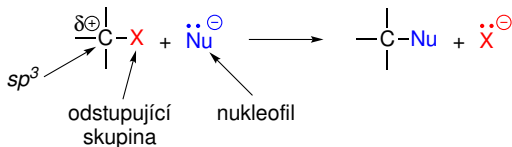


# Základy organické chemie

Jaromír Literák



# Nukleofilní alifatická substituce



Odstupující skupina je konjugovanou bazí silné kyseliny:

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

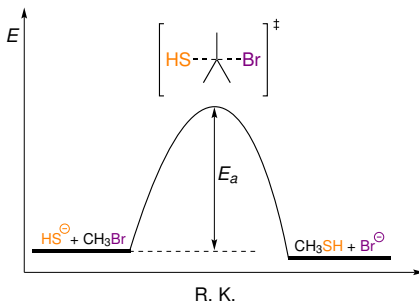
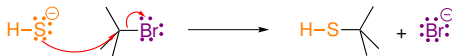
# Nukleofilní alifatická substituce

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.

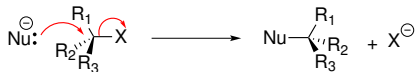


**Trajektorie přiblížení nukleofilu** – v ose vazby C–X



# Bimolekulární nukleofilní substituce $S_N2$

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



**Rychlostní rovnice** – bimolekulární mechanismus

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

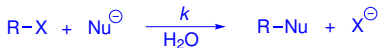
$v$  – rychlost reakce

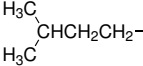

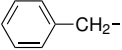
$k$  – (bimolekulární) rychlostní konstanta, závisí na **reaktivitě** substrátu, nukleofilu, rozpouštědle, teplotě...

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

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

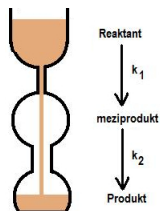
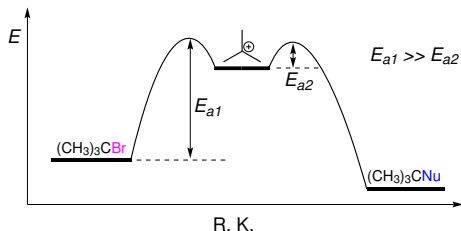
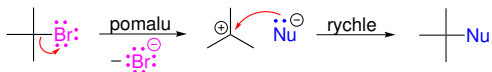
V tranzitním stavu je atom uhlíku substrátu obklopen substituenty, nukleofilem a odstupující skupinou → jeho energie (a tím i **aktivační energie**  $E_a$  spolu s **rychlostní konstantou**) **silně závisejí na sterické náročnosti** substituentů.



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

# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

Mechanismus reakce zahrnuje **dva kroky**.



Meziproduktem  $S_N1$  je nestabilní (a reaktivní) **karbokation** → 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

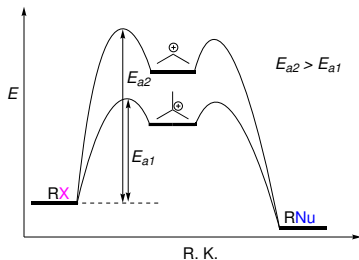
$$v = \frac{dc(\text{R-Nu})}{dt} = -\frac{dc(\text{R-X})}{dt} = k \cdot c(\text{R-X})$$

$v$  – 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**.

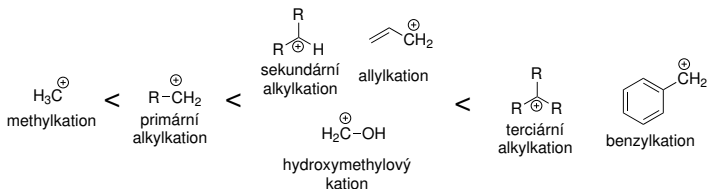




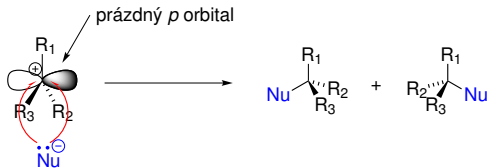
# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

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

Obecné pořadí **stability karbokationů**:

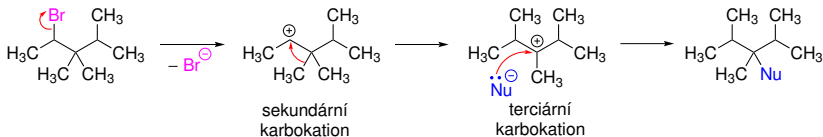


Pokud probíhá  $S_N1$  na centru chirality, dochází k **racemizaci** (někdy nemusí být úplná – efekt iontového páru s  $X^-$ ).



# Monomolekulární nukleofilní substituce $S_N1$

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



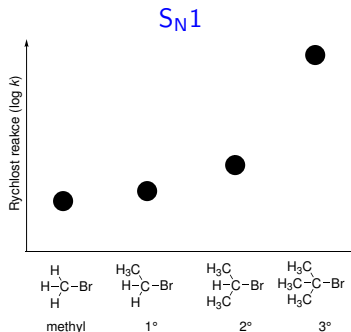
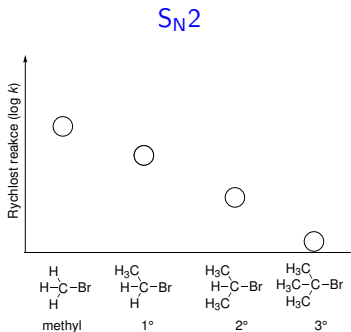
Podmínkou je, aby z méně stabilního kationtu **vznikal karbokation stabilnější** (sekundární  $\rightarrow$  terciární).

# 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.

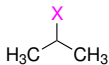
Některé substráty mohou reagovat **současně oběma mechanismy**, jeden může převládnout v závislosti na povaze nukleofilu nebo podmínkách.

## 1. Struktura substrátu



# $S_N2$ versus $S_N1$

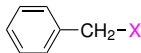
Hraniční substráty – sekundární alkyl, benzyl, allyl, alkoxyethyl.



sekundární  
substrát



allylový  
substrát

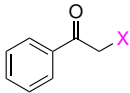


benzylový  
substrát



alkoxyethylový  
derivát

Pouze  $S_N2$  – fenacyl



fenacylový  
substrát



R = alkyl, aryl, OR

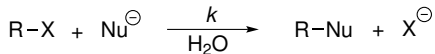
Pouze  $S_N1$  – terciární alkyl



terciární substrát

## 2. Kvalita nukleofilu

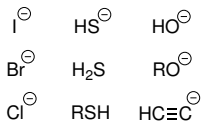
**Nukleofilita** – měřena jako rychlostní konstanta reakce  $S_N2$  se standardním substrátem (např.  $CH_3Br$ ). Kinetická charakteristika.



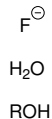
Rychlost  $S_N1$  na koncentraci nukleofilu nebo jeho kvalitě nezávisí.

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

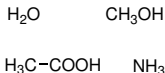


## 3. Vliv rozpouštědla

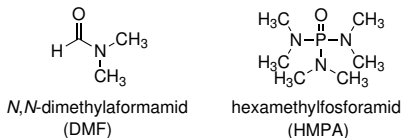
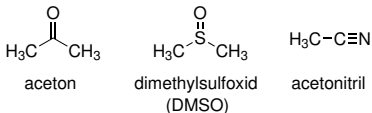
**Polární protická** rozpouštědla obsahují atom vodíku na elektronegativním atomu (O, N...)

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

### polární protické solventy

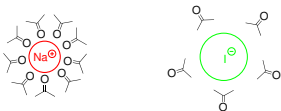


### polární aprotické solventy

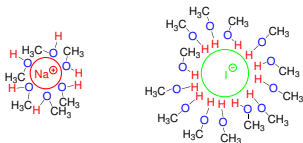


# $S_N2$ versus $S_N1$

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.



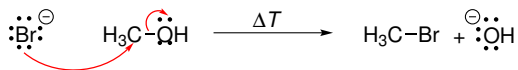
Polární protická rozpouštědla urychlují  $S_N1$ , protože solvatují oba ionty, které vznikají jako meziprodukty.

Optimální podmínky pro průběh nukleofilní substituce monomolekulárním nebo bimolekulárním mechanismem.

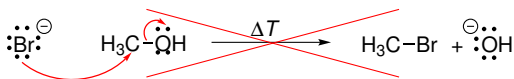
	$S_N2$	$S_N1$
Substrát	$\text{CH}_3-$ nebo $1^\circ$	$3^\circ$
Nukleofil	Dobrý	Nezáleží
Odstupující skupina	Dobrá	Výborná
Rozpouštědlo	Polární aprotické	Polární protické



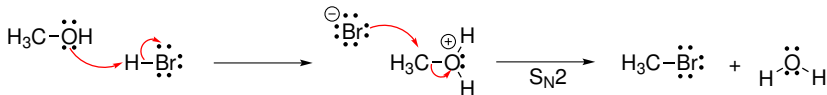
# Nukleofilní substituce u alkoholů



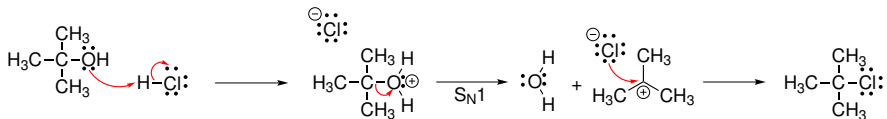
Hydroxylová skupina je **špatná odstupující skupina** –  $\text{OH}^-$  je konjugovanou bází od slabé kyseliny  $\text{H}_2\text{O}$ .



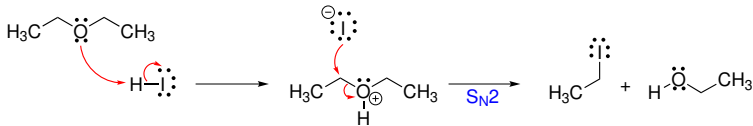
**Protonovaná -OH skupina** však odstupuje jako  $\text{H}_2\text{O}$ , konjugovaná báze silné kyseliny  $\text{H}_3\text{O}^+$  – **dobrá odstupující skupina**.



# Nukleofilní substituce u alkoholů

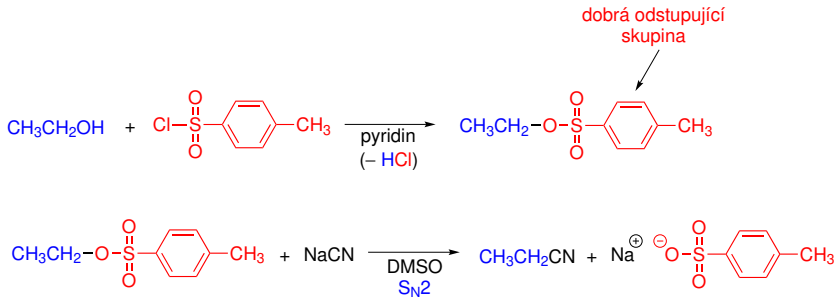


Podobnou reakci pozorujeme u **etherů**:



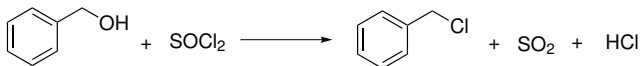
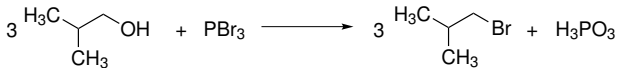
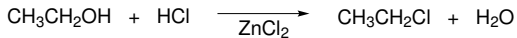
# Nukleofilní substituce u alkoholů

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



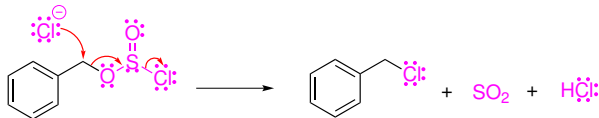
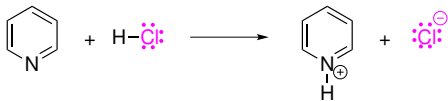
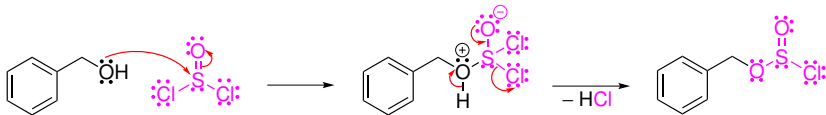
# Nukleofilní substituce u alkoholů

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

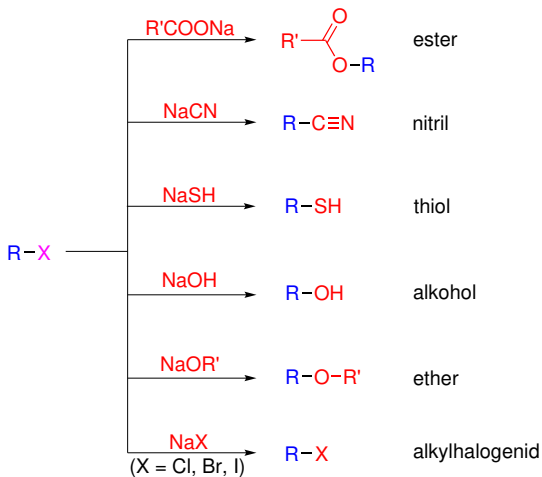


# Nukleofilní substituce u alkoholů

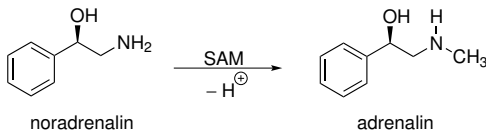
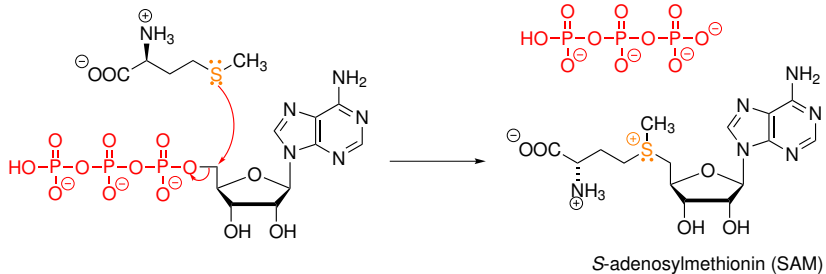
Mechanismus zahrnuje aktivaci -OH skupiny a nukleofilní substituci.



# Syntetické využití nukleofilní substituce

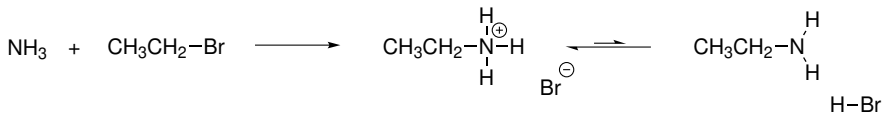


# Methylace v živých organismech



# Příklad č. 1

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

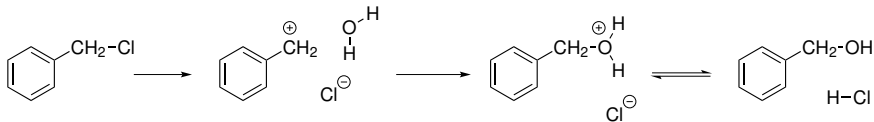


**Řešení:**



## Příklad č. 2

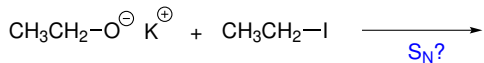
Doplňte atomům v molekulách volné elektronové páry.  
Doplňte zahnuté šipky popisující pohyb elektronových párů tak, aby odpovídaly mechanismu nukleofilní substituce.



**Řešení:**

## Příklad č. 3

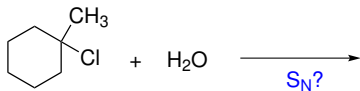
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

## Příklad č. 4

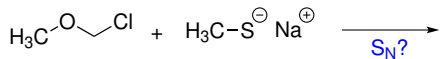
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

## Příklad č. 5

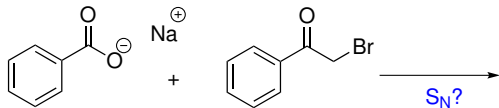
Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

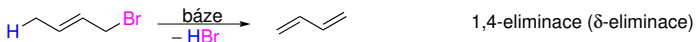
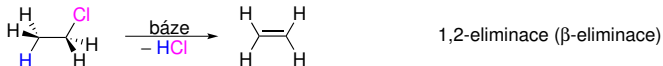
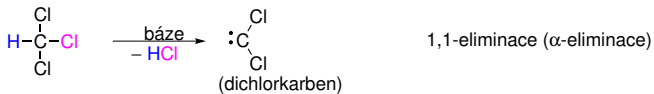
## Příklad č. 6

Doplňte produkt reakce a určete, jakým mechanismem reakce probíhá.



**Řešení:**

# Eliminace – příprava alkenů



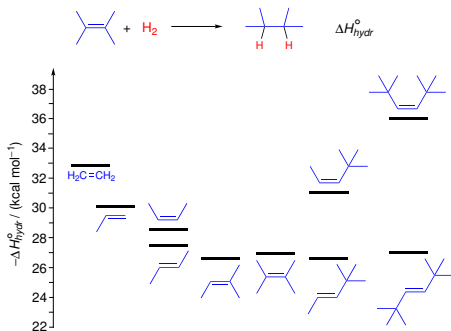
Eliminace HX, **odstupující skupina** má **stejné vlastnosti jako v nukleofilních substitucích**.

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

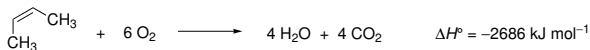
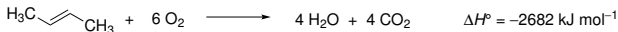
Obvykle **stabilita alkenů** roste s počtem **elektrondonorních substituentů** (alkylů) na dvojně vazbě.

# Eliminace – příprava alkenů

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

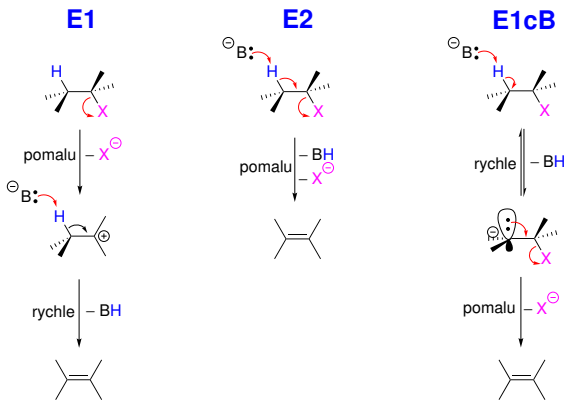


Stabilita **cis-** a **trans-**isomerů alkenů – také spalné teplo:



# Eliminace – příprava alkenů

Základní mechanizmy 1,2-eliminace:



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



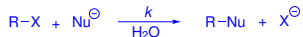
# Eliminace – příprava alkenů

## 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
	+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

## Bazicita 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
$\text{Cl}^\ominus$ $\text{SH}^\ominus$ $\text{H}_2\text{S}$ $\text{Br}^\ominus$ $\text{RS}^\ominus$ $\text{RSH}$ $\text{I}^\ominus$	$\text{NaH}$ (zdroj $\text{H}^\ominus$ )  DBN  DBU	$\text{OH}^\ominus$ $\text{H}_3\text{C}$ $\text{CH}_3\text{O}^\ominus$ $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O}^\ominus)-\text{H}_3\text{C}$  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^\ominus$	$\text{H}_2\text{O}$  $\text{CH}_3\text{OH}$  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$



DBN – 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en



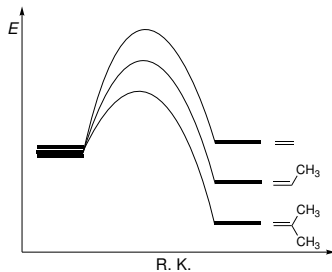
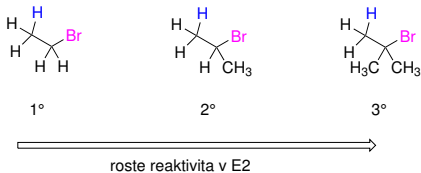
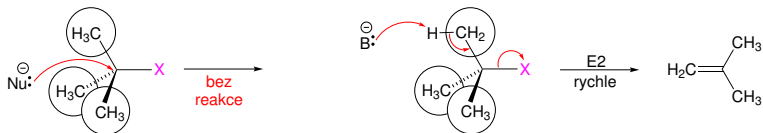
DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en

# Bimolekulární eliminace E2

**Kinetická rovnice:**

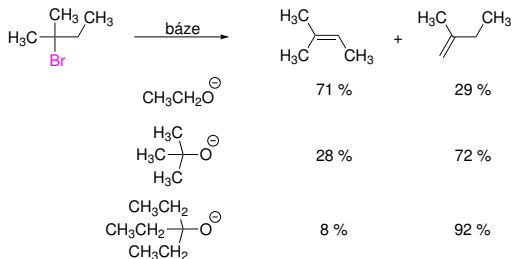
$$v = k \cdot c(\text{B}) \cdot c(\text{RX})$$

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



# Bimolekulární eliminace E2

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

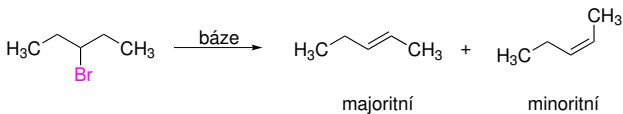


**Malá báze** – eliminace podle **Zajcevova pravidla**, hlavním produktem je více substituovaný alken.

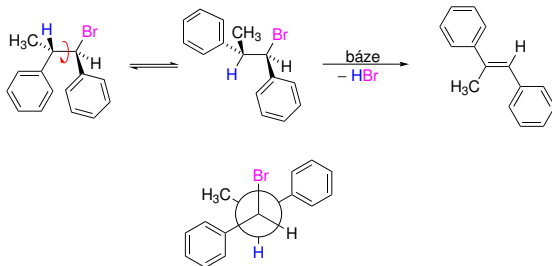
**Stericky náročná báze** – eliminace podle **Hofmannova pravidla**, hlavním produktem je méně substituovaný alken.

# Bimolekulární eliminace E2

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

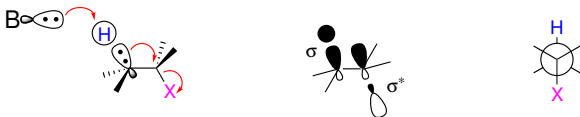


Eliminace E2 také vyžaduje **antiperiplanární uspořádání H a X** v tranzitním stavu → **stereospecificita** reakce.

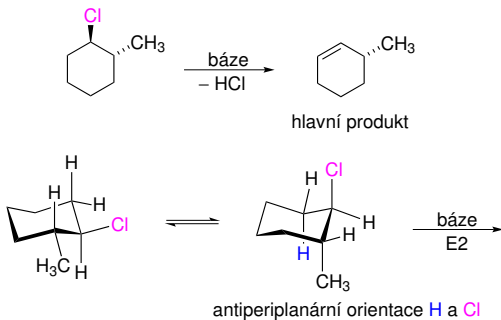


# Bimolekulární eliminace E2

**Antiperiplanární uspořádání H a X v tranzitním stavu E2**



Výsledek antiperiplanárního uspořádání H a X v tranzitním stavu E2:

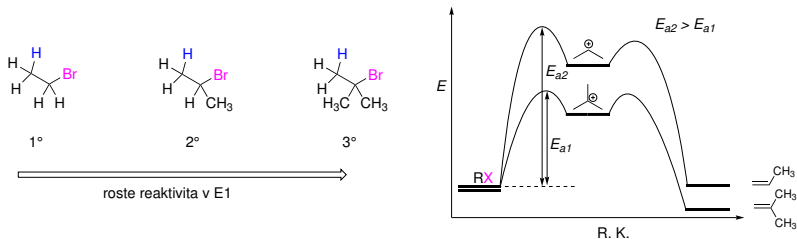


# Monomolekulární eliminace E1

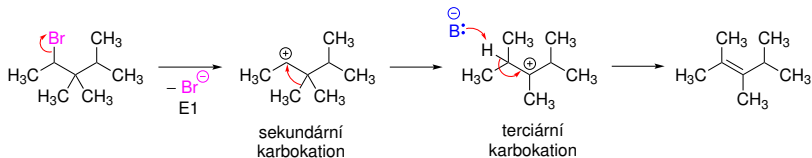
**Kinetická rovnice:**

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

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

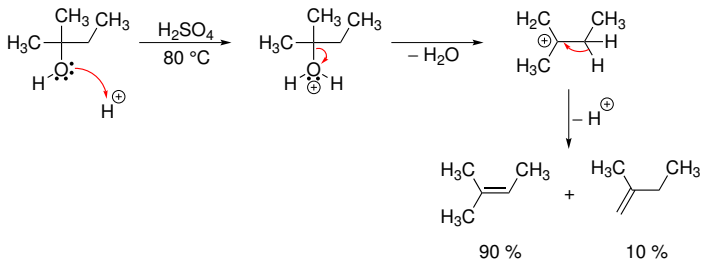


Karbokation může podlehnout **přesmyku**:

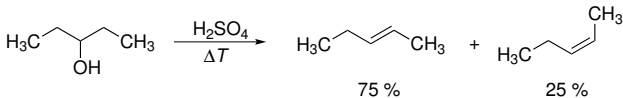


# Monomolekulární eliminace E1

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



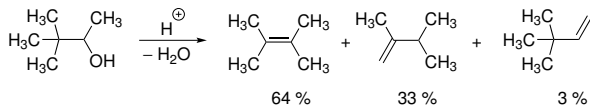
**Stereoselektivita E1** – hlavním produktem je *trans*-alken:



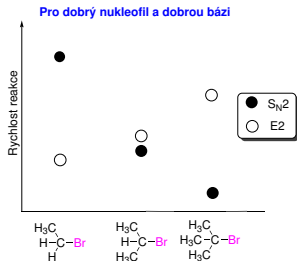
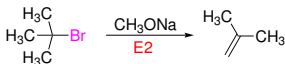
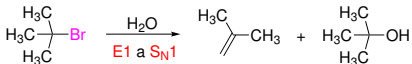
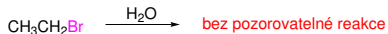


# Monomolekulární eliminace E1

Kyselě katalyzovaná dehydratace spojená s přesmykem:

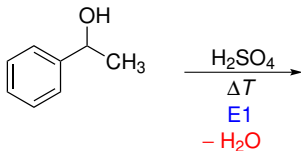


## Nukleofilní substituce versus eliminace



## Příklad č. 7

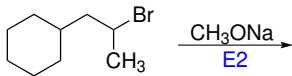
Následující kysele katalyzovaná eiminace vody probíhá mechanismem E1.  
Napište mechanismus reakce.



**Řešení:**

## Příklad č. 8

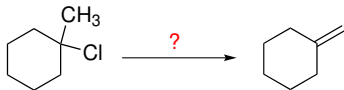
Napište produkt následující eliminace HBr.



**Řešení:**

## Příklad č. 9

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



**Řešení:**