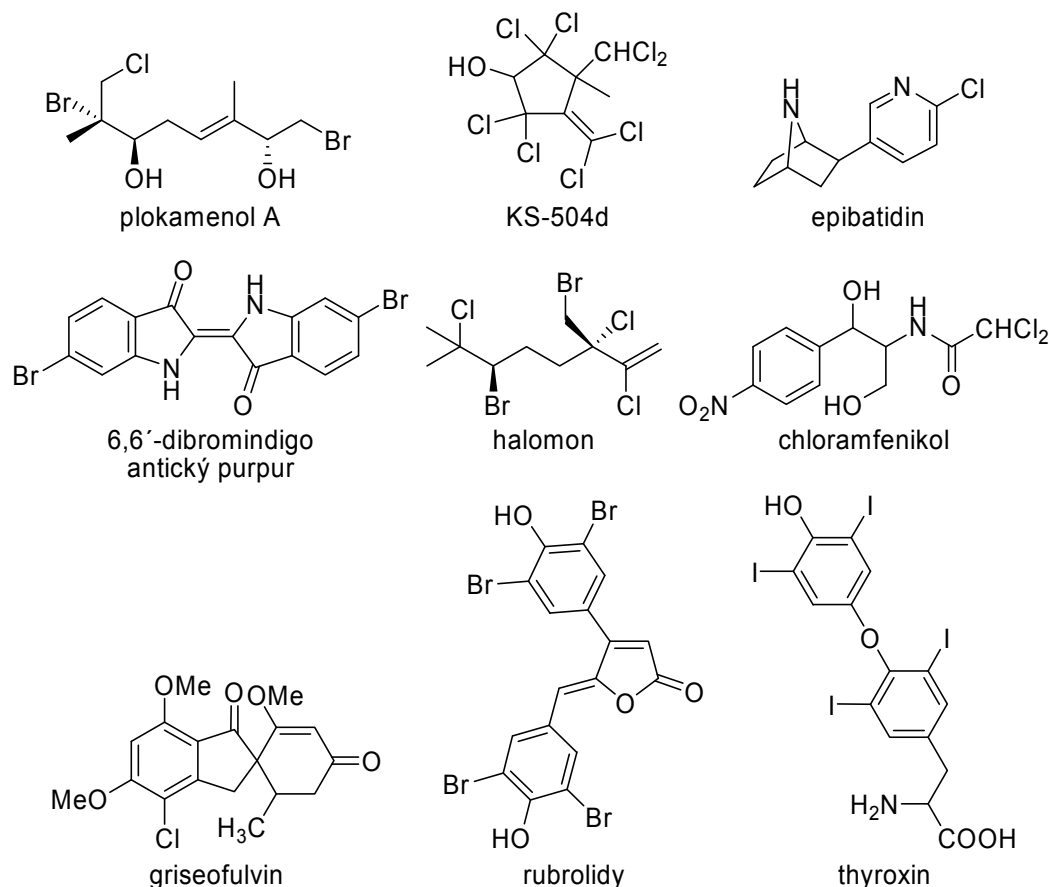


7. Alkylhalogenidy (substituce a eliminace)

7.1. Úvod

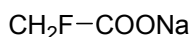
Organické halogenidy jsou důležité sloučeniny z několika příčin. Jednoduché alkyl- a arylhalogenidy, zvláště chloridy a bromidy, jsou universální činidla v organické syntéze a slouží jako výchozí sloučeniny pro přípravu řady dalších látek. Pomocí substitučních reakcí mohou být atomy halogenů nahrazeny jinými atomy nebo funkčními skupinami. Dále mohou být organické halogenidy přeměněny na nenasycené sloučeniny, alkeny či alkyny, pomocí eliminačních reakcí. Mnohé organické halogenidy mají praktické použití jako herbicidy, hasící prostředky, chladicí media, čisticí prostředky atd.

Řada organických halogenidů se nachází v přírodě. Největší podíl tvoří metabolity různých mořských živočichů. To je celkem logické, neboť ve vodě jsou přítomny chloridové, bromidové a jodidové ionty, které slouží jako zdroj halogenů.



Metabolit červených řas *Plomcamium telfairiae* plokamenol A je 3x účinnější látkou proti larvám komárů než komerčně dostupné insekticidy. KS-504d byl izolován z plísní *Mollisia ventosa* a jeho molekula obsahuje neuvěřitelných 60 váhových % chloru. Epibatidin je jednou ze složek jedu vylučovného ekvádorskými žábami *Epipedobates tricolor*. 6,6'-Dibromindigo je barvivo známé jako antický purpur a byl získáván již v dobách antiky z ostranek (*Murex trunculus* a *Murex brandaris*). Halomon pochází z červených řas *Porteiria hornemannii* a vykazuje vysokou a specifickou cytotoxickou aktivitu proti některým liniím rakoviných buněk. Chloramfenikol a griseofulvin jsou metabolity hub (plísní) s antibiatickými vlastnostmi užívané k léčení plísňových onemocnění. Rubrolidy jsou metabolity izolované z mořských plžů a mají antibakteriální vlastnosti. Thyroxin je hormon štítné žlázy, který řídí růst a vývoj nedospělých jedinců a normální tělesné funkce dospělých.

Organické halogenidy se nachází i v rostlinné říši. Za zmínku stojí fluoroctová kyselina, která se nachází ve formě sodné soli (fluoroctan sodný) v jihoafrické rostlině *Dichapetalum cymosum* a *Chailletia toxicaria*.



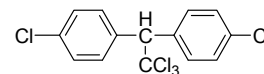
fluoroctan sodný

Tato sůl je vysoce toxická pro hlodavce a jiná zvířata (letální dávka je okolo 1 mg/kg), pro člověka činí kolem 5 mg/kg. Toxicita je způsobena tím, že kyselina fluorooctová porušuje řetězec metabolických reakcí v Krebsově cyklu (po kondenzaci s kyselinou oxalovou dává kyselinu fluorocitrónovou, která brání přeměně kyseliny citronové enzymem akonitasou na cisakonitát.)

Mnohé organické halogenidy mají praktické použití jako

herbicidy:

DDT,



rozpuštědla:

CCl_4 , CHCl_3 , CH_2Cl_2

čisticí prostředky:

$\text{CHCl}=\text{CCl}_2$ (Čikuli), $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$

hasicí prostředky:

CBrClF_2 , CBrF_3

chladicí media (tzv. freony):

Freon-11 CCl_3F (t.v. 23.7°C), Freon-12 CCl_2F_2 (t.v. -30°C), Freon-13 CClF_3 (t.v. -81°C), Freon-21 CHCl_2F (t.v. 9°C), Freon-22 CHClF_2 (t.v. -41°C), atd

anestetika :

Halothan (Narkotan) CF_3CHClBr

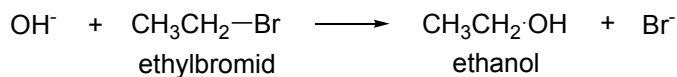
výchozí látky pro polymery:

tetrafluorethylen $\text{CF}_2=\text{CF}_2$ (Teflon)

Polyfluorované sloučeniny se používají také jako krevní náhražky: $(\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_2)_3\text{N}$.

7.2. Nukleofilní substituce

Jednou z charakteristických reakcí alkylhalogenidů jsou nukleofilní substituční reakce. Typickým příkladem nukleofilní substituce je reakce hydroxidového anionu s ethylbromidem za vzniku ethanolu a bromidového anionu.

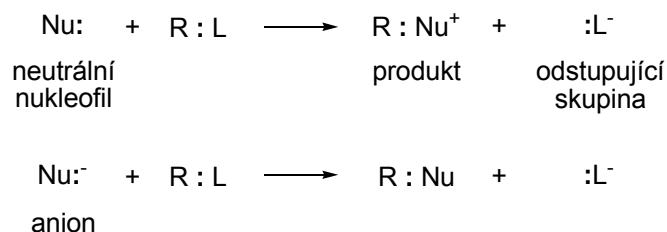


Hydroxidový ion se chová vzhledem k tomu, že nese záporný náboj, jako nukleofil. Ten reaguje s ethylbromidem a nahrazuje (substituuje) v něm atom bromu, který odstupuje jako bromidový anion. Bromidový anion se nazývá odstupující částicí. Během této reakce dochází ke štěpení jedné kovalentní vazby a vzniku nové kovalentní vazby. Ve výše uvedeném případě dochází ke štěpení vazby C-Br a vzniku vazby C-O. Odstupující skupina, bromidový anion, sebou odnáší oba elektrony z původní vazby C-Br, a nukleofil (hydroxidový iont) přináší dva elektrony do nové vazby.

Definice nukleofilu zní následovně:

nukleofil je částice (čínidlo), které poskytuje elektronový pár na tvorbu nové vazby.

Nukleofily se dělí na neutrální a záporně nabitě částice (aniony). Tento princip je možné vyjádřit pomocí následujících rovnic:



V každém případě však nesdílený elektronový pár dodává elektrony do nově vytvářené kovalentní vazby.

Principiálně jsou reakce uvedené v rovnicích vratné (reversibilní), neboť odstupující skupina je také nukleofilní částicí nesoucí nesdílený elektronový pár, který může být použit na vytvoření nové kovalentní vazby. Nicméně existuje řada způsobů a jak donutit reakci, aby běžela žádaným směrem:

- Nu: je silnějším nukleofilem než odstupující skupina: L^- ,
- dále je možné posunout rovnováhu použitím nadbytku jednoho činidla, nebo
- odstraňovat jeden z produktů z reakční směsi.

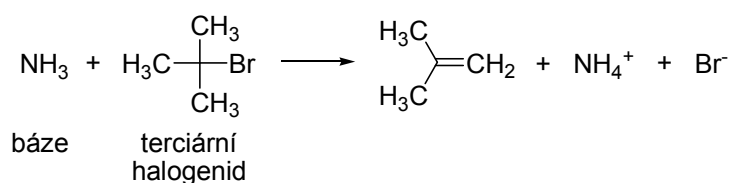
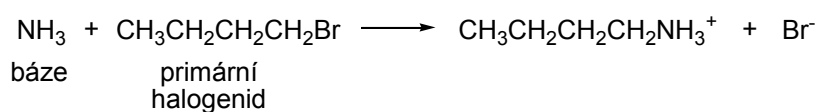
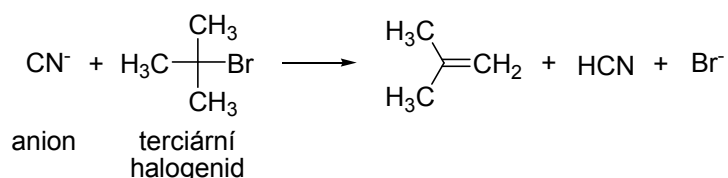
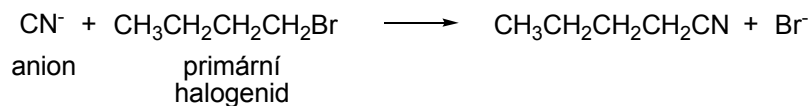
7.3. Příklady nukleofilní substituce

Nukleofily je možné klasifikovat podle toho jaký atom se bude podílet na vytváření nové kovalentní vazby. Například hydroxidový ion v sekci 7.2. je kyslíkatý nukleofil, neboť v produktu dojde k vytvoření vazby C–O. Nejčastějšími nukleofily jsou kyslíkové, dusíkové, siřné, halogenové a uhlíkové nukleofily. V tabulce 1 jsou uvedeny příklady různých nukleofilů a produktů, které vznikají jejich reakcemi s alkylhalogenidy. Speciálně vstupy 15 a 16 představují důležité reakce neboť při nich dochází k tvorbě nových vazeb C—C. Tyto reakce jsou důležité pro výstavbu uhlíkaté kostry.

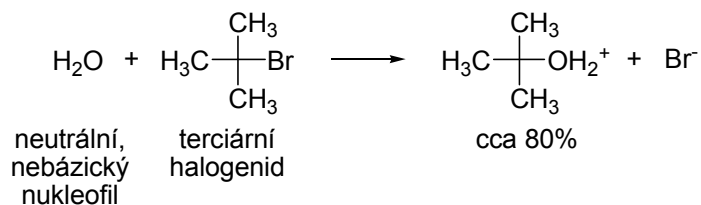
Tabulka 7.1. Reakce běžných nukleofilů a alkylhalogenidy

Nukleofil		Produkt nukleofilní substituce		
Vzorec	Název	Vzorec	Název	Poznámka
Kyslíkaté nukleofily				
1. HO^-	hydroxid	R-OH	alkohol	
2. RO^-	alkoxid	R-OR	ether	
3. HO-H	voda	$R-\overset{H}{\underset{H}{\overset{+}{O}}}$	alkyloxoniový ion	
4. RO-H	alkohol	$R-\overset{H}{\underset{R}{\overset{+}{O}}}$	dialkyloxoniový ion	
5. ROR	ether	$R-\overset{R}{\underset{R}{\overset{+}{O}}}$	trialkyloxoniový ion	
6. $RCOO^-$	karboxylát	$R-\overset{O}{\underset{O-R}{\parallel}}$	ester	
Dusíkaté nukleofily				
7. NH_3	čpavek	$R-NH_3^+$	alkylamoniový ion	
8. RNH_2	primární amin	$R-NH_2^+R$	dialkylamoniový ion	
9. R_2NH	sekundární amin	$R-NH^+R_2$	trialkylamoniový ion	
10. R_3N	terciární amin	$R-N^+R_3$	tetraalkylamoniový ion	
Siřné nukleofily				
11. HS^-	Hydrogensulfidový ion	R-SH	thiol	
12. RS^-	thiolátový ion	R-SR	sulfan (sulfid)	
13. RSR	sulfan (sulfid)	$R-S^+R$	trialkylsulfoniový ion	
Halogenové nukleofily				
14. I^-	jodid	R-I	alkyljodid	Jako rozpouštědlo se obvykle používá aceton. NaI je v něm rozpustný, ale NaCl a NaBr ne.
Uhlíkaté nukleofily				
15. $C\equiv N^-$	kyanid	$R-C\equiv N$	nitril	Někdy dochází k tvorbě isonitrilů $R-N\equiv C$
16. $C\equiv C-R^-$	acetylid	$R-C\equiv C-R'$	alkyn	

Substituční reakce uvedené v tabulce však mají z hlediska obecnosti jistá omezení, která vyplývají jak ze struktury alkylového zbytku R, tak z vlastností nukleofilu. Tato omezení se uplatňují zvláště, když nukleofil je buď anion nebo se chová jako báze, a nebo jako obojí. V těchto případech pak k substituci dochází obecně pouze pokud je alkylový zbytek R primární alkyl, ale v případě terciárního alkylu dochází k eliminačním reakcím. U sekundárních alkylhalogenidů může docházet současně k oběma reakcím.

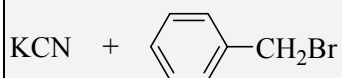
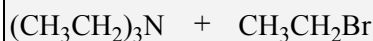


Na druhou stranu v případě, že nukleofil je neutrální a nebázická částice (nechová se jako báze) dochází k substituci i v případě terciárních halogenidů.

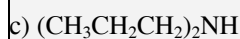
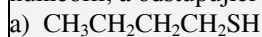


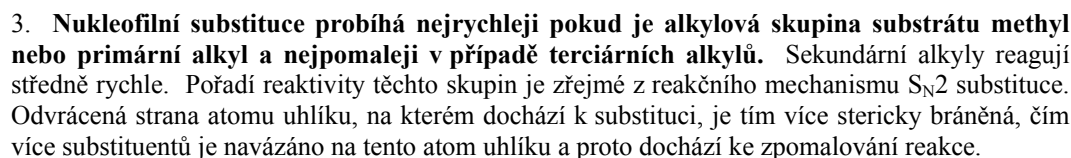
Příklady

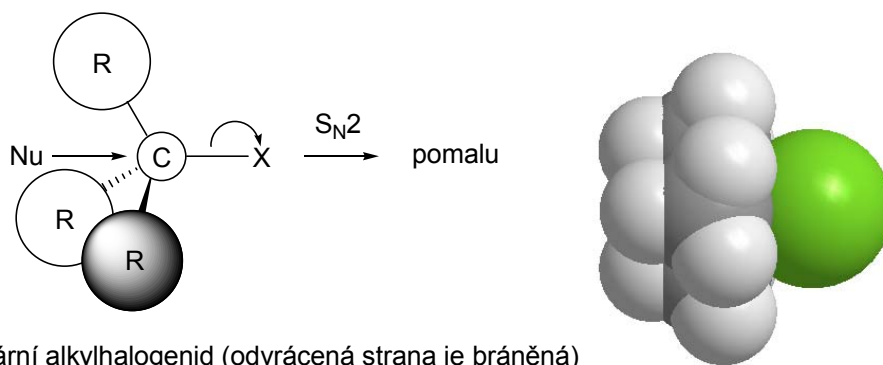
1. Napište kompletní rovnice pro níže uvedené nukleofilní substituce:



2. Napište rovnice přípravy nukleofilní substitucí každé z níže uvedených sloučenin a označte nukleofil, a odstupující skupinu.



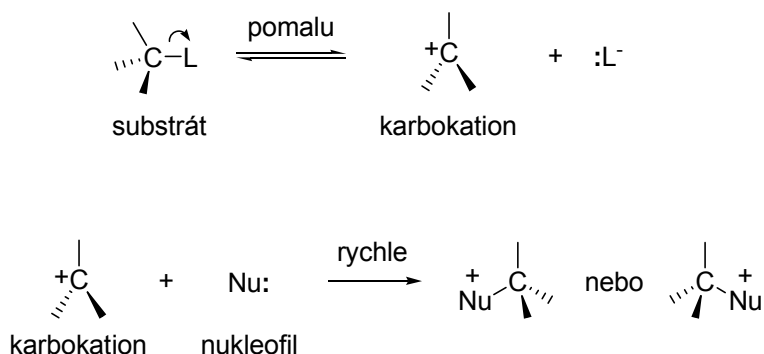




Z výše uvedeného plyne shrnutí, že S_N2 mechanismus je jednokrokový proces upřednostňovaný primárními alkylhalogenidy. V případě sekundárních halogenidů je reakční rychlost pomalejší a u terciárních halogenidů většinou vůbec neprobíhá. Dále pak S_N2 substituce probíhá s inverzí konfigurace a reakční rychlost závisí na koncentraci obou reaktantů.

7.4.2 S_N1 mechanismus

S_N1 mechanismus je dvoukrokový proces. Prvním a pomalým krokem celé reakce je disociace substrátu, která se projeví štěpením vazby mezi atomem uhlíku a odstupující skupinou L. Elektrony vazby C—L se přesouvají na odstupující skupinu a dochází k vytvoření karbokationu. Druhý a rychlejší krok je reakce vzniklého karbokationu s nukleofilem za vzniku produktu.

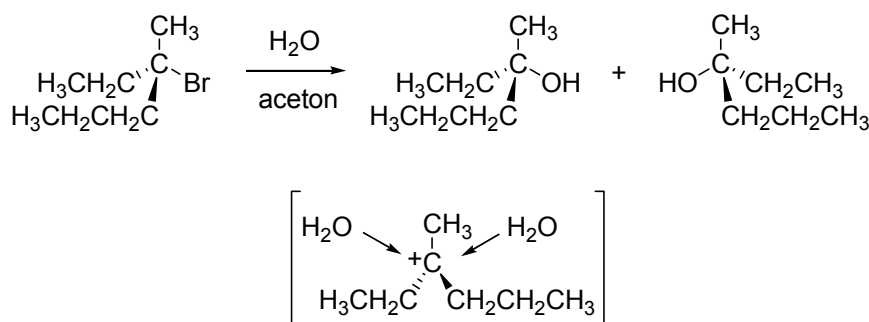


Číslo jedna se používá k označení tohoto mechanismu neboť prvního kroku se účastní pouze jeden z reaktantů. Jelikož se na tomto kroku nukleofil vůbec nepodílí, jedná se o monomolekulární reakci.

Stejně jako S_N2 mechanismus má i S_N1 mechanismus několik charakteristických průvodních jevů:

1. **Rychlost reakce nezávisí na koncentraci nukleofilu.** První krok reakčního mechanismu (disociace substrátu) je totiž rychlost určujícím krokem a nukleofil do něj nezasahuje. Teprve po vytvoření karbokationu dochází k reakci s nukleofilem.

2. **Jestliže na atomu uhlíku nesoucí odstupující skupinu je centrum chiralit, S_N1 substituce probíhá se ztrátou optické aktivity, tj. racemizací.** V karbokationu jsou navázány na atom uhlíku nesoucí kladný náboj pouze tři skupiny. Proto je atom uhlíku nesoucí kladný náboj sp^2 hybridizovaný a tudíž planární. Z tohoto důvodu může nukleofil přistoupit ke karbokationu z obou stran a dojde ke vzniku dvou enantiomerů v poměru 1/1, tj. racemické směsi. Jako typický příklad může posloužit reakce (S)-3-brom-3-methylhexanu s vodou, která poskytne racemický alkohol (3-methylhexan-3-ol). Voda (nukleofil) může přistoupit z obou stran se stejnou pravděpodobností a proto vzniká racemická směs.



3. **Reakce je nejrychlejší v případě, že alkylová skupina substrátu je terciární a nejpomalejší, když je primární.** $\text{S}_{\text{N}}1$ substituce probíhá přes karbokationy a proto je pořadí reaktivity stejné jako pořadí jejich stability ($3^\circ > 2^\circ \gg 1^\circ$). To znamená, že čím snadněji se vytvoří karbokation, tím rychleji bude reakce probíhat.

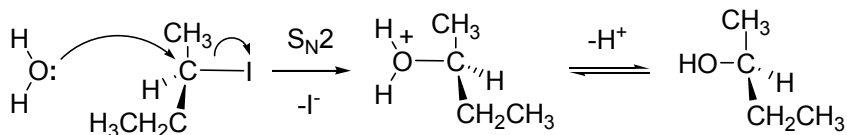
Z výše uvedeného plyne shrnutí, že $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanismus je dvoukrokový proces, který je upřednostňován terciárními alkyhalogenidy. Za běžných podmínek primární alkyhalogenidy tímto mechanismem nereagují. $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanismus probíhá s racemizací a reakční rychlost nezávisí na koncentraci nukleofilu.

7.4.3. Srovnání $\text{S}_{\text{N}}1$ a $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismus

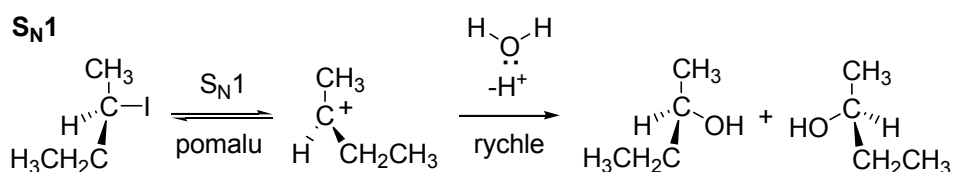
	$\text{S}_{\text{N}}2$ substituce	$\text{S}_{\text{N}}1$ substituce
Struktura halogenidu		
primární	běžná	vzácná*
sekundární	občas	občas
terciární	vzácná	běžná
Stereochemie	inverze	racemizace
Nukleofil	reakční rychlost závisí na koncentraci nukleofilu, mechanismus je upřednostňován pokud je nukleofil anion	reakční rychlost nezávisí na koncentraci nukleofilu, mechanismus je pravděpodobnější s neutrálními nukleofily
Rozpouštědlo	reakční rychlost je málo ovlivněná polaritou rozpouštědla	Vzhledem k tomu, že meziproducty jsou ionty, reakční rychlost závisí na polaritě rozpouštědla
* allylové a benzylové substráty tvoří výjimku		

První krok $\text{S}_{\text{N}}1$ substituce zahrnuje tvorbu iontů a proto je reakční rychlost urychlována v polárních rozpouštědlech. Z toho plyne, že pro sekundární alkyhalogenidy, u kterých může reakce probíhat oběma reakčními mechanismy, je možné ovlivnit výběr mechanismu použitím vhodného rozpouštědla. Například, je možné ovlivnit reakční mechanismus reakce sekundárního alkyhalogenidu s vodou z $\text{S}_{\text{N}}2$ na $\text{S}_{\text{N}}1$ změnou rozpouštědla ze směsi aceton/voda-95%/5% (relativně nepolární prostředí) na směs aceton/voda-50%/50% (více polární a lépe ionizující prostředí).

$\text{S}_{\text{N}}2$

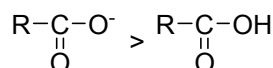
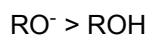
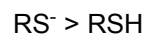
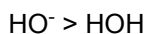


$\text{S}_{\text{N}}1$

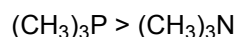
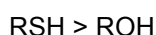
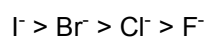
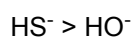


Jak bylo řečeno rychlost S_N2 reakce závisí na nukleofilu. Jestliže se jedná o silný nukleofil bude upřednostňován S_N2 mechanismus. Zde se naskytá otázka jaké faktory určují zda bude nukleofil silný nebo slabý, nebo zda je jeden silnější než druhý. Následuje několik obecných principů.

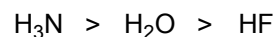
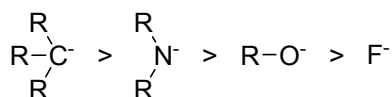
1. Záporně nabité ionty jsou více nukleofilní, neboli lepší donory elektronů než odpovídající neutrální molekuly.



2. Nukleofilita prvků stoupá s klesajícím místem ve skupině periodické tabulky.



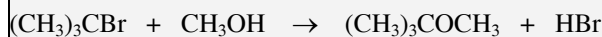
3. Nukleofilita prvků ve stejné řadě periodické tabulky klesá se stoupající elektronegativitou (tj. drží pevněji svoje elektrony).



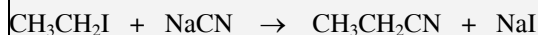
Není proto překvapující, že i když jsou atomy C a N ve stejné řadě je kyanidový anion $C \equiv N^-$ převážně uhlíkatý nukleofil.

Příklady

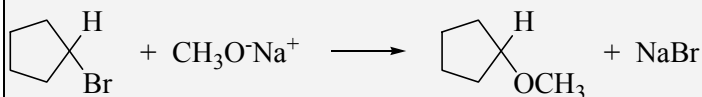
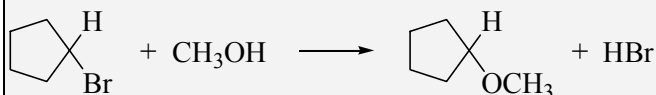
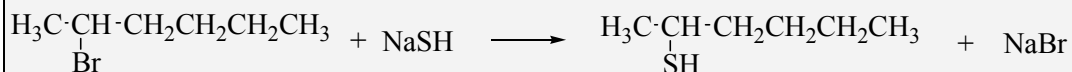
1. Jaký mechanismem, S_N1 nebo S_N2 , bude probíhat níže uvedená reakce:



2. Jaký mechanismem, S_N1 nebo S_N2 , bude probíhat níže uvedená reakce:



3. Jaký bude pravděpodobný mechanismus níže uvedených reakcí:

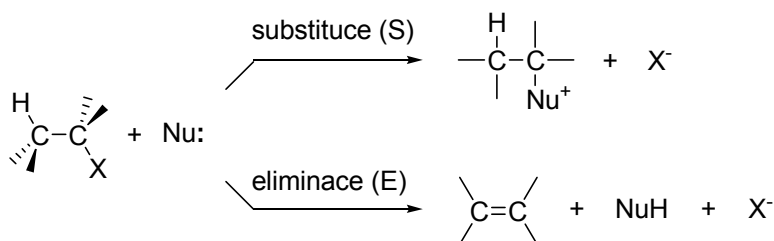


4. Reakcí (*R*)-2-jodbutanu ve směsi 95%-aceton/5%-voda vznikne hlavně (*S*)-2-butanol. Pokud

se však reakce provede ve směsi 70%-aceton/30%-voda vznikne produkt s mnohem menší optickou aktivitou o složení 60% (*S*)-2-butanol a 40% (*R*)-2-butanol. Vysvětlíte proč.

7.5. Eliminační reakce. E2 a E1 mechanismus

Pokud molekula alkylhalogenidu, ve které je v těsném sousedství C—X skupiny (X = halogen) atom uhlíku nesoucí atom vodíku (C—H skupina), při reakci s nukleofilem mohou nastat dvě vzájemně si konkurující reakce: substituce a eliminace.

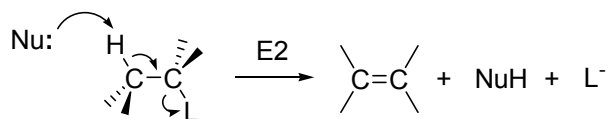


Jak již bylo ukázáno, během substituční reakce dochází k náhradě halogenu X nukleofilem. V případě eliminace je atom halogenu a atom vodíku na sousedním atomu uhlíku eliminován a vzniká nová vazba (π vazba) mezi oběma atomy uhlíku. Pro eliminace se používá označení E. Eliminační reakce jsou standardní metodou pro přípravu sloučenin s dvojnými a trojnými vazbami.

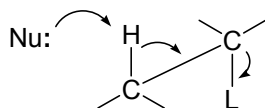
Často dochází k tomu, že substituce a eliminace probíhá současně se stejnými reaktanty – nukleofilem a substrátem. Jedna nebo druhá reakce může převládat v závislosti na struktuře nukleofilu a substrátu, a také v závislosti na reakčních podmínkách. Stejně jako u substitučních reakcí jsou dva hlavní reakční mechanismy pro eliminace. Ty se označují E2 a E1.

7.5.1. E2 mechanismus.

Stejně jako v případě $\text{S}_{\text{N}}2$ substituce se u E2 eliminace jedná o jednokrokový proces. Nukleofil se zde chová jako báze a odtrhává proton z atomu uhlíku sousedícího z atomem uhlíku nesoucím odstupující skupinu. Během tohoto procesu dochází k současnému odstoupení odstupující skupiny. Přesun elektronů je vyznačen pomocí šipek.

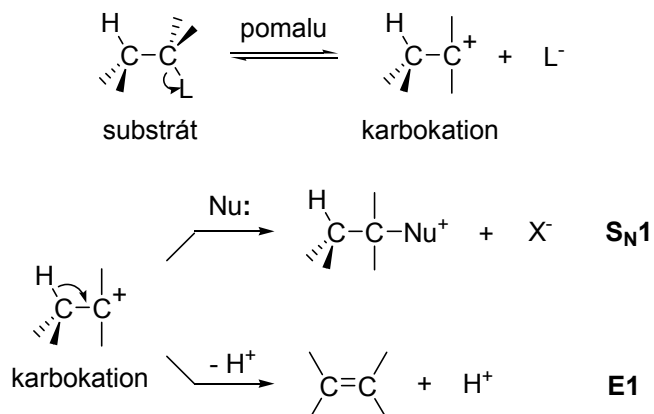


Pro E2 eliminaci je důležitá konformace v substrátu. H—C—C—L atomy musí ležet v jedné rovině a atomy H a L musí být vzájemně v *transoidním* čili *anti* uspořádání. Orbitály C—H a C—L vazeb jsou v této konformaci vhodně uspořádány tak, aby se překrývaly a mohlo dojít k vytvoření nové π vazby.



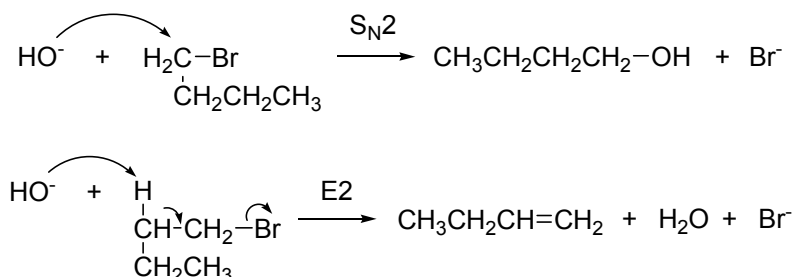
7.5.2. E1 mechanismus.

První krok toho mechanismu je stejný jako v případě S_N1 substituce, tj. pomalá a rychlost určující ionizace substrátu na karbokation. Vzniklý karbokation pak může reagovat dvěma cestami a to buď reakcí s nukleofilem (S_N1 substituce) nebo odštěpením protonu z atomu uhlíku sousedícím s kladně nabitým atomem uhlíku za vzniku alkenu (E1 eliminace).



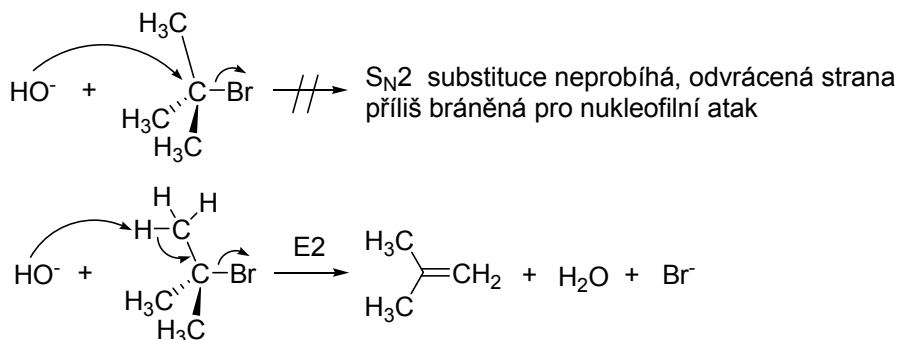
7.6. Srovnání substituce a eliminace

Pro srovnání substituce a eliminace poslouží příklad reakce alkylhalogenidu s hydroxidem draselným rozpuštěným v methanolu. Nukleofil je hydroxidový anion (OH^-), který je silný nukleofil a zároveň silná báze. Rozpouštědlo, methanol, je středně polární, ale méně než třeba voda. Předpokládejme, že se jedná o primární alkylhalogenid, třeba 1-brombutan. V tomto případě budou probíhat obě reakce, jak S_N2 substituce, tak E2 eliminace.

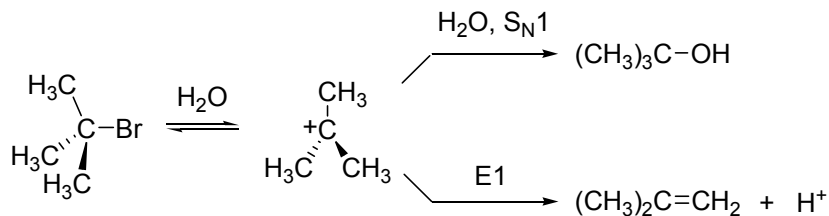


Výsledkem bude směs 1-butanolu a 1-butenu. S_N2 substituce bude upřednostňovaná použitím polárnějšího rozpouštědla, slabší koncentrací báze a nižší reakční teploty. E2 eliminace bude naopak upřednostňovaná použitím méně polárnějšího rozpouštědla, vyšší koncentrací báze a vyšší reakční teploty.

Jak bylo řečeno výše struktura alkylového zbytku ovlivňuje chod reakce, sklon k S_N2 substituci klesá v tom to pořadí $1^\circ > 2^\circ \gg 3^\circ$. Na druhou stranu, eliminační reakce bude upřednostňovaná díky tomu, že produkt je více substituovaný a produktem bude více stabilní alken. Například, v případě reakce *tert*-butylbromidu s hydroxidovým anionem bude probíhat pouze E2 eliminace.



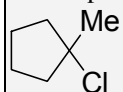
Zde se naskytá otázka jakým způsobem je možné převést *tert*-butylbromid na odpovídající alkohol. Řešení je v použití vody jako nukleofilu místo hydroxidového anionu. Voda je totiž slabší báze než hydroxidový anion a proto bude E2 eliminace potlačena. Voda je navíc polární rozpouštědlo a bude podporovat dvoukrokový ionizační mechanismus. Stále však zůstává problém, zda je možné eliminaci zcela potlačit. Odpověď je, bohužel ne, neboť konkurence E1 eliminace s S_N1 substitucí je nevyhnutelná. V obou případech je určujícím krokem vznik karbokationu. Většina produktu (cca 80%) je produkt substituce, přesto však dochází i k eliminaci (cca 20%).



Z výše uvedeného plyne, že reakce terciárních alkylhalogenidů se silnými bázemi v nepolárních rozpouštědlech probíhá přes eliminaci za vzniku alkenů. Slabší báze a nukleofily ve více polárním prostředí poskytují produkty substituce (S_N1 mechanismus), ale do určité míry dochází i k eliminaci (E1). Primární alkylhalogenidy reagují pouze S_N2 a E2 mechanismem, protože se neionizují na karbokationy. Sekundární alkylhalogenidy zabírají místo někde uprostřed a mechanismus jejich reakce s nukleofily je zvlášť citlivý na podmínky reakce.

Příklady

1. Předpovězte jaký produkt bude vznikat reakcí 1-chlor-1-methylcyklopentanu:



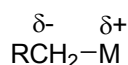
a) s EtONa v ethanolu

b) ve vroucím ethanolu

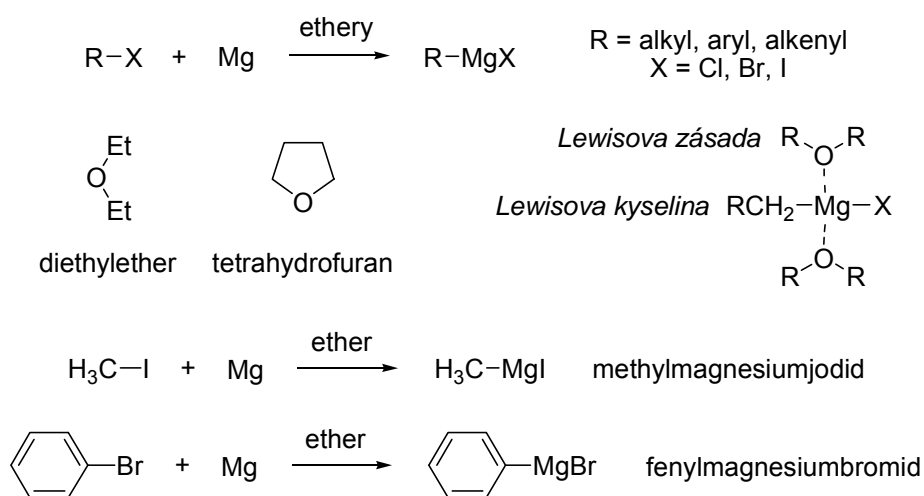
2. Když reaguje $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ s methanolátem sodným (MeONa) v methanolu vzniká hlavně $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. Reakcí s *t*-butoxylátem draselným ($\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$) v *t*-butylalkoholu vzniká hlavně $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ a ne $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$. Vysvětlete vznik různých produktů.

7.7. Reakce alkylhalogenidů s kovy

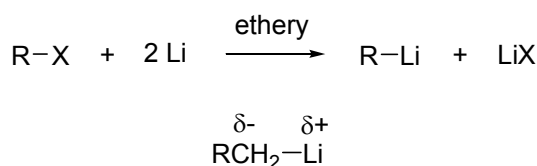
Halogenderiváty mohou reagovat s celou řadou kovů za vzniku tzv. organokovových sloučenin. V těchto sloučeninách je kov vázán na uhlík organického zbytku a charakter jejich vazby závisí na vlastnostech (elektronegativitě) kovů. Podle druhu kovu může mít vazba uhlík kov v těchto sloučeninách převážně iontový charakter (organosodné či draselné sloučeniny), nebo charakter se silně polární kovalentní vazbou s převahou záporného náboje na atomu uhlíku (organolitné či hořečnaté sloučeniny).



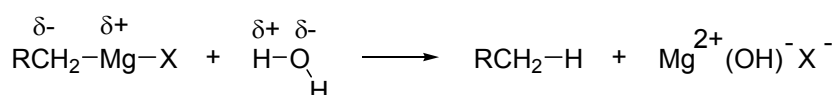
Organohořečnaté sloučeniny (tzv. Grignardova činidla) se obvykle připravují přímou reakcí alkylhalogenidů s příslušnými kovy v etherických rozpouštědlech jako diethylether nebo tetrahydrofuran. Používání etherických rozpouštědel je velmi důležité neboť se chovají jako Lewisovy zásady. Díky volnému elektronovému páru na atomu kyslíku stabilizují organokovová činidla, která mají charakter Lewisových kyselin s centrem kyselosti na atomu kovu. Reaktivita alkylhalogenidů s kovy klesá v řadě $\text{R}-\text{I} > \text{R}-\text{Br} > \text{R}-\text{Cl} > \text{R}-\text{F}$. Na tvorbu jedné molekuly organohořečnaté sloučeniny je třeba jedna molekula kovu. Typickým příkladem je tvorba methylmagnesiumjodidu a fenylmagnesiumbromidu.



Organolitné sloučeniny se připravují podobným způsobem, nicméně na tvorbu jedné molekuly organokové sloučeniny je nutné použít dvě molekuly kovu.



Jak bylo řečeno výše, organolitné a hořečnaté sloučeniny mají silně polarizovanou vazbu uhlík—kov, která je velmi reaktivní a reaguje s celou řadou reaktivních funkčních skupin organických sloučenin. Tyto reakce budou probírány v příslušných kapitolách. Zde se zmíníme jen o jedné reakci a tou je jejich reakce s vodou, která často probíhá velmi bouřlivě až explozivně. Při tom dochází ke vzniku uhlovodíků a hydroxidů kovů.

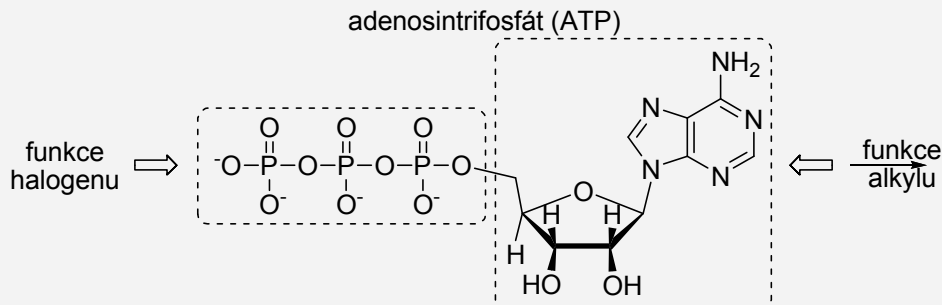


Z obecného hlediska reagují organokovové sloučeniny podobným způsobem se všemi látkami, které se mohou chovat kyselě a mají tzv. kyselý vodík.

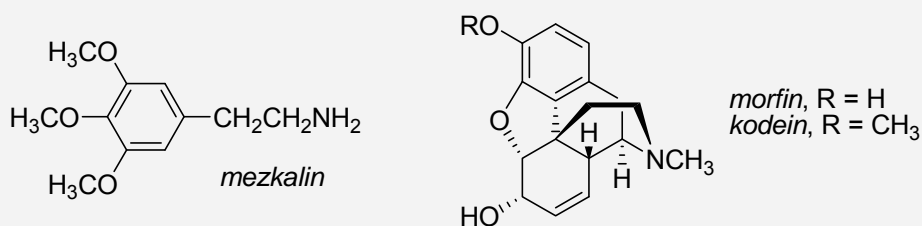
7.8. Biochemické methylace

Biochemické methylace

K substitučním a eliminačním reakcím dochází i v živých organismech a jsou součástí biochemických pochodů. Je jasné, že alkylhalogenidy se nemohou uplatnit jako substráty neboť jsou hydrofobními látkami a proto jsou nerozpustné ve vodném prostředí buňky. V buňkách jejich roli hrají alkylfosfáty. Adenosintrifosfát (ATP) je biologickým ekvivalentem alkylhalogenidu a pro jeho popis v textu se bude používat zkratka Ad-O-P-P-P. Adenosinová část Ad- může být považována za alkyllovou skupinu a -O-P-P-P za odstupující skupinu stejně jako atom halogenu.



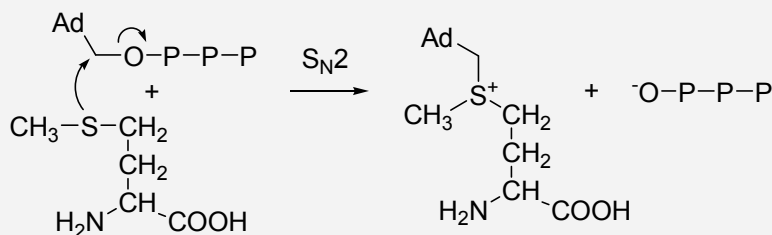
V přírodě je mnoho sloučenin s methylovou skupinou navázanou na atomy kyslíku (O) a dusíku (N). Jako příklady mohou sloužit molekuly mezikalinu (halucinogen z kaktusu peyotl), který má tři methoxy skupiny, dále pak morfin (narkotikum z máku), který nese methylaminovou skupinu, a kodein (příbuzný morfinu používaný k tišení kašle), který má jak methoxy, tak methylaminovou skupinu.



Naskytá se otázka, jak se uvedené methylové skupiny dostávají na atomy dusíku a kyslíku, či jinými slovy jakým způsobem dochází k jejich methylaci. Celý proces se skládá ze dvou kroků a každý z nich je nukleofilní substitucí.

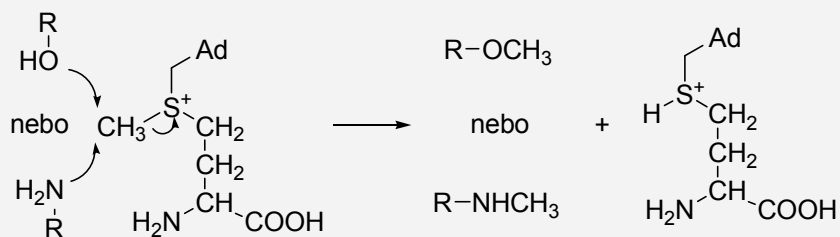
Zdrojem methylové skupiny je aminokyselina obsahující síru zvaná methionin (o aminokyselinách bude blíže pojednáno v kapitole 13). V prvním kroku je methionin alkylován ATP za vzniku S-adenosylmethioninu. Jedná se o biochemickou analogii reakce uvedené v příkladu 13, tabulka 7.1. Methionin má funkci S-nukleofilu, který v S_N2 reakci vytěsni trifosfátový anion za vzniku sulfoniové soli.

První krok biochemické methylace



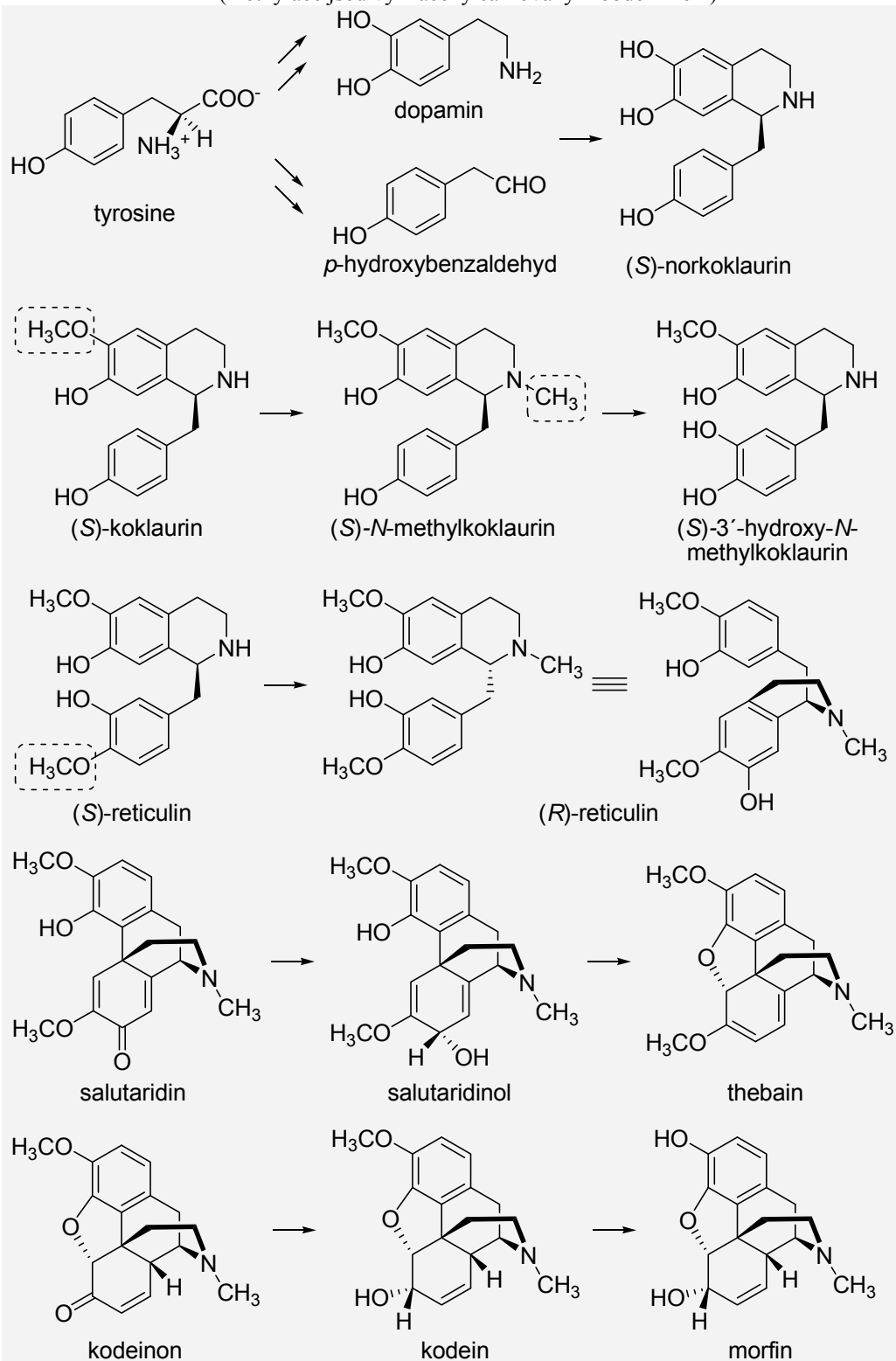
V druhém kroku atom kyslíku nebo dusíku, který má být methylován, má funkci nukleofilu. S-adenosylmethionin má stejnou funkci jako methylhalogenid. Po skončení methylace je vzniklý S-adenosylcystein enzymaticky převeden zpět na ATP a methionin.

Druhý krok biochemické methylace



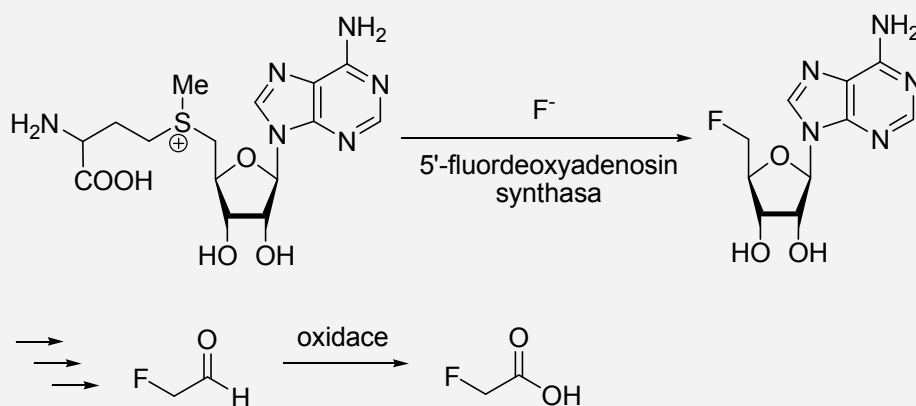
Biosyntéza morfinu

(methylace jsou vyznačeny čárkovaným obdélníkem)




Biochemické fluorace

Biochemická tvorba kyseliny fluoroctové byla do nedávna zahalena tajemství. Teprve v roce 2003 bylo ukázáno, že tvorba vazby C—F probíhá nukleofilní substitucí. Enzym 5'-fluorodeoxyadenosin synthasa ze *Streptomyces cattleya* zprostředkovává nukleofilní substituci mezi *S*-adenosyl-L-methioninem (SAM) a fluoridovým aniontem za vzniku 5'-fluor-5'-deoxyadenosinu. Následné a zatím neznámé kroky vedou ke vzniku fluoracetaldehydu, který je oxidací převeden na kyselinu fluoroctovou.

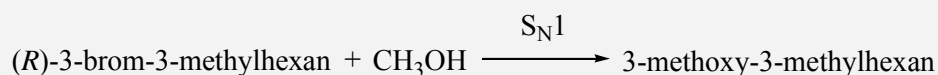
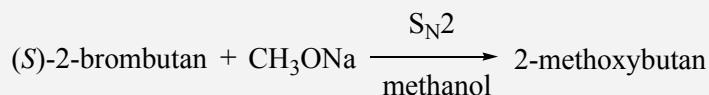


1. pomocí tabulky napište produkty následujících reakcí

2. Vyberte alkylhalogenid a nukleofil, které dávají níže uvedené produkty

- f) 

3. Nakreslete reakce následující reakce a jejich stereochemický průběh.



4. Když se nechá reagovat (*R*)-2-jodoktan s jodidem sodným v acetonu, dojde postupně ke ztrátě optické aktivity. Vysvětlete proč k tomu dochází.

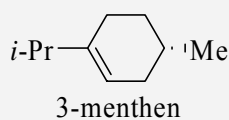
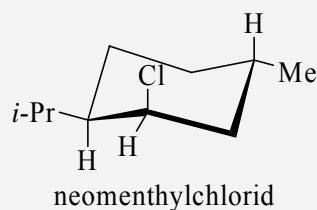
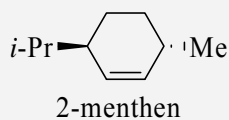
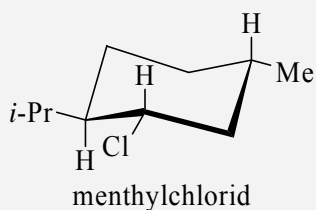
5. hydrolýza *t*-butylbromidu poskytne 80% *t*-butylalkoholu a 20% $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$. Stejný poměr alkoholu k alkenu vznikne i při hydrolýze *t*-butylchloridu a *t*-butyljodidu. Vysvětlete co je příčinou.

6. Napište mechanismus a produkty následujících reakcí:

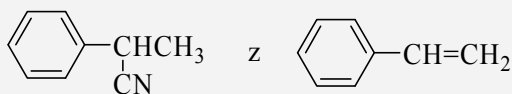
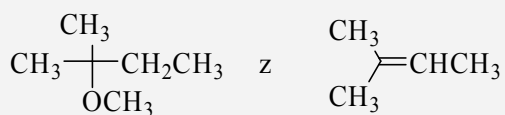
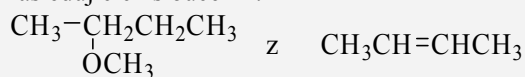
a) 1-chlor-1-methylcyklohexan + ethylalkohol

b) 1-chlor-1-methylcyklohexan + ethoxid sodný

7. Menthylchlorid (odvozený z přírodního mentholu) a neomenthylchlorid se liší pouze konfigurací na atomu uhlíku účastnícího se vazby C-Cl. Pokud se na menthylchlorid působí silnou báží (ethoxid sodný v ethanolu) vznikne 100% 2-menthenu, ale v případě neomenthylchloridu dojde ke vzniku 75% 3-menthenu a 25% 2-menthenu. Vysvětlete proč k tomu dochází.



8. Pomocí elektrofilní adice a nukleofilní substituce navrhnete dvoustupňovou syntézu následujících sloučenin:



9. Pomocí elektrofilní 1,4-adice a nukleofilní adice navrhnete dvoustupňovou syntézu následujících sloučenin:



10. Navrhnete syntézu následujících sloučenin z uvedených výchozích látek:


$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{CHCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{z} \quad \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$$


a) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ z $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$

b) cis-2-buten z 1-propynu a methyljodidu