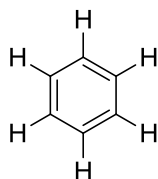


Substituce na aromatickém jádře – S_EAr, S_NAr

Už jsme viděli příklady benzenových jader, které jsou substituované různými skupinami, např. halogeny, hydroxy skupinou apod. Ukážeme si tedy, jak se tyto substituenty dají na benzenový kruh připojit a jak tyto substituenty ovlivňují reaktivitu kruhu.

Nejprve se podíváme na elektrofilní aromatickou substituci.

Proč substituce?



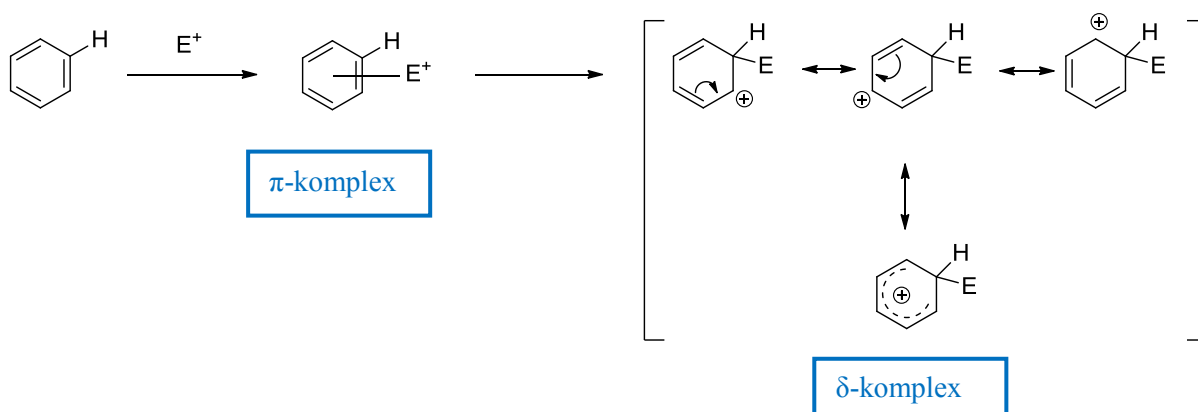
- máme 6 aromatických protonů, pokud budeme přidávat jiné substituenty (Cl, OH,...), budeme je zaměňovat za jeden z těchto vodíků – jde tedy o substituci

Elektrofilní aromatická substituce – S_EAr

Řekli jsme si, že benzenové jádro je velmi stabilní, protože je aromatické. Na to, abychom tento aromatický stav dočasně narušili a provedli reakci, potřebujeme **velmi silný elektrofil**, který bude mít kladný náboj.

Pokud tedy benzen narazí na částici, která velmi dobře poutá elektrony (silný elektrofil), může dojít k reakci s touto částicí.

OBECNÝ MECHANISMUS:

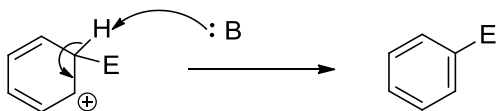


Mechanismus S_EAr začíná tvorbou π-komplexu, kdy se k benzenovému jádru přiblíží elektrofil a dochází k jeho koordinaci s jádrem.

V dalším kroku dochází k přerušení jedné z dvojných vazeb a tvorby vazby k elektrofilu, zároveň ale vzniká na kruhu kladný náboj. Tento krok může proběhnout jen v případě, že se jedná o **silný elektrofil**.

Tento karbokation je relativně stabilní, protože je rezonančně stabilizován. Ve skutečnosti se nejedná o kladný náboj izolovaný na jednom uhlíku, ale protože dvojně vazby mohou být

přesmykovány a stabilizovat právě vznikající karbokation, je kladný náboj rozptýlen přes všech zbylých 5 uhlíků kruhu. Tento intermediát, kdy je elektrofil navázán na jádro a vytvoří karbokation, se nazývá δ -komplex.



Ač je karbokation relativně stabilní, stále se snaží obnovit aromatickou strukturu, protože jako aromatická je nejstabilnější.

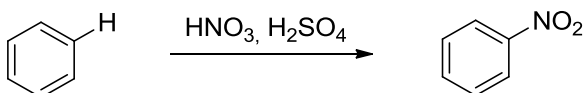
- proto pokud máme někde v roztoku nějakou bázi (což může být i molekula vody), pak tato báze bude atakovat proton, dojde k přesmyku vazby zpět do kruhu a obnovení aromatické struktury

Mezi S_EAr reakce patří:

- nitrace
- sulfonace
- Friedel-Craftsova alkylace
- Friedel-Craftsova acylace
- halogenace

U každé z těchto reakcí si postupně ukážeme, jak vygenerujeme elektrofilní částici, která se pak zapojuje do reakce.

Nitrace – NO_2^+

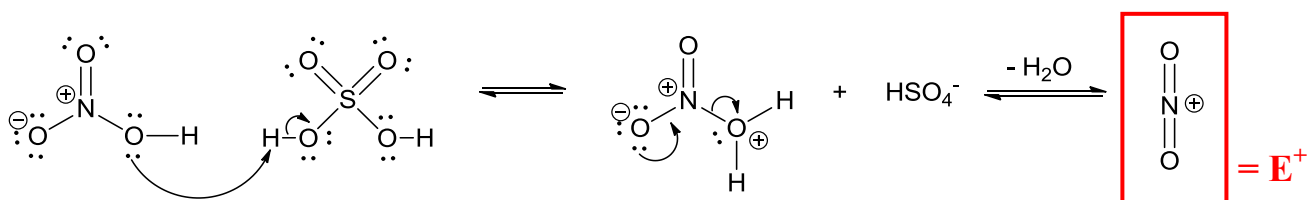


Nitrace je typickou reakcí, jak na benzenové jádro zavést nitro skupinu.

Víme však, že na reakci potřebujeme silný elektrofil.

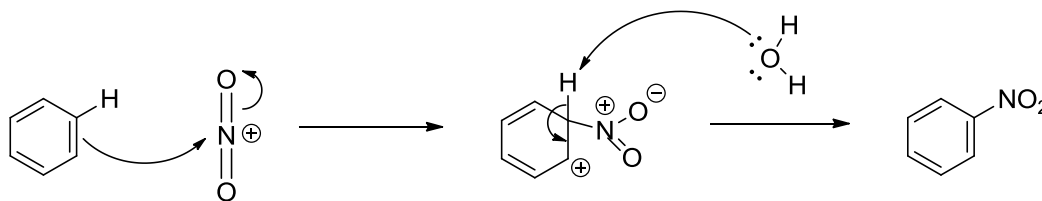
- Kde ale vezmeme silný elektrofil?

Silný elektrofil (E^+) vygenerujeme z kyseliny dusičné (HNO_3) v kyselém prostředí (H_2SO_4).



H_2SO_4 je silnější než HNO_3 , je tedy schopna darovat proton kyselině dusičné – vytvoří se OH_2^+ , která po odstoupení vytváří elektrofilní částici NO_2^+ .

Teď, když jsme si vygenerovali dostatečně silný elektrofil, který bude reagovat v elektrofilní aromatické substituci, můžeme provést reakci.

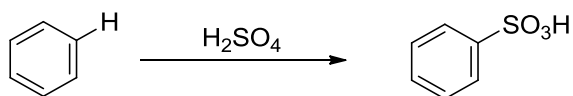


Nejprve dojde ke koordinaci NO_2^+ částice s benzenovým jádrem (π -komplex-není znázorněn), následně dochází k navázání nitroskupiny a tvorby karbokationtu, který je resonančně stabilizován a v posledním kroku přistupuje báze (např. molekula vody), odtrhne proton a dojde k obnovení aromatického kruhu.

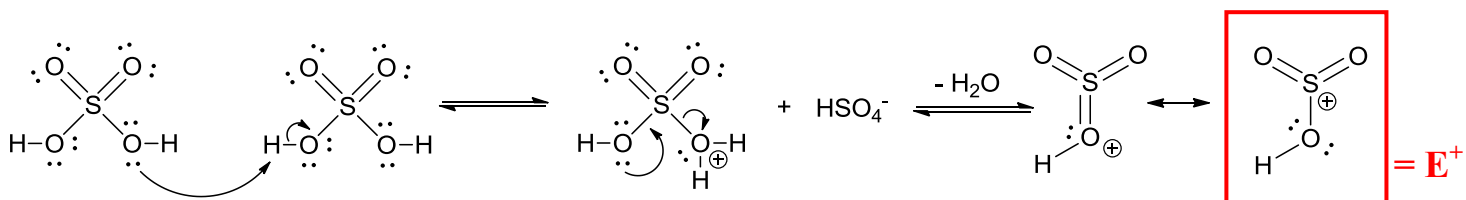
U dalších reakcí si ukáže už jen generaci elektrofilní částice, mechanismus samotné elektrofilní aromatické substituce už je pak stále stejný.

Sulfonace – SO_3H^+

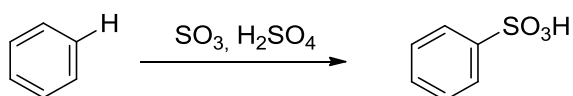
U sulfonačních reakcí máme 2 možnosti, jak vygenerovat elektrofilní částici.



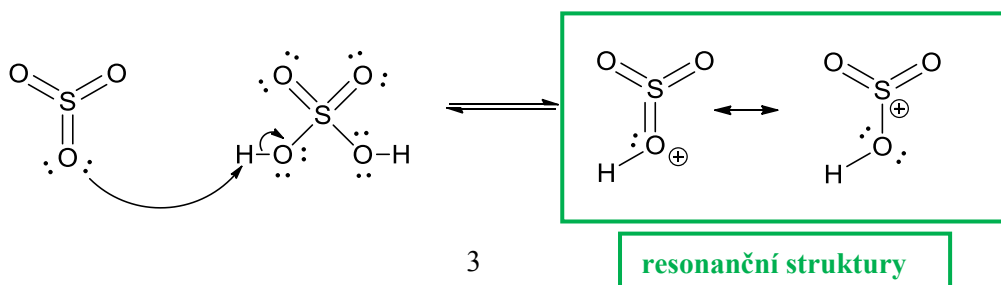
Jedním z možných způsobů je reakce v kyselině sírové. Jedna molekula protonuje molekulu druhou a po odštěpení vody dochází k tvorbě elektrofilní částice SO_3H^+ .



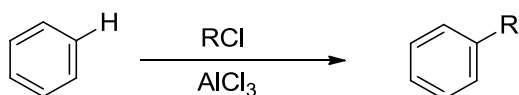
Druhou možností je použití oxidu sírového v kyselině sírové.



Ke generaci elektrofilní částice pak dochází opět darováním protonu kyselinou sírovou příslušnému oxidu.

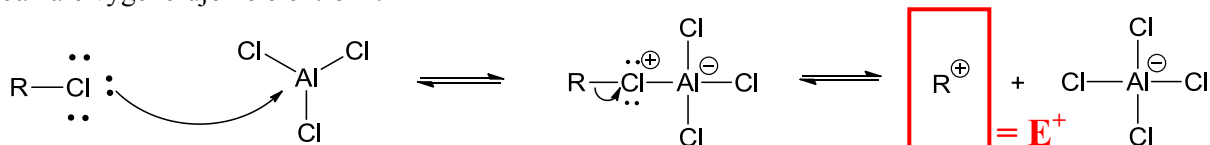


Friedel-Craftsova alkylace



Friedel-Craftsova alkylace se využívá k zavedení alkylových skupin na aromatické jádro. V reakci se používají alkyl halogenidy katalyzované Lewisovskými kyselinami, např. AlCl_3 . Výsledkem je tedy substituce alkylové skupiny.

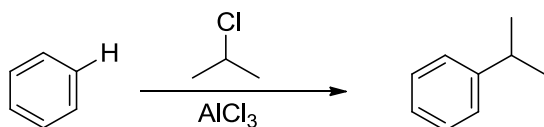
Jak ale vygenerujeme elektrofil?



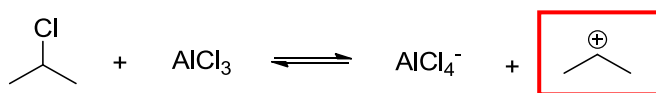
AlCl_3 působí jako Lewisova kyselina, může tedy akceptovat elektronový pár. $\text{R}-\text{Cl}$ naopak působí jako Lewisova báze, která je volný pár schopna darovat. Jeden z volných elektronových páru Cl z alkyl chloridu tedy atakuje Al , za tvorby příslušného intermediátu. Chlor je však dost elektronegativní na to, aby si přitáhl elektrony z vazby s alkylem, čímž dojde ke vzniku karbokationtu jako elektrofilní částice a AlCl_4^{-} .

Uveďme si pár příkladů:

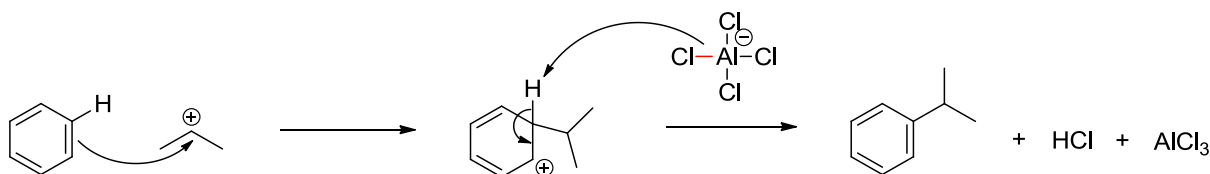
Př. 1.



Jak bude tato reakce probíhat? Nejprve si vygenerujeme elektrofilní částici:



Jako elektrofil působí karbokation, musíme si proto dávat pozor na přesmyky – v tomto případě však máme 2° karbokation, který je v dané molekule nejstabilnější.

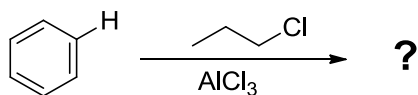


Samotný mechanismus už probíhá klasicky, jak již známe. Jako báze pak vystupuje AlCl_4^{-} , který vznikl při vytváření elektrofilu. Vazba mezi Al a Cl atakuje proton, jeho vazba se přesmykuje zpět do kruhu a vytváří opět aromatické jádro. Vedlejšími produkty reakce jsou HCl a AlCl_3 , který jsme na

začátku použili jako katalyzátor. Do výsledné reakce je psát nemusíte, zde jsou uvedeny, abyste měli představu co se v reakci děje.

Př. 2.

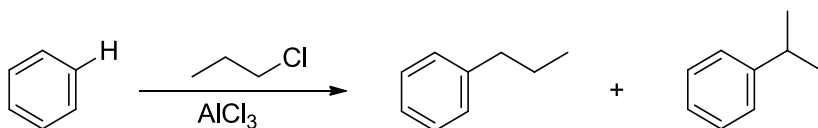
Následující příklad je již o něco složitější.



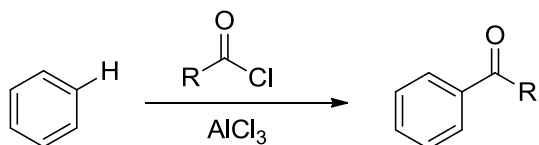
Nejprve vytvoříme působením Lewisovské kyseliny a alkyl chloridu příslušný karbokation, tedy elektrofil, který se zapojuje do reakce.



Působením AlCl_3 jako katalyzátoru, nám vzniká **1° karbokation**, který však není příliš stabilní a snadno může docházet k přesmyku za tvorby **2° karbokationtu**. V reakci tedy budou přítomny 2 druhy elektrofilních částic a produkty reakce budou 2.

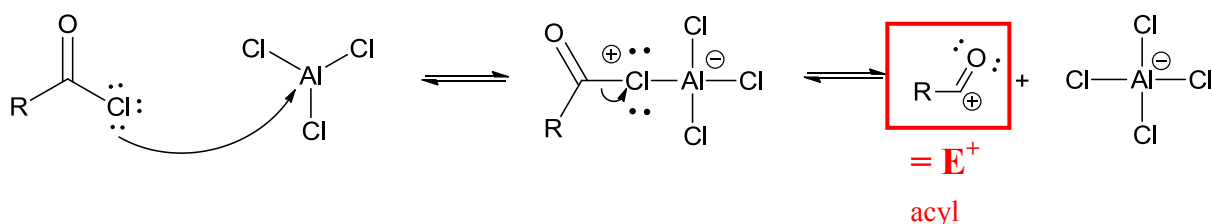


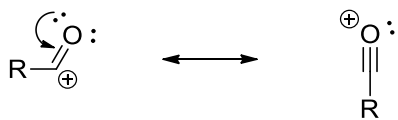
Friedel-Craftsova acylace



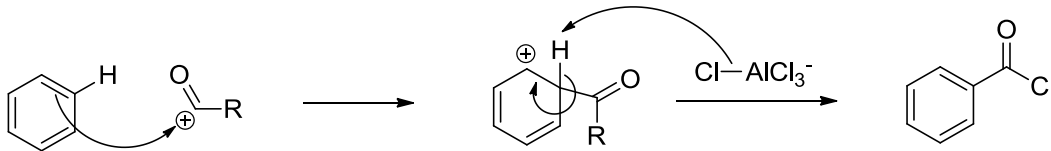
Fridel-Craftsova acylace je reakce podobná F.-C. alkylaci jen s tím rozdílem, že na benzenové jádro nezavádíme alkylový substituent, ale acylový.

Mechanismus je podobný alkylaci, ovšem s jedním zásadním rozdílem. Začátek je však stejný, AlCl_3 funguje jako Lewisova kyselina a přijímá elektronový pár.



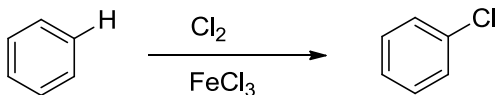


Volný el. pár na kyslíku však může stabilizovat karbokation. Toto je tedy rozdíl mezi alkylací a acylací, protože kation je při acylaci rezonančně stabilizovaný a nedochází k přesmykům, zatímco u alkylace ano.

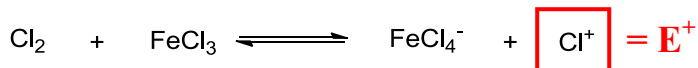


Halogenace

Zavádění halogenů na aromatické jádro probíhá za stejných podmínek jako Fridel-Craftsovy reakce, tedy za použití Lewisovské kyseliny jako katalyzátoru.



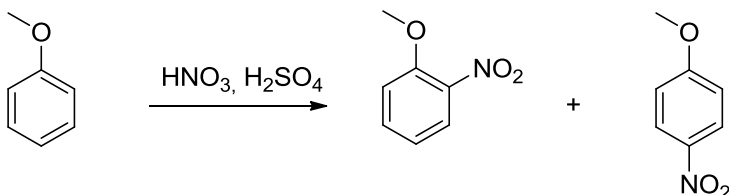
Elektrofil, v tomto případě Cl^+ je generován obdobným způsobem jako u předešlých dvou reakcí.



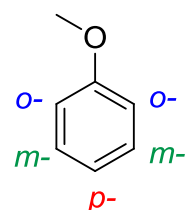
Do teď jsme si ukazovali pouze různé typy elektrofilních aromatických substitucí a možnosti zavedení jednotlivých skupin na samotné benzenové jádro. Situace se komplikuje ve chvíli, kdy už nějaký substituent na benzenovém jádře navázaný máme a přesto chceme provést $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$.

Jak tedy bude vypadat $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ u substituovaných aromátů?

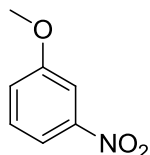
Uveďme si příklad:



Pokud budeme chtít provést nitraci methoxybenzenu, dostaneme 2 produkty. Jeden z pozorovaných produktů bude mít nitro skupinu na sousedním uhlíku, tedy v *ortho*-poloze vůči methoxy skupině a druhý pozorovaný produkt bude naprotí, tedy v *para*-poloze.



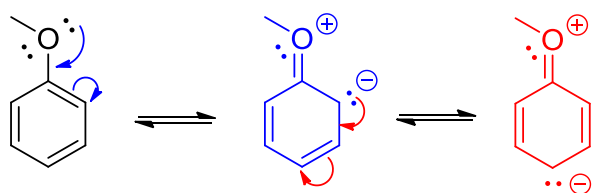
V tomto případě bude převažovat *para*-substituovaný produkt, protože musíme vzít v úvahu i sterickou náročnost methoxy skupiny. Nebude to tak vždy, v některých reakcích může převažovat i *ortho*-produkt, ale v tomto případě bude převažovat *para*-produkt.



Meta-substituovaný produkt nebude pozorován nebo jen s velmi malým výtěžkem.

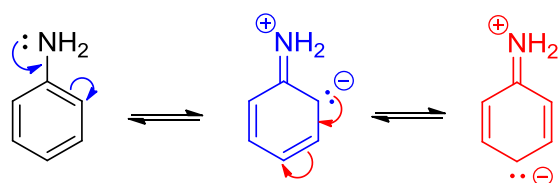
Proč tedy probíhá substituce do *ortho*- a *para*-pozice?

Podívejme se na rezonanční struktury a mechanismus reakce.



Pokud si nakreslíme rezonanční struktury, v *o*- a *p*-pozicích vidíme záporný náboj a volný el.pár, který potřebujeme pro atak elektrofilu. Naopak v *m*-pozici žádný přebytek elektronů nemáme a tedy substituce do této pozice nepoběží.

Podívejme se na jiný příklad. Do jaké pozice pujdou substituenty při S_EAr na anilinu?

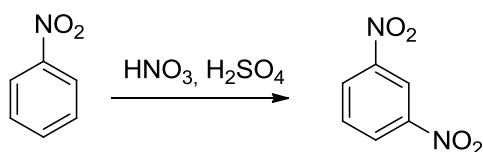


S_EAr na anilinu poběží do stejných poloh, tedy do *ortho*- a *para*-, kde máme volný el.pár a záporný náboj.

Můžeme tedy říct, že substituenty, které mají volné elektronové páry jako $-OH$, $-OR$, $-NH_2$, $-NHR$, $-NR_2$, ale i alkyly, budou dárci elektronů a na benzenovém jádře budou dirigoval další přistupující substituenty do *ortho*- a *para*- pozic, jsou tedy **ortho a para dirigující**.

Zároveň tím, že dodávají elektrony do jádra, zvyšují elektronovou hustotu na jádře a aktivují ho, jsou to tedy také zároveň **aktivující skupiny**. Pokud srovnáme reaktivitu benzenu s benzenem substituovaným aktivující skupinou, bude tento substituovaný benzen v S_EAr **reagovat rychleji**.

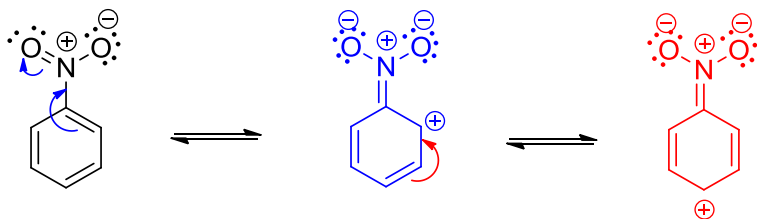
Podívejme se na další příklad:



Proč běží následující substituce do *meta*-pozice?

NO₂ patří mezi elektron akceptorní skupiny, které odtahují elektrony z aromatického jádra, čímž snižují el.hustotu na jádře, patří mezi **deaktivující skupiny** (ukážeme si proč), takže v S_EAr bude ve srovnání s benzenem **reagovat pomaleji**.

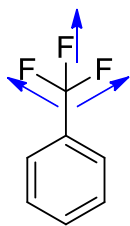
Proč je ale *meta*-dirigující?



NO₂ skupina je elektron akceptor, odtahuje tedy elektrony z jádra a vytváří na něm kladný náboj, čímž ho **deaktivuje** a ve srovnání se samotným benzenem bude nitrobenzen v S_EAr **reagovat pomaleji**.

Současně v polohách *ortho*- a *para*- na benzenovém jádře vytváří kladný náboj, takže to těchto míst nemůže přistupovat elektrofil. Proto akceptorní skupiny dirigují do pozice *meta*.

Dalším příkladem meta-dirigující skupiny je CF₃.



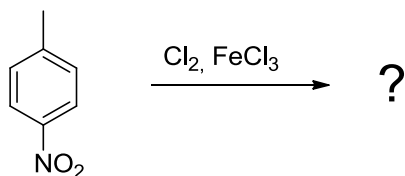
Fluor je mnohem více elektronegativní než uhlík, takže tyto 3 atomy F odtahují elektrony, což dává uhlíku δ⁺ a CF₃ skupina se tedy řadí mezi meta-dirigující substituenty kvůli indukčnímu efektu, ne však kvůli rezonančnímu jako např. NO₂.

Shrnutí vlivu substituentů:

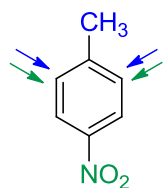
o -, p -	silně aktivující	-O ⁻ , -NR ₂ , -NH ₂ , -OH, -OR
	středně aktivující	-NHC(O)R, -OC(O)R,
	slabě aktivující	-R, -Ph, -vinyl (-CH=CH ₂)
	deaktivující	-X
m -	středně deaktivující	-CHO, -COR, -COOH, -COOR, -COCl ₃
	silně deaktivující	-CF ₃ , -CN, -NO ₂ , -NH ₃ ⁺ , -NR ₃ ⁺ , -SO ₃ H

Příklady. Do kterých poloh bude probíhat následující S_EAr ?

Př. 1.



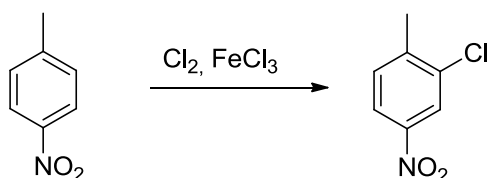
Podívejme se na vliv substituentů.



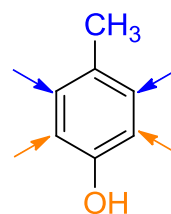
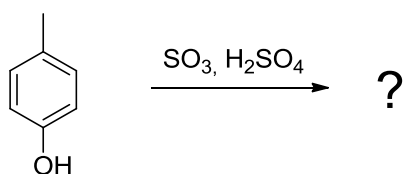
CH_3 skup = alkyl ... diriguje do *o-*, *p-*, ale *p*-pozice je obsazena NO_2 skup.
 NO_2 skup. diriguje do *m-*

➤ Situace je jednoduchá, oba substituenty dirigují do stejného místa na kruhu

Výsledkem je tedy:

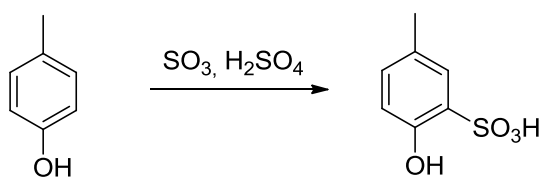


Př. 2.

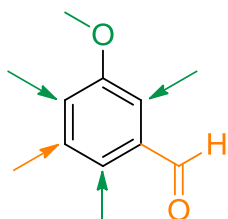
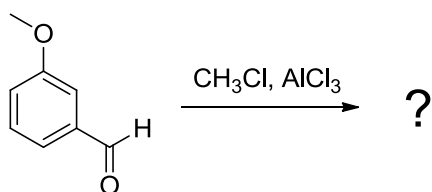


Opět se podívejme na vliv substituentů: Obě skupiny, alkyl i OH skupina dirigují *o-*, *p-*, na stejné pozici se však **neshodnou**. Jak to vyřešíme?

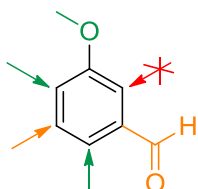
Podívejme se na aktivační sílu substituentů – v tomto případě je OH samozřejmě silněji aktivující skupina, bude mít tedy větší (silnější) vliv.



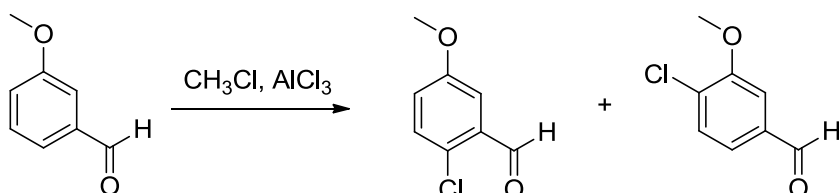
Př. 3.



Opět máme 2 skupiny, které jdou proti sobě – OCH_3 jakožto donor je *o*-, *p*-dirigující, zatímco aldehyd jako akceptor je *m*-dirigující a ani v jedné pozici na kruhu se neshodnou.

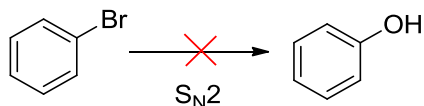


Jednu pozici můžeme se sterických důvodů vyřadit. Zbývá nám tedy vybrat z následujících 3 pozic. Pokud máme na aromatickém jádře substituenty, které jdou proti sobě a jeden z nich jádro aktivuje a druhý deaktivuje, tak převažující vliv bude mít aktivující skupina.



Nukleofilní aromatická substituce – $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$

Na aromatickém jádře nepoběží reakce $\text{S}_{\text{N}}1$ a $\text{S}_{\text{N}}2$, jejichž mechanismy jsme si ukazovali.



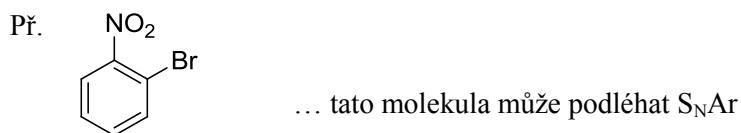
Nu nemůže atakovat sp^2 hybridizovaný uhlík ve správné orientaci, $\text{S}_{\text{N}}2$ není možný

Nemůže dojít k odštěpení odst. skupiny, protože by se tvořil velmi nestabilní karbokation

Jsou tedy vůbec nějaké nukleofilní reakce na aromatickém jádře možné?

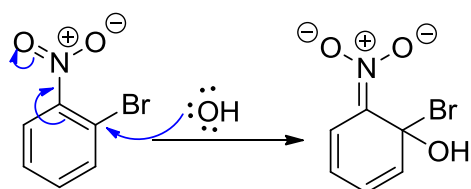
Ano jsou, ale jen za určitých podmínek:

1. Benzenové jádro musí mít elektron akceptorní skupinu
2. Benzenové jádro musí mít odstupující skupinu
3. Odstupující skupina musí být v *ortho*- nebo *para*- pozici vůči akceptorní skupině



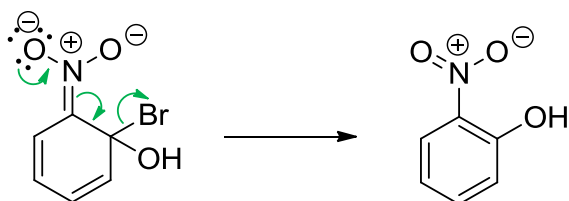
S_NAr však může probíhat 2 různými mechanismy – Adičně-eliminačně (Ad-E)
Eliminačně-adičně (E-Ad)

Mechanismus adičně – eliminační (Ad-E)



1. krokem je **adice nukleofilu**.

Silný Nu atakuje uhlík s odstupující skupinou, současně dochází k přesunu elektronů až na kyslík NO₂ skupiny, která svými akceptorními vlastnostmi stabilizuje přebytek elektronů na jádře, který vznikl navázáním nukleofilu.

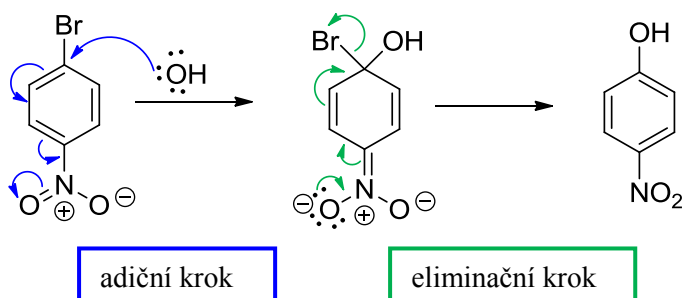


2. krokem je **eliminace**

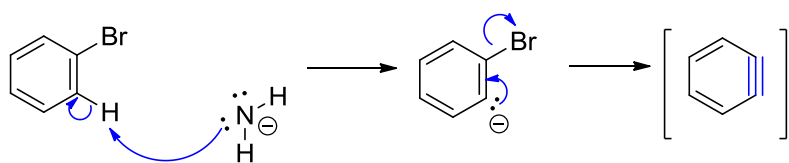
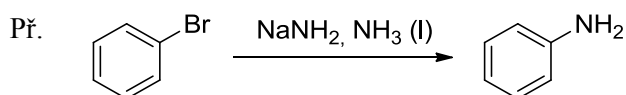
V následujícím kroku dochází k přesunutí elektronů volného el.páru z kyslíku zpět do vazby s dusíkem a tlakem elektronů dochází k odštěpení odstupující skupiny.

Jak tedy vidíme, přítomnost akceptorní skupiny v *ortho* nebo *para* poloze stabilizuje záporný náboj intermediátu po navázání nukleofilu.

Stejně reakce probíhá, pokud je akceptor v *para*-poloze.

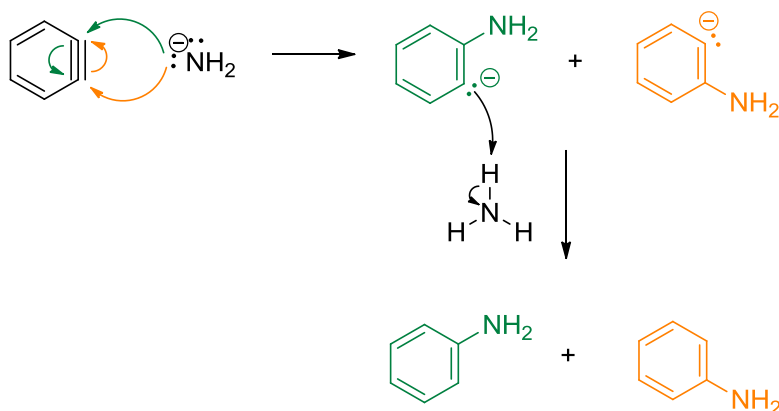


Mechanismus eliminačně – adiční (E-Ad)



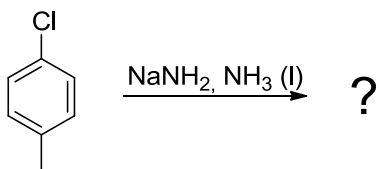
1. krokem je eliminace a tvorba **BENZYNU**

Jelikož je prvním krokem eliminace aromatického protonu a následné odštěpení odst. skupiny za tvorby benzynu jako intermediátu, na tuto eliminaci je potřeba velmi silná báze, jako např. **amid** !, hydroxid za vysoké teploty, ...

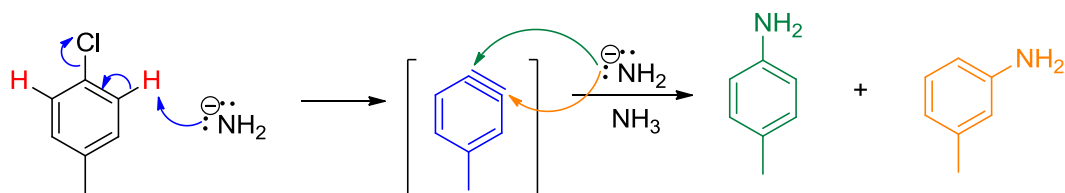


Druhým krokem je pak atak amidu, který sice v prvním kroku působí jako báze, ale může být i nukleofil. Tento nukleofil tedy atakuje trojnou vazbu benzynu. Trojná vazba však může být atakována ze 2 stran, ve směru zelených či oranžových šipek, a vznikají tedy 2 různé produkty. V tomto případě jsou sice stejné, ale v případě reakce na substituovaném benzenovém jádře nikoliv. Kapalný amoniak (NH_3) v reakci slouží jako donor protonu na konci reakce.

Př. Napište, kolik možných produktů bude v reakci vznikat.



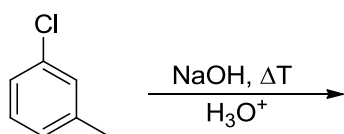
Napišme si mechanismus:



Máme 2 protony, které můžeme eliminovat, v tomto případě jsou však ekvivalentní, takže zvolíme kterýkoliv z nich

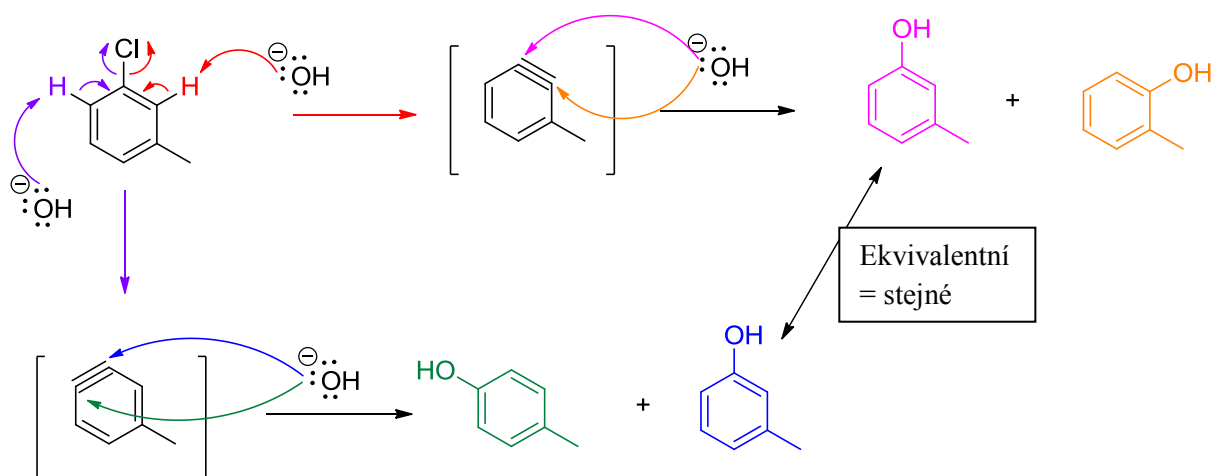
Vznikající trojná vazba může být nukleofilem atakována z obou stran, po protonaci tedy vznikají 2 různé produkty

Př. Napište, kolik možných produktů bude v reakci vznikat.



NaOH při vysoké teplotě je velmi silná báze, schopná deprotonovat aromatické jádro při S_NAr , H_3O^+ v druhém kroku působí jako donor protonu

Napišme si mechanismus:



Protony ve výchozí látce, které můžeme eliminovat (H a H) nejsou ekvivalentní a proto můžeme vytvořit 2 různé benzyny. Každou trojnou vazbu pak můžeme atakovat ze 2 stran, takže z každého benzynového intermediátu vznikají 2 produkty. 2 z nich jsou však ekvivalentní, v reakci tedy budou vznikat 3 různě substituované látky.

