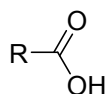


## 11. Karboxylové kyseliny a jejich deriváty

### 11.1 Úvod

Karboxylové kyseliny jsou nejdůležitější organické kyseliny. Jejich funkční skupina je karboxylová skupina a tento název je složen ze slov **karbonyl** a **hydroxyl**.



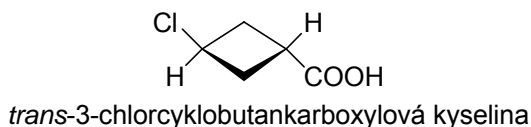
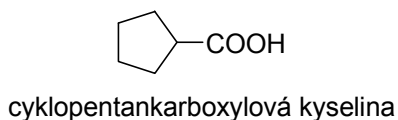
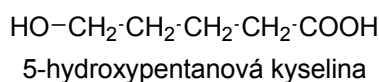
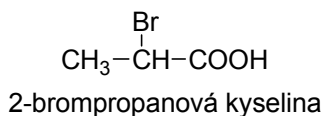
### 11.2. Návosloví karboxylových kyselin.

Karboxylové kyseliny se hojně vyskytují v přírodě a patří mezi první organické látky, které byly izolovány organickými chemiky. Není proto překvapující, že mnohé z nich mají triviální názvy. Jejich jména jsou většinou odvozena z latiny nebo řečtiny a označují původní zdroj, ze kterého byly izolovány. Mnohé z těchto kyselin byly také izolovány z tuků a proto se též nazývají mastné kyseliny. Podle systematického názvosloví jsou jejich názvy odvozeny od mateřských uhlovodíků pomocí zakončení *–ová kyselina*.

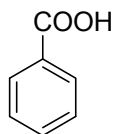
Tabulka 11.1. Původ a názvosloví karboxylových kyselin

Sumární vzorec	Původ	Běžný název	Systematický název
HCOOH	mravenčí (L, <i>formica</i> )	mravenčí	methanová
CH <sub>3</sub> COOH	ocet (L, <i>acetum</i> )	octová	ethanová
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	mléko (G, <i>protos pion</i> , první tuk)	propionová	propanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	máslo (L, <i>butyrum</i> )	máselná	butanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	valérový kořen (L, <i>valere</i> , být silný)	valérová	pentanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	koza (L, <i>caper</i> )	kapronová	hexanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COOH	vinný květ (G, <i>oenathe</i> )	enantiová	heptanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	koza ( L, <i>caper</i> )	kaprylová	octanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	pelargonium (bylina; G, <i>pelargos</i> , čáp)	pelargonová	nonanová
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	koza (L, <i>caper</i> )	kaprinová	dekanová

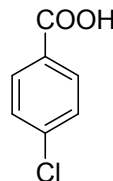
V případě substituovaných či rozvětvených karboxylových kyselin má mít uhlík nesoucí karboxylovou skupinu co nejnižší číslo. Názvy cyklických kyselin se tvoří z názvu uhlovodíku, který dostaneme odtržením karboxylové skupiny, a zakončení *karboxylová kyselina*.



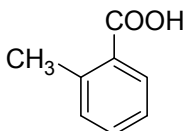
U aromatických karboxylových kyselin vychází názvosloví z triviálních názvů. Podle novějších pravidel se využívá názvu mateřského aromatického uhlovodíku (benzen, naftalen, atd) a zakončení *karboxylová kyselina*.



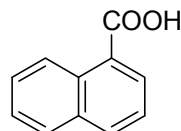
benzoová kyselina  
benzenkarboxylová kyselina



*p*-chlorbenzoová kyselina  
4-chlorbenzenkarboxylová kyselina



toluová kyselina  
2-methylbenzenkarboxylová kyselina



1-naftalenová kyselina  
1-naftalenkarboxylová kyselina

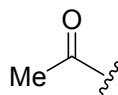
Nakonec bude dobré zmínit několik jmen různých acylových skupin. Acylové skupiny odvozené od kyseliny mravenčí, octové a benzoové se nazývají formyl, acetyl a benzoyl.



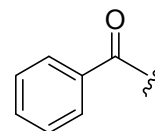
acyl



formyl



acetyl



benzoyl

### 11.3. Fyzikální vlastnosti karboxylových kyselin

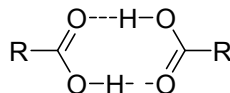
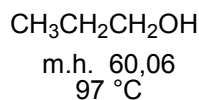
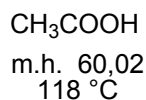
Nižší členové skupiny karboxylových kyselin jsou ostře a nepříjemně páchnoucí bezbarvé kapaliny. Jako typický příklad může sloužit kyselina octová, která tvoří 4-5% složení octa a dodává mu charakteristickou chuť a vůni. Dále kyselina máselná dává charakteristický pach žluklému máslu a tzv. kozí kyseliny (kapronová, kaprylová a kaprinová) páchnou po kozách. V tabulce 8.2 jsou uvedeny některé fyzikální vlastnosti karboxylových kyselin.

Tabulka 11.2. Fyzikální vlastnosti některých karboxylových kyselin.

Vzorec	Název	t.v. °C	t.t. °C	Rozpustnost g/100g H <sub>2</sub> O při 25°C
HCOOH	mravenčí	101	8	∞
CH <sub>3</sub> COOH	octová	118	17	∞
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	propionová	141	-22	∞
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	máselná	164	-8	∞
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	kapronová	205	-1,5	1.0
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	kaprinová	240	17	0.06
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	kaprová	270	31	0.01
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	benzoová	249	122	0.4

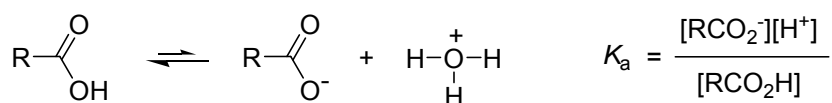
Karboxylové kyseliny jsou polární sloučeniny a stejně jako alkoholy vytvářejí mezi sebou vodíkové vazby. Díky tomu mají i vysokou teplotu varu v poměru k molekulové hmotnosti. Ta je dokonce vyšší než u příbuzných alkoholů. Například kyselina octová a propanol mají stejnou molekulovou hmotnost (60) a teploty varu 118°C a 97°C. Karboxylové kyseliny tvoří

v nepolárních rozpouštědlech dimery, které jsou stálé i v plynné fázi. Schopnost vytvářet vodíkové vazby je odpovědná i za rozpustnost nižších karboxylových kyselin ve vodě.



#### 11.4. Kyselost a disociační konstanty karboxylových kyselin

Karboxylové kyseliny disociují ve vodě za vzniku karboxylového anionu a protonu. Kyselost se udává kvantitativně pomocí disociační konstanty, která je vyjádřena následujícím vztahem:



V tabulce 11.3. jsou uvedeny disociační konstanty některých karboxylových kyselin. (Zde je vhodné si pamatovat, že čím vyšší je hodnota  $K_a$ , tím nižší je hodnota  $\text{p}K_a$  a tím silnější je daná kyselina.).

Tabulka 11.3. Disociační konstanty některých karboxylových kyselin.

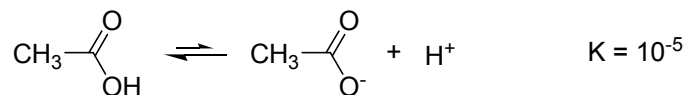
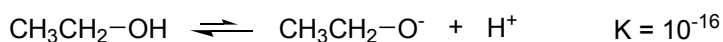
Název	Vzorec	$K_a$	$\text{p}K_a$
mravenčí	HCOOH	$2.1 \times 10^{-4}$	3.77
octová	CH <sub>3</sub> COOH	$1.8 \times 10^{-5}$	4.75
propanová	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	$1.4 \times 10^{-5}$	4.80
butanová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	$1.6 \times 10^{-5}$	4.81
chloroctová	ClCH <sub>2</sub> COOH	$1.5 \times 10^{-3}$	2.82
dichloroctová	Cl <sub>2</sub> CHCOOH	$5.0 \times 10^{-2}$	1.30
trichloroctová	CCl <sub>3</sub> COOH	$2.0 \times 10^{-1}$	0.70
2-chlorkapronová	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CHClCOOH	$1.4 \times 10^{-3}$	2.85
3-chlorkapronová	CH <sub>3</sub> CHClCH <sub>2</sub> COOH	$8.9 \times 10^{-5}$	4.05
benzoová	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COOH	$6.6 \times 10^{-5}$	4.18
o-chlorbenzoová	o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	$12.5 \times 10^{-4}$	2.90
m-chlorbenzoová	m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	$1.6 \times 10^{-4}$	3.80
p-chlorbenzoová	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	$1.0 \times 10^{-4}$	4.00
p-nitrobenzoová	p-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOH	$4.0 \times 10^{-4}$	3.40
fenol	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OH	$1.0 \times 10^{-10}$	10.00
ethanol	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	$1.0 \times 10^{-16}$	16.00
voda	H <sub>2</sub> O	$1.8 \times 10^{-16}$	15.74

#### Příklady

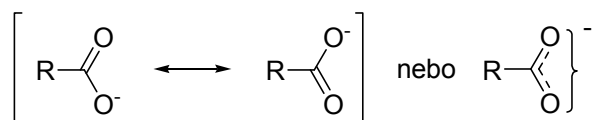
1. Pomocí tabulky 11.3 určete, která z dvojice kyselin octová a chloroctová, silnější a o kolik?

### 11.5. Rezonance v karboxylovém iontu

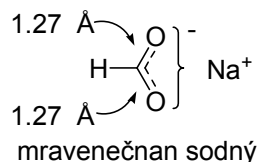
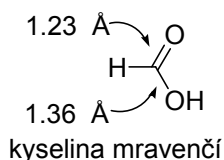
Hned na začátku se objevuje otázka, proč jsou karboxylové kyseliny kyslejší než alkoholy nebo fenoly, neboť tyto tři třídy sloučenin se ionizují ve vodě stejným způsobem, tj. odstoupením protonu ( $\text{H}^+$ ) z hydroxidové skupiny. Odpověď leží ve srovnání delokalizace náboje ve výsledných anionech. Srovnáním disociačních konstant ethanolu a kyseliny octové vyplývá, že kyselina octová  $10^{11}$ -krát silnější kyselina než ethanol.



V ethoxidovém iontu je záporný náboj lokalizován pouze na atomu kyslíku, kdežto v acetátovém anionu je záporný náboj delokalizován pomocí rezonance na více atomech. Záporný náboj se rovnoměrně rozprostře na oba atomy kyslíku a tak každý z nich nese pouze polovinu tohoto náboje. Tím je acetátový náboj stabilizován rezonancí oproti ethoxidovému anionu, kde je koncentrován pouze na atomu kyslíku. Tato stabilizace rezonancí tak posouvá rovnováhu v případě kyseliny více doprava, než u alkoholu. Ve výsledku se pak vytvoří vyšší koncentrace protonů ( $\text{H}^+$ ) z kyseliny octové než z ethanolu. A to je příčinou silnější kyselosti kyseliny octové než ethanolu.



Naměřená fyzikální data podporují důležitost rezonance v karboxylátových iontech. V samotné kyselině mravenčí mají dvě vazby C-O různé délky, ale ve mravečnanovém anionu jsou dvě vazby C-O stejně dlouhé. Hodnota jejich délky je přibližně uprostřed délky jednoduché a dvojné vazby C=O.



#### Příklady

1. Fenoxidový ion je stabilizován rezonancí stejně jako karboxylátový ion. Vysvětlete proč jsou nejsou fenoly tak kyselé jako karboxylové kyseliny.

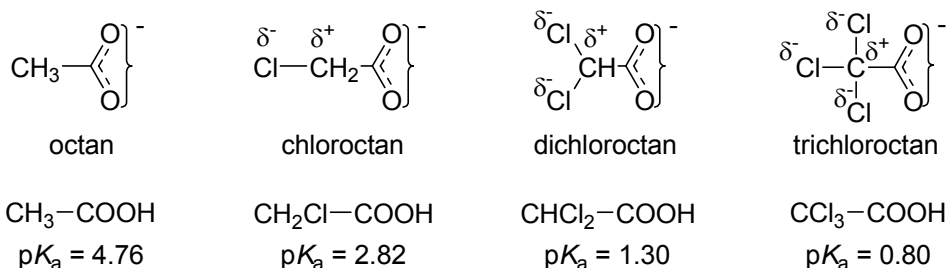
### 11.6. Vliv struktury na disociační konstantu, indukční efekt

Hodnoty uvedené v tabulce 11.3. ukazují, že i mezi karboxylovými kyselinami jsou značné rozdíly v disociačních konstantách v závislosti na charakteru navázaných funkčních skupin. Pro ukázkou stačí srovnat disociační konstanty kyseliny octové a s chlor-, dichlor- a trichloroctovou kyselinou a ukáže se až 10000 násobný rozdíl.

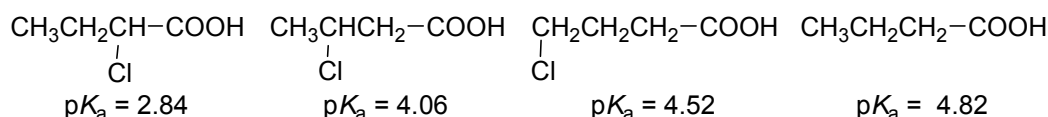
Nejdůležitějším faktorem odpovědným za tento rozdíl je indukční efekt skupin těsně sousedících s karboxylovou skupinou. Podobně jako v případě alkoholů a fenolů zde platí pravidlo, které říká, že elektronakceptorové skupiny (halogeny, nitro, kyano, atd.) zvyšují disociační konstantu a elektrondonorové skupiny ji naopak snižují.

Vazba C-Cl je silně polarizovaná, neboť atom chloru je elektronegativnější než atom uhlíku. Atom chloru přitáhne elektrony k sobě elektrony a tím se něm vytvoří parciální záporný

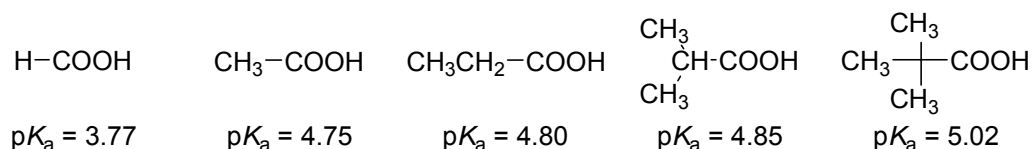
náboj. Na atomu uhlíku tak dojde k vytvoření parciálního kladného náboje. To vyvolává tok elektronů z karboxylátového iontu směrem k atomům chloru. Tento efekt způsobí rozmělnění a rozprostření záporného náboje přes více atomů než je u karboxylátového iontu a tím se zvýší jeho stabilizace. Čím větší je počet atomů chloru (elektronakceptorových skupin) v okolí karboxylové skupiny tím větší je efekt a větší disociační konstanta.



Uvedený indukční efekt, způsobující kyselost, s rostoucí vzdáleností elektronegativní skupiny od karboxylové skupiny značně slábne. Svědčí o tom klesající hodnoty  $\text{p}K_a$  u chlorbutanových (chlormaselných) kyselin.



Dále je možné tabulky 11.3. zjistit, že kyselina mravenčí je 11.6 krát silnější než kyselina octová. Z tohoto srovnání jasně vyplývá, že methylová skupina má větší elektrondonorovou schopnost než atom vodíku a tak podstatně snižuje disociační konstantu. Tohle porovnání je v souladu se stabilitou karbokationtů a s tím, že alkylové skupiny jsou lepšími donory elektronů než atom vodíku. Tento trend je názorně vidět u zvyšujících se hodnot  $\text{p}K_a$  a tím poklesem kyselosti se zvyšujícím se počtem alkylových skupin v sousedství karboxylové skupiny.

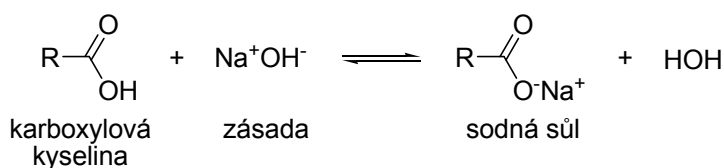


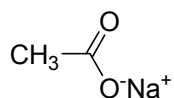
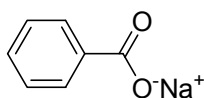
### Příklady

1. Vysvětlete rozdíly v relativní kyselosti *ortho*-, *meta*- a *para*-chlorbenzoových kyselin.

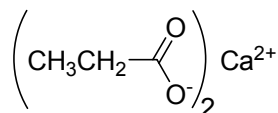
### 11.7. Tvorba solí karboxylových kyselin

Karboxylové kyseliny vytvářejí nejrůznější soli, například reakcí s hydroxidy nebo uhličitany kovů. Soli karboxylových kyselin jsou většinou rozpustné ve vodě. Název solí začíná názvem anionu a je následován názvem kationu. Přípona *-ová* se tak mění na *-át*.



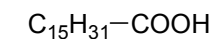
ethanoát sodný  
octan sodný

benzoát sodný

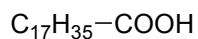


propanoát vápenatý

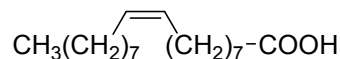
Některé soli karboxylových sloučenin jsou velmi důležité a setkáváme se s nimi i v běžném životě. Například octan hlinitý se používá v lékařství k obkladům při otocích. Octan olovičitý je oxidační činidlo. Sodné soli vyšších mastných kyselin (palmitové, stearové, olejové, atd.) se používají jako mýdla.



kyselina palmitová



kyselina stearová



kyselina olejová

Nechvalně známá aplikace solí karboxylových kyselin je i NAPALM (**N**apthenic **P**etrol **A**cid **P**almitate), jenž byl vyvinut L. Fieserem během 2. světové války.<sup>1</sup> Z historického hlediska se jedná o směs naftenových<sup>2</sup> a palmitových hlinitých solí suspendovanou v benzínu nebo naftě, která tvoří gelovitou hmotu. Moderní napalam je dnes hlavně tvořen roztokem polystyrenu ve benzenu a benzínu (NAPALM-B).

#### Příklady

1. Napište reakci, kterou by šla připravit draselná sůl kyseliny 3-brompropanové.

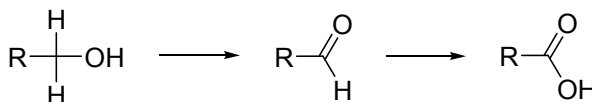
### 11.8. Příprava karboxylových kyselin

Karboxylové kyseliny je možné připravit celou řadou různých metod. Zde budou zmíněny čtyři nejdůležitější:

- 1) oxidace primárních alkoholů,
- 2) oxidace alkylových skupin v aromatických sloučeninách,
- 3) reakce Grignardových sloučenin s  $\text{CO}_2$ ,
- 4) hydrolýza kyanidů.

#### Oxidace primárních alkoholů

Oxidace primárních alkoholů nebo aldehydů na karboxylové kyseliny byla již zmíněna v kapitolách o alkoholech a karboxylových sloučeninách. Pro tuto reakci se nejčastěji používají oxidační činidla jako manganistan draselný ( $\text{KMnO}_4$ ), oxid chromový ( $\text{CrO}_3$ ), kyselina dusičná a v případě aldehydů  $\text{Ag}_2\text{O}$ .



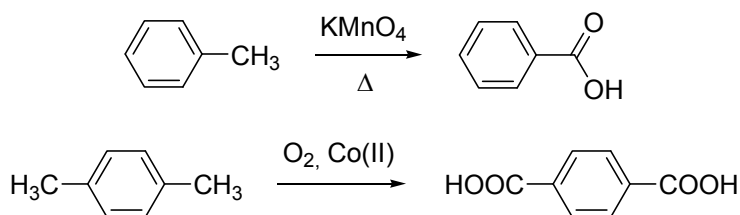
#### Oxidace alkylových skupin na aromátech

Aromatické karboxylové kyseliny je možné připravit oxidací postranního řetězce navázaného na aromatický kruh. Nejčastěji se využívá oxidace methylových skupin. Tato reakce zcela jasně ukazuje na stabilitu aromatického kruhu, protože se dochází k oxidaci methylové

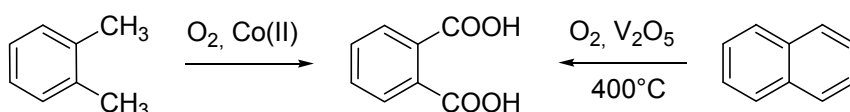
<sup>1</sup> Louis Fieser (7.4. 1907 – 25.7. 1977), americký organický chemik, profesor Harvardské university. Zabýval se výzkumem steroidních sloučenin.

<sup>2</sup> Naftenové kyseliny – jedná se o nespecifickou směs obsahující hlavně cyclohexan- a cyclopentakarboxylové kyseliny.

skupiny na aromatického kruhu. V průmyslové praxi se pro tento účel většinou používá buď manganistan draselný ( $\text{KMnO}_4$ ) nebo katalytické oxidace (jako katalyzátory většinou slouží sloučeniny kobaltu). Například kyselina tereftalová, která se používá při výrobě Dacronu (polyester sloužící k výrobě umělých vláken), se vyrábí oxidací 1,4-dimethylbenzenu (*p*-xylenu) v přítomnosti kobaltového katalyzátoru.

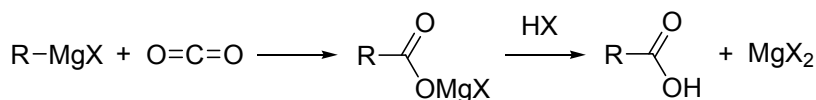


Obdobně se vyrábí i kyselina ftalová z 1,2-dimethylbenzenu, která je důležitým meziproduktem při výrobě umělých pryskyřic, barviv, změkčovadel, atd. Alternativní výroba vychází z oxidace naftalenu.



#### Reakce Grignardových činidel s $\text{CO}_2$

V předešlé kapitole bylo ukázáno, že Grignardova činidla se adují na karbonylovou skupinu aldehydů a ketonů za vzniku alkoholů. Podobným způsobem se adují i na karbonylovou skupinu oxidu uhličitého za vzniku kyselin.



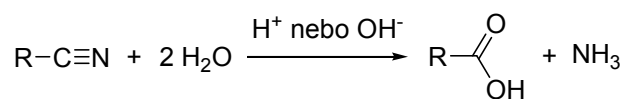
Reakce dává vysoké výtěžky a hodí se pro přípravu jak alifatických, tak aromatických karboxylových kyselin. V tomto případě je dobré si všimnout, že na rozdíl od předešlých metod, dochází k prodloužení uhlíkatého řetězce o jeden atom uhlíku, než bylo v mateřském alkyl nebo arylhalogenidu. Tato metoda tak představuje jeden ze způsobů prodlužování uhlíkatého řetězce.

#### Příklady

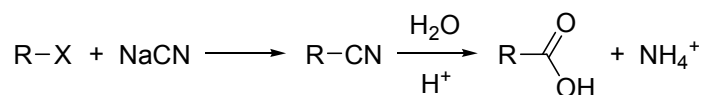
1. Navrhněte syntézu kyseliny benzoové z brombenzenu a oxidu uhličitého.

#### Hydrolyza kyanidů

Nitrily mohou být hydrolyzovány na karboxylové kyseliny buď v kyselém nebo bazickém prostředí. Během reakce se dusíkový atom nitrilové skupiny přemění na čpavek. V případě přípravy alkylkarboxylových kyselin se příslušné nitrily připravují reakcí alkylhalogenidů s alkalickými kyanidy (např.  $\text{NaCN}$ ). Reakce probíhá  $\text{S}_{\text{N}}2$  mechanismem.



Stejně jako v případě přípravy karboxylových kyselin pomocí Grignardových činidel i zde dochází k prodlužování uhlíkatého řetězce o jeden atom uhlíku.



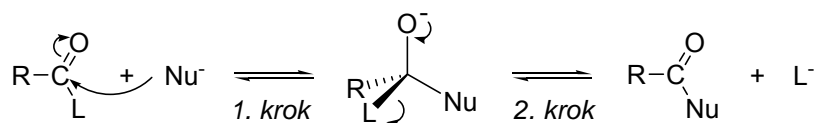
Názvosloví nitrilů vychází z názvosloví odpovídajících mateřských uhlovodíků. K názvu mateřského uhlovodíku se přidá přípona *-nitril* (například, butan, butannitrile atd).

#### Příklady

2. Navrhněte syntézu kyseliny fenyloctové z benzylbromidu pomocí dvou postupů.

### 11.9. Reaktivita derivátů karboxylových kyselin

Většina reakcí karboxylových kyselin, esterů a podobných sloučenin zahrnuje nukleofilní atak na karbonylovou skupinu. Typickým příkladem je esterifikace, saponifikace a aminolýza esterů, první krok reakce esterů s Grignardovými činidly či redukce s  $\text{LiAlH}_4$ . Tyto reakce je možné schematicky vyjádřit následující rovnicí:

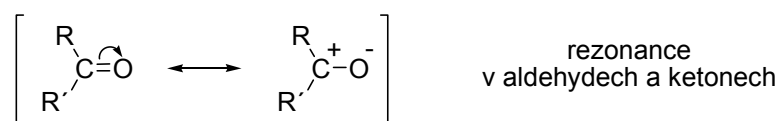


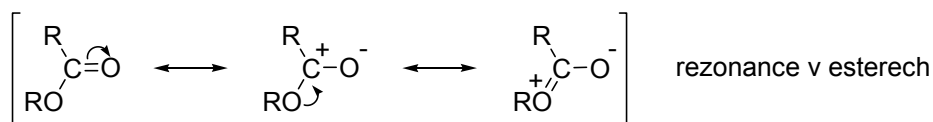
Nejprve je atakován původně trigonální atom uhlíku karbonylové skupiny nukleofilem ( $\text{Nu}:$  nebo  $\text{Nu}^-$ ), a tím dojde k vytvoření tetraedrického meziproduktu. Ztrátou odstupující skupiny L dojde znovu k vytvoření trigonálního atomu uhlíku. Čistým výsledkem je náhrada skupiny L skupinou Nu.

Biochemikové se na tento proces dívají z jiné strany a nazývají ho přenosem acylu. Acylová skupina je tak přenášena ze skupiny L výchozí látky na skupinu Nu v produktu.

Bez ohledu na to jak se uvedený proces díváme, nejdůležitějším faktorem celé reakce je charakter odstupující skupiny, neboť ten je odpovědný za celkovou rychlost této reakce. Platí, že rychlost obou reakčních kroků je usnadněna a urychlována substituenty, které mají elektronakceptorové vlastnosti. Čím vyšší bude elektronegativita skupiny L, tím více bude upřednostňován krok 1. Působením indukčního efektu se bude atom uhlíku karbonylové skupiny stávat elektropositivnějším, a tak bude náchylnější k nukleofilnímu ataku. Krok 2, bude také upřednostňován, neboť čím bude L elektronegativnější, tím lepší odstupující skupinou se stane.

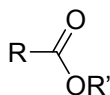
Z obecného hlediska jsou estery vůči nukleofilnímu ataku méně reaktivní než aldehydy a ketony. To je dáno tím, že pozitivní náboj na atomu uhlíku karbonylové skupiny může být delokalizován mezi dvěma atomy kyslíku. Z toho vyplývá, že atom uhlíku karbonylové skupiny esterů je méně pozitivní než v aldehydech a ketonech a proto méně náchylný k nukleofilnímu ataku.





### 11.10. Deriváty karboxylových kyselin

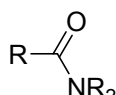
Deriváty karboxylových kyselin jsou sloučeniny, ve kterých je hydroxylová skupina nahrazena nějakou jinou funkční skupinou. Z celé řady možných derivátů zde budou zmíněny pouze čtyři: estery, acylhalogenidy, anhydridy a amidy.



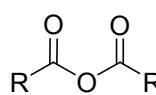
ester



acylhalogenid



amid

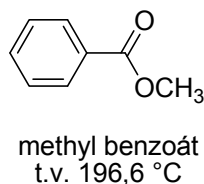
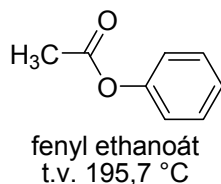
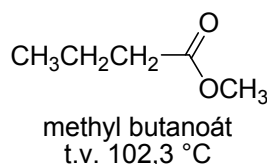
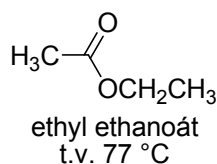
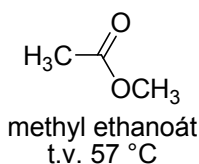


anhydrid

Estery a amidy se běžně nachází v přírodě. Oproti tomu anhydridy se vyskytují velmi vzácně a acylhalogenidy jsou výhradně laboratorním výtvozem.

#### Estery

Estery jsou deriváty karboxylových kyselin u nichž je  $-\text{OH}$  skupina nahrazena  $-\text{OR}$  skupinou. Jejich názvosloví je podobné názvosloví solí. V názvu je nejdříve uvedena alkoholová část následovaná názvem kyseliny. Při tom dochází ke změně přípony  $-\text{ová}$  na  $-\text{oát}$ .



Většina esterů jsou příjemně vonící látky, které jsou odpovědné za vůni či chuť v mnoha druzích ovoce a květin. Přírodní vonné látky mohou být často velmi složité směsi skládající se z mnoha sloučenin. Například v jistém druhu hrušky bylo nalezeno až 53 různých esterů.

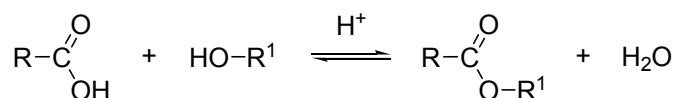
Název esteru	Vůně
allyl-hexanoát	ananas
benzyl-acetát	jahody, hrušky
ethyl-formiát	rum
Isobutyl-formiát	maliny
methyl-cinamát	jahody
octyl-acetát	pomeranče
pentyl-acetát	banány
pentyl-butyřát	meruňky
pentyl-pentanoát	jablka

Další informace lze získat na: <http://en.wikipedia.org/wiki/Ester>.

#### Syntéza esterů

Nejběžnější příprava esterů je založena na reakci karboxylových kyselin s alkoholy v přítomnosti kyselých katalyzátorů ( $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ , atd.). tato reakce se nazývá

Fischerova esterifikace. Při reakci se vytvoří rovnovážná směs mezi výchozími látkami, esterem a vodou.

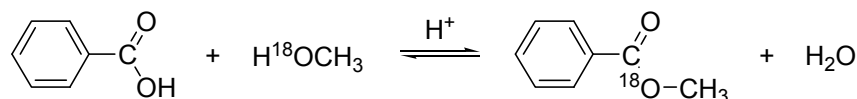


Ačkoliv se jedná o rovnovážnou reakci, je možné vhodnou volbou reakčních podmínek posunout rovnováhu ve prospěch tvorby esteru. Posunu rovnováhy je možné dosáhnout několika způsoby. Jedním z nich je použití velkého nadbytku kyseliny nebo alkoholu. Další metody jsou založené na buď na odstraňování vzniklého esteru nebo vody z reakční směsi.

#### Mechanismus kyselé katalyzované esterifikace (Fischerova esterifikace)

Nejprve si položíme jednoduchou otázku. Jak vzniká molekula vody, pochází atom vodíku z kyseliny a hydroxylová skupina z alkoholu nebo je tomu obráceně? Otázka zní jednoduše, ale odpověď na ni skýtá klíč k pochopení chemie karboxylových kyselin, esterů a jejich dalších derivátů.

Pokud při esterifikaci použijeme použijeme izotopicky značený alkohol, jako například při esterifikaci kyseliny benzoové  $^{18}\text{O}$ -methanolem, žádný  $^{18}\text{O}$  se neobjeví ve vodě. Z toho jasně vyplývá, že voda je tvořena hydroxylovou skupinou pocházející z kyseliny a atomem vodíku pocházející z alkoholu. Jinými slovy,  $-\text{OR}$  skupina nahradí  $-\text{OH}$  skupinu.



Reakční mechanismus kyselé katalyzované esterifikace se skládá z několika kroků.

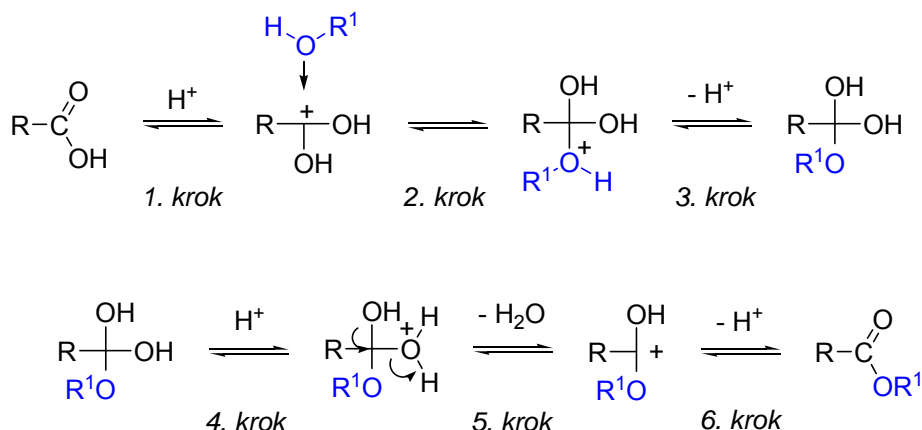
Krok 1. Nejprve dojde k protonaci karboxylové skupiny. Tento krok také vysvětluje působení kyselého katalyzátoru. Protonace zvýší kladný náboj na atomu uhlíku karboxylové skupiny a tím zvýší jeho reaktivitu vzhledem k nukleofilům. (K podobnému jevu dochází při kyselé katalyzované tvorbě acetalů a ketalů.)

Krok 2. Jedná se o nejdůležitější krok, ve kterém alkohol, jakožto nukleofil, atakuje karboxylový atom uhlíku protonované kyseliny. Tím dochází k tvorbě C-O vazby esteru.

Krok 3 a 4. Toto jsou rovnoběžné kroky, během kterých atomy kyslíku ztrácí nebo získávají proton. Takové acido-bazické rovnováhy jsou vratné a velmi rychlé. Probíhají v přítomnosti jakékoliv kyseliny a sloučeniny obsahující atomy kyslíku. Ve kroku 4 nezáleží, která z hydroxylových skupin bude protonována, neboť jsou obě rovnocenné.

Krok 5. V tomto kroku dochází k tvorbě vody. K tomu dochází protonací hydroxylové skupiny, aby se zvýšila její schopnost odstoupit. (Jedná se o opak kroku 2.)

Krok 6. Posledním krokem je deprotonace při které dochází ke vzniku esteru a regeneraci protonu (kyselého katalyzátoru). (Jedná se o opak kroku 1.)



Některé aspekty esterifikace stojí za bližší pohled. Reakce začíná karboxylovou kyselinou, kde je trigonální atom uhlíku karboxylové kyseliny a  $sp^2$ -hybridizovaný. Produkt je ester a ten má rovněž trigonální atom uhlíku v  $sp^2$ -hybridizaci. Nicméně reakce probíhá přes

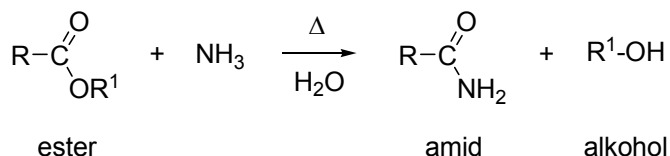


**Příklady**

2. Napište mechanismus bazické hydrolyzy methyl-benzoátu.

*Aminolýza esterů*

Aminolýza esterů čpavkem nebo primárními a sekundárními aminy je podobná saponifikaci a poskytuje amidy. V tomto případě však jako nukleofil vystupuje nesdílený elektronový pár na atomu dusíku.

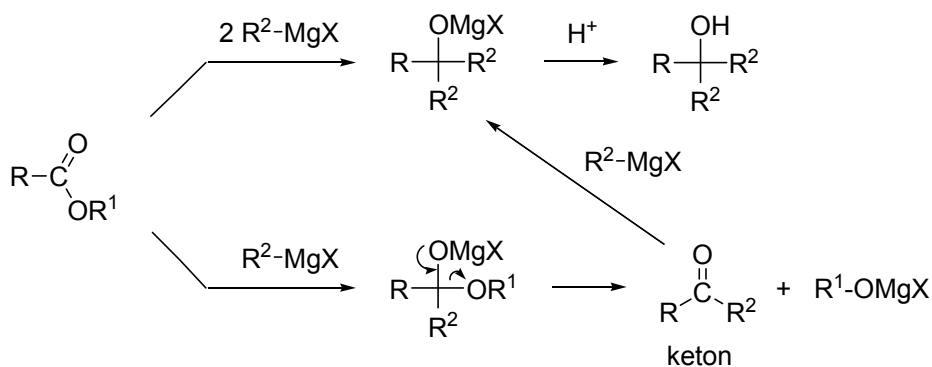
**Příklady**

3. Napište mechanismus reakce ethyl-acetátu se čpavkem.

*Reakce esterů s Grignardovými činidly*

Reakce esterů karboxylových kyselin s Grignardovými nebo organolithnými činidly může probíhat v závislosti na molárním poměru obou reaktantů. Reakcí esterů s dvěma ekvivalenty organokovového činidla vznikají terciární alkoholy. Reakce probíhá přes nukleofilní atak organokovového činidla na karbonylovou skupinu esteru. Produkt této adice, keton, pak reaguje stejným způsobem za vzniku terciárního alkoholu. Tato metoda je vhodná pro přípravu terciárních alkoholů, které nesou dva stejné uhlíkaté řetězce.

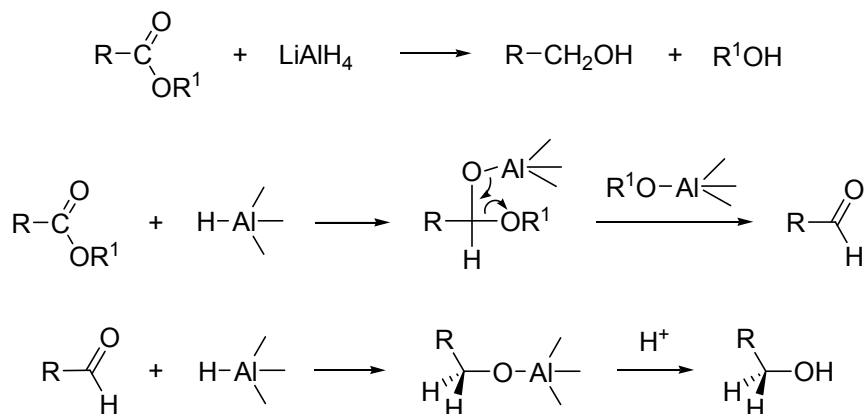
Pokud se však reakce provede pouze s jedním ekvivalentem organokovového činidla dojde ke vzniku ketonů.

**Příklady**

4. Napište jaké produkty mohou vzniknout reakcí methancyklopropankarboxylátu s jedním nebo dvěma ekvivalenty fenylmagnesium bromidu.

**Redukce esterů**

Estery se redukují na alkoholy nejlépe pomocí tzv. komplexních hydridů jako  $\text{LiAlH}_4$  (tetrahydridohlinitan lithný). Reakční mechanismus je podobný mechanismu redukce aldehydů a ketonů. Meziproduktem je aldehyd, který se ovšem za podmínek reakce redukuje dále.

**Příklady**

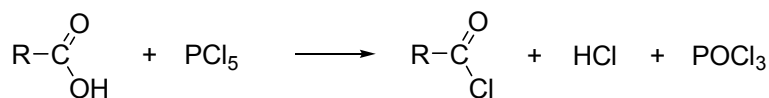
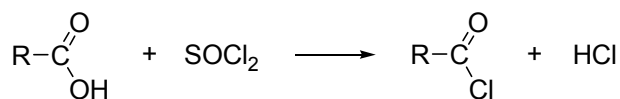
5. Napište jaké produkty reakcí  $\text{LiAlH}_4$

a) s ethyl-benzoátem

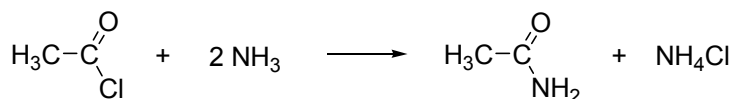
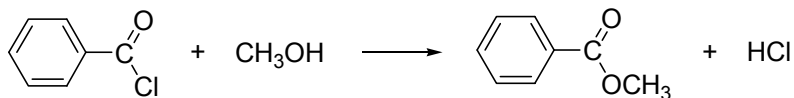
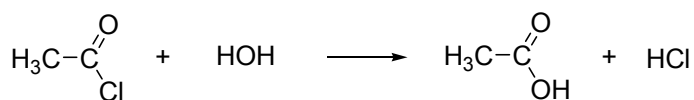
b) cyklohexyl-cyklopentankarboxylátem

**Acylhalogenidy**

Acylhalogenidy patří mezi nejreaktivnější deriváty karboxylových kyselin, což je dáno velkou elektronegativitou atomu chloru, který silně přitahuje elektrony a tím činí atom uhlíku náchylný k nukleofilní substituci. Acylchloridy jsou běžnější a lacinější než ostatní acylhalogenidy. Je to dáno tím, že se většinou připravují reakcí karboxylových kyselin s thionylchloridem nebo chloridem fosforečným.



Acylhalogenidy jsou většinou velmi agresivní látky a mají dráždivé účinky, což je dáno tím, že většinou velmi rychle reagují s celou řadou nukleofilů. Jako vedlejší produkty vynikají příslušné halogenovodíky. Acylhalogenidy jsou hydrolyzovány vodou na příslušné karboxylové kyseliny, s alkoholy poskytují estery a reakcí se čpavkem nebo aminy vznikají amidy.



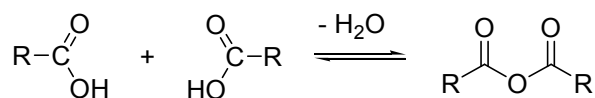
Nejběžnější způsob přípravy esterů je založen na reakci acylhalogenidů s alkoholy. Nejprve se připraví acylhalogenid příslušné karboxylové kyseliny a ten se pak nechá zreagovat s alkoholem. Přestože se jedná o dvou stupňovou metodu, je tato preferována zvláště v případech, že kyselina nebo alkohol je vzácná a drahá látka, a nebo když je potřeba provést reakci v malém měřítku. (Je dobré si připomenout, že reakce kyselin s alkoholy je rovnovážná reakce je nutné použít jeden z reaktantů v nadbytku.)

#### Příklady

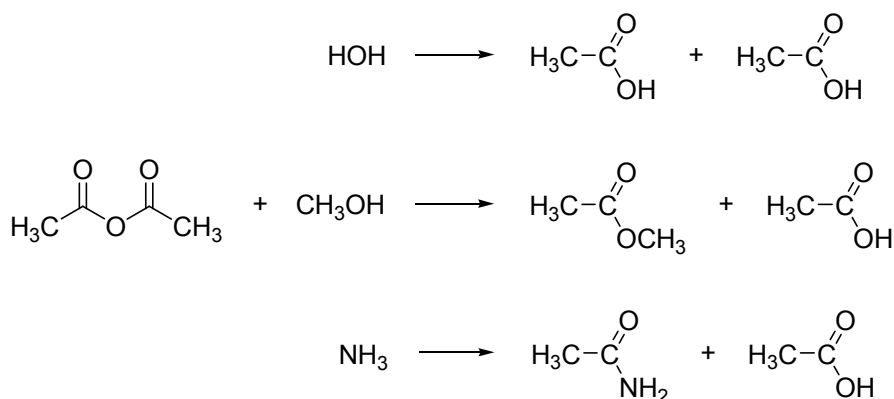
1. Napište rovnici přípravy benzoylchloridu.
2. Vysvětlete proč jsou acylhalogenidy reaktivnější vůči nukleofilům než estery.

#### Anhydridy karboxylových kyselin

Anhydridy vznikají odštěpením molekuly vody ze dvou molekul karboxylových kyselin a spojením obou zbytků. Nejdůležitějším anhydridem je anhydrid kyseliny octové. Ročně se vyrobí několik milionů tun a používá se hlavně na přípravu esterů kyseliny octové, například při výrobě aspirinu a acetátu celulozy.



Anhydridy jsou vůči nukleofilům reaktivnější než estery, ale méně reaktivní acylhalogenidy. Některé typické reakce anhydridů jsou na ukázány na následujících schématech. Voda hydrolyzuje anhydridy zpět na karboxylové kyseliny, reakce s alkoholy poskytují estery a reakcí se čpavkem nebo aminy vznikají amidy. V každé z těchto reakcí vzniká jako druhý produkt jeden ekvivalent kyseliny.



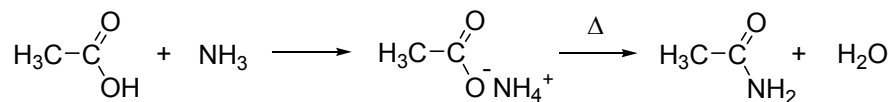
### Příklady

3. Napište rovnici reakce anhydridu kyseliny octové s 1-butanolem.

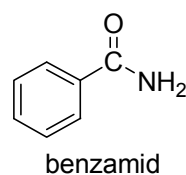
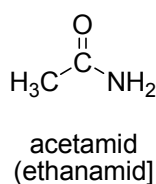
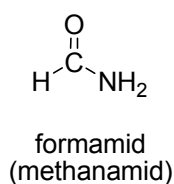
### Amidy karboxylových kyselin

Amidy jsou nejméně reaktivní mezi běžnými deriváty karboxylových kyselin a to je hlavní příčina proč se často vyskytují v přírodě. Mezi nejdůležitější zástupce amidů patří proteiny, jejich chemie však bude probírána později.

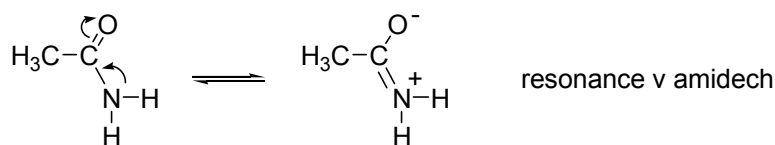
Primární amidy mají vzorec  $\text{RCONH}_2$  a připravují se obvykle reakcí čpavku s estery, acylhalogenidy nebo anhydridy. Amidy mohou být též připraveny tepelným rozkladem amoniových solí karboxylových kyselin vzniklých reakcí karboxylových kyselin se čpavkem. Při reakci se odštěpuje molekula vody.



Názvosloví amidů je odvozeno od názvu mateřských karboxylových kyselin náhradou přípony *-ová* příponou *-amid*.

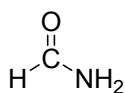
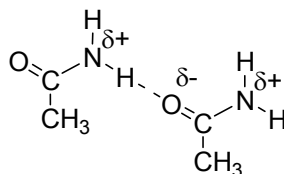


Sekundární a terciární amidy mají jeden nebo oba atomy vodíku substituovány funkčními skupinami. Amidy mají planární strukturu. Ačkoliv je vazba uhlík-dusík znázorňována jako jednoduchá vazba, je rotace kolem této vazby značně omezena. To je způsobeno rezonancí, která je velmi důležitá.

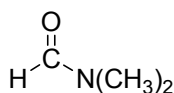


Příspěvek dipólu je tak velký, že se jednoduchá vazba uhlík-dusík chová skoro jako dvojná vazba. Díky tomu leží atom dusíku a karbonylový atom uhlíku a další atomy na ně navázané ve stejné rovině a rotace kolem vazby C-N je tak omezena. Délka vazby C-N je pouze 1.32 Å, což je mnohem méně než normální vazba C-N (obvykle je to 1.47 Å).

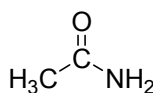
Přítomnost dipólových momentů znamená, že amidy jsou velmi polární látky a snadno tvoří vodíkové vazby. Vzhledem ke své molekulové hmotnosti mají velmi vysoké body tání a varu. V případě substituce amidového atomu dusíku alkylovými skupinami se tyto hodnoty dost podstatným způsobem snižují.



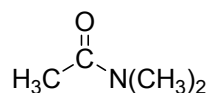
formamid  
t.v. 210°C  
t.t. 2,5°C



*N,N*-dimetylformamid  
t.v. 153°C  
t.t. -60,5°C

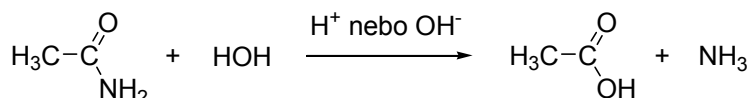


acetamid  
t.v. 222°C  
t.t. 81°C

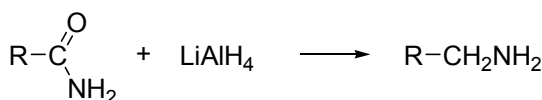


*N,N*-dimetylacetamid  
t.v. 165°C  
t.t. -20°C

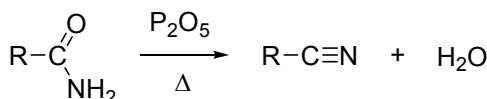
Stejně jako ostatní deriváty karboxylových kyselin reagují amidy s nukleofily. Typickým příkladem je jejich hydrolýza na karboxylové kyseliny. Hydrolýza probíhá většinou pomalu a vyžaduje dlouhé reakční doby, zvýšenou teplotu a přítomnost kyselých nebo zásaditých katalyzátorů.



Amidy je možné redukovat na aminy. K redukci se většinou používají komplexní hydridy jako  $\text{LiAlH}_4$ .



Amidy je také možné dehydratovat na nitrily v přítomnosti silných dehydratačních činidel jako  $\text{P}_2\text{O}_5$ .



#### Příklady

4. Napište rovnici hydrolýzy acetamidu.

### 11.11 Biochemické acylace

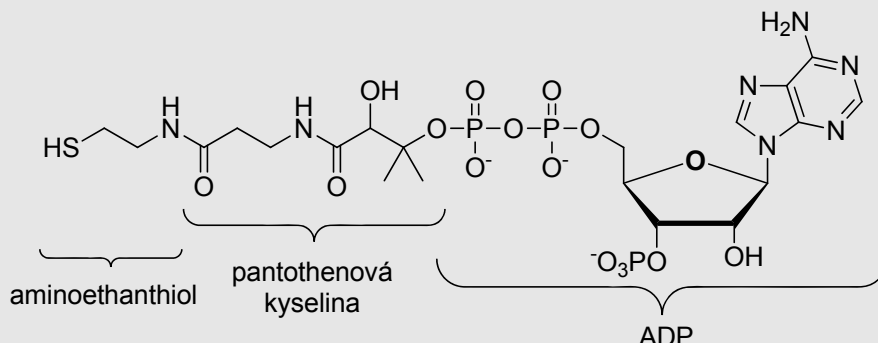
#### Thioester – aktivační skupina přírody

Přenos acylu hraje důležitou roli v mnoha biochemických procesech. Nicméně je jasné, že acylhalogenidy či anhydridy jsou příliš reaktivní a agresivní látky, než aby mohly být součástí buněk. Velmi rychle reagují s vodou a proto nejsou kompatibilní s buněčným prostředím. Na druhou stranu, estery reagují s nukleofily příliš pomalu, než aby mohl probíhat přenos acylu rozumnou rychlostí při běžné teplotě organismu. Z toho vyplývá, že při biochemických procesech musí příroda používat nějaké jiné skupiny, které jsou schopné aktivovat přenos acylu. Ten

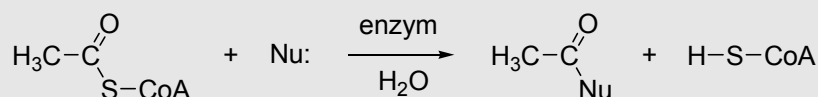
nejdůležitější z nich je koenzym A (A zde vystupuje jako zkratka pro acetylaci jako jedna z funkcí tohoto enzymu). Koenzym A je složitý thiol a jeho zápis se zkracuje na CoA-SH. Jeho struktura se skládá ze tří součástí:

- i) adenosindofosfátu (ADP),
- ii) pantothenové kyseliny (vitaminu B<sub>5</sub>) a
- iii) 2-aminoethanthiolu.

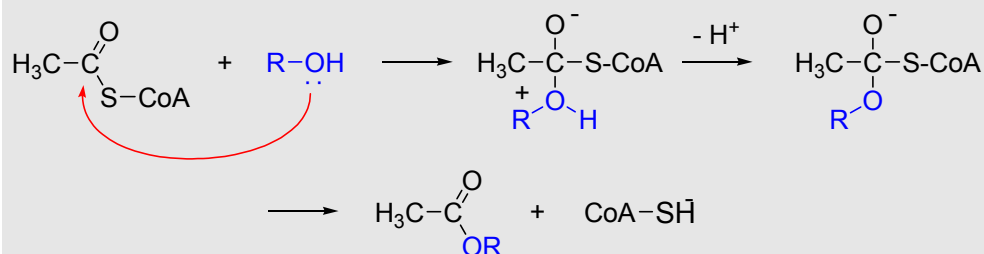
2-Aminoethanthiol je skupina, která zodpovědná za nejdůležitější funkci koenzymu A.



Koenzym A tvoří s karboxylovými kyselinami thioestery, přes které dochází k přenosu acylu. Jeden nejdůležitějších esterů je ester s kyselinou octovou a ten se nazývá acetyl-koenzym A. Reaguje z mnoha nukleofily a tak přenáší acetylovou skupinu. Tyto reakce jsou katalyzované enzymy a probíhají rychle při běžné teplotě.



Jako typický příklad může sloužit reakce acetylkoenzymu A s alkoholy, při které dochází k tvorbě esterů kyseliny octové.

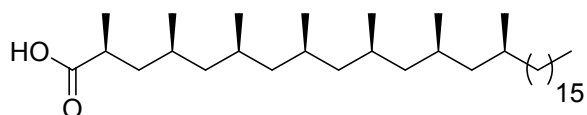


Vystává otázka proč jsou thioestery reaktivnější než normální estery. Částečná odpověď leží ve srovnání kyselosti alkoholů a thiolů. Jelikož jsou thioly zhruba  $10^6\times$  kyslejší než alkoholy, jsou jejich konjugované báze  $\text{SR}^-$  zhruba  $10^6$  krát slabší zásady než  $\text{OR}^-$ . Z tohoto hlediska je při nukleofilních substitucích thiolová skupina  $-\text{SR}$  mnohem lepší odstupující skupina než  $-\text{OR}$  skupina esterů. Na jednu stranu nejsou thioestery tak reaktivní, aby docházelo k jejich hydrolýze v buněčném roztoku, ale na druhou stranu jsou reaktivnější než normální estery. Příroda tohoto rozdílu využívá.

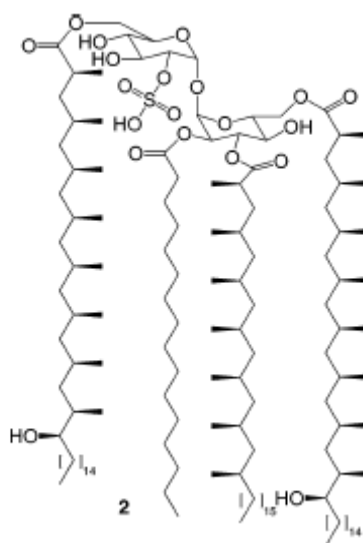
## 11.12. Karboxylové kyseliny v přírodě

V přírodě se vyskytují i rozvětvené mastné kyseliny jako např. kyselina ftioceranová kyselina, která se vyskytuje v *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>3</sup> Její estery jsou součástí fosfolipidů jenž tvoří stěny buněk. Buněčné stěny jsou tak složeny z dlouhých rozvětvených řetězců, jenž tvoří hydrofobní bariéru, kterou je pro antibiotika či jiné molekuly obtížné prostoupit dovnitř buňky. To i jeden z důvodů proč je *Mycobacterium tuberculosis* tak odolná vůči léčení.

<sup>3</sup> ter Horst, B.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2004**, 9, 3013.

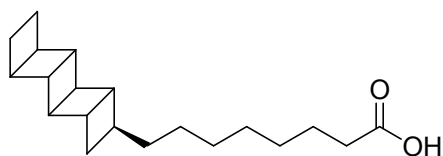


ftioceranová kyselina  
(phtioceranic acid)



sulfofosfolipidy

Další zajímavou sloučeninou je pentacykloanamová kyselina. Ta byla poprvé izolována z anaerobního mikrobu *Candidatus Brocadia anammoxidans* u něhož tvoří součást buněčných stěn.<sup>4</sup> Tento mikrob získává energii nitrátových iontů a čpavku, a proto při přeměně těchto látek na  $N_2$  a  $H_2O$  je nutné chránit organismus před toxickými účinky metabolických produktů ( $NH_2NH_2$ ,  $NH_2OH$ ).

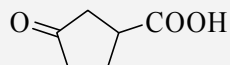
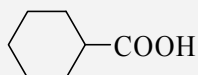
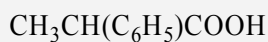
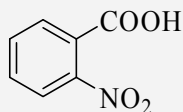


pentacykloanamoxová kyselina  
(pentacycloanammoxic acid)

<sup>4</sup> (a) Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15664. (a) Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118.

## Příklady

1. Pojmenujte následující sloučeniny:



2. Nakreslete struktury následujících sloučenin:

a) 3-methylpentanová kyselina

b) 2,2-dichlorbutanová kyselina

c)  $\gamma$ -valérová kyselinad) *p*-toluová kyselina

e) cyklobutankarboxylová kyselina

f) 2-propanoylbenzoová kyselina

g) fenylactová kyselina

h) 2-naftová kyselina

3. Která ze sloučenin níže uvedených dvojic má vyšší teplotu varu a proč? :

a)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  a  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ b)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  a  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$ 

4. Která s následujících dvojic kyselin bude silnější a proč?

a)  $\text{CH}_2\text{ClCOOH}$  a  $\text{CH}_2\text{BrCOOH}$ b)  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  a  $\text{CF}_3\text{COOH}$ c) *o*- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  a *m*- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ d)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$  a *p*- $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ e)  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}$  a  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ClCOOH}$ 

5. Navrhněte syntézy níže uvedených sloučenin

a)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  z  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ b)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$  z  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  (dvě možnosti)

c)

z

d)

z

e)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{COOH}$  z



6. Která s následujících dvojic kyselin bude silnější a proč?

- a)  $\text{CH}_2\text{ClCOOH}$  a  $\text{CH}_2\text{BrCOOH}$   
 b)  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  a  $\text{CF}_3\text{COOH}$   
 c)  $o\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{COOH}$  a  $m\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{COOH}$   
 d)  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$  a  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$   
 e)  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{COOH}$  a  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ClCOOH}$

7. Kysele katalyzovaná hydrolyza alkylnitrilů začíná nukleofilní adicí vody na protonovaný nitril. Napište všechny kroky reakce.

8. Příprava  $(\text{CH}_3)_3\text{CCOOH}$  pomocí Grignardova činidla z  $(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$  mnohem výhodnější než reakce s kyanidem.

9. Nakreslete struktury následujících sloučenin.

- |                                |                   |
|--------------------------------|-------------------|
| a) 2-chlorpropoxid sodný       | b) octan vápenatý |
| c) isopropyl-acetát            | d) ethy-formiát   |
| e) fenyl-benzoát               | f) benzonitril    |
| g) anhydrid kyseliny propanové | h) $m$ -toluamid  |
| i) 4-chlorbutanoylchlorid      | j) formylfluorid  |

10. Napište všechny kroky Fischerovi esterifikace kyseliny benzoové methanolem.

11. napište rovnice reakcí ethyl-benzoátu

- a) s horkým vodným roztokem NaOH  
 b) se čpavkem  
 c) se dvěma ekvivalenty  $n$ -propylmagnesiumchloridu  
 d) se dvěma ekvivalenty  $\text{LiAlH}_4$

12. Napište reakční mechanismy

a) hydrolýzy  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$

b) amonolýzy  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$

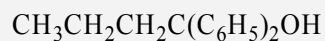
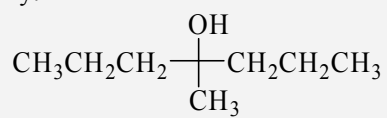
13. Vysvětlete rozdílnou reaktivitu níže uvedených sloučenin k nukleofilům.

a) Esterů a ketonů.

b) Proč acylchlorid reaktivnější než anhydrid stejné karboxylové kyseliny.

c) Proč je benzoylchlorid méně reaktivní než cyklohexylkarboxylchlorid.

14. navrhnete z jakých Grignardových činidel a esterů by bylo možné připravit níže uvedené sloučeniny:



15. Napište rovnice níže uvedené procesy:

a) hydrolýza acetylchloridu

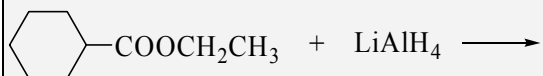
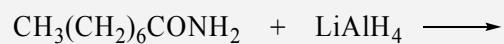
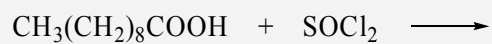
b) reakce benzoylchloridu s methanolem

c) esterifikace 1-pentanolu anhydridem kyseliny octové

d) aminolýza 4-brombutanoylchloridu

e) Fischerova esterifikace kyseliny valerové ethanolem

16. Dokončete níže uvedené reakce:



17. Nakreslete rezonanční struktury propanamidu a označte atomy, které budou ležet v jedné rovině.

18. na základě různé relativní reaktivity ketonů a esterů vůči nukleofilům rozhodněte, který z produktů vznikne:

