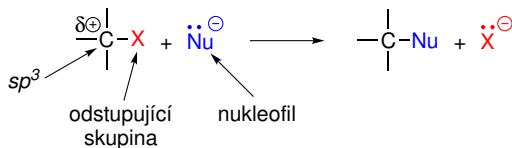


# Základy organické chemie

Jaromír Literák



# Nukleofilní alifatická substituce



Odstupující skupina je konjugovanou bází silné kyseliny:

|                           | kyselina               | $pK_a$ | konjugovaná báze     |  |
|---------------------------|------------------------|--------|----------------------|--|
| roste kyselost $\uparrow$ | HI                     | -11    | $\text{I}^-$         | $\uparrow$ roste kvalita odstupující skupiny |
|                           | HBr                    | -9     | $\text{Br}^-$        |  |
|                           | HCl                    | -7     | $\text{Cl}^-$        |  |
|                           |                        | -3     |                      |  |
|                           | $\text{H}_3\text{O}^+$ | 0      | $\text{H}_2\text{O}$ |  |

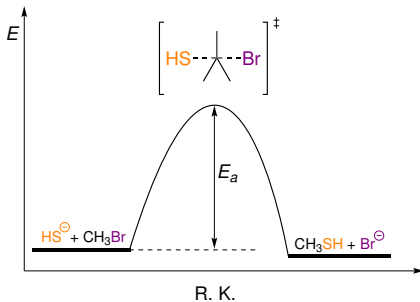
# Nukleofilní alifatická substituce

| kyselina     | $pK_a$ | konjugovaná báze |
|--------------|--------|------------------|
| $H_2O$       | 14     | $OH^-$           |
| $CH_3CH_2OH$ | 16     | $CH_3CH_2O^-$    |
| $NH_3$       | 38     | $NH_2^-$         |

Dva základní mechanismy –  $S_N2$  a  $S_N1$

# Bimolekulární nukleofilní substituce $S_N2$

**Součinný** proces.

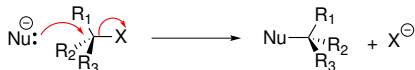


**Trajektorie přiblížení nukleofilu** – v ose vazby C–X



# Bimolekulární nukleofilní substituce $S_N2$

Pokud probíhá  $S_N2$  na centru chiralidy, dochází k **inverzi konfigurace** (Waldenův zvrát)



**Rychlostní rovnice** – bimolekulární mechanismus

$$v = \frac{dc(\text{R-Nu})}{dt} = -\frac{dc(\text{R-X})}{dt} = k \cdot c(\text{R-X}) \cdot c(\text{Nu}^-)$$

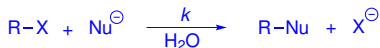
$v$  – rychlost reakce

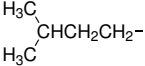
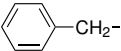

$k$  – (bimolekulární) rychlostní konstanta, závisí na **reaktivitě** substrátu, nukleofilu, rozpouštědle, teplotě. . .

Součin koncentrací  $c(\text{R-X}) \cdot c(\text{Nu}^-)$  je přímo úměrný **pravděpodobnosti srážek molekul**.

# Bimolekulární nukleofilní substituce S<sub>N</sub>2

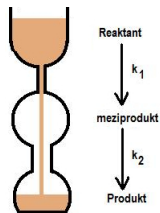
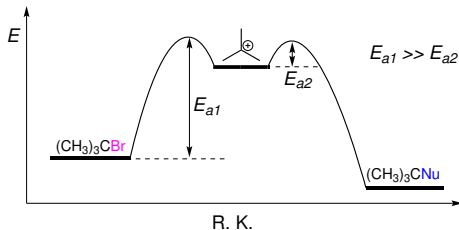
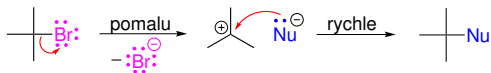
V tranzitním stavu je atom uhlíku substrátu obklopen substituenty, nukleofilem a odstupující skupinou → jeho energie (a tím i **aktivační energie**  $E_a$  spolu s **rychlostní konstantou**) **silně závisí na sterické náročnosti** substituentů.



|   | $k/k_0$ |   | $k/k_0$    |
|---|---------|---|------------|
| H <sub>3</sub> C-   | 1       |  | 0,00000013 |
| CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -   | 0,33    | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> -   | 1,3        |
| CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -                                 | 0,013   |  | 4,0        |
|  | 0,0008  |   |            |

# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

Mechanismus reakce zahrnuje **dva kroky**.



Meziproduktem  $S_N1$  je nestabilní (a reaktivní) **karbokation**  $\rightarrow$  aktivační energie prvního kroku je výrazně vyšší než aktivační energie druhé reakce – první krok je výrazně pomalejší než druhý, stává se **krokem určujícím celkovou rychlost reakce**.

# Monomolekulární nukleofilní substituce S<sub>N</sub>1

**Rychlostní rovnice** – monomolekulární mechanismus

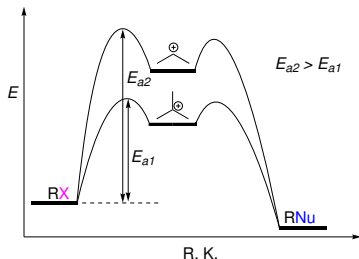
$$v = \frac{dc(\text{R-Nu})}{dt} = -\frac{dc(\text{R-X})}{dt} = k \cdot c(\text{R-X})$$

*v* – rychlost reakce

*k* – (monomolekulární) rychlostní konstanta, závisí na **reaktivitě substrátu**, rozpouštědle, teplotě...

Reakční rychlost S<sub>N</sub>1 **nezávisí** na **koncentraci** ani **kvalitě nukleofilu**.

Velkou roli ale hraje **stabilita karbokationtu**.

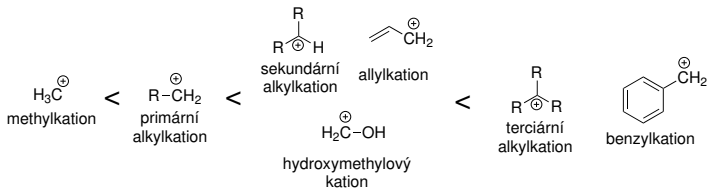




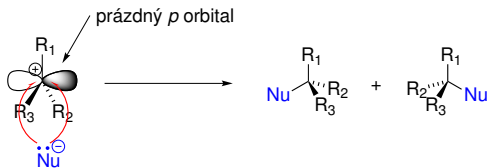
# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

**Elektrondonorní substituenty** ( $I+$  a/nebo  $M+$  efekt) stabilizují sextetový atom uhlíku.

Obecné pořadí **stability karbokationtů**:

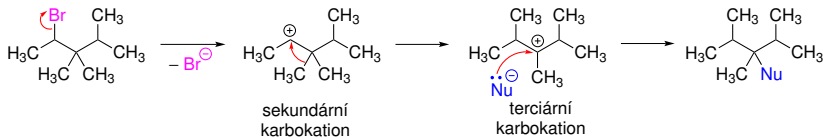


Pokud probíhá  $S_N1$  na centru chirality, dochází k **racemizaci** (někdy nemusí být úplná – efekt iontového páru s  $X^-$ ).



# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

Karbokationty mohou v průběhu  $S_N1$  podléhat **přesmyku**.

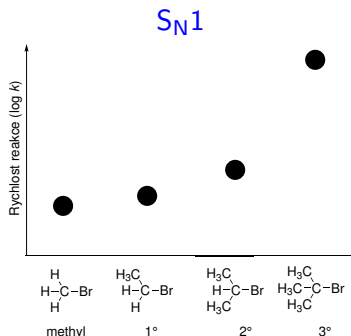
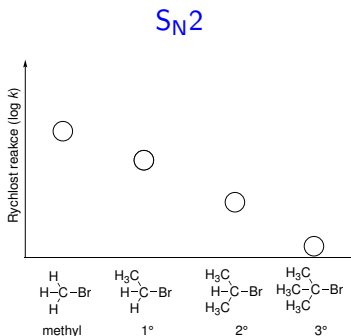


Podmínkou je, aby z méně stabilního kationtu **vznikal karbokation stabilnější** (sekundární  $\rightarrow$  terciární).

# S<sub>N</sub>2 versus S<sub>N</sub>1

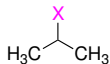
O tom, zda substrát reaguje mechanismem S<sub>N</sub>2 nebo S<sub>N</sub>1 rozhoduje řada faktorů. Některé substráty mohou reagovat **současně oběma mechanismy**, jeden může převládnout v závislosti na povaze nukleofilu nebo podmínkách.

## 1. Struktura substrátu



# S<sub>N</sub>2 versus S<sub>N</sub>1

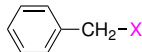
Hraniční substráty – sekundární alkyl, benzylový, allyl, alkoxyethyl.



sekundární  
substrát



allylový  
substrát

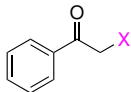


benzylový  
substrát



alkoxyethylový  
derivát

Pouze S<sub>N</sub>2 – fenacetyl



fenacetylový  
substrát



R = alkyl, aryl, OR

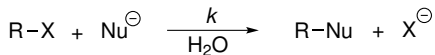
Pouze S<sub>N</sub>1 – terciární alkyl



terciární substrát

## 2. Kvalita nukleofilu

**Nukleofilita** – měřena jako rychlostní konstanta reakce S<sub>N</sub>2 se standardním substrátem (např. CH<sub>3</sub>Br). Kinetická charakteristika.



Rychlost S<sub>N</sub>1 na koncentraci nukleofilu nebo jeho kvalitě nezávisí.

Rychlost S<sub>N</sub>2 je na koncentraci nukleofilu nebo jeho kvalitě **silně závislá** → u hraničních substrátů může dojít k tak výraznému snížení rychlosti S<sub>N</sub>2, že reakce S<sub>N</sub>1 se může stát rychlejší.

| dobré nukleofily |                  |                   | slabé nukleofily |
|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| I <sup>⊖</sup>   | HS <sup>⊖</sup>  | HO <sup>⊖</sup>   | F <sup>⊖</sup>   |
| Br <sup>⊖</sup>  | H <sub>2</sub> S | RO <sup>⊖</sup>   | H <sub>2</sub> O |
| Cl <sup>⊖</sup>  | RSH              | HC≡C <sup>⊖</sup> | ROH              |

## 3. Vliv rozpouštědla

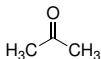
**Polární protická** rozpouštědla obsahují atom vodíku na elektronegativním atomu (O, N...)

**Polární aprotická** rozpouštědla neobsahují atom vodíku na elektronegativním atomu.

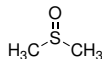
### polární protické solvety



### polární aprotické solvety



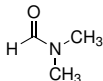
aceton



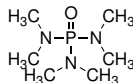
dimethylsulfoxid  
(DMSO)



acetonitril



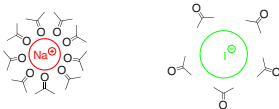
*N,N*-dimethylaformamid  
(DMF)



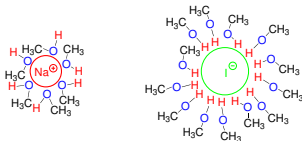
hexamethylfosforamid  
(HMPA)

# $S_N2$ versus $S_N1$

Polární aprotická solvatají dobře kation, hůře anion (nukleofil) → menší solvatační zábrana  $S_N2$ .



Polární protická solvatají dobře kation i anion (nukleofil) → větší solvatační zábrana nukleofilní substituci.



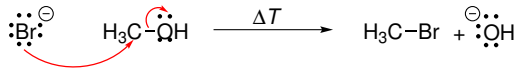
Polární protická rozpouštědla urychlují  $S_N1$ , protože solvatají oba ionty, které vznikají jako meziprodukty.

Optimální podmínky pro průběh nukleofilní substituce monomolekulárním nebo bimolekulárním mechanismem.

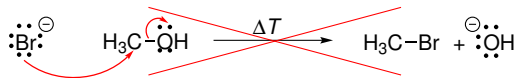
|                     | $S_N2$                        | $S_N1$           |
|---------------------|-------------------------------|------------------|
| Substrát            | $\text{CH}_3-$ nebo $1^\circ$ | $3^\circ$        |
| Nukleofil           | Dobrý                         | Nezáleží         |
| Odstupující skupina | Dobrá                         | Výborná          |
| Rozpouštědlo        | Polární aprotické             | Polární protické |



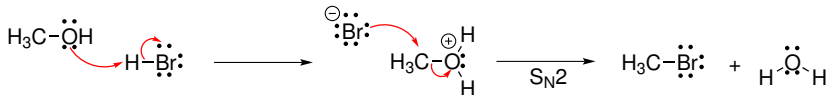
# Nukleofilní substituce u alkoholů



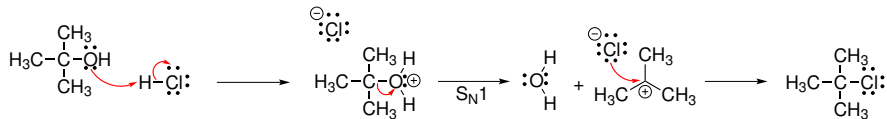
Hydroxylová skupina je **špatná odstupující skupina** –  $\text{OH}^-$  je konjugovanou bází od slabé kyseliny  $\text{H}_2\text{O}$ .



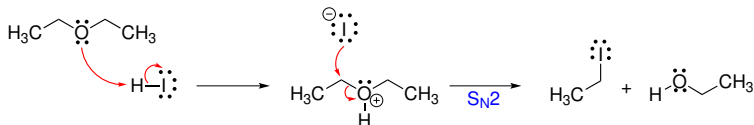
**Protonovaná -OH skupina** však odstupuje jako  $\text{H}_2\text{O}$ , konjugovaná báze silné kyseliny  $\text{H}_3\text{O}^+$  – **dobrá odstupující skupina**.



# Nukleofilní substituce u alkoholů

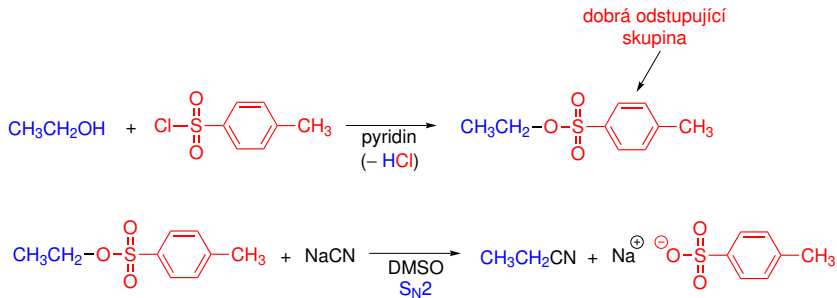


Podobnou reakci pozorujeme u etherů:



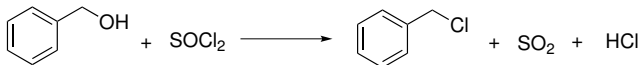
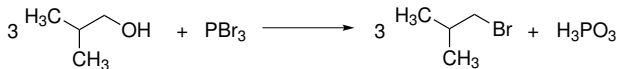
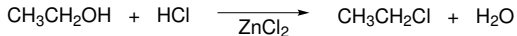
# Nukleofilní substituce u alkoholů

Jiný způsob aktivace -OH skupiny k odstoupení je **převedení alkoholu na ester silné kyseliny**:



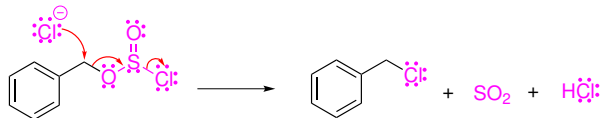
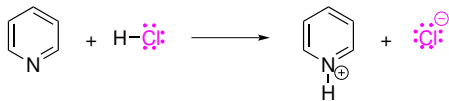
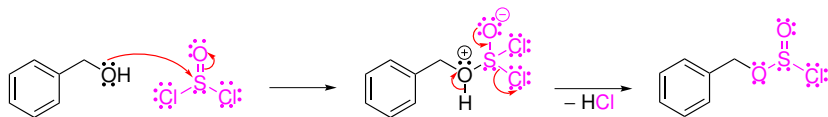
# Nukleofilní substituce u alkoholů

K převedení alkoholu na halogenderivát lze užít **HX** nebo **halogenidy anorganických kyselin**:

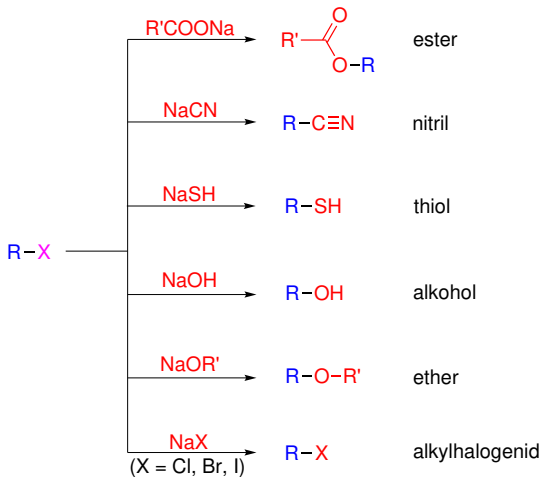


# Nukleofilní substituce u alkoholů

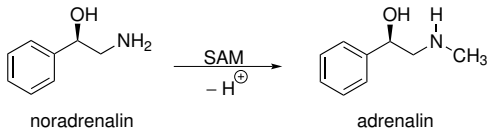
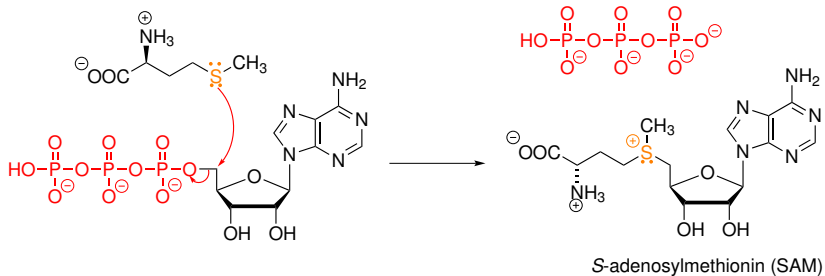
Mechanismus zahrnuje **aktivaci -OH skupiny** a **nukleofilní substituci**.



# Syntetické využití nukleofilní substituce



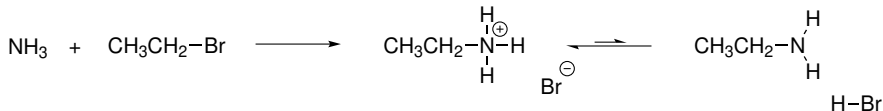
# Methylace v živých organismech



# Příklad č. 1

Doplňte atomům v molekulách volné elektronové páry.

Doplňte zahnuté šipky popisující pohyb elektronových párů tak, aby odpovídaly mechanismu nukleofilní substituce.

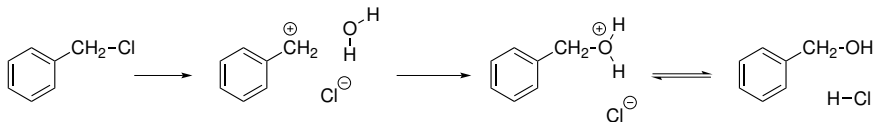


**Řešení:**



## Příklad č. 2

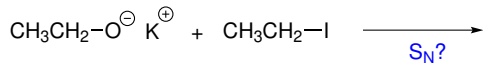
Doplňte atomům v molekulách volné elektronové páry.  
Doplňte zahnuté šipky popisující pohyb elektronových párů tak, aby odpovídaly mechanismu nukleofilní substituce.



**Řešení:**

## Příklad č. 3

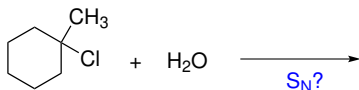
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

## Příklad č. 4

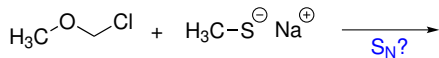
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

## Příklad č. 5

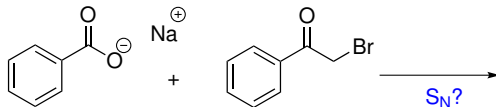
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

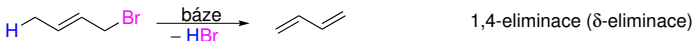
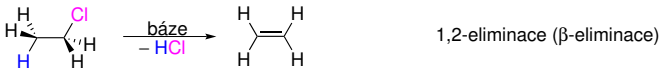
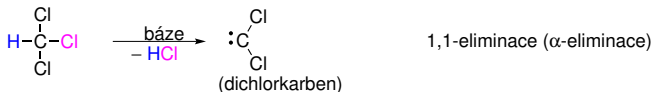
## Příklad č. 6

Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

# Eliminace – příprava alkenů



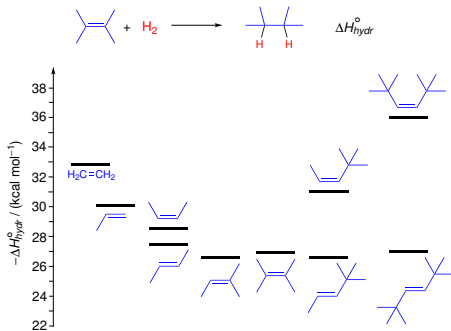
Eliminace HX, **odstupující skupina** má **stejné vlastnosti** jako v **nukleofilních substitucích**.

1,2-Eliminační reakcí vznikají nenasycené uhlovodíky – **alkeny** (alkyny. . .).

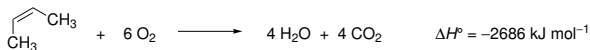
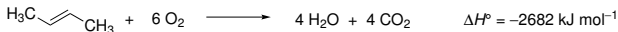
Obvykle **stabilita alkenů** roste s počtem **elektrondonorních substituentů** (alkylů) na dvojně vazbě.

# Eliminace – příprava alkenů

**Stabilita alkenů** – ukazatelem může být **hydrogenační teplo**.

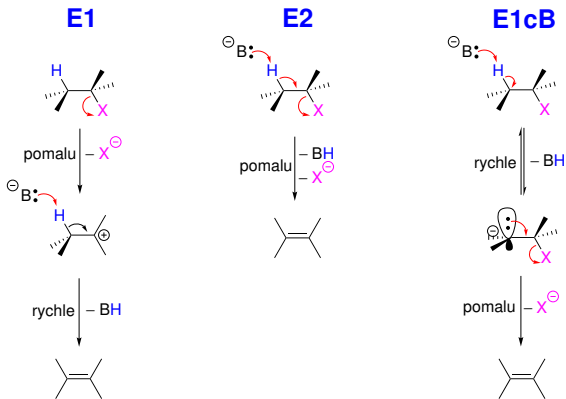


Stabilita *cis-* a *trans*-isomerů alkenů – také spalné teplo:



# Eliminace – příprava alkenů

## Základní mechanismy 1,2-eliminace:



Báze může být současně nukleofilem – nukleofilní substituce a eliminace jsou často konkurenčními reakcemi.



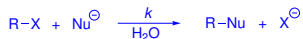
# Eliminace – příprava alkenů




## Bazicitá versus nukleofilita

**Nukleofilita** – rychlostní konstanta v  $S_N2$  se standardním substrátem – **kinetická charakteristika**.

**Bazicitá** – pozice acidobazické rovnováhy vyjádřená pomocí  $pK_a$  – **termodynamická charakteristika**.

Obecně **neexistuje korelace mezi bazicitou a nukleofilitou**.



|   | $pK_a$ | $k/k_0$ |   | $pK_a$ | $k/k_0$    |
|---|--------|---------|---|--------|------------|
| $ClO_4^{\ominus}$   | -10    | 0,0     | $I^{\ominus}$   | -10    | 120.000    |
| $H_2O$  | -1,7   | 1       | $Br^{\ominus}$  | -9     | 5.000      |
| $H_3C-C(=O)O^{\ominus}$   | +4,8   | 900     | $Cl^{\ominus}$  | -7     | 1.100      |
|  | +10    | 2.000   | $F^{\ominus}$   | +3     | 0,0        |
| $HO^{\ominus}$  | +14,0  | 12.000  | <hr/>   |        |            |
|   |        |         |  | +10    | 2.000      |
|   |        |         |  | +6,4   | 50.000.000 |

# Eliminace – příprava alkenů

## Bazicitata versus nukleofilita

Pro **stejný nukleofilní atom** roste nukleofilita s rostoucí **bazicitou** (rostoucí hodnotou  $pK_a$  konjugované kyseliny).

Ve **skupině** roste nukleofilita s **velikostí atomu** (protonovým číslem).

| Pouze nukleofil  | Pouze báze  | Silná báze<br>silný nukleofil  | Slabá báze<br>slabý nukleofil   |
|--|---|--|---|
| $\text{Cl}^{\ominus}$ $\text{SH}^{\ominus}$ $\text{H}_2\text{S}$<br>$\text{Br}^{\ominus}$ $\text{RS}^{\ominus}$ $\text{RSH}$<br>$\text{I}^{\ominus}$ | $\text{NaH}$<br>(zdroj $\text{H}^{\ominus}$ )<br>DBN<br>DBU | $\text{OH}^{\ominus}$ $\text{H}_3\text{C}$<br>$\text{CH}_3\text{O}^{\ominus}$ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O}^{\ominus})-\text{H}_3\text{C}$<br>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\ominus}$ | $\text{H}_2\text{O}$<br>$\text{CH}_3\text{OH}$<br>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ |



DBN – 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en



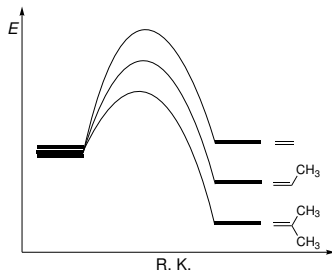
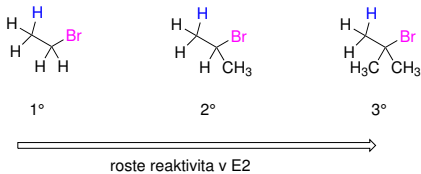
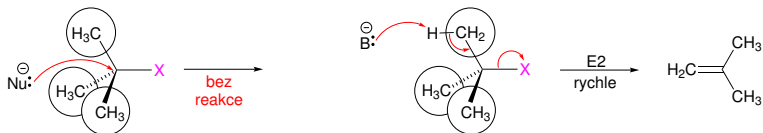
DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

# Bimolekulární eliminace E2

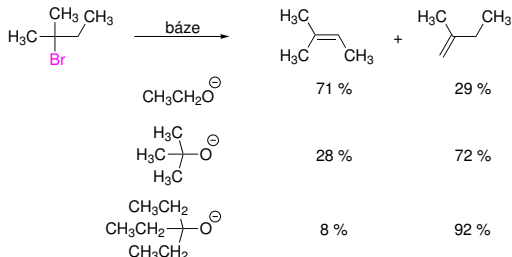
## Kinetická rovnice:

$$v = k \cdot c(\text{B}) \cdot c(\text{RX})$$

Rozdílné sterické nároky E2 a S<sub>N</sub>2:



**Regioselektivita E2** – u mechanismu E2 lze ovlivnit volbou báze:

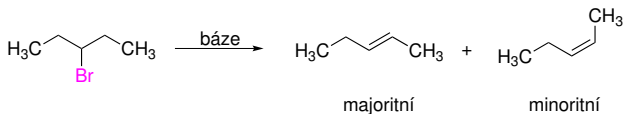


**Malá báze** – eliminace podle **Zajcevova pravidla**, hlavním produktem je více substituovaný alken.

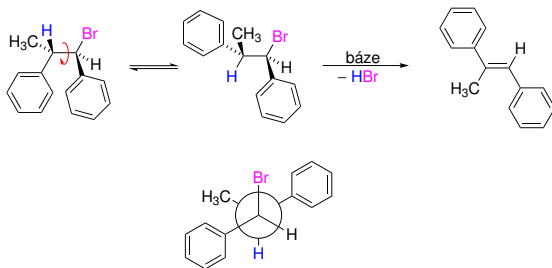
**Stericky náročná báze** – eliminace podle **Hofmannova pravidla**, hlavním produktem je méně substituovaný alken.

# Bimolekulární eliminace E2

**Stereoselektivita E2** – hlavním produktem je *trans*-alken:

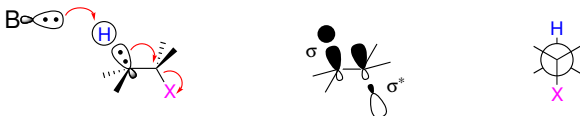


Eliminace E2 také vyžaduje **antiperiplanární uspořádání H a X** v tranzitním stavu → **stereospecificita** reakce.

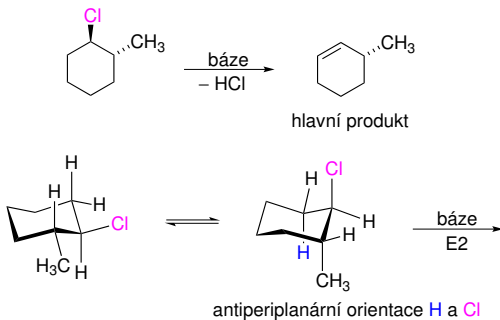


# Bimolekulární eliminace E2

## Antiperiplanární uspořádání H a X v tranzitním stavu E2



Výsledek antiperiplanárního uspořádání H a X v tranzitním stavu E2:

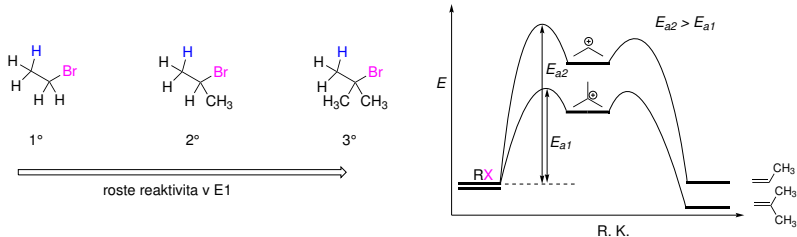


# Monomolekulární eliminace E1

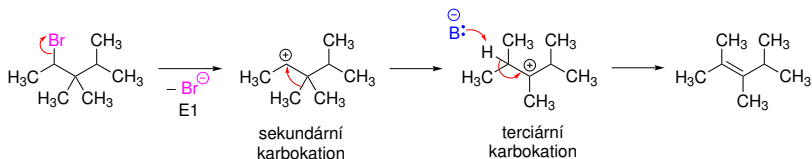
## Kinetická rovnice:

$$v = k \cdot c(\text{RX})$$

Závislost reaktivity v E1 na **stručce substrátu**:

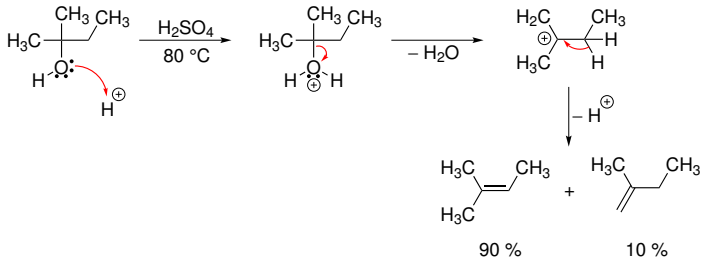


Karbokation může podlehnout **přesmyku**:

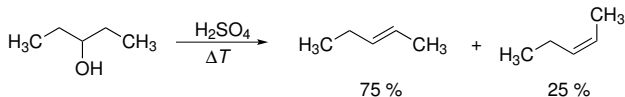


# Monomolekulární eliminace E1

**Regioselektivitu E1** nelze ovlivnit volbou báze – pravidelně převažuje produkt eliminace podle **Zajceva pravidla**.



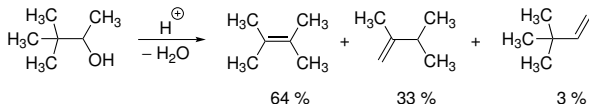
**Stereoselektivita E1** – hlavním produktem je *trans*-alken:



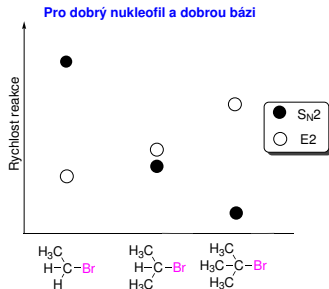
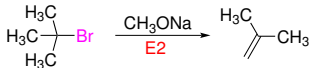
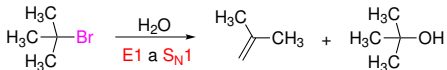
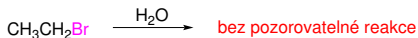


# Monomolekulární eliminace E1

Kysele katalyzovaná dehydratace spojená s přesmykem:

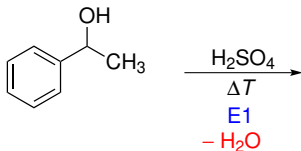


## Nukleofilní substituce versus eliminace



## Příklad č. 7

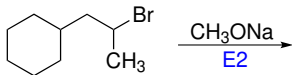
Následující kyselě katalyzovaná eiminace vody probíhá mechanismem E1. Napište mechanismus reakce.



**Řešení:**

## Příklad č. 8

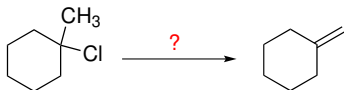
Napište produkt následující eliminace HBr.



**Řešení:**

## Příklad č. 9

Navrhněte, kterou bázi by bylo možno použít k provedení následující reakce.



**Řešení:**