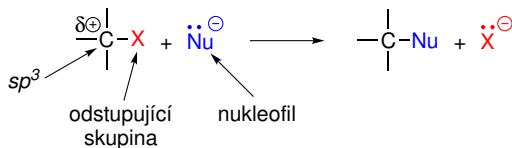


Základy organické chemie

Jaromír Literák



Nukleofilní alifatická substituce



Odstupující skupina je konjugovanou bází silné kyseliny:

	kyselina	pK_a	konjugovaná báze	
roste kyselost \uparrow	HI	-11	I^-	\uparrow roste kvalita odstupující skupiny
	HBr	-9	Br^-	
	HCl	-7	Cl^-	
		-3		
	H_3O^+	0	H_2O	

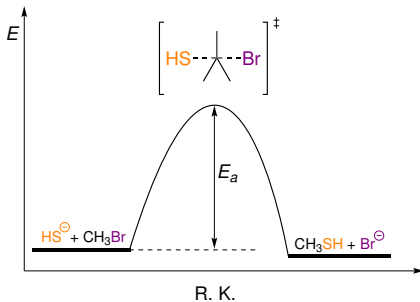
Nukleofilní alifatická substituce

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.

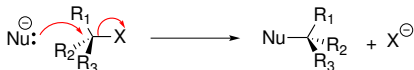


Trajektorie přiblížení nukleofilu – v ose vazby C–X



Bimolekulární nukleofilní substituce S_N2

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



Rychlostní rovnice – bimolekulární mechanismus

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

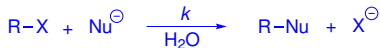
v – rychlost reakce

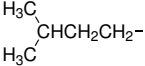
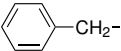

k – (bimolekulární) rychlostní konstanta, závisí na **reaktivitě** substrátu, nukleofilu, rozpouštědle, teplotě. . .

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

Bimolekulární nukleofilní substituce S_N2

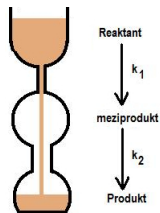
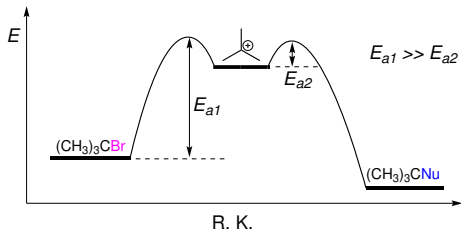
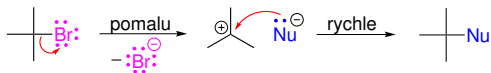
V tranzitním stavu je atom uhlíku substrátu obklopen substituenty, nukleofilem a odstupující skupinou → jeho energie (a tím i **aktivační energie E_a** spolu s **rychlostní konstantou**) **silně závisí na sterické náročnosti substituentů.**



	<i>k/k₀</i>		<i>k/k₀</i>
H ₃ C-	1		0,00000013
CH ₃ CH ₂ -	0,33	H ₂ C=CH-CH ₂ -	1,3
CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	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_N1

Rychlostní rovnice – monomolekulární mechanismus

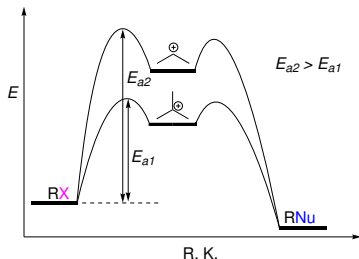
$$v = \frac{dc(\text{R-Nu})}{dt} = -\frac{dc(\text{R-X})}{dt} = k \cdot c(\text{R-X})$$

v – rychlost reakce

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

Reakční rychlost S_N1 **nezávisí** na **koncentraci** ani **kvalitě nukleofilu**.

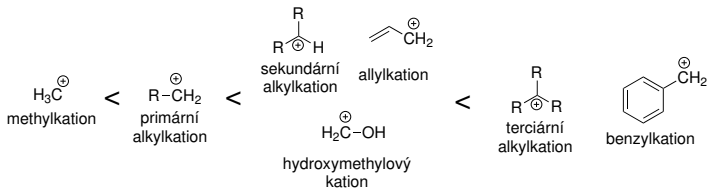
Velkou roli ale hraje **stabilita karbokationtu**.



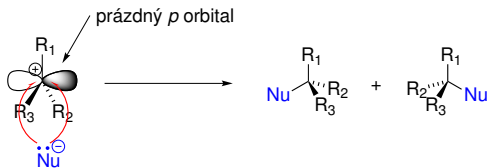
Monomolekulární nukleofilní substituce S_N1

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

Obecné pořadí **stability karbokationtů**:

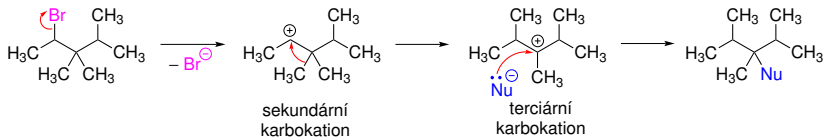


Pokud probíhá S_N1 na centru chirality, dochází k **racemizaci** (někdy nemusí být úplná – efekt iontového páru s X^-).



Monomolekulární nukleofilní substituce S_N1

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

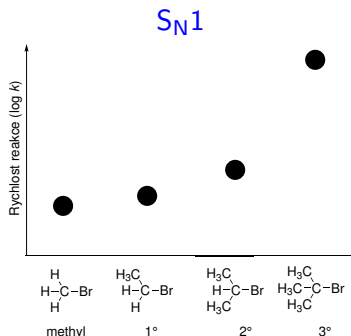
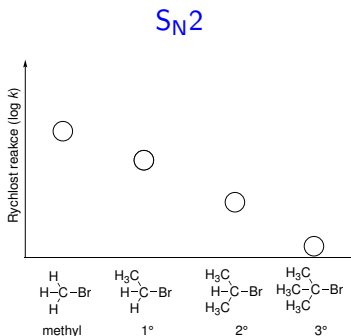


Podmínkou je, aby z méně stabilního kationtu **vznikal karbokation stabilnější** (sekundární \rightarrow terciární).

S_N2 versus S_N1

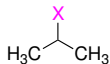
O tom, zda substrát reaguje mechanismem S_N2 nebo S_N1 rozhoduje řada faktorů. Některé substráty mohou reagovat **současně oběma mechanismy**, jeden může převládnout v závislosti na povaze nukleofilu nebo podmínkách.

1. Struktura substrátu



S_N2 versus S_N1

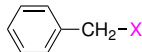
Hraniční substráty – sekundární alkyl, benzyl, allyl, alkoxyethyl.



sekundární
substrát



allylový
substrát

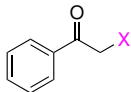


benzylový
substrát



alkoxyethylový
derivát

Pouze S_N2 – fenacyl



fenacylový
substrát



R = alkyl, aryl, OR

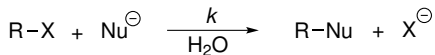
Pouze S_N1 – terciární alkyl



terciární substrát

2. Kvalita nukleofilu

Nukleofilita – měřena jako rychlostní konstanta reakce S_N2 se standardním substrátem (např. CH₃Br). Kinetická charakteristika.



Rychlost S_N1 na koncentraci nukleofilu nebo jeho kvalitě nezávisí.

Rychlost S_N2 je na koncentraci nukleofilu nebo jeho kvalitě **silně závislá** → u hraničních substrátů může dojít k tak výraznému snížení rychlosti S_N2, že reakce S_N1 se může stát rychlejší.

dobré nukleofily			slabé nukleofily
I [⊖]	HS [⊖]	HO [⊖]	F [⊖]
Br [⊖]	H ₂ S	RO [⊖]	H ₂ O
Cl [⊖]	RSH	HC≡C [⊖]	ROH

3. Vliv rozpouštědla

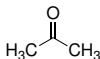
Polární protická rozpouštědla obsahují atom vodíku na elektronegativním atomu (O, N...)

Polární aprotická rozpouštědla neobsahují atom vodíku na elektronegativním atomu.

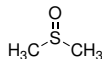
polární protické solvety



polární aprotické solvety



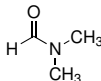
aceton



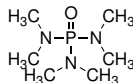
dimethylsulfoxid
(DMSO)



acetonitril



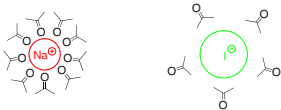
N,N-dimethylaformamid
(DMF)



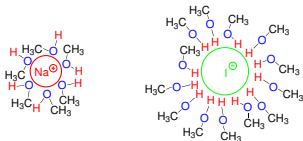
hexamethylfosforamid
(HMPA)

S_N2 versus S_N1

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



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

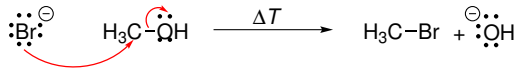


Polární protická rozpouštědla urychlují S_N1 , protože solvatují oba ionty, které vznikají jako meziprodukty.

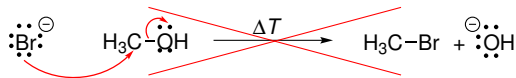
Optimální podmínky pro průběh nukleofilní substituce monomolekulárním nebo bimolekulárním mechanismem.

	S_N2	S_N1
Substrát	CH_3- nebo 1°	3°
Nukleofil	Dobrý	Nezáleží
Odstupující skupina	Dobrá	Výborná
Rozpouštědlo	Polární aprotické	Polární protické

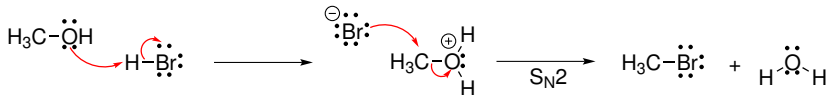
Nukleofilní substituce u alkoholů



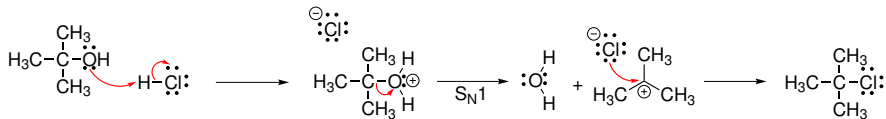
Hydroxylová skupina je **špatná odstupující skupina** – OH^- je konjugovanou bází od slabé kyseliny H_2O .



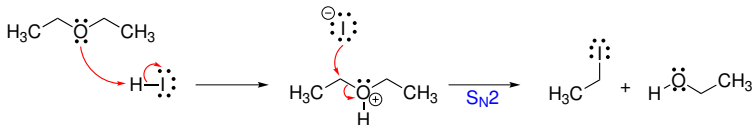
Protonovaná -OH skupina však odstupuje jako H_2O , konjugovaná báze silné kyseliny H_3O^+ – **dobrá odstupující skupina**.



Nukleofilní substituce u alkoholů

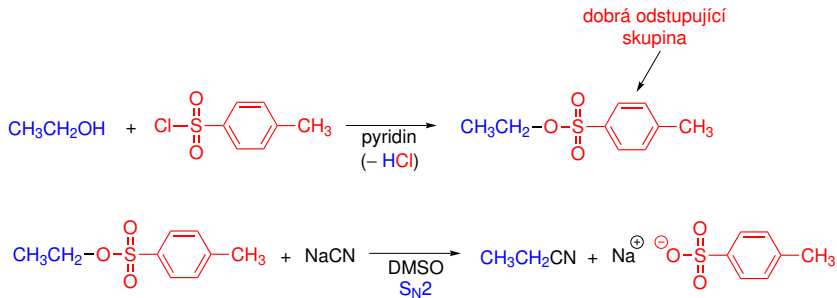


Podobnou reakci pozorujeme u etherů:



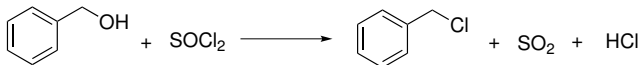
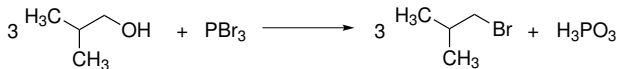
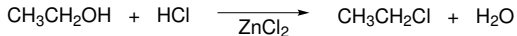
Nukleofilní substituce u alkoholů

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



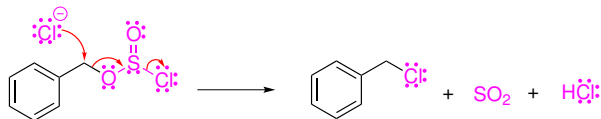
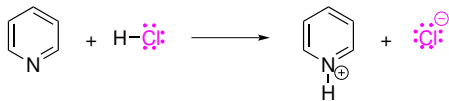
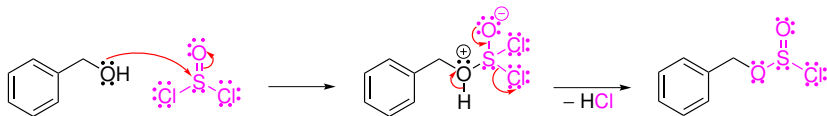
Nukleofilní substituce u alkoholů

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

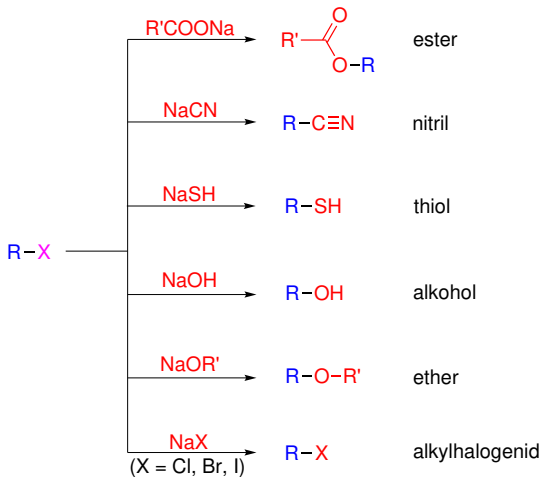


Nukleofilní substituce u alkoholů

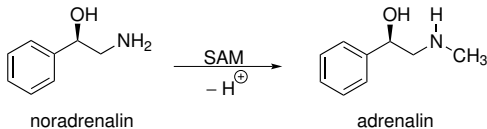
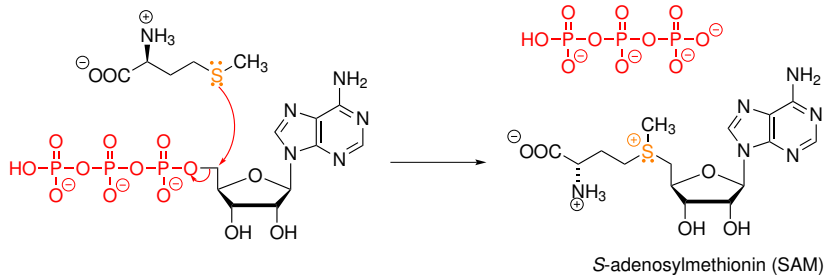
Mechanismus zahrnuje **aktivaci -OH skupiny** a **nukleofilní substituci**.



Syntetické využití nukleofilní substituce



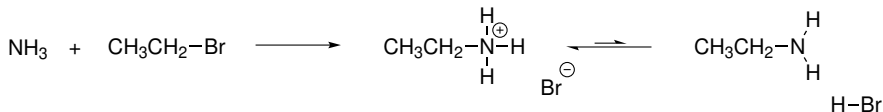
Methylace v živých organismech



Příklad č. 1

Doplňte atomům v molekulách volné elektronové páry.

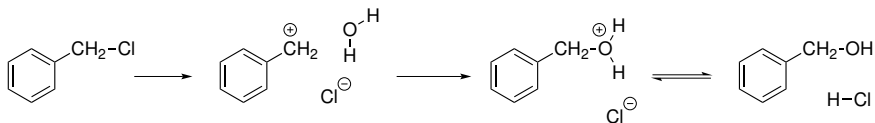
Doplňte zahnuté šipky popisující pohyb elektronových párů tak, aby odpovídaly mechanismu nukleofilní substituce.



Řešení:

Příklad č. 2

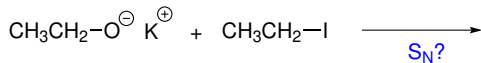
Doplňte atomům v molekulách volné elektronové páry.
Doplňte zahnuté šipky popisující pohyb elektronových párů tak, aby odpovídaly mechanismu nukleofilní substituce.



Řešení:

Příklad č. 3

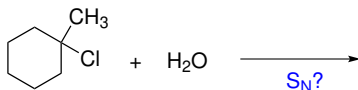
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



Řešení:

Příklad č. 4

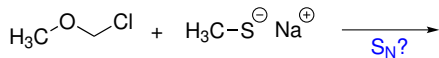
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



Řešení:

Příklad č. 5

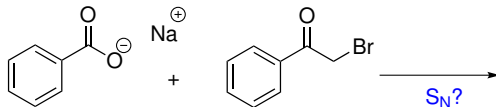
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



Řešení:

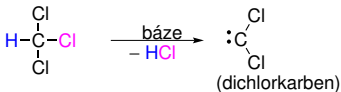
Příklad č. 6

Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.

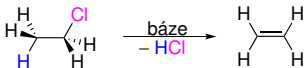


Řešení:

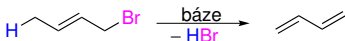
Eliminace – příprava alkenů



1,1-eliminace (α -eliminace)



1,2-eliminace (β -eliminace)



1,4-eliminace (δ -eliminace)

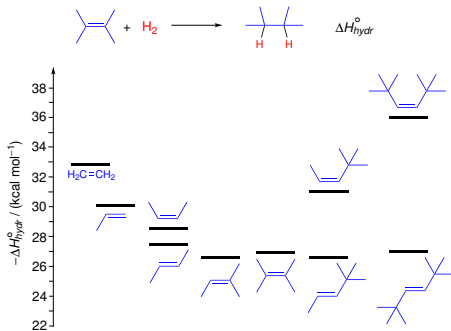
Eliminace HX, **odstupující skupina** má **stejné vlastnosti** jako v **nukleofilních substitucích**.

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

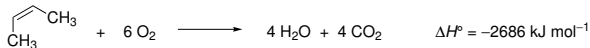
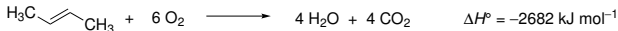
Obvykle **stabilita alkenů** roste s počtem **elektrondonorních substituentů** (alkylů) na dvojně vazbě.

Eliminace – příprava alkenů

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

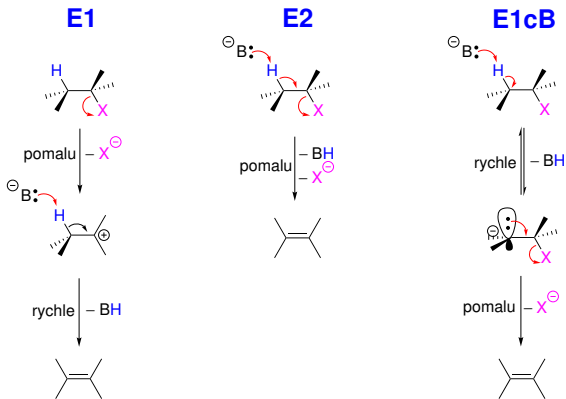


Stabilita *cis-* a *trans*-isomerů alkenů – také spalné teplo:



Eliminace – příprava alkenů

Základní mechanismy 1,2-eliminace:



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

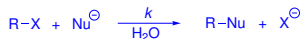
Eliminace – příprava alkenů




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	0,0	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 silný nukleofil	Slabá báze slabý nukleofil
Cl^{\ominus} SH^{\ominus} H_2S Br^{\ominus} RS^{\ominus} RSH I^{\ominus}	NaH (zdroj H^{\ominus}) DBN DBU	OH^{\ominus} $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{H}_3)_2-\text{O}^{\ominus}$ $\text{CH}_3\text{O}^{\ominus}$ H_3C $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^{\ominus}$	H_2O CH_3OH $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$



DBN – 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en



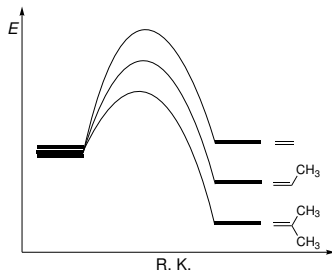
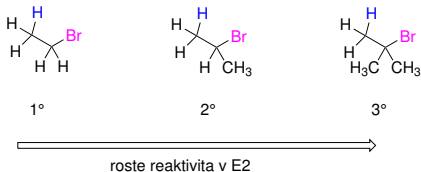
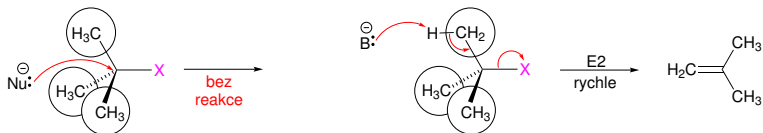
DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

Bimolekulární eliminace E2

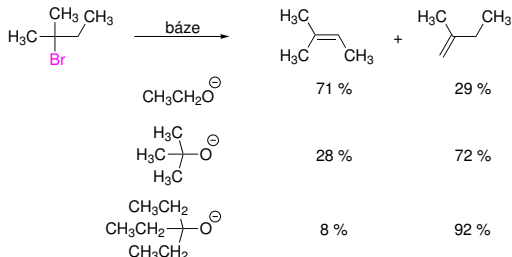
Kinetická rovnice:

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

Rozdílné sterické nároky E2 a S_N2:



Regioselektivita E2 – u mechanismu E2 lze ovlivnit volbou báze:

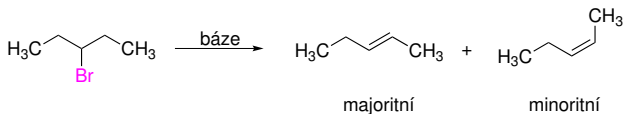


Malá báze – eliminace podle **Zajcevova pravidla**, hlavním produktem je více substituovaný alken.

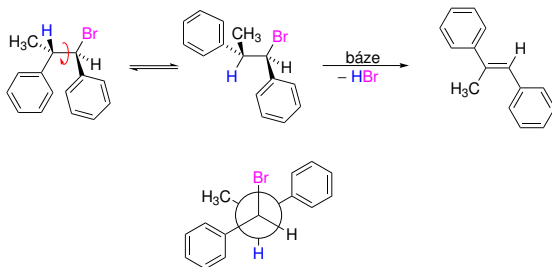
Stericky náročná báze – eliminace podle **Hofmannova pravidla**, hlavním produktem je méně substituovaný alken.

Bimolekulární eliminace E2

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

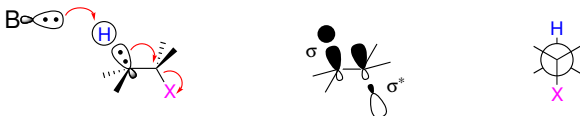


Eliminace E2 také vyžaduje **antiperiplanární uspořádání H a X** v tranzitním stavu → **stereospecificita** reakce.

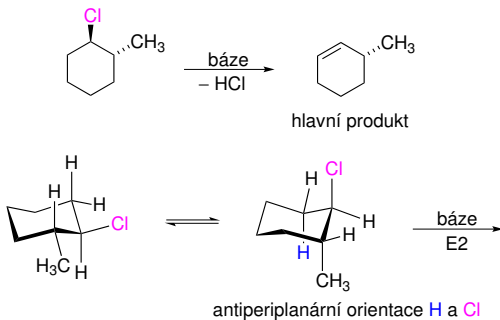


Bimolekulární eliminace E2

Antiperiplanární uspořádání H a X v tranzitním stavu E2



Výsledek antiperiplanárního uspořádání H a X v tranzitním stavu E2:

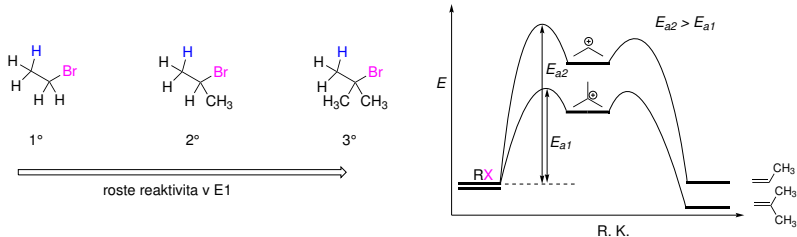


Monomolekulární eliminace E1

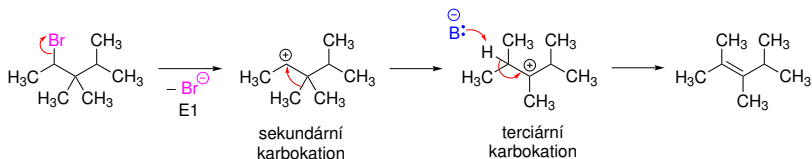
Kinetická rovnice:

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

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

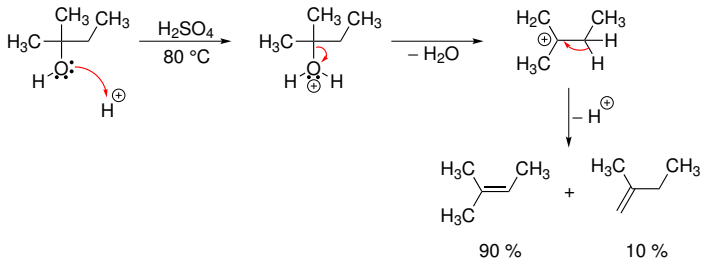


Karbokation může podlehnout **přesmyku**:

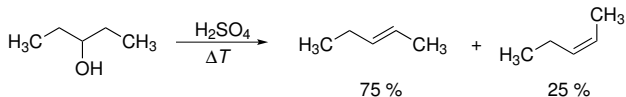


Monomolekulární eliminace E1

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

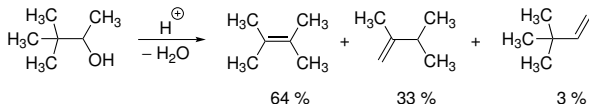


Stereoselektivita E1 – hlavním produktem je *trans*-alken:

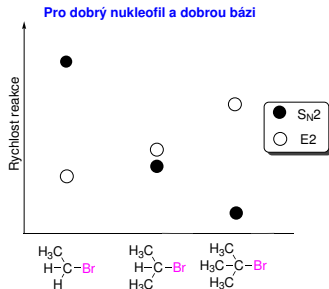
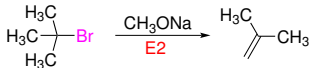
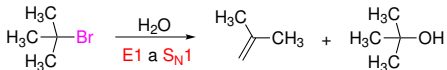
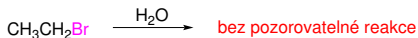


Monomolekulární eliminace E1

Kysele katalyzovaná dehydratace spojená s přesmykem:

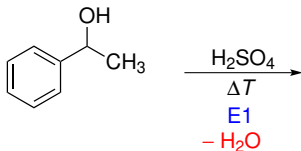


Nukleofilní substituce versus eliminace



Příklad č. 7

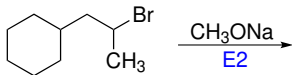
Následující kyselě katalyzovaná eiminace vody probíhá mechanismem E1. Napište mechanismus reakce.



Řešení:

Příklad č. 8

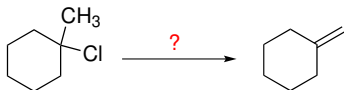
Napište produkt následující eliminace HBr.



Řešení:

Příklad č. 9

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



Řešení: