



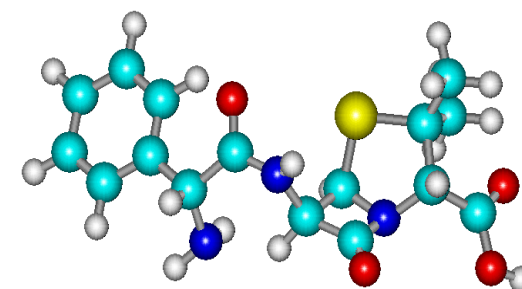
Financováno
Evropskou unií
NextGenerationEU



Národní
plán
obnovy

MŠMT
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Chemie organických látek



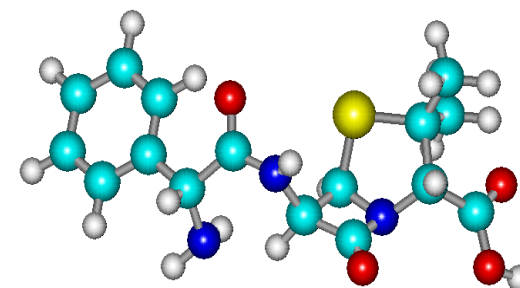
doc. Ing. Pavel Bobál', CSc.

MUNI
PHARM

Ústav
chemických
léčiv

Chemie organických látek

5. Chemie Halogenalkanů



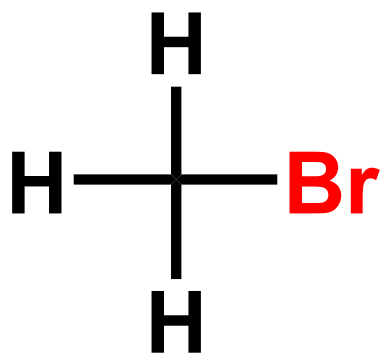
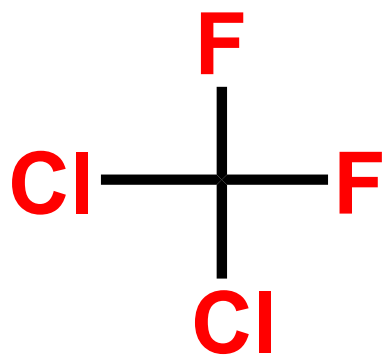
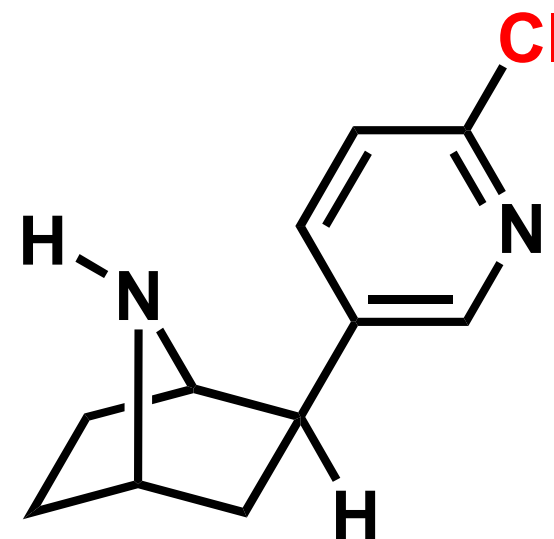
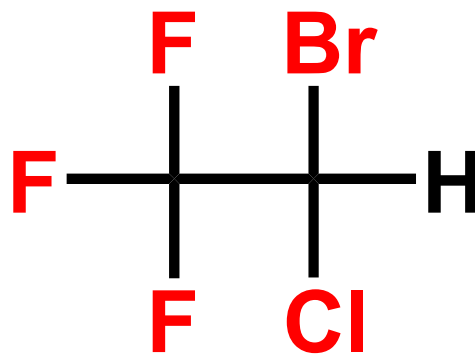
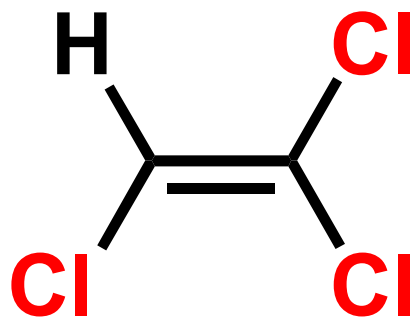
doc. Ing. Pavel Bobál', CSc.

**MUNI
PHARM**

Ústav
chemických
léčiv

Halogenalkany - úvod

halogenalkany = alkyhalogenidy

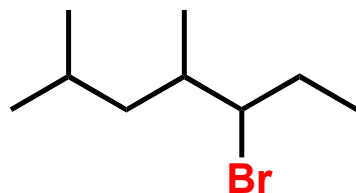


Epipedobates tricolor

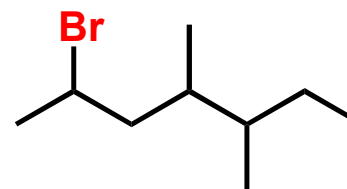


Názvosloví halogenalkanů

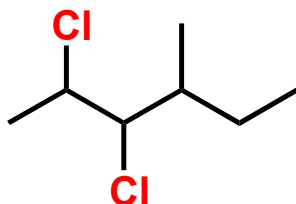
1. vyhledáme nejdelší uhlíkatý řetězec, který vytvoří kmen názvu,
 - jsou-li přítomny dvojná a trojná vazba, musí v něm být zahrnuty,
2. číslování uhlíkatého řetězce začneme od koncového uhlíku, který je nejbližší substituentu, nehledě na to, je-li substituentem alkyl nebo halogen,
 - více halogenů stejného druhu, očíslováme každý z nich a použijeme násobících prefixů di-, tri-, tetra-, atd.,
 - halogeny různého druhu, očíslováme každý podle jeho polohy na uhlíkatém řetězci - při psaní názvu seřadíme všechny substituenty v abecedním pořadí



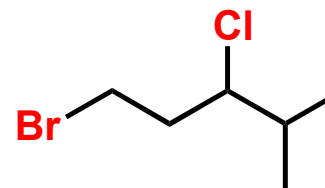
5-brom-2,4-dimethylheptan



2-brom-4,5-dimethylheptan



2,3-dichlor-4-methylhexan

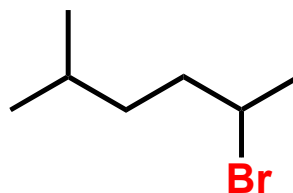


1-brom-3-chlor-4-methylpentan



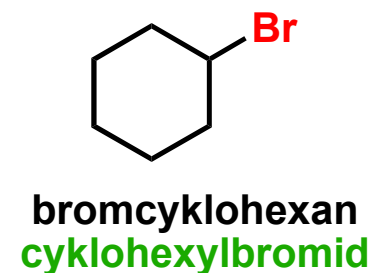
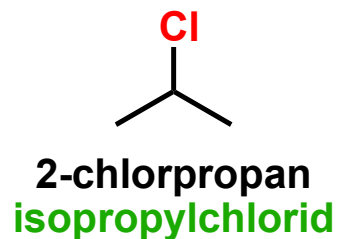
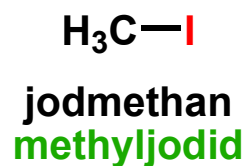
Názvosloví halogenalkanů

3. pokud je možné očíslovat správně uhlíkatý řetězec tvořící kmen názvu z obou konců - začínáme číslovat na uhlíku toho konce, který je nejbližší substituentu podle abecedy



2-brom-5-methylhexan

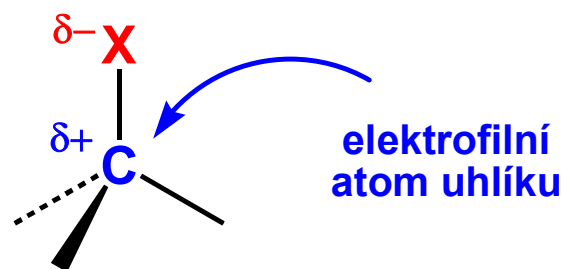
Triviální názvy



Struktura halogenalkanů

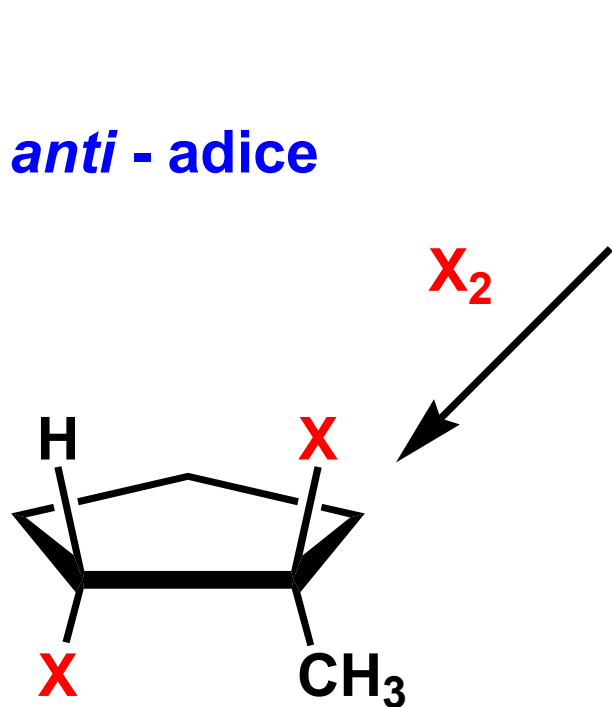
- vazba uhlík-halogen v halogenalkanech se tvoří přerývem sp^3 -hybridního orbitalu uhlíku s orbitalem halogenu,
- uhlíkový atom má přibližně tetrahedrání geometrii s valenčním úhlem H-C-X, který je blízký 109° ,
- s rostoucím atomovým číslem zvětšují halogeny svůj objem - změna v délce i v energii vazeb uhlík-halogen,
- s rostoucí délkou vazeb C-X se snižuje pevnost vazeb

Halogenmethan	Délka vazby (pm)	Energie vazby (kJ.mol ⁻¹)	Dipólový moment (D)
CH ₃ F	139	452	1,85
CH ₃ Cl	178	351	1,87
CH ₃ Br	193	293	1,81
CH ₃ I	214	234	1,62

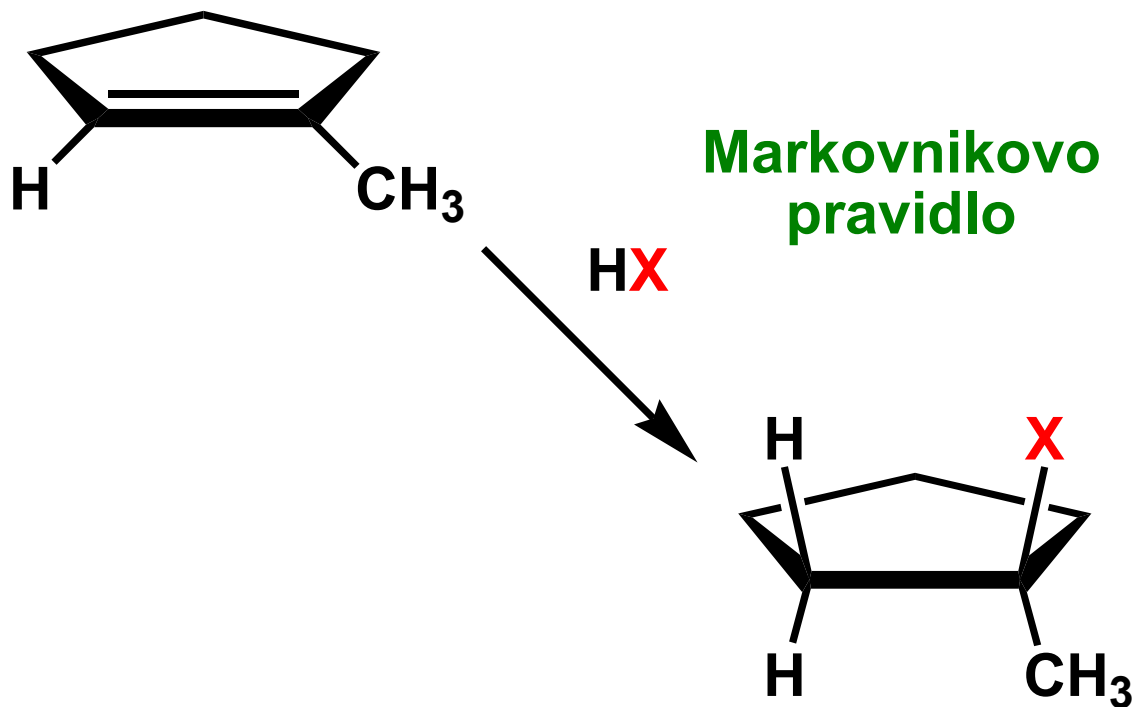


Příprava halogenalkanů

anti - adice

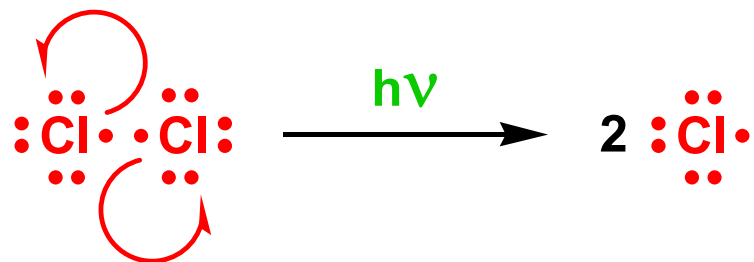


Markovnikovo
pravidlo

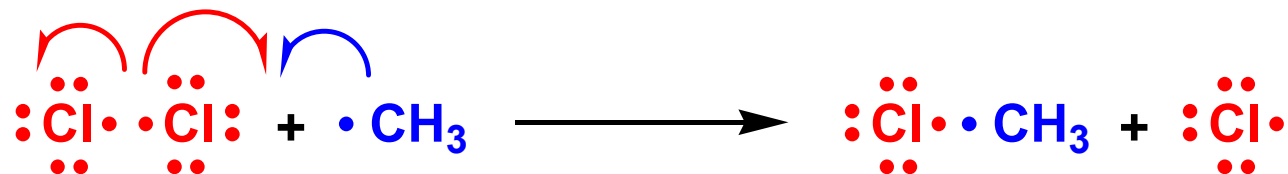
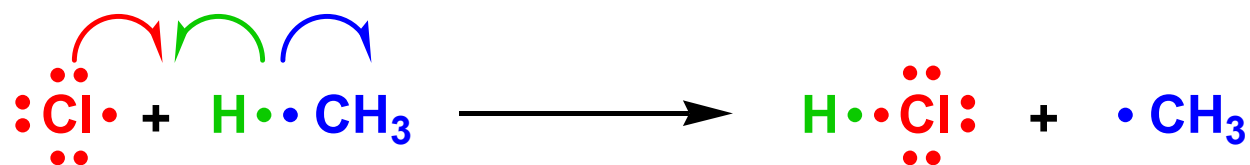


Radikálová halogenace alkanů

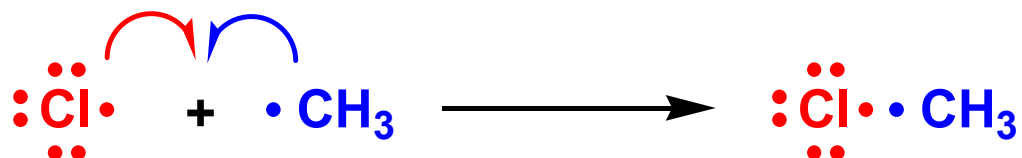
Iniciace



Propagace

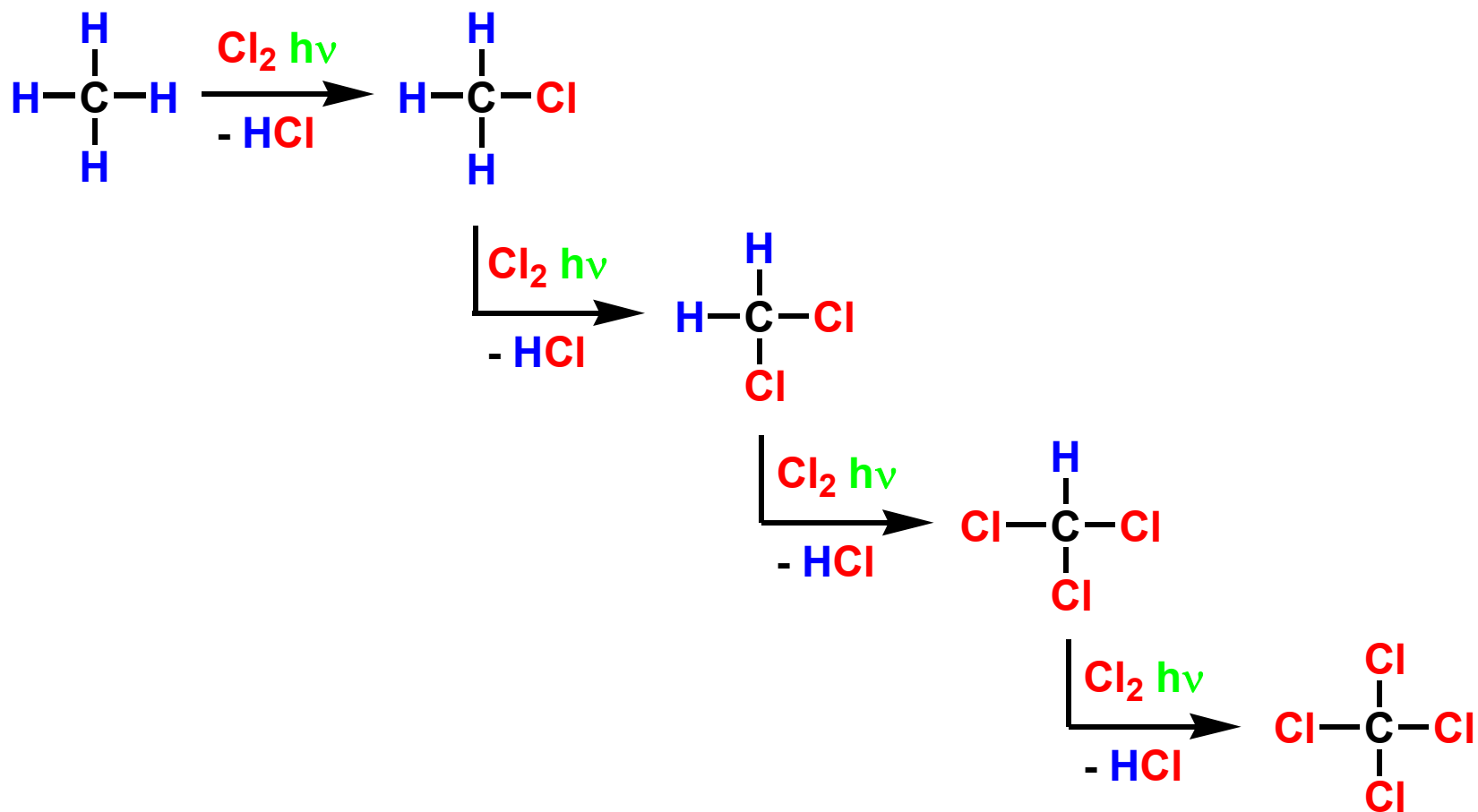


Terminace



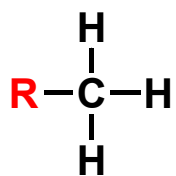
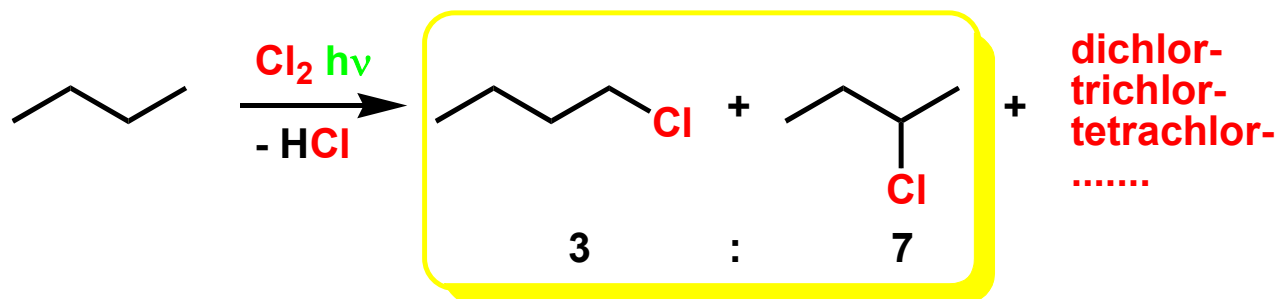
Radikálová halogenace alkanů

Chlorace methanu

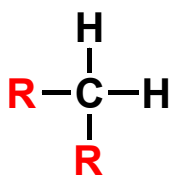


Radikálová halogenace alkanů

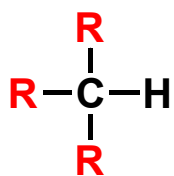
Chlorace vyšších alkanů



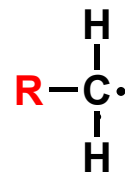
primární
1,0



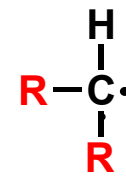
sekundární
3,5



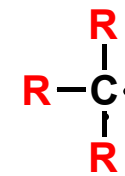
terciární
5,0



primární
420 kJ.mol⁻¹



sekundární
401 kJ.mol⁻¹



terciární
390 kJ.mol⁻¹

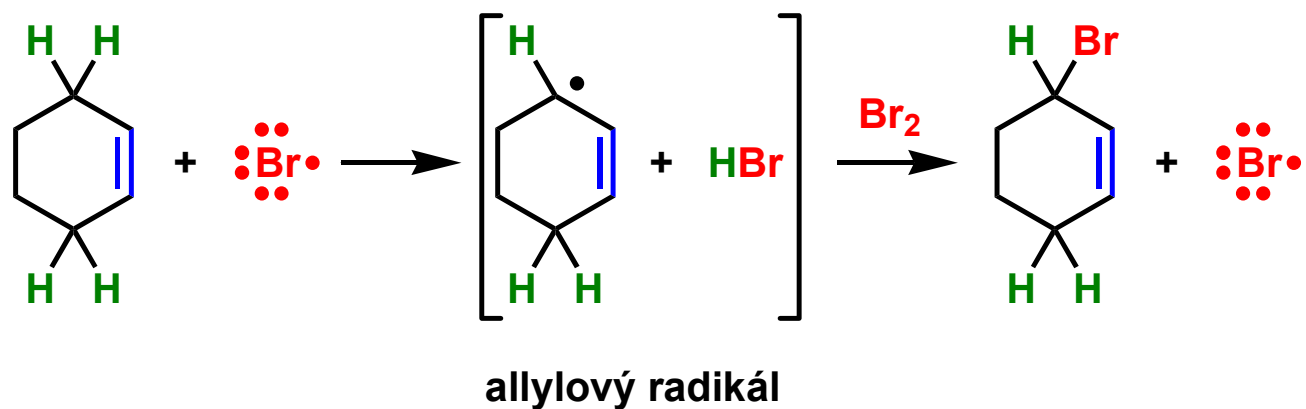
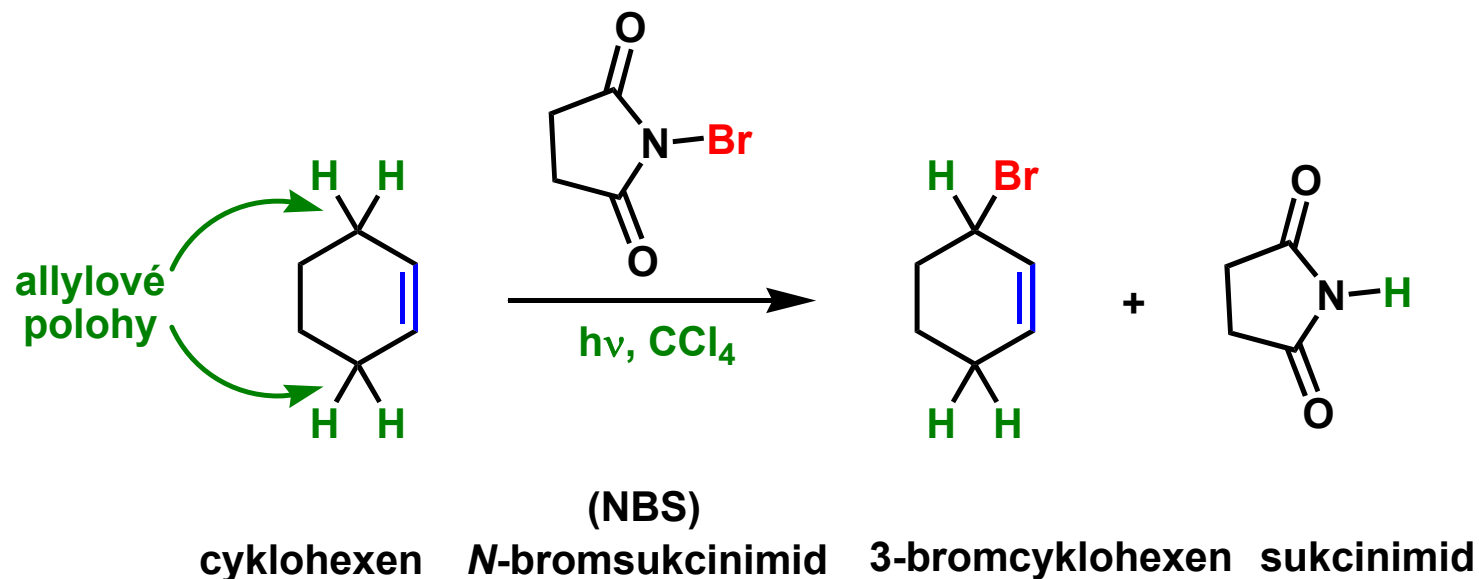
reaktivita

stabilita



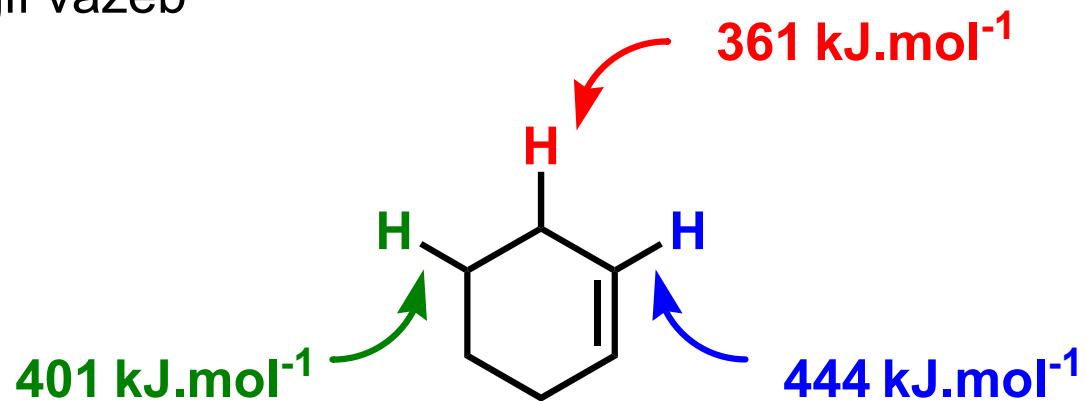
Bromace alkenů v allylové poloze

Allylová poloha – na uhlíku vedle dvojné vazby



Bromace alkenů v allylové poloze

Hodnoty energií vazeb



vinylový < methylový < primární < sekundární < terciární < allylový

méně stabilní

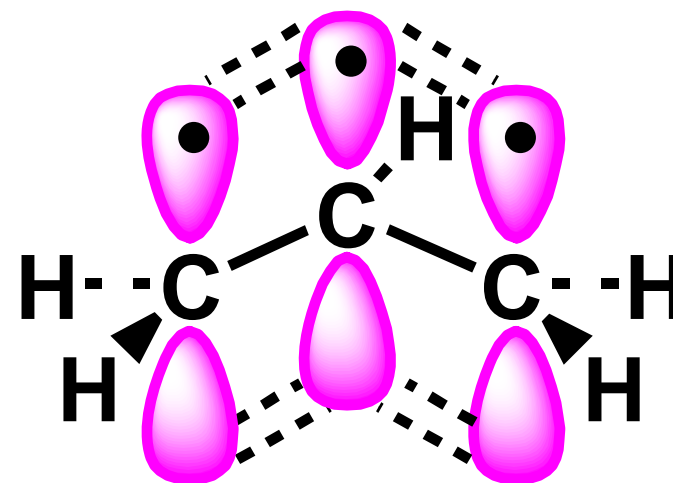
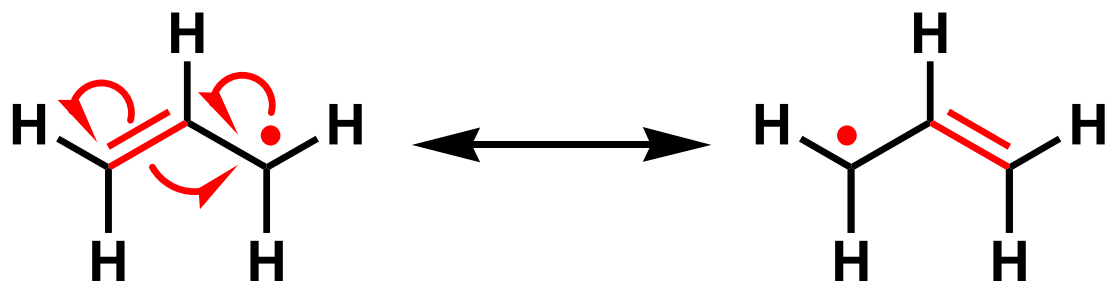
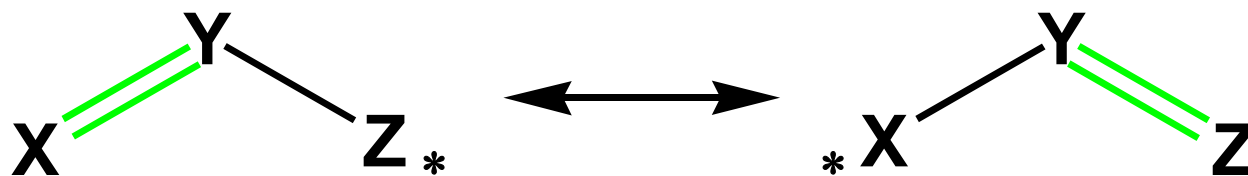
stabilita

stabilnější

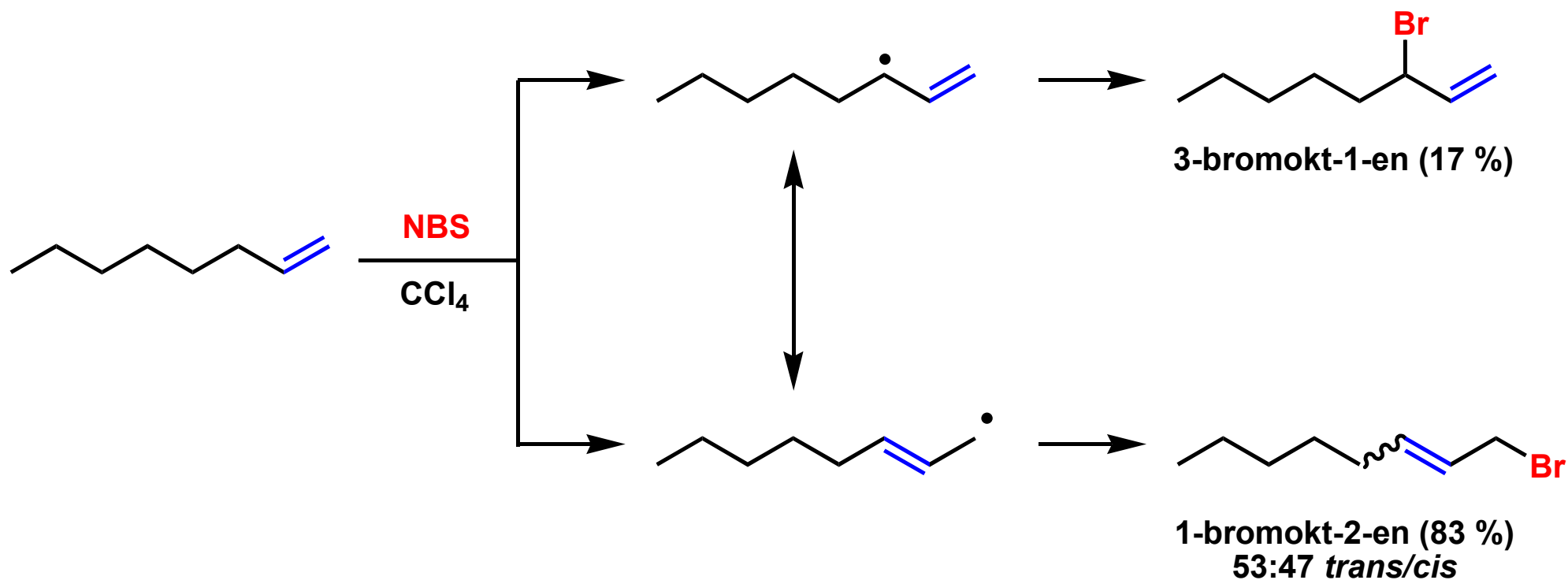


Stabilita allylového radikálu: opět rezonance

- tříatomové seskupení s násobnou vazbou má dvě rezonanční struktury,
- (*) – p-orbital obsahuje 0, 1 nebo 2 elektrony

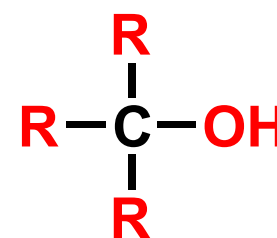
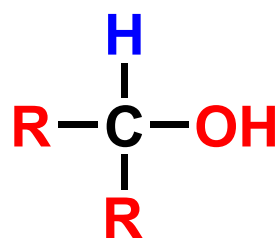
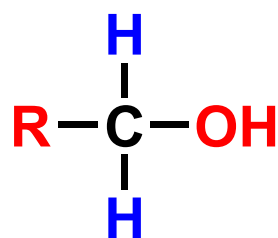
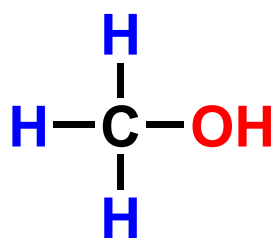


Stabilita allylového radikálu: opět rezonance



Příprava halogenalkanů z alkoholů

Základní a obecná metoda

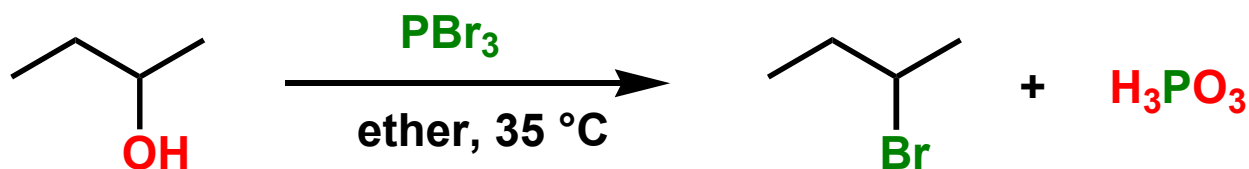
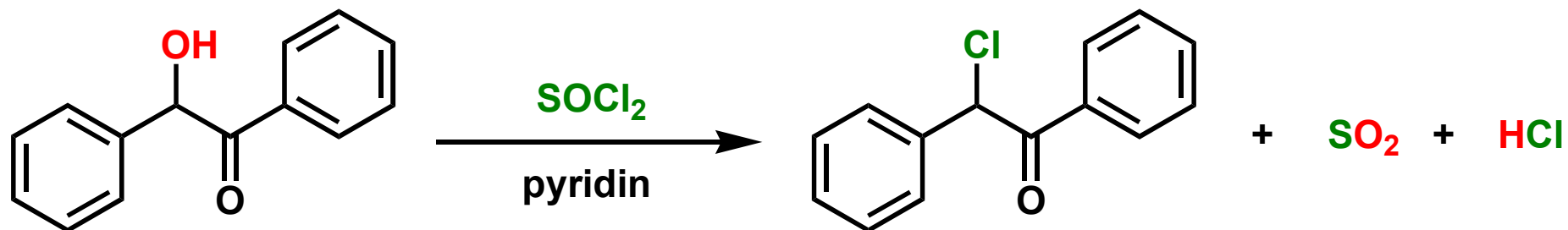
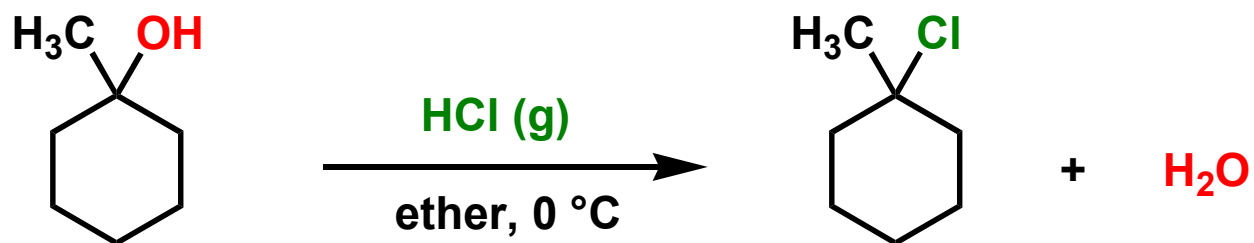


methyl < primární < sekundární < terciární

reaktivita



Příprava halogenalkanů z alkoholů



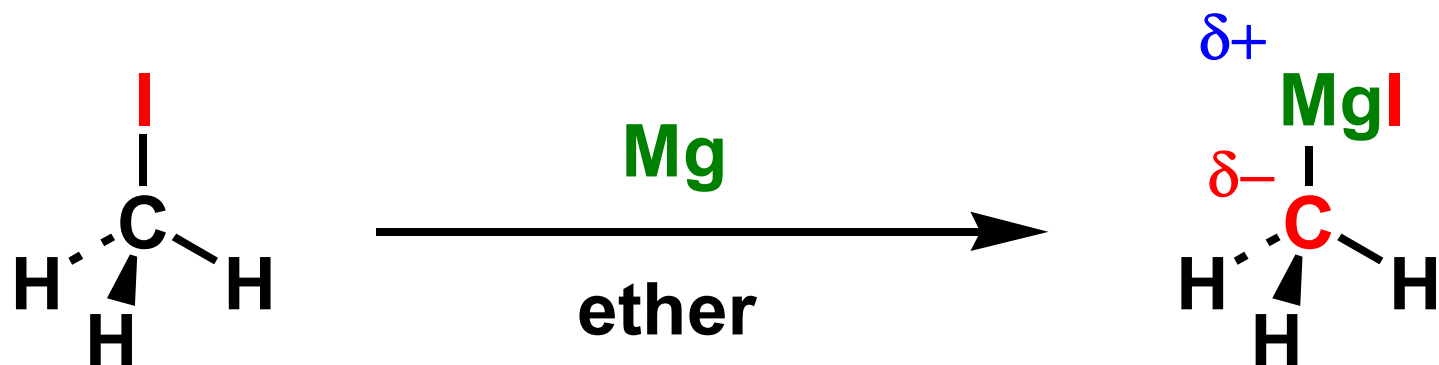
Reakce halogenalkanů: Grignardova činidla

Organovovové sloučeniny – Grignardova činidla



$\text{X} = \text{Cl, Br, I}$ $\text{R} =$ alkyl primární, sekundární, terciární
alkenyl
aryl

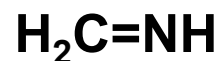
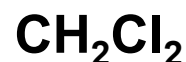
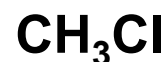
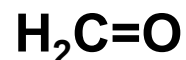
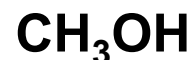
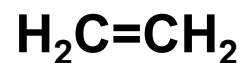
- atom uhlíka – nukleofilní a bazický charakter



Oxidace a redukce v organické chemii

Oxidace – v organické chemii – dochází k **poklesu elektronové hustoty** na atomu uhlíku – tvorba vazeb s elektronegativnějším atomem (O, N, Cl, ...) – zánik vazeb s elektropozitivnějším atomem (H),

Redukce – v organické chemii – dochází k **nárůstu elektronové hustoty** na atomu uhlíku – zánik vazeb s elektronegativnějším atomem (O, N, Cl, ...) – tvorba vazeb s elektropozitivnějším atomem (H)



nízký oxidační
stupeň



vysoký oxidační
stupeň

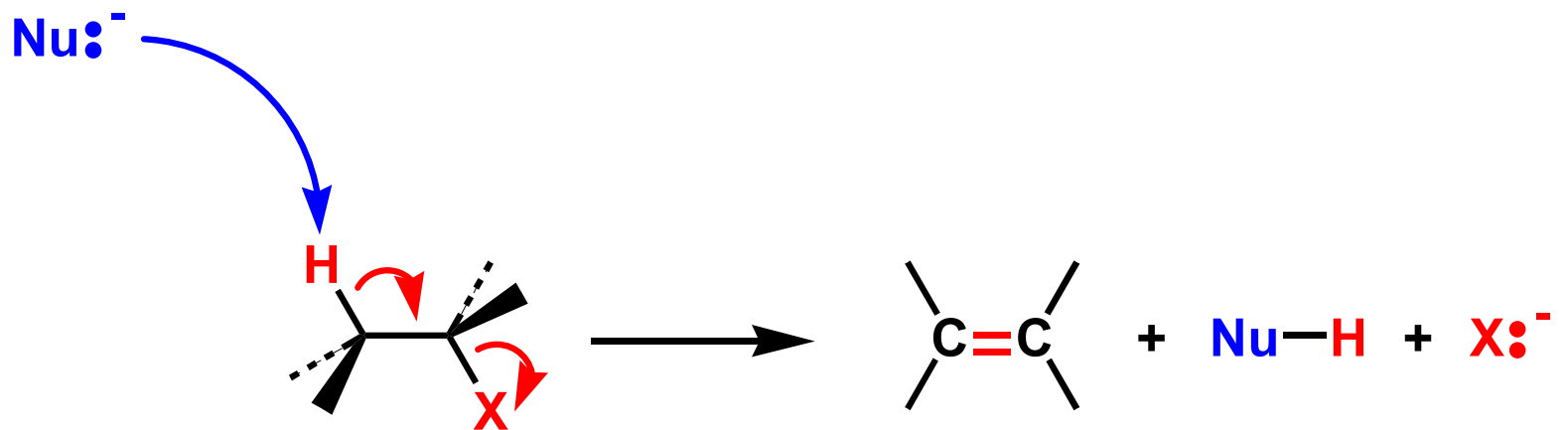


Nukleofilní substituce – sterický průběh

Substituce

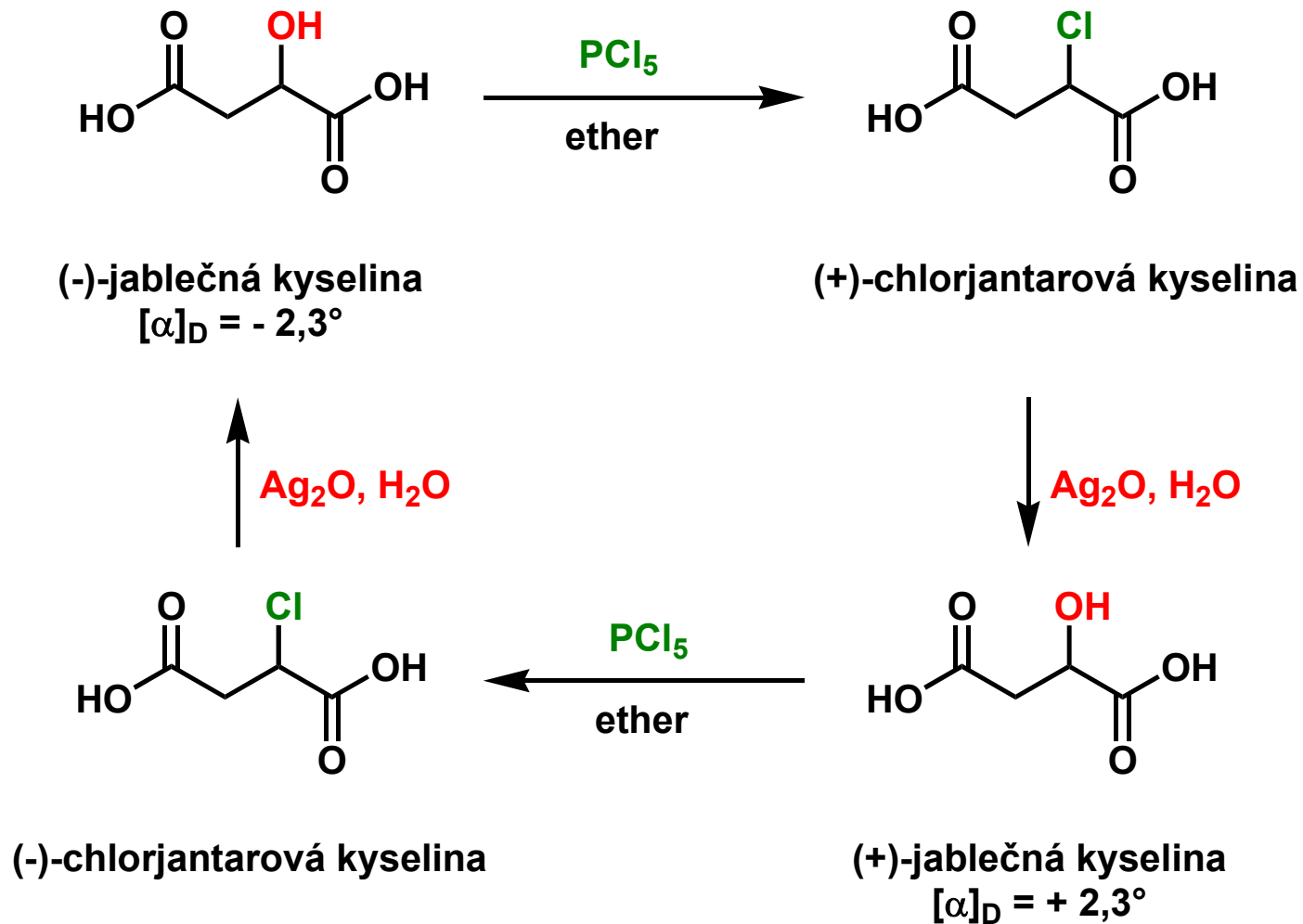


Eliminace

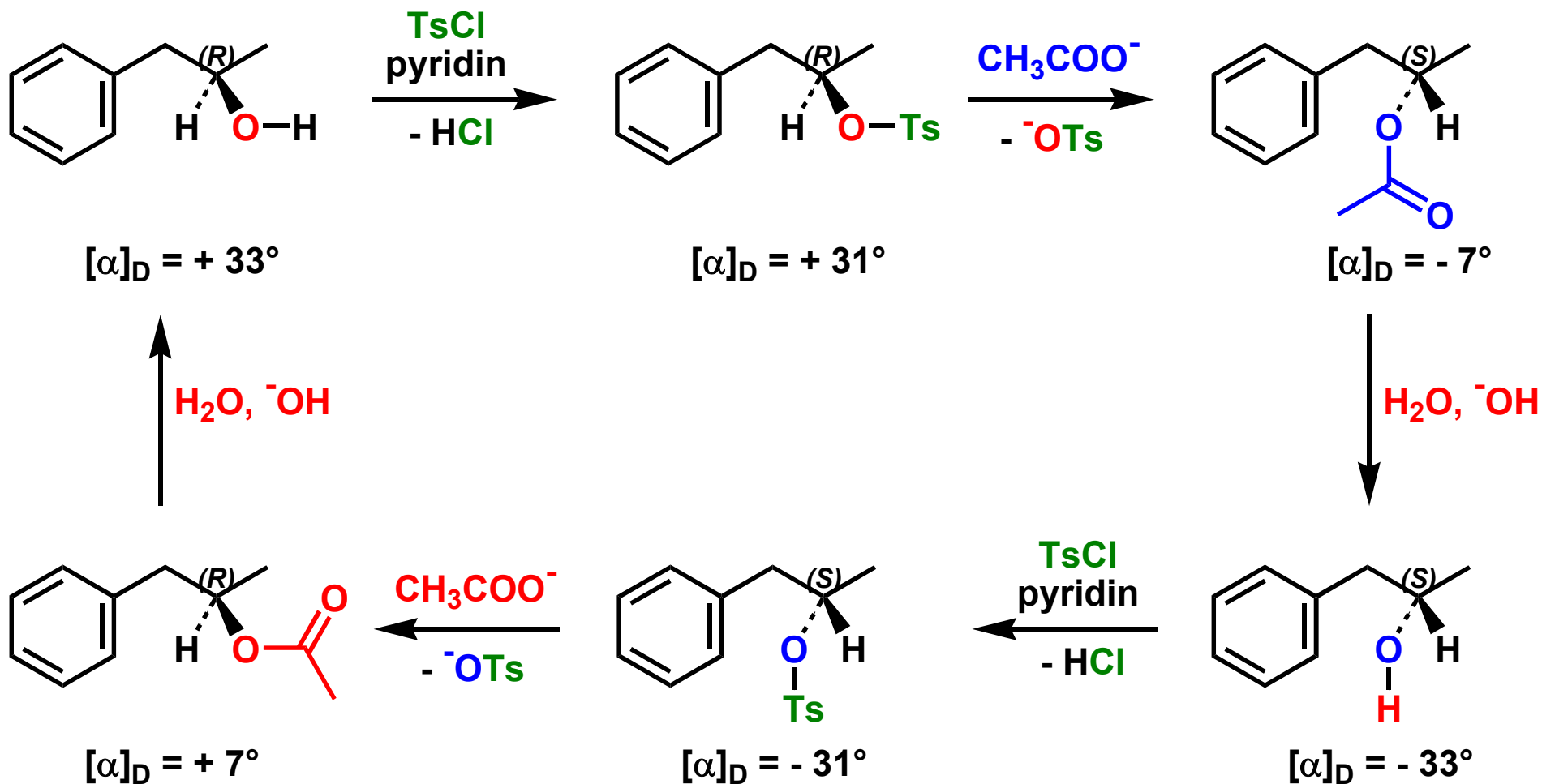
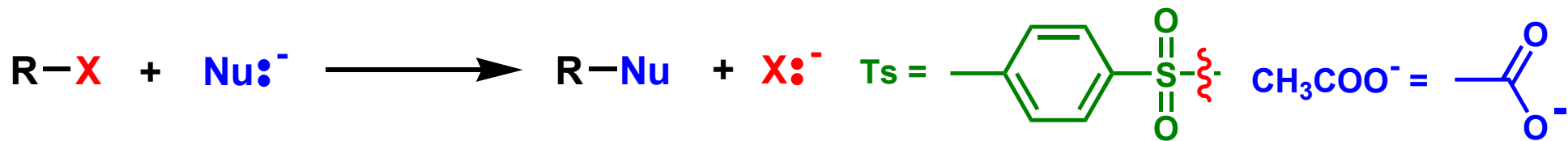


Nukleofilní substituce – sterický průběh

Paul Walden (1896) – (+)- a (-)-jablečné kyseliny – proměna vlivem série jednoduchých reakcí



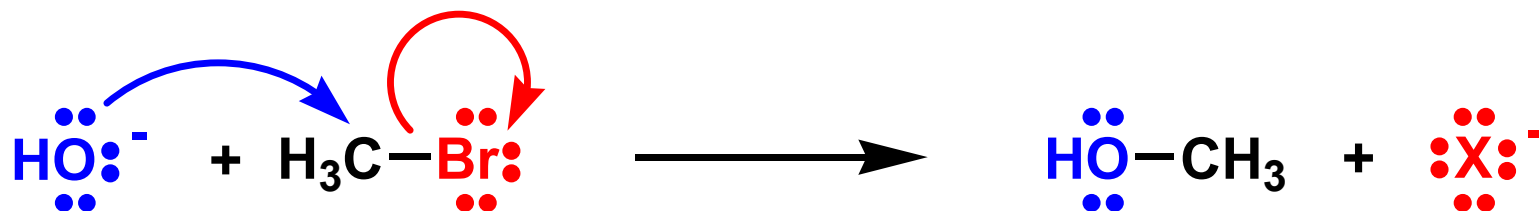
Nukleofilní substituce – sterický průběh



Kinetika nukleofilní substituce

Kinetika – reakční rychlost v

$$v = k [\text{CH}_3\text{Br}] [\text{OH}^-]$$



Reakce druhého řádu



$$v = k [\text{RX}] [\text{Nu}^-]$$



Nukleofilní substituce – S_N2

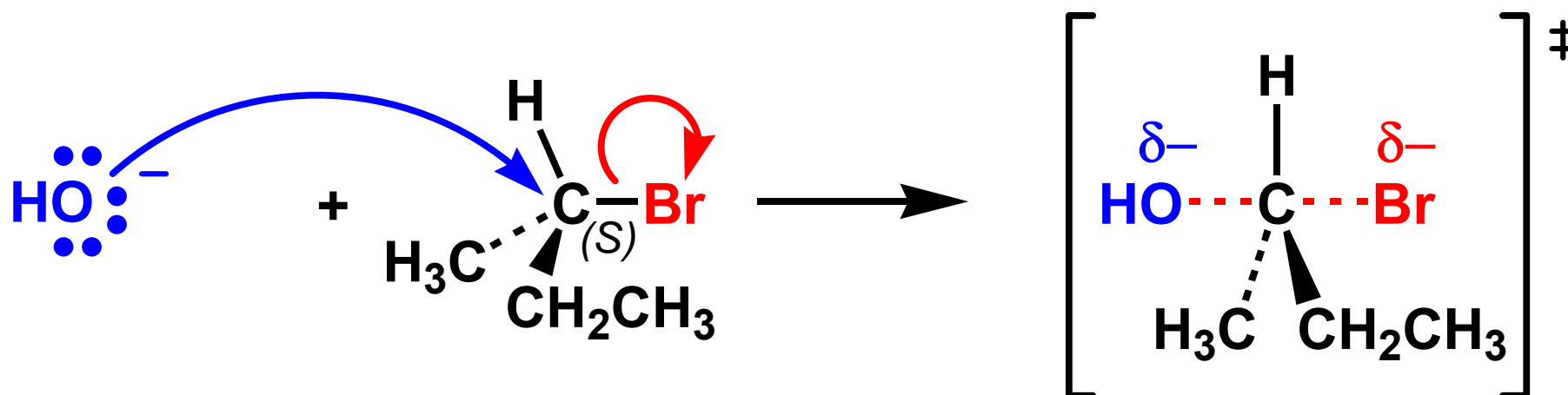
- reakce probíhá vždy s inverzí konfigurace na stereogenním atomu uhlíku,
- reakce vykazuje kinetiku druhého řádu a řídí se následujícím vstahem:

$$v = k [RX] [Nu]$$

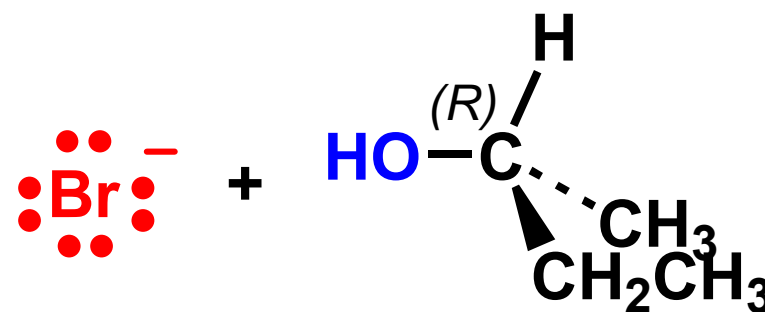
- mechanismus vysvětlil E. D. Hughes & C. Ingold (1937) - S_N2
- *substituce nukleofilní, bimolekulární*



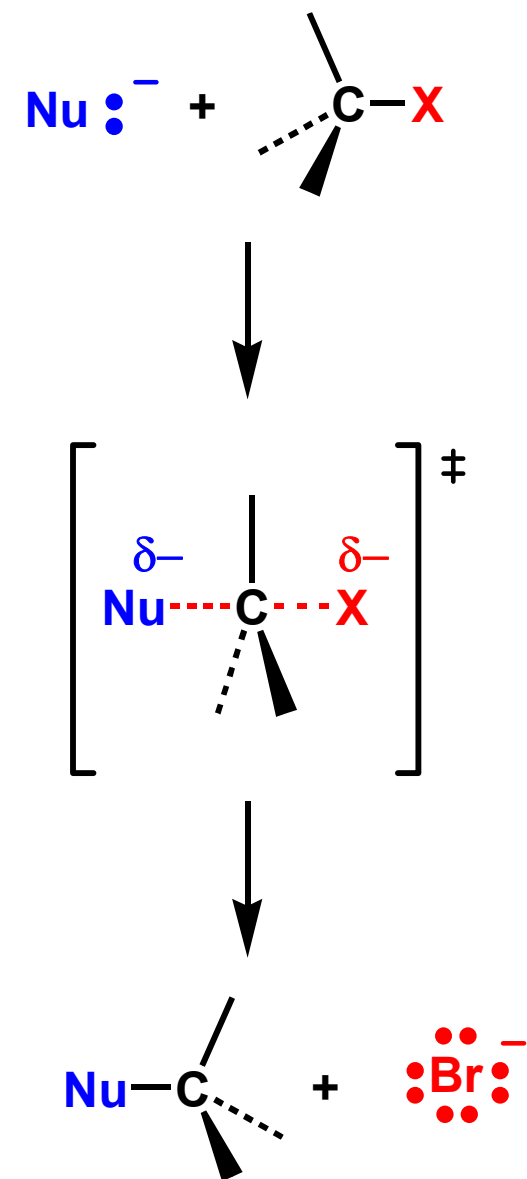
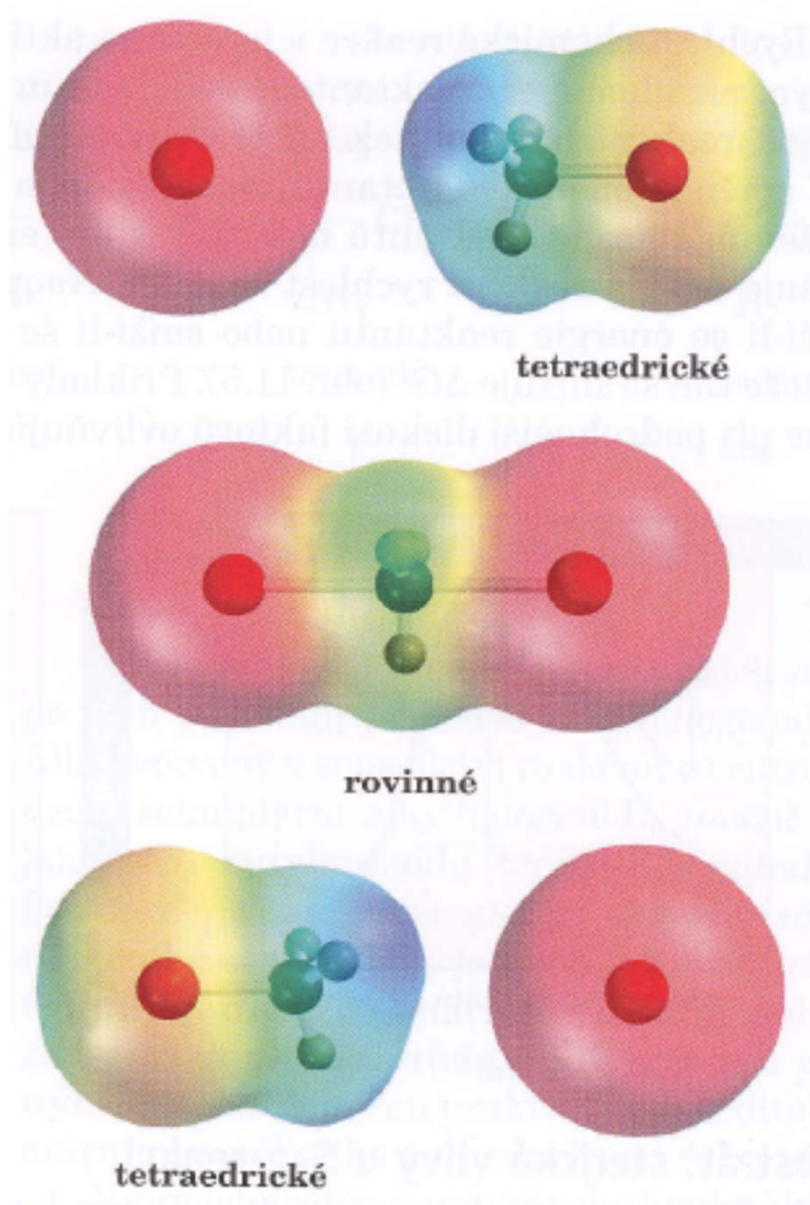
Nukleofilní substituce – S_N2



Waldenův obrat



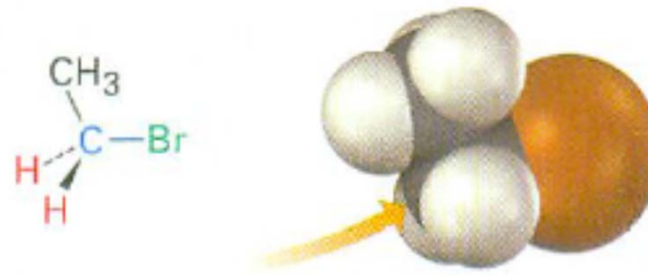
Nukleofilní substituce – S_N2



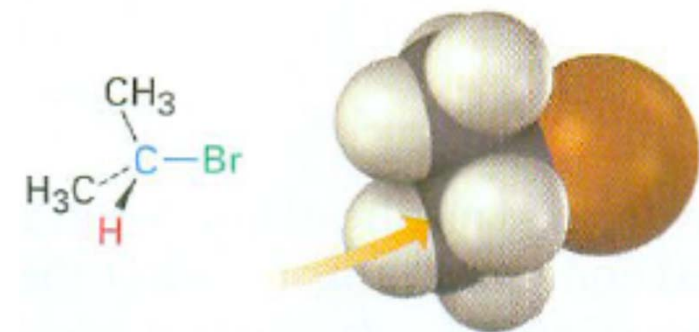
Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Substrát – sterické vlivy



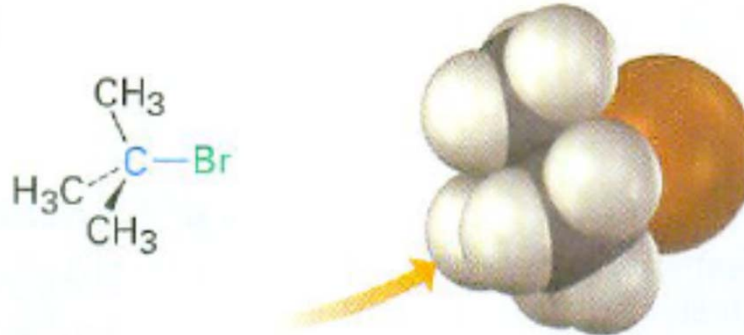
methyl-



primární-



sekundární-

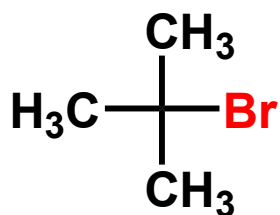


terciární-



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2: Substrát – sterické vlivy

k S_N2 reakcím může docházet jen na stericky relativně nebráněných atomem

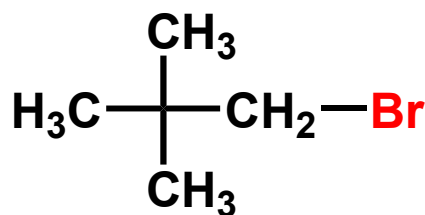


terciární

relativní
reaktivita

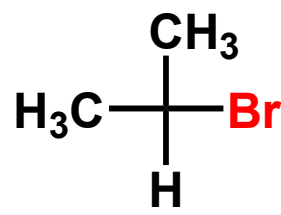
< 1

méně
reaktivní



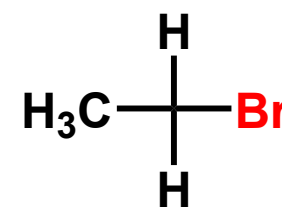
neopentyl

1



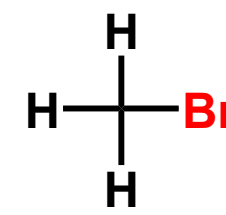
sekundární

500



primární

40 000



methyl

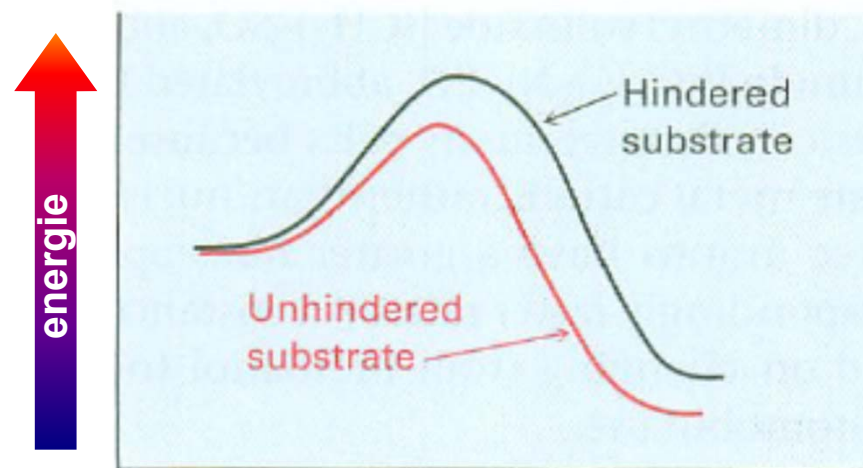
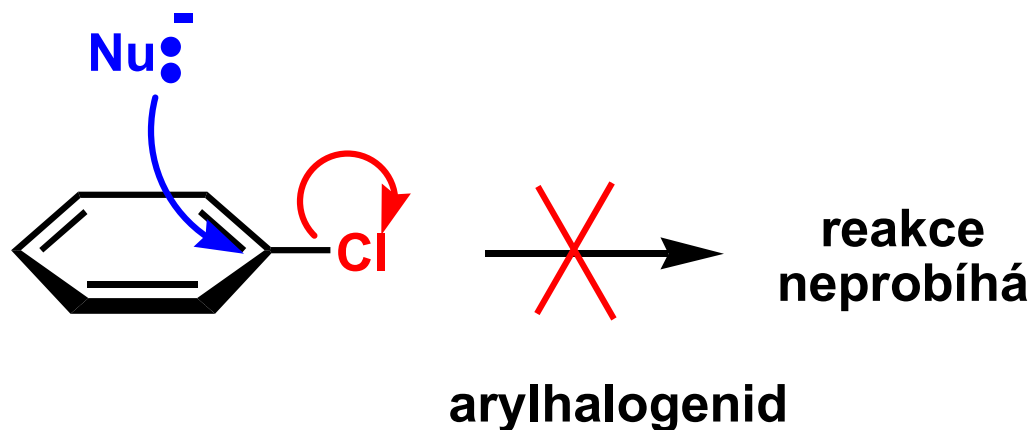
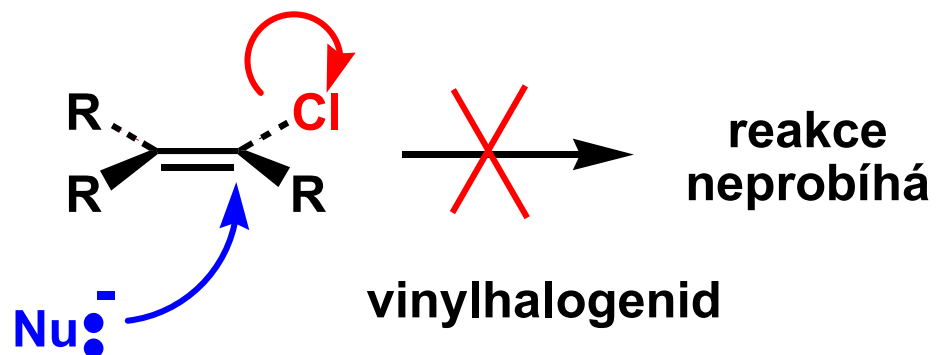
2 000 000

S_N2 stabilita

reaktivnější



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Substrát – sterické vlivy



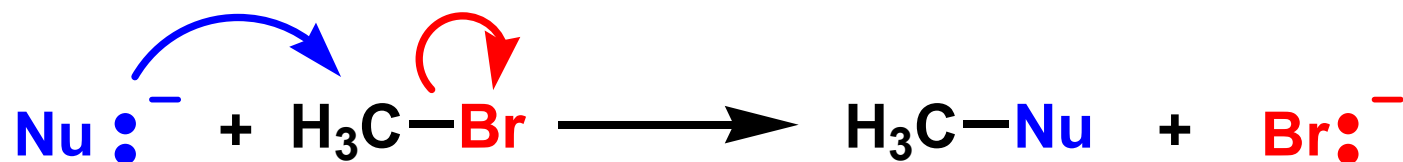
reakční koordináta

- stericky bráněný substrát
- **stericky nebráněný substrát**



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Nukleofil

Nukleofilita – míra afinity nukleofilu vůči atomu uhlíku při S_N2 reakci



Nu =	H ₂ O	CH ₃ COO ⁻	NH ₃	Cl ⁻	OH ⁻	CH ₃ O ⁻	I ⁻	CN ⁻	HS ⁻
relativní reaktivita	1	500	700	1 000	16 000	25 000	100 000	125 000	125 000

méně reaktivní

reaktivita nukleofilu

reaktivnější



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Nukleofil

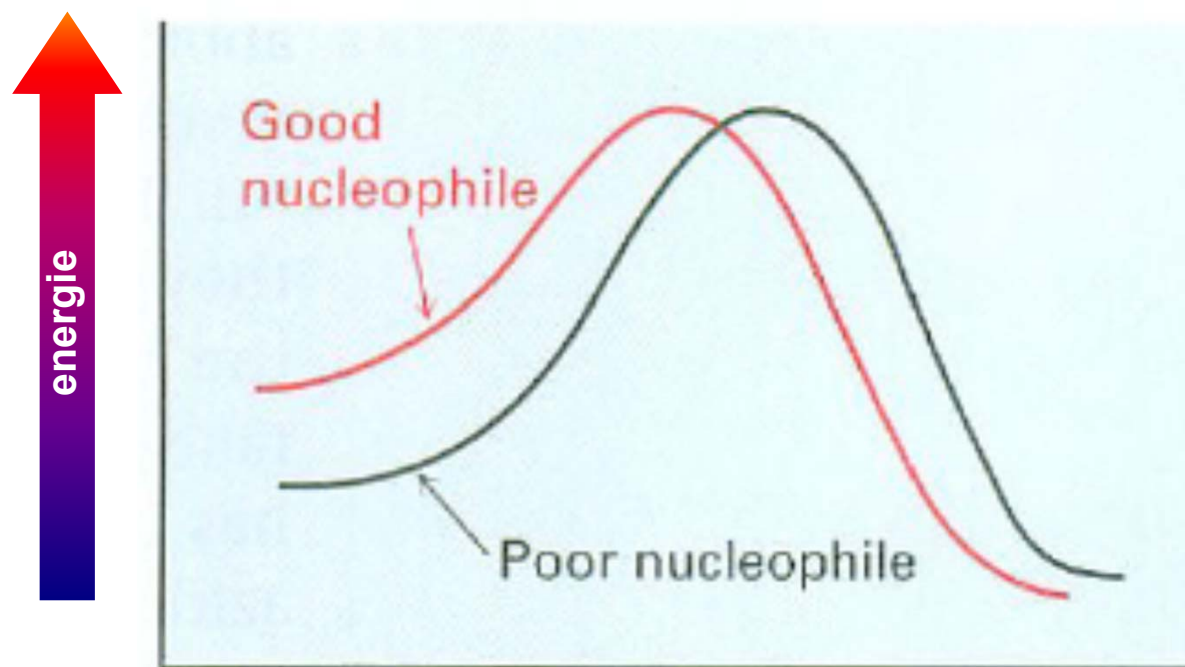
- nukleofilita přibližně koreluje s bazicitou (^-OH bazičtější než CH_3COO^-),
- nukleofilita zpravidla roste s rostoucím atomovým číslem v daném sloupci periodické tabulky (^-SH nukleofilnější než ^-OH , $I^- > Br^- > Cl^-$),
- **Nu** se záporným nábojem jsou obvykle reaktivnější než nukleofily neutrální

Korelace bazicity a nukleofility

nukleofil	CH_3O^-	HO^-	CH_3COO^-	H_2O
rychlost S_N2 reakce s CH_3Br	25	16	0,5	0,001
pK_a konjugované kyseliny	15,5	15,7	4,7	-1,7



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Nukleofil




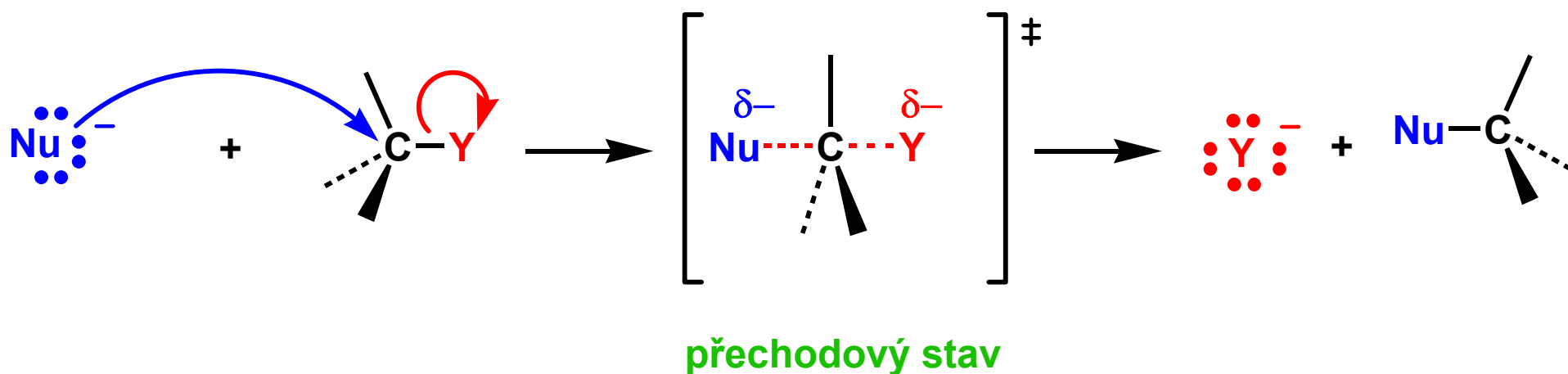
reakční koordináta

- slabý nukleofil
- **silný nukleofil**

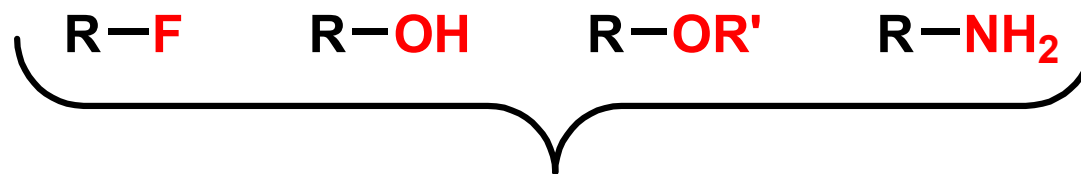


Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Odstupující skupina (nukleofug)

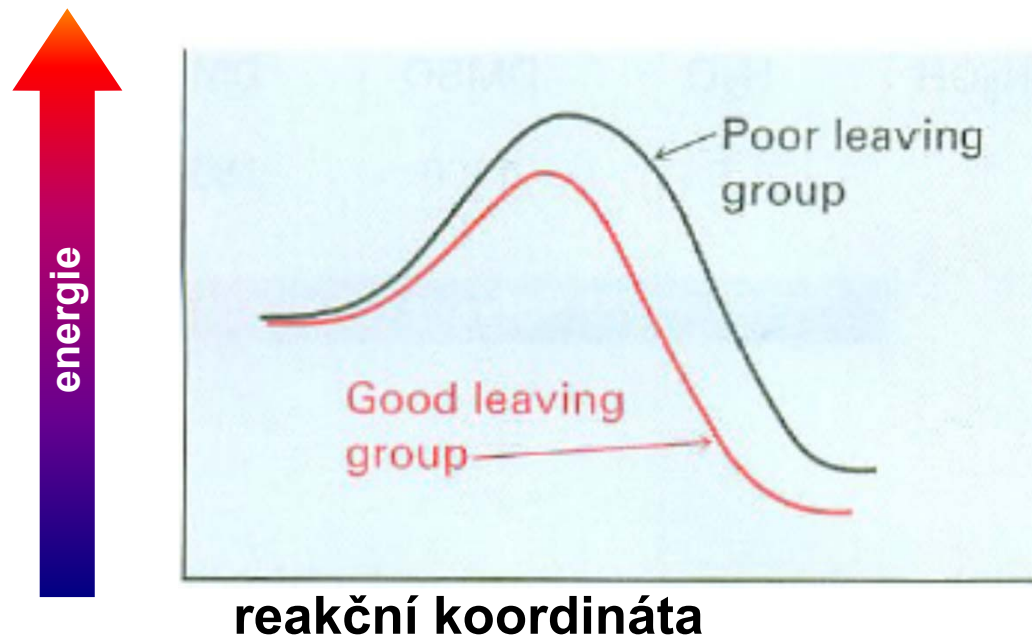
	OH^- , NH_2^- , OR^-	F^-	Cl^-	Br^-	I^-	TsO^-
relativní reaktivita	$\ll 1$	1	200	10 000	30 000	60 000
méně reaktivní						reaktivnější



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Odstupující skupina (nukleofug)



nereagují při S_N2 reakcích



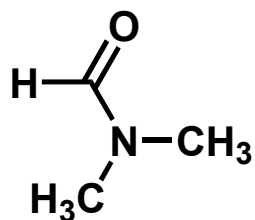
- špatně odstupující skupina
- **dobře odstupující skupina**



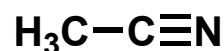
Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Rozpouštědlo

Rozpouštědla

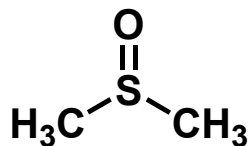
- nepolární (alkany, chlorované uhlovodíky, ...)
- polární - protická (voda, alkoholy, ...) – solvatace anionů – H vazby
 - aprotická (DMSO, DMF, CH_3CN , HMPA, ...) – solvatace kationů kovů



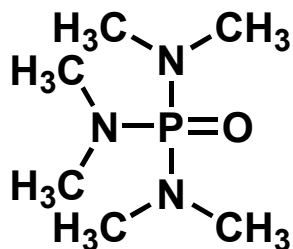
DMF



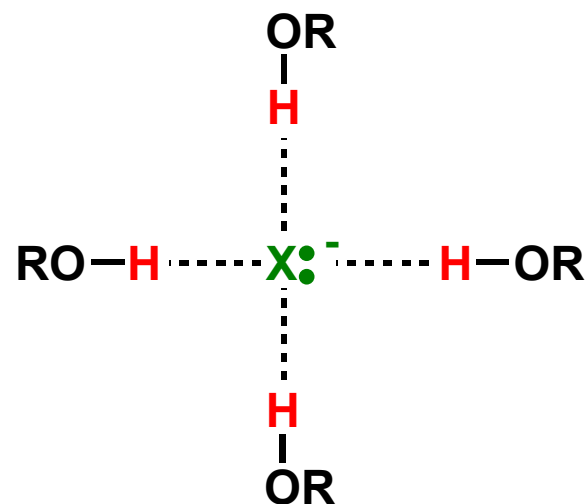
CH_3CN



DMSO



HMPA



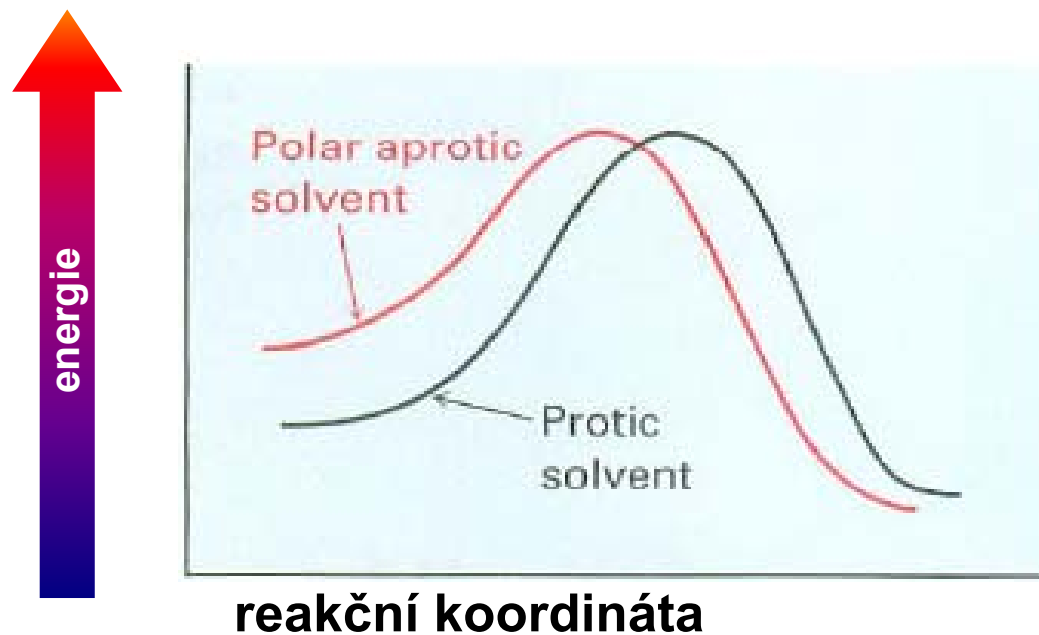
solvatovaný anion (snížená nukleofilita způsobená zvýšenou stabilitou základního stavu)



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Rozpouštědlo



rozpouštědlo	CH ₃ OH	H ₂ O	DMSO	DMF	CH ₃ CN	HMPA
relativní reaktivita	1	7	1 300	2 800	5 000	200 000



- polární protická rozpouštědla

- polární aprotická rozpouštědla



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 :

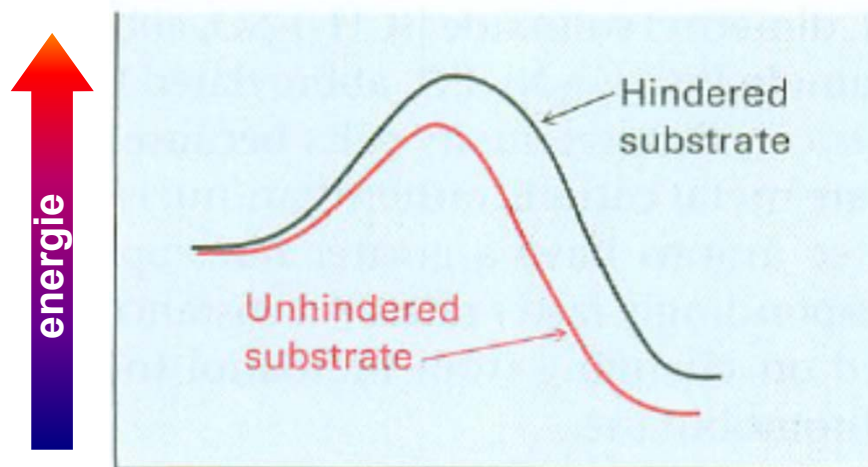
Souhrn

- Substrát:** sterická zábrana zvyšuje energii přechodového stavu – zvyšuje ΔG^\ddagger a snižuje reakční rychlost,
- Nukleofil:** reaktivní nukleofily jsou méně stabilní a mají vyšší energii základního stavu – snižují ΔG^\ddagger a zvyšuje reakční rychlost,
- Odstupující skupina:** dobře odstupující skupiny (stabilnější anionty) snižují energii přechodového stavu – snižují ΔG^\ddagger a zvyšují reakční rychlost,
- Rozpouštědlo:**
- **protická** rozpouštědla solvatují nukleofil, snižují energii základního stavu – zvyšují ΔG^\ddagger a snižuje reakční rychlost,
 - polární **aprotická** rozpouštědla nesolvatují nukleofil (solvatují kation), zvyšují energii základního stavu – snižují ΔG^\ddagger a zvyšuje reakční rychlost



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Souhrn

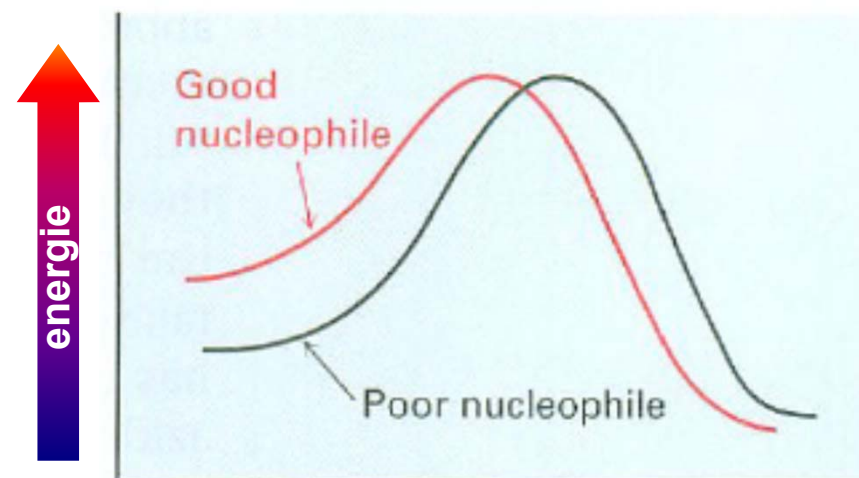
Substrát:



reakční koordináta

- stericky bráněný substrát
- **stericky nebráněný substrát**

Nukleofil:



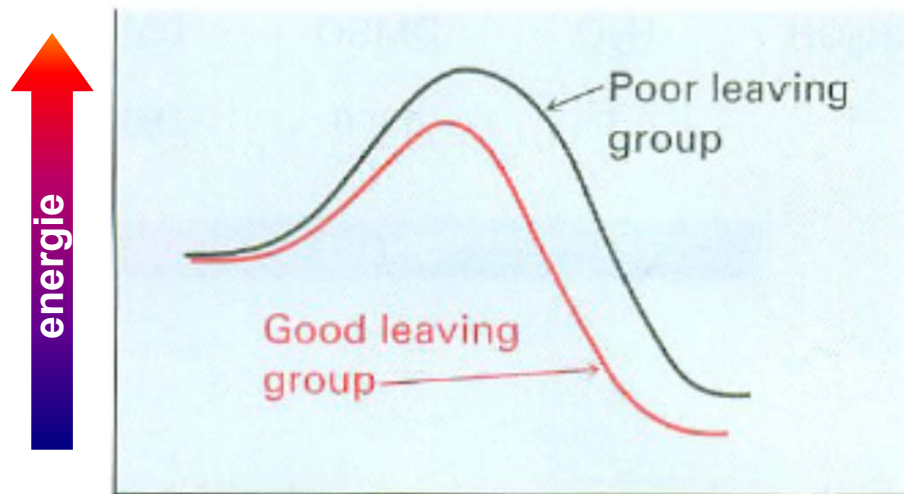
reakční koordináta

- slabý nukleofil
- **silný nukleofil**



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N2 : Souhrn

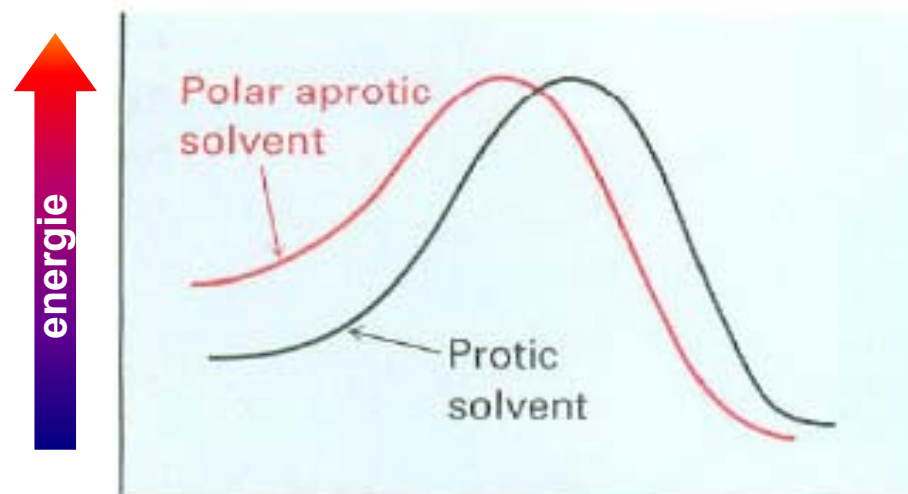
Odstupující skupina:



reakční koordináta

- špatně odstupující skupina
- **dobře odstupující skupina**

Rozpouštědlo:



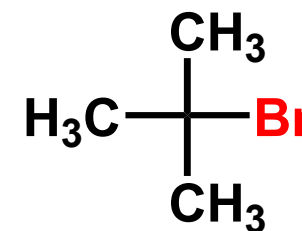
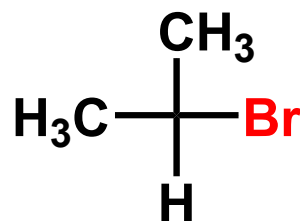
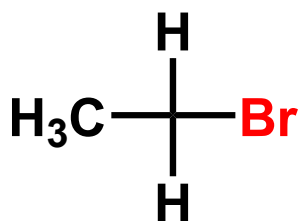
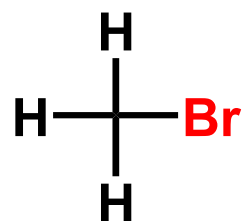
reakční koordináta

- polární protická rozpouštědla
- **polární aprotická rozpouštědla**



Nukleofilní substituce – S_N1

- alternativní mechanismus substituce



relativní
reaktivita

< 1

1

12

1 200 000

méně
reaktivní

reaktivita

reaktivnější



Nukleofilní substituce – S_N1 : Kinetika



- ve vztahu pro reakční rychlost jenom koncentrace substrátu ne nukleofilu:

$$v = k [\text{RX}]$$

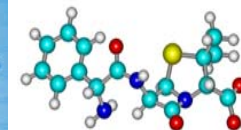
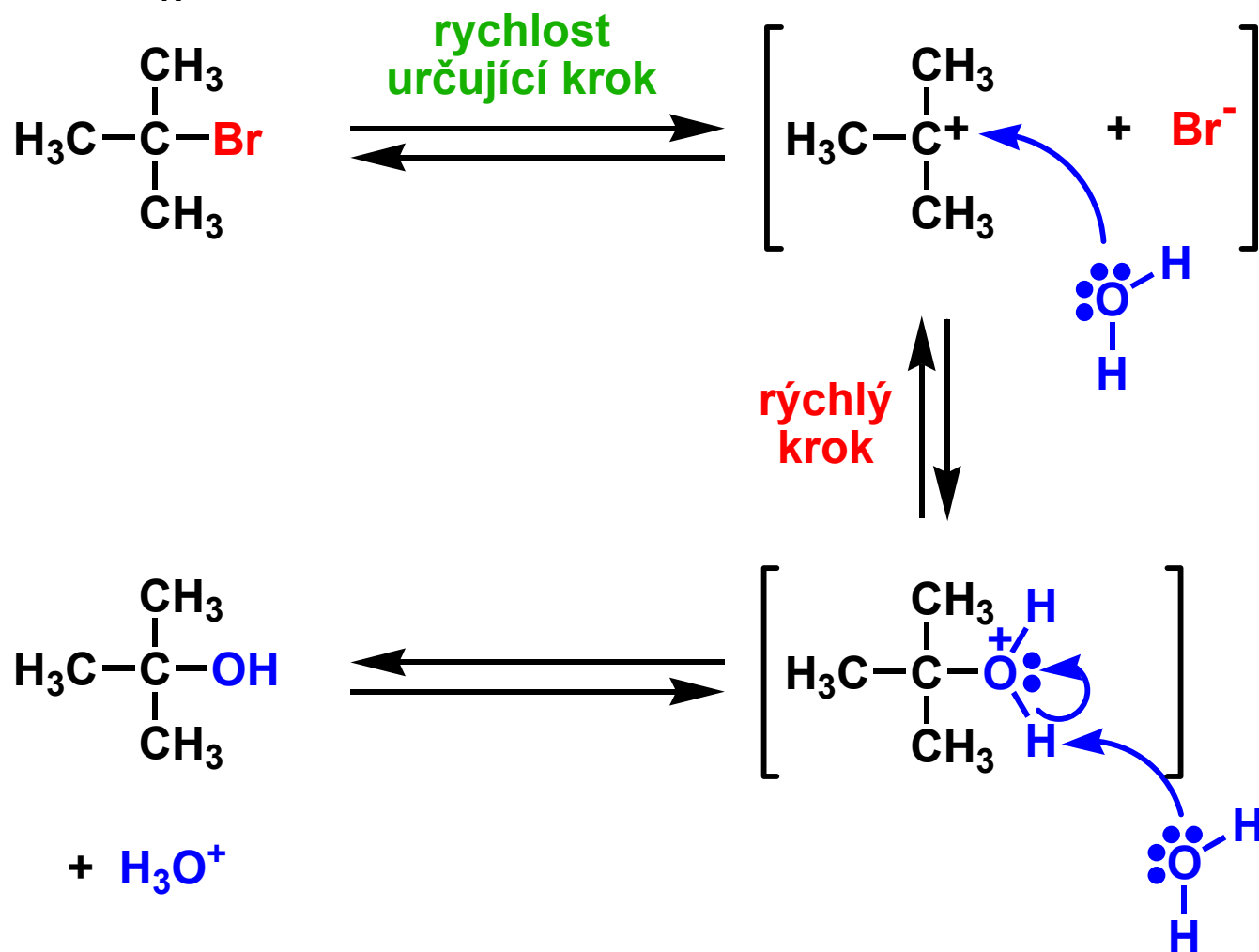
- rychlost určující krok,

- *substituce nukleofilní, monomolekulární*

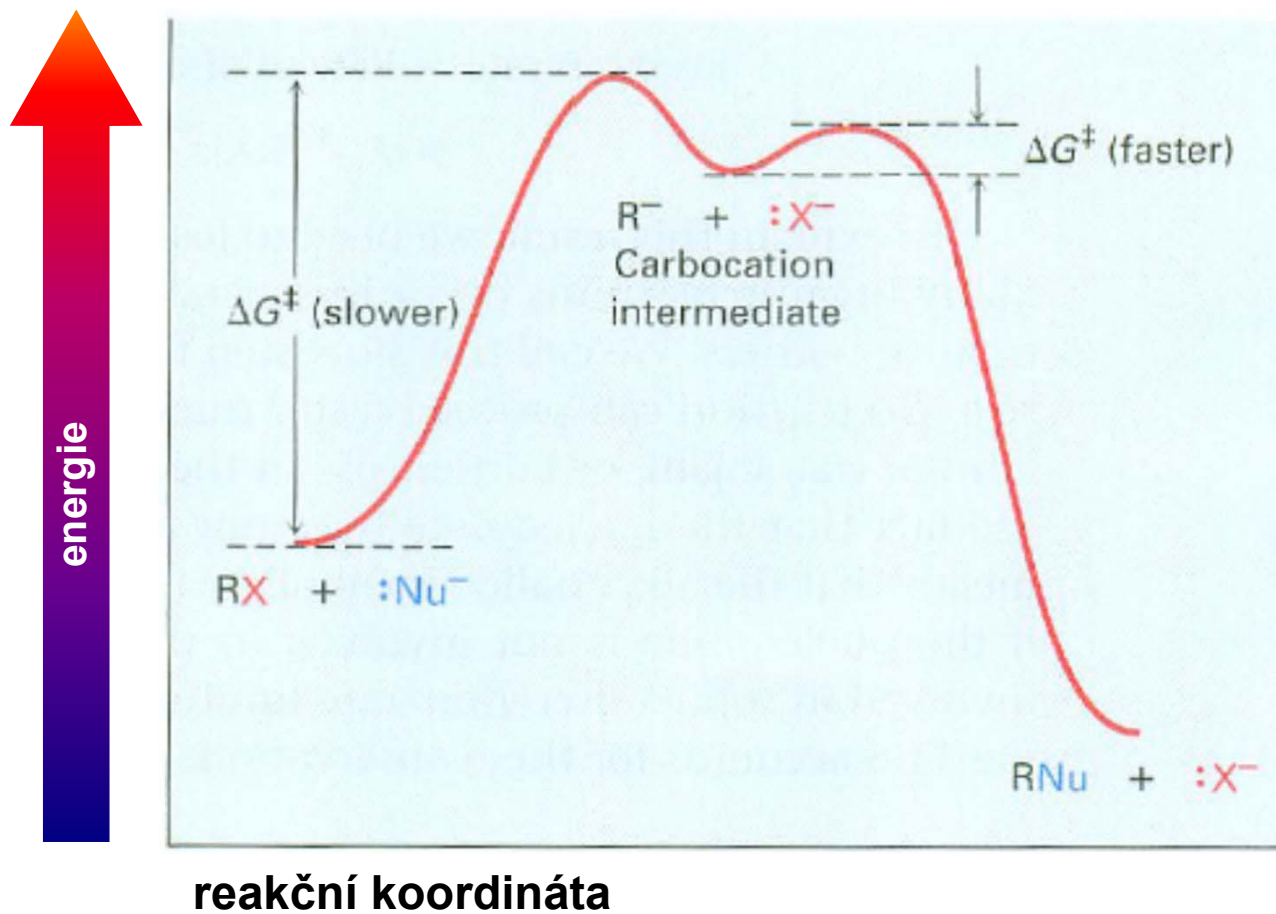


Nukleofilní substituce – S_N1 : Kinetika

Mechanismus S_N1 :

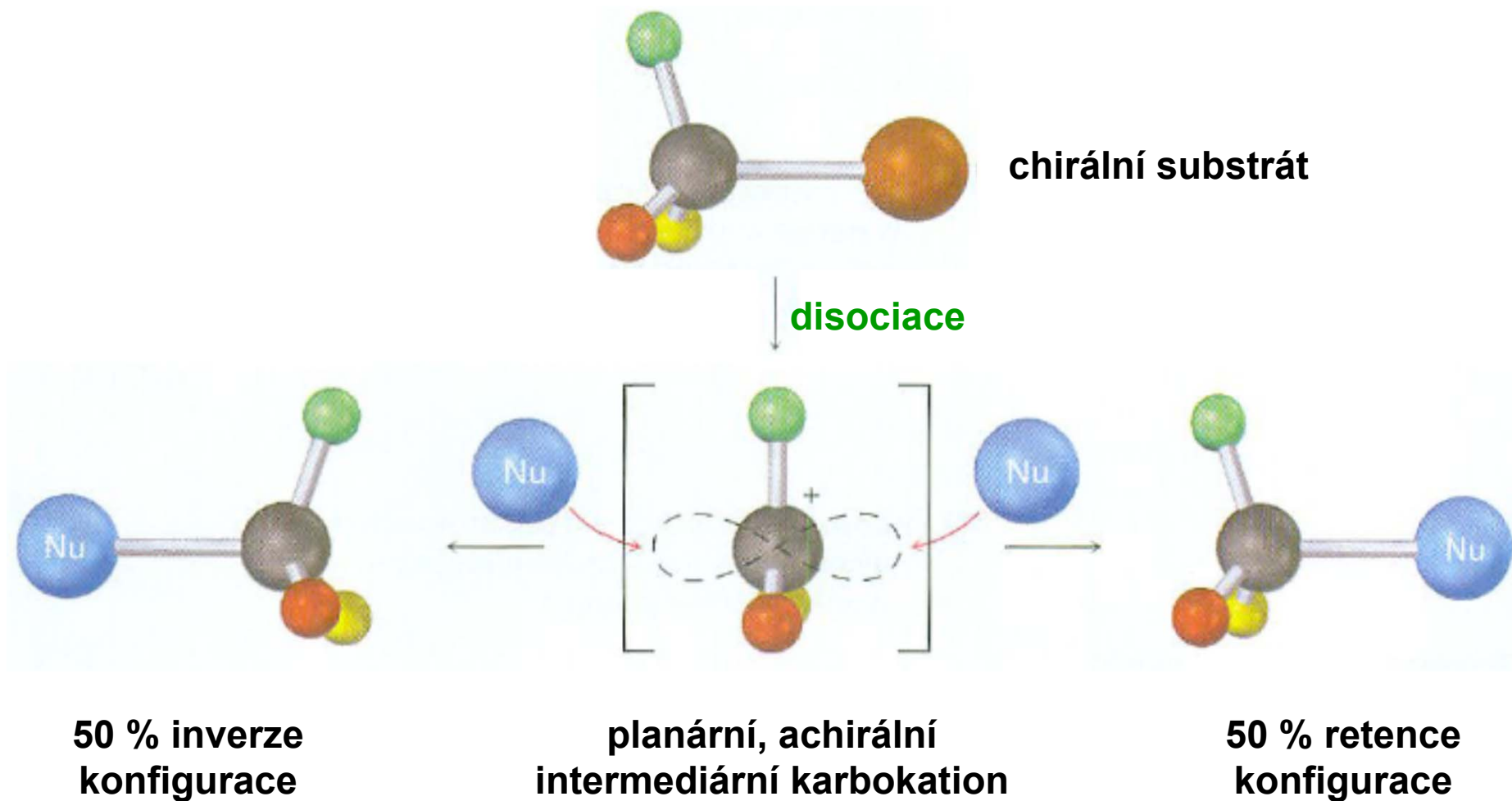


Nukleofilní substituce – S_N1 : Kinetika



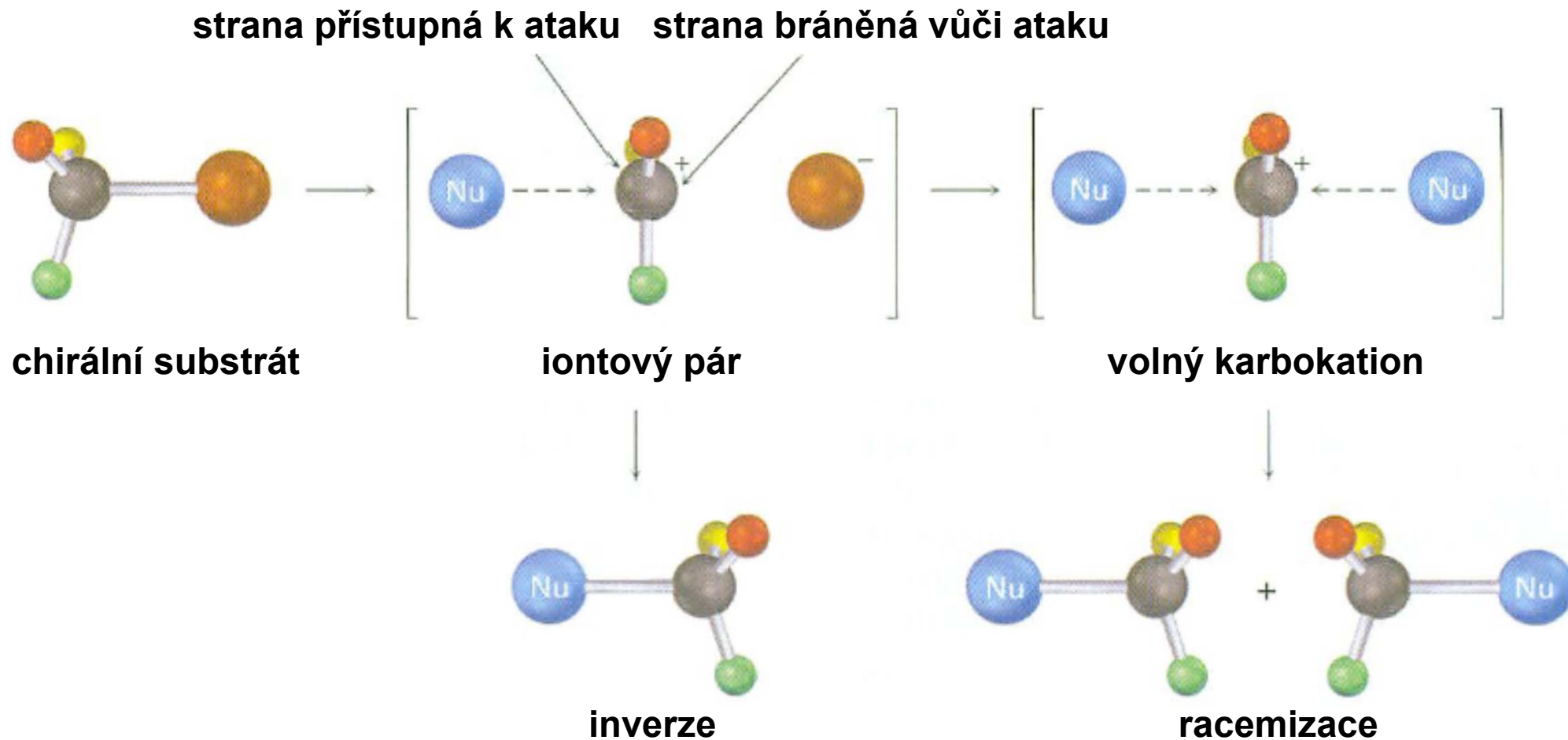
Nukleofilní substituce – S_N1 : Sterický průběh

- karbokation – planární a achirální - racemizace



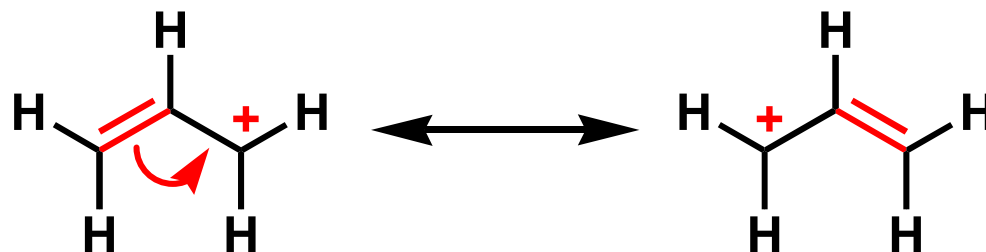
Nukleofilní substituce – S_N1 : Sterický průběh

- racemizace (ne vždy úplná) – existence iontových párů

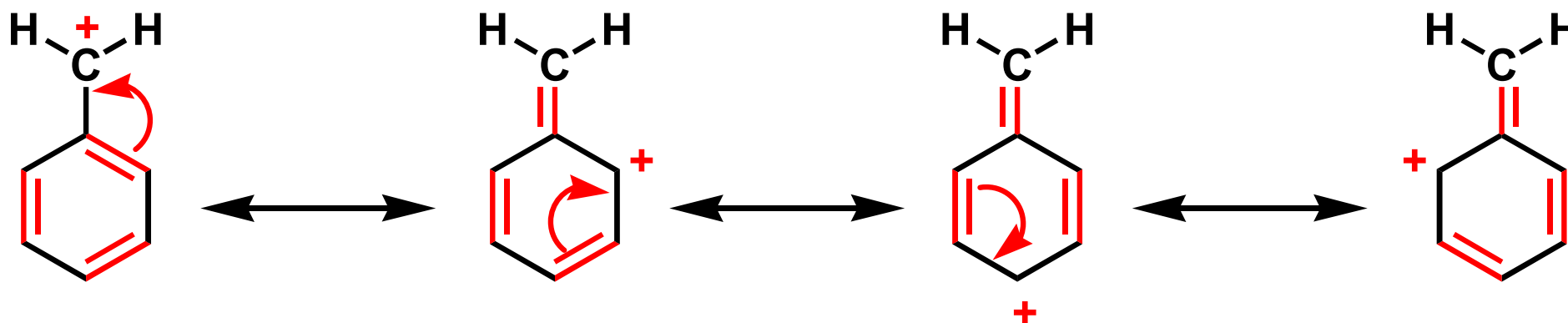


Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Substrát

- čím stabilnější karbokation vzniká, tím má reakce S_N1 vyšší rychlost,
- terciární alkyl-, allyl- a benzylové karbokationy - nejstabilnější,



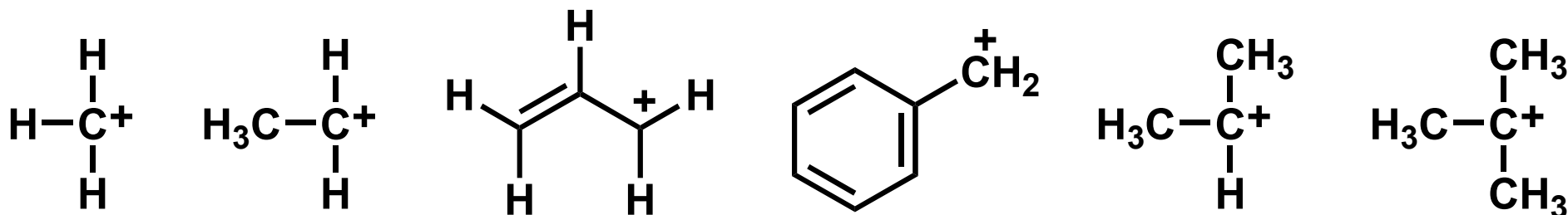
allylový karbokation



benzylový karbokation - 4 rezonanční struktury



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Substrát

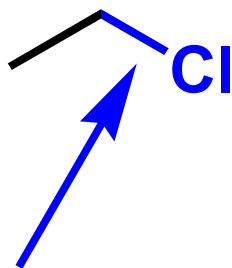


methyl < primární < allylový \cong benzylový \cong sekundární < terciární

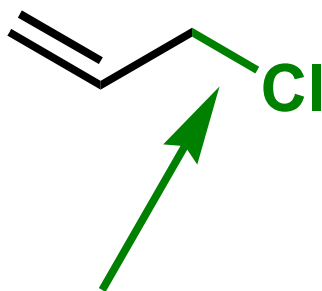
méně
stabilní

stabilita karbokationtů

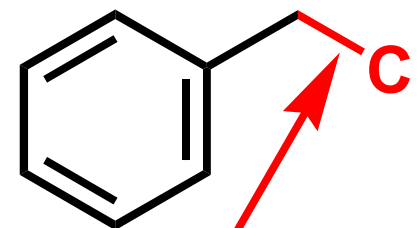
stabilnější



338 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



289 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

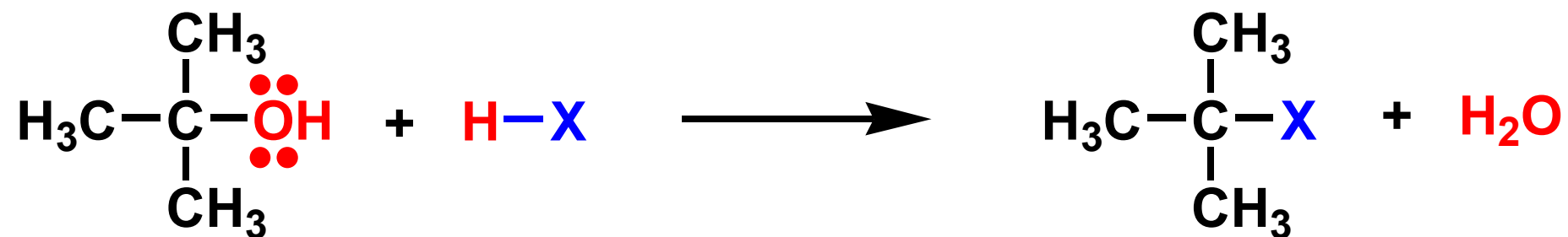


293 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Nukleofil

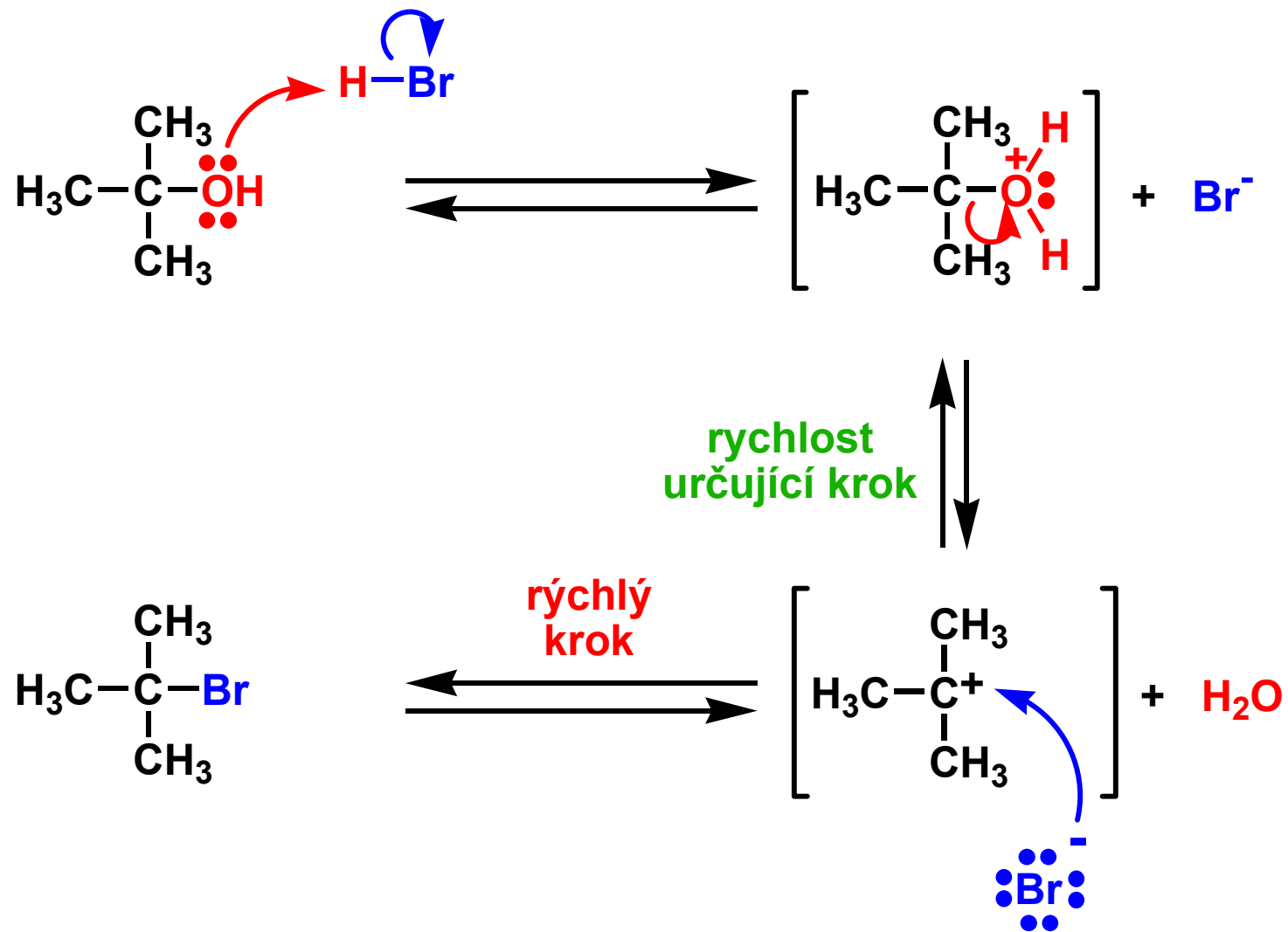
- nukleofil – nemá zásadní úlohu,
- neutrální nukleofily jsou stejně účinné jako nukleofily nesoucí záporní atom,
- reakce probíhají v neutrálním i kyselém prostředí



stejná rychlost pro ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Nukleofil



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Odstupující skupina (nukleofug)

Obdobně jako u S_N2 :



méně
reaktivní

reaktivita odstupující skupiny

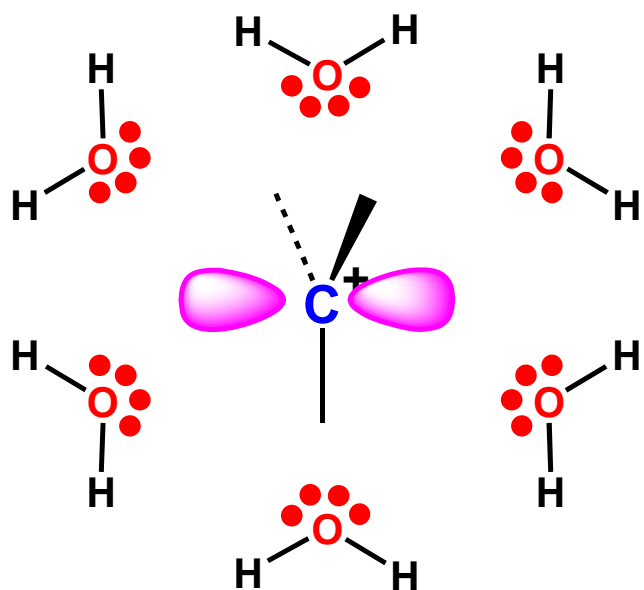
reaktivnější

- často v kyselém prostředí – může vznikat neutrální molekula (H_2O)



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Rozpouštědlo

- rozpouštědla snižují nebo zvyšují energii přechodového stavu,
- **solvatace** – stabilizace karbokationtu – interakcí s molekulami rozpouštědla,
- solvatace souvisí s polaritou – **relativní permitivita ϵ_r** – míra schopnosti rozpouštědla působit jako izolátor elektrického náboje



Aprotická rozpouštědla

hexan
benzen
diethylether
chloroform
HMPA
DMF
DMSO

Relativní permitivita ϵ_r

1,9
2,3
4,3
4,8
30
38
48

Protická rozpouštědla

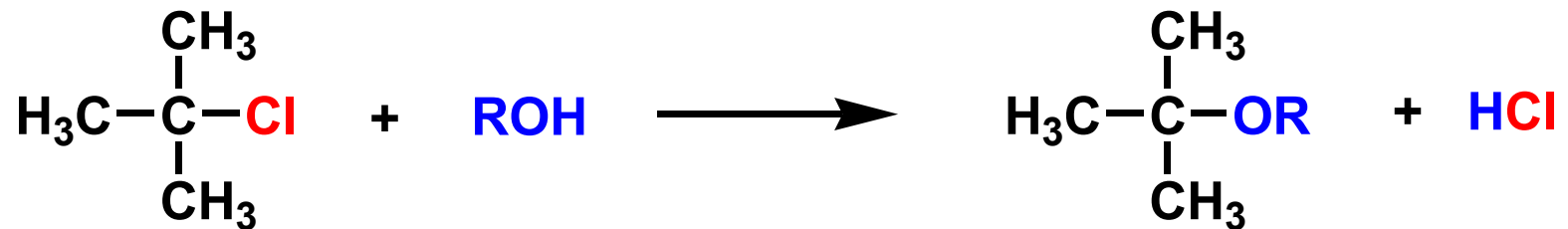
CH₃COOH
ethanol
methanol
HCOOH
voda

6,2
24,3
33,6
58,0
80,4



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 : Rozpouštědlo

- polární rozpouštědla urychlují reakce – stabilizují intermediární karbokation,



ethanol 40 %voda/60 %ethanol 80 %voda/20 %ethanol voda

relativní
reaktivita

1

100

14 000

100 000

méně
reaktivní

reaktivita v závislosti na rozpouštědle

reaktivnější



Význačné rysy nukleofilní substituce – S_N1 :

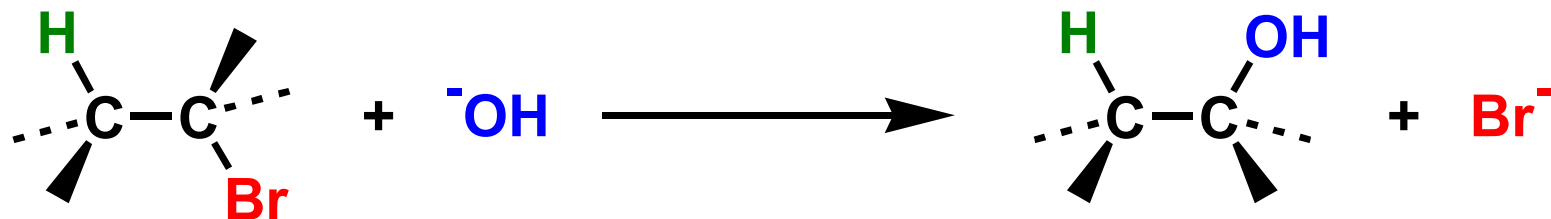
Souhrn

- Substrát:** čím stabilnější karbokation vzniká, tím má reakce vyšší rychlost – terciární alkyl-, allyl- a benzyhalogenidy,
- Nukleofil:** neovlivňuje rychlost reakce, nesmí být bazický, aby nedocházelo ke konkurenční eliminaci HX – dobře reagují neutrální nukleofily,
- Odstupující skupina:** dobře odstupující skupiny (stabilnější anionty) zvyšují reakční rychlost – snižují potenciální energii přechodového stavu na cestě k tvorbě kationtu,
- Rozpouštědlo:** polární rozpouštědla urychlují reakce – stabilizují intermediární karbokation

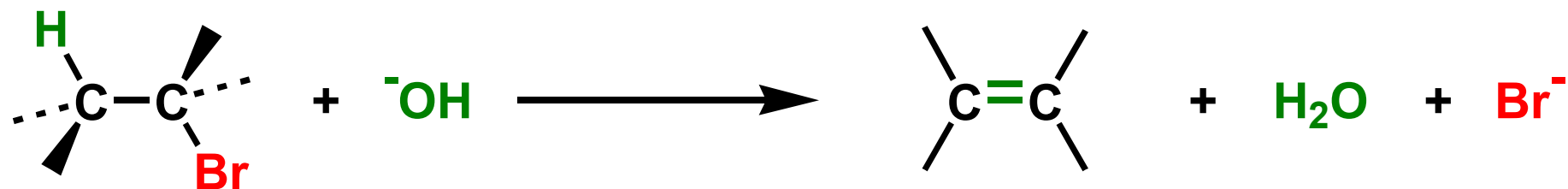


Eliminační reakce halogenalkanů – Zajcevovo pravidlo

Substituce



Eliminace

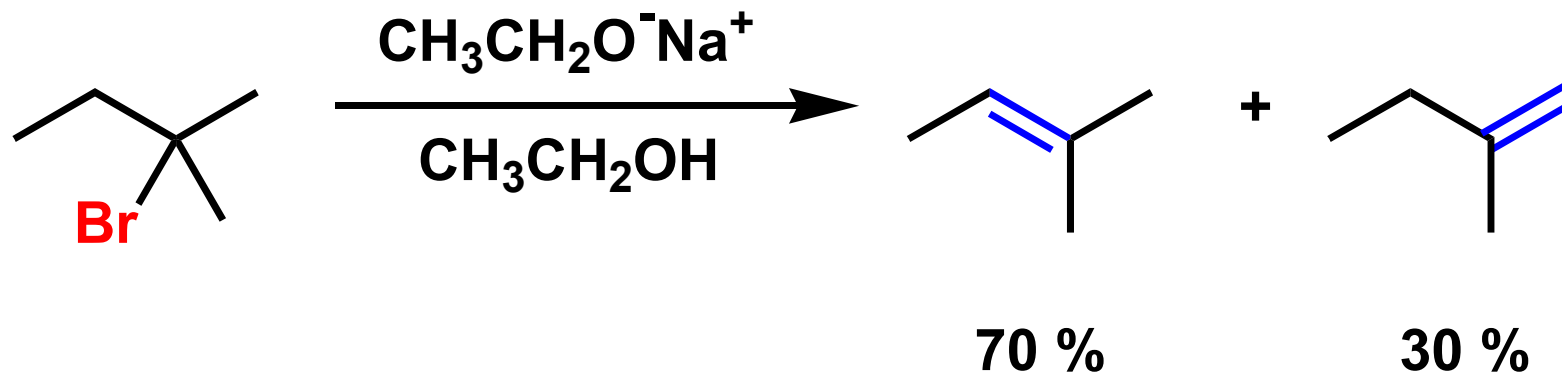
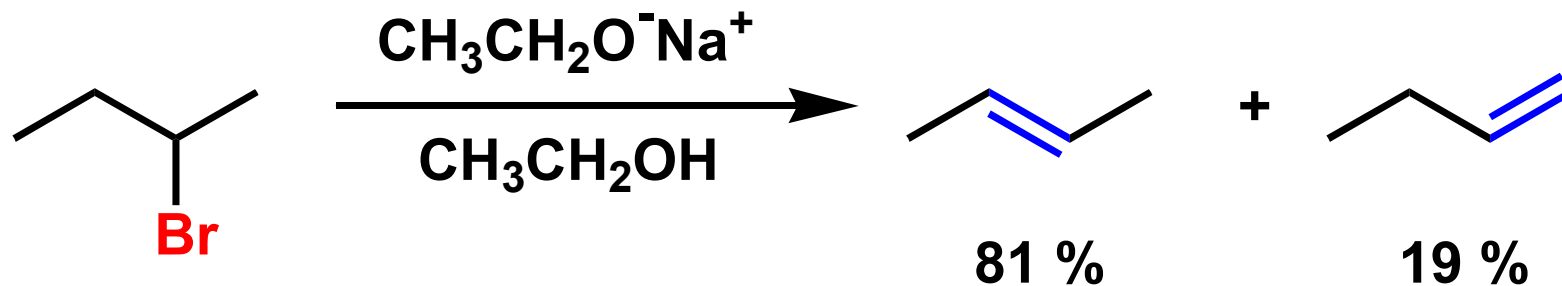


Eliminační reakce – složitější než substituční – **regioselektivita** – směsi alkenů



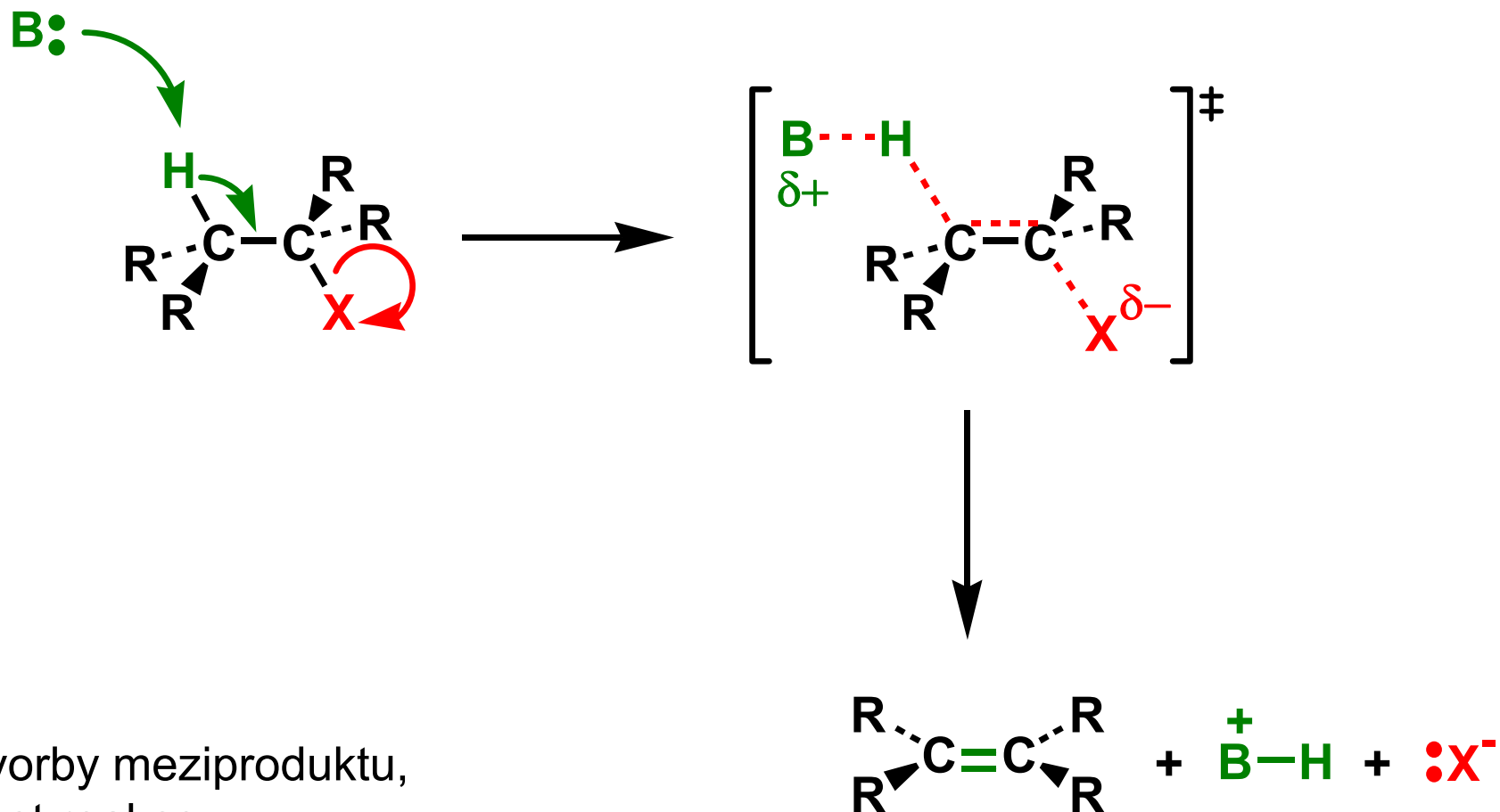
Eliminační reakce halogenalkanů – Zajcevovo pravidlo

- eliminační reakce – **Zajcevovo pravidlo** (1875) – vzniká alken s větším počtem alkylových substituentů na atomech uhlíku dvojné vazby,
- **při eliminaci HX z halogenalkanu převládá v produktech více substituovaný alken**



Eliminační reakce – E2

- různé mechanismy – E1 a E2,
- E2 reakce – eliminace bimolekulární,



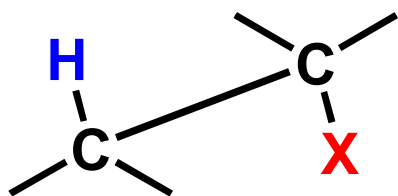
- bez tvorby meziproduktu,
- rychlost reakce:

$$v = k [\text{RX}] [\text{báze}]$$

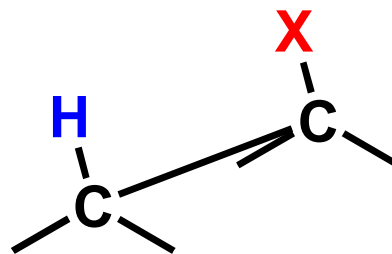
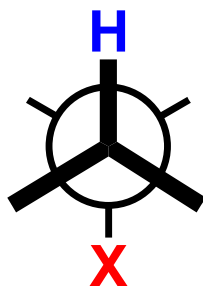


Eliminační reakce – E2 – sterický průběh

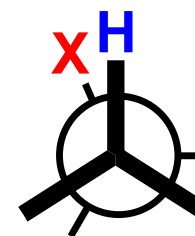
- rovinné uspořádání všech čtyř reagujících atomů
- teoreticky: **synperiplanární** a **antiperiplanární**,



antiperiplanární konformace



synperiplanární konformace

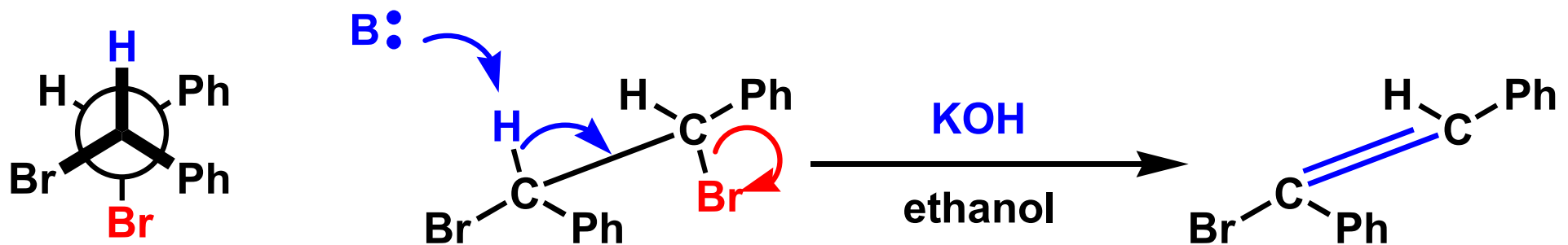
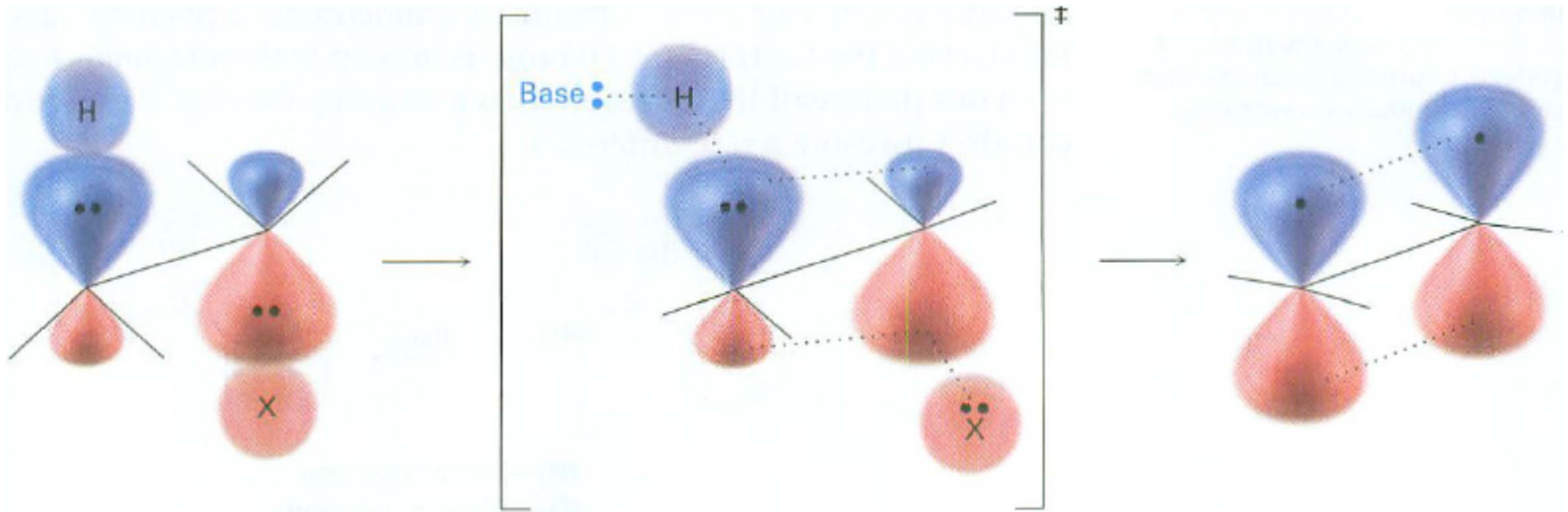


- sp^3 orbitaly σ -vazeb C-H a C-X výchozí látky se mají překrýt a vytvořit v produktu p-orbitaly a vazbu π , musí k částečnému překryvu dojít již v přechodovém stavu



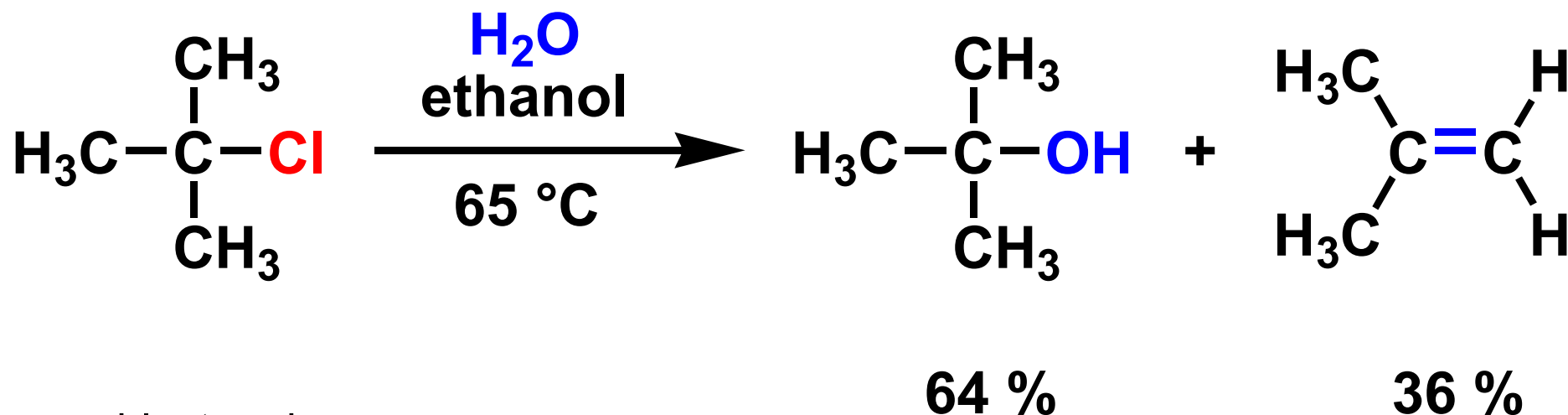
Eliminační reakce – E2 – sterický průběh

- antiperiplanární uspořádání,



Eliminační reakce – E1

- **E1** reakce – **eliminace monomolekulární**,
- eliminace začíná samovolným štěpením vazby C-X v halogenalkanu,
- po disociaci – odštěpení H⁺,
- většinou spolu s **S_N1** mechanismem,
- slabě bazický nukleofil v protickém prostředí,
- nejsou žádné nároky na geometrii,
- podle Zajcevova pravidla

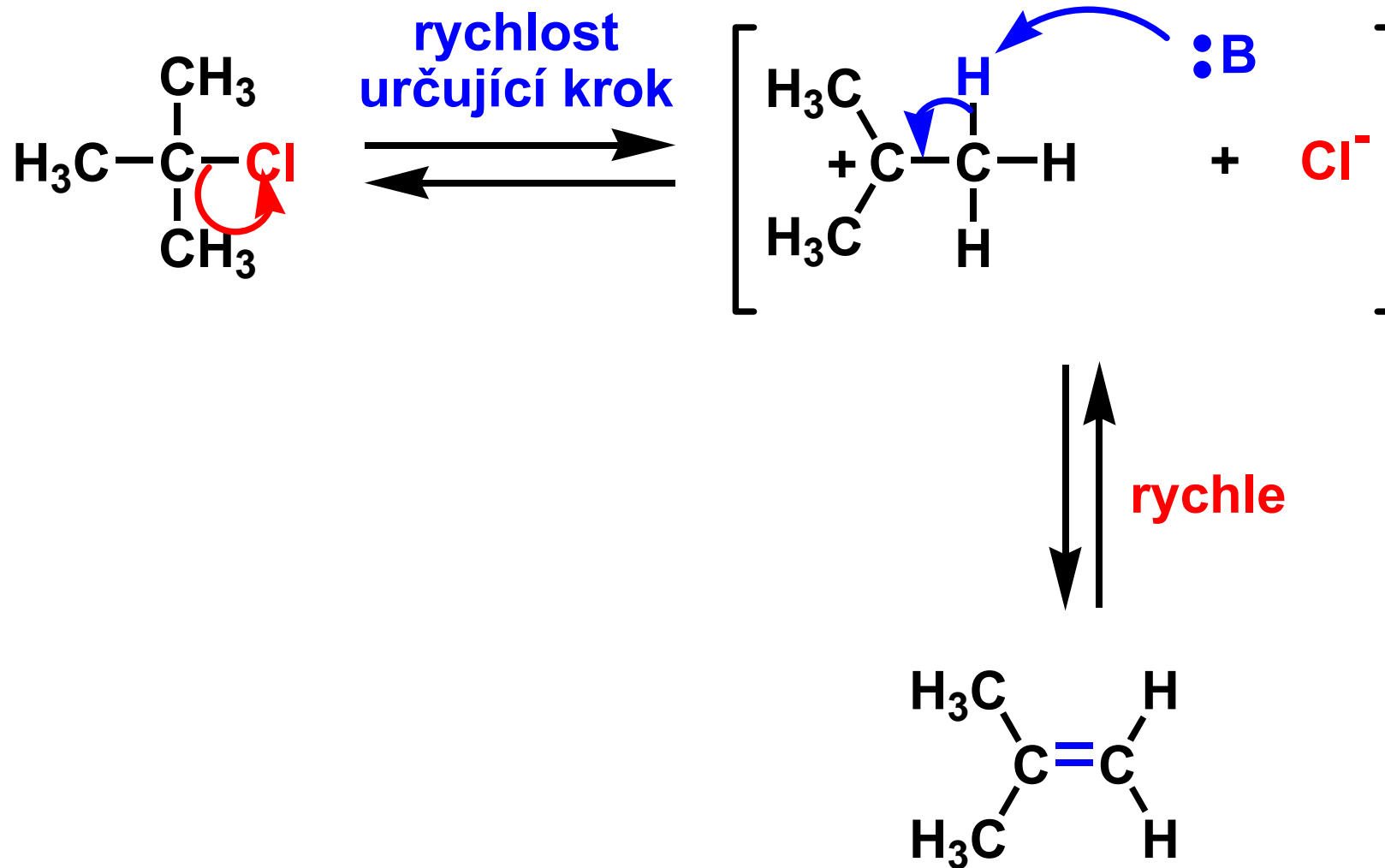


- rychlost reakce:

$$v = k [\text{RX}]$$



Eliminační reakce – E1



Souhrn reaktivity: S_N1 , S_N2 , $E1$, $E2$

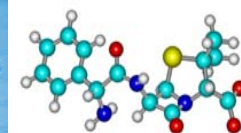
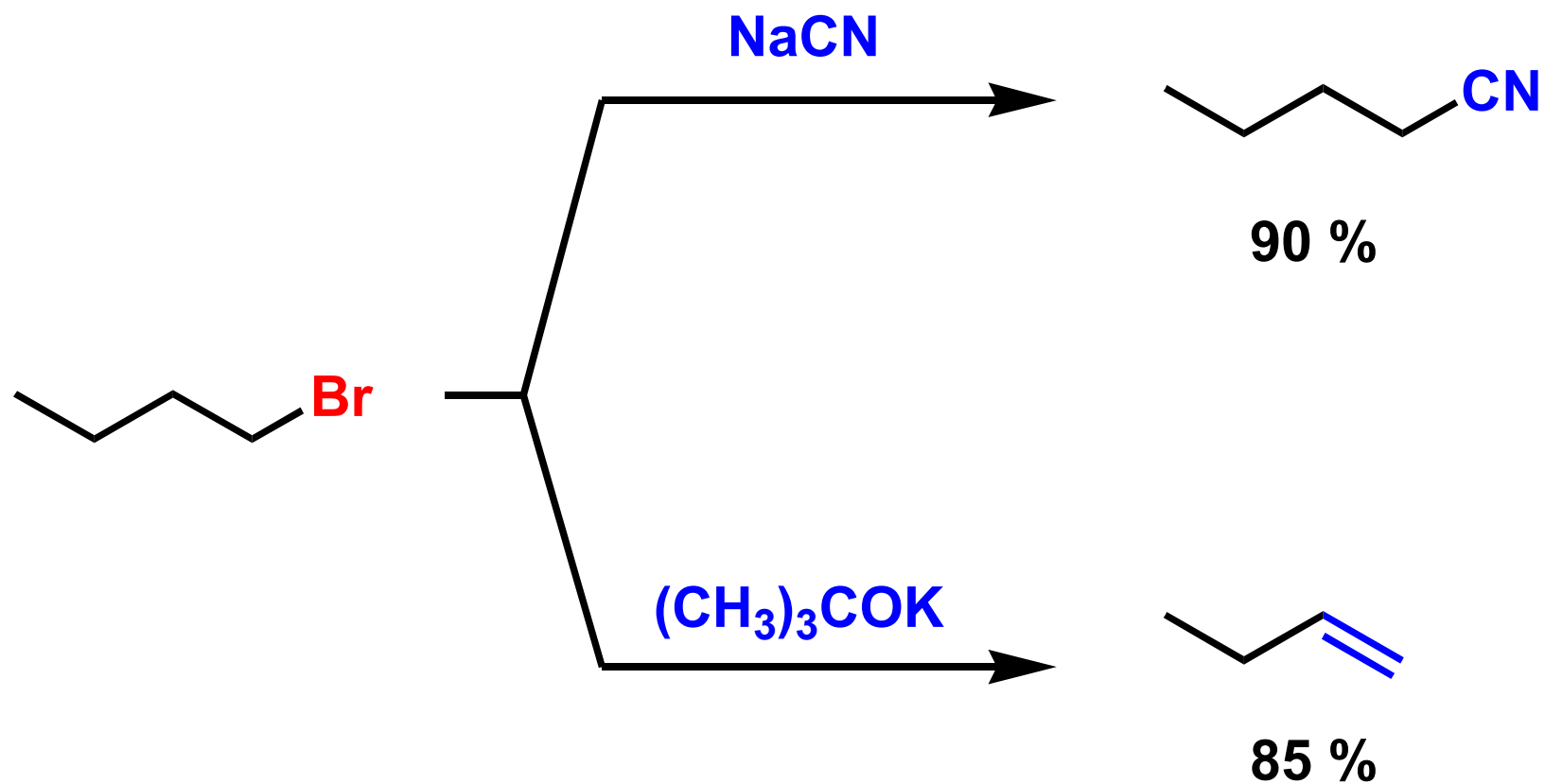
Souhrn substitučních a eliminačních reakcí

Typ alkyhalogenidu	S_N1	S_N2	$E1$	$E2$
RCH_2X (primární)	neprobíhá	velmi preferovaná	neprobíhá	probíhá se silnými bázemi
R_2CHX (sekundární)	může nastat u allyl- a benzyl-halogenidů	probíhá v konkurenci s $E2$ reakcí	může nastat u allyl- a benzyl-halogenidů	příznivá při aplikaci silných bází
R_3CX (terciární)	příznivá v rozpouštědlech se skupinami OH	neprobíhá	probíhá v konkurenci s S_N1 reakcí	preferovaná při použití bází



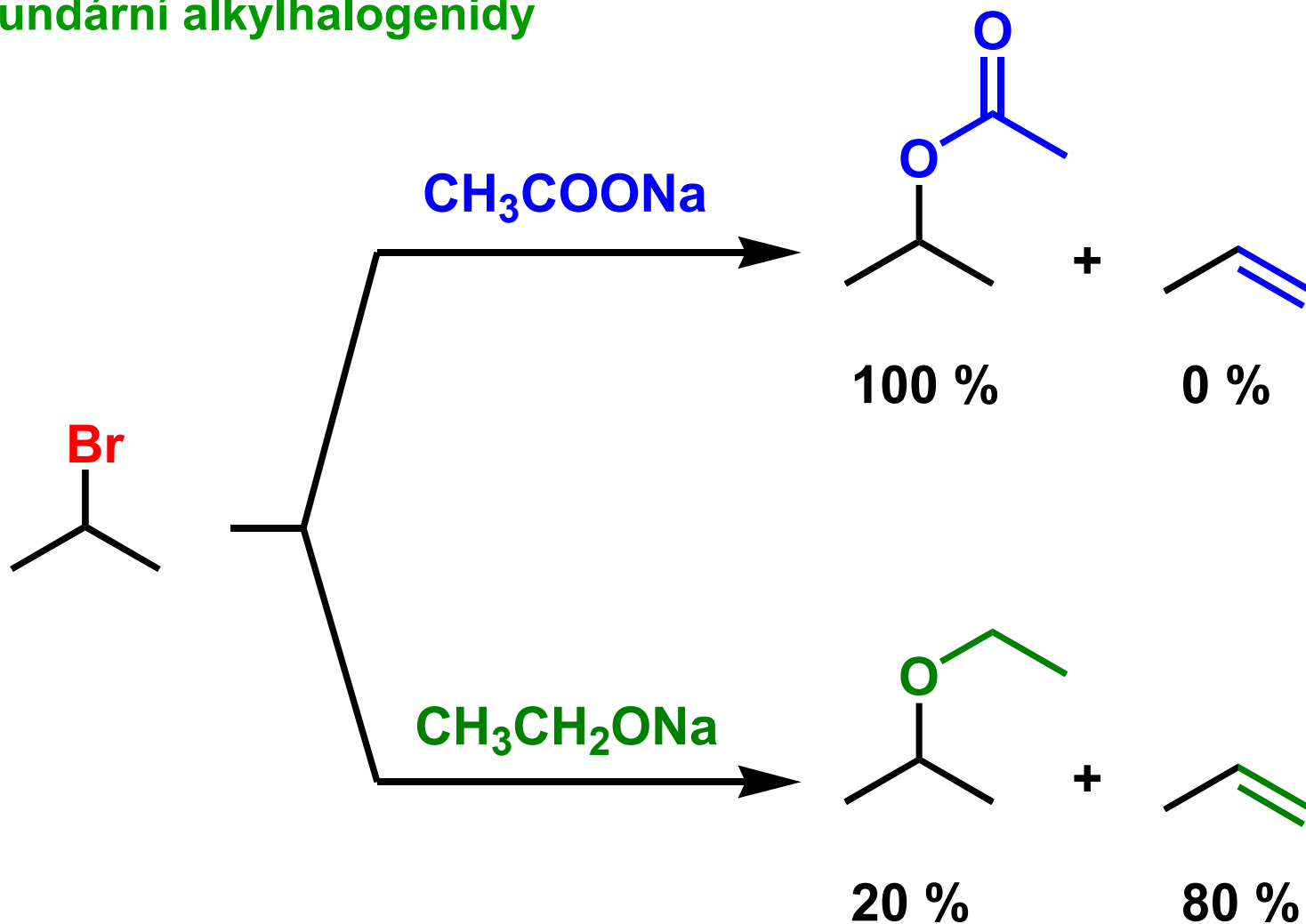
Souhrn reaktivity: S_N1 , S_N2 , $E1$, $E2$

Primární alkylhalogenidy



Souhrn reaktivity: S_N1 , S_N2 , $E1$, $E2$

Sekundární alkyhalogenidy



Souhrn reaktivity: S_N1 , S_N2 , $E1$, $E2$

Terciární alkylhalogenidy

