviny. Přidáme 5 ml ethanolu a nakonec 5 kapek koncentrované HCl. Poté baňku opatříme zpětným chladičem a umístíme ji do olejové lázně, kde její obsah při 90–100 °C necháme míchat 1,5 h. Po skončení reakčního času přeneseme z baňky opatrně vzniklý deposit pomocí špachtle na fritu, filtrační koláč odsajeme a promyjeme ledovým ethanolom. Dle potřeby surový produkt rekrystalizujeme z minimálního množství vroucího ethanolu. Produkt vysušíme, zvážíme a charakterizujeme.



3.9.8. Příprava 2,3-difenylchinoxalinu

Chinoxaliny se připravují cyklokonzenzační reakcí 1,2-diaminoarenů s 1,2-dikarbonylovými sloučeninami za kyselé katalýzy. Chinoxalinový skelet je strukturální složkou řady léčiv, přírodních a syntetických látek.



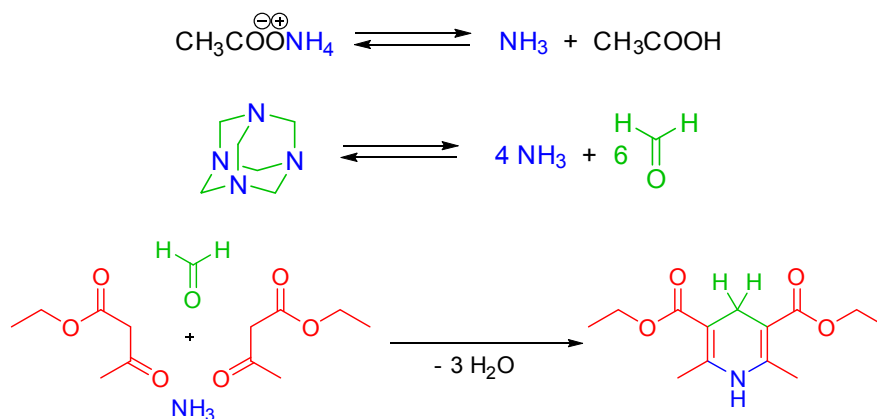
PRACOVNÍ POSTUP:

V 10–25ml baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme za stálého míchání 10 mmol 1,2-diaminobenzenu a 10 mmol benzilu v 6 ml kyseliny octové. Reakční směs zahřejeme na vroucí vodní lázni 15 min a po ochlazení směsi na laboratorní teplotu převedeme nažlutlý produkt na fritu, kde jej vakuově zfiltrujeme, promyjeme vodou a necháme vysušit procházejícím vzduchem. Surový chinoxalin rekrystalizujeme z ethanolu s přidavkem aktivního uhlí. Po vysušení produkt zvažíme a charakterizujeme.

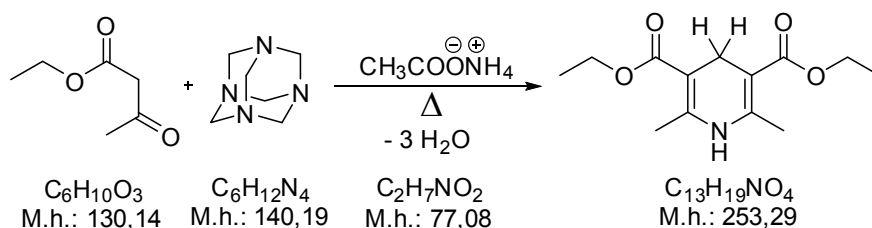
3.9.9. Příprava Hantzschova esteru solvent-free syntézou



Tato reakce je příkladem bezrozpouštědlové Hantzschovy syntézy, jedná se o multikomponentní reakci.



Dochází při ní k reakci aldehydu (formaldehydu, který se generuje *in situ* z hexamethylentetraminu – HMTA) se dvěma molekulami esteru β -ketokyseliny (acetoctanu ethylnatého) za vzniku alkylidenbisacetoctanu, který pak působením amoniaku kondenzuje za vzniku 1,4-dihydropyridinového cyklu, jenž lze následně oxidovat až na samotný pyridin např. zředěnou HNO_3 a dále chemicky modifikovat. 1,4-Dihydropyridinový cyklus je základním strukturálním fragmentem celé skupiny vazodilatačních látek, tzv. blokátorů vápníkových kanálů dihydropyridinového typu, které mají uplatnění např. v léčbě hypertenze a *anginy pectoris*.



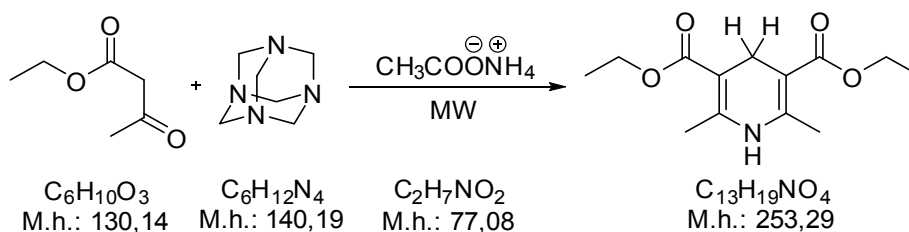
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 50 ml s efektivním magnetickým míchadlem a zpětným chladičem navážíme 0,02 mol ethyl-acetocetátu, 0,008 mol hexamethylentetraminu a 0,01 mol octanu amonného a směs postupně zahříváme na olejové lázni s teplotou varné desky nastavenou asi na 250 °C. Během vzestupu teploty můžeme pozorovat velmi rychlou změnu zbarvení směsi od bílé přes žlutou až k oranžové. Právě v této chvíli je nutné celou aparaturu z lázně vytáhnout a nechat ochladit, jinak dochází k rozkladu vzniklého esteru a nadměrnému vývinu amoniaku a formaldehydu. Po zchlazení na laboratorní teplotu ztuhlou směs zfiltrujeme na skleněné fritě, filtrační koláč důkladně promyjeme ethanolem a žluté krystalky produktu necháme vysušit ve vakuu. U produktu změříme teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.9.10. Příprava Hantzschova esteru mikrovlnnou syntézou

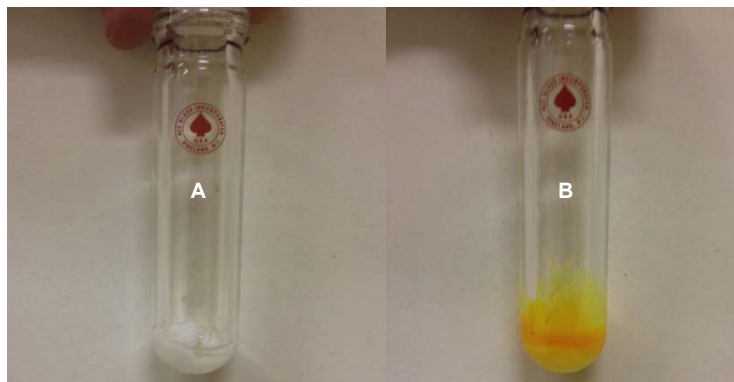


Reakce je ukázkou mikrovlnně akcelerované syntézy Hantzschova esteru.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do 15ml tlakové trubice ACE Glass® se šroubovacím teflonovým uzávěrem předložíme 5,0 mmol ethyl-acetoacetátu, 2,0 mmol hexamethylentetraminu a 2,5 mmol octanu amonného, trubici důkladně a těsně uzavřeme a vložíme do plastové prachovnice zabraňující negativním důsledkům exploze. Trubicu uvnitř prachovnice obsypeme neutrální aluminou, jež slouží pro homogennější distribuci mikrovln v objemu reakční směsi. Prachovnici s tlakovou trubicí



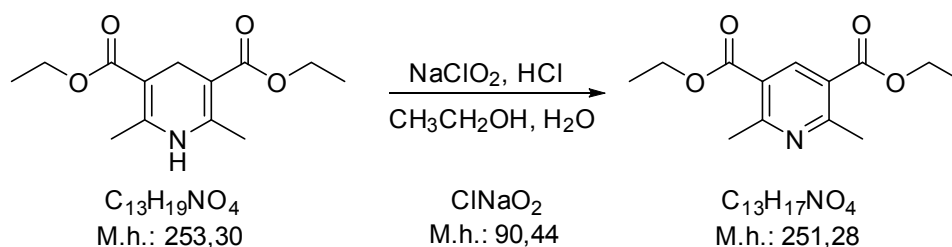
Obr. 21. Reakční směs v čase t_0 – začátek reakce (A), reakční směs v čase $t = 2$ min – konec reakce (B).

umístíme do středu konvenční mikrovlnné trouby a při 80 W ozařujeme 2 min. Po ochlazení na laboratorní teplotu prachovnici z trouby vyjmeme, tlakovou trubicí ponoříme do ledové lázně a opatrně ji otevřeme. Do trubice vlijeme 25 ml ethanolu a produkt pomocí plastové špachtle přesuneme na fritu, kde jej ještě dvakrát důkladně promyjeme ethanolem a odsajeme. Žluté krystalky necháme vysušit ve vakuu. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.9.11. Příprava diethyl-2,6-dimethyl-pyridin-3,5-dikarboxylátu



V organické syntéze se dihydropyridiny používají např. jako redukční činidla, což je dané jejich schopností se snadno oxidovat na odpovídající pyridiny s aromatickým skeletem. Při Hantzschově syntéze pyridinu se jako klasické oxidovadlo 1,4-dihydropyridinu používá kyselina dusičná. V následující úloze se používá mnohem méně nebezpečné a lépe manipulovatelné oxidovadlo – chloritan sodný, který je složkou např. řady přípravků na desinfekci kontaktních čoček nebo ústní dutiny. Chloritan sodný v kyselém prostředí uvolňuje nestabilní kyselinu chloritou, která je silným oxidovadlem.



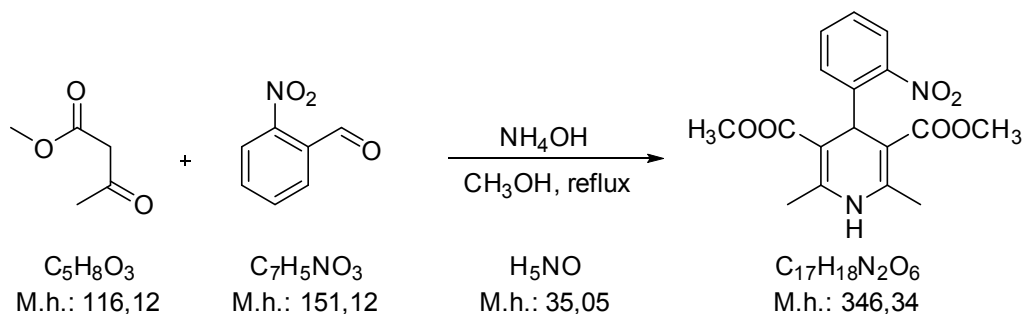
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do 50ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem předložíme 4 mmol Hantzschova esteru, který rozsuspendujeme ve směsi 10 ml 96% ethanolu a 10 ml destilované vody. Do reakční směsi přisypeme 6 mmol chloritanu sodného a z přikapávací nálevky opatrně a po kapkách za laboratorní teploty přidáváme 0,8 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny. Směs necháme přibližně 20–30 min míchat a poté vytáhneme míchadlo a na rotační odparce oddestilujeme ethanol. Roztok pomalu zalkalizujeme 20 ml 10% roztoku NaHCO₃ a vyextrahujeme jej 3 × 20 ml ethyl-acetátu, spojené organické extrakty promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme bezvodým Na₂SO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu do sucha. Produkt v baňce rozpustíme v minimálním množství methanolu, baňku umístíme do ledové lázně, mícháme tyčinkou a pomalu přikapáváme ledovou vodu až do vzniku trvalého zákalu a indukce krystalizace. Bílé krystalky produktu vakuově zfiltrujeme a necháme vysušit. Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.9.12. Příprava nifedipinu



Nifedipin se připravuje klasickou Hantzschovou syntézou pyridinu. Jedná se o kalciový blokátor používaný při léčbě hypertenze a *anginy pectoris*.



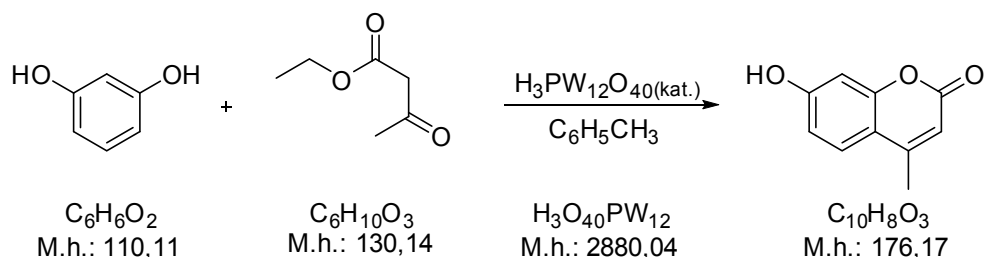
PRACOVNÍ POSTUP:

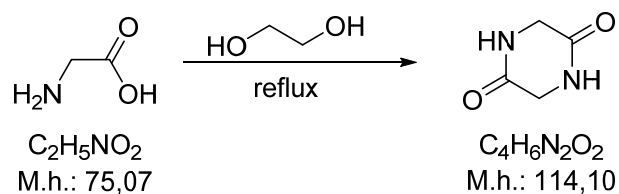
Do kulaté baňky o objemu 50 ml předložíme 4 mmol 2-nitrobenzaldehydu, 9 mmol methylacetacetátu, 1,2 ml koncentrovaného hydroxidu amonného a 1 ml methanolu. Na baňku nasadíme zpětný chladič a umístíme ji nad hladinu parní lázně tvořené kádinkou s vroucí vodou. Směs udržujeme v mírném refluxu po dobu 2 h a následně ji necháme ochladit na laboratorní teplotu. Do baňky vlijeme 40 ml studené destilované vody, směs důkladně promícháme a depozit seškrabeme ze stěn. Precipitát vakuově odsajeme a rekrystalizujeme ze zředěného methanolu. Produkt po vysušení zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme bodem tání a TLC čistotou (SiO_2 , EtOAc–PetE, 1 : 1).

3.9.13. Příprava hymeckromonu



Hymeckromon se podobně jako jiné kumariny připravuje Pechmannovou kondenzací. Klasická Pechmannova kondenzace vyžaduje katalýzu silnou Lewisovou nebo Brønstedovou kyselinou. V následující úloze se využívá katalýzy netoxickou fosfowolframovou heteropolykyselinou, která je benigní pro životní prostředí.





PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 100ml baňce se zpětným chladičem a varnými kamínky smícháme 100 mmol glycinu se 45 ml ethylenglykolu a vzniklou směs zahřejeme k varu a refluxujeme 45 min. Po ochlazení sesbíráme hnědé krystaly produktu vakuovou filtrací, promyjeme je menším množstvím ledové vody a rekrystalizujeme z minima vroucí vody, do které přidáme aktivní uhlí a roztok za horka zfiltrujeme. Po ochlazení krystaly produktu zfiltrujeme, vysušíme a charakterizujeme.

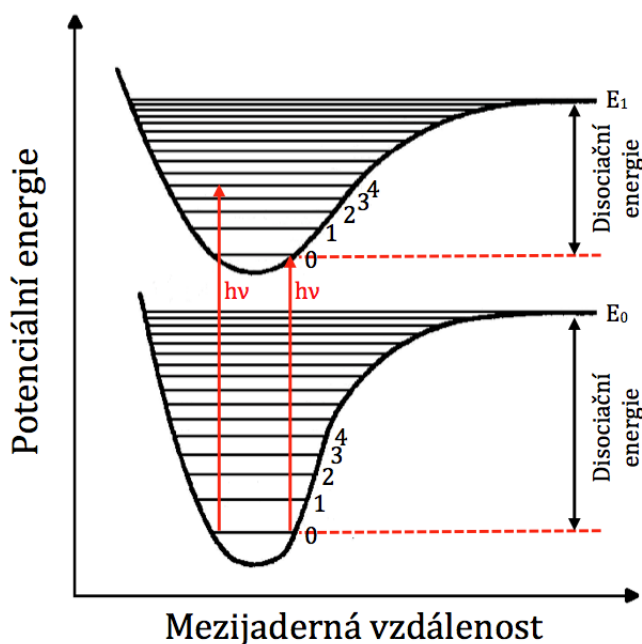
3.10. Základy fotochemie a příklady termických pericyklických reakcí

Celkovou energii molekul organických sloučenin můžeme vyjádřit jako součet elektronové, rotační, vibrační a translační energie:

$$E_c = E_e + E_r + E_v + E_t$$

Kromě translační energie, která se mění spojitě, jsou všechny předchozí složky celkové energie molekul kvantované, tzn. že nabývají jen určitých diskrétních hodnot.

Pokud budeme souboru molekul dodávat teplo, jeho energie se přibližně rovnoměrně distribuuje mezi zúčastněné molekuly do nahodilých změn jejich translačních, rotačních a vibračních stavů. Zvýšení translační energie vede ke vzestupu mezimolekulových srážek, které sekundárně také způsobují vzestup rotačně-vibrační energie molekul, a tak energie vibrace může dosáhnout až disociační energie vazeb. Pro uskutečnění většiny chemických reakcí ale není nutné dosáhnout disociační energii vazeb, postačí, pokud molekuly v souboru dosáhnou dostatečné energie potřebné k překonání energetické bariéry označované jako aktivační energie reakce.



Obr. 22. Morseova křivka ukazuje geometrii základního a excitovaného stavu, červeně je vyznačena tzv. vertikální excitace ze základního do excitovaného stavu.

Při ozařování organických molekul elektromagnetickým zářením excitujeme sloučeniny mnohem selektivněji a energičtěji než u termických reakcí a to v závislosti na jejich absorpci a na vlnové délce použitého záření. Energie infračerveného záření excituje organické molekuly jen na vyšší rotačně-vibrační hladiny, ale energie viditelného nebo ultrafialového záření dokáže excitovat elektrony v organických sloučeninách na vyšší elektronové hladiny. Excitace do vyšší elektronové hladiny probíhá rychleji než vibrace jader (probíhá asi za 10^{-15} s), takže se při ní nestačí změnit

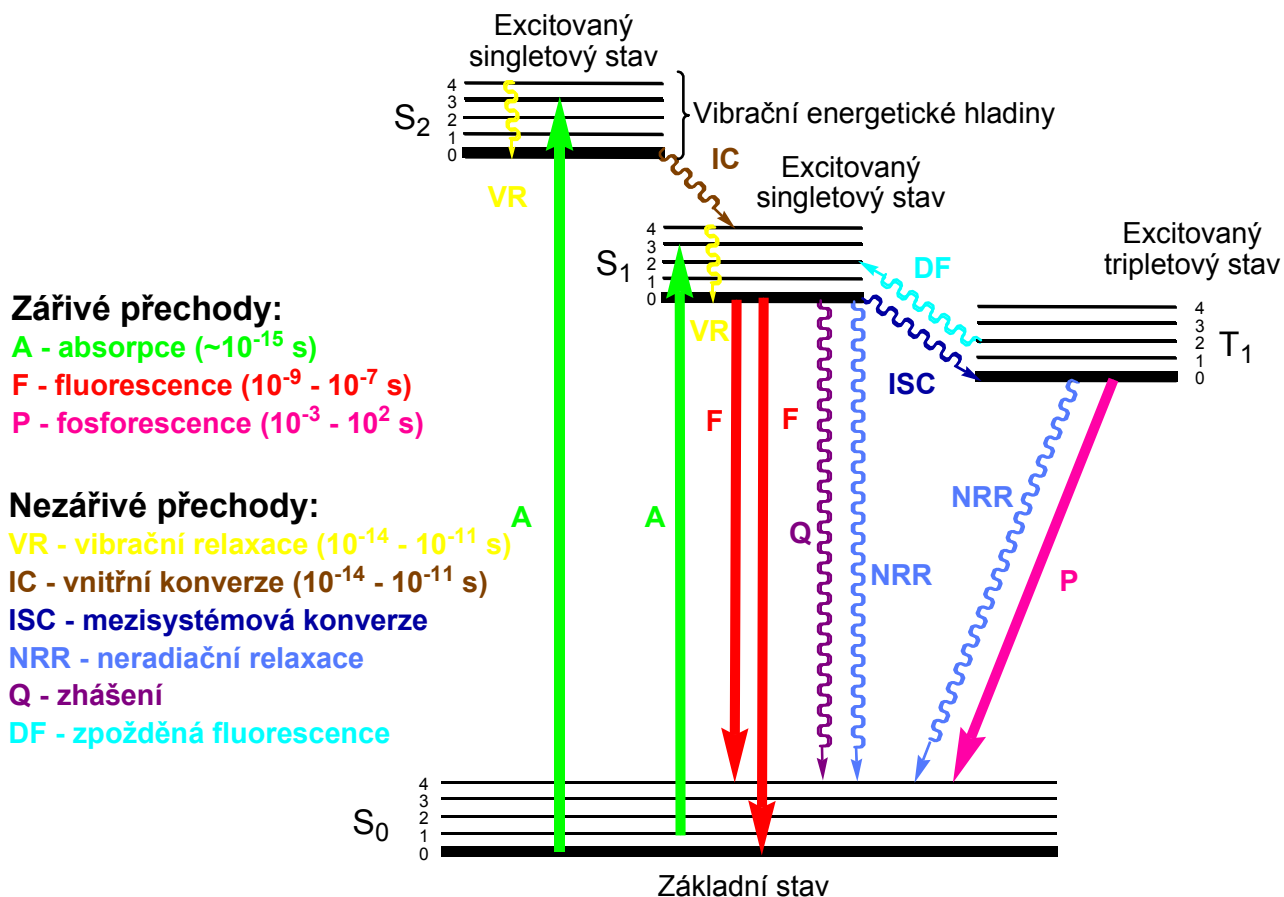
geometrie molekuly (Franckův–Condonův princip). Ke změně geometrie molekuly však dochází při tepelné výměně mezi molekulou a jejím okolím během doby trvání excitovaného stavu.

Situaci při excitaci ve dvouatomových molekulách vizualizujeme tzv. Morseovou křivkou, jež vyjadřuje závislost potenciální energie na mezijaderné vzdálenosti. Křivka vzniká tak, že jeden atom molekuly umístíme do začátku souřadnicového systému a druhý k němu přibližujeme z velké vzdálenosti. Potenciální energie systému postupně klesá až dosáhne svého minima na rovnovážné vazbové vzdálenosti. Při dalším přibližování už potenciální energie prudce roste vlivem repulze atomových jader. Uvnitř potenciálové jámy jádra kmitají v rovnovážných polohách daných působením protisměrných sil a mohou nabývat různých hodnot vibračních energií, jimž odpovídají příslušné vibrační hladiny v_0 , v_1 , v_3 atd. Jelikož většina organických molekul obsahuje sudý počet spinově spárovaných elektronů, odpovídá na dolní křivce základní stav E_0 singletovém stavu S_0 a při normální teplotě jsou jádra molekuly nejčastěji v nejnižším vibračním módu v_0 . Každá elektronová hladina dvouatomové molekuly má vlastní Morseovu křivku potenciální energie (viz obr. 22). Morseovy křivky excitovaných stavů jsou plytké a atomy mají v základním vibračním módu excitovaného stavu vyšší mezijadernou vzdálenost, což je dané poklesem vazebnosti vlivem přesunu elektronu do antivazebného orbitalu. Je jasné, že i disociační energie těchto vazeb musí být nižší.

Pro elektronové přechody polyatomických molekul bychom místo Morseových křivek dostali složité hyperplochy potenciálních energií v závislosti na souřadnicích jader, a proto je obvykle raději vizualizujeme tzv. Jablonského diagramy (obr. 23).

Představme si, že se absorpcí světelného kvanta (nebo termickou luminiscenční reakcí) organická molekula dostane do 3. vibračního módu singletového stavu S_2 (viz obr. 23). Doba existence molekuly ve vyšších singletových stavech je velmi krátká ($< 10^{-11}$ s). Energetický přebytek vyššího vibračního módu S_2 se rozptýlí tzv. vibrační relaxací do okolí jako teplo. Nezářivým přechodem označovaným jako vnitřní konverze přejde molekula ze základní vibrační hladiny stavu S_2 do vyššího vibračního módu excitovaného singletu S_1 , kde opět přebytek energie ztrácí vibračními pochody a přechází do základního vibračního módu elektronového stavu S_1 . V tomto stavu již může molekula vydržet o poznání déle (asi 10^{-8} s). Délka existence S_1 stavu je závislá na čtyřech procesech – fluorescenci, fotochemické transformaci, mezisystémové konverzi a neradiačním vyhasínání. Mezisystémová konverze je nezářivý pochod spojený s inverzí spinu, při kterém molekula přechází z S_1 do T_1 stavu (nebo opačně). Příslušný tripletový stav leží vždy energeticky níže než odpovídající stav singletový, což je dané Hundovým pravidlem maximální multiplicity. Navzdory tomu, že je přechod $S_1 \rightarrow T_1$ spinově zakázaný, tak platí, že čím jsou si energeticky blíže S_1 a T_1 stavy, tím je tento přechod efektivnější. U některých molekul – např. karbonylových

sloučenin, přechod $S_1 \rightarrow T_1$ probíhá s prakticky 100% účinností. Životnost T_1 stavu je různá podle typu molekuly od 10^{-6} s až do několika sekund, je ovlivněna třemi pochody – fosforescencí, neradiačním vyhasínáním a fotochemickou reaktivitou. S_1 a T_1 stavy organických molekul jsou vzhledem ke své relativně dlouhé době života nejvýznamnější ve fotochemických reakcích.



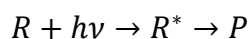
Obr. 23. Jablonského diagram znázorňující vibračně-elektronové (vibronové) stavy molekuly.

Fotochemické reaktivitě sloučenin v S_1 i T_1 stavech konkurují zářivé a nezářivé deaktivací procesy. Aby tedy určitý fotochemický proces proběhl, jeho rychlost musí být srovnatelná s deaktivacími pochody. Účinnost přeměny světelné energie na chemickou transformaci označujeme jako kvantový výtěžek reakce:

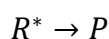
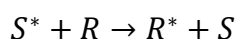
$$\Phi_r = \frac{\text{počet molekul produktu}}{\text{počet absorbovaných kvant}}$$

Kvantový výtěžek fotoreakcí se pohybuje mezi 0 a 1, pouze u fotoinicovaných radikálových reakcí stoupá na několik desítek, stovek či tisíc.

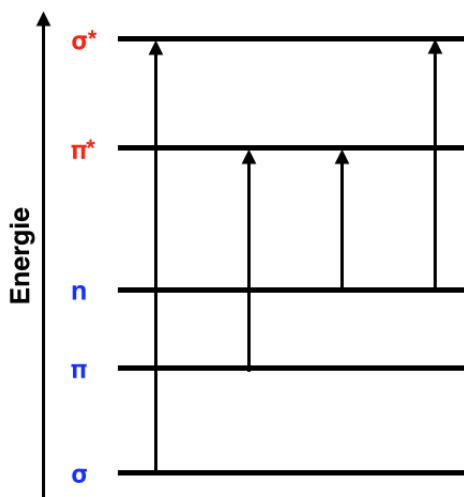
Excitované sloučeniny podléhají různým intramolekulárním a intermolekulárním reakcím za vzniku produktů fotochemické přeměny, což můžeme zapsat v jednoduchém schématu:



Vysoké energie získané absorpcí záření se může molekula zbavit také intermolekulárním nezářivým přenosem energie na vhodný akceptor při vzájemné srážce těchto molekul. Největší význam má přenos tripletové excitace (protože přenos singletové excitace má malou účinnost kvůli krátké době existence excitovaného singletového stavu). Aby přenos energie nastal, musí mít donor vyšší energii excitovaného stavu než má molekula akceptoru. Pokud nás zajímá molekula akceptoru excitace a její fotochemické přeměny, označujeme mechanismus jako fotosenzibilaci a molekulu donoru jako fotosenzibilizátor. Pokud nás ale více zajímá molekula donoru excitace a její fotochemické produkty, označujeme mechanismus jako zhášení a molekulu akceptoru jako zhášeč. Fotosenzibilace má pro fotochemii enormní význam, protože umožňuje přenést tripletovou excitaci na sloučeniny, u kterých nelze tripletový stav získat přímým ozařováním (např. u alkenů), používá se také při studiu fotochemických mechanismů. Fotochemickou reakci za účasti senzibilizátoru můžeme zapsat jako:



Pokud molekuly organické sloučeniny absorbují energii ze světelného záření nebo z vhodného donoru, elektrony z jejich hraničního HOMO orbitalu se excitují do neobsazeného antivazebného orbitalu LUMO. Tím se původní, tzv. ex-HOMO orbital stává obsazený jen jedním elektronem a nazývá se LSOMO, původní, tzv. ex-LUMO orbital se také stává obsazený jedním elektronem a již ho nenazýváme LUMO, ale HOMO* excitovaného stavu nebo HSOMO. Excitované singletové stavy molekul mají vzhledem k možnosti spárování spinů v jednom orbitalu většinou bipolární



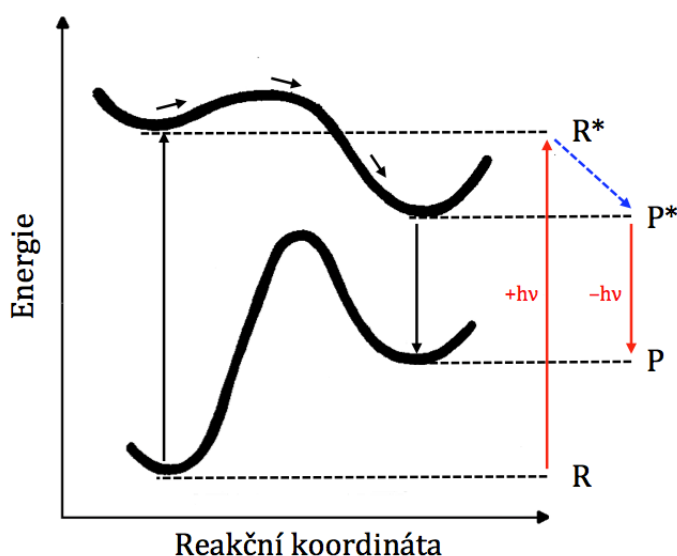
Obr. 24. Elektronové přechody při absorpci záření v UV a VIS oblasti.

charakter, tripletové stavy se vzhledem k nemožnosti spárování spinů chovají jako biradikály.

U molekul alkanů probíhá pouze excitace mezi orbitaly $\sigma \rightarrow \sigma^*$, tento typ přechodu vyžaduje krátkovlnné ultrafialové záření ($< 150 \text{ nm}$) a obvykle se projevuje homolytickou disociací vazeb. Je

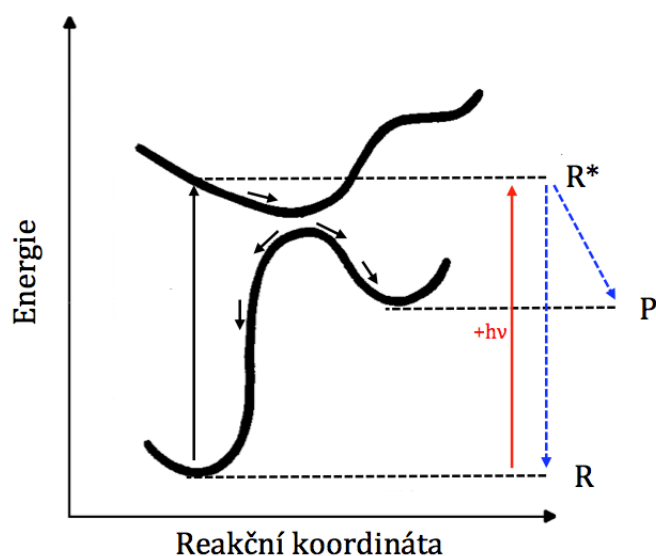
to způsobeno tím, že u vazeb se stejnou elektronegativitou zúčastněných atomů elektron v antivazebném orbitalu převáží svým energetickým vlivem vazebný elektron a vazba se excitací rozpadá. U sloučenin obsahujících jednoduché vazby a heteroatomy se uplatňují přechody $n \rightarrow \sigma^*$. Volné elektronové páry jsou umístěné v nevazebných orbitalech a proto nemají odpovídající antivazebný orbital a jejich excitace probíhají do σ^* nebo π^* orbitalů v závislosti na tom, jestli molekula obsahuje jen jednoduché nebo i násobné vazby. Přechody $n \rightarrow \sigma^*$ se obvykle vyskytují při krátkých vlnových délkách (kolem 200 nm) a také obvykle vedou k homolytickému štěpení vazeb. Sloučeniny s násobnými vazbami podléhají přechodům $\pi \rightarrow \pi^*$, které leží při různých vlnových délkách v závislosti na délce konjugovaného systému. Důsledkem těchto přechodů je distorze (otáčení) vazeb molekuly. Elektronový deficit ex-HOMO π -orbitalu je kompenzovaný elektrony z orbitalů nižších energetických hladin, a proto molekula zůstává ve vázaném stavu a nerozpadá se. U sloučenin s násobnými vazbami a heteroatomy se uplatňují také $n \rightarrow \pi^*$ přechody. Přechody $n \rightarrow \pi^*$ jsou symetricky zakázané a bývají méně intenzivní než symetricky dovolené přechody $\pi \rightarrow \pi^*$. V řadě případů ale mohou $n \rightarrow \pi^*$ přechody dominovat, protože vyžadují nižší excitační energii. Přechody $n \rightarrow \pi^*$ jsou doprovázené menšími změnami geometrie než $\pi \rightarrow \pi^*$ přechody, protože nepárové elektrony na heteroatomech zůstávají na rozdíl od elektronů při přechodu $\pi \rightarrow \pi^*$ relativně izolované, čímž získávají radikálový charakter. Přechod $n \rightarrow \pi^*$ je ale doprovázen výraznými změnami ostatních fyzikálně-chemických vlastností molekuly jako jsou pK_a a dipólový moment.

Předchozí poznatky můžeme shrnout tím, že zatímco v základním stavu se energie systému prodloužením nebo stáčením vazby zvyšuje, v excitovaném stavu většinou klesá. V excitovaných stavech se vlivem redistribuce elektronové hustoty kromě geometrie molekul mění také výrazně jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a reaktivita.



Obr. 25. Energetický profil adiabatické fotochemické reakce.

Pokud chceme zobrazit energetické změny, ke kterým dochází v průběhu termické chemické reakce, používáme k tomu dvourozměrný řez příslušnou hyperplochou potenciální energie, tzv. energetický profil reakce. Na osu x nanášíme souřadnice jader podél reakční cesty a nazýváme ji reakční koordinátou, osa y pak reprezentuje potenciální energii daného stavu. Řez hyperplochou se provádí tak, aby spojoval výchozí reaktanty a produkty energeticky nejvýhodnější cestou (sedlem). V oblasti minim křivky se nachází reaktanty, intermediáty a produkty reakce, v oblasti maxim křivky jsou přechodové stavy reakce, tzv. aktivované komplexy. Rozdíl energie aktivovaného komplexu a výchozích látek nebo aktivovaného komplexu a intermediátu označujeme jako aktivační energii dané přeměny.



Obr. 26. Energetický profil diabatické fotochemické reakce.

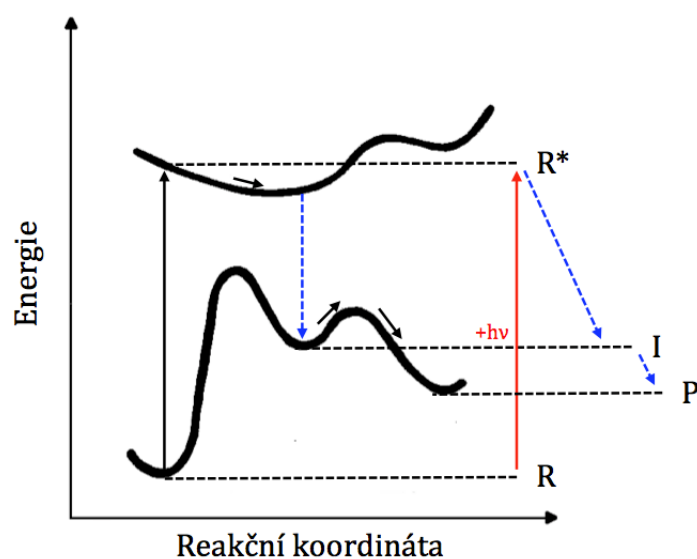
Fotochemické reakce jsou v tomto ohledu složitější, protože často probíhají na více hyperplochách potenciální energie. Hyperplochy se mohou vzájemně mýjet, dotýkat, křížit nebo vyhnout. Podle toho, jestli fotoreakce probíhají na jedné nebo na více hyperplochách, je lze všeobecně rozdělit na dva typy. Adiabatické fotoreakce probíhají pouze na jedné hyperploše excitovaného stavu a to tak, že se reaktant z hyperplochy základního S_0 stavu nejprve excituje na hyperplochu excitovaného stavu (nejčastěji S_1 nebo T_1), kde proběhne chemická přeměna. Produkt této přeměny pak vyzářením energie přejde zpět do základního singletového stavu S_0 (obr. 25).

Diabatické reakce probíhají na více než jedné hyperploše a jsou ve fotochemii mnohem častější. Při diabatické reakci reaktant přijme energii záření a přejde do hyperplochy excitovaného stavu, ale v místě, kde se hyperplochy excitovaného a základního stavu přibližují, přejde nezářivým přechodem, tzv. nálevkou zpět na hyperplochu základního stavu, kde se fotoreakce buď dokončí, anebo se excitovaná molekula navrátí zpět do základního stavu (obr. 26).

Zvláštní skupinou diabatických fotochemických reakcí jsou reakce z tzv. horkého základního stavu.

Při těchto reakcích reaktant přijme energii záření a dostane se na hyperplochu excitovaného stavu, odtud ale přechází nezářivým přechodem zpět na hyperplochu základního stavu, a to na vyšší vibrační hladinu intermediátu příslušné reakce, odkud se už fotoreakce dokončí. Tímto způsobem se překlene vysoká aktivační energie reakce, která ji činila za termického vedení nemožnou (obr. 27).

Řada reakcí vykazuje při fotochemickém vedení zcela odlišný průběh než při termickém vedení. U stereospecifických součinných transformací – tzv. pericyklických reakcí pozorujeme u termických a fotochemických reakcí odlišnou stereochemii produktů, kterou můžeme odvodit ze symetrie hraničních orbitalů aplikací Woodwardových–Hoffmannových pravidel. Mnoho fotochemických reakcí, zvláště v tripletových stavech, probíhá převážně radikálovým mechanismem, což mnohdy vede ke ztrátě jejich stereospecifity. Shoda stereospecifity dané



Obr. 27. Energetický profil fotoreakce z horkého základního stavu.

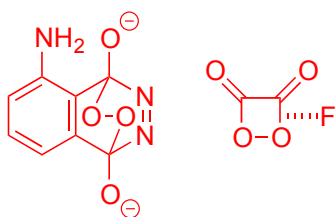
fotochemické reakce s Woodwardovými–Hoffmannovými pravidly ale také nutně ještě nemusí znamenat její součinný průběh (může se jednat např. o biradikál s krátkou dobou života). U fotochemických reakcí je mnohdy synchronní průběh obtížné prokázat.

V následujících preparativních úlohách si ukážeme několik vybraných příkladů z chemiluminiscenčních reakcí, radikálových halogenací alkanů, fotochemické reaktivity alkenů, arenů a karbonylových sloučenin.

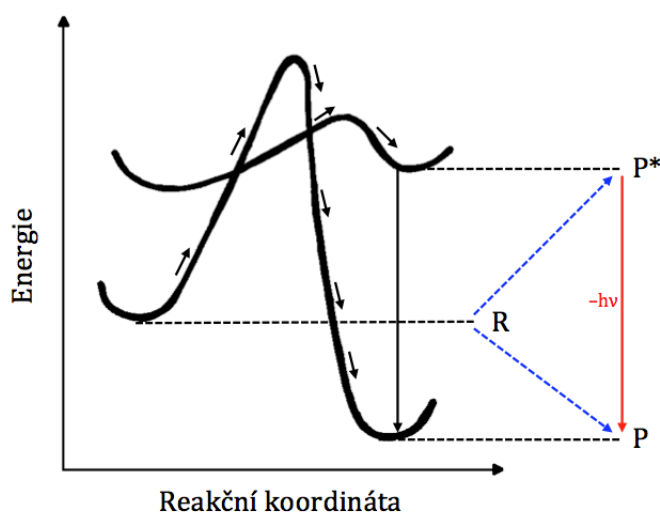
UKÁZKY CHEMILUMINISCENČNÍCH REAKCÍ

Většina exoenergetických chemických reakcí uvolňuje energii ve formě tepla – jsou exotermické. Chemiluminiscenční reakce jsou reverzní formy fotochemických reakcí, které uvolňují energii ve formě světla (exofotické reakce), přičemž se uvolňuje jen malé množství tepelné energie – jedná se o tzv. studené světlo.

Chemiluminiscence je umožněna termickým rozkladem sloučeniny s vysokým obsahem energie, u luminolu se jedná o rozklad endoperoxidu, u TCPO pochází energie z rozkladu komplexu mezi fluorescerem a 1,2-dioxetandionem.



Při znázornění energetického profilu chemiluminiscenční reakce je energie aktivovaného komplexu rozkladné reakce vysoce energetického meziproductu vyšší než energie excitovaného produktu



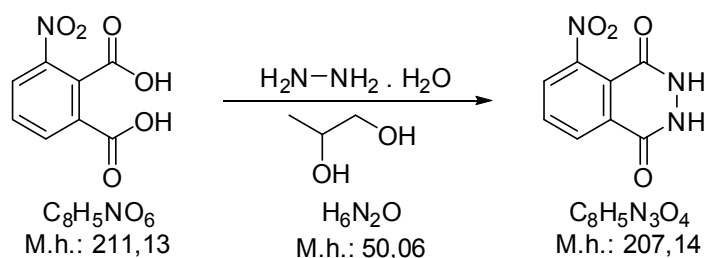
Obr. 28. Energetický profil chemiluminiscenční reakce.

přeměny. Díky křížení hyperploch potenciálních energií základního a excitovaného stavu může reakce proběhnout dvěma způsoby – buď za vzniku excitovaného produktu, nebo za vzniku produktu v základním stavu a tepla. Excitovaný produkt po vyzáření energie nebo přenosu energie na vhodný akceptor přechází do základního stavu (obr. 28).

3.10.1. Příprava luminolu – test chemiluminiscence

Luminol se připravuje dvoustupňovou reakcí z kyseliny 3-nitroftalové. Prvním krokem je cyklizace s hydrazinem za vysoké teploty. Ve druhém kroku se nitroskupina 3-nitroftalhydrazidu redukuje na aminoskupinu vlivem dithioničitanu sodného v alkalickém prostředí.

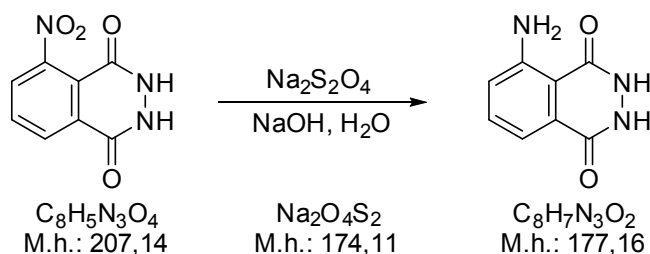
1. Krok – příprava 3-nitroftalhydrazidu:



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Předem si zahřejeme pískovou lázeň na 200 °C. Do tlustostěnné zkumavky délky 15–20 cm vneseme 0,0024 mol kyseliny 3-nitroftalové, 2 ml propan-1,2-diolu, 0,5 ml 20% roztoku hydrazinu a varné kamínky. Do zkumavky vložíme teploměr a sestavu umístíme do předehřáté pískové lázně. Reakční směs zahříváme na 150 °C (s teploměrem ve zkumavce) po dobu 15 min. Potom zkumavku vyndáme z lázně a necháme zchladit na 100 °C. Přidáme 3 ml horké destilované vody. Zkumavku pak chladíme v ledové lázni po dobu 5 min. Vykrytalizovaný produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme 2 ml ledové vody. Připravený 3-nitroftalhydrazid použijeme v dalším kroku bez nutnosti rekrystalizace.

2. Krok – příprava luminolu:

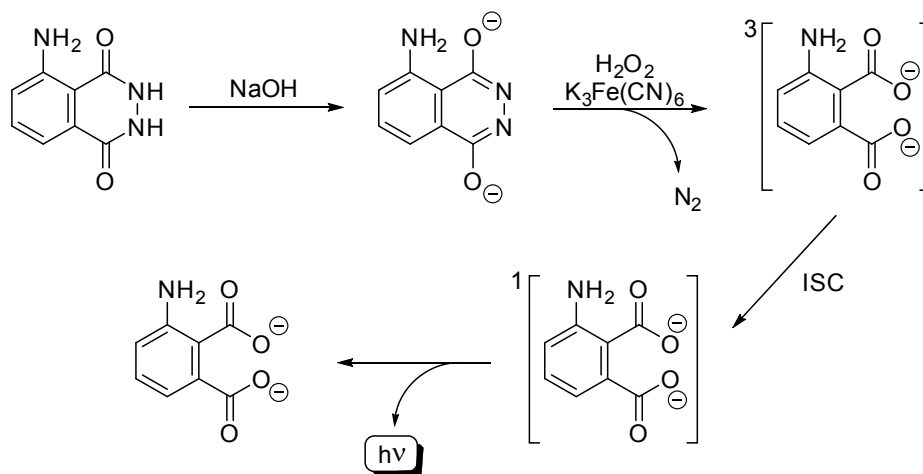


PRACOVNÍ POSTUP:

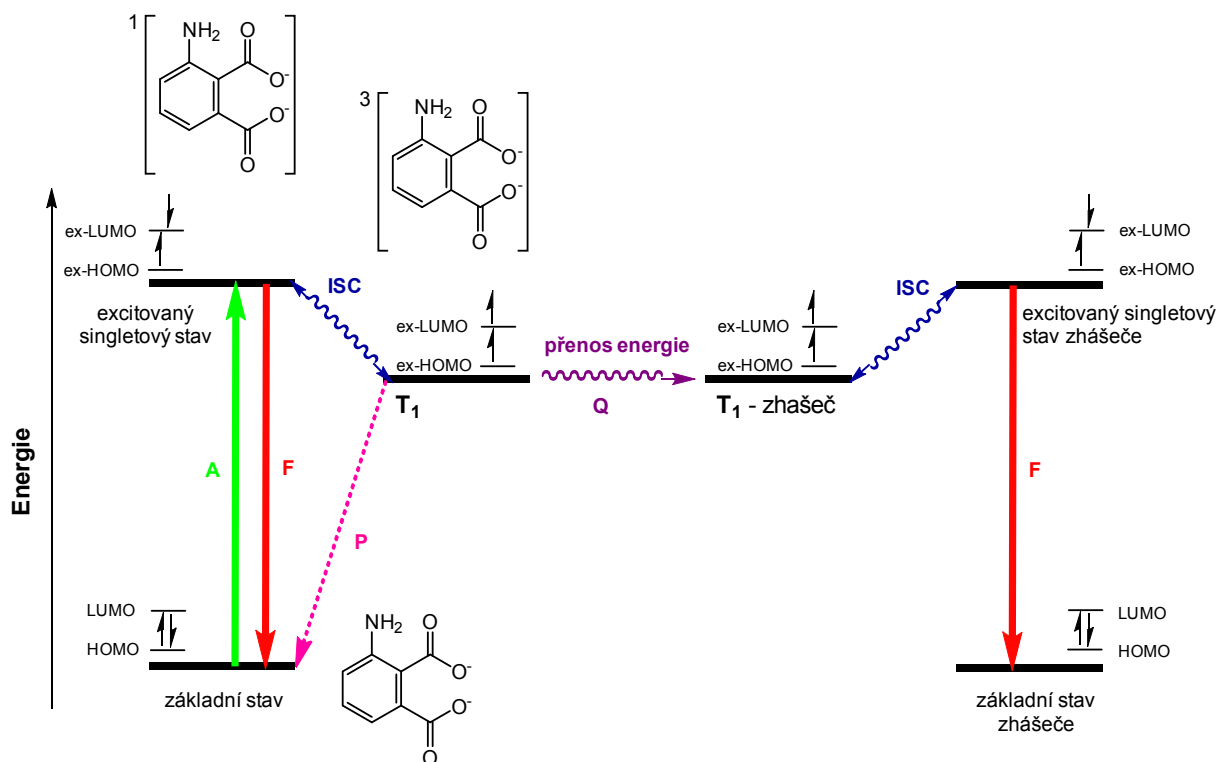
Do tlustostěnné zkumavky délky 15–20 cm vneseme 3-nitroftalhydrazid připravený v předchozím kroku a 3 ml 5% roztoku NaOH. Pak přidáme 0,0057 mol dithioničitanu sodného a směs zahříváme po dobu 3 min v pískové lázni do varu. Potom zkumavku vyndáme z lázně, přidáme 1 ml koncentrované kyseliny octové a směs promícháme. Zkumavku následně chladíme v ledové lázni

po dobu 5 min. Vykrytalizovaný luminol odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme 2 ml ledové vody.

3. Krok – test chemiluminiscence:



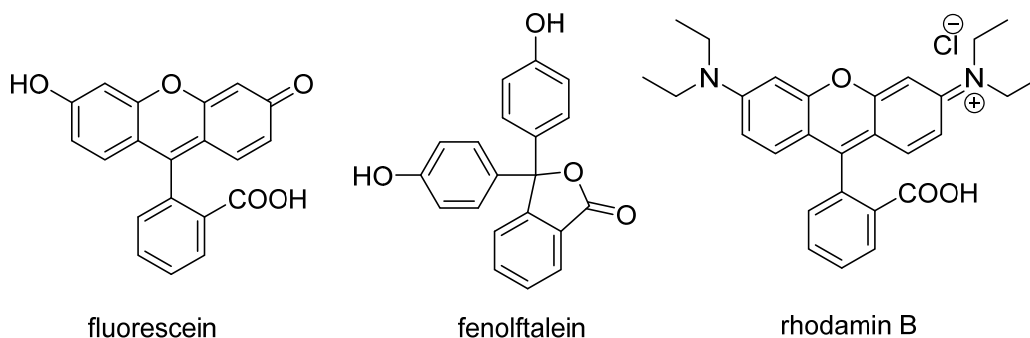
Luminol poskytuje vlivem hydroxidu sodného dianion, který působením peroxidu vodíku za katalýzy iontů železa přechází na dianion kyseliny 3-aminoftalové v excitovaném tripletovém stavu (jedná se o reakci používanou ve forezních vědách na důkaz přítomnosti krve). Dianion v tripletovém stavu přechází mezisystémovou konverzí (ISC) na singletový, který vyzářením modrobílého světla přejde na dianion kyseliny 3-aminoftalové v základním stavu. Celý proces je graficky znázorněn na schématu.



Obr. 29. Jablonského diagramu elektronových přechodů luminolu.

Proces chemiluminiscence můžeme rovněž popsat energetickým diagramem (obr. 29). Vzniklý dianion kyseliny 3-aminofthalové v excitovaném tripletovém stavu T_1 může v přítomnosti vhodného zhášedce odevzdat svoji energii zhášedci, který se dostane do excitovaného tripletového stavu T_1 . Ten pak přechází mezzisystémovou konverzí (ISC) na singletový, který vyzářením světla o jiné vlnové délce než samotný luminol přejde na látku v základním stavu.

Jako vhodné zhášedce je možné použít fenolftalein, fluorescein nebo rhodamin B:



PRACOVNÍ POSTUP:

V Erlenmeyerově baňce o objemu 250 ml rozpustíme připravený luminol v 15 ml 5% roztoku NaOH a přidáme 85 ml destilované vody a směs promícháme. Z takto připraveného roztoku odebíráme 25 ml na jednotlivé testy chemiluminiscence.

Test č. 1: Do Erlenmeyerovy baňky o objemu 100 ml odměříme 25 ml připraveného roztoku luminolu. V temné místnosti pak k tomuto roztoku přidáme 25 ml roztoku peroxidu vodíku s přídavkem železitých iontů (obdržíte od laboranta) a sledujeme luminiscenci.

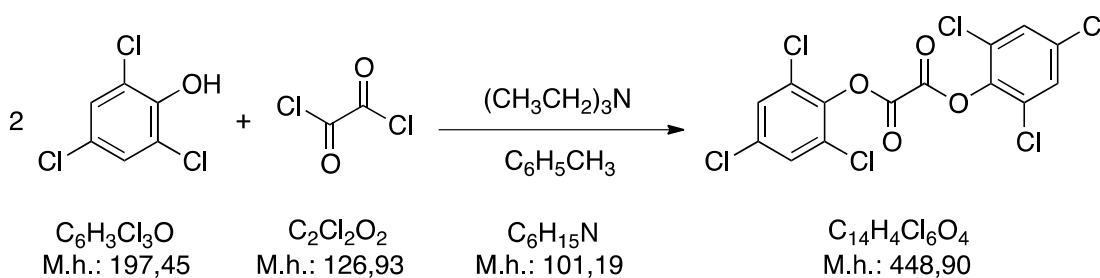
Test č. 2: Zopakujeme test č. 1 s přídavkem 5 kapek 5% roztoku fenolftaleinu (přidáme do roztoku luminolu).

Test č. 3: Zopakujeme test č. 1 s přídavkem 5 kapek 5% roztoku fluoresceinu (přidáme do roztoku luminolu).

3.10.2. Příprava TCPO – test chemiluminiscence

Netoxické chemiluminiscenční systémy na bázi kyseliny šťavelové jsou vyráběné pod názvem Cyalume[®] nebo Snaplight[®]. Slouží jako zdroje osvětlení do vlhkého nebo výbušného prostředí. TCPO se připravuje jednostupňovou syntézou – esterifikací.

1. Krok – Příprava TCPO:

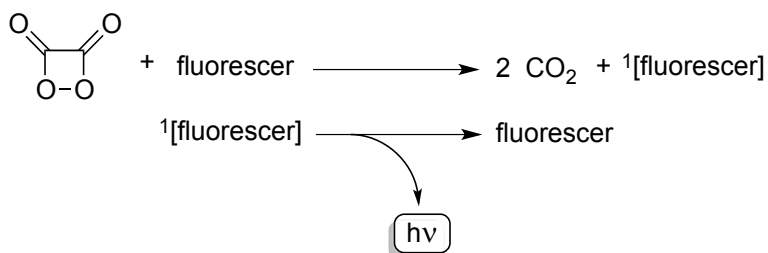


PRACOVNÍ POSTUP:

Ve 25ml zábrusové baňce s magnetickým míchadlem rozpustíme 3,55 mmol 2,4,6-trichlorofenolu v 10 ml suchého toluenu (destilovaného azeotropicky nebo z Na). Baňku rychle uzavřeme gumovým septem a injekční stříkačkou přidáme 3,55 mmol suchého triethylaminu a směs vložíme do ledové vody. Až se obsah baňky vychladí, injekční stříkačkou pomalu přilijeme 1,78 mmol oxalylchloridu. Po 5 min baňku vytáhneme z ledové lázně a obsah baňky necháme ještě 60 min míchat a postupně ohřát na laboratorní teplotu. Po skončení požadované doby reakční směs vlijeme na fritu a vakuově odsajeme. Odpojíme vakuum a ke zbytku na fritě přidáme 10 ml methanolu a ještě jednou odsajeme, abychom se zbavili triethylamonium-chloridu, filtrační koláč necháme vysušit procházejícím vzduchem a produkt zvážíme a charakterizujeme.

2. Krok – test chemiluminiscence:

Perhydrolyzou bis(2,4,6-trichlorofenyl)-oxalátu vzniká nestabilní 1,2-dioxetandion, který rozkladem v nepřítomnosti fluoresceru uvolňuje teplo a CO₂. Je-li však přítomen fluorescer, dochází ke vzniku komplexu s přenosem náboje, který podléhá rozkladu za vzniku CO₂ a fluoresceru v excitovaném singletovém stavu. Fluorescer při návratu do základního stavu vyzařuje fluorescenci světlo, jehož barva je závislá na jeho struktuře. TCPO tedy na rozdíl od luminolu není sám o sobě fluorescenční molekulou, ale pouze předává excitaci jinému fluoresceru.



PRACOVNÍ POSTUP:

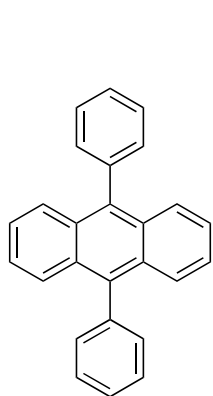
Test č. 1.: Z předchozí reakce získaný bis(2,4,6-trichlorfenyl)-oxalát společně s 300 mg bezvodého octanu sodného a 3 mg 9,10-bis(fenylethynyl)anthracenu (zelená fluorescence) protřepeme v lahvičce se šroubovacím uzávěrem s 10 ml diethyl-ftalátu. Pro iniciaci luminiscenční reakce nakonec přidáme 29,37 mmol 30% roztoku H_2O_2 a ve tmavé místnosti směs intenzivně protřepeme, luminiscence vydrží několik hodin.

Test č. 2.: Zopakujeme test č. 1, ale namísto 9,10-bis(fenylethynyl)anthracenu dáme 3 mg 9,10-difenylanthracenu (modrá fluorescence).

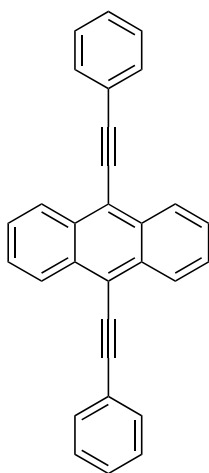
Test č. 3.: Zopakujeme test č. 1, ale namísto 9,10-bis(fenylethynyl)anthracenu dáme 3 mg rhodaminu B (červená fluorescence).

Test č. 4.: Zopakujeme test č. 1, ale namísto 9,10-bis(fenylethynyl)anthracenu dáme 3 mg rubrenu (žlutá fluorescence).

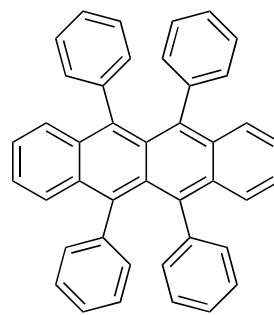
Struktury fluorescerů 9,10-difenylanthracenu, 9,10-bis(fenylethynyl)anthracenu a rubrenu:



9,10-difenylanthracen



9,10-bis(fenylethynyl)anthracen



rubren

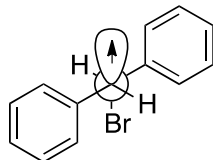
PŘÍKLAD RADIKÁLOVÉ FOTOHALOGENACE UHLOVODÍKU

Radikálové řetězové halogenace alkanů jsou fotoiniciovány substitučními reakcemi s velmi vysokým kvantovým výtěžkem dosahujícím až 100 000. Nejčastěji se setkáváme s radikálovou chlorací a bromací. Dihalogeny obsahují vazbu s nízkou disociační energií – chlor 240 kJ/mol, brom 190 kJ/mol, která se dá snadno rozložit slunečním světlem nebo světlem rtuťové výbojky. Iniciačním krokem halogenací je $n \rightarrow \sigma^*$ excitace elektronu nevazebného elektronového páru halogenu do antivazebného orbitalu σ -vazby. Singletová i tripletová excitace způsobuje ve svém důsledku disociaci σ -vazby Cl–Cl nebo Br–Br, tzv. fotolýzu (fotodisociaci). Volné chlorové nebo bromové radikály pak vstupují do propagačního kroku halogenace a s vysokou účinností generují sekundární radikály. Radikálové bromace bývají obecně pomalejší a také selektivnější než chlorace.

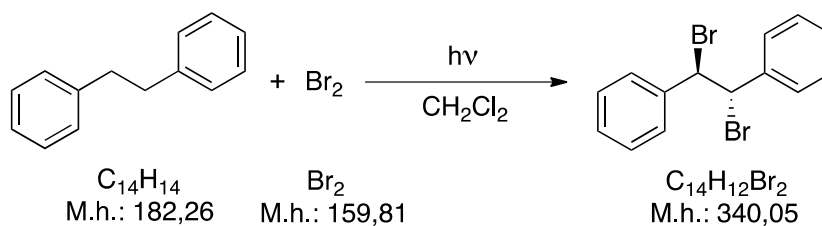
3.10.3. Fotoiniciovaná radikálová bromace 1,2-difenylethanu (bibenzylu)



Radikálová bromace bibenzylu probíhá velmi rychle a selektivně, což je dané vysokou reaktivitou benzylových radikálů, jež vznikají v propagačním kroku reakce (vodíky v benzylové pozici mají nízkou disociační energii).



Bromace bibenzylu je stereoselektivní a probíhá za vzniku *meso*-1,2-dibrom-1,2-difenylethanu, což je způsobené tím, že objemné fenylové substituenty jsou u radikálového intermediátu nejstabilnější ve vzájemné antiperiplanární konformaci.



PRACOVNÍ POSTUP:

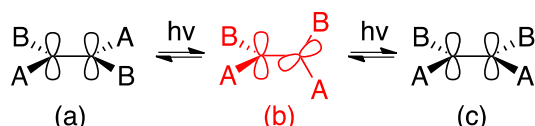
Pracujeme v rukavicích a v digestoři!!! V zábrusové 100ml Erlenmeyerově baňce rozpustíme za třepání 5,5 mmol bibenzylu v 10 ml dichlormethanu. Laborant nebo vedoucí cvičení do baňky po rozpuštění dibenzylu v digestoři opatrně přidá 6 ml 10% (V/V) roztoku bromu v dichlormethanu (asi 0,31 g Br_2 na 1 ml DCM). Baňku zazátkujeme a protřepeme, abychom promísili jednotlivé vrstvy. Na zábrus baňky nasadíme nástavec pro odchyt kyselých plynů do 2% roztoku NaOH a celou

sestavu umístíme na přímé sluneční světlo. Pozorujeme bouřlivou reakci, při které se uvolňuje plynný HBr, ztrácí se původní červeno-hnědé zbarvení bromu a ze směsi postupně precipituje produkt. Po 10 min odděláme nástavec, baňku zazátkujeme a protřepeme její obsah. Znovu nasadíme nástavec a směs ještě 20 min ponecháme na slunci. Po skončení reakční doby baňku vložíme do ledové lázně, abychom podchladili její obsah, bílý precipitát zfiltrujeme a filtrační koláč na fritě promyjeme zhruba 5 ml vychlazeného dichlormethanu. Produkt necháme vysušit a poté ho zvažíme a charakterizujeme.

Alternativně lze baňku po protřepání jejího obsahu s dichlormethanovým roztokem bromu obalit hliníkovou fólií a vynést před budovu, kde baňku odzátkujeme, odstraníme fólii a ponecháme ji na přímém slunci. Během bouřlivé reakce si od baňky udržujeme bezpečný odstup. Po 10 min ji zazátkujeme, protřepeme její obsah, následně ji odzátkujeme a reakční směs ještě 20 min necháme vystavenou slunečnímu záření. Po skončení reakční doby baňku opět zazátkujeme, obalíme fólií a doneseme zpět do učebny. Dále již postupujeme stejně jako v předcházejícím odstavci.

PŘÍKLADY FOTOCHEMIE ALKENŮ

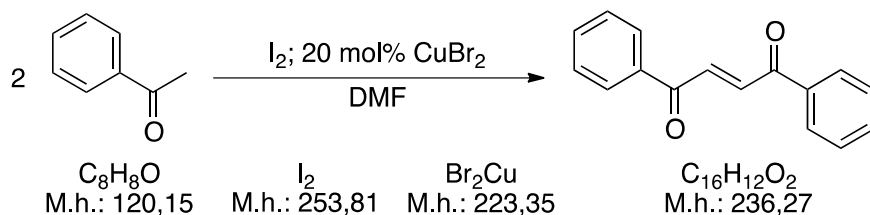
Ve fotochemii alkenů se uplatňují přechody mezi orbitaly $\pi \rightarrow \pi^*$, a to nejčastěji do excitovaného singletového stavu. Mezisystémový přechod mezi singletovým a tripletovým stavem je zanedbatelný, protože je mezi S_1 a T_1 stavem alkenů je obvykle výrazný energetický rozdíl. Reakce v tripletovém stavu probíhají jen pomocí vhodného tripletového senzibilátoru. Excitovaný stav alkenů má na rozdíl od základního stavu nejnižší energii v tzv. orthogonální (perpendikulární) geometrii (b).



3.10.4. Fotochemická isomerizace *trans*-1,2-dibenzoylethylenu

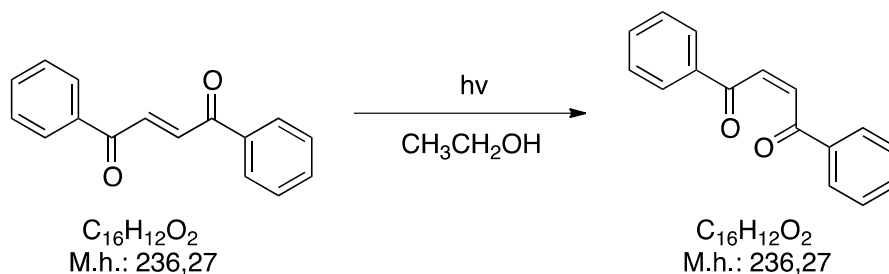
Nejjednodušším fotochemickým pochodem alkenů a polyenů je jejich *cis-trans* izomerizace. Izomerizace je preparativně významná, protože umožňuje připravit termodynamicky méně stabilní sloučeniny. Fotochemická *cis-trans* izomerizace je fotochemická reakce probíhající diabaticky (viz obr. 26). Po $\pi \rightarrow \pi^*$ excitaci přechází olefin na hyperplochu excitovaného stavu a geometrie dvojné vazby se mění na kolmou (tzv. orthogonální stav). Z tohoto stavu se pak nálevkou mezi hyperplochami může vrátit buď zpět do výchozí *trans*-geometrie nebo přejít do *cis*. *Trans*-izomer lineárních alkenů má často vyšší absorpční koeficient a absorbuje při větší vlnové délce než odpovídající *cis*-izomer, a proto jsou fotochemické reakce vedoucí ke vzniku *cis*-izomeru rychlejší než reakce přeměny *cis*-izomeru zpátky na *trans*. Při ozařování danou vlnovou délkou se po určité době už složení reakční směsi nemění a utvoří se tzv. fotostacionární stav. Jelikož poměr izomerů ve fotostacionárním stavu určují kinetické a nikoli termodynamické faktory, převládá u lineárních alkenů obvykle termodynamicky labilnější *cis*-izomer. Na fotochemické izomerizaci je založena přeměna provitaminu D_3 na cholekalciferol v kůži nebo přeměna *cis* a *trans*-retinalu při procesu vidění.

1. Krok – příprava *trans*-1,2-dibenzoylethylenu:



PRACOVNÍ POSTUP:

Připraví laborant, s tlakovými trubicemi pracujeme za bezpečnostním sklem chránícím před explozí!!! Do tlakové trubice Ace Glass[®] o objemu 30 ml s magnetickým míchadlem odměříme 5 mmol čerstvě předestilovaného acetofenonu, 1 mmol bromidu měďnatého, 10 mmol jodu a 5 ml suchého *N,N*-dimethylformamidu. Trubicí rychle a těsně uzavřeme pod proudem dusíku a zahříváme v olejové lázni po dobu 20 h při 80 °C. Po skončení reakčního času tlakovou zkumavku ochladíme v ledové lázni a reakční směs přeneseme do 20 ml nasyceného vodného roztoku Na₂S₂O₃ a suspenzi necháme míchat až do vymizení zbarvení jodu. Směs extrahujeme 3 × 20 ml ethylacetátu, extrakty spojíme, promyjeme nasyceným vodným roztokem NaCl, vysušíme bezvodým Na₂SO₄ a po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Produkt rekrystalizujeme z minimálního množství ethanolu. Po vysušení jej zvážíme a charakterizujeme.



2. Krok – Fotochemická izomerizace *trans*-1,2-dibenzoylethylenu:



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml zábrusové zkumavky předložíme 0,42 mmol *trans*-1,2-dibenzoylethylenu a 12 ml ethanolu. Směs mírně zahřejeme, abychom získali homogenní roztok a po zchlazení zkumavku zazátkujeme (zátku obalíme parafilmem) a umístíme na okno, které je vystavené přímému slunečnímu světlu. Na okně reakční směs ponecháme do následujícího cvičení (při oblačném počasí déle). Po skončení reakční doby zkumavku podchladíme v ledové lázni, krystaly sesbíráme vakuovou filtrací, promyjeme 2 ml ledového ethanolu a vysušíme je na vzduchu.

Pokud se nepodaří indukovat tvorbu krystalů, odpaříme část ethanolu na vakuové odparce.

Vysušený produkt zvážíme a charakterizujeme pomocí bodu tání a TLC (SiO₂, eluent DCM–Hx, 1 : 1).

Alternativně můžeme roztok ozařovat 5 h bílým světlem alespoň 23W lampy (barevná teplota 6000 K).

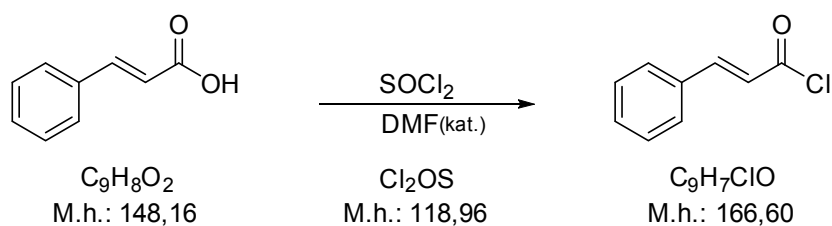
3.10.5. Fotocyklodimerizace 4-nitrofenyl-cinnamátu

Dimerizace skořicové kyseliny a jejích esterů je ukázkou fotochemické [2+2] cykloadice. Tento typ cykloadice je za termických podmínek geometricky zakázán. Dimerizace samotné skořicové kyseliny vyžaduje dlouhodobé ozařování, zatímco použití 4-nitrofenyl esteru umožňuje výrazně zkrátit reakční dobu dimerizace díky fotosenzitizujícímu efektu 4-nitrofenoxidového seskupení.

Dimerizace 4-nitrofenyl-cinnamátu probíhá v krystalickém stavu a stereochemii produktů více než orientace hraničních orbitalů ovlivňuje orientace molekul v krystalu. Reakce v pevné fázi probíhají s minimálním molekulovým pohybem, říkáme, že jsou řízeny topochemicky. To je důvodem, proč ze všech možných izomerů vede dimerizace 4-nitrofenyl-cinnamátu selektivně pouze k bis(4-nitrofenyl)- β -truxilátu.

Fotochemická dimerizace thyminu a cytosinu v DNA je odpovědná za vznik karcinomu kůže.

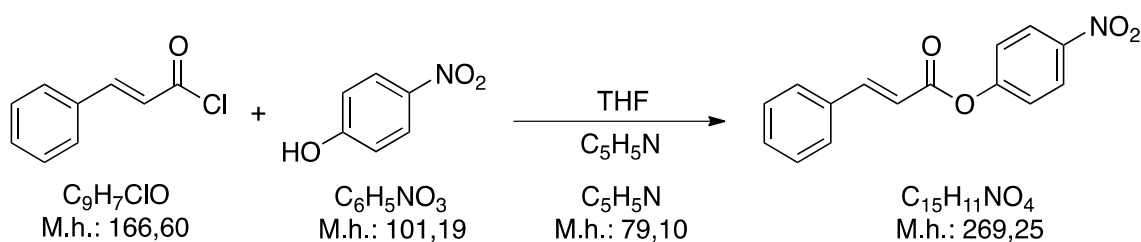
1. Krok – příprava acylchloridu:



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 10ml baňky s kulatým dnem a magnetickým míchadlem předložíme 4,0 mmol *trans*-skořicové kyseliny a 3 kapky *N,N*-dimethylformamidu. K této směsi opatrně naráz přidáme 27,6 mmol thionylchloridu a baňku ihned uzavřeme chladičem s odchytem kyselých par. V prvních 5–10 min reakce probíhá bouřlivě i při laboratorní teplotě, poté směs ještě asi 30 min refluxujeme pod zpětným chladičem, až reakční směs zcela zprůhlední. Obsah baňky odpaříme na odparce připojené k vodní vývěvě, popř. směs v olejové lázni při 40 °C odpaříme v baňce s magnetickým míchadlem napojené přímo na vodní vývěvu v digestoři. Zbytky SOCl_2 oddestilujeme přidáním 2×2 ml petroletheru a opětovným odpařením. Produkt uchováváme v uzavřené baňce v exsikátoru nad KOH jen po nezbytně nutnou dobu.

2. Krok – příprava esteru:

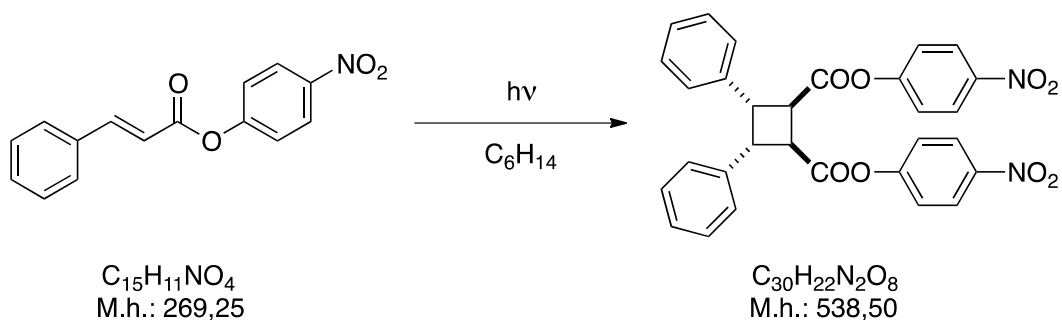


PRACOVNÍ POSTUP:

V 10ml baňce s vysoušecím nástavcem rozpustíme cinnamoylchlorid získaný z předešlého stupně syntézy (žlutá kapalina) ve 2 ml suchého tetrahydrofuranu a při laboratorní teplotě jej za pomoci injekční stříkačky s jehlou pomalu přes septum a za stálého míchání přikapeme do dvouhrdlé 25ml baňky s magnetickým míchadlem k roztoku 4 mmol 4-nitrofenolu a 4 mmol suchého pyridinu (sušeného nad KOH) v 8 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po 30 min míchání pod vysoušecím nástavcem směs vlijeme do vychlazeného 10% vodného roztoku Na₂CO₃, precipitát zfiltrujeme, filtrační koláč promyjeme nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a vodou. Bílou krystalickou látku zahřejeme k varu s 10–15 ml methanolu, suspenzi necháme ochladit, na fritě vakuově zfiltrujeme a promyjeme studeným methanolem. Filtrační koláč necháme vysušit, poté jej zvážíme a určíme jeho teplotu tání a TLC čistotu (SiO₂, eluent Hx–EtOAc, 5 : 2).



3. Krok – fotocykloadice:



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři, oči i pokožku chráníme před expozicí UV záření!!! V zábrusové zkumavce z Pyrexového skla s magnetickým míchadlem a se zpětným chladičem dispergujeme 0,59 mmol 4-nitrofenyl-cinnamátu v 10 ml hexanu. Roztok ozařujeme alespoň 100W střednětlakou rtuťovou výbojkou alespoň 3 h (nejlépe 6 h k úplné konverzi reakce).

Alternativně v zábrusové zkumavce na vroucí vodní lázni rozsuspendujeme 0,59 mmol 4-nitrofenyl-cinnamátu ve velmi malém objemu vroucího tetrahydrofuranu. Horkou směsí ve zkumavce opatrně kroužíme a otáčíme, abychom ji rozprostřeli co nejlépe a homogenně po stěnách zkumavky a vytvořili tenký film krystalů. Pokud film není dostatečně stejnorodý, vzorek opětovně suspendujeme a postup opakujeme. Jakmile se tetrahydrofuran ze zkumavky dostatečně odpaří, tak zkumavku popíšeme, zazátkujeme a zátku zaparafinujeme. Zkumavku necháme stát na slunném okenním parapetu, římse nebo na střeše budovy zhruba po dobu 2 týdnů.

Produkt po uplynutí reakční doby a TLC kontrole čistoty (SiO₂, eluent Hx–EtOAc, 5 : 2) vakuově zfiltrujeme, promyjeme horkým methanolem a rekrystalizujeme z butan-2-onu. Stanovíme výtěžek, teplotu tání a IČ spektrum.

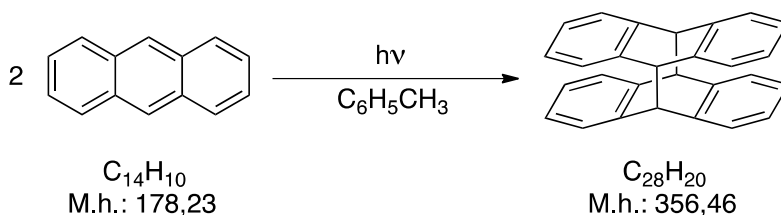
PŘÍKLADY FOTOCHEMIE ARENŮ

Aromatické uhlovodíky podléhají velkému množství fotochemických přeměn, což je v kontrastu s jejich relativně nízkou reaktivitou při termických reakcích. Nejvýznamnějšími fotoreakcemi jsou valenční fotoizomerizace, fotocykloadice, nukleofilní fotosubstituce a fotochemické přesmyky. Ve fotochemii arenů se opět uplatňují přechody mezi orbitaly $\pi \rightarrow \pi^*$.



3.10.6. Fotocyklodimerizace anthracenu

Dimerizace anthracenu byla historicky vůbec první studovanou fotochemickou reakcí. Deriváty anthracenu při ozáření podléhají v S_1 stavu [4+4] cykloadici, která je za termických podmínek geometricky zakázaná. Dimerizace se účastní polohy 9 a 10 a jsou-li tyto polohy substituované, má dimerizace nižší účinnost. Směr reakce je ovlivnitelný vlnovou délkou použitého záření, vlnové délky nad 310 nm vedou k dimerizaci, pod 310 nm k rozpadu dimeru na monomery, rozpad dimeru na monomery probíhá i za termického vedení reakce.

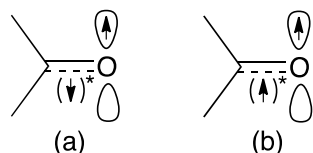


PRACOVNÍ POSTUP:

V zábrusové 100ml baňce rozpustíme 2,0 mmol anthracenu za důkladného třepání při laboratorní teplotě v 50 ml toluenu. Anthracen se poměrně špatně rozpouští, proto je potřeba směs zfiltrvat do zábrusové 100ml Erlenmeyerovy baňky, a to nejlépe přes smotek vaty. Baňku pod proudem dusíku velmi těsně zazátkujeme (zátku obalíme parafilmem) a baňku umístíme na okenní parapet, kde bude reakční směs vystavena přímému slunečnímu svitu po dobu 7–10 dní. Po této době obsah baňky vakuově zfiltrujeme a krystalky dimeru promyjeme toluenem, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme TLC čistotou a bodem tání.

PŘÍKLADY FOTOCHEMIE KARBONYLOVÝCH SLOUČENIN

U většiny karbonylových sloučenin vzniká excitovaný stav na základě přechodu $n \rightarrow \pi^*$, který má nižší energii než přechod $\pi \rightarrow \pi^*$. Vzhledem k malé energetické mezeře mezi excitovaným singletovým a tripletovým stavem je pro karbonylové sloučeniny typická vysoká účinnost mezisystémového přechodu mezi excitovaným singletovým (a) a tripletovým (b) stavem, a proto karbonylové sloučeniny patří k nejvýznamnějším tripletovým senzibilizátorům.

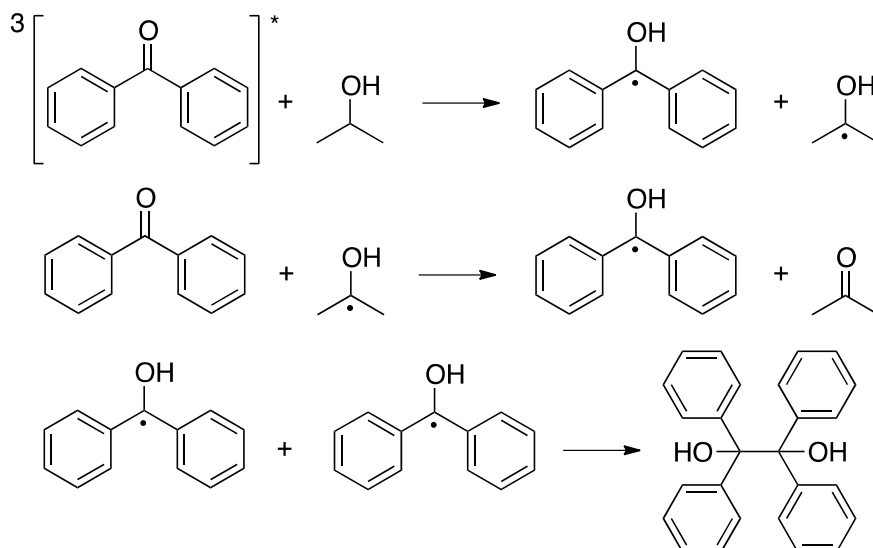


V základním stavu je π -vazba mezi C=O v karbonylových sloučeninách silně polarizovaná. Kladný parciální náboj na uhlíku společně s nízko položeným $\pi^*_{C=O}$ orbitalem jsou odpovědné za reaktivitu těchto sloučenin v základním stavu. Po excitaci do singletového stavu a mezisystémovém přechodu do tripletového stavu se obrací polarita karbonylové skupiny tak, že kyslík dostává elektrofilní a uhlík nukleofilní charakter. Zbýlý lokalizovaný nepárový elektron na kyslíku mu uděluje charakter elektrofilního radikálu a jeho reaktivita se podobá radikálu alkoxy. Excitovaný elektron v $\pi^*_{C=O}$ orbitalu je delokalizovaný a snižuje dvojný charakter vazby mezi C a O a elektronový deficit na uhlíku C=O skupiny.

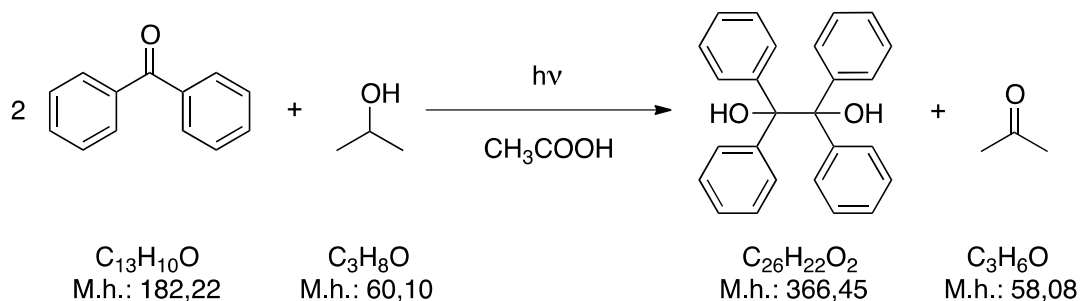
3.10.7. Fotopinakolizace benzofenonu



Po excitaci benzofenon přechází z excitovaného singletového stavu mezisystémovým mechanismem se 100% účinností do (n, π^*) tripletovém stavu. Fotochemická reaktivita tripletového stavu benzofenonu se velmi podobá reaktivitě *tert*-butoxylových radikálů ($^t\text{BuO}\cdot$). Jako radikály se



účastní reakcí s přenosem elektronu a ochotně reaguje s alkoholy jako donory vodíkového atomu za vzniku stabilizovaných hydroxyalkylových (ketylových) radikálů. Mezi ketylovými radikály dochází k dimerizaci na benzopinakol, tzv. fotopinakolizaci.



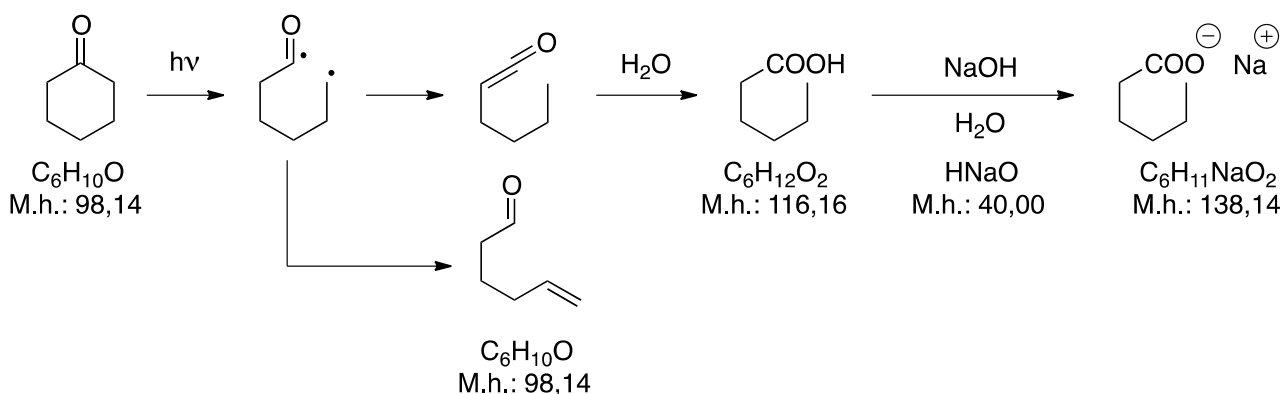
PRACOVNÍ POSTUP:

K přípravě je ideální vybrat slunný týden. V zábrusové zkumavce rozpustíme za třepání 13,72 mmol benzofenonu v 10 ml propan-2-olu a k roztoku přidáme 1 kapku octové kyseliny (je-li to nezbytné, můžeme směs mírně zahřát na rozpuštění benzofenonu). Zkumavku pod proudem dusíku velmi těsně zazátkujeme (zátku obalíme parafilmem) a umístíme ji na parapet k oknu, kde ji necháme celý týden vystavenou slunečnímu záření. Již po 4–6 h pozorujeme tvorbu bezbarvých krystalků benzopinakolu, která je dokončena zhruba po 4–5 dnech. Po této době krystaly benzopinakolu vakuově zfiltrujeme, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme teplotou tání a IČ spektrem.

3.10.8. Norrishovo štěpení I. typu u cyklohexanonu



Z poloviny obsazený nevazebný orbital kyslíku v (n, π^*) excitovaného stavu karbonylových sloučenin kompenzuje svůj elektronový deficit překryvem se σ -vazebným orbitalem, který se nachází mezi karbonylovým uhlíkem a α -uhlíkem (hyperkonjugace). Důsledkem tohoto překryvu je oslabení σ -vazby v α -poloze a tendence k její fragmentaci známá jako α -štěpení, k němuž dochází v singletovém i tripletovém stavu. Při tomto tzv. Norrishově štěpení I. typu se přednostně štěpí vazba vedoucí ke vzniku nejstabilnějšího radikálu (vazba s nejnižší disociační energií). Intramolekulárním přenosem vodíku (disproporcionací) biradikálu vzniká nenasycený aldehyd nebo keten, jenž reakcí s vodou poskytne karboxylovou kyselinu. Tvorbu kyseliny detegujeme na základě poklesu pH prostředí (tzv. acidotropní reakce).



PRACOVNÍ POSTUP:

Do 250ml kádinky odvážíme 1 mmol NaOH, přidáme 200 ml destilované vody a nakonec 10,20 mmol cyklohexanonu. Směs důkladně promícháme (ne všechn cyklohexanon se zcela rozpustí) a změříme její pH pomocí pH metru s kombinovanou elektrodou (nutná přesnost pH metru alespoň na 2 desetinná místa), hodnotu pH si zapíšeme. V případě slunného počasí můžeme roztok přelít do baňky a umístit na parapet nebo lépe přímo na okenní římsu ven a asi po 15min intervalech měřit hodnoty jeho pH.

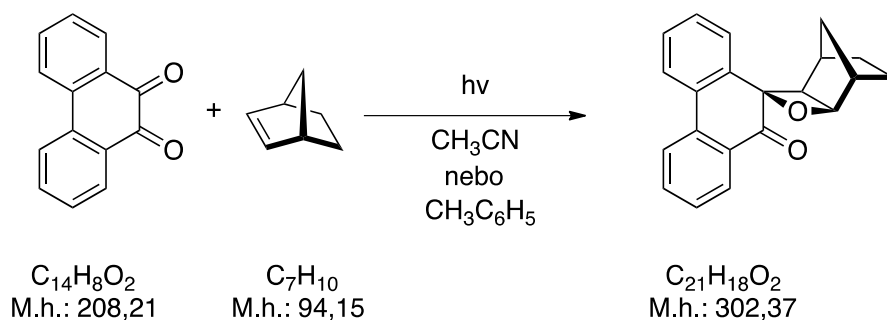
Pracujeme v digestoři, oči i pokožku chráníme před expozicí UV záření!!! Alternativně směs můžeme ozařovat 100W střednětlakou rtuťovou výbojkou a opět v pravidelných intervalech provádět měření pH.

Hodnoty pH ve vhodném měřítku vyneseme do grafu v závislosti na iradiačním čase. V grafu bychom měli pozorovat zvyšující se výtěžek produktu a zároveň pokles absorpce světla vlivem spotřebovávání substrátu s postupem reakčního času.

3.10.9. Paternova–Büchiho reakce fenanthrenchinonu a norbornenu



Paternova–Büchiho reakce je příkladem [2+2] fotocykloadice (n, π^*) excitované karbonylové sloučeniny na alken v základním stavu. Karbonylová sloučenina se nachází obvykle v tripletovém nebo méně často i v singletovém excitovaném stavu. Při reakci se v molekule oxetanového produktu vytváří až tři nová stereogenní centra. Tvorba oxetanů probíhá přes biradikálové meziprodukty a bývá regioselektivní. Regioselektivitu reakce lze kromě jiného obvykle předpovídat pomocí analýzy převažující interakce mezi hraničními orbitály dienu a excitovaného karbonylu. Pokud při reakci vznikají biradikály s delší dobou života, může se stereochemická informace vlivem izomerizačních procesů ztratit.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři, oči i pokožku chráníme před expozicí UV záření!!! V zábrusové zkumavce s magnetickým míchadlem a zpětným chladičem zakončeným nástavcem s dusíkovým balónkem rozpustíme 1 mmol 9,10-fenanthrenchinonu a 3 mmol norbornenu ve 30 ml bezvodého acetonitrilu nebo toluenu. Roztok ozařujeme 300W rtuťovou výbojkou při vlnové délce > 420 nm po dobu 18 h. Surovou reakční směs po ochlazení odpaříme na rotační vakuové odparce a poté ji podrobíme chromatografickému dělení na sloupci SiO_2 (100–200 mesh) s dichlormethanem jako eluentem.

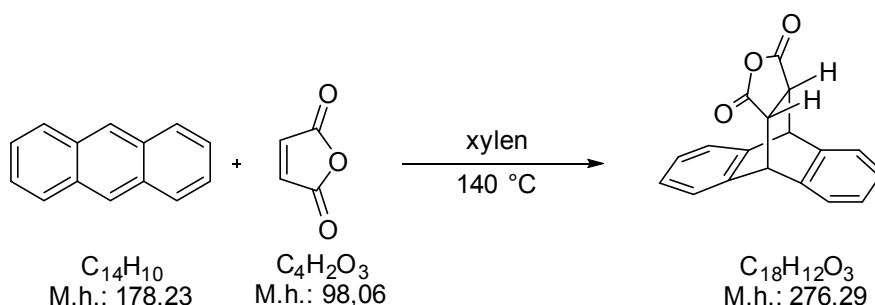
Alternativně lze neprodyšně zazátkovanou zkumavku acetonitrilového nebo toluenového roztoku 9,10-fenanthrenchinonu a norbornenu nechat několik týdnů stát na přímém slunečním světle a pomocí TLC (SiO_2 , eluent DCM) monitorovat úbytek anthrachinonu.

PŘÍKLADY TERMICKÝCH PERICYKlickÝCH REAKCÍ

3.10.10. Dielsova–Alderova reakce anthracenu a maleinanhydridu



Dielsovy–Alderovy reakce jsou [4+2] cykloadice obvykle elektronově chudých alkenů nebo alkynů s elektronově bohatými dieny. Jako většina adičních, cykloadičných, pericyklických a izomerizačních reakcí se vyznačují 100% atomovou ekonomií. Navzdory skutečnosti, že anthracen je aromatický uhlovodík, jeho střední kruh může reagovat jako dien. Reaguje proto s maleinanhydridem jako dienofilem ve vroucím xylenu za vzniku adiční sloučeniny anhydridu kyseliny 9,10-dihydroanthracen-9,10- α,β -jantarové.



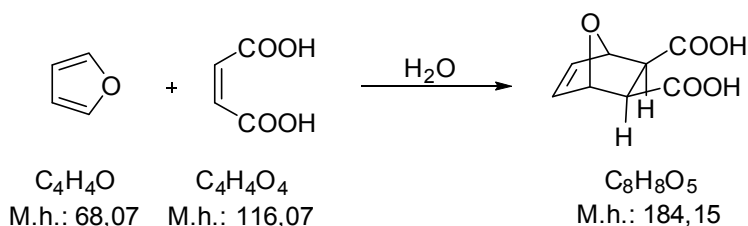
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do kulaté baňky o objemu 25 ml umístíme 3 mmol anthracenu, 3 mmol maleinanhydridu, 7 ml xylenu a varné kamínky. Reakční směs zahříváme pod zpětným chladičem na olejové lázni do varu a poté asi 30 min refluxujeme. Po skončení reakční doby vypneme zahřívání a reakční směs ochladíme ve vodní lázni na laboratorní teplotu, a pak v ledové lázni po dobu 5 min. Vykrytalizovaný produkt odsajeme na Büchnerově nálevce nebo skleněné fritě a promyjeme malým množstvím vychlazeného xylenu. Čistý produkt, tj. anhydrid kyseliny 9,10-dihydroanthracen-9,10- α,β -jantarové, získáme rekrystalizací z xylenu. Změříme jeho teplotu tání a stanovíme výtěžek.

3.10.11. Dielsova–Alderova reakce furanu a maleinové kyseliny



Reakce je klasickou [4+2] cykloadicí, která probíhá za laboratorní teploty ve vodním prostředí.



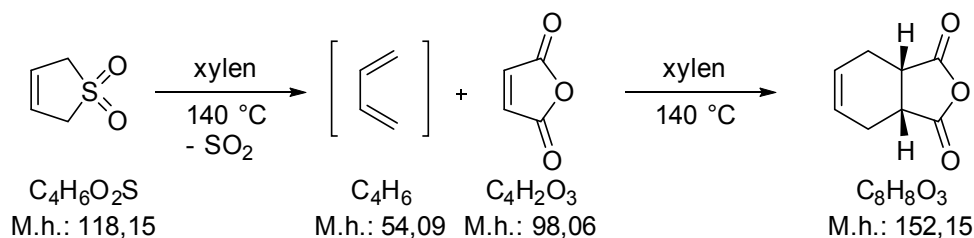
PRACOVNÍ POSTUP:

V uzavřené nádobě necháme 2–3 h intenzivně míchat nebo třepat 14,69 mmol furanu společně s 17,23 mmol maleinové kyseliny v 10 ml vody. Po skončení reakčního času vzniklý adukt zfiltrujeme, promyjeme vodou a rekrystalizujeme z vodného ethanolu. Suchý produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.10.12. Dielsova–Alderova reakce sulfolenu a maleinanhydridu



Při této [4+2] cykloadici se využívá sulfofen jako alternativa butadienu. Se sulfofenem se za laboratorní teploty mnohem lépe manipuluje, protože je to pevná látka, zatímco butadien je za laboratorní teploty plyn. Použití sulfolenu také zaručuje vysoký výtěžek reakce.



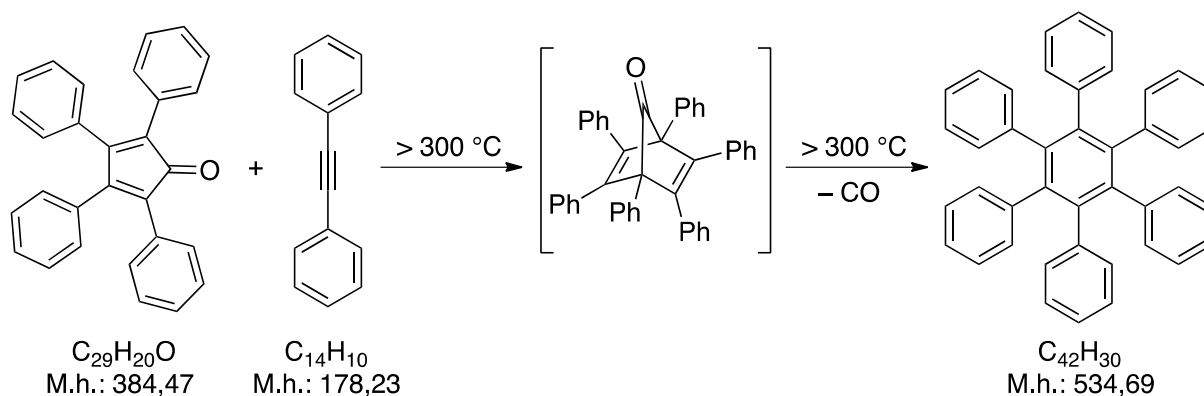
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři!!! Do 10ml baňky s magnetickým míchadlem a vzdušným chladičem předložíme 8,63 mmol sulfolenu, 5,51 mmol maleinanhydridu a 1 ml xylenu. Směs zahřejeme k varu a refluxujeme asi 20–30 min (teplota lázně by se měla pohybovat v rozmezí 150–200 °C). Následně reakční směs necháme ochladit na laboratorní teplotu, pomalu začneme přidávat petrolether a přestaneme, až se obsah baňky zakalí. V tomto okamžiku směs zahřejeme k varu, aby došlo k projasnění a poté necháme obsah baňky samovolně zchladnout na laboratorní teplotu. Směs podchladíme v ledové lázni a vypadnuté krystaly vakuově zfiltrujeme. Vysušený produkt zvážíme a charakterizujeme.

3.10.13. Dielsova–Alderova reakce tetrafenylcyklopentadienonu a difenylacetylenu



Reakce je [4+2] cykloadicí, která probíhá přes značně stericky napnutý intermediát. Průběh reakce je umožněn vznikem rezonancí stabilizovaného aromatického systému, který se ze stericky napnutého meziproductu utvoří ireverzibilní dekarbonylací. Difenylacetylen je poměrně slabý dienofil, a proto reakce vyžaduje vysokou teplotu.



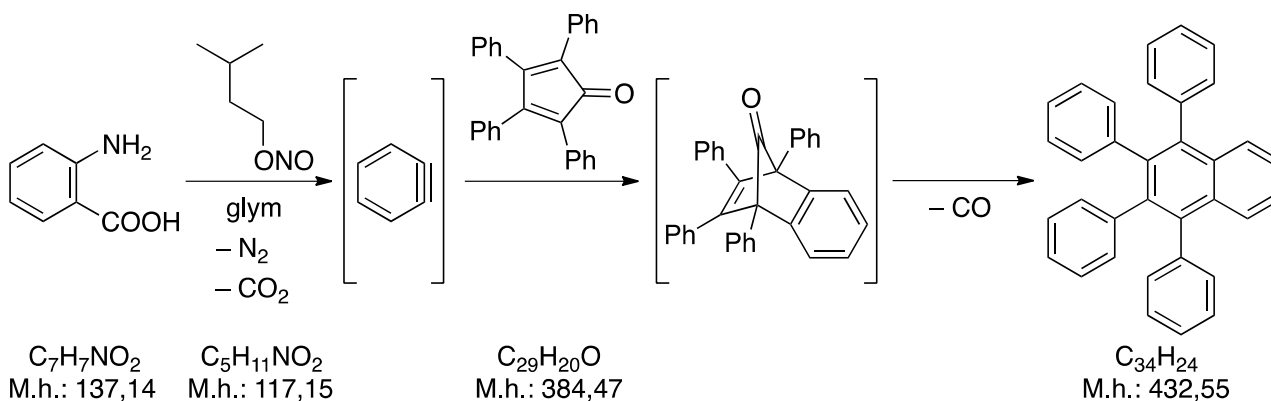
PRACOVNÍ POSTUP:

Pracujeme v digestoři, do směsi nevkládáme teploměr, protože by prasknul!!! Do malé zábrusové zkumavky navážíme 0,52 mmol tetrafenylcyklopentadienonu a 0,56 mmol difenylacetyleny. Zkumavku prodyšně zazátkujeme a vsadíme ji do vyhřáté pískové lázně s teplotou vyšší než 300 °C (k zahřívání směsi můžeme použít také kahan nebo horkovzdušnou pistoli). Během doby, co se směs refluxuje, se začínají objevovat krystalky vysoko tajícího produktu. Zahříváme, dokud nedojde k odbarvení nebo mírnému zhnědnutí původně fialové reakční směsi. Poté roztok necháme ochladit na laboratorní teplotu a průběžně jej protřepáváme, až se na dně zkumavky začne tvořit bílá sraženina (jestliže k tomu nedojde, znovu směs refluxujeme, ochladíme a protřepeme). Přidáme 4 ml difenyletheru a obsah zkumavky zahřejeme k varu, až se pevný podíl rozpustí, pak směs mírně ochladíme, přilijeme 4 ml toluenu a roztok podchladíme v ledové lázni. Krystaly produktu zfiltrujeme, promyjeme malým množstvím toluenu, vysušíme, zvážíme a charakterizujeme (teplotu tání hexafenylbenzenu neměříme, je 454–456 °C).



3.10.14. Dielsova–Alderova reakce tetrafenylcyklopentadienonu a benzynu

Jedná se o kombinovanou úlohu, ve které se nejprve pomocí isoamyl-nitritu diazotuje kyselina anthranilová. Diazoniová sůl podléhá eliminaci za vzniku intermediárního benzynu. Benzyn reaguje jako dienofil ve smyslu [2+4] Dielsovy–Alderovy reakce s tetrafenylcyklopentadienonem za vzniku stericky napnutého intermediátu, který dekarbonyluje na tetrafenylnaftalen.

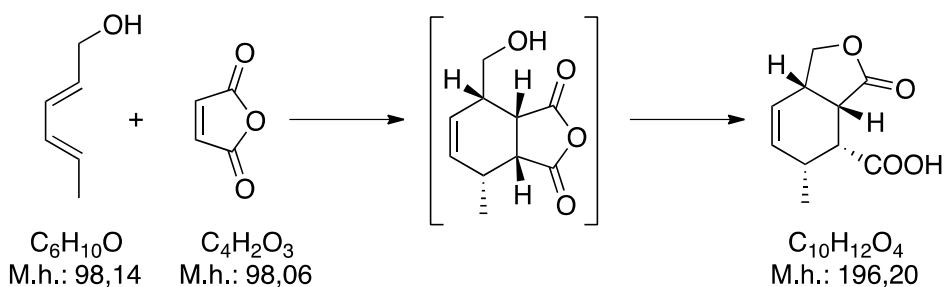


Pracujeme v digestoři!!! Do větší otevřené zábrusové zkumavky navážíme 1,30 mmol tetrafenylcyklopentadienonu, přidáme 3 ml glymu (1,2-dimethoxyethanu) a varný kamínek. Pomocí injekční stříkačky s jehlou pomalu a opatrně přikapeme 2,60 mmol isoamyl-nitritu a směs v pískové lázni necháme mírně refluxovat po dobu 2–5 min. Ve vedlejší zkumavce si připravíme roztok 1,82 mmol anthranilové kyseliny ve 2 ml glymu, který opět po kapkách přidáme k refluxujícímu roztoku tetrafenylcyklopentadienonu s isoamyl-nitritem a do 5 min pozorujeme změnu zbarvení z hnědého na žluté (pokud ne, tak přidáme dalších 2,60 mmol isoamyl-nitritu). Žlutý roztok 2 min povaříme, zkumavku vytáhneme z lázně, zazátkujeme a během ochlazování na laboratorní teplotu s ní mírně třepeme (nepoužíváme ledovou lázeň). Po vychladnutí přilijeme 10 ml ethanolu a 5 ml nasyceného roztoku $NaHCO_3$, směs protřepeme a počkáme, až se utvoří sraženina. Precipitát vakuově zfiltrujeme, promyjeme jej dvakrát malým množstvím ledové vody a jednou ledovým ethanolem (alternativně můžeme produkt extrahovat do dichlormethanu, extrakt promýt nasyceným vodným roztokem $NaCl$, vysušit, sušidlo zfiltrovat a filtrát odpařit). Produkt rekrystalizujeme z methanolu, pro indukci krystalizace k horkému roztoku přidáme velmi malé množství vody. Po vysušení tetrafenylnaftalen zvážíme a vhodným způsobem charakterizujeme.

3.10.15. Dielsova–Alderova reakce sorbylalkoholu a maleinanhydridu



Jedná se o kombinovanou úlohu, ve které reaguje elektronově bohatý dien – sorbylalkohol s maleinanhydridem ve smyslu [2+4] Dielsovy–Alderovy reakce. Primární adukt podléhá za podmínek reakce laktonizaci.



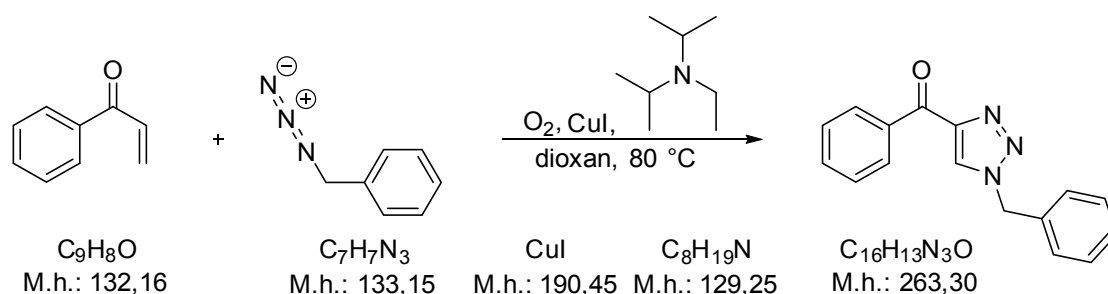
PRACOVNÍ POSTUP:

Do velmi malé vialky navážíme 1,50 mmol sorbylalkoholu (jedná se o polotuhou látku, takže je vhodné, abychom po navážení obsah vialky pomocí horkovzdušné pistole rozpustili a nechali stéct na dno a poté vialku znovu ochladili) a 1,50 mmol maleinanhydridu. Koncem malé kovové kopistky obsah vialky intenzivně promícháváme a pozorujeme ztekucení a následné zatuhnutí reakční směsi. Zhruba po 15 min se utvoří bílý prášek, který je dostatečně čistý k určení fyzikálních konstant (je-li to nezbytné, můžeme prášek promísit se 2–3 kapkami toluenu a vysypat na filtrační papír, kterým toluen odsajeme a krystalky vysušíme). Produkt zvažíme a charakterizujeme.

3.10.16. 1,3-Dipolární cykloadice benzylazidu na akrylofenon



Standardní metodou přípravy substituovaných 1,2,3-triazolů je 1,3-dipolární cykloadice alkyl- nebo arylazidů, popř. azidovodíkové kyseliny na alkyny, kterou nazýváme Huisgenovou cykloadicí. Reakce v následujícím experimentu je modifikovanou Huisgenovou cykloadicí, ve které se jako dipól používá benzylazid a jako dipolarofil elektronově deficitní dvojná vazba akrylofenonu. primárně vzniklý triazolinový meziprodukt pak podléhá v prostředí CuI a molekulárního kyslíku oxidaci (aromatizaci) na triazol.



PRACOVNÍ POSTUP:

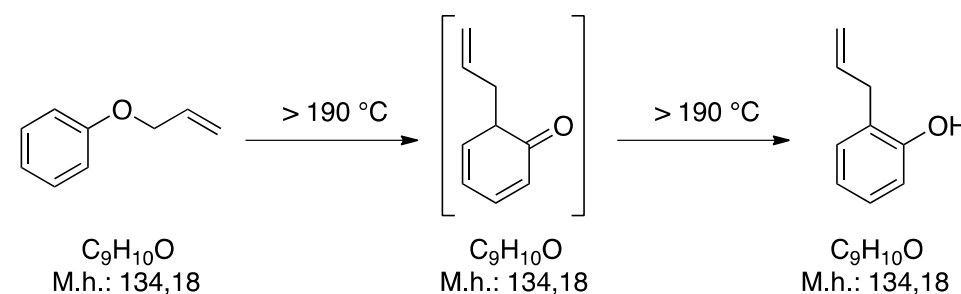
V dokonale vysušené 50ml baňce opatřené magnetickým míchadlem a zpětným chladičem s nástavcem na kyslíkový balónek rozpustíme 5 mmol benzylazidu a 7,5 mmol akrylofenonu ve 25 ml bezvodého 1,4-dioxanu. K roztoku naráz přidáme 1 mmol jodidu měďného a 7,5 mmol Hünigovy báze (DIPEA). Reakční aparaturu důkladně uzavřeme a směs pod kyslíkovou atmosférou

při 80 °C necháme míchat 24 h. Průběh reakce můžeme monitorovat pomocí TLC (SiO₂, eluent EtOAc–PetE). Po úplné konverzi výchozích látek na produkty reakční směs zahustíme na vakuové odparce a následně přečistíme sloupcovou chromatografií (SiO₂, eluent EtOAc–PetE). Vysušený produkt zvážíme a charakterizujeme.



3.10.17. Claisenův přesmyk allyl(fenyl)etheru

Claisenův přesmyk je velmi důležitou reakcí tvorby C–C vazeb. Reakci řadíme mezi [3,3] sigmatropní přesmyky. Přesmyk u allyl(vinyl)etherů poskytuje γ,δ -nenasycené karbonylové sloučeniny, u allyl(aryl)etherů primárně vzniklý dienonový intermediát enolizuje na C-allylfenol, který je konečným produktem reakce.



PRACOVNÍ POSTUP:

Pískovou nebo olejovou lázeň předehejeme na 220 °C. Do zkumavky se vzdušným chladičem zakončeným vysoušecím nástavcem odměříme 20 mmol allyl(fenyl)etheru a vložíme ji do pískové lázně. Pozorujeme postupné roztavení směsi, kterou ponecháme při této teplotě 2 h. Po uplynutí reakční doby směs necháme ochladit na laboratorní teplotu a kvantitativně ji převedeme do kádinky, kam přidáme 15 ml 20% roztoku NaOH, obsah kádinky důkladně promícháme a 5× extrahujeme 10 ml diethyletheru. Vodnou vrstvu, ve které je náš produkt ve formě sodné soli 2-allylfenolátu, přelijeme do baňky a dáme ji na rotační odparku, abychom odpařili poslední zbytku etheru, které by mohly bránit v krystalizaci produktu. Poté vodnou vrstvu ochladíme a opatrně okyselíme koncentrovanou HCl na pH 4. Vypadnuté krystaly produktu vakuově odfiltrujeme. Pokud krystaly nevydají, extrahujeme okyselenou vodnou fázi několikrát etherem, spojené etherické extrakty vysušíme bezvodým MgSO₄, po 5 min sušidlo zfiltrujeme a filtrát odpaříme ve vakuu. Vysušený produkt zvážíme a charakterizujeme.

Schéma 11

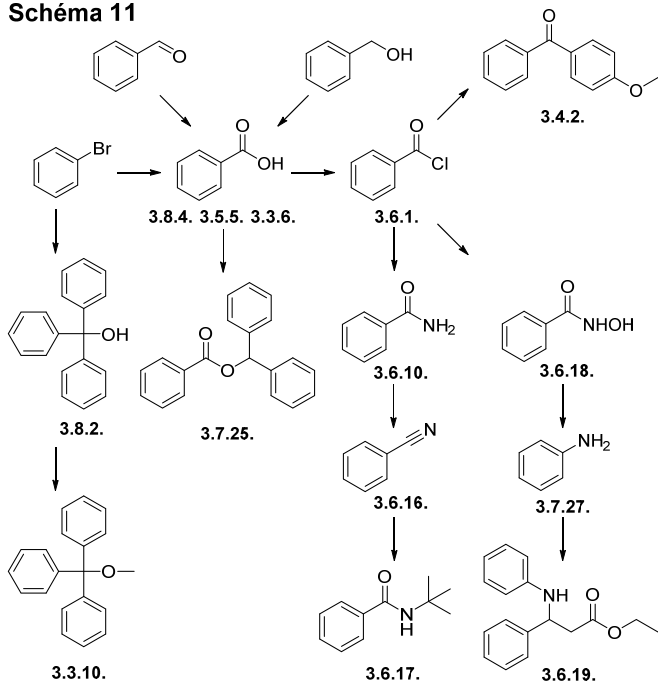


Schéma 12

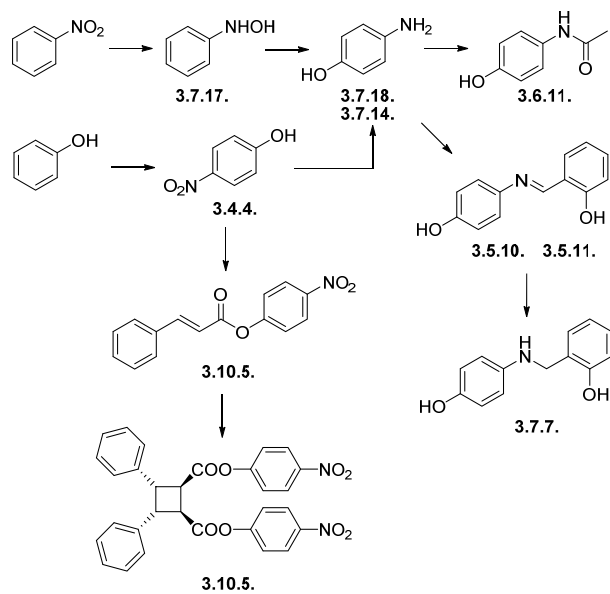


Schéma 13

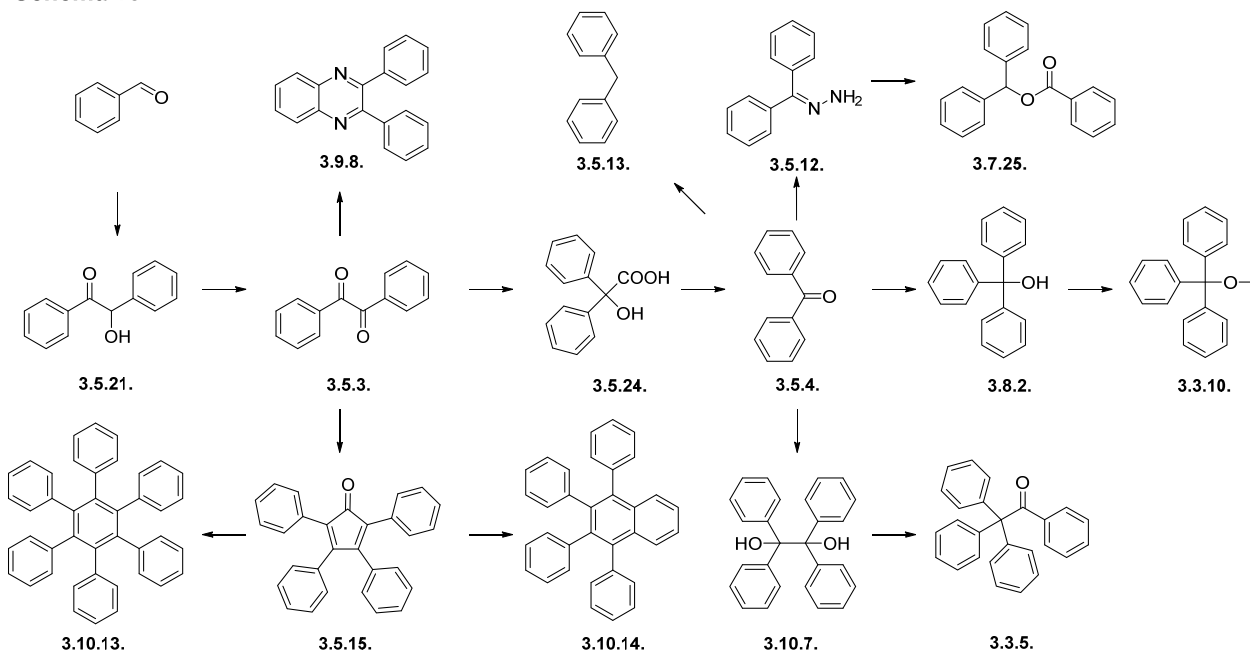


Schéma 14

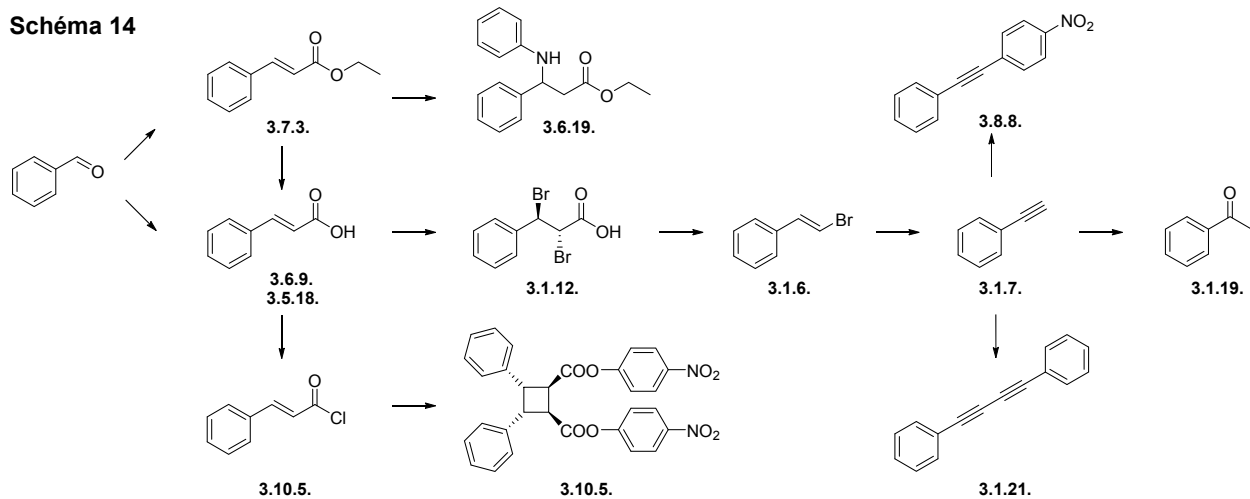


Schéma 15

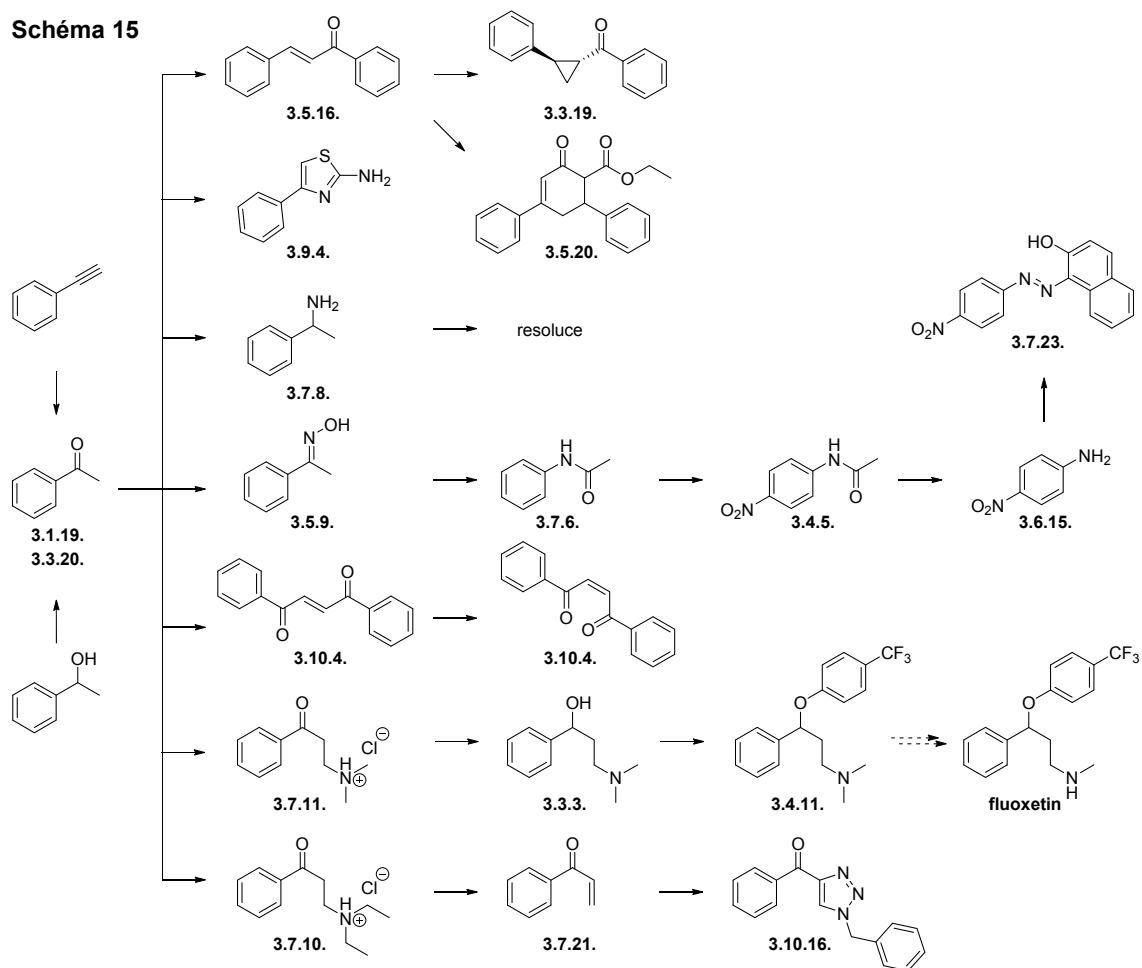
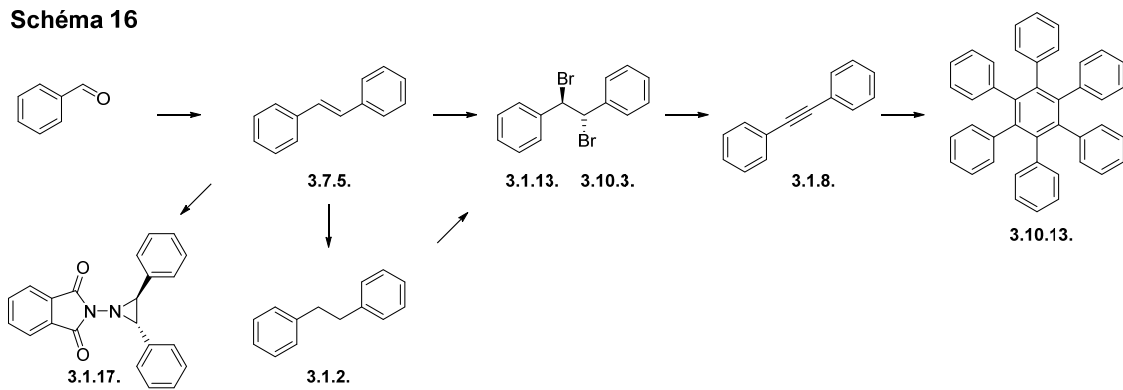
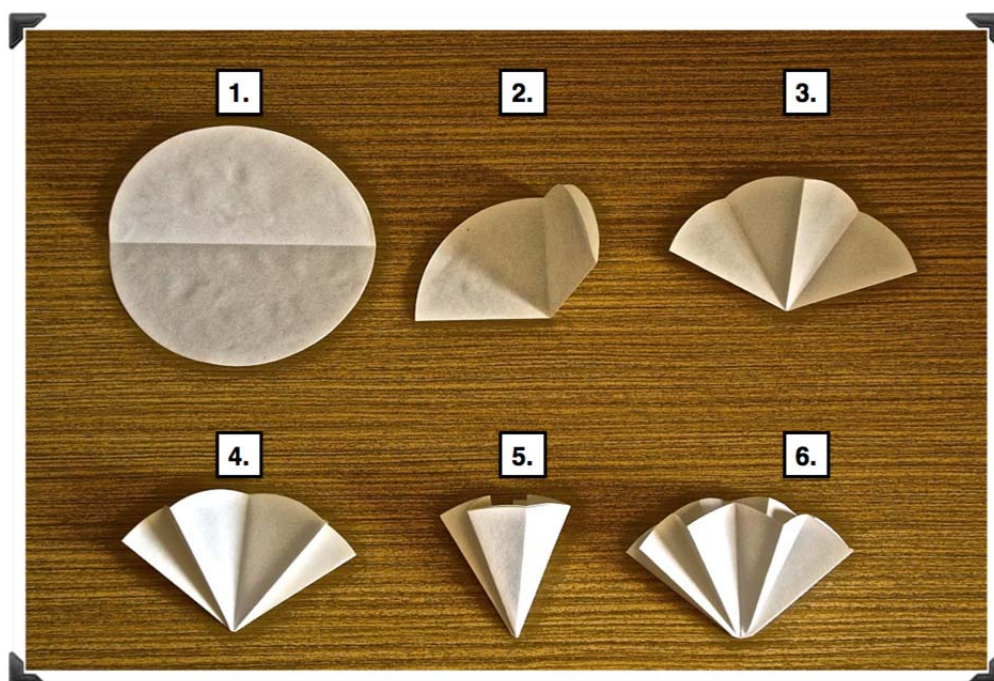


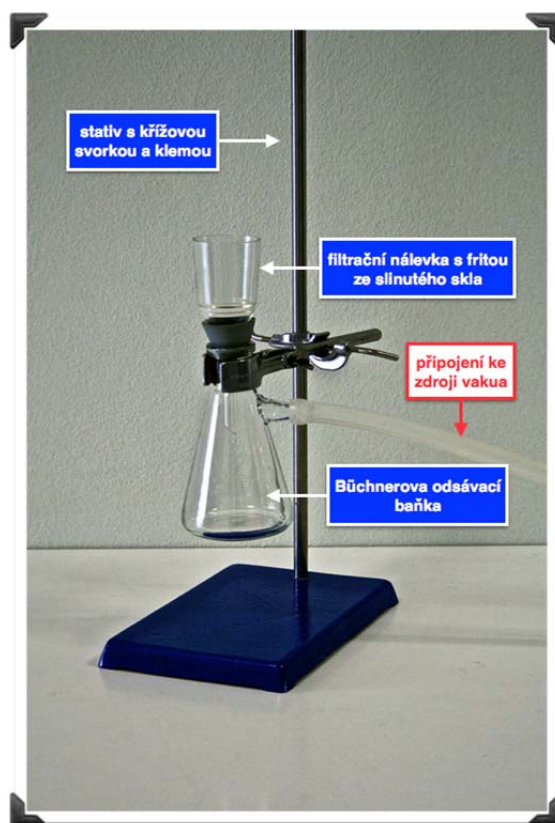
Schéma 16



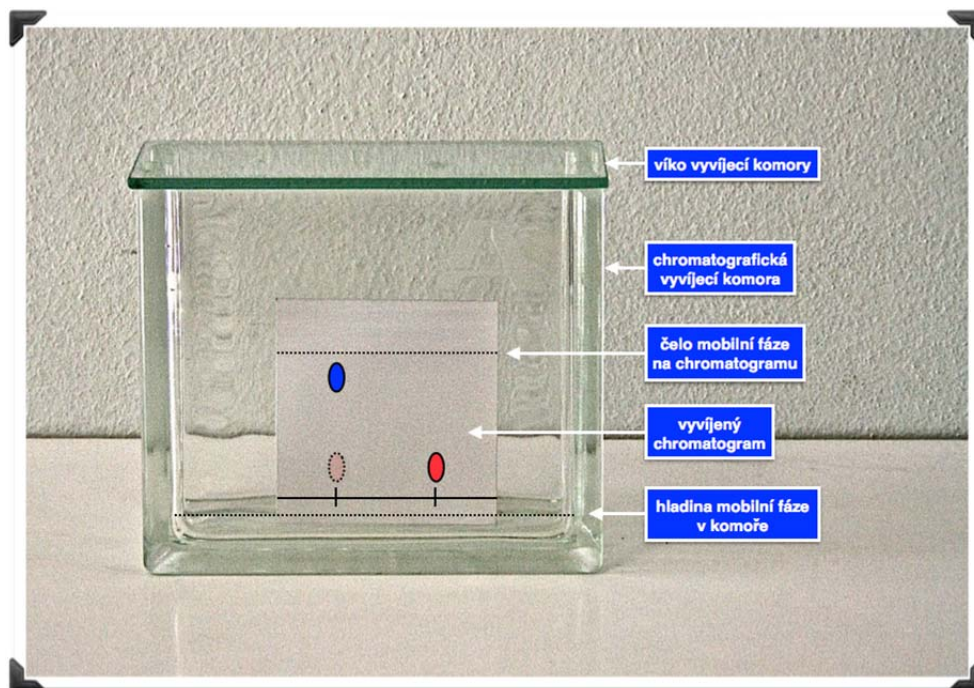
5. Fotografická příloha



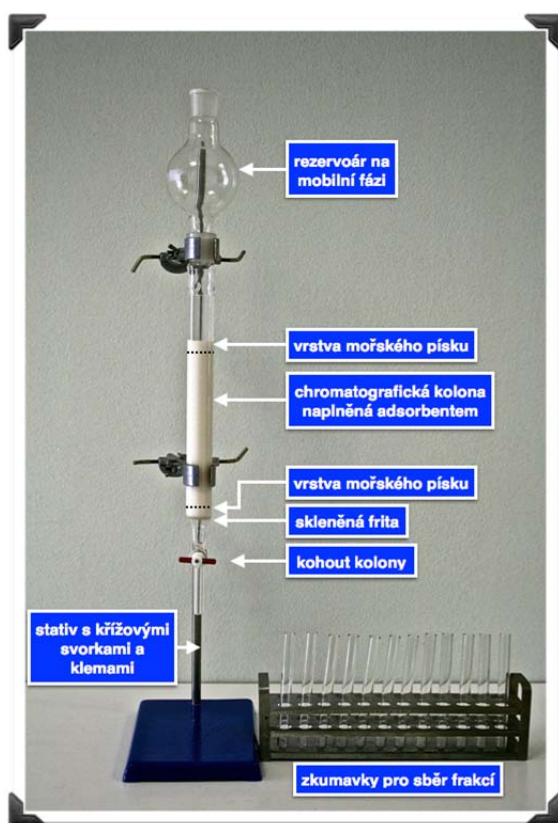
Obr. 30. Fáze přípravy skládaného (francouzského) filtru.



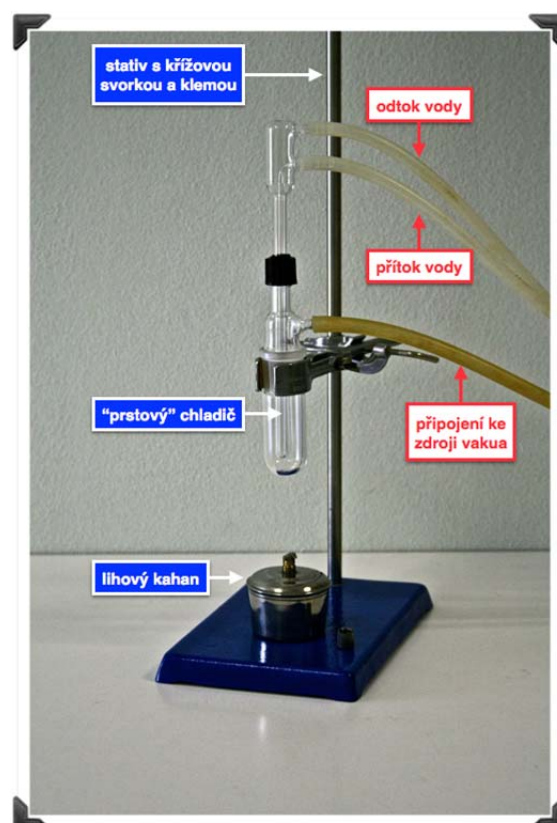
Obr. 31. Aparatura pro filtraci za sníženého tlaku.



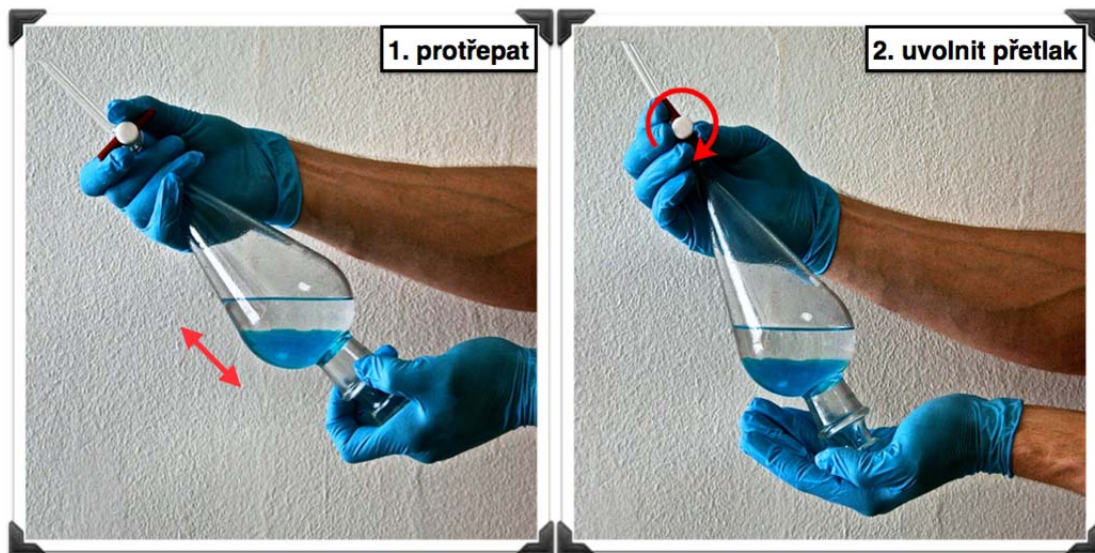
Obr. 32. Vyvíjecí chromatografická komora na TLC s chromatogramem.



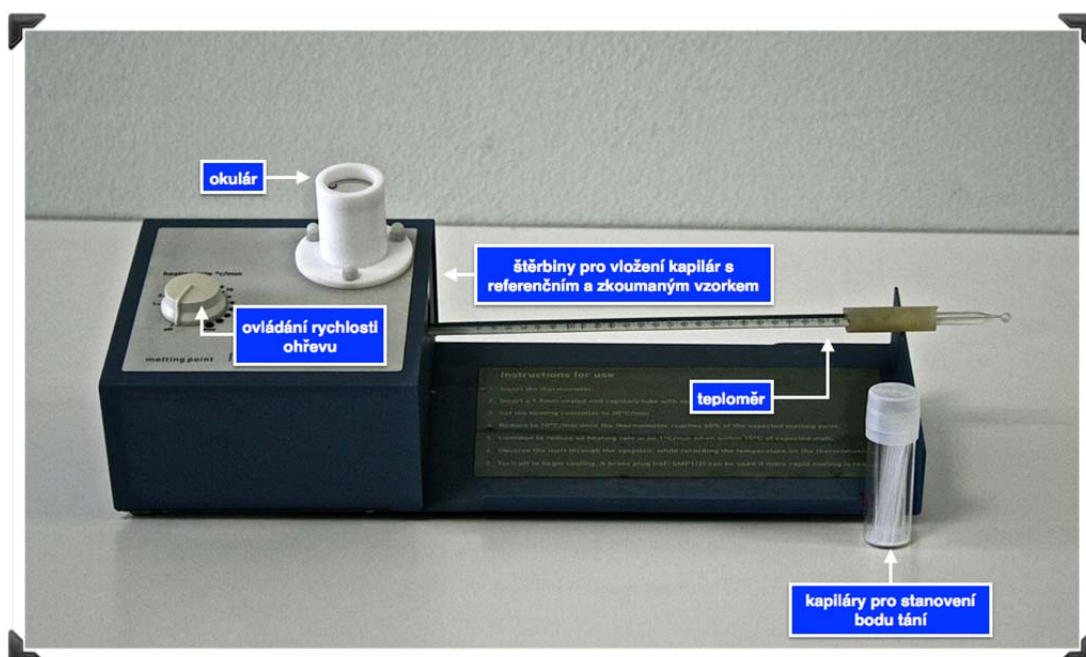
Obr. 33. Uspořádání při sloupcové chromatografii.



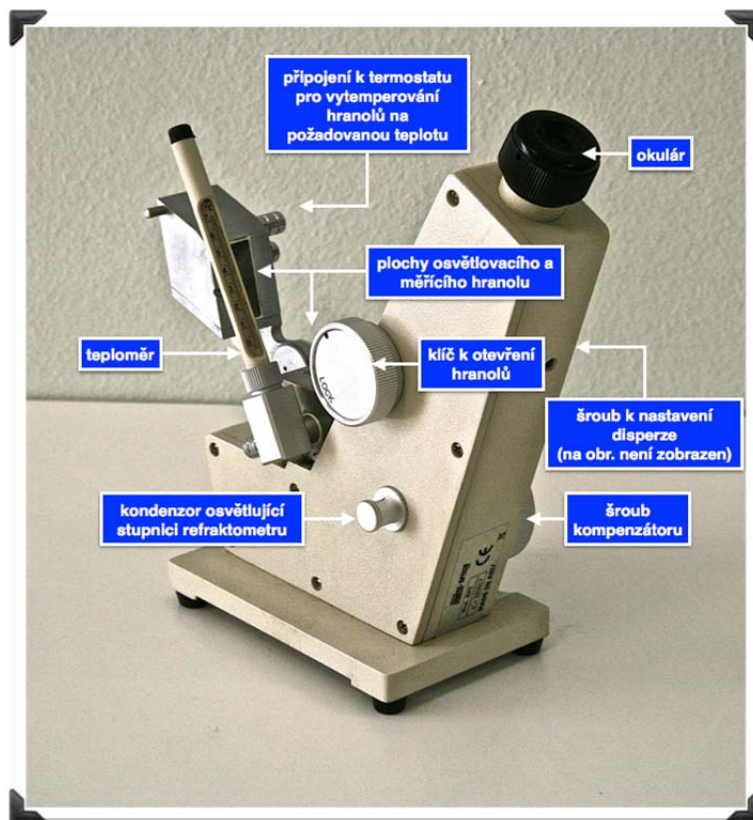
Obr. 34. Aparatura pro vakuovou sublimaci.



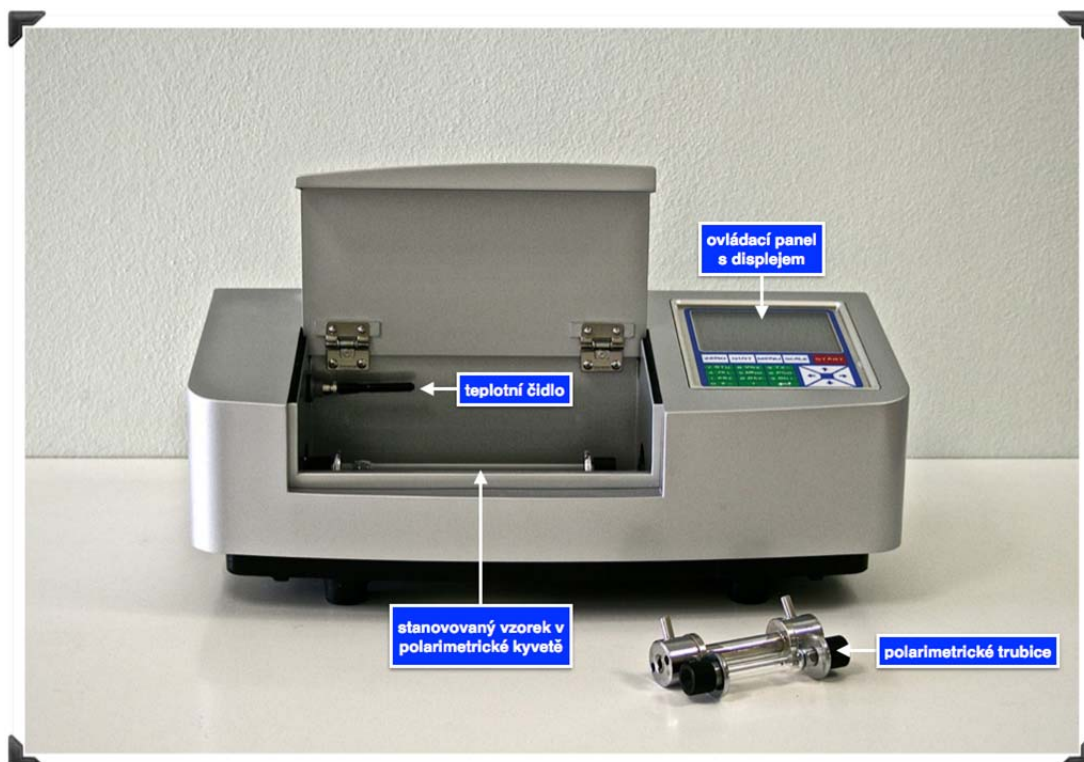
Obr. 35. Správná práce s dělicí nálevkou (třepačkou) při vytřepávání.



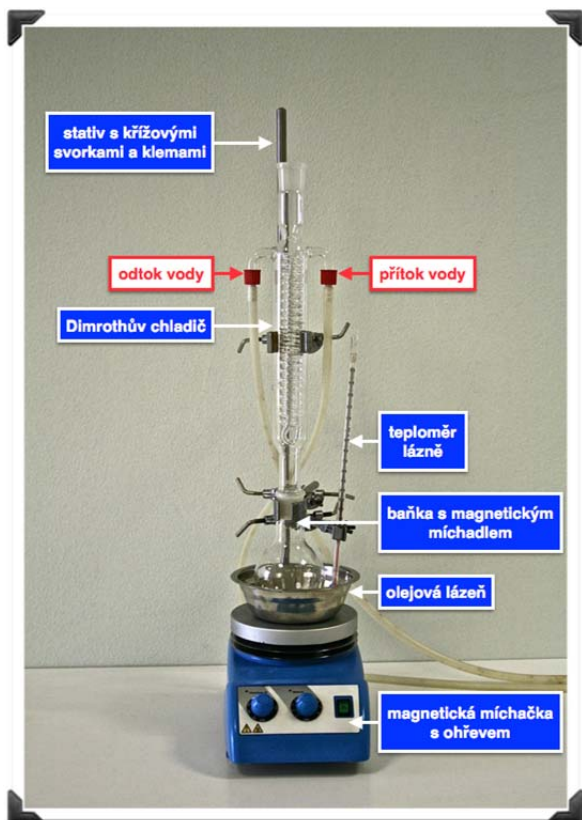
Obr. 36. Přístroj na stanovení bodu tání (bodotávek).



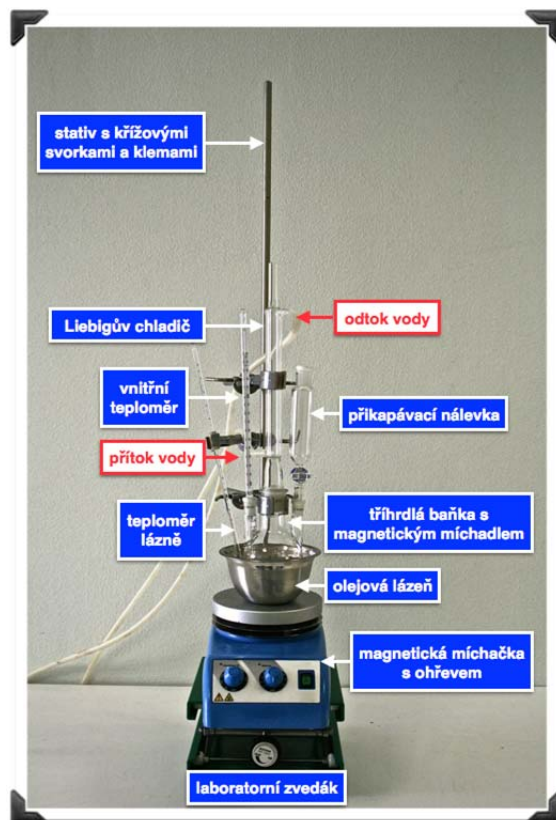
Obr. 37. Přístroj na stanovení refrakčního indexu (refraktometr Abbého typu).



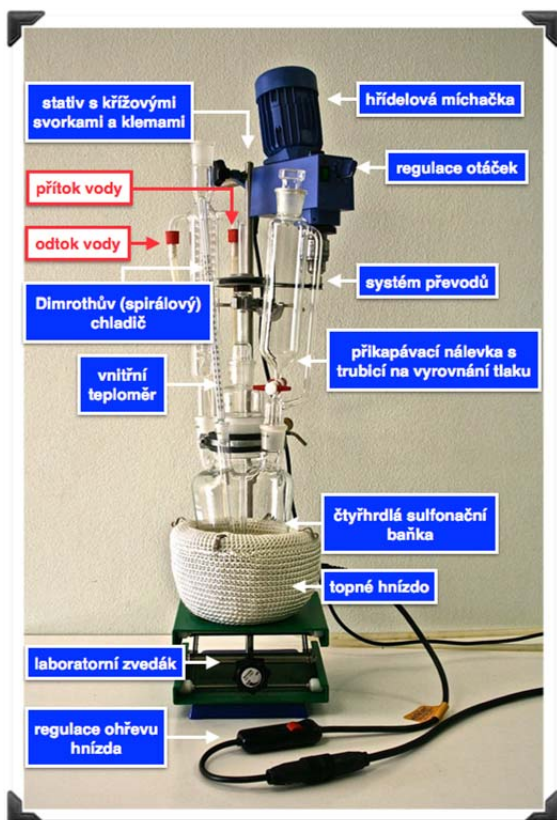
Obr. 38. Přístroj na stanovení optické otáčivosti (automatický polarimetr).



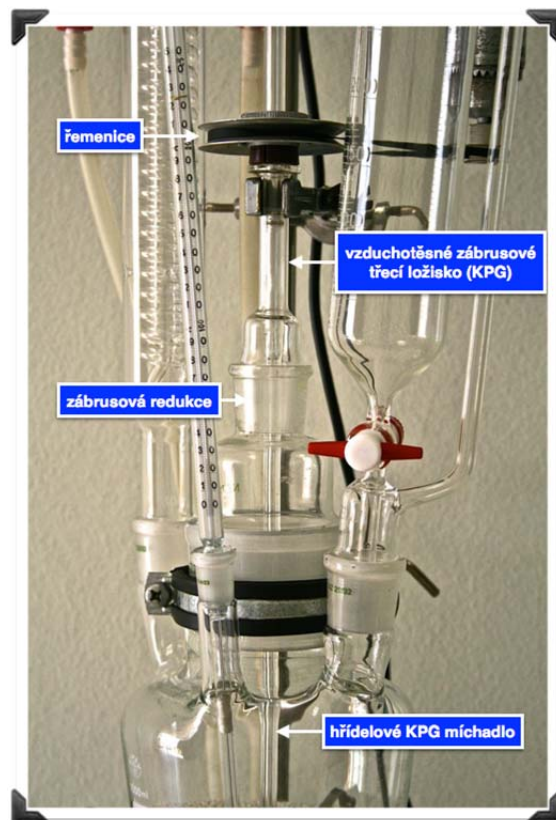
Obr. 39. Aparatura pro reflux s magnetickým mícháním.



Obr. 40. Aparatura pro reflux s magnetickým mícháním a přikapáváním.



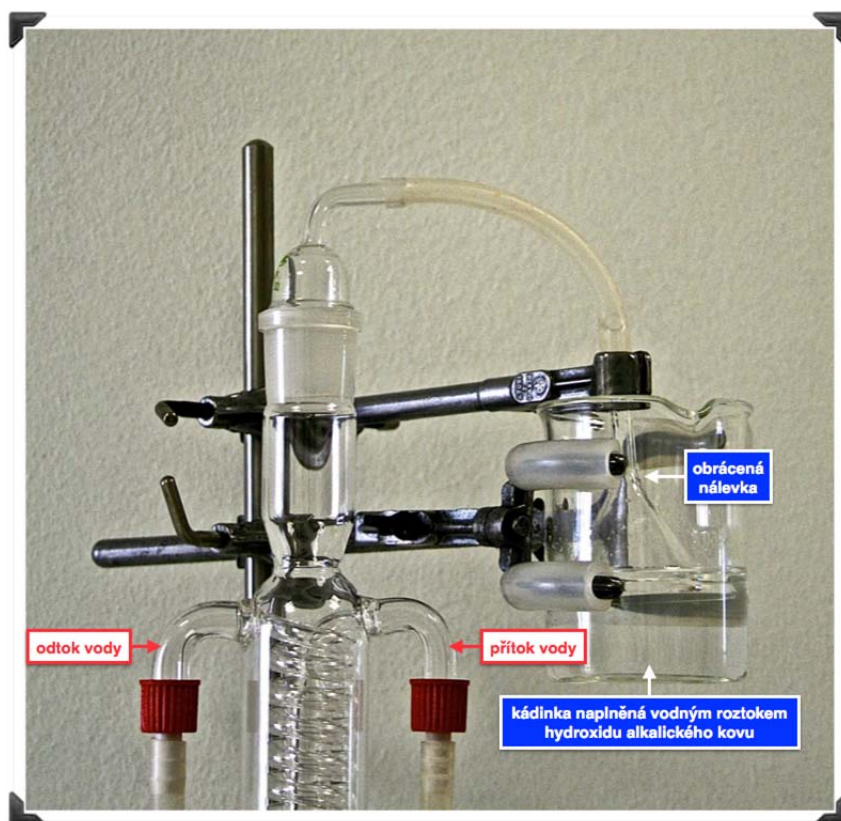
Obr. 41a. Aparatura pro reflux s mechanickým mícháním a přikapáváním.



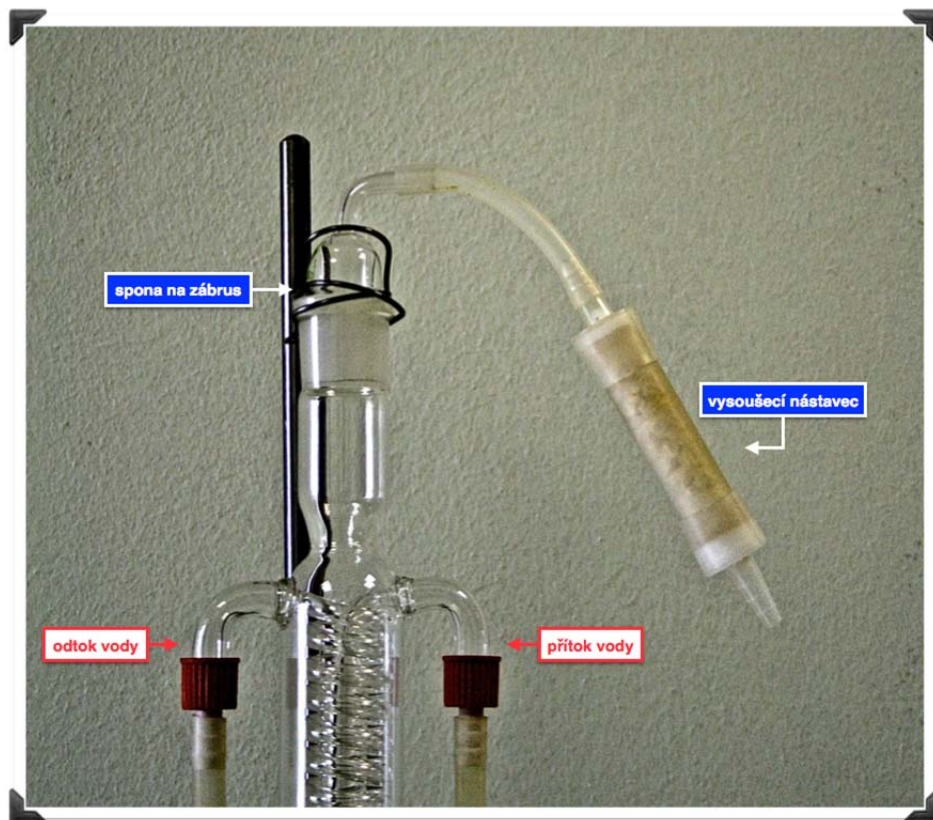
Obr. 41b. Detail aparatury 41a.



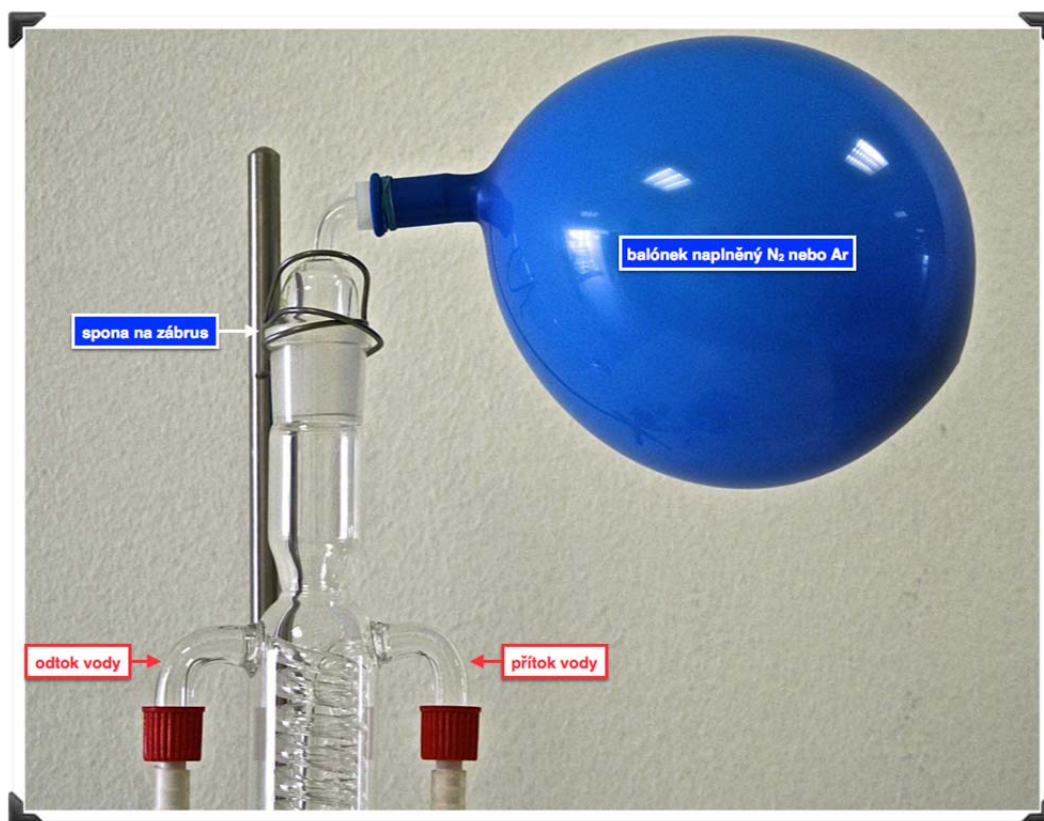
Obr. 42a. Uspořádání chladiče u reakce otevřené do vnější atmosféry.



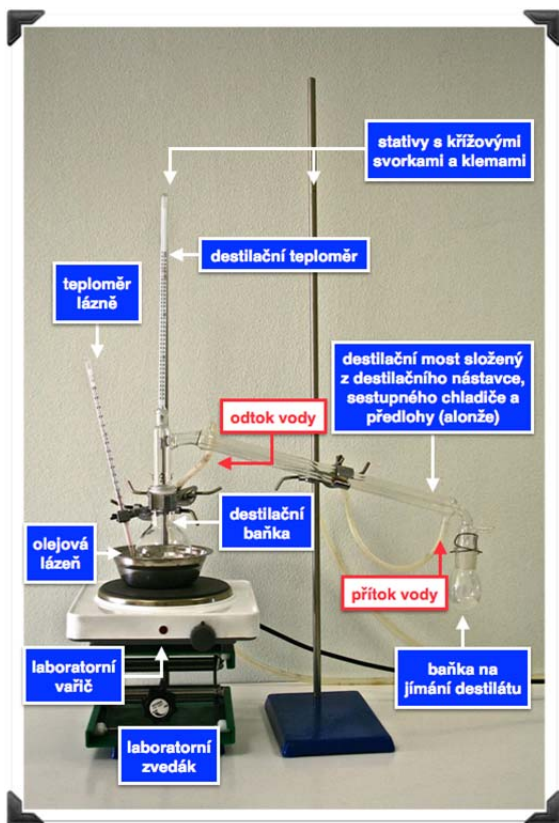
Obr. 42b. Uspořádání chladiče u reakce se záchytem kyselých plynů.



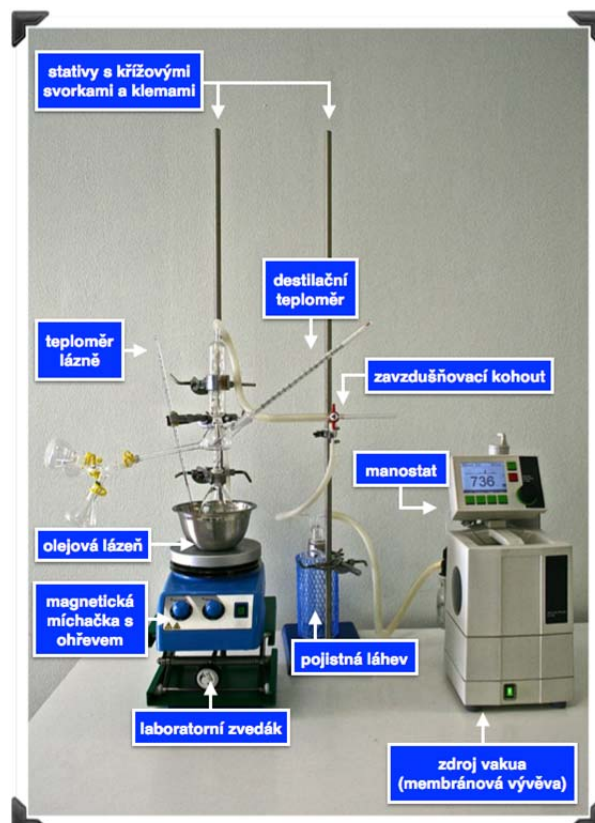
Obr. 42c. Uspořádání chladiče u reakce prováděné v atmosféře chráněné před vzdušnou vlhkostí.



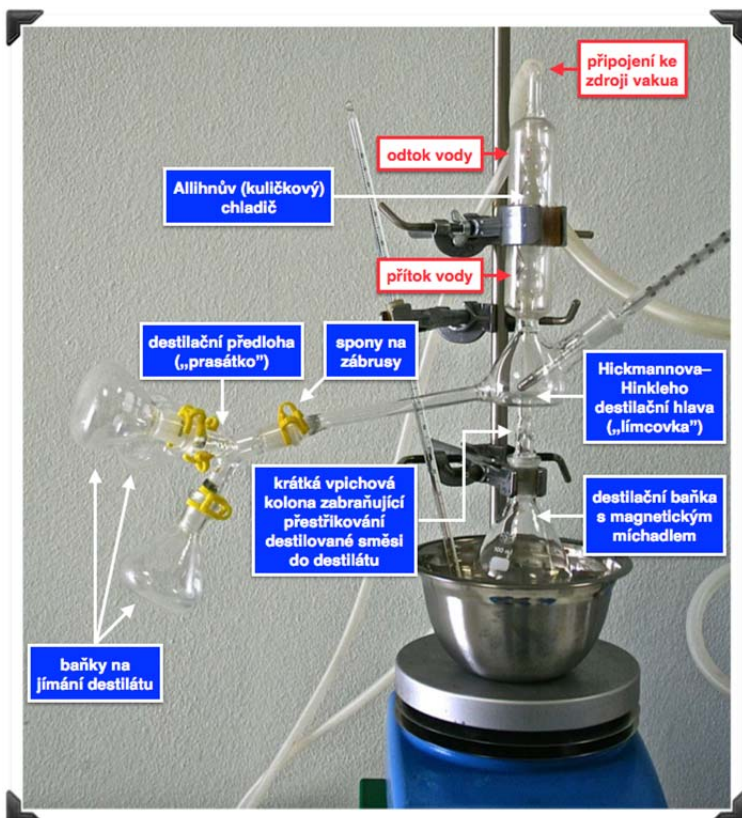
Obr. 42d. Uspořádání chladiče u reakce prováděné pod atmosférou inertního plynu.



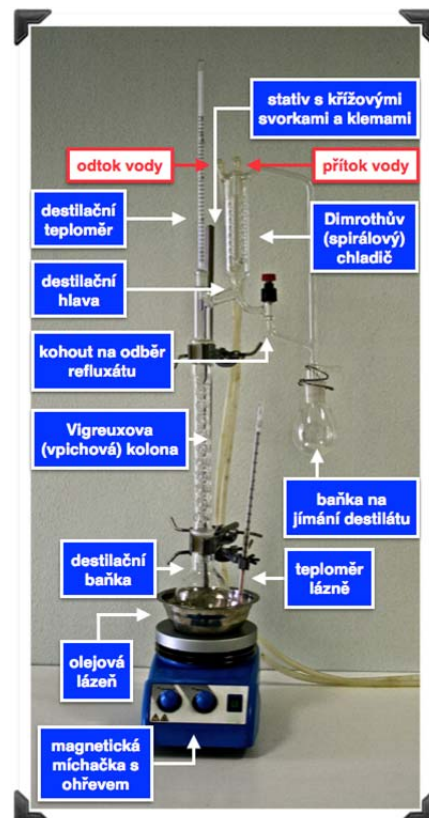
Obr. 43. Aparatura pro destilaci za atmosférického tlaku.



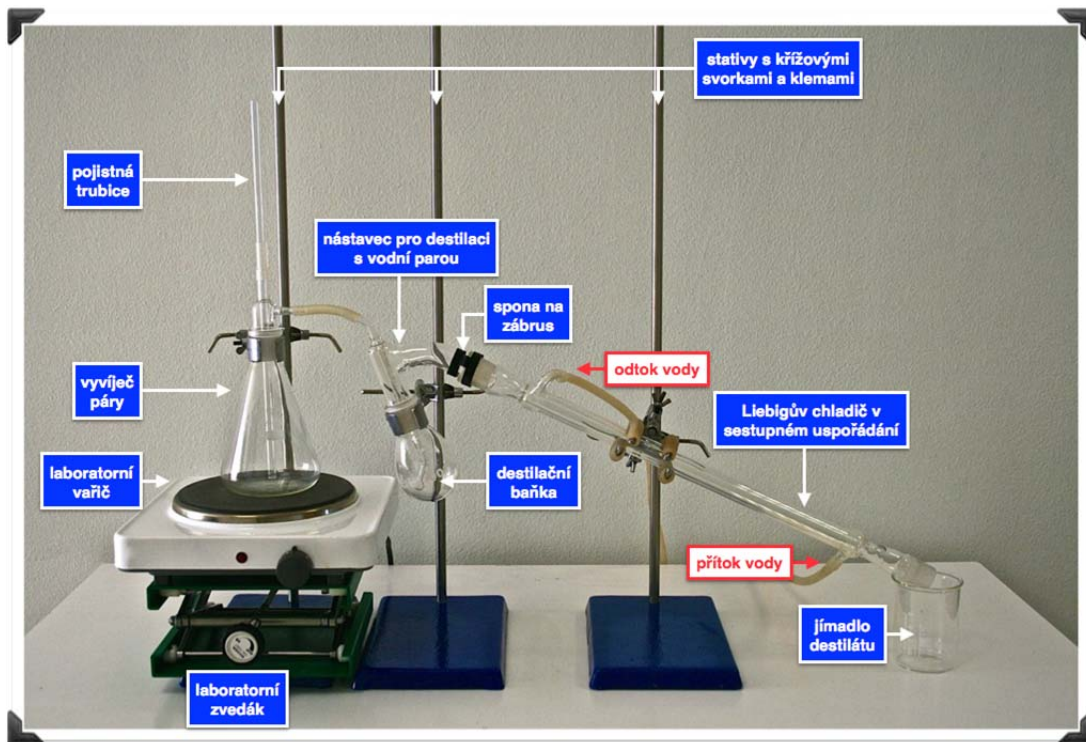
Obr. 44a. Aparatura pro destilaci za sníženého tlaku.



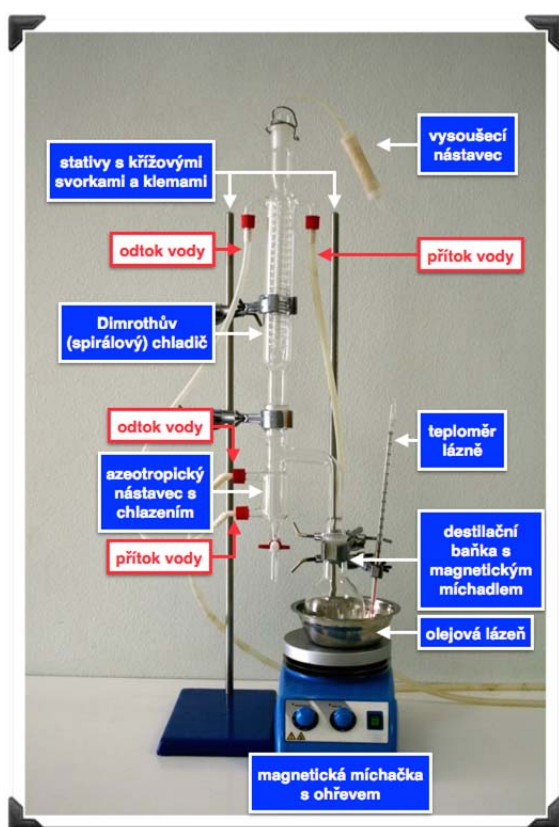
Obr. 44b. Detail aparatury 44a.



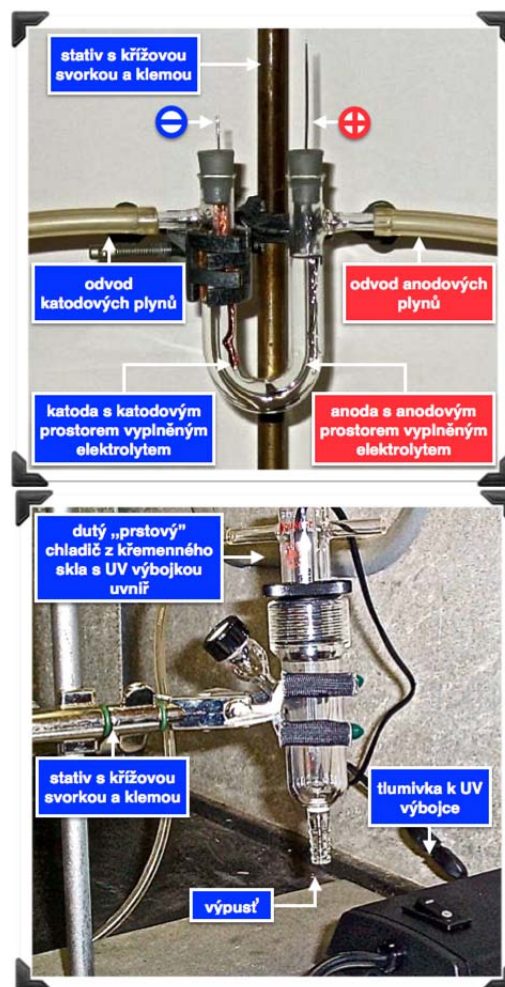
Obr. 45. Aparatura pro rektifikaci.



Obr. 46. Aparatura pro destilaci s vodní párou.



Obr. 47. Aparatura pro azeotropní destilaci.



Obr. 48. Aparatura pro Kolbeho elektrochemickou syntézu a fotochemický mikroreaktor s vnitřním ozařováním.

6. Použitá a doporučená literatura

Je jasné, že naprostá většina laboratorních návodu pro základní kurz organické chemie není a ani nemůže být původní. Citování všech internetových a primárních literárních zdrojů by však vzhledem k jejich množství neúměrně navýšilo plánovaný rozsah skript. Veškerou použitou literaturu lze získat na vyžádání u autorů. Z použité a doporučené literatury uvádíme alespoň tato vybraná díla:

Jurášek, Adolf a kol. *Základy organické syntézy*. Bratislava: Alfa, 1978. ISBN 6355175.

Večeřa, Miroslav a Josef Panchartek. *Laboratorní příručka organické chemie*. Praha: SNTL, 1987. ISBN 0461587.

Pánek, Petr a Rudolf Peter. *Laboratorní cvičení z organické chemie: Určeno stud. denního studia, studia při zaměstnání a postgrad. studia*. Ostrava: Pedagogická fakulta, 1990. ISBN 8070420286.

Macháček, Vladimír a kol. *Návody pro laboratorní cvičení z organické chemie*. Pardubice: Univerzita Pardubice, 2004. ISBN 807194646X.

Furniss, Brian, Stanley et al. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. New York: John Willey & Sons, Inc., 1989. ISBN 0582462363.

DePuy, Charles H. & Orville L. Chapman. *Molekulové reakce a fotochemie (český překlad)*. Praha: SNTL, 1978. ISBN 0460478.

Kubal, Josef. *Základy fotochemie*. Praha: Academia, 1969. ISBN 51021862.

Lapčík, Lubomír a kol.. *Fotochemické procesy*. Bratislava: Alfa, 1989. ISBN 8005000499.

Kopecký, Jan a Jiří Pancíř. *Organická fotochemie v obrazech, schématech a tabulkách*. Praha: Academia, 1987. ISBN 2109386.

Vavřík, Antonín. *Bezpečnost práce v laboratořích a čtvrtprovozech chemických škol*. Praha: SPN, 1961. ISBN 1425970.

Pošta, Antonín a kol.. *Laboratorní technika a bezpečnost práce pro 1. až 4. ročník SPŠCH a škol s chemickým zaměřením*. Praha: SNTL, 1981. ISBN 0462081.

Protiva, Miroslav a Jiří Jílek. *Základy pracovní techniky v organicko-chemické laboratoři*. Praha: SNTL, 1953. ISBN 30105113.

Felber, Wolfram. *Laboratorní technika pro provozní chemiky a laboranty (český překlad)*. Praha: SNTL, 1971. ISBN 0462071.

Berlin, A. J.. *Technika laboratorních prací v organické chemii (český překlad)*. Praha: SNTL, 1955. DT 542 : 547.

Černý, Jiří V. a kol. *Organická synthesa. Organikum (český překlad)*. Praha: Academia, 1971. ISBN 10421825.

Dean, John A. *Chemické dělicí metody (český překlad)*. Praha: SNTL, 1974. ISBN 0462074.

Tietze, Lutz Friedjan & Theophil Eicher. *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*. New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1991. ISBN 3136123026.

Ahluwalia, V. K. *Laboratory Techniques in Organic Chemistry*. New Delhi: I.K. International Pvt. Ltd., 2005. ISBN 8188237329.

Sethi, Arun. *Systematic Lab Experiments in Organic Chemistry*. New Delhi: New Age International Ltd., 2010. ISBN 8188237329.

Kejl, Bořivoj a kol. *Laboratorní technika organické chemie*. Praha: NČSAV, 1963. ISBN 2102963.

Williamson, Kenneth L. & Katherine M. Masters. *Macroscale and Microscale Organic Experiments*. Belmont: Brooks/Cole, Cengage Learning, 2011. ISBN 0538733330.

Mayo, Dana W. et al. *Microscale Organic Laboratory with Multistep and Multiscale Syntheses*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. ISBN 9780471215028.

Fessenden, Ralph J.; Joan S. Fessenden & Patty Feist. *Organic Laboratory Techniques*, California: Brooks/Cole, 2000. ISBN 0534379818.

Čtrnáctová, H. a kol. *Chemické pokusy pro školu a zájmovou činnost*. Praha: Prospektrum, 2000. ISBN 8071750719

Monograph on Green Chemistry Laboratory Experiments, Green Chemistry Task Force Committee, DST, 1-79. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW:

<<http://www.dst.gov.in/green-chem.pdf>>

Tokumar, K. & J.D. Doyle. A Collection of Experiments for Teaching Photochemistry. *Pure Appl. Chem.* 1992, 64, 1343.

Joiner, S. & R. Keil. Lab Manual for Organic Chemistry 7A and 7B V. 4.1. Organic Education Resources. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW:

<http://organicers.org/sites/ccwcs6/files/7A_B_Lab_Manual_moorpark.pdf>

Petrie, Chris. CHML 2211 Organic Chemistry II: Laboratory Manual. Eastern Florida State College, Cocoa, Florida. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW:

<<http://www.petriec.com/Chemistry/CHM2211/CHML2211LabManualSpring 2014.pdf>>

Fawl, Steven. Laboratory Manual Organic Chemistry 241. Mathematics and Science Division, Napa Valley College, Napa, California. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW: <http://www.napavalley.edu/people/sfawl/Documents/Chem_241/Chem_241_Lab_Manual_and_Problem_Set_-_2012.pdf>

Berger, Daniel. Organic Chemistry Laboratory Manual CEM 221/222. Science Department, Bluffton University, Bluffton, Ohio. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW: <<http://www.bluffton.edu/~bergerd/classes/cem221/handouts/labmanual.pdf>>

Tantayanon, Supawan. Small Scale Laboratory: Organic Chemistry at University Level. Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok. [online pdf dokument, cit. 2014-08-20]. Dostupné z WWW: <http://www.unesco.org/science/doc/Organi_chem_220709_FINAL.pdf>

Autoři:	Ing. Pavel Bobál, CSc., PharmDr. Jan Otevřel
Název:	Návody k laboratorním cvičením z organické chemie
Ústav:	Ústav chemických léčiv
Počet stran:	223
Vydání:	první
Vydavatel:	Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

ISBN 978-80-7305-747-3