

Studijní materiál k organickým úlohám 55. ročníku ChO kat. A

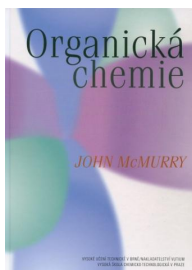
Jaromír Literák (literak@chemi.muni.cz)

V úlohách letošního ročníku se budete potkávat především s reakcemi karbonylových sloučenin a aminů. To však není vyčerpávající charakteristika toho, co vás čeká a na co byste se měli připravit. Velký důraz bude kladen na schopnost „číst“ strukturní vzorce a umění aplikovat mechanismy známých reakcí na různě složité molekuly. Pomocí několika reakcí budete různě skládat a rozkládat molekuly. Jedná se o dovednosti, které potřebuje každý chemik, který se chce vážněji zabývat organickou chemií. Abyste úlohy úspěšně zvládli, naučte se bezchybně používat formalismus popisu vazebných změn (posunů elektronových párů a elektronů) v jednotlivých krocích organických reakcí pomocí šipek. Počet typů reakcí, se kterými se potkáte v tomto ročníku, nebude velký, reakce se však budou různě proplétat a kombinovat. Také byste měli být schopni navrhnout mechanismus, kterým lze smysluplně vysvětlit vznik produktu z daných výchozích látek. Tyto přeměny budou však zahrnovat kroky, které se vyskytují i v mechanismech reakcí, k jejichž osvojení jste vedeni. Při přípravě se zaměřte především na tyto reakce:

- Enolizace karbonylových sloučenin. Způsoby generování kinetických a termodynamických enolů a enolátů.
- Reakce enolů/enolátů s elektrofilny – halogeny, alkylačními činidly a sloučeninami s aktivovanými dvojnými vazbami.
- Aldolové reakce a kondenzace. Zkřížené a řízené aldolové reakce
- Mannichova reakce.
- Michaelovy adice.
- Robinsonova anelace.
- Hofmannovo odbourávání kvarterních amoniových hydroxidů.
- Reakce karbonylových sloučenin s aminy za vzniku iminů a enaminů. Reakce enaminů s různými elektrofilny (Storkova reakce).
- Redukce karbonylových sloučenin a karboxylových kyselin. Reduktivní aminace a její využití v syntéze aminů.
- Metody přípravy aminů a kvarterních amoniových solí. Reakce aminů s epoxidy. Alkylace aminů.

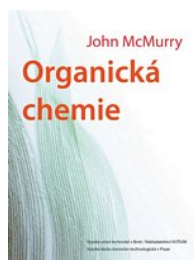
Samozřejmě je pak znalost použití a psaní mezomerních (rezonančních) struktur.

Doporučená literatura:



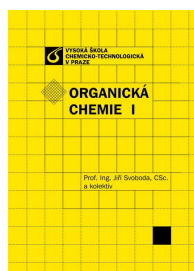
McMurry, John: Organická chemie. 1. vyd. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Nakladatelství VUTIUM, 2007. ISBN 978-80-214-3291-8.

Strany 598–601, 648–654, 672–715, 820–835, 854–880, 890–891, 903–909 a 912–914.



McMurry, John: **Organická chemie. 1. vyd. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Nakladatelství VUTIUM, 2015. ISBN 978-80-214-4769-1.**

Strany 535–538, 580–585, 605–644, 745–756, 775–798, 807, 818–822, 826–828.



Svoboda, Jiří a kol.: **Organická chemie I. 1. vyd. Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Praha 2005. ISBN 80-7080-561-7.**

Strany 216–218, 221–252, 264, 287 a 298–301.

Dostupné na internetu:

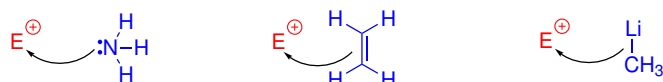
147.33.74.135/knihy/uid.isbn-80-7080-561-7/pages-pdf/obsah.html

Psaní mechanismů organických reakcí

Mechanismus chemické reakce je sled elementárních chemických reakcí, ze kterých se skládá chemická přeměna výchozích látek na produkty. Pro organickou chemii je charakteristická velká strukturní pestrost sloučenin a velký počet organických reakcí, které většinou nesou jména svých objevitelů. Důležitým rysem organických reakcí je, že jsou sledem relativně malého počtu **jednoduchých** reakčních kroků a teprve jejich kombinace dává vzniknout celé škále organických reakcí. Přijetí tohoto pohledu velice usnadňuje pochopení na první pohled složitých organických reakcí a také umožňuje s velkou pravděpodobností předpovídat jejich průběh a produkty nebo naopak odhadnout strukturu výchozích látek. **Mechanismus chemické reakce musí být potvrzen experimentálně, nelze jej vytvořit na papíře.**

Dominantní část organických reakcí probíhá polárním mechanismem. Můžeme si představit, že zahrnují pohyb elektronové hustoty z místa jejího přebytku do místa s elektronovým zředěním. Jedná se o zjednodušení, které však velmi dobře funguje.

Molekula nebo atom, který je zdrojem elektronů, se nazývá **nukleofil**, molekula nebo atom, který vykazuje nedostatek elektronové hustoty, se nazývá **elektrofil**. Reagující části molekul a způsob jejich interakce můžeme proto často odhadnout z rozložení elektronové hustoty v molekule. Nukleofil nemusí nést pouze nevázaný elektronový pár, zdrojem elektronového páru může být také π nebo σ vazba. Elektrofil nese prázdný orbital.





K popisu vazebných změn se v současné literatuře používá formalismus, zavedený Robinsonem, kdy se zahnutou šipkou popisuje posun elektronové hustoty.

Doporučení pro psaní mechanismů organických reakcí

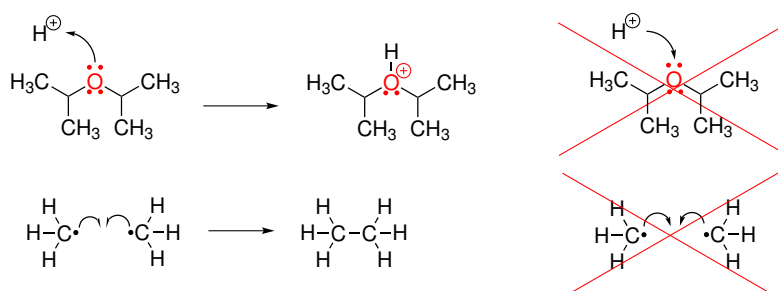
1. V zápisu mechanismů se setkáváme s šípkami, které nesmíme zaměňovat

- \longrightarrow Reakční šipka, přechod od reaktantů k produktům.
- \rightleftharpoons Rovnovážná šipka, označení zvrtné reakce.
- \longleftrightarrow Šipka oddělující rezonanční struktury.
- \Rightarrow Šipka označující výchozí látku(y) při retrosyntetické analýze – nalevo od šipky je cílová molekula a napravo jsou výchozí látky, které jedním nebo více reakčními kroky můžeme přeměnit na cílovou molekulu.

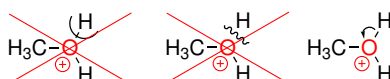
2. Pohyb elektronů v zápise mechanismu označujeme pomocí zahnutých šipek

-  pohyb elektronového páru
-  pohyb jednoho elektronu

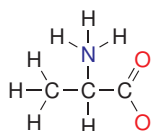
Tyto šipky používáme pouze k označení pohybu elektronů, **nesmíme je použít ke znázornění pohybu atomů!**



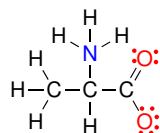
Značky, ze kterých není patrný pohyb elektronů při reakci, se snažte nahrazovat zahnutými šípkami



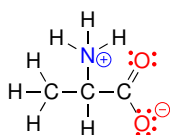
3. **Postup při doplňování volných elektronových párů a formálních nábojů.** Následující postup je použitelný pro sloučeniny, které obsahují prvky druhé periody, což jsou prvky obvykle tvořící organické látky. Tyto atomy musejí respektovat oktetové pravidlo.



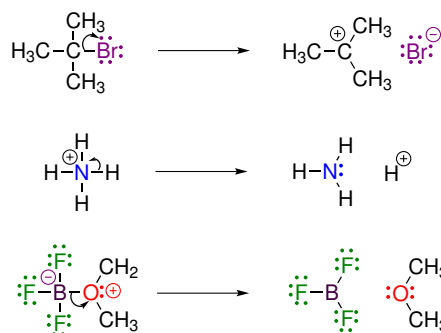
(a) **Doplnění nevazebných elektronových párů, aby došlo k dosažení elektronového oktetu.** Při počítání valenčních elektronů, které atom obklopují, započítáváme všechny vazebné i nevazebné elektronové páry.



- (b) **Doplnění formálních nábojů.** Při určování velikosti formálního náboje, který atom nese, musíme nejdříve spočítat, kolik elektronů atomu patří. Nevazebné elektrony patří zcela danému atomu, z elektronového páru, který tvoří kovalentní vazbu k dalšímu atomu, započítáváme polovinu. Následně součet srovnáme s počtem elektronů, které má ve valenční vrstvě neutrální atom (atom vodíku 1, atom uhlíku 4, atom dusíku 5 a atom kyslíku jich má 6). Rozdíl těchto dvou čísel určuje velikost náboje. Pokud atomu ve sloučenině elektrony chybějí, náboj má kladné znaménko, pokud je naopak vyšší, náboj je záporný.

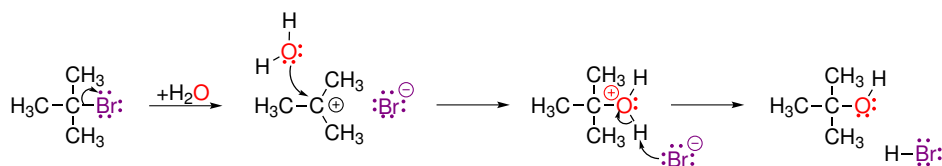


Změnu velikosti formálního náboje během reakce, kdy na atomu dochází k vazebným změnám, lze odvodit ze směru pohybu elektronového páru/elektronu:

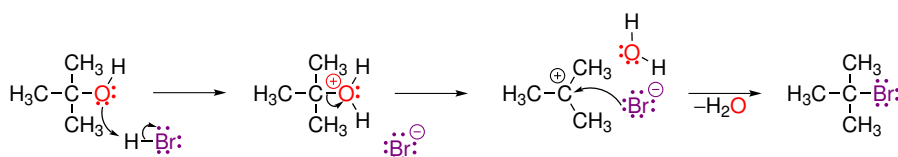


4. Při psaní mechanismů zvrtných reakcí můžeme využít **principu mikroskopické reverzibility** – zvrtná reakce probíhá přes naprosto stejné meziprodukty a stejné jsou i vazebné změny, jen se obrací jejich pořadí a opačný je také směr pohybu elektronové hustoty.

Přímá reakce:



Zpětná reakce:

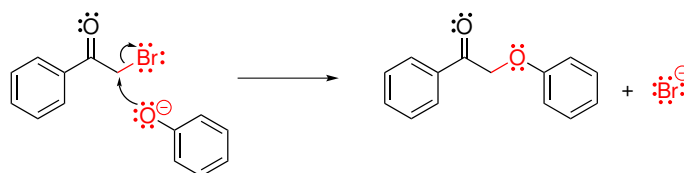


5. Pokud známe mechanismus reakce, strukturu produktu jednoduše odvodíme provedením vazebných změn znázorněných zahnutými šipkami. Mechanismus každé reakce je spojen s určitými charakteristickými „vzory“ posunů elektronových párů a elektronů.

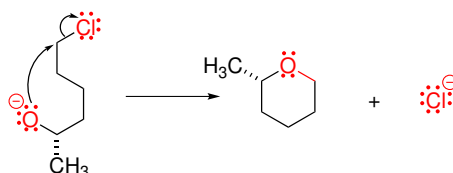
Jako příklad si můžeme uvést nukleofilní substituci probíhající mechanismem S_N2 . Atom bromu vázaný k sp^3 hybridizovanému atomu uhlíku, který není stericky stíněný, je ideální odstupující skupinou v bimolekulární nukleofilní substituci. Nukleofilem je zde hydroxidový anion. Schéma ukazuje posuny elektronových párů spojené s tímto mechanismem.



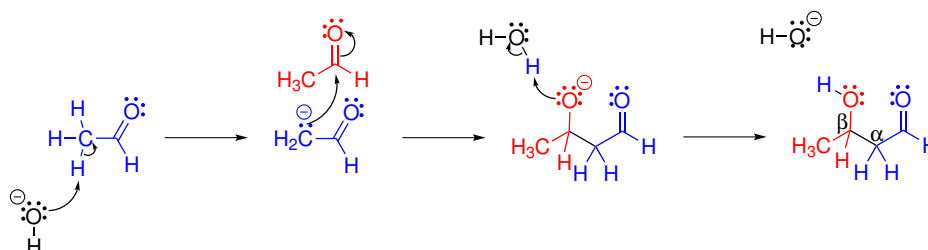
Stejným mechanismem reaguje fenoxidový anion (nukleofil) s fenacylbromidem. Aplikujeme stejný vzor posunů elektronových párů, všechny ostatní vazby zůstávají nedotčeny. Provedením změn odvodíme strukturu produktů.



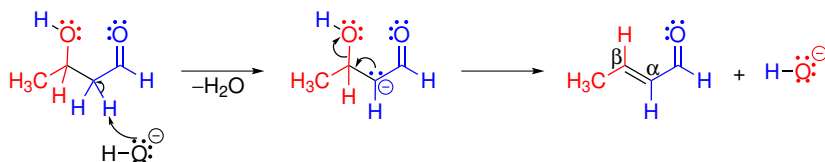
Jako S_N2 probíhá i následující intramolekulární nukleofilní substituce. Logika vede k tomu, že vzniká šestičlenný heterocyclus a že dochází k zachování konfigurace na centru chiralitě (vazba mezi kyslíkem a uhlíkem nezaniká).



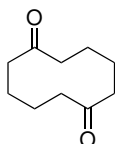
Složitějším příkladem může být aldolová reakce a kondenzace dvou karbonylových sloučenin. Následující schéma ukazuje mechanismus aldolizace (aldolové reakce) acetaldehydu v bazickém prostředí. Produktem reakce je aldol, obecně karbonylová sloučenina s -OH skupinou v β -pozici.



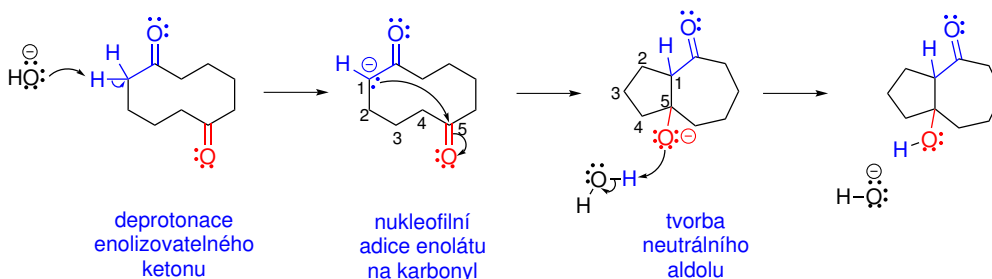
Reakce může pokračovat dále. Může dojít k eliminaci vody mechanismem $E1cB$. Reakcí vzniká α,β -nenasyčená karbonylová sloučenina. Tím reakce končí jako aldolová kondenzace (spojení dvou molekul za odštěpení malé molekuly, zde vody).



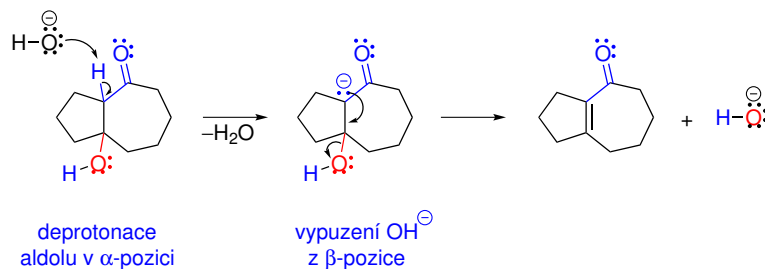
Následující látka podléhá v bazickém prostředí intramolekulární aldolové reakci následované eliminací vody.



Jaká je struktura produktu? Aplikujeme stejnou sekvenci vazebných změn v souladu s mechanismem reakce.

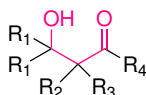


Následně proběhne eliminace mechanismem E1cB.

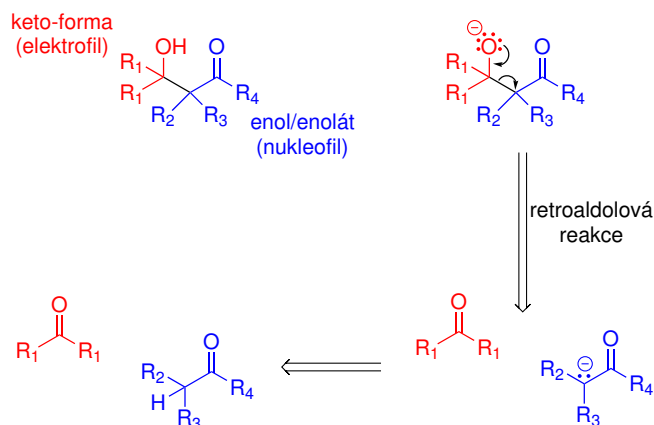


Pokud budete řešit úlohy letošního ročníku, případně budete v budoucnu studovat chemii na vysoké škole, budete muset občas vymyslet, jak a z čeho poskládat určitou molekulu. Zkusme vyjít z předpokladu, že známe reakci, kterou využijeme (a známe její mechanismus) k syntéze, a řešíme jen otázku, z čeho ji vyrobíme. Opět můžeme využít šipky popisující vazebné změny.

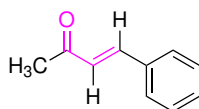
Pokud bychom řešili otázku, jak a z čeho připravit následující molekulu, můžeme si všimnout přítomnosti $-\text{OH}$ skupiny v β -pozici vůči karbonylu, což by mohlo naznačovat, že látku můžeme připravit aldolovou reakcí.



Atom uhlíku nesoucí -OH skupinu a další skupiny z něj vycházející pocházejí z elektrofilu – karbonylové sloučeniny v keto-formě. Zbytek molekuly až po α -atom uhlíku pochází z enolu/enolátu. Při rozkladu můžeme obrátit mechanismus aldolizace a provést retroaldolovou reakci. Prvním krokem je deprotonace -OH skupiny, pak dochází k fragmentaci a protonaci enolátu.

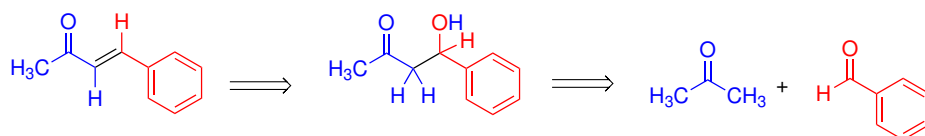


Následující α,β -nenасыený keton může být připraven aldolovou kondenzací.

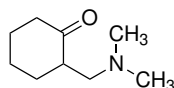


β -Atom uhlíku sloučeniny a z něj vycházející zbytky byly součástí elektrofilu, zbytek pochází z enolu/enolátu. Dvojná vazba vzniká eliminací molekuly vody z aldolu, z β -atomu uhlíku odchází -OH skupina, z α -atomu uhlíku odchází proton. Opačná reakce je svou podstatou 1,4-adicí vody na tuto aktivovanou dvojnou vazbu. Dále molekulu můžeme rozložit ve smyslu retroaldolové reakce.

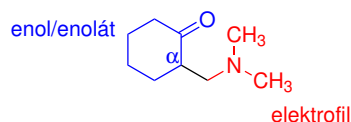
Produkt tedy připravíme zkříženou aldolovou kondenzací acetonu a benzaldehydu, jak ukazuje následující retrosyntetické schéma.



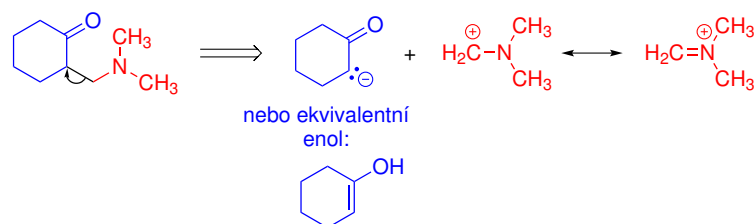
V následující molekule si můžeme všimnout, že v α -pozici vůči karbonylu je přítomna dimethylaminomethylová skupina.



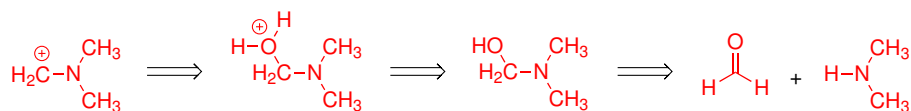
Enolizovatelné karbonylové sloučeniny typicky reagují v enol-formě s elektrofilu na α -atomu uhlíku.



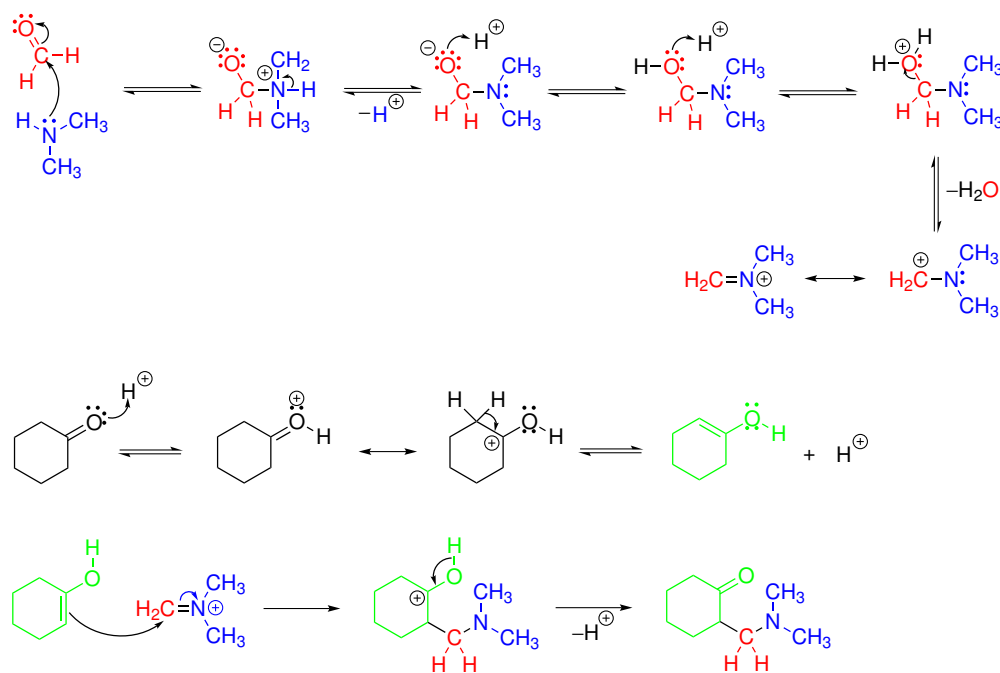
Pokusíme se tedy provést rozklad, heterolýzu vazby mezi α -atomem uhlíku a zbytkem. Jako elektrofil se nám ukáže iminiový kation. Jako nukleofilní složka vychází enolát. Pokud však reakce bude probíhat v kyselém prostředí, je pravděpodobnější, že nukleofilem bude enol místo bazického enolátu. Reaktivita obou molekul je analogická – obě reagují s elektrofilem na α -atomu uhlíku.



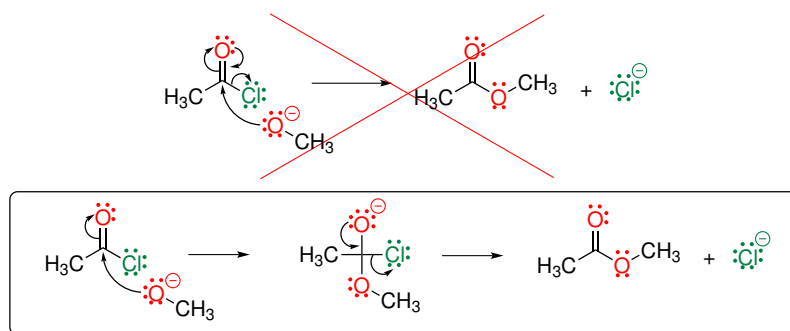
Sůl s uvedeným iminiovým kationtem můžeme koupit, případně jej můžeme připravit kyselé katalyzovanou kondenzací sekundárního aminu (zde dimethylaminu) s neenolizovatelnou karbonylovou sloučeninou (zde formaldehyd). Obecně tyto kationty mohou také vzniknout protonací iminů nebo enaminů.



Reakce je příkladem Mannichovy reakce. Kompletní mechanismus reakce probíhající za kyselé katalýzy:



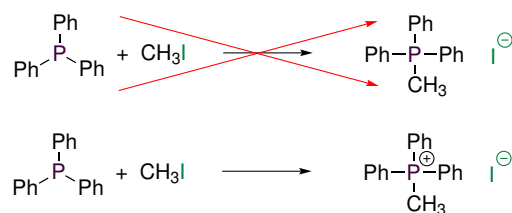
6. Je vhodné, alespoň do získání určité zběhlosti, kreslit reakční mechanismy po elementárních krocích. Přestože je to pracnější, lépe to umožní vyhnout se chybám a v neposlední řadě také pochopit průběh reakce.



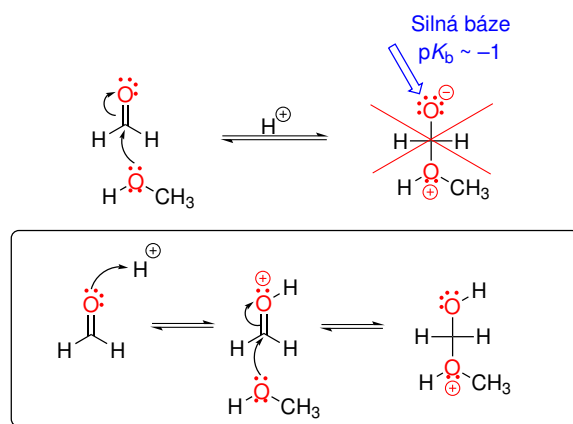
7. U prvků druhé periody nesmí být překročen elektronový oktet! Pokud během reakce hrozí překročení elektronového oktetu na tomto atomu, musí současně některá z vazeb vycházejících z tohoto atomu zaniknout.



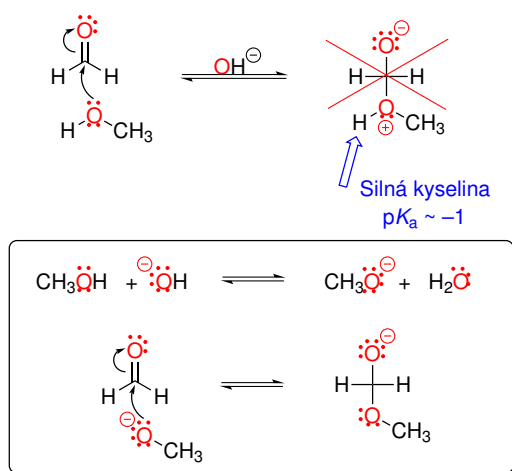
8. V každém kroku chemické reakce dochází k zachování celkového náboje.



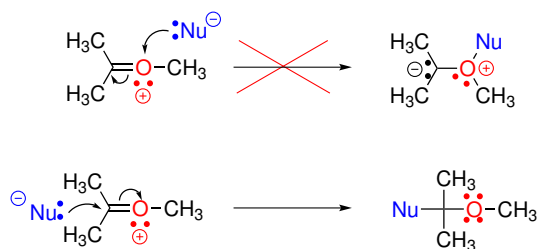
9. Mechanismus reakce probíhající v silně kyselém prostředí nemůže zahrnovat silně bazický meziprodukt. Pokud v reakční směsi nenajdeme vhodný pár elektrofilu a nukleofilu, který by vyhovoval, je vhodné protonovat bazický atom v elektrofilu.



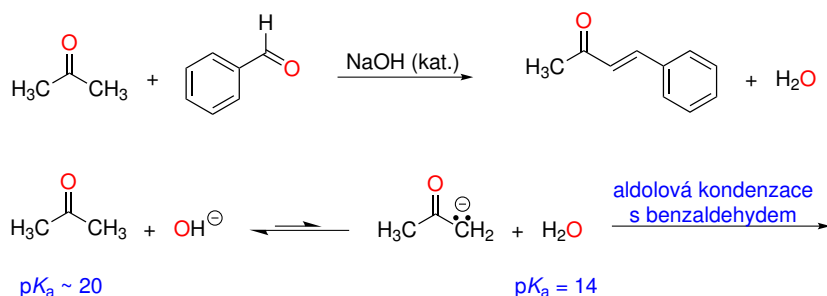
10. Podobně reakce probíhající v silně zásaditém prostředí nemůže probíhat přes silně kyselé meziprodukty. Pokud v reakční směsi nenajdeme vhodný pár elektrofilu a nukleofilu, který by vyhovoval, je vhodné deprotonovat elektronegativní atom v nukleofilu.



11. Kladně nabitý atom nemusí být vždy elektrofilem.

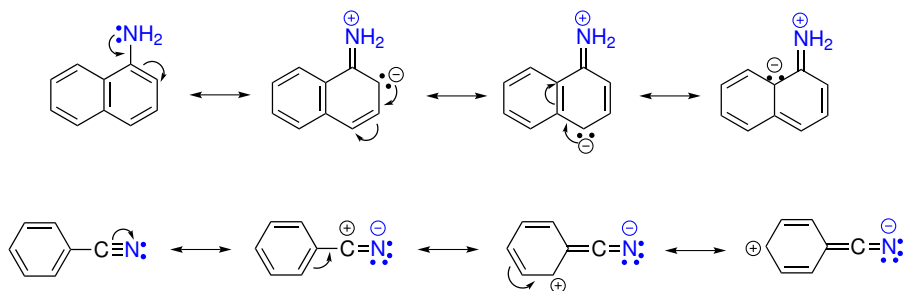


12. I minoritně zastoupený meziprodukt v rovnováze s výchozí látkou může poskytnout hlavní produkt reakce. Podmínkou je, aby jedna z následných reakcí byla nevratná, nebo aby byl produkt vysoce stabilní a jeho vznik by byl preferován termodynamicky. Například aldolová kondenzace acetonu s benzaldehydem za bazické katalýzy zahrnuje acidobazickou rovnováhu acetonu s jeho enolátem, kdy je rovnováha posunuta ve prospěch acetonu. Jedna z následných reakcí enolátu je však nevratná a přispívá tak k neustálému posouvání rovnováhy a odčerpávání acetonu z reakční směsi.



13. Rezonanční (mezomerní) struktury ukazují rozložení elektronové hustoty v konjugovaných π systémech. Je rozumné při odvozování rezonančních struktur začít pohybem

elektronového páru dvojně vazby k elektronegativnímu atomu nebo pohybem elektronového páru od donorního atomu. Při odvozování rezonančních struktur se snažíme postupovat po krocích, vyhýbáme se složitým přesunům elektronové hustoty.



Pamatujte, že rezonanční struktury nejsou existujícími formami molekuly, jedná se pouze **imaginární vzorce** odvozené polarizací elektronové hustoty v konjugovaném π systému. Ani jedna rezonanční struktura plně nevystihuje rozložení elektronové hustoty v molekule, o tom vypovídá až jejich kombinace. S výjimkou některých symetrických molekul také nelze kvantifikovat příspěvek jednotlivých rezonančních struktur k výslednému hybridu, jejich příspěvek lze jen odhadovat na základě kvalitativních úvah.